UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

KARISIA SOUSA BARROS DE LIMA

ESTUDO FITOQUÍMICO DE DUAS ESPÉCIES DE *Hyptis* DO NORDESTE DO BRASIL: *Hyptis carvalhoi* Harley e *Hyptis crassifolia* Mart. ex Benth. E ATIVIDADE ANTICÂNCER DOS COMPOSTOS ISOLADOS

FORTALEZA
2014

KARISIA SOUSA BARROS DE LIMA

ESTUDO FITOQUÍMICO DE DUAS ESPÉCIES DE *Hyptis* DO NORDESTE DO BRASIL: *Hyptis carvalhoi* Harley e *Hyptis crassifolia* Mart. ex Benth. E ATIVIDADE ANTICÂNCER DOS COMPOSTOS ISOLADOS

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-graduação em Química do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Edilberto Rocha Silveira

FORTALEZA
2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências e Tecnologia

L698e Lima, Karisia Sousa Barros de.
Estudo fitoquímico de duas espécies de *Hyptis* do Nordeste do Brasil: *Hyptis carvalhoi* Harley e *Hyptis crassifolia* Mart. ex Benth. e atividade anticâncer dos compostos isolados / Karisia Sousa Barros de Lima. – 2014.
392 f. : il. color., enc. ; 30 cm.'

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2014.
Área de Concentração: Química Orgânica.
Orientação: Prof. Dr. Edilberto Rocha Silveira.

1. Antineoplásicos. 2. Diterpenos de Abietano. 3. Compostos bioativos. I. Título.

CDD 545

KARISIA SOUSA BARROS DE LIMA

ESTUDO FITOQUÍMICO DE DUAS ESPÉCIES DE *Hyptis* DO NORDESTE DO BRASIL: *Hyptis carvalhoi* Harley e *Hyptis crassifolia* Mart. ex Benth E ATIVIDADE ANTICÂNCER DOS COMPOSTOS ISOLADOS

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-graduação em Química do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Aprovada em 28/08/2014

BANCA EXAMINADORA

Dr. Edilberto Rocha Silveira
(Orientador - UFC)

Dr. Angelo da Cunha Pinto
(UFRJ)

Dra. Mary Anne Sousa Lima
(UFC)

Dra. Nilce Viana Gramosa P. de S. Brasil
(UFC)

Dra. Telma Leda Gomes de Lemos
(UFC)

À Deus.

Aos meus pais

Ao meu esposo, Welton.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por tudo que Ele tem proporcionado em minha vida.

Aos meus Pais, Miguel Romelio Barros de Lima (*in memoriam*) e Maria Nomésia Sousa de Lima e minha tia-mãe, Rosa Lopes de Souza, pela dedicação, pelo apoio, pela atenção, pelo carinho e principalmente pelos ensinamentos sempre coerentes e indispensáveis à minha vida.

Ao meu marido, Welton de Souza Silva, pelo seu companheirismo, carinho, atenção e pelo auxílio em todos os momentos de confecção deste trabalho.

Aos meus irmãos, Fabricio Sousa Barros de Lima e Michel Sousa Barros de Lima, que mesmo distantes puderam contribuir com a motivação e o apoio.

Ao meu orientador, Prof. Edilberto Rocha Silveira, pela acolhida, dedicação, amizade, atenção e conhecimento transmitido para o desenvolvimento deste trabalho e principalmente, por todas as críticas e sugestões que foram essenciais para o meu crescimento pessoal e profissional e para o aprimoramento desta tese.

À minha colaboradora e amiga, Profa. Renata Mendonça Araújo, pelo grande incentivo, colaboração, orientação, dedicação e amizade e também por ter me acolhido em seu laboratório na UFRN.

À botânica Profa. Maria Lenise Silva Guedes, do Instituto de Biologia do Departamento de Botânica da Universidade Federal da Bahia, pela identificação botânica das espécies estudadas.

À Profa. Letícia Veras Costa-Lotufo do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, pela realização das atividades citotóxicas, principalmente a aluna Ana Jérsia Araújo do Laboratório de Oncologia Experimental-UFC pelo comprometimento com as análises farmacológicas.

A todos os professores do curso de Pós-Graduação em Química, pelos conhecimentos transmitidos.

A todos os meus colegas de bancada do LAFIPLAM I e II, pelo apoio constante e convivência sempre alegre e divertida.

Aos meus amigos de sempre, em especial a minha amiga irmã Thiciana da Silva Souza, por tudo que eles representam na minha vida, pelos incentivos e momentos de descontração.

As minhas amigas e companheiras Patrícia Coelho do Nascimento e Nayara Coriolano, por todos os momentos que passamos juntas, apoiando e incentivando umas às outras.

Aos colegas de turma, pelas reflexões, críticas e sugestões recebidas.

Aos funcionários do departamento pelos serviços prestados.

Ao CNPq pela bolsa de doutorado.

Ao CNPq, CAPES, FUNCAP, PRONEX, pelo apoio financeiro.

A todos que direta ou indiretamente auxiliaram na conclusão deste trabalho.

RESUMO

Este trabalho descreve a investigação fitoquímica de dois espécimes de Hyptis: *H. carvalhoi* Harley e *H. crassifolia* Mart. ex Benth. O objetivo é investigar plantas do gênero *Hyptis* do Nordeste do Brasil, na busca por compostos bioativos, principalmente com atividade anticâncer. A prospecção química relativa às duas espécies resultou no isolamento de 10 substâncias para *H. crassifolia* e 12 substâncias para *H. carvalhoi*. Do extrato etanólico das raízes de *H. crassifolia* foram isolados nove diterpenos e o triterpeno conhecido como ácido betulínico. Dos nove diterpenos, quatro são abietanos: 12-hidroxi-8,11,13-abietatrieno, 12-hidroxi-8,11,13-abietatrien-7-ona, 11,12,15-tri-hidroxi-8,11,13-abietatrien-7-ona e 6α,11,12,15-tetra-hidroxi-8,11,13-abietatrien-7-ona, dos quais a 11,12,15-tri-hidroxi-8,11,13-abietatrien-7-ona está sendo relatada pela primeira vez como um novo diterpeno abietano natural e a 6α,11,12,15-tetra-hidroxi-8,11,13-abietatrien-7-ona é inédita na literatura. Três apresentam esqueletos abietanos rearranjados: 11,12,14,16-tetra-hidroxi-17$(15\rightarrow16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-ona, 11,12,16-tri-hidroxi-17$(15\rightarrow16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-ona e (16S)-12,16-*epoxi*-11,14-di-hidroxi-17$(15\rightarrow16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-ona, sendo a 11,12,16-tri-hidroxi-17$(15\rightarrow16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-ona inédita, e para a (16S)-12,16-*epoxi*-11,14-di-hidroxi-17$(15\rightarrow16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-ona está se propondo uma revisão dos dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C relatados na literatura. Foram isolados também dois diterpenos labdanos conhecidos: óxido de 11β-hidroximanoila e óxido de 11-oxomanoila. Do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi* foram isolados dez diterpenos, uma substância de biossíntese mista, denominada de 3β-[4'-acetoxiangeloiloxi]-tremetona, ainda não relatada na família Lamiaceae e o ácido betulínico, marcador quimiotaxonômico no gênero *Hyptis*. Dos dez diterpenos, cinco são abietanos: 12-hidroxi-8,11,13-abietatrien-20-al, 8,11,13-abietatrien-12,20-diol, ácido 11-hidroxi-12-metoxi-8,11,13-abietatrien-10-óico, ácido 12-hidroxi-8,11,13-abietatrien-10-óico e 12-hidroxi-8,11,13-abietatrieno, um *nor*-diterpeno, com esqueleto 20-*nor*-icetexano inédito, denominado 8(7),10(7)-diepoxi-12-hidroxi-20-*nor*-8,11,13-abietatrieno, um diterpeno pimarano, o 11-cetosandaracopimar-15-en-8β-ol, inédito na família Lamiaceae e três tanshinonas: 7β-hidroxi-11,14-dioxoabieta-8,13-dieno, 7,12-di-hidroxi-8,12-abietadien-11,14-di-oxo-20-al e 7α-hidroxi-11,14-dioxoabieta-8,13-dieno, sendo a última inédita na literatura. Todos os compostos foram isolados utilizando sucessivos fracionamentos cromatográficos, incluindo CLAE e a determinação estrutural foi realizada

através de técnicas espectroscópicas como EMAR, IV, RMN de ^{1}H e ^{13}C, incluindo sequências de pulsos uni e bidimensionais, e comparação com dados descritos na literatura. Dentre os compostos isolados, dezoito foram testados com relação a inibição do crescimento celular de quatro linhagens de células humanas cancerígenas e dez mostraram atividade. Dos compostos isolados de *H. crassifolia* o 12-hidroxi-8,11,13-abietatrieno e a 11,12,14,16-tetra-hidroxi-17$(15 \rightarrow 16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-ona apresentaram atividade citotóxica moderada, enquanto a 12-hidroxi-8,11,13-abietatrien-7-ona apresentou uma atividade citotóxica moderada, porém seletiva contra células tumorais leucêmicas. Dos compostos isolados de *H. carvalhoi* todos os diterpenos apresentaram atividade citotóxica, mas a 7,12-di-hidroxi-8,12-abietadien-11,14-di-oxo-20-al, após 72 horas de incubação, apresentou valores de CI_{50} que variaram de 3,91 a 32,01 μM em células tumorais de cólon (HCT-116) e leucêmicas (HL-60), respectivamente. O seu possível mecanismo de ação, foi então estudado.

Palavras-chave: Hyptis crassifolia. *Hyptis carvalhoi*. Diterpenos abietanos. Atividade anticâncer.

ABSTRACT

This work describes the phytochemical investigation of two specimens of *Hyptis*: *H. carvalhoi* Harley and *H. crassifolia* Mart. ex Benth., whose purpose is to investigate northeastern Brazil plants of the *Hyptis* genus, in the search for bioactive compounds, especially with anticancer activity. The chemical analysis of both species resulted in the isolation and characterization of 10 substances for *H. crassifolia* and 12 substances for *H. carvalhoi*. Of the ethanol extract from roots of *H. crassifolia* were isolated nine diterpenes and the known triterpene betulinic acid. Of the nine diterpenes, four are abietanes: 12-hydroxy-8,11,13-abietatriene, 12-hydroxy-8,11,13-abietatrie-7-one, 11,12,15-tri-hydroxy-8,11,13-abietatrien-7-one and 6*α*,11,12,15-tetra-hydroxy-8,11,13-abietatrien-7-one, from which 11,12,15-tri-hydroxy-8,11,13-abietatrien-7-one is being reported for the first time in the literature as a new natural abietane diterpene and the 6*α*,11,12,15-tetra-hydroxy-8,11,13-abietatrien-7-one is unknow. Three have rearranged abietanes skeletons: 11,12,14,16-tetra-hydroxy-17$(15 \rightarrow 16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-one, 11,12,16-tri-hydroxy-17$(15 \rightarrow 16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-one and (16*S*)-12,16-*epoxy*-11,14-di-hydroxy-17$(15 \rightarrow 16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-one, from which the 11,12,16-tri-hydroxy-17$(15 \rightarrow 16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-one is unknown, and to the (16*S*)-12,16-*epoxy*-11,14-di-hydroxy-17$(15 \rightarrow 16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-one is proposed a revision of the ^{1}H and ^{13}C NMR data previously reported in the literature. Two known labdane diterpenes: 11-oxomanoyl oxide and 11*β*-hydroxymanoyl oxide were also isolated. From the hexane extract of the roots of *H. carvalhoi* were isolated ten diterpenes, one compound from a mixed biosynthesis, 3*β*-[4'-acetoxyangeloiloxy]-tremetone, not yet reported for the Lamiaceae, and betulinic acid, a chemotaxonomic marker for the genus *Hyptis*. Of the ten diterpenes, five are abietane: 12-hydroxy-8,11,13-abietatrien-20-al, 8,11,13-abietatrien-12,20-diol, 11-hydroxy-12-metoxy-8,11,13-abietatrien-10-oic acid, 12-hydroxy-8,11,13-abietatrien-10-oic acid and 12-hydroxy-8,11,13-abietatriene, an unknown *nor*-diterpene, with a 20-*nor*-icetexane skeleton identified as 8(7),10(7)-di-epoxy-12-hydroxy-20-*nor*-8,11,13-abietatriene, a pimarane diterpene, 11-ketosandaracopimar-15-en-8*β*-ol, unknow in the Lamiaceae and three tanshinones: 7*β*-hydroxy-11,14-di-oxoabieta-8,13-diene, 7,12-di-hydroxy-8,12-abietadien-11,14-di-oxo-20-al and 7*α*-hydroxy-11,14-dioxoabieta-8,13-diene, from which the last is unknown. All compounds were isolated using successive chromatographic purification steps, including

HPLC, and structural determination was performed by mean of spectroscopic techniques such as HRMS, IR, ^{1}H and ^{13}C NMR, including uni and bidimensional pulse sequences, and comparison with data from the literature. Among the isolated compounds, eighteen have been tested for cell-growth inhibition activity against several human cancer cell lines, and ten showed activity. From the compounds isolated from *H. crassifolia*, 12-hydroxy-8,11,13-abietatriene and 11,12,14,16-tetra-hydroxy-17$(15 \rightarrow 16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-one showed a moderate cytotoxic activity, while 12-hydroxy-8,11,13-abietatrie-7-one exhibited a moderate, but selective activity against leukemia cell line. All diterpenes isolated from *H. carvalhoi* exhibited cytotoxic activity, but 7,12-di-hydroxy-8,12-abietadien-11,14-di-oxo-20-al, after 72 hours of incubation, showed IC_{50} values ranging from 3.91 to 32.01 μM in colon tumor (HCT-116) and leukemic (HL-60) cells, respectively. Its possible mechanism of action was then studied.

Keywords: *Hyptis crassifolia*. *Hyptis carvalhoi*. Abietane diterpenes. Anti-cancer activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estruturas de fármacos produzidos a partir de produtos naturais 31
Figura 2 – Comparação dos tipos de organismos como fontes de novos compostos nos anos de 2001 (Total de 1142 novos compostos) e 2010 (Total de 1369 novos compostos) 32
Figura 3 – Número de compostos, obtidos de produtos naturais, aprovados para utilização clínica para diversas doenças entre os anos de 1981 e 2010. 33
Figura 4 – Estruturas moleculares dos esqueletos básicos dos diterpenos 34
Figura 5 – Prancha revelando as características botânicas da família Lamiaceae..... 41
Figura 6 – Fotos de *Hyptis carvalhoi* Harley; (A) detalhe da planta em seu habitat natural; (B) detalhe para as folhas e inflorescências; (C) destaque para as inflorescências. 44
Figura 7 – Fotos de *Hyptis crassifolia* Mart. ex Benth; (A) detalhe da planta em seu habitat natural; (B) detalhe para as folhas e inflorescências; (C) destaque para as inflorescências..... 44
Figura 8 – Distribuição por gênero dos diterpenos abietanos isolados de Lamiaceae entre 2003-2013. 46
Figura 9 – Subestruturas de HCRE-1, mostrando os deslocamentos químicos de RMN de ^{1}H e o acoplamento escalar entre eles, observados no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY (setas duplas). 132
Figura 10 – Esqueleto básico de um diterpeno abietano (A) e sua estrutura em 3D (B). 133
Figura 11 – Subestruturas mostrando os deslocamentos químicos de RMN ^{1}H e suas correlações à longa distância (^{2}J, ^{3}J) observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC para HCRE-1. 133
Figura 12 – Subestruturas mostrando os deslocamentos químicos de RMN de ^{1}H e suas correlações à longa distância (^{2}J, ^{3}J) observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC para HCRE-1. 134
Figura 13 – Estrutura de HCRE-1. 134
Figura 14 – Espectro de IV-TF de HCRE-1. 137
Figura 15 – Espectro de EMAR-APCI (modo positivo) de HCRE-1..... 137
Figura 16 – Espectro de RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) de HCRE-1. 138
Figura 17 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) de HCRE-1. 138
Figura 18 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) de HCRE-1. 139
Figura 19 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-1. 139
Figura 20 – Expansão do espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-1. 140
Figura 21 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCRE-1. 140
Figura 22 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-1. 141
Figura 23 – Expansão do espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-1. 141
Figura 24 – Subestruturas de HCRE-2, mostrando os deslocamentos químicos de RMN de ^{1}H e o acoplamento escalar entre eles, observados no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY (setas duplas). 143

Figura 25 – Estruturas mostrando as principais correlações à longa distância (^2J, ^3J) observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC de HCRE-2. 144
Figura 26 – Estrutura de HCRE-2 144
Figura 27 – Espectro de IV-TF de HCRE-2 146
Figura 28 – Espectros de EMAR-APCI no modo positivo (A) e modo negativo (B) de HCRE-2. 146
Figura 29 – Espectro de RMN de ^{1}H (Pyr-d_5, 500 MHz) de HCRE-2. 147
Figura 30 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H (Pyr-d_5, 500 MHz) de HCRE-2. 147
Figura 31 – Espectro de RMN de ^{13}C (Pyr-d_5, 125 MHz) CPD (A) e DEPT 135° (B) de HCRE-2. 148
Figura 32 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (Pyr-d_5, 125 MHz) CPD (A) e DEPT 135° (B) de HCRE-2. 148
Figura 33 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY (Pyr-d_5, 500 x 500 MHz) de HCRE-2. 149
Figura 34 – Expansão do espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY (Pyr-d_5, 500 x 500 MHz) de HCRE-2. 149
Figura 35 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC (Pyr-d_5, 500 x 125 MHz) de HCRE-2. 150
Figura 36 – Expansão do espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC (Pyr-d_5, 500 x 125 MHz) de HCRE-2. 150
Figura 37 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC (Pyr-d_5, 500 x 125 MHz) de HCRE-2. 151
Figura 38 – Expansões do espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC (Pyr-d_5, 500 x 125 MHz) de HCRE-2. 151
Figura 39 – Estrutura mostrando as principais correlações à longa distância (^2J, ^3J) observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC de HCRE-3. 153
Figura 40 – Estrutura de HCRE-3 153
Figura 41 – Espectro de IV-TF de HCRE-3 155
Figura 42 – Espectro de EMAR-ESI (modo positivo) de HCRE-3. 155
Figura 43 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCRE-3. 156
Figura 44 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCRE-3. 156
Figura 45 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCRE-3. 157
Figura 46 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135° ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCRE-3. 157
Figura 47 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCRE-3. 158
Figura 48 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-3. 158
Figura 49 – Expansão do espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-3. 159
Figura 50 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-3. 159
Figura 51 – Expansão do espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-3. 160
Figura 52 – Estrutura mostrando as principais correlações à longa distância (^2J, ^3J) observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC de HCRE-4. 162
Figura 53 – Estrutura de HCRE-4 162
Figura 54 – Espectro de IV-TF de HCRE-4. 164
Figura 55 – Espectro de EMAR-ESI (modo positivo) de HCRE-4. 164

Figura 56 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCRE-4.....165
Figura 57 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCRE-4.....165
Figura 58 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCRE-4.....166
Figura 59 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135° ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCRE-4.....166
Figura 60 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCRE-4. 167
Figura 61 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-4. 167
Figura 62 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-4. 168
Figura 63 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-4. ...168
Figura 64 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-4. 169
Figura 65 – Subestruturas de HCRE-5, mostrando os deslocamentos químicos de RMN ^{1}H e o acoplamento escalar entre eles, observados no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY (setas duplas). 171
Figura 66 – Subestruturas I e II de HCRE-5, mostrando as correlações à longa distância (^{2}J, ^{3}J) observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC. 172
Figura 67 – Estrutura de HCRE-5 172
Figura 68 – Espectro de IV-TF de HCRE-5. 174
Figura 69 – Espectro de EMAR-ESI (modo negativo) de HCRE-5. 174
Figura 70 – Espectro de RMN de ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) de HCRE-5.....175
Figura 71 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) de HCRE-5.....175
Figura 72 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD (CD_3OD, 125 MHz) de HCRE-5.....176
Figura 73 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY (CD_3OD, 500 x 500 MHz) de HCRE-5. ...176
Figura 74 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC (CD_3OD, 500 x 125 MHz) de HCRE-5. ..177
Figura 75 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (CD_3OD, 500 x 125 MHz) de HCRE-5. .177
Figura 76 – Subestruturas I e II de HCRE-6, mostrando as principais correlações à longa distância (^{2}J, ^{3}J) observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC. 179
Figura 77 – Estrutura de HCRE-6 180
Figura 78 – Espectro de IV-TF de HCRE-6 182
Figura 79 – Espectro de EMAR-ESI (modo positivo) de HCRE-6. 182
Figura 80 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCRE-6. 183
Figura 81 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCRE-6. 183
Figura 82 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCRE-6. 184
Figura 83 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135° ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCRE-6. 184
Figura 84 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCRE-6. 185
Figura 85 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-6. 185
Figura 86 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-6. 186
Figura 87 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-6. ...186
Figura 88 – Subestruturas I e II de HCRE-7, mostrando as principais correlações à longa distância (^{2}J, ^{3}J) observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC. 188
Figura 89 – Estrutura de HCRE-7 189

Figura 90 – Espectro de IV-TF de HCRE-7. 191
Figura 91 – Espectro de EMAR-APCI (modo positivo, A; modo negativo, B) de HCRE-7. 191
Figura 92 – Espectro de RMN de ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) de HCRE-7. 192
Figura 93 – Expansão (δ_H 2,1-5,3) do espectro de RMN de ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) de HCRE-7. 192
Figura 94 – Expansão (δ_H 0,7-2,9) do espectro de RMN de ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) de HCRE-7. 193
Figura 95 – Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD, 125 MHz) de HCRE-7. 193
Figura 96 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC (CD_3OD, 300 x 75 MHz) de HCRE-7. 194
Figura 97 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC (δ_H 0,8-1,9 x δ_C 17-44) de HCRE-7. 194
Figura 98 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (CD_3OD, 300 x 75 MHz) de HCRE-7. ... 195
Figura 99 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (δ_H 0,8-1,9 x δ_C 15-86) de HCRE-7. 195
Figura 100 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (δ_H 2,4-3,4 x δ_C 109-210) de HCRE-7. 196
Figura 101 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCRE-7. 196
Figura 102 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCRE-7. 197
Figura 103 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) CPD (**A**) e DEPT 135° (**B**) de HCRE-7. 197
Figura 104 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-7. 198
Figura 105 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-7. 198
Figura 106 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-7. ... 199
Figura 107 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (δ_H 0,8-3,6 x δ_C 17-54; A) e (δ_H 1,2-3,6 x δ_C 82-113; B) de HCRE-7. 199
Figura 108 – Estrutura mostrando as principais correlações à longa distância (^{2}J, ^{3}J) observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC de HCRE-8. 201
Figura 109 – Estrutura de HCRE-8 202
Figura 110 – Espectro de IV-TF de HCRE-8. 204
Figura 111 – Espectro de EMAR-ESI (modo positivo) de HCRE-8. 204
Figura 112 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCRE-8. 205
Figura 113 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) CPD (A) e DEPT 135° (B) de HCRE-8. 205
Figura 114 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCRE-8. ... 206
Figura 115 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCRE-8. 206
Figura 116 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-8. 207
Figura 117 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-8. 207
Figura 118 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-8. ... 208

Figura 119 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-8. 208
Figura 120 – Subestruturas mostrando as principais correlações à longa distância (^{2}J, ^{3}J) observadas no RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC para HCRE-9. 210
Figura 121 – Estrutura de HCRE-9 210
Figura 122 – Espectro de IV-TF de HCRE-9. 212
Figura 123 – Espectro de EMAR-ESI (modo negativo) de HCRE-9. 212
Figura 124 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCRE-9. 213
Figura 125 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCRE-9. 213
Figura 126 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCRE-9. 214
Figura 127 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCRE-9. 214
Figura 128 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCRE-9. 215
Figura 129 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-9. 215
Figura 130 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-9. 216
Figura 131 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-9. 216
Figura 132 – Subestruturas mostrando os deslocamentos químicos de RMN de ^{1}H e o acoplamento escalar entre eles, observados no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY de HCH-1. 218
Figura 133 – Estrutura mostrando as principais correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC de HCH-1. 218
Figura 134 – Estrutura de HCH-1. 219
Figura 135 – Estrutura mostrando as correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY. 219
Figura 136 – Espectro de IV-TF de HCH-1. 221
Figura 137 – Espectro de EMAR-ESI no modo positivo (A) e no modo negativo (B) de HCH-1. 221
Figura 138 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-1. 222
Figura 139 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD (**A**) e DEPT 135° (**B**) ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-1. 222
Figura 140 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-1 223
Figura 141 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-1 223
Figura 142 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-1 224
Figura 143 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-1 224
Figura 144 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-1. 225
Figura 145 – Estruturas mostrando as principais correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC de HCH-2. 227
Figura 146 – Estrutura de HCH-2 227
Figura 147 – Espectro de IV-TF de HCH-2. 229
Figura 148 – Espectro de EMAR-APCI de HCH-2. 229

Figura 149 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-2. 230
Figura 150 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-2. 230
Figura 151 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-2. 231
Figura 152 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-2. 231
Figura 153 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-2. 232
Figura 154 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-2. 232
Figura 155 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-2. 233
Figura 156 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-2. 233
Figura 157 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-2. 234
Figura 158 – Principais correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC de HCH-3. 236
Figura 159 – Estrutura de HCH-3 237
Figura 160 – Espectro de IV-TF de HCH-3 239
Figura 161 – Espectro de EMAR-APCI (modo negativo) de HCH-3 239
Figura 162 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCH-3. 240
Figura 163 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCH-3. 240
Figura 164 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCH-3. 241
Figura 165 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-3. 241
Figura 166 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-3. 242
Figura 167 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-3. 242
Figura 168 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-3. 243
Figura 169 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-3. 243
Figura 170 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-3. 244
Figura 171 – Estrutura mostrando as principais correlações à longa distância observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC de HCH-4 246
Figura 172 – Estrutura de HCH-4 246
Figura 173 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-4. 248
Figura 174 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-4. 248
Figura 175 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-4. 249
Figura 176 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135° ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-4. 249
Figura 177 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-4. 250
Figura 178 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-4. 250
Figura 179 – Espectro de 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-4. 251
Figura 180 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-4. 251

Figura 181 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-4. 252
Figura 182 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-4. 252
Figura 183 – Estrutura de HCH-5 254
Figura 184 – Estruturas mostrando as principais correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC para HCH-5. 255
Figura 185 – Estrutura mostrando as principais correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY de HCH-5 255
Figura 186 – Espectro de IV-TF de HCH-5 257
Figura 187 – Espectro de EMAR-APCI (modo negativo) de HCH-5. 257
Figura 188 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCH-5. 258
Figura 189 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCH-5. 258
Figura 190 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-5. 259
Figura 191 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135° ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-5. 259
Figura 192 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-5. 260
Figura 193 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-5. 260
Figura 194 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-5. 261
Figura 195 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-5. 261
Figura 196 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (A) e expansões nas regiões de 1,0-6,5 ppm e de 0,8-2,3 ppm (B) (500 x 75 MHz, $CDCl_3$) de HCH-5. 262
Figura 197 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY (A) e expansões nas regiões de 6,5-4,5 e de 0,5-3,0 ppm (B) de HCH-5 [500 x 500 MHz, $CDCl_3$]. 263
Figura 198 – Estruturas mostrando as principais correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC para HCH-6. 264
Figura 199 – Estrutura de HCH-6 265
Figura 200 – Espectro de IV-TF de HCH-6 267
Figura 201 – Espectro de EMAR-APCI (modo negativo) de HCH-6. 267
Figura 202 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCH-6. 268
Figura 203 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCH-6. 268
Figura 204 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCH-6. 269
Figura 205 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-6. 269
Figura 206 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-6. 270
Figura 207 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-6. 270
Figura 208 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-6. 271
Figura 209 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-6. 271
Figura 210 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-6. 272

Figura 211 – Subestruturas mostrando as principais correlações à longa distância (^2J, ^3J) observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC de HCH-7. 274
Figura 212 – Estruturas de HCH-7 mostrando os principais acoplamentos dipolares observados no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-NOESY. 275
Figura 213 – Estrutura de HCH-7 275
Figura 214 – Espectro de IV-TF de HCH-7 277
Figura 215 – Espectro de EMAR-APCI (modo negativo) de HCH-7. 277
Figura 216 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-7. 278
Figura 217 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-7. 279
Figura 218 – Espectro de RMN de ^{13}C APT ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-7. 279
Figura 219 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-7. 280
Figura 220 – Expansão do espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-7. 280
Figura 221 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-7. 281
Figura 222 – Expansão do espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-7. 281
Figura 223 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) HMBC de HCH-7. 282
Figura 224 – Expansões do espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-7. 282
Figura 225 – Espectros de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-NOESY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-7. . 283
Figura 226 – Subestruturas mostrando as correlações observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY de HCH-8. 285
Figura 227 – Subestruturas mostrando correlações observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC para HCH-8 285
Figura 228 – Subestruturas mostrando correlações observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC para HCH-8 286
Figura 229 – Subestrutura mostrando correlações observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC para HCH-8 286
Figura 230 – Estrutura de HCH-8 e em 3D mostrando as correlações observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-NOESY. 287
Figura 231 – Estrutura do salviasperanol 287
Figura 232 – Estrutura de HCH-8 287
Figura 233 – Espectro de IV-TF de HCH-8 289
Figura 234 – Espectro de EMAR-APCI de HCH-8 289
Figura 235 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-8. 290
Figura 236 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-8. 290
Figura 237 – Espectros de RMN de ^{13}C CPD e DEPT 135º ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-8. 291
Figura 238 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-8. 291
Figura 239 – Expansões do espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-8. 292
Figura 240 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-8. 292

Figura 241 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-8. 293
Figura 242 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-8..... 293
Figura 243 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-8. 294
Figura 244 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY de HCH-8 (A) e expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$ NOESY (B) ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz). 295
Figura 245 – Estrutura de HCH-9 296
Figura 246 – Espectro de RMN de ^{1}H de HCH-9 [300 MHz, $CDCl_3$] 298
Figura 247 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H de HCH-9 [300 MHz, $CDCl_3$] 298
Figura 248 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD e DEPT 135° de HCH-9 [75 MHz, $CDCl_3$] 299
Figura 249 – Estrutura proposta para HCH-10..... 301
Figura 250 – Subestrutura mostrando as principais correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC de HCH-10. 301
Figura 251 – Estrutura de HCH-10 302
Figura 252 – Espectro de IV-TF de HCH-10 304
Figura 253 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCH-10. 304
Figura 254 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCH-10. 305
Figura 255 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-10..... 305
Figura 256 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-10.... 306
Figura 257 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-10..... 306
Figura 258 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-10. .307
Figura 259 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-10..... 307
Figura 260 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-10..... 308
Figura 261 – Estrutura da 6-hidroxitremetona 310
Figura 262 – Estrutura do ácido 4-acetoxi-angelico..... 310
Figura 263 – Subestruturas I, II e III de HCH-11, mostrando as correlações de acordo com o espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC. 311
Figura 264 – Estrutura mostrando (setas duplas) os principais acoplamentos dipolares observados no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY de HCH-11. 311
Figura 265 – Estrutura de HCH-11 312
Figura 266 – Espectro de EMAR-ESI (modo positivo) de HCH-11. 314
Figura 267 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-11. 314
Figura 268 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD (A) e DEPT 135° (B) ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-11. 315
Figura 269 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-11..... 315
Figura 270 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-11..... 316
Figura 271 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-11. .316
Figura 272 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-11. .317

Figura 273 – Estrutura do ácido betulínico 319
Figura 274 – Espectro de IV-TF de HCRE-10 321
Figura 275 – Espectro de RMN de ^{1}H (Pyr-d_5, 300 MHz) de HCRE-10. 321
Figura 276 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H (Pyr-d_5, 300 MHz) de HCRE-10. 322
Figura 277 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD (Pyr-d_5, 75 MHz) de HCRE-10. 322
Figura 278 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C CPD (Pyr-d_5, 75 MHz) de HCRE-10... 323
Figura 279 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135° (Pyr-d_5, 75 MHz) de HCRE-10..... 323
Figura 280 – Espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-10. .. 324
Figura 281 – Expansão do espectro RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-10. 324
Figura 282 – Estruturas bioativas isoladas de *H. crassifolia* 325
Figura 283 – Estrutura da doxorrubicina 327
Figura 284 – Estruturas das substâncias mais ativas isoladas de *H. carvalhoi* contra células tumorais humanas 327
Figura 285 – Estruturas das substâncias bioativas isoladas de *H. carvalhoi* 328
Figura 286 - Perfil citotóxico de HCRH em 15 linhagens de células tumorais e não tumorais avaliado pelo ensaio do MTT, 72 h. CI_{50} e intervalo de confiança de 95% (μM) obtidas a partir da média de pelo menos 2 experimentos independentes em triplicata determinadas por regressão não-linear gerado no programa GraphPad Prism 5.0..... 330
Figura 287 – Gráfico mostrando os efeitos do diterpeno HCRH em células HCT-116 sobre a proliferação celular, avaliado pelo teste do MTT, sobre a densidade celular..... 332
Figura 288 – Efeito do diterpeno HCRH sobre a formação de EROs após 1 hora de tratamento. 334
Figura 289 – Gráfico mostrando o efeito de HCRH em células HCT-116 sobre a externalização da fosfatidilserina avaliada por citometria de fluxo após 24 horas de tratamento. Doxorrubicina (Dox, 0,5 μM) foi utilizada como controle positivo. *, $p < 0.05$, comparado como controle por ANOVA seguido pelo teste de Newman Keuls 335
Figura 290 – Gráfico mostrando o efeito de HCRH em células HCT-116 sobre a externalização da fosfatidilserina avaliada por citometria de fluxo após 48 horas de tratamento. Doxorrubicina (Dox, 0,5 μM) foi utilizada como controle positivo. *, $p < 0.05$, comparado como controle por ANOVA seguido pelo teste de Newman Keuls 335
Figura 291 – Análise por microscopia confocal de células HCT-116 tratadas com o veículo de diluição do diterpeno (DMSO-Controle) ou com 12 μM de HCRH por 48 horas. 337
Figura 292 – (**A**) Análise por microscopia confocal de células HCT-116 tratadas com o veículo de diluição do diterpeno (DMSO-Controle) ou com 12 μM do diterpeno HCRH por 48 horas. (**B**) Análise quantitativa dos vacúolos autofágicos marcados com laranja de acridina, utilizando citometria de fluxo após 48 horas de tratamento com HCRH (12uM) ou veículo (DMSO - Controle). (**C**) Determinação da expressão de proteínas LC3 após 24 ou 48 horas tratamento com HCRH (6 ou 12 μM). Doxorrubicina (Dox, 0,5 μM) foi utilizada como controle positivo. *, $p < 0.05$, comparado como controle por ANOVA seguido pelo teste de Newman Keuls 337

Figura 293 – Cromatograma obtido da fração HCrRE-H/D-(4) para isolamento de HCRE-1. 345
Figura 294 – Cromatograma obtido da fração HCrRE-H/D-(8) para isolamento de HCRE-7. 345
Figura 295 – Cromatograma obtido da fração HCrRE-D-(4) para isolamento de HCRE-2. . 348
Figura 296 – Cromatograma obtido da fração HCrRE-D-(8)-(4) para isolamento de HCRE-3, HCRE-4 e HCRE-6. 349
Figura 297 – Fluxograma mostrando os compostos obtidos do fracionamento cromatográfico do extrato etanólico das raízes de *H. crassifolia.* 352
Figura 298 – Cromatograma obtido da fração HCRH-D-(3)-(5) para isolamento de HCH-1. 356
Figura 299 – Cromatograma obtido da fração HCRH-D-(4)-6-LM para isolamento de HCH-1. 357
Figura 300 – Cromatograma obtido da fração HCRH-D-(6) para isolamento de HCH-11. .. 358
Figura 301 – Cromatograma obtido da fração HCRH-D2-3-(5) para isolamento de HCH-5 e HCH-6. 360
Figura 302 – Cromatograma obtido da fração HCH-D-(4)-(2) para isolamento de HCH-8. . 362
Figura 303 – Cromatograma obtido da fração HCH-D/A-(5)SB-(4) para isolamento de HCH-2 e HCH-3. 364
Figura 304 – Cromatograma obtido da fração HCH-D/A-(8)SB para isolamento de HCH-4. 365
Figura 305 – Cromatograma obtido da fração HCRE-H-(4)-(5) para isolamento de HCH-9. 368
Figura 306 – Fluxograma mostrando os compostos obtidos do fracionamento cromatográfico do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi*. 369
Figura 307 – Esquema mostrando a reação de redução do MTT a formazan por enzimas mitocondriais 373

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estrutura dos constituintes químicos isolados de *Hyptis crassifolia* 37
Quadro 2 – Estrutura dos constituintes químicos isolados de *Hyptis carvalhoi* 38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo no Brasil, exceto pele não melanoma. 30
Tabela 2 – Subdivisão da família Lamiaceae e seus principais gêneros. 43
Tabela 3 – Relação das espécies da Família Lamiaceae investigadas em ordem alfabética e os números correspondentes às estruturas dos seus respectivos diterpenos abietanos, parte da planta estudada, local de coleta e referências bibliográficas no período de 2003 a 2014. .. 47
Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto. 50
Tabela 5 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-1. 136
Tabela 6 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C (Pyr-d_5, 500 x 125 MHz) de HCRE-2. 145
Tabela 7 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-3. 154
Tabela 8 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-4. 163
Tabela 9 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de HCRE-5 (CD_3OD, 500 x 125 MHz). 173
Tabela 10 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-6. 181
Tabela 11 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz e CD_3OD, 500 x 125 MHz) de HCRE-7. 190
Tabela 12 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-8. 203
Tabela 13 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-9. 211
Tabela 14 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-1. 220
Tabela 15 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-2. 228
Tabela 16 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-3. 238
Tabela 17 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-4. 247
Tabela 18 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-5. 256
Tabela 19 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-6. 266
Tabela 20 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-7. 276
Tabela 21 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-8 288
Tabela 22 – Dados de RMN de ^{13}C de HCH-9 ($CDCl_3$, 75 MHz). 297
Tabela 23 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-10 303
Tabela 24 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-11. 313
Tabela 25 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C (Pyr-d_5, 300 x 75 MHz) de HCRE-10. 320
Tabela 26 – Valores de CI_{50} com um intervalo de confiança de 95% obtido por regressão não-linear a partir de dois experimentos independentes, feitos em duplicata em 4 linhagens tumorais testadas na dose máxima de 25 µg/mL. 326
Tabela 27 – Valores de CI_{50} com um intervalo de confiança de 95% obtido por regressão não-linear a partir de dois experimentos independentes, feitos em duplicata em 4 linhagens tumorais testadas na dose máxima de 25 µg/mL 329
Tabela 28 – Espécies estudadas pertencentes ao gênero *Hyptis* 342
Tabela 29 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico do extrato etanólico das raízes de *H. crassifolia* (HCrRE). 343

Tabela 30 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração hexano/diclorometano do extrato etanólico de *H. crassifolia* (HCrRE-H/D). 344
Tabela 31 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração diclorometano (HCrRE-D). 346
Tabela 32 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração HCrRE-D-(6). ... 347
Tabela 33 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração HCrRE-D-(6)-(5). 347
Tabela 34 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração HCrRE-D-(8). ... 349
Tabela 35 – Dados referentes aos picos coletados no fracionamento por CLAE da fração HCRE-D-(8)-(4) 350
Tabela 36 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração diclorometano/acetato de etila do extrato etanólico de *H. crassifolia* (HCrRE-D/A). 350
Tabela 37 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração HCrRE-D/A-A.. 351
Tabela 38 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração HCrRE-D/A-A-(4). 351
Tabela 39 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi* (HCRH). 353
Tabela 40 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração diclorometano do extrato hexânico de *H. carvalhoi* (HCRH-D)..... 354
Tabela 41 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de HCRH-D-(3). 355
Tabela 42 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração HCRH-D-(3)-(2).355
Tabela 43 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de HCRH-D-(4)..... 357
Tabela 44 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de outra alíquota de HCRH-D2..... 359
Tabela 45 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de outra alíquota de HCH-D2-3 360
Tabela 46 – Dados referentes aos picos coletados no fracionamento por CLAE da fração HCRH-D2-3-(5) 361
Tabela 47 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de HCRH-D2-4..... 361
Tabela 48 – Frações obtidas do fracionamento cromatográfico de HCRH-D/A..... 363
Tabela 49 – Frações obtidas do fracionamento cromatográfico de HCRH-D/A-(5)-SB. 364
Tabela 50 – Dados referentes aos picos coletados no fracionamento por CLAE da fração HCRH-D/A-(5)SB-(4)..... 364
Tabela 51 – Dados referentes aos picos coletados no fracionamento por CLAE da fração HCRH-D/A-(8)SB..... 365
Tabela 52 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico do extrato etanólico das raízes de *H. carvalhoi* (HCRE)..... 366
Tabela 53 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração hexânica do extrato etanólco de *H. carvalhoi* (HCRE-H). 367
Tabela 54 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração HCRE-H-(4). 367
Tabela 55 – Dados referentes aos picos coletados no fracionamento por CLAE da fração HCRE-H-(4)-(5) 368

Tabela 56 – Linhagens celulares utilizadas no ensaio de MTT.....371

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 30

1. LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO 40

1.1. Breve histórico sobre a família Lamiaceae e o gênero *Hyptis* 40

1.2. Levantamento bibliográfico dos dados de RMN ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos relatados para a família Lamiaceae no período de 2003-2013..... 45

2. ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL 131

2.1. Elucidação estrutural dos diterpenos isolados de *H. crassifolia* 131

2.1.1. Determinação estrutural de HCRE-1..... 131

2.1.2. Determinação estrutural de HCRE-2..... 142

2.1.3. Determinação estrutural de HCRE-3..... 152

2.1.4. Determinação estrutural de HCRE-4..... 161

2.1.5. Determinação estrutural de HCRE-5..... 170

2.1.6. Determinação estrutural de HCRE-6..... 178

2.1.7. Determinação estrutural de HCRE-7..... 187

2.1.8. Determinação estrutural de HCRE-8..... 200

2.1.9. Determinação estrutural de HCRE-9..... 209

2.2. Determinação estrutural dos diterpenos isolados de *H. carvalhoi* 217

2.2.1. Determinação estrutural de HCH-1..... 217

2.2.2. Determinação estrutural de HCH-2..... 226

2.2.3. Determinação estrutural de HCH-3..... 235

2.2.4. Determinação estrutural de HCH-4..... 245

2.2.5. Determinação estrutural de HCH-5..... 253

2.2.6. Determinação estrutural de HCH-6..... 264

2.2.7. Determinação estrutural de HCH-7..... 273

2.3.8. Determinação estrutural de HCH-8..... 284

2.2.9. Determinação estrutural de HCH-9..... 296

2.2.10. Determinação estrutural de HCH-10..... 300

2.3. Determinação estrutural de um composto de origem biossintética mista isolado de *H. carvalhoi*..... 309

2.3.1. Determinação estrutural de HCH-11..... 309

2.5. Determinação estrutural do triterpeno isolado das raízes de *H. crassifolia* e *H. carvalhoi*318

2.5.1. Determinação estrutural de HCRE-10 e HCH-12 (ácido betulínico)..... 318

3. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ANTICÂNCER DOS COMPOSTOS ISOLADOS 325

3.1. Ensaio de citotoxicidade *in vitro* das substâncias isoladas de *H. crassifolia* Mart. ex Benth. contra quatro linhagens de células tumorais humanas..... 325

3.2. Ensaio de citotoxicidade *in vitro* das amostras isoladas de *H. carvalhoi* Harley contra quatro linhagens de células tumorais humanas 327

3.2.1. Avaliação da atividade citotóxica do composto 7,12-di-hidroxi-8,12-abietadien-11,14-di-oxo-20-al (HCRH) isolado das raízes de Hyptis carvalhoi 330

3.2.2. Estudo do mecanismo de ação citotóxica de HCRH em células tumorais de cólon HCT-116..... 331

3.2.2.1. Análise da variação temporal da atividade citotóxica 331

3.2.2.2. Análise do padrão de morte celular 332

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL 339

4.1. Métodos cromatográficos 339

4.1.1. Cromatografia de adsorção 339

4.1.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência 339

4.2. Métodos espectroscópicos e espectrométricos 340

4.2.1. Espectroscopia na região do infravermelho 340

4.2.2. Espectrometria de massa 340

4.2.3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^{1}H) e de carbono-13 (RMN ^{13}C) 340

4.3. Outros dados físicos 341

4.3.1. Rotação óptica 341

4.4. Material vegetal 342

4.5. Isolamento dos constituintes de *Hyptis crassifolia* Mart. ex Benth 342

4.5.1. Obtenção dos extratos 342

4.5.2. Fracionamento do extrato etanólico das raízes de H. crassifolia (HCrRE) 343

4.5.3. Tratamento cromatográfico da fração hexano/diclometano do extrato etanólico das raízes de H. crassifolia (HCrRE-H/D) e isolamento de HCRE-9 343

4.5.3.1. Fracionamento cromatográfico por CLAE de HCrRE-H/D-(4) e isolamento de HCRE-1 344

4.5.3.2. Fracionamento Cromatográfico por CLAE de HCrRE-H/D-(8) e isolamento de HCRE-7 345

4.5.4. Tratamento cromatográfico da fração diclorometano do extrato etanólico das raízes de H. crassifolia (HCrRE-D) e isolamento de HCRE-5 346

4.5.4.1. Fracionamento cromatográfico de HCrRE-D-(6) e isolamento de HCRE-8 e da mistura de esteroides 346

4.5.4.2. Fracionamento Cromatográfico por CLAE de HCrRE-D-(4) e isolamento de HCRE-2 348

4.5.4.3. Fracionamento cromatográfico de HCrRE-D-(8) e isolamento de HCRE-3, HCRE-4 e HCRE-6. 348

4.5.5. Tratamento cromatográfico da fração diclorometano/acetato de etila do extrato etanólico das raízes de H. crassifolia (HCrRE-D/A) e isolamento de HCRE-10 ... 350

4.6. Isolamento dos constituintes de *Hyptis carvalhoi* Harley 353

4.6.1. Obtenção dos extratos 353

4.6.2. Fracionamento do extrato hexânico das raízes de H. carvalhoi (HCRH) 353

4.6.3. Tratamento cromatográfico da fração diclorometano do extrato hexânico das raízes de H. carvalhoi (HCRH-D) 354

4.6.3.1. Fracionamento cromatográfico de HCRH-D-(3) 354

4.6.3.1.2. Fracionamento cromatográfico por CLAE de HCRH-D-(3)-(5) e 356

4.6.3.2. Fracionamento cromatográfico de HCRH-D-(4) 356

4.6.3.3. Fracionamento por CLAE de HCRH-D-(6) e isolamento de HCH-11 358

4.6.4. Tratamento cromatográfico de outra alíquota da fração diclorometano do extrato hexânico das raízes de H. carvalhoi (HCRH-D2) 359

4.6.4.1. Fracionamento cromatográfico de HCRH-D2-3 359

4.6.4.2. Fracionamento cromatográfico de HCRH-D2-4 361

4.6.5. Tratamento cromatográfico da fração diclorometano-acetato de etila do extrato hexânico das raízes de H. carvalhoi (HCRH-D/A) 362

4.6.5.1. Fracionamento de HCRH-D/A-(5) e isolamento do ácido betulínico 363

4.6.5.2. Fracionamento por CLAE da fração HCRH-D/A-(8) e isolamento de HCH-4365

4.6.6. Partição do extrato etanólico das raízes de H. carvalhoi (HCRE) 366

4.6.6.1. Tratamento cromatográfico da fração hexânica do extrato etanólico das raízes de H. carvalhoi (HCRE-H) 366

4.7. Avaliação anticâncer dos compostos isolados 370

4.7.1. Ensaio de citotoxicidade *in vitro* das substâncias isoladas 370

4.7.1.1. Linhagens e modelos celulares 370

4.7.1.2. Manutenção das linhagens celulares 370

4.7.1.3. Teste de citotoxicidade - Teste do MTT 372

4.7.2. Estudo do Mecanismo de Ação 374

4.7.2.1. Citometria de Fluxo 374

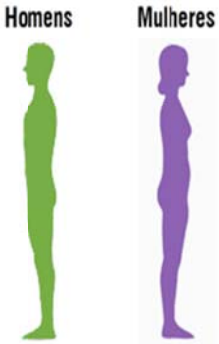
4.7.2.2. Determinação da Externalização da Fosfatidilserina – Anexina V 375
4.7.2.3. Determinação da geração de espécies reativas de oxigênio intracelulares..... 375
4.7.2.4 Detecção e quantificação de células autofágicas por coloração com laranja de acridina 376
CONCLUSÕES..... 378
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 380

INTRODUÇÃO

O câncer permanece como a principal causa de morte nos países desenvolvidos e a segunda nos países em desenvolvimento (INCA, 2014), sendo considerado um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Em 2030, a carga global será de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população, bem como da redução na mortalidade infantil e nas mortes por doenças infecciosas em países em desenvolvimento. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer para o ano de 2014, incluindo os casos de pele não melanoma, que é o tipo mais incidente na população brasileira, seguido por cânceres de próstata, pulmão, cólon e reto, e estômago para o sexo masculino; e os cânceres de mama, cólon e reto e colo do útero, para o sexo feminino, (Tabela 1) o que reforça a magnitude do problema do câncer no país (INCA, 2014).

Tabela 1 - Distribuição proporcional dos 10 tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo no Brasil, exceto pele não melanoma.

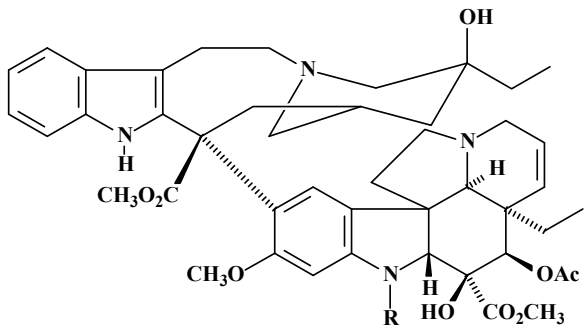
Localização primária	casos novos	%			Localização primária	casos novos	%
Próstata	68.800	22,80%			Mama Feminina	57.120	20,80%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,40%			Cólon e Reto	17.530	6,40%
Cólon e Reto	15.070	5,00%			Colo do Útero	15.590	5,70%
Estômago	12.870	4,30%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,00%
Cavidade Oral	11.280	3,70%			Glândula Tireoide	8.050	2,90%
Esôfago	8.010	2,60%			Estômago	7.520	2,70%
Laringe	6.870	2,30%			Corpo do Útero	5.900	2,20%
Bexiga	6.750	2,20%			Ovário	5.680	2,10%
Leucemias	5.050	1,70%			Linfoma não Hodgkin	4.850	1,80%
Sistema Nervoso Central	4.960	1,60%			Leucemias	4.320	1,60%



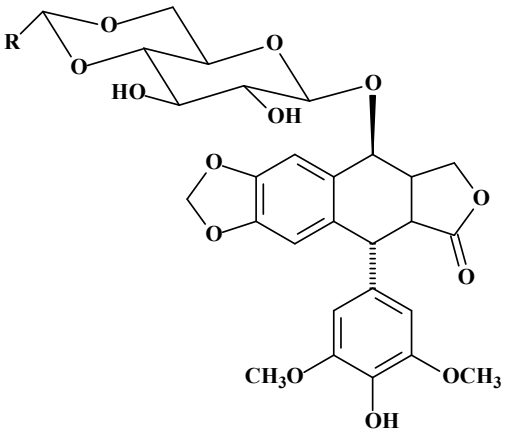
Fonte: INCA, 2014.

Dentre os diversos reinos da natureza, o reino vegetal é o que tem contribuído de forma mais significativa para o fornecimento de metabólitos secundários, muitos destes de grande valor agregado devido às suas aplicações, principalmente como medicamentos (PHILLIPSON e ANDERSON, 1989). Muitas das substâncias isoladas de plantas constituem-se, sobretudo, em modelos para o desenvolvimento de medicamentos sintéticos modernos, tais como procaína, cloroquina, tropicamida (KINGHORN e O'NEIL, 1996), ou de fármacos imprescindíveis como, vimblastina (Velban®) (**1**), vincristina (Oncovin®) (**2**), podofilotoxina e os análogos etoposídeo (VP-16-213; Vepeside®) (**3**) e teniposídeo (VM-26; Vumon®) (**4**), taxol (Paclitaxel; Taxol®) (**5**) e mais recentemente camptotecina (**6**) e derivados (Figura 1), com participação em um mercado que movimenta cerca de 50 bilhões de dólares anualmente (PINTO *et al.*, 2002).

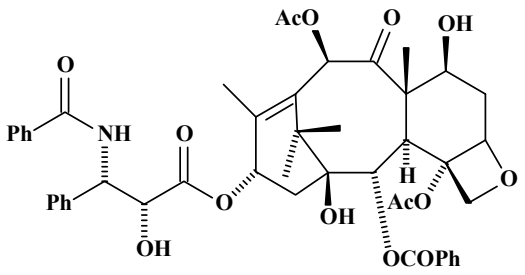
Figura 1 – Estruturas de fármacos produzidos a partir de produtos naturais



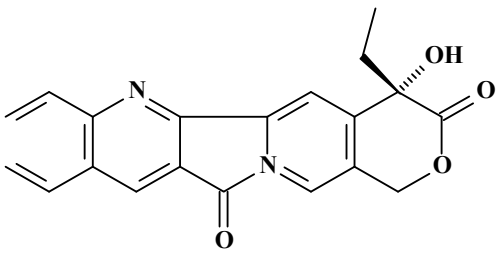
(1) R = CH_3 Vimblastina
(2) R = CHO Vincristina



(3) R = CH_3 Etoposídeo
(4) R = Tienil Teniposídeo



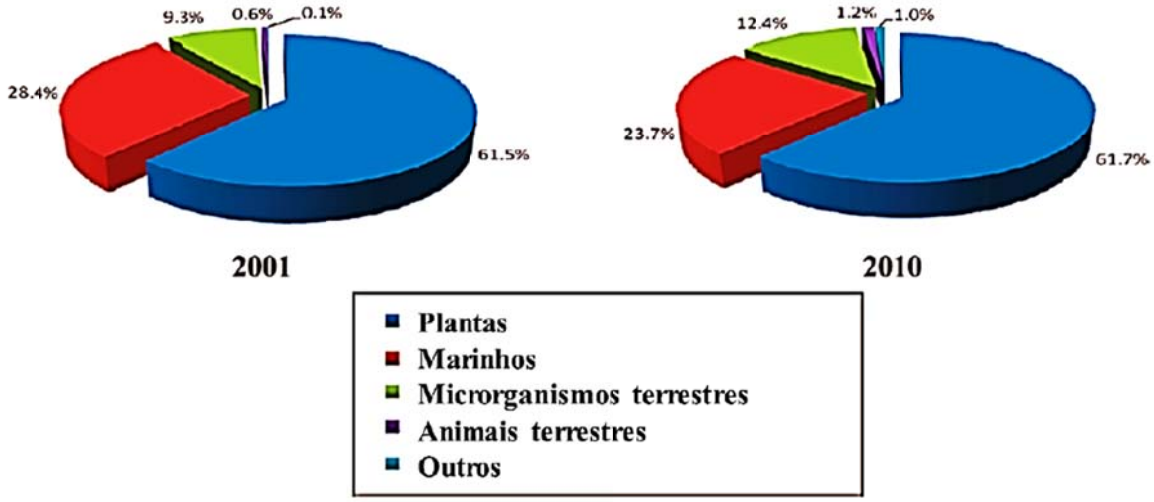
(5) Taxol



(6) Camptotecina

Estudo realizado por Kinghorn e colaboradores (2011) apresentou o perfil de drogas obtidas a partir de produtos naturais entre os anos de 2001 a 2010. Como representado na Figura 2, a pesquisa mostrou que esse perfil não sofreu alterações significativas, confirmando que as plantas continuam sendo a principal fonte de novas moléculas e responsáveis por cerca de 60% de todas as moléculas descobertas e promissoras do mundo (KINGHORN *et al*., 2011).

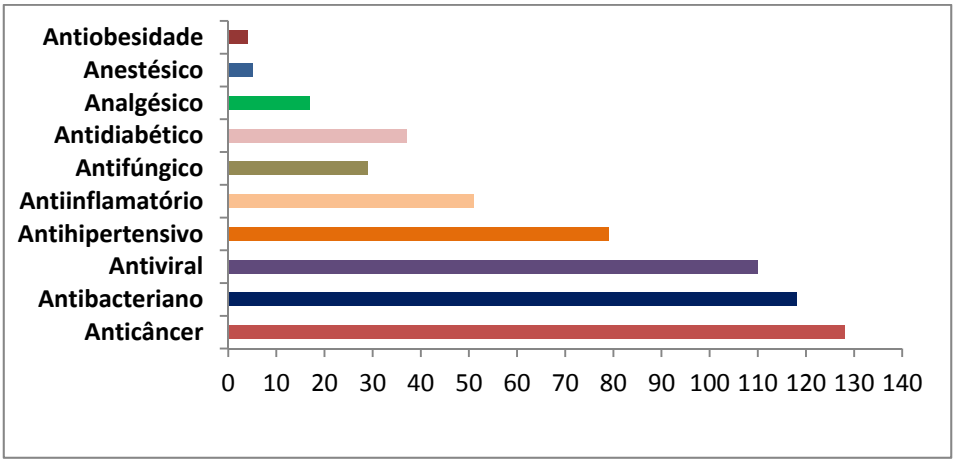
Figura 2 – Comparação dos tipos de organismos como fontes de novos compostos nos anos de 2001 (Total de 1142 novos compostos) e 2010 (Total de 1369 novos compostos)



Fonte: Adaptado de (KINGHORN *et al*., 2011).

Estudo realizado por Newman e Cragg demonstrou que, entre os anos de 1981 e 2010, dos 1130 fármacos aprovados para utilização na clínica médica, 128 foram direcionados ao tratamento do câncer (NEWMAN; CRAGG, 2012) (Figura 3, p. 33), o que confirma a busca incessante de novos fármacos para o tratamento antineoplásico.

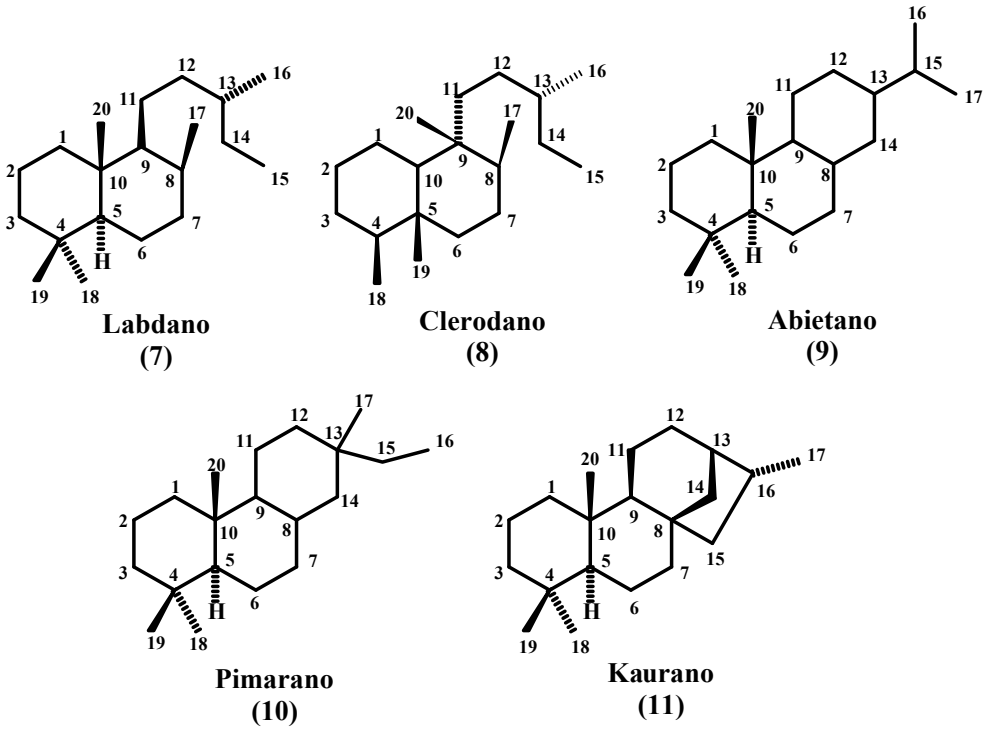
Figura 3 – Número de compostos, obtidos de produtos naturais, aprovados para utilização clínica para diversas doenças entre os anos de 1981 e 2010.



Fonte: Adaptado de (NEWMAN; CRAGG, 2012).

A composição dos metabólitos secundários nas plantas é o resultado do balanço entre biossíntese e transformações que ocorrem durante seu crescimento, em decorrência principalmente de fatores genéticos, ambientais e do manejo agronômico utilizado (BOTREL *et al.*, 2010). Os diterpenos são metabólitos secundários com vinte átomos de carbonos, encontrados em plantas superiores, fungos, insetos e organismos marinhos. Eles podem ser classificados de acordo com sua cadeia carbônica em cíclicos e acíclicos, e ainda de acordo com o número de anéis que apresentam em seu esqueleto base, como bicíclicos (labdanos e clerodanos), tricíclicos (abietanos e pimaranos), tetracíclicos (kauranos), (Figura 4, p. 34), dentre outros (HANSON, 2012).

Figura 4 – Estruturas moleculares dos esqueletos básicos dos diterpenos



Dentre as inúmeras famílias que possuem ocorrência de compostos terpenoídicos, a família Lamiaceae é bastante citada, onde estes compostos aparecem como componentes principais, destacando-se os diterpenos, principalmente com esqueleto do tipo labdânico (**7**) e abietânico (**9**) (ALVARENGA *et al*., 2001).

A família Lamiaceae apresenta cerca de 240 gêneros e 7200 espécies, de distribuição cosmopolita, mas centrada, principalmente, na região mediterrânea, onde constitui parte integrante da vegetação (JUDD *et al*., 2002).

Muitas espécies são importantes economicamente, entre outros usos, para extração de óleos essenciais (*Mentha*, *Lavandula*, *Marrubium*, *Nepeta*, *Ocimum*, *Origanum*, *Rosmarinus*, *Salvia*, etc), tanto para uso cosmético, como condimentar, aromático e/ou medicinal. Há também o uso caseiro de várias espécies, tanto para chás, como condimentos importantes na culinária, sendo apreciadas pelo aroma ou pelo sabor que conferem aos alimentos (FALCÃO; MENEZES, 2003). Muitas espécies são utilizadas no paisagístico, como a *Salvia splendens* Sellow.

O gênero *Hyptis* (Lamiaceae) apresenta uma grande diversidade morfológica com cerca de 580 espécies distribuídas pelas Américas, África Ocidental, Ilha Fiji (Oceania) e

oeste da Índia (TRINDADE *et al*., 2008). São encontradas no norte e nordeste do Brasil, principalmente na região do cerrado brasileiro (HARLEY; VANZOLINI; HEYER, 1988).

Muitas espécies deste gênero são usadas na medicina popular, principalmente no tratamento de febres, resfriados, asmas, dor de cabeça, câimbras, infecções gastrointestinais, reumatismo, doenças de pele e no combate a malária e ainda possuem propriedades antibacteriana, antifúngica e repelente de inseto (CORRÊA, 1931; FALCÃO; MENEZES, 2003).

As inúmeras variações biossintéticas destes esqueletos em vários gêneros de plantas resultaram em 28002 artigos, utilizando a palavra chave "*diterpenes*" no site de busca *Scifinder*, dos quais 41 artigos são relatados para o gênero *Hyptis*, descrevendo o isolamento e/ou atividades biológicas, principalmente de diterpenos dos tipos abietanos e labdanos. Os diterpenoides constituintes deste gênero têm atraído grande interesse, devido suas diversidades estruturais e significantes atividades biológicas como: antioxidante e inseticida (PORTER; BIGGS; WILLIAMS, 2010), citotóxica (ARAÚJO *et al.,* 2006, COSTA-LOTUFO *et al.,* 2008 e KEIICHI *et al.,* 2012), anti-inflamatória (GRASSI *et al.,* 2006), antiplasmódica (CHUKWUJEKWU *et al.,* 2005), antimalárica (ZIEGLER *et al.,* 2002), antifúngica (OLIVEIRA *et al*., 2004), antibacteriana (SOUZA *et al.,* 2003), antiulcerogênica (BARBOSA; RAMOS, 1992), larvicida (COSTA *et al.,* 2005) e antidepressiva (BUENO *et al.,* 2006).

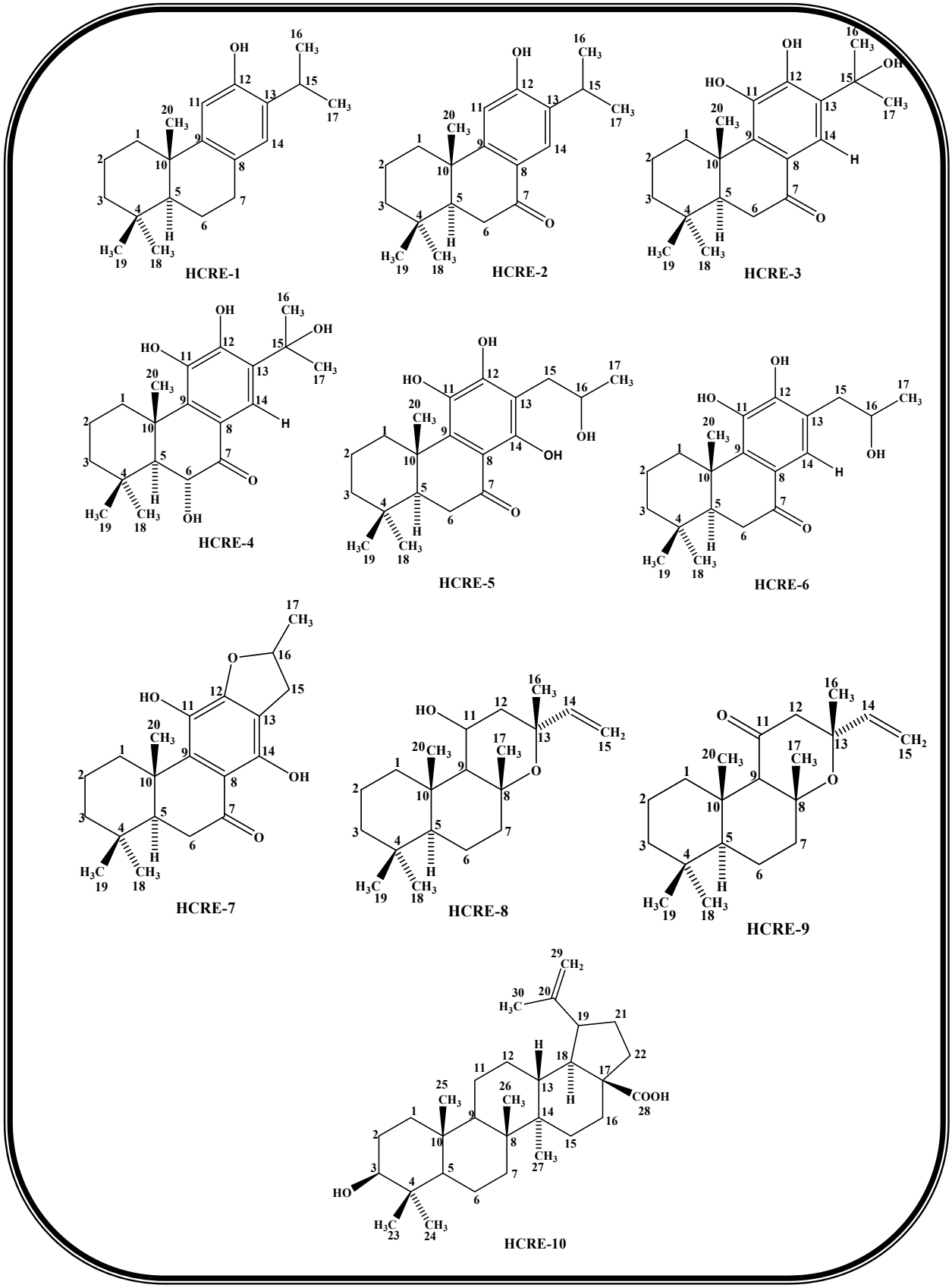
Apesar dos relatos de seu uso para fins medicinais e das inúmeras atividades farmacológicas, um levantamento da literatura, na base de dados do *Scifinder* até 2014, revelou que a análise fitoquímica de plantas pertencentes ao gênero *Hyptis* tem sido limitada para algumas espécies (37 espécies). Entre essas espécies de *Hyptis* foram relatados o isolamento de uma gama de triterpenos (ALMTORP; HAZELL; TORSSELL, 1991; YAMAGISHI *et al.,* 1998; DENG *et al.,* 2009), flavonóides (ALMTORP; HAZELL; TORSSELL, 1991; TAKAHIKO *et al.,* 2006; DENG *et al.,* 2009), lignanas (INDANE; CHATURVEDI, 2007), lactonas (VIVAR; VIDALES; PEREZ, 1991; BOALINO *et al.,* 2003; DENG *et al.*, 2009;) e principalmente diterpenos, dos tipos labdanos e abietanos (URONES *et al.,* 1998; ARAÚJO *et al.,* 2004, 2005, 2006; BIGGS *et al.,* 2008; PORTER; BIGGS; REYNOLDS, 2009).

Como parte de um estudo multidisciplinar, cujo objetivo é investigar plantas do gênero *Hyptis* do Nordeste do Brasil, na busca por compostos bioativos, especialmente com atividade anticâncer, já foram isolados vários diterpenos, principalmente do tipo abietano das raízes de *Hyptis martiusii* (ARAÚJO *et al.,* 2004), *Hyptis platanifolia* (ARAÚJO *et al.,* 2004) e *Hyptis carvalhoi* (LIMA *et al.,* 2012).

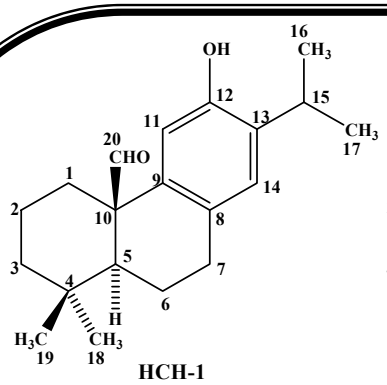
O objetivo desta tese é realizar a prospecção química de duas espécies de *Hyptis*: *Hyptis crassifolia* Mart. ex Benth e *Hyptis carvalhoi* Harley, onde verificou-se que não existe na literatura, até agora, nenhum relatado de investigação fitoquímica para estas espécies, exceto o artigo publicado para *H. carvalhoi* com os resultados obtidos em minha dissertação de mestrado (LIMA *et al.,* 2012).

Este trabalho é constituído desta Introdução e cinco capítulos divididos da seguinte forma: Capítulo **01** – Breve histórico sobre a família Lamiaceae e o gênero *Hyptis* e levantamento bibliográfico dos diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae e seus dados de RMN ^{1}H e ^{13}C. Capítulo **02** – Elucidação estrutural dos metabólitos secundários isolados de *H. crassifolia e H. carvalhoi*. Capítulo **03** – Parte experimental. Capítulo **04** – Conclusões. Todas as referências bibliográficas utilizadas estão dispostas no final deste trabalho e foram citadas conforme as normas da ABNT.

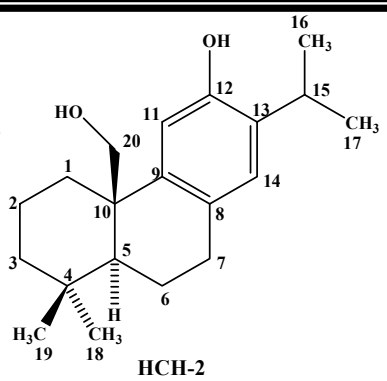
Quadro 1 – Estrutura dos constituintes químicos isolados de *Hyptis crassifolia*



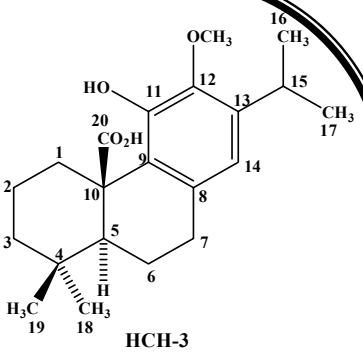
Quadro 2 – Estrutura dos constituintes químicos isolados de *Hyptis carvalhoi*



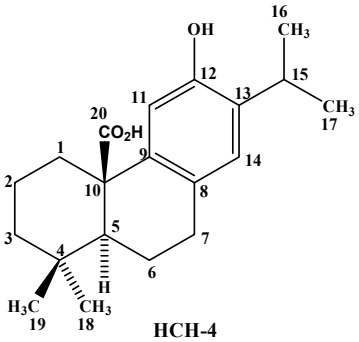
HCH-1



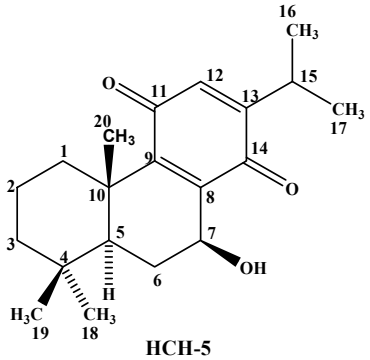
HCH-2



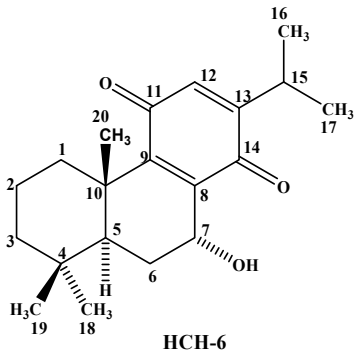
HCH-3



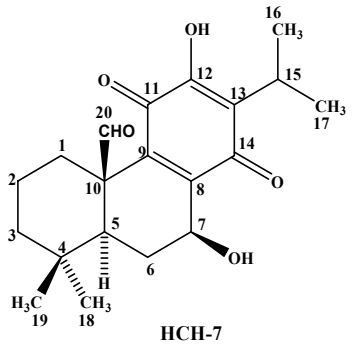
HCH-4



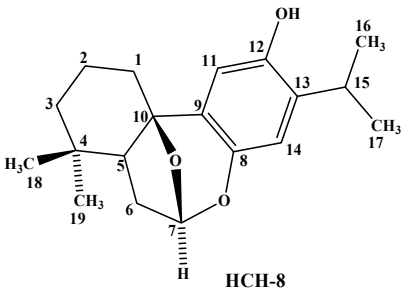
HCH-5



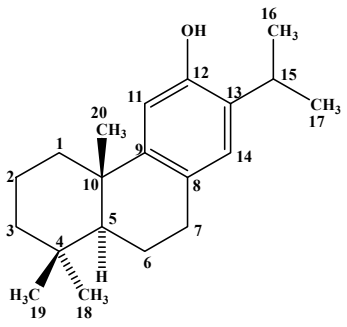
HCH-6



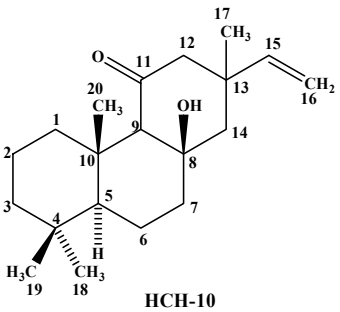
HCH-7



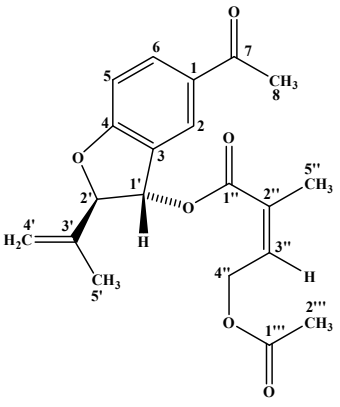
HCH-8



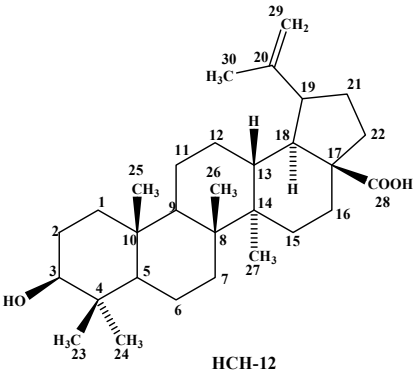
HCH-9



HCH-10



HCH-11



HCH-12

1. LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

1.1. Breve histórico sobre a família Lamiaceae e o gênero *Hyptis*

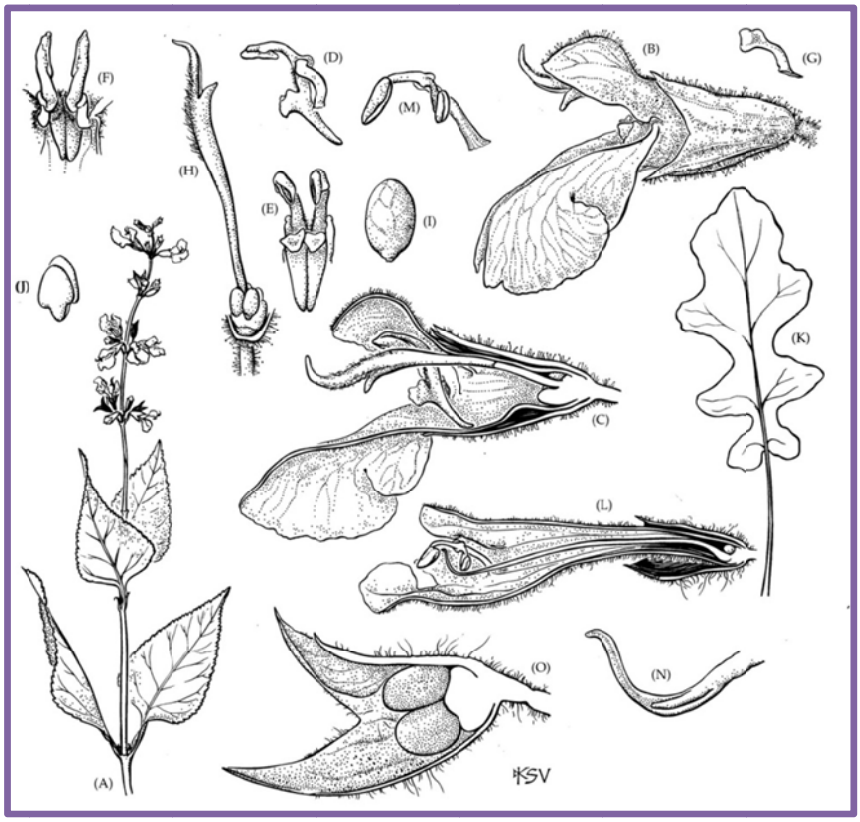
A família Lamiaceae Martinov ou Labiatae Adans. (ordem Lamiales) tem uma distribuição cosmopolita e uma característica morfológica muito variada. Em 1789, Jussieu nomeou a família de Lamiaceae. Posteriormente uma classificação subfamiliar foi feita por Bentham (1876), e teve algumas revisões introduzidas por Briquet (1895-97), sendo esta última classificação sistemática a mais utilizada para a família. Certo número de estudos, entretanto, indicaram claramente à necessidade de uma reavaliação de ambas as divisões: subfamiliar e tribais da família, bem como os seus limites. Avaliações recentes de Lamiaceae sugeriram a transferência de cerca de dois terços dos táxons tradicionalmente classificados em Verbenaceae para Lamiaceae, levando ao aumento de gêneros para esta última. Essa transferência já havia sido sugerida por Junell (1934). Desta forma, Lamiaceae passa ser a maior família da ordem Lamiales, com cerca de 7200 espécies amplamente distribuídas no planeta e agrupadas em cerca de 240 gêneros. A família da hortelã (Lamiaceae) é a sexta maior família de plantas com flores e uma das mais importantes economicamente. Harley e colaboradores (2004) definiu sete subfamílias dentro da Lamiaceae de acordo com a morfologia (DREW; SYTSMA, 2012).

Os gêneros mais representativos em número de espécies são: *Salvia* L. (800 espécies) seguido de *Hyptis* Jacq. (400 espécies) e *Clerodendrum* L. (400 espécies) (HARLEY *et al*., 2012; JUDD *et al*., 2002). Várias plantas desta família são ricas em glândulas oleíferas produzindo óleos essenciais de significante importância comercial. Dentre estas espécies podemos destacar a lavanda (*Lavandula angustifolia*), a erva-cidreira (*Melissa officinalis*), o poejo (*Mentha officinalis*), a alfavaca (*Ocimum gratissimum*), o orégano (*Origanum vulgare*), o boldo-brasileiro (*Plectranthus barbatus*), o alecrim (*Rosmarinus officinalis*), o tomilho (*Thymus vulgaris*) e a hortelã (*Mentha* spp.). Existem ainda, inúmeras espécies desta família de grande ocorrência nos cerrados e campos rupestres brasileiros, sem ainda algum estudo relacionado ao aspecto químico/farmacológico, como por exemplo, espécies de *Eriope* e *Hyptis* (SOUZA; LORENZI, 2008).

No Brasil, ocorrem 28 gêneros e cerca de 350 espécies de Lamiaceae caracterizadas, de acordo com Souza e Lorenzi (2008), como:

> "Ervas ou arbustos, comumente aromáticos, com ramos geralmente quadrangulares. Folhas opostas, simples, raramente compostas (*Vitex*), sem estípulas, geralmente serreadas. Inflorescências geralmente cimosas, freqüentemente congestas; flores freqüentemente vistosas, bissexuadas, zigomorfas, diclamídeas; cálice pentâmero, gamossépalo, prefloração geralmente imbricada, em geral persistente na frutificação; corola pentâmera, gamopétala, geralmente bilabiada, prefloração imbricada; estames 2 ou 4, neste caso didínamos, epipétalos, anteras rimosas; Fruto geralmente baga ou esquizocarpo" (Figura 5).

Figura 5 – Prancha revelando as características botânicas da família Lamiaceae.



Fonte: Judd *et al*. 2002

(A-J) *Salvia urticifolia*: (A) planta com flores, cimos reduzidos formando inflorescências pseudoverticiladas ou opostas; (B) flores, vista lateral; (C) flores, em seção longitudinal; (D) estames, vista lateral, mostrando metade das anteras férteis e metade das anteras estéreis; (E) estames; (F) estames vistos de baixo; (G) estame estéril, ou seja que não produz pólen; (H) gineceu, destacando ovários lobulados e disco nectarífero presente; (I) núcula; (J) embrião. (K-O) *S. lyrata*: (K) folha basal; (L) flores em seção longitudinal; (M) estames férteis, metade de ambas as anteras produzindo pólen; (N) extremidade com ramos desiguais; (O) cálice em seção longitudinal, com duas (de quatro) núculas quase maduras.

Há sete subfamílias atualmente reconhecidas, as quais cinco ocorrem na América do Sul, que são Viticoideae, Ajugoideae, Scutellarioideae, Lamioideae, Nepetoideae, Prostantheroideae e Symphorematoideae (Tabela 2) (Harley, 2012). A subfamília Nepetoideae é a maior das sete subfamílias dentro de Lamiaceae contendo cerca de um terço dos gêneros (~105/240) e aproximadamente metade das espécies (~3600/7200). Nepetoideae contêm inúmeras plantas conhecidas popularmente, como o orégano (*Origanum*), tomilho (*Thymus*), alecrim (*Rosmarinus*), sálvia (*Salvia*), hortelã e menta (*Mentha*), segurelha (*Satureja*), erva-cidreira (*Monarda*), melissa (*Melissa*), nepenta (*Nepeta*), manjericão (*Ocimum*), e alfazema (*Lavandula*) (DREW; SYTSMA, 2012).

Dentro de Nepetoideae, três tribos são reconhecidas atualmente (Elsholtzieae, Mentheae, e Ocimeae). Mentheae é a maior tribo, contendo cerca de 65 gêneros e 2300 espécies (Harley *et al.*, 2004). Segundo Harley (2012), atualmente existem dezenove gêneros nativos no Brasil, pertencentes à duas tribos: Mentheae com os gêneros *Salvia* L. (62 spp.), *Lepechina* Willd. (2 spp.), *Cunila* D. Royen ex L. (11 spp.), etc e a tribo Ocimeae, com os gêneros *Ocimum* L. (6 spp.), *Eriope* Bonpl. ex Benth. (31 espécies), *Eriopidion* Harley (1 espécie), *Hypenia* (Mart. ex Benth.) Harley (24 spp.), *Hyptidendron* Harley (19 spp.), *Hyptis* Jacq. (210 spp.), *Marsypianthes* Mart. ex Benth. (5 spp.).

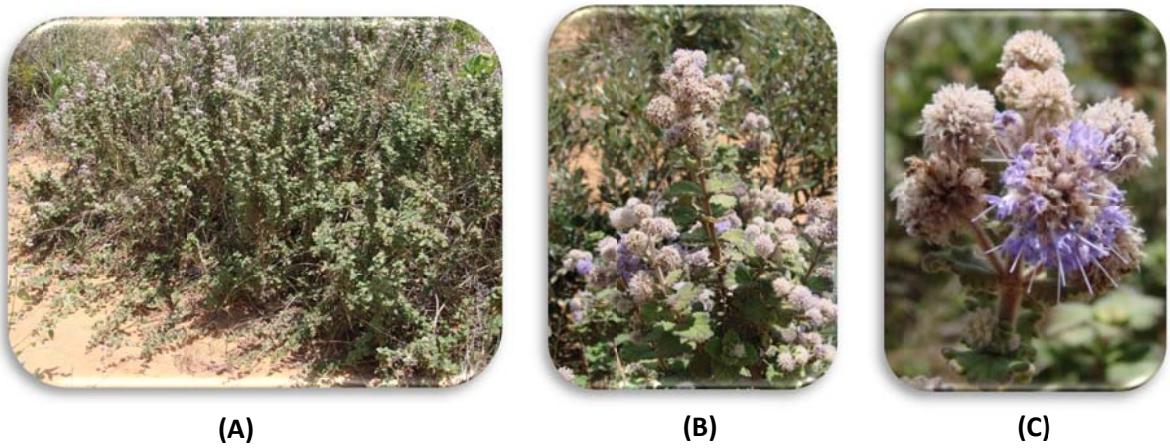
Conforme Epling (1949 *apud* FALCÃO; MENEZES, 2003), o gênero *Hyptis* apresenta:

> "variabilidade na forma vegetativa e no hábito, no entanto, sua estrutura floral é extraordinariamente uniforme. A corola tem apresentado muito pouca modificação durante o decurso da evolução. O cálice é completamente uniforme, salvo o que diz respeito à forma e à distância relativa dos seus dentes, mas se diversifica nos frutos. Quase toda essa diversificação ocorre em função do desenvolvimento do tubo, que normalmente se alarga na parte inferior e resulta em formas modificadas; os dentes conservam quase a mesma forma, e a distância entre eles não varia, apenas aumenta de tamanho."

Tabela 2 – Subdivisão da família Lamiaceae e seus principais gêneros.

SUBFAMÍLIA	TRIBO	GÊNERO
Ajugoideae		*Ajuga, Amasonia, Aegiphila, Clerodendrum, Caryopteris, Monochilus, Teucrium, Volkameria*
Lamioideae		*Lamium, Leonotis, Leonurus, Leucas, Marrubium, Phlomis, Physostegia, Stachys*
Nepetoideae	Mentheae	*Cleonia, Clinopodium, Chaunostoma, Cunila, Eriothymus, Glechon, Hedeoma, Hesperozygis, Hoehnea, Horminum, Hyssopus, Lepechina, Mentha, Melissa, Nepeta*, *Neoeplingia, Prunella, Rhabdocaulon, Salvia*
	Ocimeae	*Eriope, Eriopidion, Hanceola, Hyptis, Hyptidendron, Hypenia, Isodon, Lavandula, Marsypianthes, Ocimum, Peltodon, Plectranthus, Rhaphiodon*
	Elsholtzieae	*Collinsonia, Elsholtzia*
Prostantheroideae	Chloantheae	*Chloanthes*
	Westringieae	*Westringia*
	Prostanthereae	*Prostanthera*
Viticoideae		*Cornutia, Callicarpa, Gmelina, Tectona,Vitex*
Scutellarioideae	Scutellarieae	*Scutellaria*
Symphorematoideae	Congeae	*Congea*

Figura 6 – Fotos de *Hyptis carvalhoi* Harley; (A) detalhe da planta em seu habitat natural; (B) detalhe para as folhas e inflorescências; (C) destaque para as inflorescências.



(A) **(B)** **(C)**

Figura 7 – Fotos de *Hyptis crassifolia* Mart. ex Benth; (A) detalhe da planta em seu habitat natural; (B) detalhe para as folhas e inflorescências; (C) destaque para as inflorescências.

(A) **(B)** **(C)**

Fotos: Prof. Edilberto Rocha Silveira.

1.2. Levantamento bibliográfico dos dados de RMN ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos relatados para a família Lamiaceae no período de 2003-2013

A família Lamiaceae compreende aproximadamente 320 gêneros, sendo *Salvia* o maior gênero com aproximadamente 1800 espécies. Espécies pertencentes a esta família são bastante utilizadas na medicina popular, como condimentos em culinárias regionais e como agentes no controle de pestes. Várias espécies possuem, em sua constituição química, muitos compostos terpenoídicos, principalmente diterpenos de várias classes. Dentre as classes de diterpenos, os abietanos vêm, há algum tempo, despertando o interesse dos pesquisadores, devido à versatilidade de suas estruturas químicas e também por possuírem inúmeras atividades biológicas.

Os abietanos constituem uma classe de diterpenos com muitos representantes, muitos deles fenólicos e funções orgânicas variadas e até mesmo com rearranjos em seu esqueleto básico gerando novas configurações. Dentre as variações em seus esqueletos, eles podem ser classificados como *ent*-abietanos, *nor*-abietanos, *nor*-*seco*-abietanos e *seco*-abietanos.

Neste trabalho foi realizado um levantamento bibliográfico dos diterpenos abietanos isolados das espécies pertencentes à família Lamiaceae, utilizando o site de busca *Scifinder* e sites científicos como: http://www.sciencedirect.com.br e http://www.google.com.br, abrangendo os últimos 10 anos (2003 a 2013).

A pesquisa foi realizada colocando o nome de cada um dos 320 gêneros da família Lamiaceae no *Scifinder* e depois refinando a pesquisa para "abietane diterpenes", obtendo-se 764 artigos, os quais relatavam o estudo fitoquímico e/ou farmacológico de 28 gêneros de Lamiaceae. Dos 764 artigos, 459 foram publicados entre os anos de 2003 a 2013, abrangendo 15 gêneros: *Aegiphila, Ajuga, Callicarpa, Clerodendrum, Hyptis, Hyssopus, Isodon, Leucas, Lycopus, Plectranthus, Rosmarinus, Salvia, Schnabelia, Teucrium, Vitex.* Dos 459 artigos encontrados foi realizada uma busca pelos dados RMN de ^{1}H e de ^{13}C de cada diterpeno abietano isolado. Essa pesquisa foi registrada para um total de 16 gêneros, 56 espécies, abrangendo 69 artigos, todos com dados de RMN de ^{1}H e de ^{13}C. Todas as espécies foram colocadas na Tabela 3, p. 47, destacando a parte da planta estudada e o local onde foram coletadas e na Tabela 6, p. 50 foram registrados os dados de RMN de ^{1}H e de ^{13}C de cada tipo de diterpeno abietano.

De acordo com o levantamento bibliográfico realizado, dos 16 gêneros, *Isodon* e *Salvia* possuem o maior número de diterpenos isolados (Figura 8). Dos diterpenos isolados das espécies pertencentes ao gênero *Isodon* foram encontrados 18 abietanos, 18 *ent*-abietanos, 7 *ent*-abietanos rearranjados, 2 abietanos rearranjados, 1 *seco*-abietano, 1 abietano glicosilado e 2 tanshinonas. Dos diterpenos abietanos isolados das espécies de *Salvia* foram encontrados 14 tanshinonas, 8 diterpenos abietanos, 6 *seco*-*nor*-abietanos, 4 *nor*-abietanos e 3 abietanos rearranjados. Então, de acordo com o levantamento bibliográfico, concluiu-se que entre os gêneros estudados da família Lamiaceae, *Salvia* é o que possui mais tanshinonas isoladas.

Figura 8 – Distribuição por gênero dos diterpenos abietanos isolados de Lamiaceae entre 2003-2013.

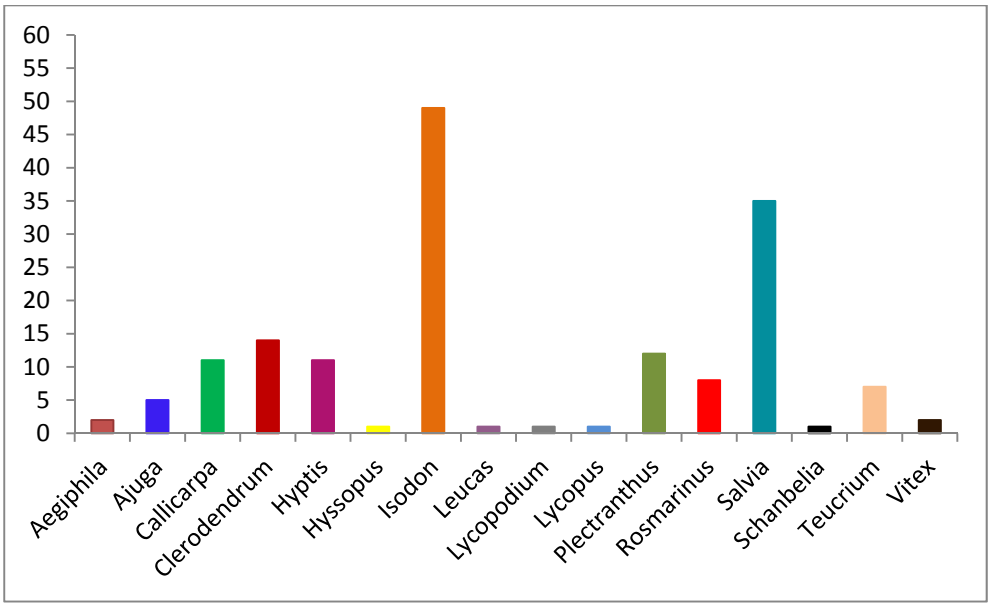


Tabela 3 – Relação das espécies da Família Lamiaceae investigadas em ordem alfabética e os números correspondentes às estruturas dos seus respectivos diterpenos abietanos, parte da planta estudada, local de coleta e referências bibliográficas no período de 2003 a 2014.

Espécies	Parte estudada	Local de coleta	Constituintes químicos	Referências
Aegiphila lhotzkyana	Raízes	Crato-Ce, Brasil.	**113-114**	BARROS *et al*., 2003
Ajuga decumbens	Raízes	Yunnan, China.	**115-118**	WANG *et al*., 2012
Ajuga forrestii	Planta inteira	Anhui, China.	**12**	XIONG *et al*., 2013
Callicarpa japonica	Folhas	Kagoshima, Japan.	**13**	ONO *et al*., 2009
Callicarpa kochiana	Parte aérea	Guangdong, China.	**14; 63**	LIN *et al*., 2012
Callicarpa longissima	Parte aérea	Shin-Chu, Taiwan.	**95-97**	LIU *et al*., 2012
Callicarpa pilosissima	Parte aérea	Wutai, Taiwan.	**98-102**	CHEN *et al*., 2009
Clerodendrum bungei	Raízes	Guangxi, China.	**167-170**	LIU *et al*., 2008
Clerodendrum kaichianum	Caule	Zhejiang, China.	**126-128**	XU *et al*., 2011a; XU *et al*., 2011b
Clerodendrum trichotomum	Raízes	Shanghai, China.	**119-125**	WANG *et al*., 2013a
Hyptis martiusii	Raízes	Crato - Ce, Brasil.	**15, 103, 145**	ARAÚJO; LIMA; SILVEIRA, 2004
Hyptis platanifolia	Raízes	Crato - Ce, Brasil.	**16-19**	ARAÚJO *et al*., 2005
Hyptis suaveolens	Planta inteira	Nakhon Ratchasima, Thailand.	**20-23**	PRAWATSRI *et al*., 2013
Hyssopus cuspidatus	Planta inteira	Xinjiang, China.	**24**	FURUKAWA *et al*., 2011
Isodon adenolomus	Parte aérea	Yunnan, China.	**82**	ZHAO *et al*., 2011
Isodon coetsa	Folhas	Singapura.	**146-147**	LIU *et al*., 2006
Isodon eriocalyx	Folhas	Yunnan, China.	**104**	WANG *et al*., 2013b
Isodon inflexus	Parte aérea	Chungbuk, Korea; Shandong, China.	**25-26, 64, 171**	LEE *et al*., 2008; XIE *et al*., 2012
Isodon lophanthoides	Parte aérea	Qingyuan, China; Zhejiang, China; Guangdong, China.	**27-36, 129-130**	ZHOU *et al*., 2013; YANG *et al*., 2011; LIN *et al*., 2008
Isodon macrophylla	Raízes	Zhenjiang, China.	**65-67**	QIN *et al*., 2007
Isodon macrophyllus	Folhas	China	**83**	CHEN *et al*., 2008
Isodon parvifolius	Folhas	Sichuan, China.	**68-70**	LI *et al*., 2006
Isodon rubescens	Parte aérea e Folhas	Hubei, China; Jiyuan; Guizhou, China; Hebei, China.	**37-39, 71-79, 84-87**	LIU *et al*., 2013; HAN *et al*., 2004; ZOU *et al*., 2012; HUANG *et al*., 2007
Isodon tenuifolius	Parte aérea	Yunnan, China.	**40-42**	YANG *et al*., 2013
Isodon xerophilus	Folhas	Yunnan, China.	**80-81, 88**	LI *et al*., 2011

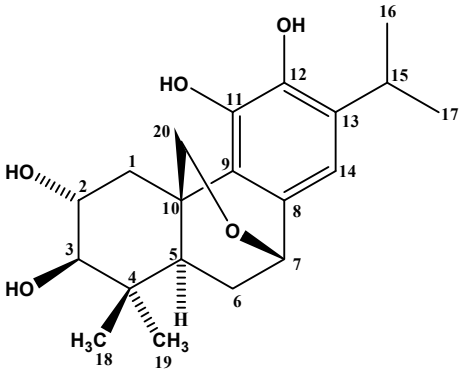
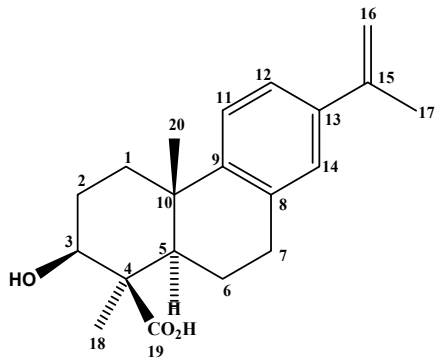
Continuação da Tabela 4 – Relação das espécies da Família Lamiaceae investigadas em ordem alfabética e os números correspondentes às estruturas dos seus respectivos diterpenos abietanos, parte da planta estudada, local de coleta e referências bibliográficas no período de 2003 a 2014.

Leucas cephalotes	Erva inteira	Kathmandu, Nepal.	**43**	MIYAICHI, SEGAWA e TOMIMORI, 2006
Lycopodium phlegmaria	Planta inteira	Satun, Tailândia.	**44**	WITTAYALAI *et al*., 2012
Lycopus europaeus	Frutos	Sérvia	**45**	RADULOVIC, DENIC e STOJANOVIC-RADIC, 2010
Plectranthus barbatus	Folhas	Fortaleza-Ce, Brasil.	**131-133**	ALBUQUERQUE *et al*., 2007
Plectranthus bishopianus	Parte aérea	Nandhi Hills	**148**	SYAMASUNDAR *et al*.,2012
Plectranthus cyaneus	Parte aérea	-	**46-48, 90**	HORVATH *et al*., 2004
Plectranthus grandidentatus	Parte aérea	Lisboa	**49-50, 94**	GASPAR-MARQUES; SIMÕES; RODRÍGUEZ, 2005; RIJO *et al*., 2007
Plectranthus porcatus	Parte aérea	Lisboa	**149**	SIMÕES *et al*., 2010
Rosmarinus officinalis	Parte aérea e Folhas	El-Minia, Egito; Marrocos; China; Chungwon, Korea.	**16, 51-53, 105, 150-152**	MAHMOUD; AL-SHIHRY; SON, 2005; CANTRELL *et al*., 2005; OLUWATUYI; KAATZ; GIBBONS, 2004; CUI *et al*., 2012.
Salvia barrelieri	Raízes	Ammoucha-Setif, Argélia.	**54-55, 153-155**	KABOUCHE *et al*., 2007; KOLAK *et al*., 2009
Salvia castanea	Planta inteira	Yunnan, China.	**107-108**	PAN *et al*., 2010
Salvia chionantha	Parte aérea	Turquia.	**156-157**	OZTEKIN *et al*., 2010
Salvia chorassanica	Raízes	Razavi Khorasan, Irã.	**56-58**	TAYARANI-NAJARAN *et al*., 2013
Salvia dorrii	Parte aérea	Mitchell, Oregon.	**59, 74, 91**	AHMED *et al*., 2006
Salvia gilliesii	Parte aérea	San Luis, Argentina.	**158-159**	NIETO *et al*., 2000
Salvia leriifolia	Planta inteira	Khorassan, Irã	**16, 60, 160**	CHOUDHARY *et al*., 2013
Salvia miltiorrhiza	Raízes	Gyeongbuk, Korea.	**92, 161-164**	JANG *et al*., 2012
Salvia officinalis	Parte aérea	Aarhus, Dinamarca	**16**	CHRISTENSEN *et al*., 2010
Salvia pachyphylla	Parte aérea	Baixa Califórnia, México	**61**	GUERRERO *et al*., 2006
Salvia przewalskii	Raízes	Gansu, China	**109-112**	JIANG *et al*., 2013

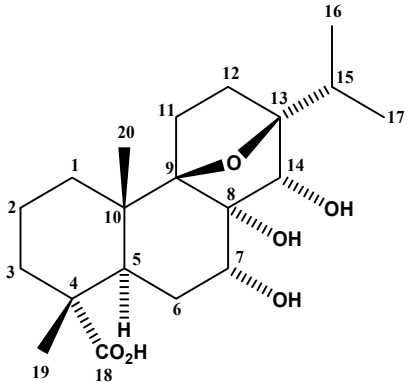
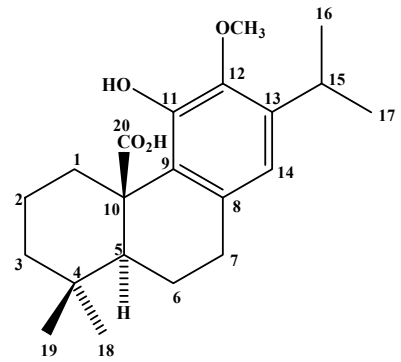
Continuação da Tabela 5 – Relação das espécies da Família Lamiaceae investigadas em ordem alfabética e os números correspondentes às estruturas dos seus respectivos diterpenos abietanos, parte da planta estudada, local de coleta e referências bibliográficas no período de 2003 a 2014.

Salvia przewalskii	Planta inteira e Raízes	Yunnan, China.	**93, 165-166**	XU *et al*., 2009; OHSAKI *et al*., 2011
Salvia sahendica	Raízes	Azarbaijan, Irã.	**134-135**	JASSBI *et al*., 2006
Salvia semiatrata	Raízes	Oaxaca, México	**84**	ESQUIVEL *et al*., 2005
Salvia spp.	Raízes	Oaxaca, México.	**89**	ESQUIVEL *et al*., 2005
Salvia staminea	Parte aérea	Van, Turquia	**56-57**	TOPÇU *et al*., 2013
Salvia tricuspis	Planta inteira	Henan, China.	**136**	ZHENG *et al*., 2012
Schnabelia tetradonta	Raízes	Sichuan, China.	**137**	DOU *et al*., 2003
Teucrium lanigerum	Raízes	Murcia, Espanha.	**138**	RODRÍGUEZ, ROBLEDO; PASCUAL-VILLALOBOS, 2009
Teucrium polium	Raízes	Nápoles, Itália.	**139-144**	FIORENTINO *et al*., 2010
Vitex negundo	Sementes	Sichuan, China.	**106**	ZHENG *et al*., 2010
Vitex trifolia	Frutos	Kumamoto, Japão.	**62**	ONO *et al*., 2000

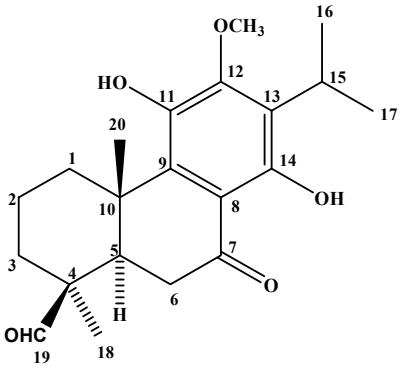
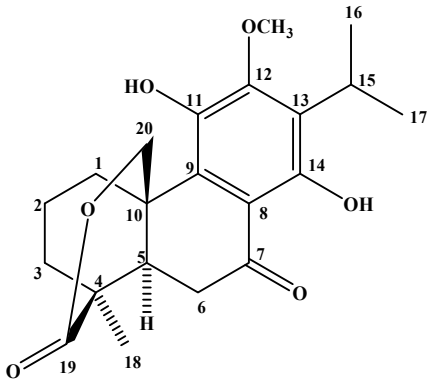
Tabela 6 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C dos diterpenos abietanos	
 $C_{20}H_{28}O_5$ 2*α*,3*β*,11,12-Tetra-hidroxi-7*β*,20-*epoxi*-8,11,13-abietatrieno ***Ajuga forrestii*** **12**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 2,68 (dd, *J* = 12,0, 15,0 Hz, H-1*α*); 2,12 (dd, *J* = 3,0, 15,0 Hz, H-1β), 3,50 (t, *J* = 9,0 Hz, H-2), 2,89 (t, *J* = 9,0 Hz, H-3), 1,39 (m, H-5), 1,39 (m, H-6*α*), 1,94 (m, H-6*β*), 4,63 (m, H-7), 6,54 (s, H-14), 3,23 (m, H-15), 1,14 (d, *J* = 6,0 Hz, H-16), 1,12 (d, *J* = 6,0 Hz, H-17), 0,99 (s, H-18), 0,86 (s, H-19), 4,07 (d, *J* = 6,0 Hz, H-20a), 2,89 (d, *J* = 9,0 Hz, H-20b). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 37,1 (C-1), 66,9 (C-2), 81,6 (C-3), 39,0 (C-4), 42,9 (C-5), 28,9 (C-6), 69,6 (C-7), 132,2 (C-8), 128,0 (C-9), 39,0 (C-10), 140,6 (C-11), 142,0 (C-12), 133,1 (C-13), 111,2 (C-14), 26,1 (C-15), 22,8 (C-16), 22,8 (C-17), 29,3 (C-18), 15,7 (C-19), 68,5 (C-20). **(**XIONG *et al*., 2013).
 $C_{20}H_{26}O_3$ Ácido 3*β*-hidroxi-8,11,13(14),15-abietatetraen-19-óico ***Callicarpa japonica*** **13**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,47 (H-1*α*); 2,35 (ddd, *J* = 3,5, 3,5, 13,0 Hz, H-1*β*), 1,87 (dddd, *J* = 3,5, 3,5, 4,5, 13,0 Hz, H-2*α*), 2,26 (dddd, *J* = 3,5, 12,0, 12,0, 13,0 Hz, H-2*β*), 3,21 (dd, *J* = 4,5, 12,0 Hz, H-3), 1,42 (d, *J* = 11,5 Hz, H-5), 2,19 (dd, *J* = 6,5, 14,0 Hz, H-6*α*), 2,04 (dddd, *J* = 5,0, 11,5, 12,5, 14,0 Hz, H-6*β*), 2,76 (ddd, *J* = 6,5 12,5, 16,5 Hz, H-7*α*), 2,89 (dd, *J* = 5,0, 16,5 Hz, H-7 *β*), 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, H-11), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, H-12), 7,11 (s, H-14), 5,30 (s, H-16a), 4,99 (s, H-16b), 2,09 (s, H-17), 1,47 (s, H-18), 1,17 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 39,1 (C-1), 30,1 (C-2), 79,0 (C-3), 49,7 (C-4), 53,6 (C-5), 22,2 (C-6), 33,2 (C-7), 136,0 (C-8), 148,3 (C-9), 39,3 (C-10), 126,5 (C-11), 124,2 (C-12), 144,6 (C-13), 127,0 (C-14), 139,7 (C-15), 111,8 (C-16), 22,0 (C-17), 24,5 (C-18), 181,0 (C-19), 23,8 (C-20). (ONO *et al*., 2009)

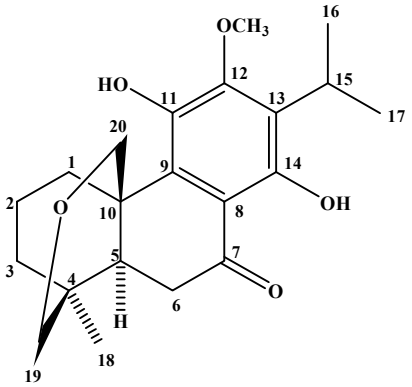
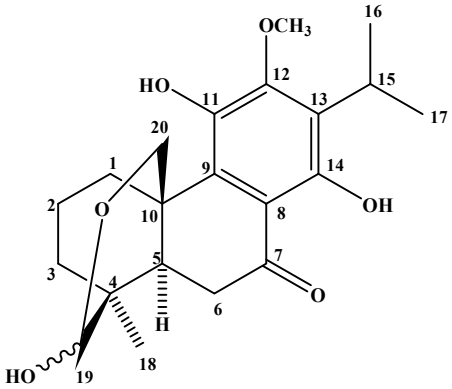
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{32}O_6$ Àcido kochiânico A ***Callicarpa kochiana*** **14**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 500 MHz): 1,67 (m, H-1α); 1,67 (m, H-1β), 1,67 (m, H-2α), 1,51 (m, H-2β), 2,12 (m, H-3α), 1,81 (m, H-3 β), 3,13 (dd, J = 11,3, 7,8 Hz, H-5), 2,45 (m, H-6α), 2,23 (m, H-6β), 4,27 (tl, J = 8,6 Hz, H-7), 2,55 (m, H-11), 1,81 (m, H-11), 2,38 (m, H-12), 1,43 (m, H-12), 4,25 (s, H-14), 2,16 (m, H-15), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, H-16), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, H-17), 1,57 (s, H-19), 1,35 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 125 MHz): 39,4 (C-1), 19,6 (C-2), 38,6 (C-3), 47,6 (C-4), 41,7 (C-5), 31,6 (C-6), 70,9 (C-7), 78,6 (C-8), 94,3 (C-9), 38,4 (C-10), 27,8 (C-11), 25,7 (C-12), 88,8 (C-13), 73,9 (C-14), 34,0 (C-15), 18,8 (C-16), 18,6 (C-17), 181,6 (C-18), 19,3 (C-19), 19,1 (C-20). (LIN *et al*., 2012)
 $C_{21}H_{30}O_4$ Àcido 12-metoxi-*trans*-carnósico ***Hyptis martiusii*** **15**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 3,53 (d, J = 13,8 Hz, H-1); 1,20 (m, H-1), 2,23 (m, H-2), 1,54 (m, H-2), 1,50 (m, H-3), 1,56 (m, H-5), 2,28 (m, H-6), 1,80 (m, H-6), 2,81 (m, H-7), 0,94 (m, H-7), 6,49 (s, H-14), 3,14 (sept, J = 6,7 Hz, H-15), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, H-16), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, H-17), 0,85 (s, H-18), 0,95 (s, H-19), 3,71 (s, OCH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 34,0 (C-1), 19,9 (C-2), 41,5 (C-3), 34,1 (C-4), 54,1 (C-5), 18,5 (C-6), 31,9 (C-7), 134,6 (C-8), 125,4 (C-9), 47,7 (C-10), 147,7 (C-11), 142,5 (C-12), 139,5 (C-13), 118,1 (C-14), 26,5 (C-15), 23,4 (C-16), 23,8 (C-17), 20,1 (C-18), 32,7 (C-19), 180,6 (C-20), 61,7 (OCH_3). (ARAÚJO; LIMA; SILVEIRA, 2004)

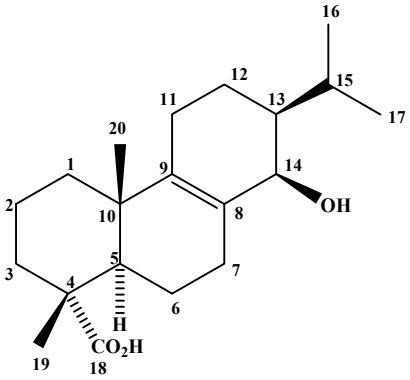
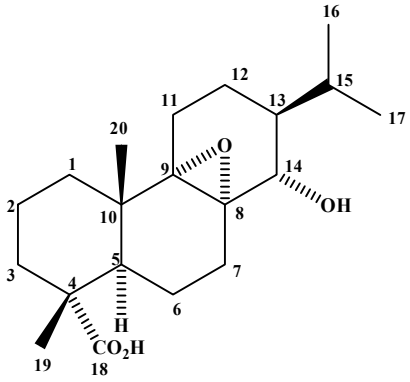
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{21}H_{28}O_5$ 19-Oxoinuroileanol ***Hyptis platanifolia*** **16**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 3,38 (dt, *J* = 10,9, 2,3 Hz, H-1), 1,51 (m, H-1), 1,83 (m, H-2), 1,77 (m, H-2), 1,53 (m, H-3), 1,42 (m, H-3), 2,40 (dd, *J* = 14,7, 2,5 Hz, H-5), 2,73 (dd, *J* = 14,7, 17,1 Hz, H-6), 2,14 (dd, *J* = 17,1, 2,5 Hz, H-6), 3,32 (sept, H-15), 1,41 (d, *J* = 7,1 Hz, H-16), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, H-17), 1,23 (s, H-18), 9,26 (s, H-19), 1,43 (s, H-20), 3,82 (s, OCH_3), 5,76 (sl, OH), 13,30 (s, OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 35,9 (C-1), 17,9 (C-2), 32,3 (C-3), 49,8 (C-4), 42,3 (C-5), 37,8 (C-6), 204,5 (C-7), 112,7 (C-8), 134,1 (C-9), 39,4 (C-10), 139,1 (C-11), 152,7 (C-12), 127,1 (C-13), 159,0 (C-14), 26,5 (C-15), 20,7 (C-16), 20,6 (C-17), 14,6 (C-18), 205,0 (C-19), 18,7 (C-20), 62,5 (OCH_3). (ARAÚJO *et al*., 2005)
 $C_{21}H_{26}O_6$ 11,14-Di-hidroxi-12-metoxi-7-oxo-8,11,13-abietatrien-19,20β-olídeo ***Hyptis platanifolia*** **17**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 3,61 (dt, *J* = 13,6 Hz, H-1), 1,48 (ddd, *J* = 13,6, 4,7, 2,0 Hz, H-1), 1,95 (m, H-2), 1,86 (m, H-2), 2,02 (m, H-3), 1,63 (ddd, *J* = 21,0, 13,7, 4,3 Hz, H-3), 2,22 (dd, *J* = 16,0, 3,4 Hz, H-5), 2,84 (dd, *J* = 16,0, 3,4 Hz, H-6), 2,54 (t, *J* = 16,0 Hz, H-6), 3,33 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,41 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 1,27 (s, H-18), 5,03 (d, *J* = 12,5 Hz, H-20), 4,59 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, H-20), 3,82 (s, OCH_3), 5,81 (sl, OH), 12,96 (s, OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 35,1 (C-1), 21,4 (C-2), 40,6 (C-3), 43,1 (C-4), 46,7 (C-5), 37,1 (C-6), 202,4 (C-7), 112,4 (C-8), 126,5 (C-9), 33,8 (C-10), 140,4 (C-11), 153,0 (C-12), 128,6 (C-13), 158,9 (C-14), 26,6 (C-15), 20,6 (C-16), 20,6 (C-17), 23,4 (C-18), 175,6 (C-19), 72,8 (C-20), 62,7 (OCH_3). (ARAÚJO *et al*., 2005)

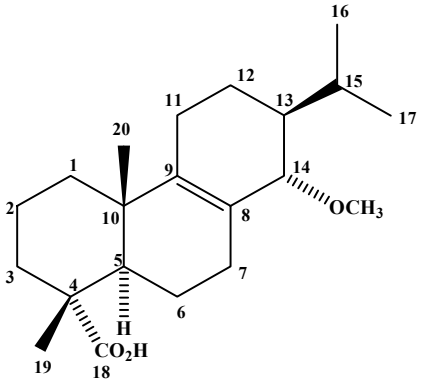
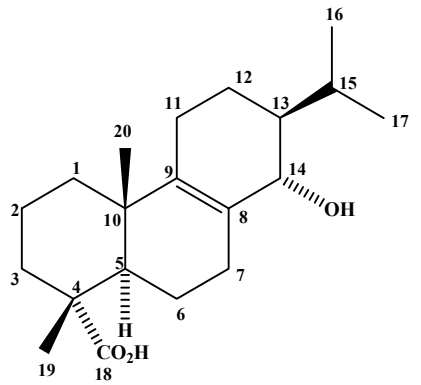
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{21}H_{28}O_5$ 19,20-*Epoxi*-12-metoxi-11,14-di-hidroxi-7-oxo-8,11,13-abietatrieno ***Hyptis platanifolia*** **18**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 3,43 (m, H-1), 1,29 (m, H-1), 2,45 (m, H-2), 1,60 (m, H-2), 1,63 (m, H-3), 1,41 (m, H-3), 1,90 (dd, *J* = 15,2, 3,0 Hz, H-5), 3,36 (m, H-6), 2,75 (dd, *J* = 6,3, 3,0 Hz, H-6), 3,31 (sept, *J* = 7,1 Hz, H-15), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, H-16), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, H-17), 1,03 (s, H-18), 4,88 (s, H-19), 4,37 (d, *J* = 11,6 Hz, H-20), 4,17 (dd, *J* = 12,5, 2,0 Hz, H-20), 3,79 (s, OCH_3), 5,74 (sl, OH), 13,03 (s, OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 35,1 (C-1), 22,0 (C-2), 39,6 (C-3), 36,6 (C-4), 44,4 (C-5), 37,8 (C-6), 205,7 (C-7), 113,5 (C-8), 128,6 (C-9), 39,3 (C-10), 140,3 (C-11), 152,4 (C-12), 127,5 (C-13), 158,2 (C-14), 26,5 (C-15), 20,7 (C-16), 20,7 (C-17), 23,9 (C-18), 99,2 (C-19), 60,1 (C-20), 62,5 (OCH_3). (ARAÚJO *et al*., 2005)
 $C_{21}H_{28}O_6$ 19,20-*Epoxi*-12-metoxi-11,14,19-tri-hidroxi-7-oxo-8,11,13-abietatrieno ***Hyptis platanifolia*** **19**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 3,43 (m, H-1), 1,29 (m, H-1), 2,45 (m, H-2), 1,60 (m, H-2), 1,63 (m, H-3), 1,41 (m, H-3), 2,15 (dd, *J* = 15,2, 3,0 Hz, H-5), 3,36 (m, H-6), 2,75 (dd, *J* = 6,3, 3,0 Hz, H-6), 3,31 (sept, *J* = 7,1 Hz, H-15), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, H-16), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, H-17), 0,97 (s, H-18), 4,91 (s, H-19), 4,52 (s, H-20), 4,02 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, H-20), 3,79 (s, OCH_3), 5,74 (sl, OH), 12,91 (s, OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 33,8 (C-1), 21,9 (C-2), 37,8 (C-3), 36,8 (C-4), 47,7 (C-5), 35,2 (C-6), 204,4 (C-7), 113,4 (C-8), 127,7 (C-9), 39,4 (C-10), 140,4 (C-11), 152,8 (C-12), 127,7 (C-13), 158,3 (C-14), 26,5 (C-15), 20,6 (C-16), 20,6 (C-17), 23,7 (C-18), 98,4 (C-19), 66,4 (C-20), 62,5 (OCH_3). (ARAÚJO *et al*., 2005)

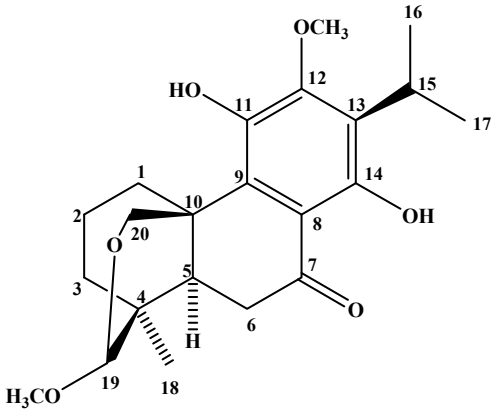
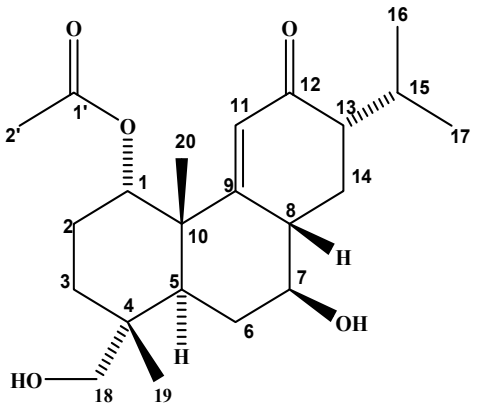
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{32}O_3$ Àcido isosuaveólico ***Hyptis suaveolens*** **20**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,16 (sobrepostos, H-1); 1,74 (sobrepostos, H-1), 1,54 (sobrepostos, H-2), 1,64 (sobrepostos, H-2), 1,59 (sobrepostos, H-3), 1,75 (sobrepostos, H-3), 1,97 (d, *J* = 11,2 Hz, H-5), 1,38 (ddl, *J* = 7,6, 12,6 Hz, H-6), 1,60 (sobrepostos, H-6), 1,97 (H-7), 2,43 (ddl, *J* = 5,5, 17,4 Hz, H-7), 1,71 (sobreposto, H-11), 2,06 (dl, *J* = 17,1 Hz, H-11), 1,13 (sobreposto, H-12),), 1,85 (m, H-12), 0,90 (sobreposto, H-13), 3,76 (d, *J* = 2,3 Hz, H-14), 1,61 (sobreposto, H-15), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, H-16), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, H-17), 1,19 (s, H-19), 0,99 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 35,4 (C-1), 18,1 (C-2), 36,8 (C-3), 47,4 (C-4), 45,8 (C-5), 21,7 (C-6), 29,4 (C-7), 128,9 (C-8), 142,2 (C-9), 37,0 (C-10), 25,2 (C-11), 21,0 (C-12), 46,7 (C-13), 69,4 (C-14), 28,4 (C-15), 20,4 (C-16), 20,9 (C-17), 183,0 (C-18), 16,3 (C-19), 19,7 (C-20). (PRAWATSRI *et al*., 2013)
 $C_{20}H_{32}O_4$ Àcido 8α,9α-*epoxi*-suaveólico ***Hyptis suaveolens*** **21**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 400 MHz): 1,57-1,62 (sobrepostos, H-1); 1,50-1,58 (sobrepostos, H-2), 1,71 (sobrepostos, H-3), 3,00 (sl, $W_{1/2}$ = 24,0 Hz, H-5), 1,52-1,58 (sobrepostos, H-6), 2,06 (H-7), 2,67 (m, H-7), 0,90 (sobreposto, H-11), 1,46 (sobreposto, H-11), 2,01 (sobreposto, H-12), 2,09 (sobreposto, H-12), 1,70 (sobreposto, H-13), 3,68 (d, *J* = 10,0 Hz, H-14), 2,50 (m, H-15), 0,83 (d, *J* = 6,9 Hz, H-16), 0,88 (d, *J* = 6,9 Hz, H-17), 1,42 (s, H-19), 1,08 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 33,6 (C-1), 18,3 (C-2), 37,2 (C-3), 47,1 (C-4), 38,0 (C-5), 19,8 (C-6), 26,2 (C-7), 67,0 (C-8), 73,2 (C-9), 37,4 (C-10), 21,7 (C-11), 25,3 (C-12), 43,8 (C-13), 74,8 (C-14), 25,9 (C-15), 16,3 (C-16), 21,6 (C-17), 181,0 (C-18), 16,8 (C-19), 17,2 (C-20). (PRAWATSRI *et al*., 2013)

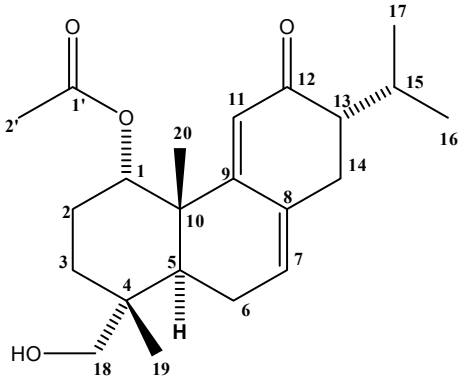
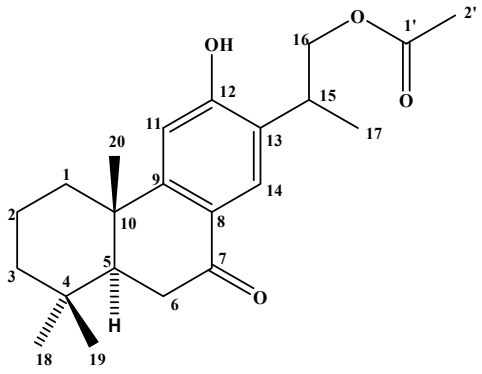
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{21}H_{34}O_3$ Àcido 14-*O*-metilsuaveólico ***Hyptis suaveolens*** **22**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,08-1,24 (sobrepostos, H-1); 1,52-1,63 (sobrepostos, H-2), 1,59 (sobreposto, H-3), 1,73 (sobreposto, H-3), 2,03 (dl, *J* = 11,2 Hz, H-5), 1,36 (ddl, *J* = 7,5, 12,0 Hz, H-6), 1,53 (H-6), 1,87 (H-7), 2,30 (m, H-7), 1,83 (sobreposto, H-11), 1,97 (sobreposto, H-11), 1,62 (sobreposto, H-12), 1,73 (dl, *J* = 13,1 Hz, H-12), 1,48 (sobreposto, H-13), 3,61 (d, *J* = 7,7 Hz, H-14), 1,77 (sobreposto, H-15), 0,82 (d, *J* = 6,8 Hz, H-16), 0,92 (d, *J* = 6,8 Hz, H-17), 1,21 (s, H-19), 0,96 (s, H-20), 3,22 (OCH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 35,5 (C-1), 18,1 (C-2), 36,5 (C-3), 47,3 (C-4), 45,6 (C-5), 21,1 (C-6), 28,5 (C-7), 126,8 (C-8), 143,9 (C-9), 37,3 (C-10), 23,1 (C-11), 21,3 (C-12), 42,5 (C-13), 81,2 (C-14), 26,6 (C-15), 17,8 (C-16), 21,2 (C-17), 183,8 (C-18), 16,3 (C-19), 19,3 (C-20), 54,2 (OCH_3). (PRAWATSRI *et al*., 2013)
 $C_{20}H_{32}O_3$ Àcido suaveólico ***Hyptis suaveolens*** **23**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,11 (sobreposto, H-1), 1,65 (sobreposto, H-1), 1,55 (sobreposto, H-2), 1,61 (sobreposto, H-2), 1,70 (dl, *J* = 13,8 Hz, H-3), 1,77 (H-3), 1,96 (m, H-5), 1,34 (ddl, *J* = 7,4, 12,3 Hz, H-6), 1,52 (H-6), 1,83 (H-7), 2,38 (m, H-7), 1,87 (sobreposto, H-11), 2,00 (sobreposto, H-11), 1,05 (ddl, *J* = 4,3, 11,9 Hz, H-12), 1,58 (sobreposto, H-12), 1,25 (sobreposto, H-13), 3,81 (d, *J* = 8,4 Hz, H-14), 1,95 (sobreposto, H-15), 0,77 (d, *J* = 6,9 Hz, H-16), 0,91 (d, *J* = 6,9 Hz, H-17), 1,15 (s, H-19), 0,95 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 35,2 (C-1), 18,1 (C-2), 36,4 (C-3), 47,3 (C-4), 46,0 (C-5), 21,1 (C-6), 28,0 (C-7), 128,7 (C-8), 142,3 (C-9), 37,2 (C-10), 24,0 (C-11), 21,7 (C-12), 48,7 (C-13), 73,5 (C-14), 27,1 (C-15), 17,1 (C-16), 21,2 (C-17), 183,6 (C-18), 16,3 (C-19), 19,3 (C-20). (PRAWATSRI *et al*., 2013)

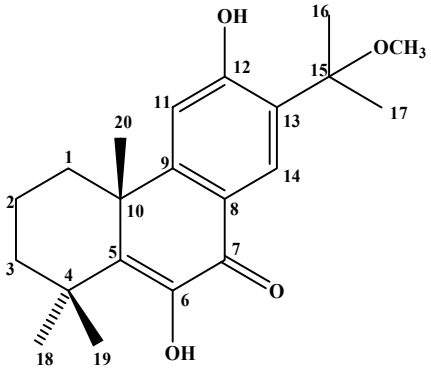
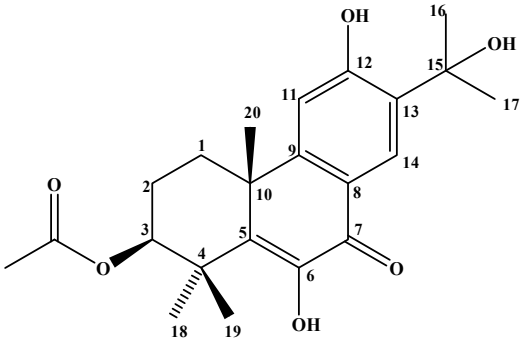
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{22}H_{30}O_6$ 19,10-Epoxi-12,19-di-metoxi-11,14,19-tri-hidroxi-7-oxo-8,11,13-abietatrieno ***Hyssopus cuspidatus*** **24**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 600 MHz): 1,96 (m, H-1α); 1,70 (m, H-1β), 1,76 (m, H-2α), 1,63 (m, H-2β), 2,25 (m, H-3α), 1,83 (m, H-3β), 3,20 (dd, J = 13,0, 1,8 Hz, H-5), 2,49 (m, H-6α), 1,95 (m, H-6β), 4,06 (tl, J = 2,8 Hz, H-7), 2,24 (m, H-11), 1,75 (m, H-11), 2,45 (m, H-12), 1,38 (m, H-12), 4,78 (s, H-14), 2,22 (m, H-15), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, H-16), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, H-17), 1,54 (s, H-19), 1,35 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz): 34,8 (C-1), 21,7 (C-2), 39,5 (C-3), 36,4 (C-4), 44,3 (C-5), 37,4 (C-6), 205,4 (C-7), 113,2 (C-8), 128,3 (C-9), 38,8 (C-10), 139,8 (C-11), 152,0 (C-12), 127,0 (C-13), 157,0 (C-14), 26,1 (C-15), 20,3 (C-16), 20,3 (C-17), 23,3 (C-18), 105,4 (C-19), 59,6 (C-20), 54,8 (OCH_3), 62,1 (OCH_3). (FURUKAWA *et al*., 2011)
 $C_{22}H_{34}O_5$ 1-Monoacetato de (+)-(1S,4R,5S,7S,8S,10S,13S)-1,7,18-tri-hidroxi-abieta-9(11)-en-12-ona ***Isodon inflexus*** **25**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 5,02 (dd, J = 2,4, 2,2 Hz, H-1α); 1,93 (m, H-2), 1,87 (m, H-2), 1,79 (ddd, J = 13,6, 13,5, 4,2 Hz, H-3), 1,26 (ddd, J = 13,6, 3,7, 3,0 Hz, H-3), 2,47 (dd, J = 13,0, 6,1 Hz, H-5), 2,16 (m, H-6), 1,67 (ddd, J = 14,1, 6,1, 6,0 Hz, H-6), 3,67 (ddd, J = 10,2, 9,1, 6,0 Hz, H-7), 2,63 (m, H-8), 5,86 (d, J = 2,6 Hz, H-11), 2,04 (ddd, J = 14,4, 4,3, 3,0 Hz, H-13), 2,41 (ddd, J = 12,8, 4,3, 4,3 Hz, H-14), 1,25 (m, H-14), 2,53 (m, H-15), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, H-16), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, H-17), 3,46 (d, J = 10,9 Hz, H-18), 3,18 (d, J = 10,9 Hz, H-18), 0,89 (s, H-19), 1,16 (s, H-20), 1,92 (s, H-2'). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 75,5 (C-1), 22,1 (C-2), 28,4 (C-3), 37,5 (C-4), 33,1 (C-5), 29,8 (C-6), 70,5 (C-7), 43,1 (C-8), 169,7 (C-9), 48,0 (C-10), 125,0 (C-11), 200,1 (C-12), 50,7 (C-13), 27,1 (C-14), 25,2 (C-15), 20,4 (C-16), 17,4 (C-17), 70,9 (C-18), 17,5 (C-19), 23,4 (C-20), 169,7 (C-1'), 22,1 (C-2'). (XIE *et al*., 2012)

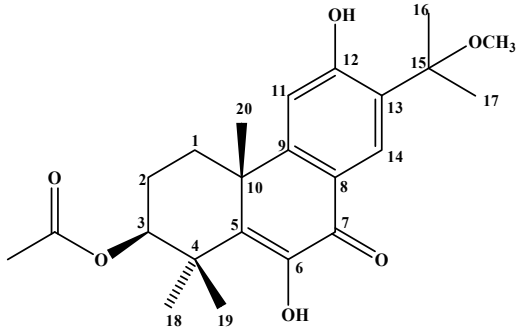
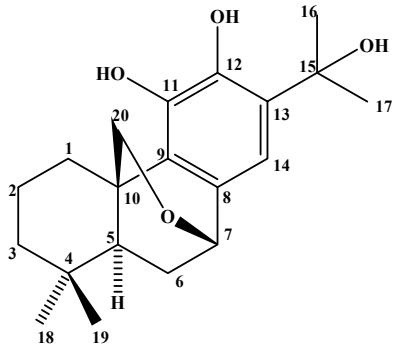
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{22}H_{32}O_4$ 1-Monoacetato de (+)-(1S,4R,5S,10S,13S)-1, 18-di-hidroxi-abieta-7,9(11)-dien-12-ona ***Isodon inflexus*** **26**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 5,13 (dd, *J* = 2,7, 2,6 Hz, H-1*α*); 1,94 (m, H-2), 1,81 (m, H-2), 1,78 (ddd, *J* = 12,9, 12,9, 6,6 Hz, H-3), 1,14 (ddd, *J* = 12,9, 3,3, 3,2 Hz, H-3), 2,22 (m, H-5), 2,19 (m, H-6), 2,29 (m, H-6), 6,06 (dd, *J* = 3,8, 1,5 Hz, H-7), 5,54 (s, H-11), 2,18 (ddd, *J* = 11,3, 5,2, 4,4 Hz, H-13), 2,60 (dd, *J* = 14,3, 4,4 Hz, H-14), 2,46 (dd, *J* = 14,3, 11,3 Hz, H-14), 2,20 (m, H-15), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, H-16), 0,85 (d, *J* = 6,6 Hz, H-17), 3,44 (d, *J* = 10,9 Hz, H-18), 3,22 (d, *J* = 10,9 Hz, H-18), 0,95 (s, H-19), 1,16 (s, H-20), 1,97 (s, H-2'). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 72,7 (C-1), 21,8 (C-2), 28,4 (C-3), 37,6 (C-4), 36,5 (C-5), 23,5 (C-6), 130,0 (C-7), 130,9 (C-8), 159,9 (C-9), 42,0 (C-10), 119,9 (C-11), 201,5 (C-12), 51,5 (C-13), 31,2 (C-14), 26,6 (C-15), 20,6 (C-16), 18,5 (C-17), 71,5 (C-18), 18,1 (C-19), 21,3 (C-20), 170,2 (C-1'), 21,1 (C-2'). (XIE *et al*., 2012)
 $C_{22}H_{30}O_4$ 16-Acetoxilsugiol ***Isodon lophanthoides*** **27**	RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz): 1,52 (td, *J* = 12,8, 3,8 Hz, H-1*α*); 2,28 (dt, *J* = 12,8, 3,2Hz, H-1*β*); 1,68 (m, H-2), 1,81 (m, H-2), 1,33 (td, *J* = 13,5, 3,9 Hz, H-3*α*), 1,54 (dt, *J* = 13,5, 3,6 Hz, H-3*β*), 1,84 (dd, *J* = 10,4, 4,8 Hz, H-5), 2,60 (dd, *J* = 14,5, 4,8 Hz, H-6*α*), 2,62 (dd, *J* = 14,5, 10,4 Hz, H-6), 6,79 (s, H-11), 7,79 (s, H-14), 3,45 (sextet, *J* = 7,0 Hz, H-15), 4,17 (d, *J* = 6,8 Hz, H-16), 1,27 (d, *J* = 7,1 Hz, H-17), 0,95 (s, H-18), 1,03 (s, H-19), 1,24 (s, H-20), 1,98 (s, H-2'). RMN ^{13}C (CD_3OD, 100 MHz): 39,0 (C-1), 19,9 (C-2), 42,5 (C-3), 34,2 (C-4), 51,0 (C-5), 36,8 (C-6), 200,7 (C-7), 123,9 (C-8), 159,1 (C-9), 39,2 (C-10), 110,8 (C-11), 163,1 (C-12), 129,3 (C-13), 128,5 (C-14), 33,2 (C-15), 69,3 (C-16), 17,0 (C-17), 33,0 (C-18), 21,7 (C-19), 23,5 (C-20), 173,1 (C-1'), 20,8 (C-2'). (ZHOU *et al*., 2013)

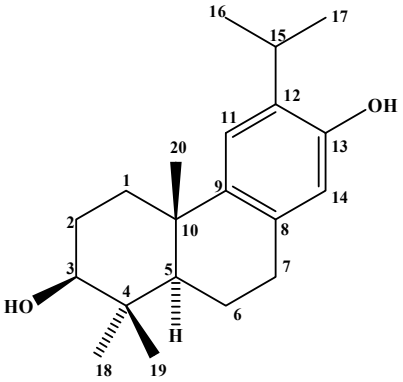
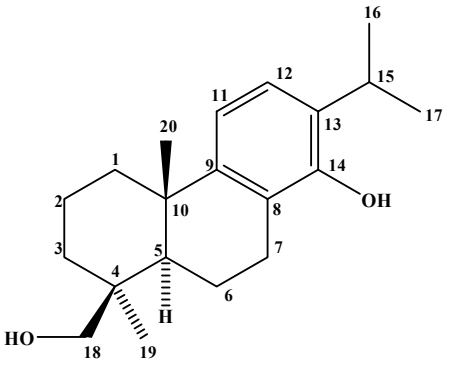
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{21}H_{28}O_4$ Graciliflorina E ***Isodon lophanthoides*** **28**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,44 (td, *J* = 12,7, 4,3 Hz, H-1*α*); 3,34 (dt, *J* = 12,7, 4,1 Hz, H-1*β*); 1,62 (m, H-2), 1,99 (m, H-2), 1,44 (td, *J* = 12,7, 4,3 Hz, H-3*α*), 1,73 (m, H-3*β*), 6,18 (s, H-6), 6,45 (s, H-11), 9,51 (s, H-12), 7,60 (s, H-14), 1,65 (s, H-16), 1,63 (s, H-17), 1,37 (s, H-18), 1,28 (s, H-19), 1,68 (s, H-20), 3,24 (s, OMe). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 40,6 (C-1), 18,7 (C-2), 34,1 (C-3), 38,1 (C-4), 174,8 (C-5), 141,5 (C-6), 185,4 (C-7), 123,2 (C-8), 138,3 (C-9), 42,2 (C-10), 116,0 (C-11), 146,2 (C-12), 127,3 (C-13), 123,5 (C-14), 80,6 (C-15), 26,3 (C-16), 26,1 (C-17), 33,2 (C-18), 24,6 (C-19), 29,3 (C-20), 51,0 (C-OMe). (ZHOU *et al*., 2013)
 $C_{23}H_{32}O_6$ Graciliflorina F ***Isodon lophanthoides*** **29**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,46 (td, *J* = 13,8, 4,3 Hz, H-1*α*); 3,43 (dt, *J* = 13,8, 3,5 Hz, H-1*β*); 1,96 (m, H-2), 2,03 (m, H-2), 4,61 (dd, *J* = 11,5, 5,0 Hz, H-3*β*), 6,30 (s, H-6), 6,49 (s, H-11), 9,88 (s, H-12), 7,59 (s, H-14), 1,74 (s, H-16), 1,72 (s, H-17), 1,38 (s, H-18), 1,25 (s, H-19), 1,68 (s, H-20), 2,11 (s, H-2'). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 30,3 (C-1), 23,8 (C-2), 78,6 (C-3), 42,6 (C-4), 171,2 (C-5), 142,0 (C-6), 185,3 (C-7), 122,7 (C-8), 136,8 (C-9), 41,6 (C-10), 114,9 (C-11), 146,6 (C-12), 129,5 (C-13), 124,7 (C-14), 77,2 (C-15), 30,6 (C-16), 30,5 (C-17), 28,1 (C-18), 24,3 (C-19), 23,6 (C-20), 170,6 (C-1'), 21,3 (C-2'). (ZHOU *et al*., 2013)

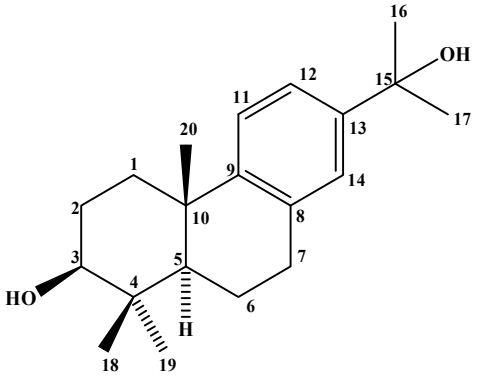
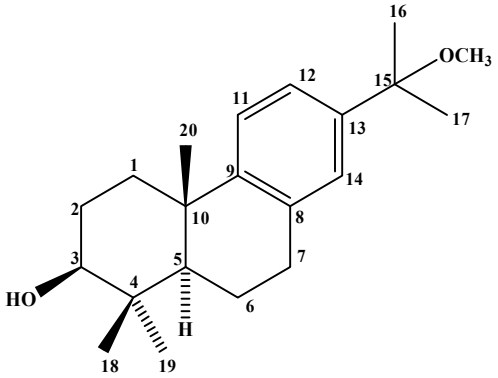
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{23}H_{30}O_6$ 15-*O*-Metilgraciliflorina F ***Isodon lophanthoides*** **30**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,47 (td, *J* = 14,0, 4,0 Hz, H-1*α*); 3,44 (dt, *J* = 13,8, 3,5 Hz, H-1*β*); 1,97 (m, H-2), 2,03 (m, H-2), 4,62 (dd, *J* = 11,4, 5,0 Hz, H-3*β*), 6,21 (s, H-6), 6,50 (s, H-11), 9,58 (s, H-12), 7,59 (s, H-14), 1,65 (s, H-16), 1,64 (s, H-17), 1,38 (s, H-18), 1,25 (s, H-19), 1,70 (s, H-20), 3,25 (s, OMe), 2,12 (s, OAc). (ZHOU *et al*., 2013)
 $C_{20}H_{28}O_4$ 15-Hidroxi-20-deoxocarnosol ***Isodon lophanthoides*** **31**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 2,06 (td, *J* = 13,2, 5,6 Hz, H-1*α*); 2,68 (dt, *J* = 13,2, 3,8 Hz, H-1*β*); 1,55 (m, H-2), 2,01 (m, H-2), 1,28 (td, *J* = 11,5, 5,2 Hz, H-3*α*), 1,44 (dt, *J* = 11,5, 5,5 Hz, H-3*β*), 1,26 (dd, *J* = 13,0, 4,6 Hz, H-5), 1,58 (m, H-6*α*), 2,04 (m, H-6*β*), 4,65 (dd, *J* = 3,4, 1,5 Hz, H-7*α*), 6,45 (s, H-14), 1,65 (s, H-16), 1,63 (s, H-17), 1,12 (s, H-18), 0,84 (s, H-19), 4,29 (d, *J* = 8,6 Hz, H-20), 3,03 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 30,1 (C-1), 19,0 (C-2), 41,3 (C-3), 33,9 (C-4), 42,9 (C-5), 30,5 (C-6), 70,9 (C-7), 132,2 (C-8), 127,8 (C-9), 39,9 (C-10), 142,3 (C-11), 140,3 (C-12), 128,8 (C-13), 110,7 (C-14), 76,0 (C-15), 30,2 (C-16), 30,2 (C-17), 33,0 (C-18), 21,3 (C-19), 68,5 (C-20). (ZHOU *et al*., 2013)

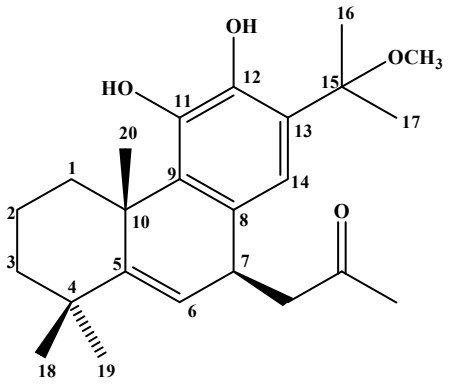
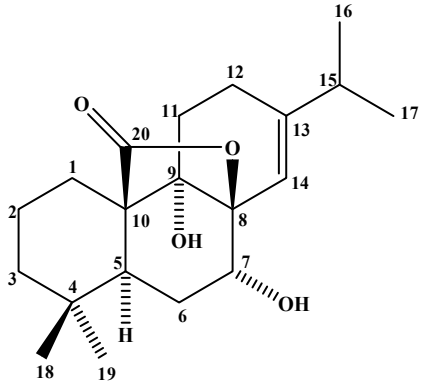
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{30}O_2$ 3β-Hidroxisempervirol ***Isodon lophanthoides*** **32**	RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz): 1,44 (td, *J* = 13,2, 4,8 Hz, H-1*α*); 2,31 (dt, *J* = 13,2, 3,2 Hz, H-1*β*); 1,73 (m, H-2), 1,78 (m, H-2), 3,23 (dd, *J* = 10,9, 5,3 Hz, H-3*α*), 1,24 (dd, *J* = 12,0, 1,8 Hz, H-5), 1,85 (m, H-6*α*), 1,72 (m, H-6*β*), 2,78 (td, *J* = 16,8, 5,2 Hz, H-7*α*), 2,71 (m, H-7*β*), 6,97 (s, H-11), 6,38 (s, H-14), 3,17 (dq, *J* = 6,5, 6,9 Hz, H-15), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, H-16), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, H-17), 1,05 (s, H-18), 0,87 (s, H-19), 1,15 (s, H-20). RMN ^{13}C (CD_3OD, 100 MHz): 38,7 (C-1), 28,8 (C-2), 79,6 (C-3), 40,1 (C-4), 52,0 (C-5), 20,2 (C-6), 31,6 (C-7), 134,0 (C-8), 141,9 (C-9), 38,4 (C-10), 122,9 (C-11), 133,6 (C-12), 152,9 (C-13), 115,4 (C-14), 28,2 (C-15), 23,3 (C-16), 23,2 (C-17), 28,8 (C-18), 16,1 (C-19), 25,6 (C-20). (ZHOU *et al*., 2013)
 $C_{20}H_{30}O_2$ Abieta-8,11,13-trien-14,19-diol ***Isodon lophanthoides*** **33**	RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz): 2,02 (dd, *J* = 13,2, 7,6 Hz, H-1*α*); 1,73 (dt, *J* = 13,2, 3,5 Hz, H-1*β*); 1,56 (m, H-2), 1,64 (m, H-2), 1,90 (dt, *J* = 13,6, 4,5 Hz, H-3*α*), 0,96 (m, H-3*β*), 1,35 (dd, *J* = 13,0, 1,5 Hz, H-5), 1,29 (m, H-6*α*), 2,28 (dt, *J* = 12,7, 3,5 Hz, H-6*β*), 2,65 (m, H-7*α*), 2,90 (dd, *J* = 17,0, 6,0 Hz, H-7*β*), 6,51 (d, *J* = 8,6 Hz, H-11), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, H-12), 3,21 (m, H-15), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 1,02 (s, H-18), 3,83 (d, *J* = 11,1 Hz, H-19), 3,41 (d, *J* = 11,1 Hz, H-19), 1,15 (s, H-20). RMN ^{13}C (CD_3OD, 100 MHz): 20,6 (C-1), 20,3 (C-2), 36,3 (C-3), 39,7 (C-4), 52,3 (C-5), 41,1 (C-6), 30,4 (C-7), 142,6 (C-8), 133,9 (C-9), 38,7 (C-10), 115,2 (C-11), 123,8 (C-12), 132,0 (C-13), 154,7 (C-14), 28,6 (C-15), 20,5 (C-16), 20,5 (C-17), 27,5 (C-18), 65,0 (C-19), 26,5 (C-20). (ZHOU *et al*., 2013)

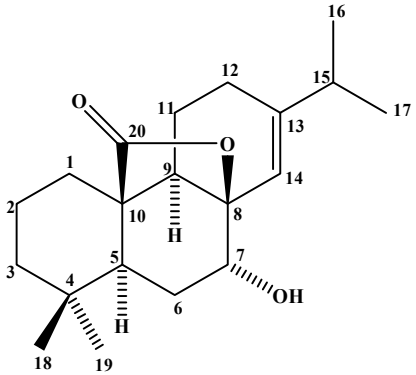
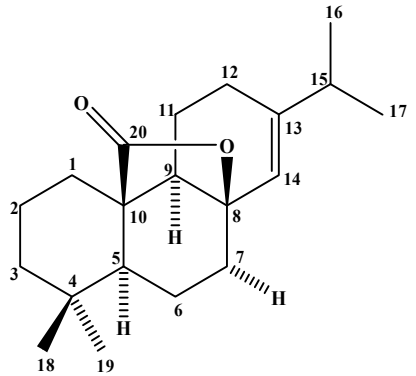
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{30}O_2$ (3β)-Abieta-8,11,13-trien-3,15-diol Isolophanthin A ***Isodon lophanthoides*** **34**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,84 (m, H-1*α*); 2,12 (m, H-1*β*); 1,78 (m, H-2*α*), 2,11 (m, H-2*β*), 3,53 (sl, H-3*α*), 1,78 (m, H-5), 1,78 (m, H-6*α*), 1,78 (m, H-6*β*), 2,40 (m, H-7*α*), 2,40 (m, H-7*β*), 7,18 (s, H-11), 7,24 (sl, H-12), 7,24 (sl, H-14), 1,58 (s, H-16), 1,58 (s, H-17), 1,06 (s, H-18), 0,98 (s, H-19), 1,22 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 31,4 (C-1), 25,8 (C-2), 75,6 (C-3), 37,2 (C-4), 43,5 (C-5), 18,6 (C-6), 30,4 (C-7), 134,8 (C-8), 148,2 (C-9), 37,7 (C-10), 124,7 (C-11), 121,9 (C-12), 145,8 (C-13), 124,2 (C-14), 72,3 (C-15), 31,6 (C-16), 31,6 (C-17), 28,1 (C-18), 22,1 (C-19), 24,6 (C-20). (YANG *et al*., 2011)
 $C_{20}H_{30}O_2$ (3β)-15-Metoxiabieta-8,11,13-trien-3-ol (Isolophanthin B) ***Isodon lophanthoides*** **35**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,81 (m, H-1*α*); 1,85 (m, H-1*β*); 1,81 (m, H-2*α*), 2,09 (m, H-2*β*), 3,53 (sl, H-3*α*), 1,81 (m, H-5), 1,81 (m, H-6*α*), 1,81 (m, H-6*β*), 2,97 (m, H-7*α*), 2,97 (m, H-7*β*), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, H-11), 7,16 (dd, *J* = 1,8, 8,0 Hz, H-12), 7,06 (sl, H-14), 1,58 (s, H-16), 1,58 (s, H-17), 1,06 (s, H-18), 0,98 (s, H-19), 1,22 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 31,4 (C-1), 25,8 (C-2), 75,6 (C-3), 37,2 (C-4), 43,5 (C-5), 18,6 (C-6), 30,4 (C-7), 134,6 (C-8), 148,3 (C-9), 37,7 (C-10), 124,1 (C-11), 123,2 (C-12), 145,8 (C-13), 126,2 (C-14), 76,5 (C-15), 27,8 (C-16), 27,9 (C-17), 28,1 (C-18), 22,1 (C-19), 24,6 (C-20) (YANG *et al*., 2011).

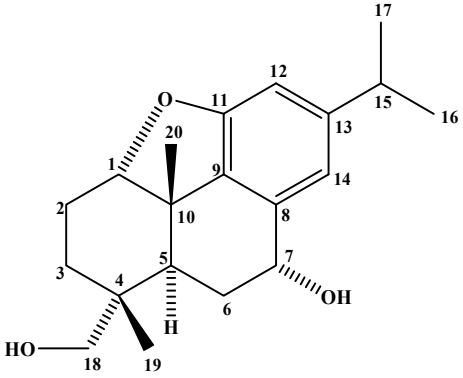
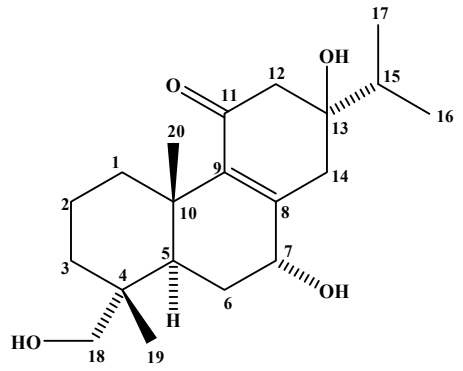
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{24}H_{34}O_4$ 1-[(7β)-11,12-Di-hidroxi-15-metoxiabieta-5,8,11,13-tetraen-7-il]propan-2-ona (Isolophanthin D) ***Isodon lophanthoides*** **36**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,32 (m, H-1α); 1,32 (m, H-1β); 1,53 (m, H-2α), 1,89 (m, H-2β), 1,33 (m, H-3α), 1,33 (m, H-3β), 5,87 (d, J = 5,6 Hz, H-6α), 3,87 (m, H-7α), 7,24 (s, H-14), 1,53 (s, H-16), 1,53 (s, H-17), 1,06 (s, H-18), 0,98 (s, H-19), 1,63 (s, H-20), 2,55 (m, H-1'), 2,09 (s, H-3'), 3,23 (s, 15-OMe). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 36,1 (C-1), 19,1 (C-2), 40,8 (C-3), 36,6 (C-4), 150,2 (C-5), 120,3 (C-6), 36,5 (C-7), 128,8 (C-8), 131,9 (C-9), 39,7 (C-10), 142,3 (C-11), 140,4 (C-12), 145,8 (C-13), 124,2 (C-14), 80,0 (C-15), 26,1 (C-16), 26,2 (C-17), 33,4 (C-18), 30,8 (C-19), 26,3 (C-20), 55,1 (C-1'), 208,3 (C-2'), 31,4 (C-31), 50,8 (15-OMe). (YANG *et al*., 2011)
 $C_{20}H_{30}O_4$ Rubesanolídeo C ***Isodon rubescens*** **37**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,23 (tdl, J = 13,7, 4,4 Hz, H-1α); 1,77 (dl, J = 13,4 Hz, H-1β); 1,51 (dqul, J = 13,5, 3,0 Hz, H-2α), 2,02 (sobreposto, H-2β), 1,87 (tdl, J = 12,6, 3,1 Hz, H-3α), 1,46 (dl, J = 12,8 Hz, H-3β), 2,12 (dd, J = 13,4, 4,8 Hz, H-5), 1,99 (m, H-6α), 1,88 (tdl, J = 14,2, 4,8 Hz, H-6β), 4,21 (dl, J = 4,0 Hz, H-7β), 1,68 (dd, J = 13,6, 5,0 Hz, H-11α), 1,40 (tdl, J = 13,2, 5,4 Hz, H-11β), 2,37 (m, H-12α), 2,01 (sobreposto, H-12β), 5,32 (sl, H-14), 2,29 (sepl, , J = 6,9 Hz, H-15), 1,05 (d, , J = 6,9 Hz, H-16), 1,04 (d, , J = 6,8 Hz, H-17), 0,92 (s, H-18), 0,88 (s, H-19), 3,25 (sl, 7-OH), 5,06 (sl, 9-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 24,4 (C-1), 18,1 (C-2), 41,2 (C-3), 33,3 (C-4), 38,5 (C-5), 29,0 (C-6), 73,4 (C-7), 77,6 (C-8), 77,5 (C-9), 51,8 (C-10), 27,1 (C-11), 22,8 (C-12), 156,7 (C-13), 115,1 (C-14), 35,3 (C-15), 20,9 (C-16), 21,4 (C-17), 32,0 (C-18), 20,3 (C-19), 178,8 (C-20). (ZOU *et al*., 2012)

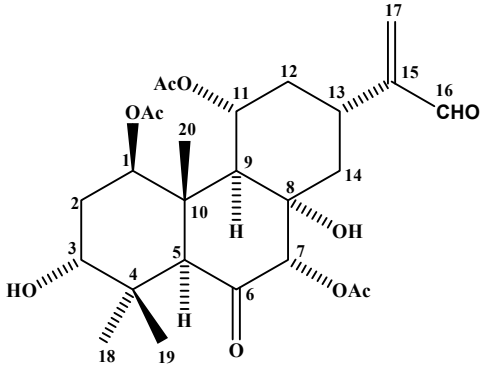
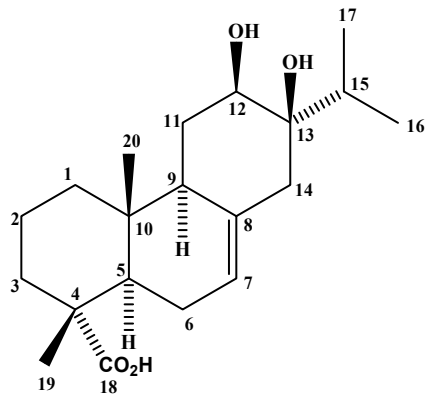
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{30}O_3$ Rubesanolídeo D ***Isodon rubescens*** **38**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,16 (dtl, *J* = 13,3, 4,2 Hz, H-1*α*); 1,79 (dl, *J* = 12,7 Hz, H-1*β*); 1,51 (dqul, *J* = 13,6, 3,1 Hz, H-2α), 2,09 (qtl, *J* = 13,6, 3,3 Hz, H-2β), 1,15 (tl, *J* = 13,5 Hz, H-3α), 1,44 (dddl, *J* = 13,3, 3,4, 1,9 Hz, H-3β), 1,93 (dd, *J* = 13,3, 4,8 Hz, H-5), 1,82 (ddl, *J* = 13,6, 5,9 Hz, H-6α), 1,48 (dtl, *J* = 13,6, 6,0 Hz, H-6β), 1,97 (ddd, *J* = 14,2, 12,4, 6,5 Hz, H-7α), 1,77 (ddl, *J* = 13,9, 6,2 Hz, H-7β), 1,69 (dddl, *J* = 14,1, 5,4, 1,1 Hz, H-11α), 1,58 (ddd, *J* = 13,8, 12,1, 5,6 Hz, H-11β), 2,06 (m, H-12α), 2,19 (ddd, *J* = 12,2, 5,6, 2,5 Hz, H-12β), 5,28 (sl, H-14), 2,24 (sepl, , *J* = 6,8 Hz, H-15), 1,03 (d, , *J* = 6,9 Hz, H-16), 1,03 (d, , *J* = 6,9 Hz, H-17), 0,92 (s, H-18), 0,91 (s, H-19). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 24,7 (C-1), 18,1 (C-2), 41,2 (C-3), 33,4 (C-4), 41,4 (C-5), 19,8 (C-6), 28,8 (C-7), 81,1 (C-8), 75,1 (C-9), 51,8 (C-10), 26,6 (C-11), 22,2 (C-12), 150,7 (C-13), 117,7 (C-14), 34,7 (C-15), 20,2 (C-16), 20,7 (C-17), 32,1 (C-18), 20,0 (C-19), 178,8 (C-20). (ZOU *et al*., 2012)
 $C_{20}H_{30}O_2$ Rubesanolídeo E ***Isodon rubescens*** **39**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,16 (dtl, *J* = 13,2, 4,6 Hz, H-1*α*); 1,90 (dl, *J* = 13,6 Hz, H-1*β*), 1,47 (m, H-2α), 2,07 (dqul, *J* = 13,5, 3,0 Hz, H-2β), 1,15 (tdl, *J* = 13,5, 3,6 Hz, H-3α), 1,46 (ddl, *J* = 13,2, 2,7 Hz, H-3β), 1,37 (dd, *J* = 12,8, 4,5 Hz, H-5), 1,89 (m, H-6α), 1,63 (m, H-6β), 2,00 (m, H-7α), 1,52 (dd, *J* = 13,4, 6,2 Hz, H-7β), 1,58 (dd, *J* = 13,4, 4,4 Hz, H-9α), 1,71 (dl, *J* = 12,8 Hz, H-11α), 1,23 (qdl, *J* = 12,9, 4,9 Hz, H-11β), 2,03 (m, H-12α), 1,94 (m, H-12β), 5,36 (sl, H-14), 2,21 (sepl, *J* = 6,8 Hz, H-15), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, H-16), 0,99 (d, , *J* = 6,9 Hz, H-17), 0,88 (s, H-18), 0,90 (s, H-19). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 28,4 (C-1), 18,5 (C-2), 41,9 (C-3), 34,0 (C-4), 50,8 (C-5), 21,5 (C-6), 35,2 (C-7), 80,5 (C-8), 54,7 (C-9), 49,9 (C-10), 20,3 (C-11), 25,6 (C-12), 152,1 (C-13), 118,8 (C-14), 35,1 (C-15), 20,7 (C-16), 21,3 (C-17), 32,2 (C-18), 20,2 (C-19), 179,7 (C-20). (ZOU *et al*., 2012)

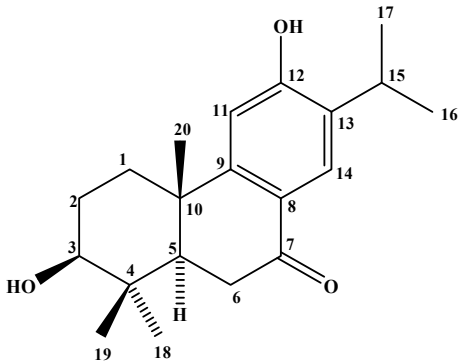
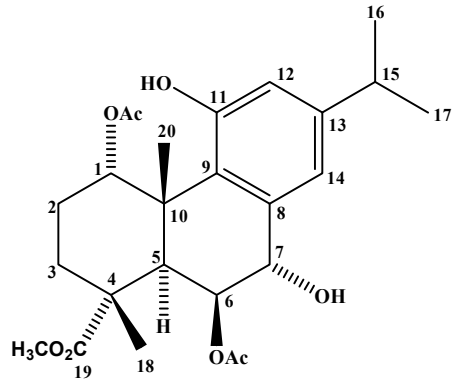
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{28}O_3$ 7α,18-Di-hidroxi-1α,11-epoxiabieta-8,11,13-trieno (Isoabietenin A) ***Isodon tenuifolius*** **40**	RMN ^{1}H ($(CD_3)_2CO$, 400 MHz): 4,54 (dd, *J* = 11,2, 6,7 Hz, H-1*β*), 1,59 (m, H-2α), 1,78 (m, H-2β), 1,83 (m, H-3α), 1,12 (m, H-3β), 1,61 (sobreposto, H-5), 1,62 (sobreposto, H-6α), 2,50 (m, H-6β), 5,09 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, H-7β), 6,39 (s, H-12), 6,83 (s, H-14), 2,83 (m, H-15), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, H-16), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, H-17), 3,24 (d, *J* = 10,4 Hz, H-18), 3,17 (d, *J* = 10,4 Hz, H-18), 0,93 (s, H-19), 1,26 (s, H-20). RMN ^{13}C ($(CD_3)_2CO$, 100 MHz): 93,3 (C-1), 26,0 (C-2), 30,9 (C-3), 36,1 (C-4), 40,6 (C-5), 32,1 (C-6), 66,3 (C-7), 139,6 (C-8), 134,7 (C-9), 44,4 (C-10), 157,8 (C-11), 105,4 (C-12), 150,1 (C-13), 114,9 (C-14), 35,4 (C-15), 24,6 (C-16), 24,6 (C-17), 70,8 (C-18), 21,3 (C-19), 23,1 (C-20). (YANG *et al*., 2013)
 $C_{20}H_{32}O_4$ 13β,18-Tri-hidroxiabieta-8(9)-en-11-ona (Isoabietenin B) ***Isodon tenuifolius*** **41**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 500 MHz): 1,09 (sobreposto, H-1α), 3,00 (d, *J* = 12,0 Hz, H-1*β*), 1,54 (sobreposto, H-2α), 1,78 (sobreposto, H-2β), 1,78 (sobreposto, H-3α), 1,48 (sobreposto, H-3β), 2,31 (d, *J* = 12,8 Hz, H-5), 2,16 (d, *J* = 13,5 Hz, H-6α), 1,83 (sobreposto, H-6β), 4,30 (d, *J* = 4,1 Hz, H-7β), 2,77 (s, H-12α), 2,77 (s, H-12β), 3,36 (d, *J* = 18,1 Hz, H-14α), 2,68 (d, *J* = 18,1 Hz, H-14β), 1,83 (sobreposto, H-15), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, H-16), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, H-17), 3,73 (d, *J* = 10,5 Hz, H-18), 3,51 (d, *J* = 10,5 Hz, H-18), 0,94 (s, H-19), 1,47 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 125 MHz): 36,0 (C-1), 19,0 (C-2), 35,9 (C-3), 38,5 (C-4), 41,2 (C-5), 28,9 (C-6), 69,7 (C-7), 150,6 (C-8), 142,7 (C-9), 37,9 (C-10), 200,5 (C-11), 51,3 (C-12), 75,8 (C-13), 40,5 (C-14), 38,7 (C-15), 17,4 (C-16), 17,0 (C-17), 71,9 (C-18), 17,9 (C-19), 19,4 (C-20). (YANG *et al*., 2013)

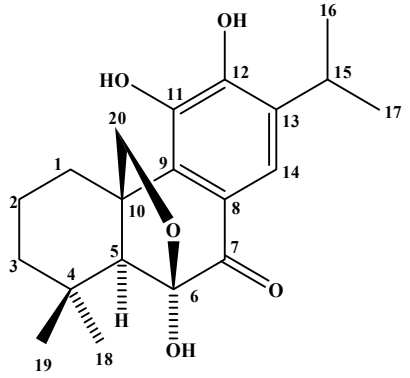
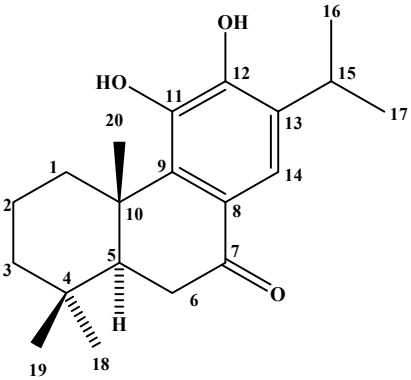
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{26}H_{36}O_{10}$ 3α,8α-Di-hidroxi-1β,7α,11α-tri-acetoxi-6,16-di-oxoabieta-15-eno. (Isoabietenin C) ***Isodon tenuifolius*** **42**	RMN ^{1}H (DMSO, 600 MHz): 5,30 (m, H-1α), 1,70 (m, H-2α), 1,87 (m, H-2β), 3,20 (sl, H-3β), 3,59 (s, H-5), 5,20 (s, H-7β), 2,23 (s, H-9), 5,26 (sl, H-11), 1,72 (sobreposto, H-12α), 1,85 (m, H-12β), 3,13 (m, H-13), 1,75 (sobreposto, H-14α), 1,77 (sobreposto, H-14β), 9,47 (s, H-16), 6,22 (s, H-17a), 6,20 (s, H-17b), 1,09 (s, H-18), 1,01 (s, H-19), 1,07 (s, H-20), 1,97 (s, 1-OAc), 2,18 (s, 7-OAc), 1,94 (s, 11-OAc), 5,00 (s, 3-OH), 5,61 (s, 8-OH). RMN ^{13}C (DMSO, 150 MHz): 79,3 (C-1), 31,5 (C-2), 74,7 (C-3), 36,8 (C-4), 54,8 (C-5), 204,7 (C-6), 74,7 (C-7), 72,2 (C-8), 58,3 (C-9), 40,1 (C-10), 71,8 (C-11), 28,2 (C-12), 25,6 (C-13), 34,4 (C-14), 153,8 (C-15), 195,1 (C-16), 133,8 (C-17), 28,7 (C-18), 21,9 (C-19), 15,0 (C-20), 169,8 (1-OAc), 21,2 (1-OAc), 170,1 (7-OAc), 21,3 (7-OAc), 169,7 (11-OAc), 20,5 (11-OAc). (YANG *et al*., 2013)
 $C_{20}H_{32}O_4$ Àcido (4*R*,9*S*,12*R*,13*R*)-12,13-di-hidroxi-abiet-7-en-18-óico (Leucasdin C) ***Leucas cephalotes*** **43**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 400 MHz): 1,18 (ddd, *J* = 13,0, 13,0, 4,0 Hz, H-1α), 1,86 (dl, *J* = 13,0 Hz, H-1β), 1,47 (m, H-2α), 1,54 (qtl, *J* = 13,0, 3,0 Hz, H-2β), 2,13 (m, H-3α), 1,81 (dl, *J* = 13,0 Hz, H-3β), 2,42 (dd, *J* = 12,0, 4,0 Hz, H-5), 2,03 (dl, *J* = 13,0 Hz, H-6α), 2,15 (m, H-6β), 5,47 (m, H-7), 1,92 (dl, *J* = 12,0 Hz, H-9), 1,94 (ddd, *J* = 12,0, 4,0, 4,0 Hz, H-11α), 2,15 (ql, *J* = 11,0 Hz, H-11β), 4,01 (dd, *J* = 11,0, 4,0 Hz, H-12), 2,09 (d, *J* = 14,0 Hz, H-14α), 2,38 (d, *J* = 14,0 Hz, H-14β), 2,61 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,16 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,10 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 1,46 (s, H-19), 1,00 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 39,4 (C-1), 18,5 (C-2), 37,9 (C-3), 46,5 (C-4), 45,4 (C-5), 25,9 (C-6), 121,6 (C-7), 135,5 (C-8), 51,3 (C-9), 35,2 (C-10), 29,9 (C-11), 71,5 (C-12), 75,6 (C-13), 37,5 (C-14), 33,9 (C-15), 17,0 (C-16), 18,4 (C-17), 181,2 (C-18), 18,0 (C-19), 15,6 (C-20). (MIYAICHI, SEGAWA e TOMIMORI, 2006)

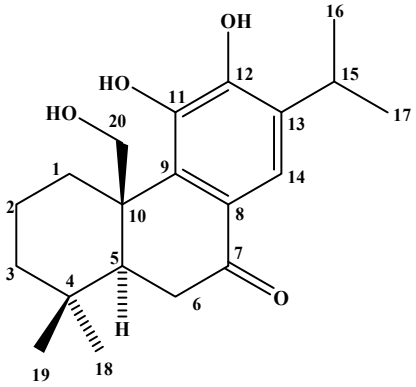
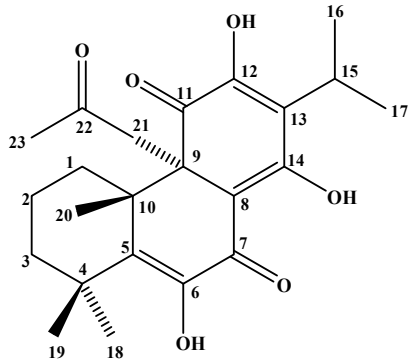
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{28}O_3$ 8,11,13-Abietatrien-3β,12-di-hidroxi-7-ona (Margocilina) ***Lycopodium phlegmaria*** **44**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 600 MHz): 1,69 (m, H-1α), 2,25 (d, *J* = 12,7 Hz, H-1β), 1,80-1,90 (m, H-2), 3,33 (dd, *J* = 4,3, 11,8 Hz, H-3α), 1,80-1,90 (m, H-5), 2,65 (dd, *J* = 13,1, 18,0 Hz, H-6α), 2,70 (dd, *J* = 4,8, 18,0 Hz, H-6β), 6,64 (s, H-11), 7,91 (s, H-14), 3,15 (sept, *J* = 6,7 Hz, H-15), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, H-16), 1,28 (d, *J* = 6,9 Hz, H-17), 0,96, (s, H-18), 1,04 (s, H-19), 1,23 (s, H-20), 5.50 (sl, OH). (WITTAYALAI *et al*., 2012)
 $C_{25}H_{34}O_8$ 1,6β-Acetoxi-7α,11-di-hidroxi-abieta-8,11,13-trien-19-oato de metila (Euroabienol) ***Lycopus europaeus*** **45**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 6,32 (sl, H-1β), 1,96 (m, H-2α), 2,12 (m, H-2β), 2,15 (m, H-3α), 1,49 (m, H-3β), 3,23 (s, H-5α), 5,06 (sl, H-6α), 4,47 (d, *J* = 1,5 Hz, H-7β), 6,56 (d, *J* = 1,8 Hz, H-12), 6,77 (d, *J* = 1,8 Hz, H-14), 2,79 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,21 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 1,46 (s, H-19), 1,74 (s, H-20), 2,03 (s, 6β-OAc), 3,76 (s, 19α-COOMe), 6,48 (s, 11-OH), 2,68 (sl, 7α-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 74,6 (C-1), 22,1 (C-2), 31,3 (C-3), 47,6 (C-4), 37,3 (C-5), 75,2 (C-6), 70,2 (C-7), 136,2 (C-8), 127,5 (C-9), 42,5 (C-10), 153,3 (C-11), 114,6 (C-12), 148,3 (C-13), 121,8 (C-14), 33,1 (C-15), 23,4 (C-16), 23,8 (C-17), 178,1 (C-18), 18,2 (C-19), 21,7 (C-20), 170,4 (6β-OAc), 21,4 (s, 6β-OAc), 42,4 (19α-COOMe). (RADULOVIC; DENIC; STOJANOVIC-RADIC, 2010)

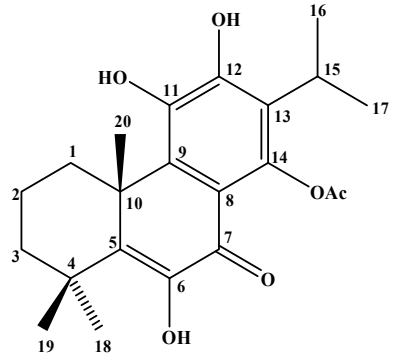
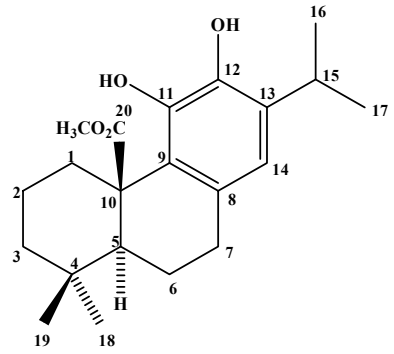
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{26}O_5$ 6,20-*Epoxi*-6,11,12-tri-hidroxiabieta-8,11,13-trien-7-ona (Carnosolona) ***Plectranthus cyaneus*** **46**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 600 MHz): 2,21 (td, *J* = 13,5, 5,5 Hz, H-1_{ax}), 2,80 (dtl, *J* = 13,5, 3,0 Hz, H-1_{eq}), 1,79 (qt, *J* = 13,5, 3,0 Hz, H-2_{ax}), 1,69 (m, dquint-like, *J* = 13,5, 5,5, 3,0 Hz, H-2_{eq}), 1,24 (td, *J* = 13,5, 3,0 Hz, H-3_{ax}), 1,43 (dtl, *J* = 13,5, 3,0 Hz, H-3_{eq}), 1,72 (s, H-5), 7,77 (s, H-14), 3,07 (sept, *J* = 6,8 Hz, H-15), 1,28 (d, *J* = 6,8 Hz, H-16), 1,29 (d, *J* = 6,8 Hz, H-17), 1,13 (s, H-18), 1,41 (s, H-19), 3,48 (d, *J* = 7,8 Hz, H-20a), 4,38 (d, *J* = 7,8 Hz, H-20a), 5,24 (s, OH), 5,74 (sl, OH), 5,90 (sl, OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz): 29,6 (C-1), 18,4 (C-2), 41,2 (C-3), 32,2 (C-4), 58,2 (C-5), 105,1 (C-6), 192,6 (C-7), 121,5 (C-8), 137,4 (C-9), 51,4 (C-10), 140,2 (C-11), 147,7 (C-12), 133,0 (C-13), 120,0 (C-14), 27,2 (C-15), 22,28 (C-16), 22,33 (C-17), 33,6 (C-18), 22,0 (C-19), 72,0 (C-20). (HORVATH *et al*., 2004)
 $C_{20}H_{28}O_3$ 11,12-Di-hidroxiabieta-8,11,13-trien-7-ona (11-hidroxisugiol) ***Plectranthus cyaneus*** **47**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 600 MHz): 1,51 (td, *J* = 13,8, 3,5 Hz, H-1_{ax}), 3,11 (dt, *J* = 13,8, 3,5 Hz, H-1_{eq}), 1,78 (qt, *J* = 13,8, 3,5 Hz, H-2_{ax}), 1,68 (dquint, *J* = 13,8, 3,5 Hz, H-2_{eq}), 1,28 (td, *J* = 13,8, 3,5 Hz, H-3_{ax}), 1,50 (m, H-3_{eq}), 1,87 (dd, *J* = 14,2, 3,2 Hz, H-5), 2,53 (dd, *J* = 17,4, 14,2 Hz, H-6_{ax}), 2,62 (dd, *J* = 17,5, 3,2 Hz, H-6_{eq}), 7,63 (s, H-14), 3,08 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,24 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 0,92 (s, H-18), 0,97 (s, H-19), 1,40 (s, H-20), 5,81 (sl, OH), 6,13 (sl, OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz): 35,6 (C-1), 19,0 (C-2), 41,1 (C-3), 33,4 (C-4), 50,3 (C-5), 36,8 (C-6), 199,6 (C-7), 125,2 (C-8), 138,8 (C-9), 40,2 (C-10), 141,2 (C-11), 146,6 (C-12), 131,9 (C-13), 118,1 (C-14), 27,3 (C-15), 22,3 (C-16), 22,5 (C-17), 33,0 (C-18), 21,5 (C-19), 18,6 (C-20). (HORVATH *et al*., 2004)

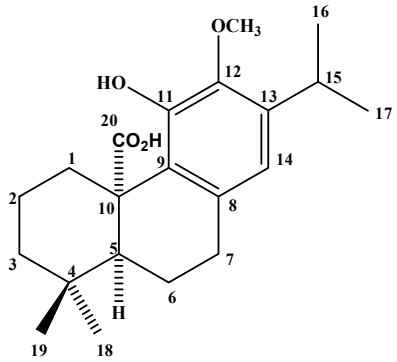
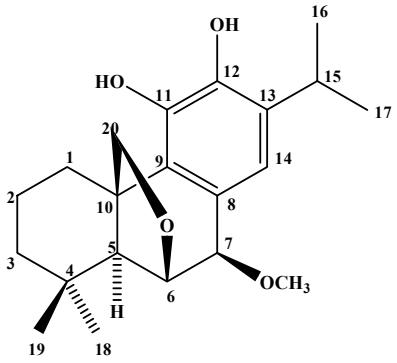
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{28}O_4$ 11,12,20-Tri-hidroxiabieta-8,11,13-trien-7-ona (11,20-Dihidroxisugiol) ***Plectranthus cyaneus*** **48**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 600 MHz): 1,58-1,53 (m, H-1_{ax}), 3,32 (dtl, *J* = 13,5, 3,0 Hz, H-1_{eq}), 1,75 (qt, *J* = 13,6, 3,0 Hz, H-2_{ax}), 1,68 (dquint-like, *J* = 13,6 3,0 Hz, H-2_{eq}), 1,28 (td-like, *J* = 13,6, 3,0 Hz, H-3_{ax}), 1,58-1,53 (m, H-3_{eq}), 1,99 (dd, *J* = 15,2, 2,5 Hz, H-5), 2,38 (dd, *J* = 17,4, 15,2 Hz, H-6_{ax}), 2,61 (dd, *J* = 17,4, 2,5 Hz, H-6_{eq}), 7,74 (s, H-14), 3,25 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 0,94 (s, H-18), 0,97 (s, H-19), 4,06 (d, *J* = 9,5 Hz, H-20a), 4,61 (d, *J* = 9,5 Hz, H-20b), 1,55 (sl, OH), 6,57 (sl, OH), 8,45 (sl, OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz): 31,1 (C-1), 18,9 (C-2), 41,0 (C-3), 33,6 (C-4), 51,1 (C-5), 35,0 (C-6), 197,6 (C-7), 124,5 (C-8), 135,3 (C-9), 45,3 (C-10), 141,4 (C-11), 150,4 (C-12), 132,3 (C-13), 120,0 (C-14), 27,5 (C-15), 22,6 (C-16), 22,5 (C-17), 33,5 (C-18), 22,3 (C-19), 65,5 (C-20). (HORVATH *et al*., 2004)
 $C_{23}H_{30}O_6$ 6,12,14-Tri-hidroxi-9α-(2-oxopropil)abieta-5,8(14),12-trien-7,11-diona ***Plectranthus grandidentatus*** **49**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,78 (m, H-1α), 1,78 (m, H-1β), 1,64 (m, H-2α), 1,56 (m, H-2β), 1,55 (m, H-3β), 1,43 (ddd, *J* = 14,0, 2,4, 10,8 Hz, H-3α), 3,39 (sept, *J* = 7,1 Hz, H-15), 1,34 (d, *J* = 7,1 Hz, Me-16 ou Me-17), 1,33 (d, *J* = 7,1 Hz, Me-17 ou Me-16), 1,45 (s, Me-18), 1,22 (s, Me-19), 0,93 (s, Me-20); 3,37 (d, *J*gem = 16,7 Hz, H-21a), 3,23 (d, *J*gem = 16,7 Hz, H-21b), 1,94 (s, Me-23), 14,59 (s, 14-OH), 7,39 (s, 12-OH), 6,62 (s, 6-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 31,1 (C-1), 17,6 (C-2), 41,0 (C-3), 35,8 (C-4), 139,9 (C-5), 143,2 (C-6), 179,3 (C-7), 106,2 (C-8), 53,8 (C-9), 46,3 (C-10), 196,4 (C-11), 152,7 (C-12), 127,9 (C-13), 171,5 (C-14), 24,9 (C-15), 19,7 (C-16 ou C-17), 19,3 (C-17 ou C-16), 30,3 (C-18), 27,4 (C-19), 24,0 (C-20), 52,9 (C-21), 204,9 (C-22), 30,1 (C-23). (GASPAR-MARQUES; SIMÕES; RODRÍGUEZ, 2005)

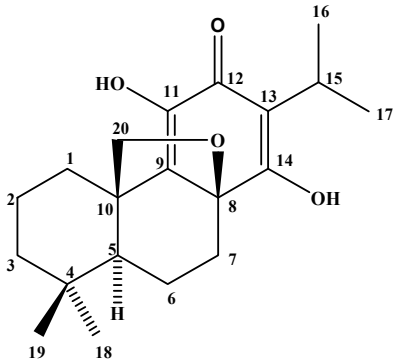
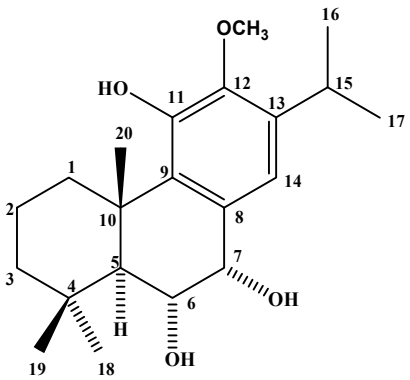
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{22}H_{28}O_6$ 3,14-Acetoxi-6,11,12-tri-hidroxiabieta-5,8,11,13-tetraen-7-ona (14-*O*-Acetilcoleon U) ***Plectranthus grandidentatus*** **50**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,82 (m, H-1α), 2,77 (m, H-1β), 1,82 (m, H-2α), 1,61 (m, H-2β), 1,94 (td, *J* = 13,2, 4,0 Hz, H-3α), 1,41 (dt, *J* = 13,2, 4,0 Hz, H-3β), 3,26 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, Me-17), 1,42 (s, Me-18), 1,40 (s, Me-19), 1,65 (s, H-20), 2,42 (s, 14-OAc), 7,24 (s, 14-OH), 5,52 (s, 11-OH), 6,02 (s, 12-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 31,8 (C-1), 18,3 (C-2), 36,3 (C-3), 36,4 (C-4),140,2 (C-5), 143,1 (C-6), 178,2 (C-7), 112,7 (C-8), 139,5 (C-9), 40,4 (C-10), 138,5 (C-11), 147,8 (C-12), 125,8 (C-13), 142,5 (C-14), 25,4 (C-15), 20,7 (C-16), 20,8 (C-17), 27,8 (C-18), 27,1 (C-19), 29,7 (C-20), 170,7 (14-OAc), 21,4 (14-OAc). (RIJO *et al*., 2007)
 $C_{21}H_{30}O_4$ Carnosoato de metila ***Rosmarinus officinalis*** **51**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 3,30 (m, H-1), 2,78 (m, H-7), 2,81 (m, H-7), 6,54 (s, H-14), 3,19 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,21 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,18 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 0,99 (s, H-18), 0,80 (s, H-19), 3,66 (s, OCH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 35,0 (C-1), 20,4 (C-2), 42,1 (C-3), 34,4 (C-4), 54,0 (C-5), 19,3 (C-6), 31,7 (C-7), 128,5 (C-8), 122,1 (C-9), 49,1 (C-10), 142,1 (C-11), 141,7 (C-12), 133,4 (C-13), 119,2 (C-14), 27,2 (C-15), 22,6 (C-16), 22,2 (C-17), 32,7 (C-18), 21,8 (C-19), 178,9 (C-20), 52,2 (OCH_3). (CANTRELL *et al*., 2005)

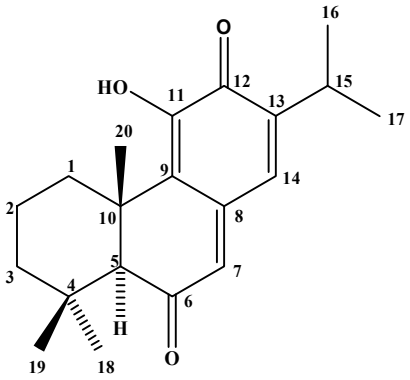
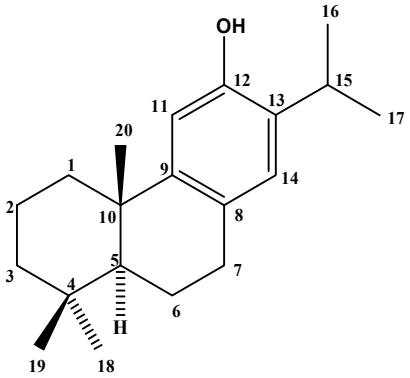
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{21}H_{30}O_4$ Àcido 12-metoxi-*cis*-carnósico ***Rosmarinus officinalis*** **52**	RMN ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz): 3,59 (dd, *J* = 13,0, 3,0 Hz, H-1), 1,49 (m, H-2), 1,38 (m, H-3), 1,44 (m, H-3), 1,44 (m, H-5), 1,88 (ml, H-6), 1,41 (m, H-6), 2,88 (sl, H-7), 6,56 (s, H-14), 3,18 (sept, *J* = 6,5 Hz, H-15), 1,24 (d, *J* = 6,5 Hz, H-16), 1,24 (d, *J* = 6,5 Hz, H-17), 1,01 (s, H-18), 0,98 (s, H-19), 3,83 (s, OCH_3). RMN ^{13}C (CD_3OD, 125 MHz): 36,9 (C-1), 22,1 (C-2), 43,7 (C-3), 35,2 (C-4), 56,1 (C-5), 20,4 (C-6), 33,7 (C-7), 135,2 (C-8), 129,0 (C-9), 35,2 (C-10), 154,5 (C-11), 145,3 (C-12), 140,4 (C-13), 118,5 (C-14), 27,7 (C-15), 23,9 (C-16), 24,1 (C-17), 33,7 (C-18), 23,2 (C-19), 182,6 (C-20), 61,2 (OCH_3). (OLUWATUYI, KAATZ e GIBBONS, 2004)
 $C_{21}H_{30}O_4$ 7β-Metoxi-20-deoxo-rosmanol ***Rosmarinus officinalis*** **53**	RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz): 2,95 (dt, H-1), 1,94 (dm, H-1), 1,52 (dm, H-2), 1,68 (dm, H-2), 1,19 (dm, H-3), 1,48 (dm, H-3), 1,74 (s, H-5), 4,46 (d, *J* = 3,0 Hz, H-6), 4,05 (d, *J* = 3,0 Hz, H-7), 6,73 (s, H-14), 3,20 (t, H-15), 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,18 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 0,96 (s, H-18), 1,04 (s, H-19), 3,50 (d, *J* = 7,2 Hz, H-20), 4,01 (d, *J* = 7,2 Hz, H-20), 3,60 (s, OCH_3). RMN ^{13}C (CD_3OD, 100 MHz): 29,8 (C-1), 20,1 (C-2), 40,7 (C-3), 32,0 (C-4), 53,6 (C-5), 77,8 (C-6), 83,2 (C-7), 128,2 (C-8), 134,0 (C-9), 48,6 (C-10), 143,2 (C-11), 143,7 (C-12), 135,4 (C-13), 120,9 (C-14), 28,1 (C-15), 23,2 (C-16), 23,2 (C-17), 34,2 (C-18), 23,4 (C-19), 76,8 (C-20), 58,3 (OCH_3). (CUI *et al*., 2012)

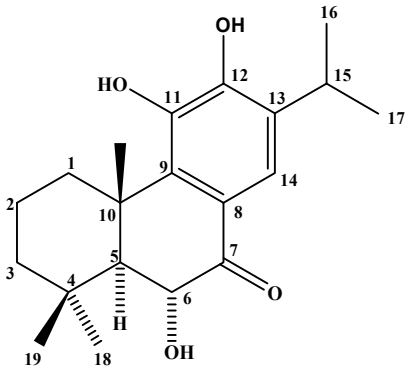
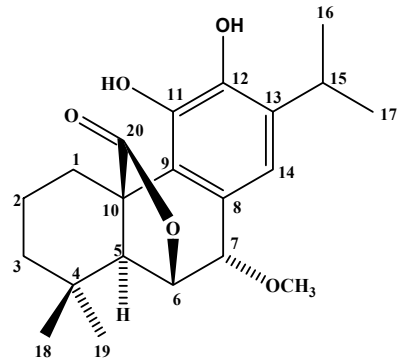
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{28}O_4$ 11,14-Di-hidroxi-8,10-oximetileno-12-oxo-abieta-9(11),13-dieno (Barreliol) ***Salvia barrelieri*** **54**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 2,22 (d, *J* = 1,9 Hz, H-1β), 1,40 (m, H-1α), 2,08 (m, H-2β), 1,60 (m, H-2α), 1,58 (m, H-3), 1,22 (m, H-3), 1,44 (dd, *J* = 4,8, 5,1 Hz, H-5), 1,70 (m, H-6β), 1,74 (ddd, *J* = 2,0, 7,5, 13,0 Hz, H-6α), 2,58 (dd, *J* = 6,3, 19,5 Hz, H-7β), 2,04 (ddd, *J* = 8,0, 11,0, 19,5 Hz, H-7α), 2,70 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,02 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,08 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 0,83 (s, H-18), 0,84 (s, H-19), 5,06 (dd, *J* = 1,9, 4,8 Hz, H-20a), 5,06 (d, *J* = 4,8 Hz, H-20b). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 36,8 (C-1), 18,2 (C-2), 41,9 (C-3), 33,5 (C-4), 49,7 (C-5), 18,8 (C-6), 24,7 (C-7), 75,2 (C-8), 170,1 (C-9), 38,8 (C-10), 153,7 (C-11), 187,0 (C-12), 115,2 (C-13), 153,7 (C-14), 24,5 (C-15), 21,1 (C-16), 21,7 (C-17), 33,6 (C-18), 22,0 (C-19), 84,6 (C-20). (KOLAK *et al*., 2009)
 $C_{21}H_{32}O_4$ 6α,7α,11-Tri-hidroxi-12-metoxi-abieta-8,11,13-trieno (7-*Epi*-Salviviridinol) ***Salvia barrelieri*** **55**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 3,00 (dt, *J* = 4,8; 13,1 Hz, H-1β),1,62 (d, *J* = 10,8 Hz, H-5), 4,11 (ddd, *J* = 4,2; 10,7; 11,2, H-6β), 4,55 (t, *J* = 4,2 Hz, H-7β), 6,76 (s, H-14), 3,14 (sept., *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,18 (d, *J* = 7,2 Hz, Me-16 e Me-17),1,14 (s, Me-18), 1,12 (s, Me-19), 1,30 (s, Me-20), 3,70 (s, 12-OMe), 5,28 (d, *J* = 11,2 Hz, 6-OH), 5,99 (s, 11-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 36,2 (C-1), 19,7 (C-2), 41,7 (C-3), 32,6 (C-4), 49,7 (C-5),69,3 (C-6), 70,9 (C-7), 131,5 (C-8), 131,2 (C-9), 40,5 (C-10), 145,3 (C-11), 143,5 (C-12), 137,9 (C-13), 25,6 (C-15), 22,7 (C-16), 22,6 (C-17), 36,1 (C-18), 21,8 (C-19), 18,2 (C-20), 60,8 (12-OMe). (KOLAK *et al*., 2009)

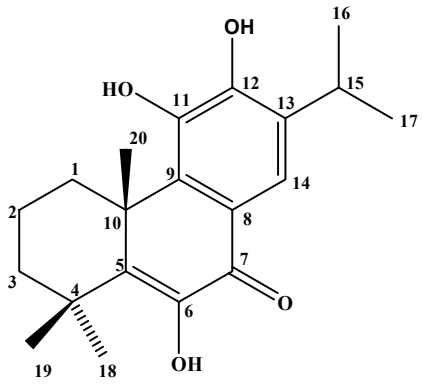
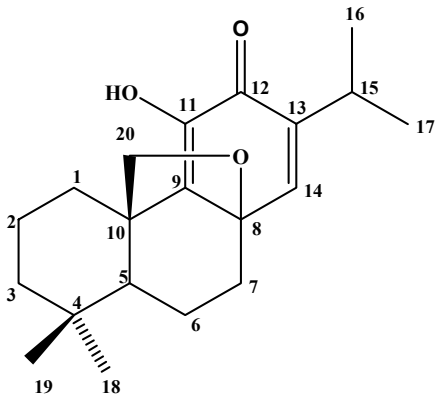
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{26}O_3$ Taxodiona ***Salvia chorassanica*** **56**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,75 (m, H-1α), 2,94 (m, H-1β), 1,57 (m, H-2α), 1,69 (m, H-2β), 1,20 (m, H-3α), 1,41 (m, H-3β), 2,61 (s, H-5), 6,22 (s, H-7α), 6,21 (s, H-7β), 6,89 (s, H-14), 3,08 (sept, J = 7.0 Hz, H-15), 1,18 (d, J = 7,0 Hz, H-16), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, H-17), 1,13 (s, H-18), 1,28 (s, H-19), 1,28 (s, H-20), 7,58 (s, 11-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 37,0 (C-1), 18,5 (C-2), 42,6 (C-3), 32,9 (C-4), 63,0 (C-5), 201,0 (C-6), 134,0 (C-7), 140,0 (C-8), 125,7 (C-9), 42,9 (C-10), 145,0 (C-11), 181,7 (C-12), 154,3 (C-13), 136,1 (C-14), 27,1 (C-15), 21,2 (C-16), 21,6 (C-17), 33,2 (C-18), 22,1 (C-19), 21,8 (C-20). (TAYARANI-NAJARAN *et al*., 2013; TOPÇU *et al*., 2013)
 $C_{20}H_{30}O$ Ferruginol ***Salvia chorassanica*** **57**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,40 (m, H-1α), 2,19 (m, H-1β), 1,61 (m, H-2α), 1,74 (m, H-2β), 1,26 (m, H-3α), 1,48 (m, H-3β), 1,33 (dd, H-5), 1,67 (m, H-6α), 1,87 (d, H-6β), 2,78 (m, H-7α), 2,88 (m, H-7β), 6,64 (s, H-11), 6,85 (s, H-14), 3,14 (sept, J = 7.0 Hz, H-15), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, H-16), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, H-17), 0,93 (s, H-18), 0,95 (s, H-19), 1,18 (s, H-20), 4,50 (s, 12-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 38,8 (C-1), 19,3 (C-2), 41,6 (C-3), 33,2 (C-4), 50,3 (C-5), 19,2 (C-6), 29,7 (C-7), 127,2 (C-8), 148,6 (C-9), 37,4 (C-10), 110,9 (C-11), 150,6 (C-12), 131,3 (C-13), 126,6 (C-14), 26,7 (C-15), 22,5 (C-16), 21,6 (C-17), 33,2 (C-18), 22,7 (C-19), 24,7 (C-20). (TAYARANI-NAJARAN *et al*., 2013; TOPÇU *et al*., 2013)

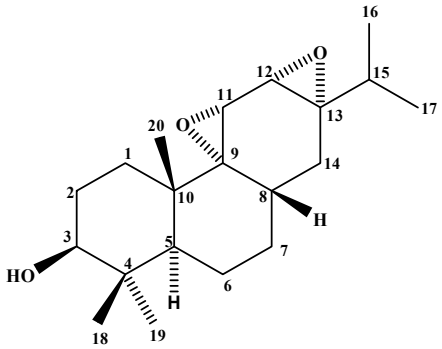
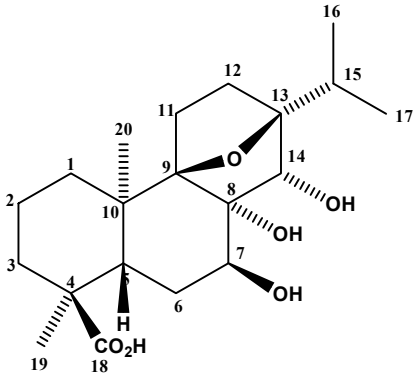
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{28}O_4$ 6α-Hidroxisalvinolona ***Salvia chorassanica*** **58**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,51 (m, H-1α), 3,00 (m, H-1β), 1,68 (m, H-2α), 1,90 (m, H-2β), 1,30 (m, H-3α), 1,95 (m, H-3β), 7,73 (s, H-14), 3,08 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 1,42 (d, H-18), 1,43 (s, H-19), 1,67 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 36,4 (C-1), 17,8 (C-2), 30,4 (C-3), 37,6 (C-4), 171,1 (C-5), 141,3 (C-6), 180,2 (C-7), 123,5 (C-8), 132,7 (C-9), 38,2 (C-10), 143,7 (C-11), 146,8 (C-12), 138,3 (C-13), 116,7 (C-14), 27,2 (C-15), 22,7 (C-16), 22,7 (C-17), 22,9 (C-18), 28,0 (C-19), 27,9 (C-20). (TAYARANI-NAJARAN *et al*., 2013)
 $C_{21}H_{28}O_5$ 7α-Metoxirosmanol ***Salvia dorrii*** **59**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 3,16 (dl, *J* = 14 Hz, H-1β), 2,00 (m, H-1α), 1,55 (m, H-2β), 1,68 (m, H-2α), 1,19 (m, H-3β), 1,46 (dl, *J* = 14 Hz, H-3α), 2,24 (s, H-5), 4,71 (d, *J* = 3,0 Hz, H-6α), 4,26 (d, *J* = 3,0 Hz, H-7β), 6,79 (s, H-14), 3,07 (sept, *J* = 7 Hz, H-15), 1,21 (d, *J* = 7 Hz, H-16), 1,22 (d, *J* = 7 Hz, H-17), 0,93 (s, H-18), 1,01 (s, H-19), 3,66 (s, OMe). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl3): 27,0 (C-1), 19,0 (C-2), 38,0 (C-3), 31,3 (C-4), 51,1 (C-5), 75,0 (C-6), 77,6 (C-7), 125,9 (C-8), 124,8 (C-9), 47,2 (C-10), 143,5 (C-11), 142,0 (C-12), 135,6 (C-13), 120,8 (C-14), 27,1 (C-15), 22,2 (C-16), 22,5 (C-17), 22,0 (C-18), 31,5 (C-19), 179,9 (C-20), 58,2 (OMe). (AHMED *et al*., 2006)

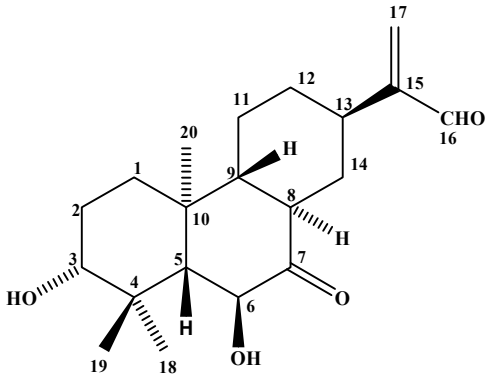
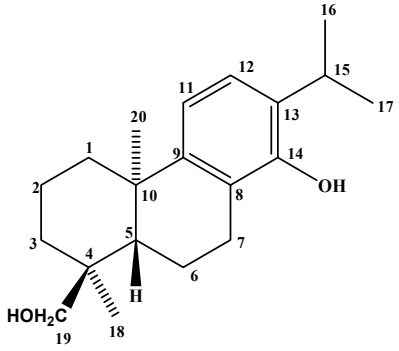
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{26}O_4$ 6-Hidroxisalvinolona ***Salvia leriifolia*** **60**	RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 1,57 (m, H-1), 3,15 (m, H-1), 1,71 (m, H-2), 1,85 (m, H-2), 1,42 (m, H-3), 2,01 (m, H-3), 7,60 (s, H-14), 3,26 (sept, J = 7,0 Hz, H-15), 1,23 (d, J = 7,0 Hz, H-16), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, H-17), 1,43 (s, H-18), 1,45 (s, H-19), 1,66 (s, H-20). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 30,8 (C-1), 18,7 (C-2), 37,6 (C-3), 37,5 (C-4), 144,8 (C-5), 143,8 (C-6), 181,7 (C-7), 121,6 (C-8), 140,2 (C-9), 42,2 (C-10), 144,3 (C-11), 149,2 (C-12), 135,7 (C-13), 116,7 (C-14), 27,9 (C-15), 23,1 (C-16), 23,2 (C-17), 27,6 (C-18), 27,9 (C-19), 28,4 (C-20). (CHOUDHARY *et al*., 2013)
 $C_{20}H_{28}O_3$ Pachyphyllona ***Salvia pachyphylla*** **61**	RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,85 (m, H-1α), 2,56 (td, J = 3,8, 13,9 Hz, H-1β), 1,61 (sobreposto, H-2), 1,83 (sobreposto, H-2), 1,34 (m, H-3), 1,65 (m, H-5), 1,61 (sobreposto, H-6α), 1,83 (sobreposto, H-6β), 1,47 (m, H-7α), 2,18 (dd, J = 2,0, 6,0 Hz, H-7β), 6,37 (s, H-11), 6,78 (s, H-14), 2,95 (sept, J = 6,8 Hz, H-15), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, H-16), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, H-17), 0,96 (s, H-18), 1,01 (s, H-19), 3,69 (d, J = 8,0 Hz, H-20), 4,54 (d, J = 8,0 Hz, H-20). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 31,3 (C-1), 19,9 (C-2), 41,8 (C-3), 33,9 (C-4), 50,3 (C-5), 20,1 (C-6), 41,9 (C-7), 79,0 (C-8), 136,7 (C-9), 48,8 (C-10), 142,8 (C-11), 182,5 (C-12), 142,2 (C-13), 142,8 (C-14), 26,9 (C-15), 21,8 (C-16), 21,2 (C-17), 32,9 (C-18), 22,0 (C-19), 78,3 (C-20). (GUERRERO *et al*., 2006)

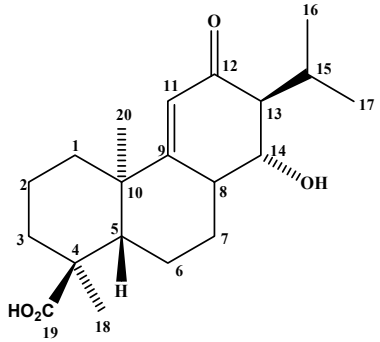
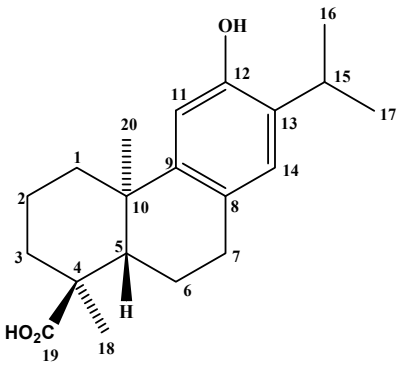
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{32}O_3$ Vitetrifolin A ***Vitex trifolia*** **62**	RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 1,65 (m, H-1a), 1,57 (m, 1b), 1,65 (m, H-2a), 1,60 (m, H-2b), 3,21 (dd, *J* = 4,5, 11,5 Hz, H-3a), 1,20 (dd, *J* = 6,5, 12,0 Hz, H-5), 1,71 (m, H-6a), 1,49 (m, H-6b), 1,78 (ddt, *J* = 5,0, 12,0, 3,5 Hz, H-7a), 1,14 (m, H-7b), 1,94 (tt, *J* = 5,0, 12,0 Hz, H-8), 3,32 (d, *J* = 3,0 Hz, 11a), 3,01 (d, *J* = 3,0 Hz, H-12a), 1,67 (m, H-14a), 1,21 (t, *J* = 12,0 Hz, H-14b), 1,47 (m, H-15), 0,96 (d, *J* = 6,5 Hz, H-16), 0,90 (d, *J* = 6,5 Hz, H-17), 0,99 (s, H-18), 0,79 (s, H-19), 1,08 (s, H-20). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 28,9 (C-1), 26,5 (C-2), 77,9 (C-3), 39,0 (C-4), 49,8 (C-5), 21,2 (C-6), 32,6 (C-7), 31,7 (C-8), 67,7 (C-9), 37,3 (C-10), 49,6 (C-11), 54,5 (C-12), 59,0 (C-13), 29,0 (C-14), 34,4 (C-15), 18,0 (C-16), 17,1 (C-17), 27,6 (C-18), 15,3 (C-19), 19,5 (C-20). (ONO *et al*., 2000)
Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C dos diterpenos *ent*-abietanos	
 $C_{20}H_{32}O_6$ Àcido kochiânico B ***Callicarpa kochiana*** **63**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 500 MHz): 1,96 (m, H-1α); 1,70 (m, H-1β), 1,76 (m, H-2α), 1,63 (m, H-2β), 2,25 (m, H-3α), 1,83 (m, H-3 β), 3,20 (dd, *J* = 13,0, 1,8 Hz, H-5), 2,49 (m, H-6α), 1,95 (m, H-6β), 4,06 (tl, *J* = 2,8 Hz, H-7), 2,24 (m, H-11), 1,75 (m, H-11), 2,45 (m, H-12), 1,38 (m, H-12), 4,78 (s, H-14), 2,22 (m, H-15), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, H-16), 1,08 (d, *J* = 6,9 Hz, H-17), 1,54 (s, H-19), 1,35 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 125 MHz): 32,8 (C-1), 18,4 (C-2), 37,7 (C-3), 47,9 (C-4), 37,3 (C-5), 30,4 (C-6), 74,8 (C-7), 75,9 (C-8), 93,2 (C-9), 38,5 (C-10), 24,8 (C-11), 25,5 (C-12), 92,6 (C-13), 72,4 (C-14), 32,4 (C-15), 18,7 (C-16), 18,3 (C-17), 181,4 (C-18), 18,4 (C-19), 17,4 (C-20). (LIN *et al*., 2012)

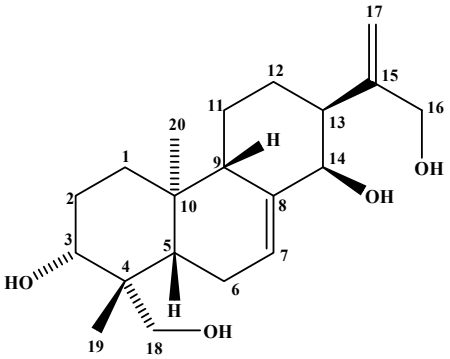
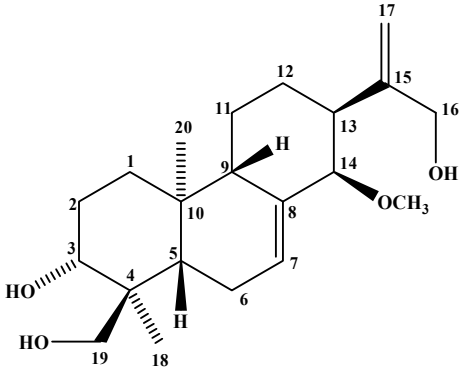
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{30}O_4$ 3*α*,6*β*-Di-hidroxi-7,17-di-oxo-*ent*-abieta-15(16)-eno ***Isodon inflexus*** **64**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 500 MHz): 1,62 (dl, *J* = 12,6 Hz, H-1*α*); 1,00 (m, H-1*β*), 1,91 (m, H-2), 3,50 (m, H-3), 1,37 (dl, *J* = 12,4 Hz, H-5*β*), 4,66 (d, *J* = 12,4 Hz, H-6*α*), 2,33 (dt, *J* = 2,1, 12,0 Hz, H-8*α*), 0,93 (dl, *J* = 12,0 Hz, H-8*β*), 1,68 (dl, *J* = 12,0 Hz, H-11*β*), 1,08 (dl, *J* = 12,6 Hz, H-11*α*), 1,77 (dl, *J* = 12,0 Hz, H-12*β*), 1,02 (dl, *J* = 11,4 Hz, H-12*α*), 2,52 (t, *J* = 12,0 Hz, H-13), 2,26 (dd, *J* = 2,1, 13,2 Hz, H-14*α*), 1,39 (m, H-14*β*), 6,20 (s, H-16), 5,93 (sl, H-16), 9,61 (d, *J* = 1,8 Hz, H-17), 1,83 (s, H-18), 1,49 (s, H-19), 1,14 (s, H-20), 6,03 (s, 3*α*-OH), 5,36 (s, 6*β*-OH). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 125 MHz): 37,6 (C-1), 28,4 (C-2), 78,8 (C-3), 41,4 (C-4), 60,4 (C-5), 76,6 (C-6), 212,6 (C-7), 48,2 (C-8), 55,4 (C-9), 38,5 (C-10), 26,5 (C-11), 31,9 (C-12), 35,3 (C-13), 32,1 (C-14), 155,2 (C-15), 133,7 (C-16), 195,1 (C-17), 32,1 (C-18), 16,7 (C-19), 15,8 (C-20). (LEE *et al*., 2008)
 $C_{20}H_{30}O_2$ Macrophynin E ***Isodon macrophylla*** **65**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 2,01 (dd, *J* = 13,0, 8,0 Hz, H-1*α*); 1,67-1,69 (m, H-1*β*); 1,62-1,64 (m, H-2*α*), 1,71-1,73 (m, H-2*β*), 1,86 (d, *J* = 13,4 Hz, H-3*α*), 1,00 (dd, *J* = 13,0, 4,3 Hz, H-3*β*), 1,42 (d, *J* = 13,4 Hz, H-5), 1,38 (d, *J* = 13,4 Hz, H-6), 2,26-2,28 (m, H-6), 2,74-2,76 (m, H-7*α*), 2,94 (dd, *J* = 14,1, 6,3 Hz, H-7*β*), 6,52 (d, *J* = 8,5 Hz, H-11), 6,98 (d, *J* = 8,3 Hz, H-12), 3,12-3,14 (m, H-15), 1,34 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,33 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 1,06 (s, H-18), 3,82, 3,58 (2d, *J* = 11,1 Hz, H-19), 1,18 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 19,5 (C-1), 19,2 (C-2), 35,1 (C-3), 38,5 (C-4), 50,4 (C-5), 39,7 (C-6), 29,2 (C-7), 142,7 (C-8), 133,6 (C-9), 37,6 (C-10), 114,4 (C-11), 123,1 (C-12), 131,0 (C-13), 152,1 (C-14), 27,2 (C-15), 20,7 (C-16), 20,7 (C-17), 26,7 (C-18), 65,3 (C-19), 26,0 (C-20). (QIN *et al*., 2007)

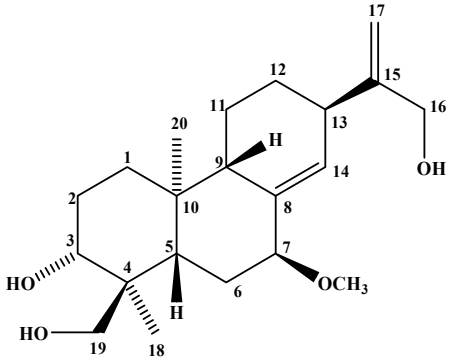
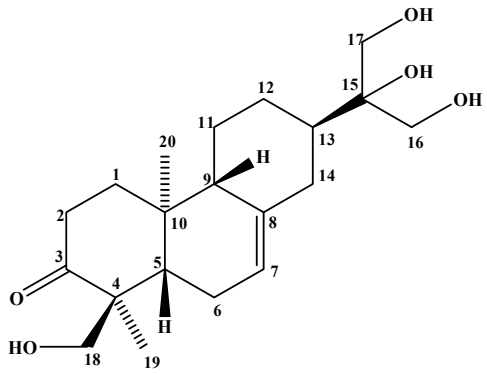
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{30}O_4$ Macrophynin F ***Isodon macrophylla*** **66**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,84 (dd, *J* = 12,3, 7,1 Hz, H-1α); 1,26-1,28 (m, H-1β); 1,53-1,54 (m, H-2α), 1,90-1,93 (m, H-2β), 2,15-2,17 (m, H-3α), 0,98-0,99 (m, H-3β), 1,58 (d, *J* = 12,1 Hz, H-5), 2,38 (d, *J* = 12,1 Hz, H-6), 2,00-2,02 (m, H-6), 1,31-1,33 (m, H-7), 2,33-2,35 (m, H-7), 2,47-2,50 (m, H-8), 5,93 (d, *J* = 1,2 Hz, H-11), 2,22 (dd, *J* = 11,3, 2,0 Hz, H-13), 3,58 (dd, *J* = 11,9, 8,3 Hz, H-14), 2,48-2,51 (m, H-15), 1,04 (d, *J* = 6,7 Hz, H-16), 1,08 (d, *J* = 7,1 Hz, H-17), 1,23 (s, H-18), 1,07 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 40,2 (C-1), 19,9 (C-2), 37,7 (C-3), 44,3 (C-4), 46,5 (C-5), 38,3 (C-6), 22,6 (C-7), 42,2 (C-8), 174,2 (C-9), 35,6 (C-10), 124,5 (C-11), 199,9 (C-12), 58,1 (C-13), 74,3 (C-14), 24,9 (C-15), 19,4 (C-16), 19,7 (C-17), 28,3 (C-18), 183,2 (C-19), 21,9 (C-20). (QIN *et al*., 2007)
 $C_{20}H_{28}O_3$ Àcido (-)-lambértico ***Isodon macrophylla*** **67**	RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 39,2 (C-1), 21,5 (C-2), 32,8 (C-3), 45,2 (C-4), 54,8 (C-5), 41,3 (C-6), 23,0 (C-7), 133,9 (C-8), 147,7 (C-9), 39,8 (C-10), 112,9 (C-11), 153,7 (C-12), 127,5 (C-13), 127,6 (C-14), 29,6 (C-15), 23,5 (C-16), 23,4 (C-17), 28,0 (C-18), 182,0 (C-19), 24,0 (C-20). (QIN *et al*., 2007)

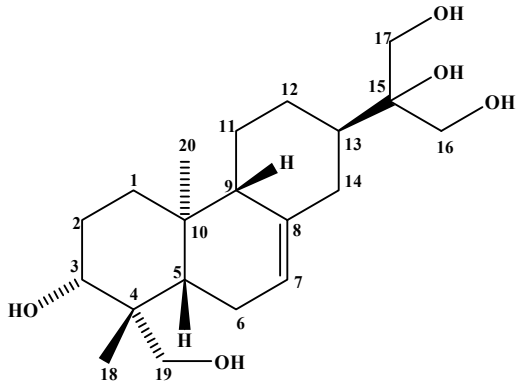
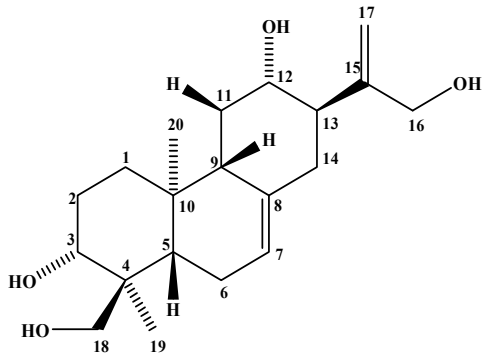
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{32}O_4$ 3α,14β,16,19-Tetra-hidroxi-*ent*-abieta-7,15(17)-dieno (Parvifolina L) ***Isodon parvifolius*** **68**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 400 MHz): 1,80 (sobreposto, H-1); 1,14 (sobreposto, H-1); 1,95 (sobreposto, H-2), 1,95 (sobreposto, H-2), 3,58 (m, H-3), 1,26 (dd, *J* = 5,5, 10,9 Hz, H-5), 2,25 (sobreposto, H-6), 1,69 (dl, *J* = 11,1 Hz, H-6), 5,66 (sl, H-7), 2,29 (sobreposto, H-9), 1,98 (sobreposto, H-11), 1,98 (sobreposto, H-11), 1,80 (sobreposto, H-12), 1,14 (sobreposto, H-12), 2,47 (dl, *J* = 12,6 Hz, H-13), 4,56 (sl, H-14), 4,65 (d, *J* = 13,4 Hz, H-16), 4,55 (d, *J* = 13,4 Hz, H-16), 5,57 (sl, H-17), 5,28 (sl, H-17), 1,42 (s, H-18), 4,60 (d, *J* = 10,7 Hz, H-19), 3,76 (d, *J* = 10,7 Hz, H-19), 0,81 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 38,3 (C-1), 28,7 (C-2), 80,6 (C-3), 42,5 (C-4), 51,1 (C-5), 23,4 (C-6), 124,1 (C-7), 141,2 (C-8), 48,6 (C-9), 35,0 (C-10), 23,8 (C-11), 25,8 (C-12), 47,4 (C-13), 74,6 (C-14), 152,7 (C-15), 64,8 (C-16), 110,8 (C-17), 23,7 (C-18), 64,5 (C-19), 16,4 (C-20). (LI *et al*., 2006)
 $C_{21}H_{34}O_4$ 3α,16,18-Tri-hidroxi-14β-metoxi-*ent*-abieta-7,15(17)-dieno (Parvifolina M) ***Isodon parvifolius*** **69**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 400 MHz): 1,80 (dl, *J* = 13,1 Hz, H-1); 1,20 (sobreposto, H-1); 1,90 (sobreposto, H-2), 1,90 (sobreposto, H-2), 4,18 (dd, *J* = 5,8, 9,6 Hz, H-3), 1,93 (sobreposto, H-5), 2,25 (m, H-6), 2,01 (m, H-6), 5,61 (d, *J* = 5,1 Hz, H-7), 2,03 (sobreposto, H-9), 1,70 (m, H-11), 1,20 (m, H-11), 1,93-1,90 (sobreposto, H-12), 1,93-1,90 (sobreposto, H-12), 2,44 (dl, *J* = 12,2 Hz, H-13), 3,77 (sl, H-14), 4,58 (d, *J* = 14,1 Hz, H-16), 4,50 (d, *J* = 14,1 Hz, H-16), 5,54 (sl, H-17), 5,18 (sl, H-17), 4,12 (d, *J* = 10,4 Hz, H-18), 3,66 (d, *J* = 10,4 Hz, H-18), 1,15 (s, H-19), 0,89 (s, H-20), 3,05 (s, OCH_3). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 38,1 (C-1), 27,9 (C-2), 73,6 (C-3), 43,0 (C-4), 43,0 (C-5), 23,3 (C-6), 126,6 (C-7), 135,6 (C-8), 48,6 (C-9), 35,1 (C-10), 24,3 (C-11), 25,4 (C-12), 46,0 (C-13), 83,9 (C-14), 152,3 (C-15), 64,9 (C-16), 109,6 (C-17), 67,6 (C-18), 13,2 (C-19), 15,9 (C-20), 55,0 (OCH_3). (LI *et al*., 2006)

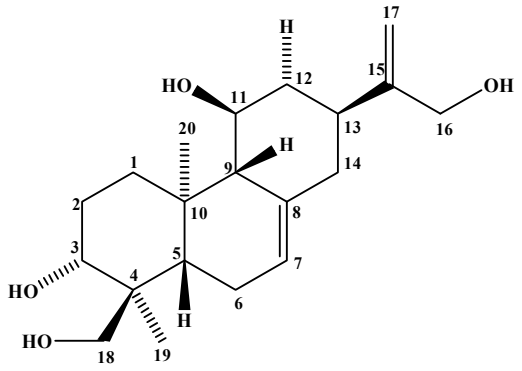
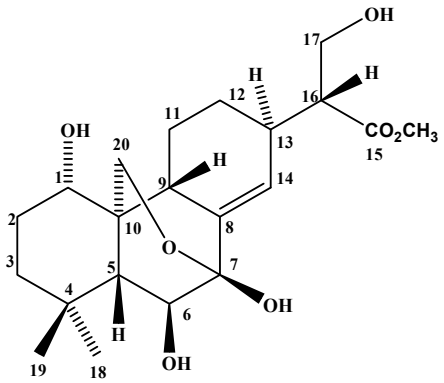
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{21}H_{34}O_4$ 3α,16,18-Tri-hidroxi-7β-metoxi-*ent*-abieta-8(14),15(17)-dieno (Parvifolina N) ***Isodon parvifolius*** **70**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 400 MHz): 1,59 (dl, *J* = 13,2 Hz, H-1); 1,19 (sobreposto, H-1); 1,95-1,85 (sobreposto, H-2), 1,95-1,85 (sobreposto, H-2), 4,17 (dd, *J* = 5,1, 10,5 Hz, H-3), 2,20 (dl, *J* = 10,9 Hz, H-5), 2,02 (dl, *J* = 10,9 Hz, H-6), 1,67 (sobreposto, H-6), 3,58 (sl, H-7), 2,13 (sl, H-9), 1,68 (sobreposto, H-11), 1,32 (sobreposto, H-11), 1,89 (sobreposto, H-12), 1,31 (sobreposto, H-12), 2,90 (sl, H-13), 5,75 (sl, H-14), 4,47 (sl, H-16), 5,54 (sl, H-17), 5,11 (sl, H-17), 4,12 (d, *J* = 10,3 Hz, H-18), 3,74 (d, *J* = 10,3 Hz, H-18), 1,14 (s, H-19), 0,87 (s, H-20), 3,20 (s, OCH_3). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 37,0 (C-1), 27,9 (C-2), 75,0 (C-3), 42,7 (C-4), 41,6 (C-5), 29,1 (C-6), 81,9 (C-7), 136,5 (C-8), 46,7 (C-9), 38,6 (C-10), 22,5 (C-11), 30,0 (C-12), 40,1 (C-13), 131,9 (C-14), 155,4 (C-15), 64,3 (C-16), 108,2 (C-17), 69,4 (C-18), 12,7 (C-19), 14,7 (C-20), 54,8 (OCH_3). (LI *et al*., 2006)
 $C_{20}H_{32}O_5$ 15,16,17,18-Tetra-hidroxi-*ent*-abiet-7-en-3-ona (*Ent*-Abierubesin A) ***Isodon rubescens*** **71**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 600 MHz): 1,86 (sobreposto, H-1); 1,54 (sobreposto, H-1); 2,55 (sobreposto, H-2), 2,41 (sobreposto, H-2), 2,54 (sobreposto, H-5), 1,97 (m, H-6), 1,87 (sobreposto, H-6), 5,41 (sl, H-7), 1,80 (sobreposto, H-9), 1,77 (sobreposto, H-11), 1,10 (m, H-11), 2,26 (d, *J* = 13,0 Hz, H-12), 1,52 (sobreposto, H-12), 2,12 (m, H-13), 2,80 (dl, *J* = 13,8 Hz, H-14), 2,40 (sobreposto, H-14), 4,24 (sobreposto, H-15), 4,24 (sobreposto, H-17), 4,17 (d, *J* = 10,6 Hz, H-18), 3,51 (d, *J* = 10,6 Hz, H-18), 1,01 (s, H-19), 0,91 (s, H-20), 6,29 (sobreposto, 15-OH), 5,21 (s, 16-OH), 6,29 (sobreposto, 17-OH), 6,39 (s, 18-OH). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 36,4 (C-1), 36,5 (C-2), 216,2 (C-3), 53,2 (C-4), 44,0 (C-5), 24,5 (C-6), 120,4 (C-7), 138,9 (C-8), 52,0 (C-9), 35,2 (C-10), 26,7 (C-11), 27,2 (C-12), 42,9 (C-13), 36,4 (C-14), 65,3 (C-15), 76,0 (C-16), 65,4 (C-17), 67,2 (C-18), 19,4 (C-19), 16,0 (C-20). (LIU *et al*., 2013)

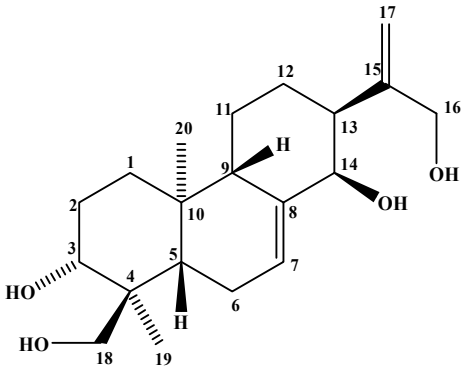
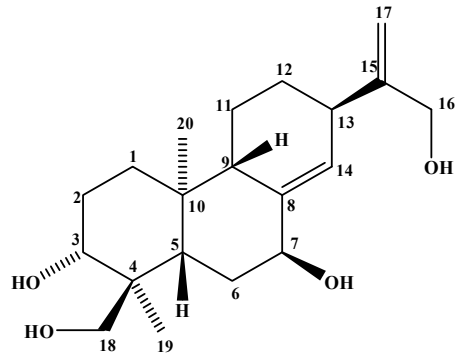
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{34}O_5$ 3*α*,15,16,17,19-Penta-hidroxi-*ent*-abiet-7-eno (*Ent*-abierubesina B) ***Isodon rubescens*** **72**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 600 MHz): 1,77 (sobreposto, H-1); 1,11 (sobreposto, H-1); 2,00 (sobreposto, H-2), 1,94 (sobreposto, H-2), 3,68 (dd, *J* = 11,5, 3,8 Hz, H-3), 1,31 (dd, *J* = 12,2, 4,2 Hz, H-5), 2,00 (m, H-6), 1,93 (sobreposto, H-6), 5,42 (sl, H-7), 1,69 (d, *J* = 12,2 Hz, H-9), 1,77 (sobreposto, H-11), 1,11 (sobreposto, H-11), 2,29 (d, *J* = 12,7 Hz, H-12), 1,60 (m, H-12), 2,12 (m, H-13), 2,84 (dl, *J* = 12,7 Hz, H-14), 2,50 (t, *J* = 12,7 Hz, H-14), 4,29 (sobreposto, H-15), 4,29 (sobreposto, H-17), 1,52 (s, H-18), 4,63 (d, *J* = 10,8 Hz, H-19), 3,79 (d, *J* = 10,8 Hz, H-19), 0,80 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 38,7 (C-1), 29,2 (C-2), 81,1 (C-3), 42,9 (C-4), 51,8 (C-5), 23,9 (C-6), 120,6 (C-7), 138,5 (C-8), 53,5 (C-9), 35,7 (C-10), 26,6 (C-11), 27,2 (C-12), 42,7 (C-13), 36,3 (C-14), 65,4 (C-15), 76,0 (C-16), 65,4 (C-17), 24,2 (C-18), 65,0 (C-19), 16,8 (C-20). (LIU *et al*., 2013)
 $C_{20}H_{32}O_4$ 3*α*,12*α*,15,18-Tetra-hidroxi-*ent*-abiet-7,16-dieno *(Ent*-Abierubesina C) ***Isodon rubescens*** **73**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 600 MHz): 1,85 (dd, *J* = 13,0, 3,2 Hz, H-1); 1,26 (m, H-1); 1,93 (sobreposto, H-2), 1,92 (sobreposto, H-2), 4,29 (sl, H-3), 1,97 (m, H-5), 2,04 (sobreposto, H-6), 2,04 (sobreposto, H-6), 5,40 (sl, H-7), 1,92 (sobreposto, H-9), 2,31 (sobreposto, H-11), 1,52 (m, H-11), 3,95 (m, H-12), 2,33 (sobreposto, H-13), 2,44 (dl, *J* = 10,6 Hz, H-14), 2,32 (sobreposto, H-14), 4,65 (sobreposto, H-15), 5,65 (s, H-17), 5,29 (s, H-17), 4,17 (dd, *J* = 10,6, 4,6 Hz, H-18), 3,69 (dd, *J* = 10,6, 3,2 Hz, H-18), 1,15 (s, H-19), 0,97 (s, H-20), 6,02 (s, 3-OH), 6,12 (d, *J* = 4,2 Hz, 12-OH), 6,75 (s, 15-OH), 6,53 (sl, 18-OH). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 150 MHz): 38,5 (C-1), 28,4 (C-2), 73,6 (C-3), 43,5 (C-4), 43,1 (C-5), 23,8 (C-6), 120,9 (C-7), 136,8 (C-8), 51,5 (C-9), 35,6 (C-10), 36,2 (C-11), 74,0 (C-12), 50,9 (C-13), 40,8 (C-14), 65,8 (C-15), 154,0 (C-16), 109,9 (C-17), 67,5 (C-18), 13,6 (C-19), 16,4 (C-20). (LIU *et al*., 2013)

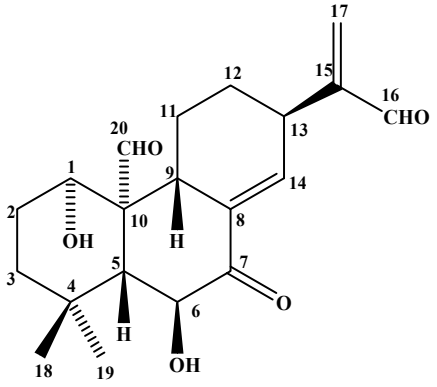
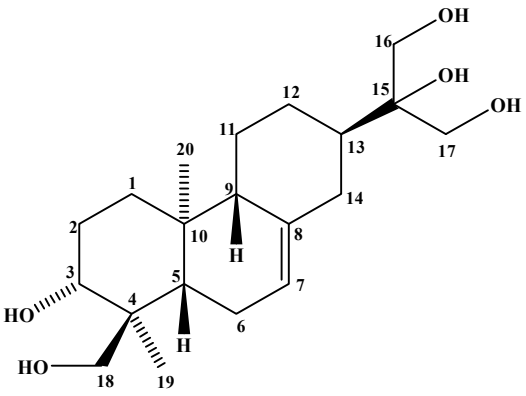
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{32}O_4$ 3*α*,11*β*,15,18-Tetra-hidroxi-*ent*-abiet-7,16-dieno *(Ent*-Abierubesina D) ***Isodon rubescens*** **74**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 600 MHz): 3,26 (m, H-1); 1,71 (m, H-1); 2,12 (sobreposto, H-2), 1,99 (m, H-2), 4,38 (dd, *J* = 11,7, 3,9 Hz, H-3), 2,08 (sobreposto, H-5), 2,09 (sobreposto, H-6), 2,08 (sobreposto, H-6), 5,55 (sl, H-7), 2,14 (sobreposto, H-9), 3,93 (m, H-11), 2,48 (sobreposto, H-12), 1,85 (m, H-12), 2,32 (m, H-13), 2,48 (sobreposto, H-14), 2,08 (sobreposto, H-14), 4,48 (sobreposto, H-15), 5,09 (s, H-17), 5,48 (s, H-17), 4,22 (d, *J* = 10,5 Hz, H-18), 3,74 (d, *J* = 10,5 Hz, H-18), 1,23 (s, H-19), 1,34 (s, H-20), 5,96 (sobreposto, 3-OH), 5,95 (sobreposto, 11-OH), 6,62 (s, 15-OH), 6,54 (s, 18-OH). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 150 MHz): 41,3 (C-1), 28,8 (C-2), 73,6 (C-3), 44,0 (C-4), 44,0 (C-5), 23,7 (C-6), 124,3 (C-7), 137,0 (C-8), 60,3 (C-9), 37,5 (C-10), 72,4 (C-11), 44,2 (C-12), 39,4 (C-13), 42,8 (C-14), 64,9 (C-15), 155,3 (C-16), 107,5 (C-17), 67,8 (C-18), 14,1 (C-19), 16,2 (C-20). (LIU *et al*., 2013)
 $C_{21}H_{32}O_7$ (16*R**)-1*α*,6*β*,7,17-Tetra-hidroxi-7*α*,20-epoxi-*ent*-abiet-8(14)-en-15-oato de metila *(Ent*-Abierubesina E) ***Isodon rubescens*** **75**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 600 MHz): 3,86 (dd, *J* = 11,0, 5,4 Hz, H-1); 1,96 (sobreposto, H-2), 1,95 (m, H-2), 1,47 (m, H-3), 1,38 (m, H-3), 1,66 (d, *J* = 2,7 Hz, H-5), 4,29 (d, *J* = 2,7 Hz, H-6), 2,65 (m, H-9), 2,41 (m, H-11), 2,18 (sobreposto, H-11), 2,14 (sobreposto, H-12), 1,58 (m, H-12), 3,01 (sl, H-13), 6,59 (s, H-14), 2,90 (td, *J* = 8,8, 4,5 Hz, H-16), 4,26 (dd, *J* = 10,6, 8,8 Hz, H-17), 4,18 (dd, *J* = 10,6, 4,5 Hz, H-17), 1,18 (s, H-18), 1,20 (s, H-19), 4,41 (d, *J* = 9,8 Hz, H-20), 4,33 (d, *J* = 9,8 Hz, H-20), 3,59 (s, OCH_3). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 150 MHz): 73,2 (C-1), 30,9 (C-2), 40,2 (C-3), 34,2 (C-4), 61,8 (C-5), 73,7 (C-6), 97,6 (C-7), 143,3 (C-8), 49,8 (C-9), 43,9 (C-10), 26,7 (C-11), 28,9 (C-12), 37,4 (C-13), 123,8 (C-14), 175,7 (C-15), 55,8 (C-16), 62,1 (C-17), 32,7 (C-18), 22,3 (C-19), 65,0 (C-20), 51,8 (OCH_3). (LIU *et al*., 2013)

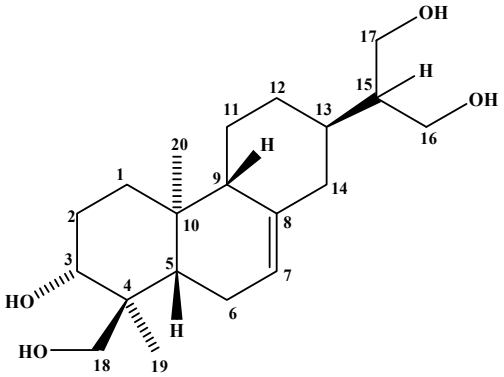
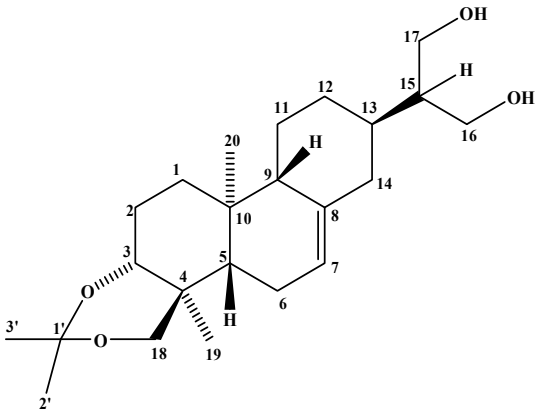
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{32}O_4$ (3α,14β)-*Ent*-abieta-7,15(17)-dien-3,4,16,18-tetraol (14-Hidroxilaxiflorina O) ***Isodon rubescens*** **76**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 400 MHz): 1,82 (m, H-1); 1,18 (m, H-1); 1,92 (m, H-2), 1,85 (m, H-2), 4,14 (dd, *J* = 10,8, 4,9 Hz, H-3), 1,90 (sobreposto, H-5), 2,05-2,00 (sobreposto, H-6), 5,66 (d, *J* = 2,1 Hz, H-7), 2,40 (sobreposto, H-9), 1,75 (m, H-11), 1,20 (m, H-11), 2,20 (m, H-12), 1,65 (m, H-12), 2,50 (dl, *J* = 12,4 Hz, H-13), 4,58 (sl, H-14), 4,65 (d, *J* = 14,0 Hz, H-16), 4,56 (d, *J* = 14,0 Hz, H-16), 5,57 (sl, H-17), 5,28 (sl, H-17), 4,10 (d, *J* = 10,8 Hz, H-18), 3,59 (d, *J* = 10,8 Hz, H-18), 1,15 (s, H-19), 0,92 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 38,1 (C-1), 27,9 (C-2), 74,1 (C-3), 43,3 (C-4), 43,0 (C-5), 23,4 (C-6), 124,3 (C-7), 141,2 (C-8), 48,5 (C-9), 35,1 (C-10), 23,9 (C-11), 25,7 (C-12), 47,6 (C-13), 74,8 (C-14), 152,8 (C-15), 64,6 (C-16), 110,8 (C-17), 66,1 (C-18), 13,0 (C-19), 15,0 (C-20). (HAN *et al*., 2004)
 $C_{20}H_{32}O_4$ (3α,7β)-*Ent*-abieta-8(14),15(17)-dien-3,7,16,18-tetraol. (Rubescensin P) ***Isodon rubescens*** **77**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 400 MHz): 1,63 (m, H-1); 1,25 (m, H-1); 1,90 (sobreposto, H-2), 4,23 (m, H-3), 2,47 (dd, *J* = 13,0, 2,0 Hz, H-5), 2,09 (d, *J* = 13,0 Hz, H-6), 1,77 (m, H-6), 4,49 (sl, H-7), 2,58 (sl, H-9), 1,70 (m, H-11), 1,36 (m, H-11), 1,92 (m, H-12), 1,32 (m, H-12), 2,89 (m, H-13), 5,89 (sl, H-14), 4,41 (sobreposto, H-16), 5,43 (sl, H-17), 4,99 (sl, H-17), 4,17 (d, *J* = 10,4 Hz, H-18), 3,82 (d, *J* = 10,4 Hz, H-18), 1,18 (s, H-19), 0,90 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 37,1 (C-1), 27,9 (C-2), 74,9 (C-3), 42,6 (C-4), 40,9 (C-5), 30,5 (C-6), 72,3 (C-7), 141,8 (C-8), 46,5 (C-9), 38,7 (C-10), 22,6 (C-11), 29,7 (C-12), 39,4 (C-13), 128,7 (C-14), 155,1 (C-15), 64,2 (C-16), 107,8 (C-17), 69,4 (C-18), 12,8 (C-19), 14,6 (C-20). (HAN *et al*., 2004)

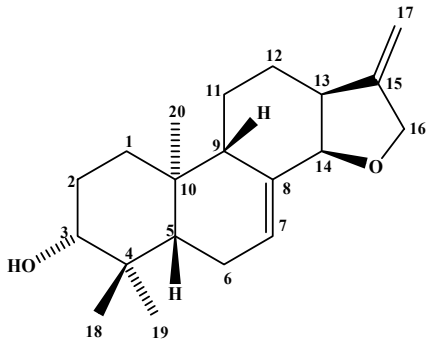
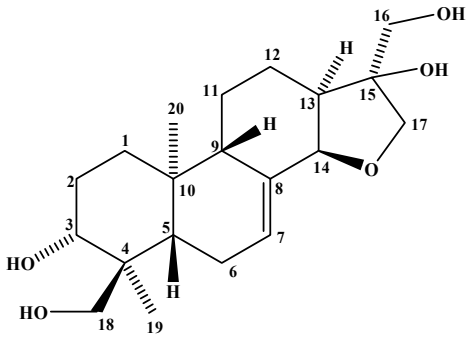
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{26}O_5$ 1α,6β-Di-hidroxi-7,17,20-trioxo-*ent*-abieta-8(14),15(17)-dieno (Hebeiabinina A) ***Isodon rubescens*** **78**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 400 MHz): 3,65 (dd, *J* = 11,1, 5,0 Hz, H-1*β*), 1,95-2,00 (m, H-2α), 1,87-1,92 (m, H-2β), 1,54 (sobreposto, H-3α), 1,45 (dt, *J* = 13,6, 3,5 Hz, H-3β), 1,71 (d, *J* = 12,0 Hz, H-5), 4,34 (d, *J* = 12,0 Hz, H-6α), 2,61-2,65 (m, H-9), 2,65-2,70 (m, H-11α), 1,56 (sobreposto, H-11β), 2,02-2,08 (m, H-12α), 1,20-1,28 (m, H-12β), 3,43-3,47 (m, H-13), 6,77 (s, H-14α), 9,53 (s, H-16), 6,27 (sl, H-17a), 6,20 (sl, H-17b), 1,16 (s, H-18), 0,95 (s, H-19), 10,05 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 77,1 (C-1), 30,5 (C-2), 40,2 (C-3), 34,1 (C-4), 56,0 (C-5), 73,1 (C-6), 200,2 (C-7), 135,9 (C-8), 48,6 (C-9), 56,6 (C-10), 27,5 (C-11), 29,1 (C-12), 35,0 (C-13), 140,4 (C-14), 152,0 (C-15), 193,4 (C-16), 134,5 (C-17), 33,2 (C-18), 21,1 (C-19), 206,4 (C-20). (HUANG *et al*., 2007)
 $C_{20}H_{34}O_5$ 3α,15,16,17,18-Penta-hidroxi-*ent*-abieta-7-eno (Hebeiabinina B) ***Isodon rubescens*** **79**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 400 MHz): 1,79 (sobreposto, H-1α), 1,18 (sobreposto, H-1*β*), 1,85-1,95 (m, H-2α), 1,85-1,95 (m, H-2β), 4,22 (sobreposto, H-3β), 1,90 (sobreposto, H-5), 2,02 (m, H-6α), 2,02 (m, H-6β), 5,38 (sl, H-7), 1,79 (sobreposto, H-9), 1,78 (sobreposto, H-11α), 1,17 (sobreposto, H-11β), 2,26 (dl, *J* = 12,1 Hz, H-12α), 1,55 (qlike, *J* = 12,0 Hz, H-12β), 2,12 (tlike, *J* = 12,1 Hz, H-13), 2,80 (dl, *J* = 13,6 Hz, H-14α), 2,43 (tlike, *J* = 13,0 Hz, H-14β), 4,23 (sobreposto, H-16), 4,23 (sobreposto, H-17a), 4,23 (sobreposto, H-17b), 4,11 (d, *J* = 13,3 Hz, H-18), 3,65 (d, *J* = 13,3 Hz, H-18), 1,14 (s, H-19), 0,89 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 38,1 (C-1), 27,9 (C-2), 73,6 (C-3), 43,0 (C-4), 43,0 (C-5), 23,4 (C-6), 120,3 (C-7), 138,1 (C-8), 53,0 (C-9), 35,3 (C-10), 26,0 (C-11), 26,8 (C-12), 42,3 (C-13), 35,9 (C-14), 75,5 (C-15), 65,0 (C-16), 65,0 (C-17), 67,6 (C-18), 13,1 (C-19), 15,9 (C-20). (HUANG *et al*., 2007)

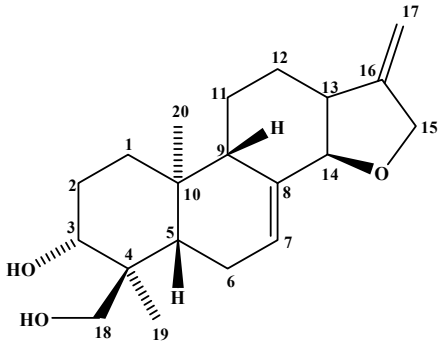
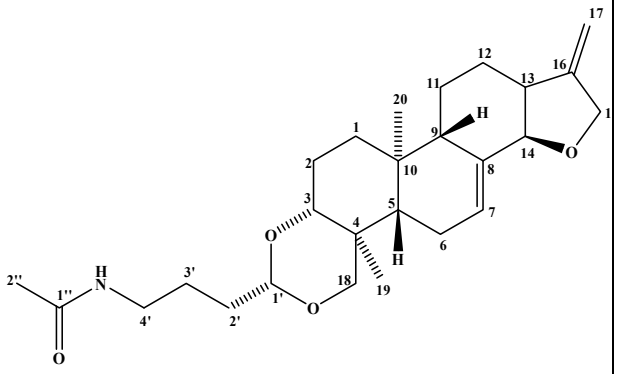
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{34}O_4$ 3α,16,17,18-Tetra-hidroxi-*ent*-abieta-7-eno ***Isodon xerophilus*** **80**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 400 MHz): 1,76 (m, H-1), 1,18 (m, H-1), 1,78 (m, H-2), 4,26 (sobreposto, H-3), 1,71 (sobreposto, H-5), 2,52 (dl, *J* = 12,5 Hz, H-6), 1,87 (sobreposto, H-6), 5,33 (sl, H-7), 1,68 (sobreposto, H-9), 1,88 (m, H-11), 1,88 (m, H-11), 1,86 (sobreposto, H-12), 1,12 (sobreposto, H-12), 1,79 (m, H-13), 1,68 (sobreposto, H-14), 1,09 (m, H-14), 1,70 (sobreposto, H-15), 4,24-4,15 (m, H-17), 4,12 (d, *J* = 9,5 Hz, H-18), 3,65 (d, *J* = 9,5 Hz, H-18), 1,13 (s, H-19), 0,88 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 38,1 (C-1), 27,9 (C-2), 73,7 (C-3), 43,1 (C-4), 43,0 (C-5), 39,7 (C-6), 120,3 (C-7), 137,8 (C-8), 52,9 (C-9), 35,3 (C-10), 23,4 (C-11), 30,2 (C-12), 37,1 (C-13), 26,0 (C-14), 49,2 (C-15), 62,2 (C-16), 62,1 (C-17), 67,7 (C-18), 13,1 (C-19), 15,9 (C-20). (LI *et al*., 2011)
 $C_{23}H_{38}O_4$ 15,16,17-Tri-hidroxi-3α,18-[(1-metiletano-1,1-diil)dioxi]-*ent*-abieta-7-eno ***Isodon xerophilus*** **81**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 500 MHz): 1,75 (sobreposto, H-1), 1,12 (sobreposto, H-1), 1,74 (sobreposto, H-2), 1,53 (sobreposto, H-2), 3,60 (dd, *J* = 11,6, 3,4 Hz, H-3), 1,05 (sobreposto, H-5), 1,85 (m, H-6), 1,50 (sobreposto, H-6), 5,35 (sl, H-7), 1,71 (sobreposto, H-9), 1,75 (sobreposto, H-11), 1,09 (sobreposto, H-11), 2,25 (m, H-12), 1,65 (m, H-12), 2,07 (m, H-13), 2,81 (dl, *J* = 14,1 Hz, H-14), 2,48 (m, H-14), 4,24 (sl, H-17), 3,54 (d, *J* = 10,6 Hz, H-18), 3,43 (d, *J* = 10,6 Hz, H-18), 1,22 (s, H-19), 0,79 (s, H-20), 1,52 (s, 2'-CH_3), 1,50 (s, 3'-CH_3). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 125 MHz): 38,3 (C-1), 24,5 (C-2), 77,6 (C-3), 36,9 (C-4), 46,0 (C-5), 22,6 (C-6), 119,5 (C-7), 138,5 (C-8), 53,0 (C-9), 35,5 (C-10), 25,8 (C-11), 26,7 (C-12), 42,2 (C-13), 35,9 (C-14), 75,5 (C-15), 65,0 (C-16), 65,0 (C-17), 72,5 (C-18), 13,0 (C-19), 15,9 (C-20), 99,1 (C-1'), 30,3 (C-2'), 19,5 (C-3'). (LI *et al*., 2011)

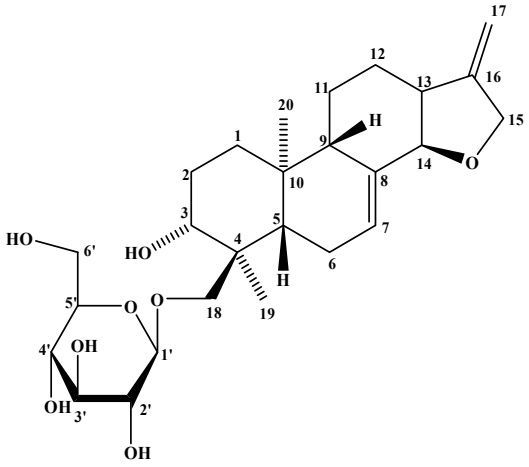
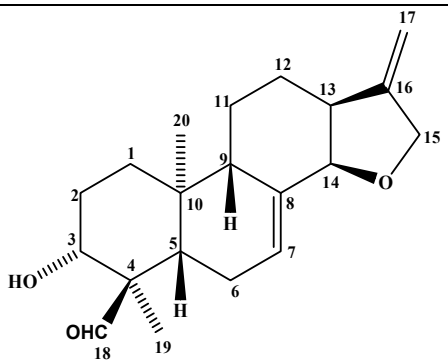
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C dos diterpenos *ent*-abietanos rearranjados	
 $C_{20}H_{30}O_2$ (3α)-14, 16-epoxi-*ent*-abieta-7(8),15(17)-dien-3-ol. (Isoadenolin M) ***Isodon adenolomus*** **82**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,77 (H-1α); 1,10 (H-1β), 1,80 (H-2α), 1,12 (H-2β), 3,40 (m, H-3α), 1,21 (m, H-5), 1,97 (H-6α), 5,89 (m, H-7), 1,97 (H-9β), 1,60 (m, H-11α), 1,05 (m, H-11β), 1,60 (H-12α), 1,42 (m, H-12β), 2,39 (m, H-13), 4,17 (d, , J = 4,0 Hz, H-14), 4,53 (d, J = 13,0 Hz, H-16α), 4,24 (d, J = 13,0 Hz, H-16α), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, H-16β), 5,00 (s, H-17), 4,83 (s, H-17), 1,12 (s, H-18), 1,08 (s, H-19), 0,78 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 38,1 (C-1), 28,3 (C-2), 78,3 (C-3), 39,1 (C-4), 49,5 (C-5), 23,9 (C-6), 129,7(C-7), 134,8 (C-8), 49,6 (C-9), 35,3 (C-10), 23,8 (C-11), 29,1 (C-12), 46,0 (C-13), 83,7 (C-14), 154,9 (C-15), 69,7 (C-16), 103,2 (C-17), 28,7 (C-18), 16,3 (C-19), 14,7 (C-20). (ZHAO *et al*., 2011)
 $C_{20}H_{32}O_5$ 15(*S*)-3α,15β,16,18-Tetra-hidroxi-14β,17-epoxi-*ent*-abieta-7(8)-eno ***Isodon macrophyllus*** **83**	RMN ^{1}H (C_5D_5N 400 MHz): 1,80 (m, H-1); 1,18 (m, H-1), 1,93 (m, H-2), 4,22 (m, H-3), 1,98 (m, H-5), 1,20 (m, H-6), 5,85 (sl, H-7), 2,11 (m, H-9), 1,24 (m, H-11), 1,00 (dd, J = 12,8 Hz, H-11), 1,89 (m, H-12), 1,68 (d, J = 9,6 Hz, H-12), 2,31 (m, H-13), 5,10 (d, J = 3,6 Hz, H-14), 4,13 (d, J = 10,8 Hz, H-16), 4,02 (d, J = 10,8 Hz, H-16), 4,20 (s, H-17), 4,07 (d, J = 10,8 Hz, H-18), 3,60 (d, J = 10,8 Hz, H-18), 1,12 (s, H-19), 0,84 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 38,0 (C-1), 27,9 (C-2), 73,6 (C-3), 43,0 (C-4), 42,6 (C-5), 23,7 (C-6), 128,8 (C-7), 135,8 (C-8), 49,8 (C-9), 35,0 (C-10), 24,3 (C-11), 24,0 (C-12), 49,8 (C-13), 83,3 (C-14), 84,9 (C-15), 67,6 (C-16), 75,8 (C-17), 64,5 (C-18), 12,9 (C-19), 15,4 (C-20). (CHEN *et al*., 2008)

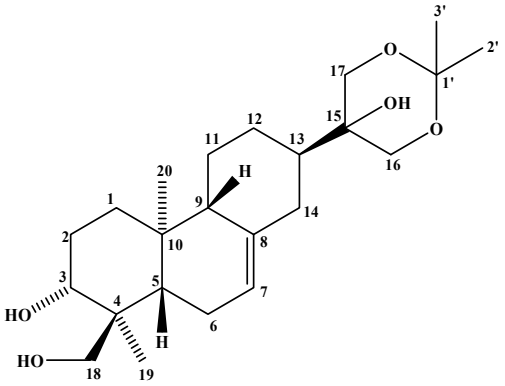
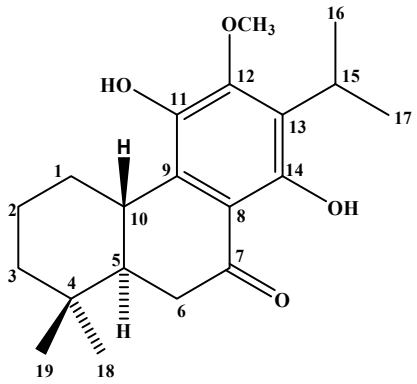
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{30}O_3$ (3α)-14,16-Epoxi-*ent*-abieta-7,15(17)-dien-3,18-diol (Rubescensina J) ***Isodon rubescens*** **84**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 400 MHz): 1,79 (m, H-1); 1,18 (m, H-1); 1,89 (m, H-2), 1,62 (m, H-2), 4,17 (dd, *J* = 10,8, 4,9 Hz, H-3), 1,94 (sobreposto, H-5), 2,09-2,03 (sobreposto, H-6), 5,66 (d, *J* = 2,1 Hz, H-7), 2,05 (sobreposto, H-9), 1,93 (m, H-11), 1,04 (m, H-11), 1,65 (m, H-12), 1,42 (m, H-12), 2,41 (m, H-13), 4,18 (sl, H-14), 4,55 (d, *J* = 14,0 Hz, H-16), 4,26 (d, *J* = 14,0 Hz, H-16), 5,01 (sl, H-17), 4,84 (sl, H-17), 4,06 (d, *J* = 10,8 Hz, H-18), 3,60 (d, *J* = 10,8 Hz, H-18), 1,12 (s, H-19), 0,86 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 37,5 (C-1), 28,8 (C-2), 73,1 (C-3), 42,7 (C-4), 42,3 (C-5), 23,5 (C-6), 129,5 (C-7), 134,6 (C-8), 49,2 (C-9), 34,8 (C-10), 23,7 (C-11), 27,5 (C-12), 45,8 (C-13), 83,4 (C-14), 154,5 (C-15), 69,4 (C-16), 102,9 (C-17), 67,1 (C-18), 12,6 (C-19), 15,0 (C-20). (HAN *et al*., 2004)
 $C_{26}H_{39}NO_4$ 3α,(3α,14β)-3,18-{[(1*S*)-4-(acetilamino)butano-1,1-diil]dioxi}-14,16-epoxi-*ent*-abieta-7,15(17)-dieno (Rubescensina K) ***Isodon rubescens*** **85**	RMN ^{1}H (C_5D_5N 400 MHz): 1,73 (m, H-1); 1,05 (m, H-1), 1,70 (sobreposto, H-2), 1,18 (sobreposto, H-2), 3,13 (m, H-3), 1,00 (sobreposto, H-5), 1,70 (sobreposto, H-6), 1,18 (sobreposto, H-6), 5,78 (d, *J* = 2,0 Hz, H-7), 1,93 (sobreposto, H-9), 1,70 (sobreposto, H-11), 1,18 (sobreposto, H-11), 1,70 (sobreposto, H-12), 1,18 (sobreposto, H-12), 2,37 (m, H-13), 4,14 (d, *J* = 4,0 Hz, H-14), 4,53 (d, *J* = 13,2 Hz, H-16), 4,23 (d, *J* = 13,2 Hz, H-16), 5,03 (sl, H-17), 4,84 (sl, H-17), 3,69 (d, *J* = 10,8 Hz, H-18), 3,08 (d, *J* = 10,8 Hz, H-18), 1,17 (s, H-19), 0,73 (s, H-20), 4,67 (sl, H-1'), 1,90 (sobreposto, H-2'), 1,78 (sobreposto, H-2'), 1,78 (sobreposto, H-3'), 1,78 (sobreposto, H-3'), 3,48 (sobreposto, H-4'), 8,44 (sl, NH), 1,99 (s, NHAc). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 37,9 (C-1), 24,2 (C-2), 85,0 (C-3), 36,5 (C-4), 45,1 (C-5), 22,9 (C-6), 128,8 (C-7), 135,5 (C-8), 49,4 (C-9), 35,1 (C-10), 23,6 (C-11), 24,2 (C-12), 45,9 (C-13), 83,5 (C-14), 154,6 (C-15), 69,6 (C-16), 103,2 (C-17), 77,9 (C-18), 13,6 (C-19), 15,3 (C-20), 102,6 (C-1'), 32,8 (C-2'), 24,7 (C-3'), 39,6 (C-4'), 169,8 (NHAc), 23,1 (NHAc).(HAN *et al*., 2004)

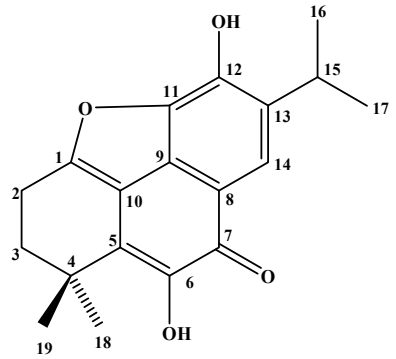
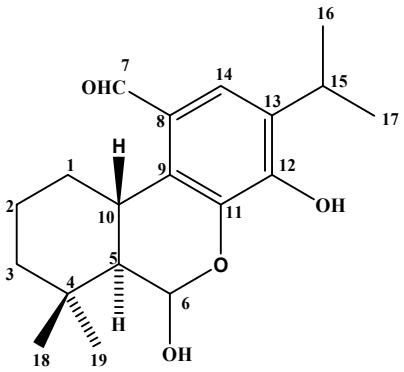
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{26}H_{40}O_8$ Rubescensina L ***Isodon rubescens*** **86**	RMN ^{1}H (C_5D_5N 400 MHz): 1,68 (m, H-1), 1,00 (m, H-1), 1,81 (m, H-2), 1,52 (m, H-2), 4,11 (sobreposto, H-3), 1,83 (sobreposto, H-5), 2,07 (m, H-6), 1,95 (m, H-6), 5,79 (d, *J* = 2,2 Hz, H-7), 1,90 (sobreposto, H-9), 1,87 (m, H-11), 0,97 (m, H-11), 1,57 (m, H-12), 1,36 (m, H-12), 2,38 (m, H-13), 4,15 (d, *J* = 4,0 Hz, H-14), 4,53 (d, *J* = 14,0 Hz, H-16), 4,25 (d, *J* = 14,0 Hz, H-16), 5,00 (sl, H-17), 4,85 (sl, H-17), 4,21 (d, *J* = 10,4 Hz, H-18), 3,53 (d, *J* = 10,4 Hz, H-18), 1,05 (s, H-19), 0,78 (s, H-20), 4,84 (d, *J* = 7,6 Hz, H-1'), 4,04 (dd, *J* = 6,4, 2,0 Hz, H-2'), 4,24 (sobreposto, H-3'), 4,13 (sobreposto, H-4'), 4,02 (m, H-5'), 4,62 (d, *J* = 11,0 Hz, H-6'), 4,32 (dd, *J* = 11,0, 8,0 Hz, H-6'). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 37,6 (C-1), 29,0 (C-2), 73,0 (C-3), 43,1 (C-4), 42,8 (C-5), 23,8 (C-6), 129,8 (C-7), 134,5 (C-8), 49,1 (C-9), 35,1 (C-10), 23,9 (C-11), 27,5 (C-12), 46,1 (C-13), 83,6 (C-14), 154,9 (C-15), 69,6 (C-16), 103,2 (C-17), 76,0 (C-18), 12,8 (C-19), 15,2 (C-20), 105,8 (C-1'), 74,9 (C-2'), 78,7 (C-3'), 72,2 (C-4'), 78,6 (C-5'), 63,2 (C-6'). (HAN *et al*., 2004)
 $C_{20}H_{28}O_3$ Hebeiabinina C ***Isodon rubescens*** **87**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 400 MHz): 1,79 (dl, *J* = 13,5 Hz, H-1α), 1,09-1,15 (m, H-1β), 1,84-1,89 (m, H-2α), 1,84-1,89 (m, H-2β), 4,20 (dd, *J* = 9,7, 5,6 Hz, H-3β), 1,72 (dd, *J* = 12,1, 3,9 Hz, H-5), 1,50-1,54 (m, H-6α), 1,96-2,00 (m, H-6β), 5,75 (dl, *J* = 3,0 Hz, H-7), 2,04 (dl, *J* = 11,2 Hz, H-9), 1,62-1,66 (m, H-11α), 0,99-1,04 (m, H-11β), 1,62 (sobreposto, H-12α), 1,41 (sobreposto, H-12β), 2,38-2,42 (m, H-13), 4,14 (d, *J* = 3,8 Hz, H-14α), 4,53 (d, *J* = 13,3 Hz, H-16), 4,24 (d, *J* = 13,3 Hz, H-16), 5,00 (sl, H-17a), 4,54 (sl, H-17b), 9,46 (s, H-18), 1,40 (s, H-19), 0,78 (s, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 100 MHz): 37,6 (C-1), 27,3 (C-2), 72,3 (C-3), 55,7 (C-4), 41,5 (C-5), 25,0 (C-6), 128,6 (C-7), 135,6 (C-8), 49,2 (C-9), 34,2 (C-10), 24,0 (C-11), 29,0 (C-12), 46,0 (C-13), 83,5 (C-14), 154,7 (C-15), 69,7 (C-16), 103,3 (C-17), 206,5 (C-18), 9,5 (C-19), 15,0 (C-20). (HUANG *et al*., 2007)

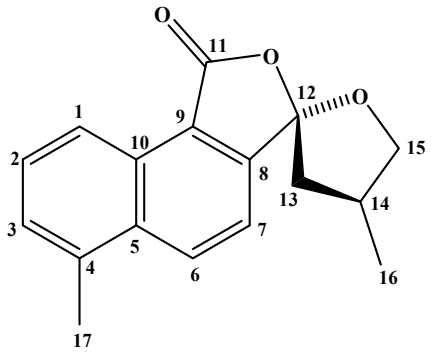
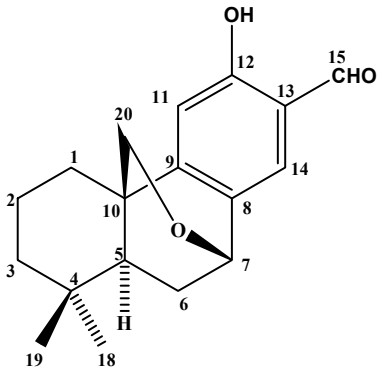
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{23}H_{38}O_5$ Xerophilusin XVI ***Isodon xerophilus*** **88**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 500 MHz): 1,85 (m, H-1), 1,18 (m, H-1), 1,90 (sobreposto, H-2), 4,23 (m, H-3), 1,51 (sobreposto, H-5), 2,02 (m, H-6), 1,50 (sobreposto, H-6), 5,41 (sl, H-7), 1,73 (sobreposto, H-9), 1,90 (sobreposto, H-11), 1,08 (m, H-11), 1,26 (sobreposto, H-12), 1,40 (sobreposto, H-12), 1,90 (sobreposto, H-13), 2,45 (m, H-14), 2,28 (m, H-14), 4,04 (dd, J = 11,6, 4,1 Hz, H-16), 3,94 (t, J = 11,8 Hz, H-17), 4,11 (d, J = 10,2 Hz, H-18), 3,65 (d, J = 10,2 Hz, H-18), 1,16 (s, H-19), 0,93 (s, H-20), 1,47 (s, 2'-CH_3), 1,48 (s, 3'-CH_3). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 125 MHz): 38,1 (C-1), 27,9 (C-2), 73,8 (C-3), 43,0 (C-4), 43,0 (C-5), 23,5 (C-6), 120,7 (C-7), 137,3 (C-8), 52,8 (C-9), 35,3 (C-10), 25,7 (C-11), 25,6 (C-12), 43,2 (C-13), 34,6 (C-14), 68,2 (C-15), 68,0 (C-16), 68,0 (C-17), 67,9 (C-18), 13,1 (C-19), 15,9 (C-20), 98,3 (C-1'), 26,9 (C-2'), 20,9 (C-3'). (LI *et al*., 2011)
Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C dos diterpenoides *nor* ou di-*nor*-abietanos	
 $C_{20}H_{28}O_4$ 20-*nor*-Inuroileanol ***Salvia spp.*** **89**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 0,95 (m, H-1α); 3,24 (m, H-1β), 1,65-1,75 (m, H-2α), 1,32 (dt, J = 13,5, 4,5 Hz, H-3α), 1,51 (m, H-3β), 1,63 (ddd, J = 15,0, 11,0, 2,0 Hz, H-5), 2,60 (dd, J = 15,0, 2,0 Hz, H-6α), 2,28 (t, J = 15,0 Hz, H-6β), 2,91 (dt, J = 11,0, 3,0 Hz, H-10), 3,31 (sept, J = 7,0 Hz, H-15), 1,38 (d, J = 7,0 Hz, H-16), 1,38 ((d, J = 7,0 Hz, H-17), 0,98 (s, H-18), 0,95 (s, H-19), 3,80 (s, OMe), 5,90 (s, 11-OH), 12,70 (s, 14-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 30,6 (C-1), 22,6 (C-2), 41,4 (C-3), 33,5 (C-4), 48,2 (C-5), 39,0 (C-6), 205,5 (C-7), 113,8 (C-8), 128,7 (C-9), 37,9 (C-10), 139,9 (C-11), 151,8 (C-12), 126,1 (C-13), 156,9 (C-14), 26,0 (C-15), 20,4 (C-16), 20,4 (C-17), 30,4 (C-18), 19,7 (C-19), 62,0 (OMe). (ESQUIVEL *et al*., 2005)

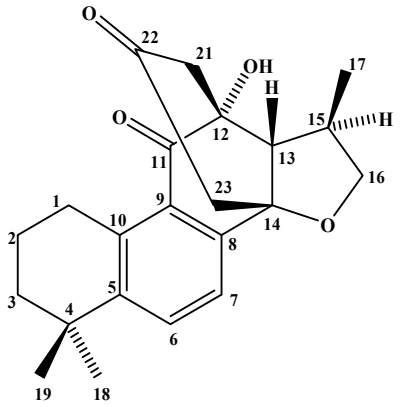
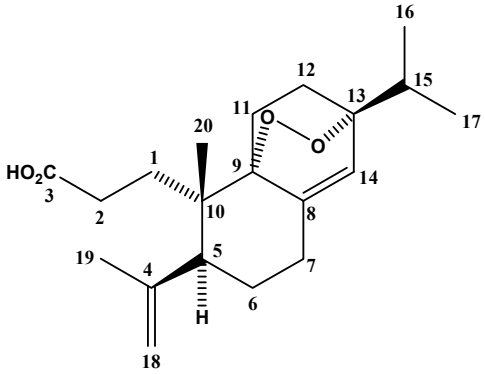
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{19}H_{20}O_4$ 1,11-Epoxi-6,12-Di-hidroxi-20-*nor*-abieta-1(10),5,8,11,13-penta-en-7-ona ***Plectranthus cyaneus*** **90**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 600 MHz): 3,00 (t, *J* = 6,0 Hz, H-2), 2,07 (t, *J* = 6,0 Hz, H-3), 7,79 (s, H-14), 3,54 (sept, *J* = 6,8 Hz, H-15), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, H-16), 1,33 ((d, *J* = 6,8 Hz, H-17), 1,46 (s, H-18), 1,46 (s, H-19), 5,80 (sl, OH), 7,40 (sl, OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz): 147,5 (C-1), 22,1 (C-2), 42,7 (C-3), 35,8 (C-4), 123,5 (C-5), 162,5 (C-6), 181,8 (C-7), 129,0 (C-8), 114,8 (C-9), 116,5 (C-10), 146,2 (C-11), 142,9 (C-12), 138,8 (C-13), 122,4 (C-14), 28,9 (C-15), 23,2 (C-16), 23,2 (C-17), 26,5 (C-18), 26,5 (C-19). (HORVATH *et al*., 2004)
 $C_{19}H_{26}O_4$ Salvidorol ***Salvia dorrii*** **91**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 600 MHz): 1,15 (m, H-1α), 2,30 (dd, *J* = 12,0, 3,0 Hz, H-1β), 1,65 (m, H-2α), 1,78 (dt, *J* = 13,8, 4,0 Hz, H-2β), 1,46 (m, H-3α), 1,30 (dd, *J* = 13,8, 4,0 Hz, H-3β), 1,68 (dd, *J* = 12,0, 1,2 Hz, H-5), 5,80 (sl, H-6), 10,0 (s, H-7), 3,45 (ddd, *J* = 12,0, 12,0, 3,0 Hz, H-10), 7,37 (s, H-14), 3,27 (sept, *J* = 7,2 Hz, H-15), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, H-16), 1,26 (d, *J* = 7,2 Hz, H-17), 1,12 (s, H-18), 1,11 (s, H-19). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz): 36,8 (C-1), 22,8 (C-2), 42,6 (C-3), 32,8 (C-4), 52,6 (C-5), 91,9 (C-6), 191,1 (C-7), 127,0 (C-8), 126,8 (C-9), 28,5 (C-10), 137,8 (C-11), 148,0 (C-12), 132,0 (C-13), 125,3 (C-14), 27,0 (C-15), 22,1 (C-16), 22,2 (C-17), 20,8 (C-18), 30,1 (C-19). (AHMED *et al*., 2006)

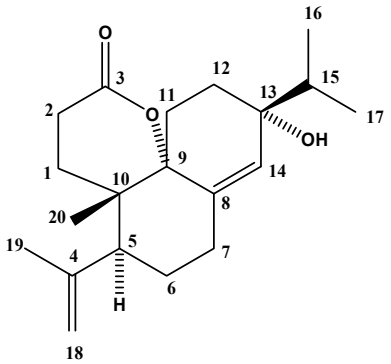
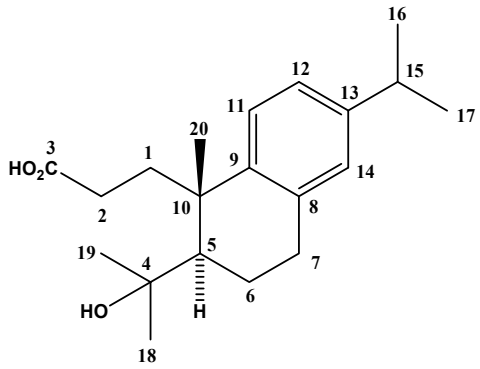
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{17}H_{16}O_3$ Dansenspirocetallactona ***Salvia miltiorrhiza*** **92**	RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): 8,85 (d, *J* = 8,5 Hz, H-1), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 7,0 Hz, H-2), 7,45 (d, *J* = 7,0 Hz, H-3), 8,33 (d, *J* = 8,6 Hz, H-6), 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, H-7), 4,46 (t, *J* = 8,1 Hz, H-14), 3,80 (t, *J* = 8,1 Hz, H-14), 2,95 (m, H-15), 2,52 (dd, *J* = 12,9, 7,0 Hz, H-16), 2,10 (dd, *J* = 12,9, 10,5 Hz, H-16), 1,24 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 2,73 (s, H-18). RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$): 118,2 (C-1), 131,9 (C-2), 128,9 (C-3), 135,1 (C-4), 122,1 (C-5), 128,5 (C-6), 122,1 (C-7), 147,1 (C-8), 129,2 (C-9), 133,4 (C-10), 168,4 (C-11), 113,2 (C-13), 77,5 (C-14), 32,6 (C-15), 45,3 (C-16), 17,3 (C-17), 19,9 (C-18). (JANG *et al*., 2012)
 $C_{18}H_{22}O_3$ (4aR,9S,10aS)-1,3,4,9,10,10a-Hexa-hidro-1,1,7-tri-metil-2H-9,4a-(epoximetano)fenantren-6-ol (Przewalskin F) ***Salvia przewalskii*** **93**	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,76-1,86 (m, H-1α), 1,04-1,16 (m, H-1β), 1,50-1,77 (m, H-2), 1,50-1,77 (m, H-3), 1,16-1,28 (m, H-5), 2,02-2,17 (m, H-6α), 1,52-1,68 (m, H-6β), 4,76 (sl, H-7), 6,71 (s, H-11), 7,15 (s, H-14), 9,75 (s, H-15), 0,75 (s, H-18), 1,07 (s, H-19), 4,25 (d, *J* = 11,0 Hz, H-20), 2,78 (d, *J* = 11,0 Hz, H-20). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 28,5 (C-1), 18,6 (C-2), 40,9 (C-3), 34,0 (C-4), 42,0 (C-5), 29,8 (C-6), 69,5 (C-7), 131,4 (C-8), 156,6 (C-9), 38,6 (C-10), 109,1 (C-11), 162,4 (C-12), 118,2 (C-13), 127,0 (C-14), 196,0 (C-15), 32,7 (C-18), 20,9 (C-19), 67,1 (C-20). (XU *et al*., 2009)

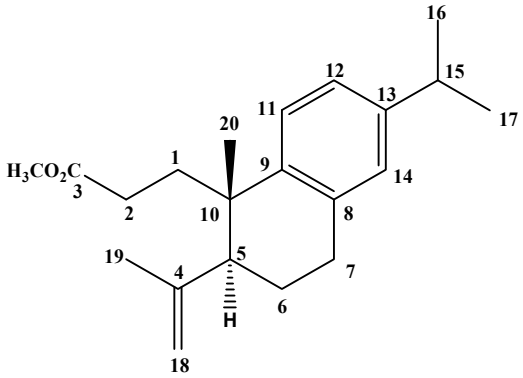
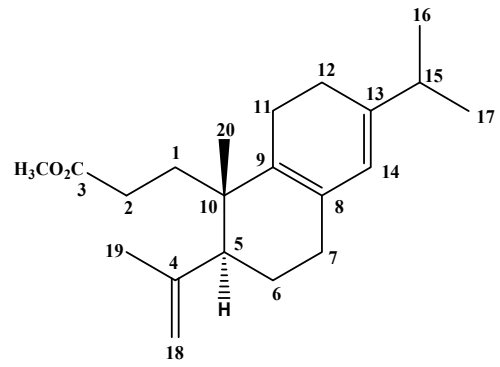
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{22}H_{26}O_4$ (12*R*,13*S*,14*S*,15*R*)-14,16-Epoxi-12α-hidroxi-12β,14β-(2-oxopropan-1,3-diil)-20-*nor*-abieta-5(10),6,8-trien-11-ona ***Plectranthus grandidentatus*** **94**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 3,19 (ddd, *J*gem = 15,4, 9,8, 5,8 Hz, H-1a), 2,90 (m, H-1b), 1,83 (m, H-2a), 1,66 (m, H-2b), 1,60 (m, H-3), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, H-6), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, H-7), 2,62 (d, *J* = 10,5 Hz, H-13a), 2,05 (dddq, *J* = 10,5, 8,6, 7,3, 6,8 Hz, H-15), 3,59 (dd, Jgem = 8,6, 7,3 Hz, H-16a), 3,90 (t, *J*gem = 8,6 Hz, H-16b), 1,21 (d, *J* = 6.8 Hz, Me-17), 1,28 (s, Me-18 ou Me-19), 1,22 (s, Me-19 ou Me-18), 2,77 (d, *J*gem = 17,0 Hz, H-21a), 2,53 (dd, *J*gem = 17,0, 1,5 Hz, H-21b), 2,92 (d, *J*gem = 14,5 Hz, H-23a), 2,86 (dd, *J*gem = 14,5, 1,5 Hz, H-23b), 4,63 (s, 12-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 30,0 (C-1), 19,3 (C-2), 38,0 (C-3), 34,2 (C-4),147,6 (C-5), 134,7 (C-6), 124,2 (C-7), 145,0 (C-8), 124,9 (C-9),140,2 (C-10), 199,4 (C-11), 76,1 (C-12), 61,6 (C-13), 82,3 (C-14), 34,4 (C-15), 75,2 (C-16), 18,6 (C-17), 31,87 (C-18 ou C-19), 31,85 (C-19 ou C-18), 52,6 (C-21), 204,5 (C-22), 54,8 (C-23). (GASPAR-MARQUES, SIMÕES e RODRÍGUEZ, 2005)
Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C dos diterpenoides *seco*-abietanos	
 $C_{20}H_{30}O_4$ Callilongisina A ***Callicarpa longissima*** **95**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,75 (m, H-1*α*); 1,93 (m, H-1*β*), 2,55 (m, H-2), 2,63 (m, H-5), 1,73 (m, H-6), 2,56 (m, H-7), 1,38 (m, H-11), 2,20 (m, H-11), 1,48 (m, H-12), 1,96 (m, H-12), 6,10 (s, H-14), 1,90 (m, H-15), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, H-16), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, H-17), 4,88 (s, H-18), 4,88 (s, H-18), 1,81 (s, H-19), 1,05 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 30,1 (C-1), 30,8 (C-2), 180,3 (C-3), 147,3 (C-4), 46,3 (C-5), 24,1 (C-6), 24,7 (C-7), 145,0 (C-8), 82,8 (C-9), 41,4 (C-10), 23,0 (C-11), 25,4 (C-12), 79,3 (C-13), 126,7 (C-14), 32,3 (C-15), 17,4 (C-16), 17,6 (C-17), 114,8 (C-18), 23,9 (C-19), 17,0 (C-20). (LIU *et al*., 2012)

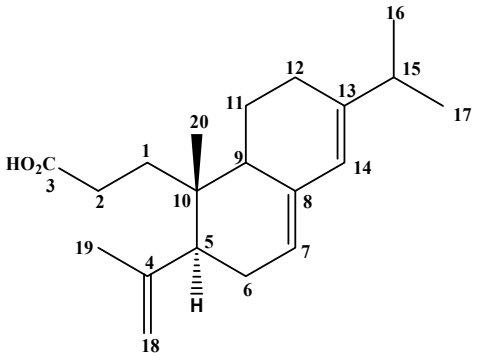
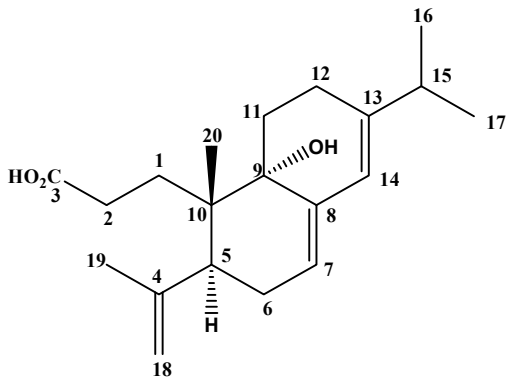
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{30}O_3$ Callilongisina B ***Callicarpa longissima*** **96**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,69 (m, H-1α); 1,89 (m, H-1β), 2,67 (m, H-2), 2,59 (t, J = 10,6 Hz, H-5), 1,70 (m, H-6), 1,83 (m, H-6), 2,20 (m, H-7), 2,46 (m, H-7), 1,80 (m, H-11), 2,38 (m, H-11), 1,54 (m, H-12), 5,64 (s, H-14), 1,72 (m, H-15), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, H-16), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, H-17), 4,79 (s, H-18), 4,98 (s, H-18), 1,80 (s, H-19), 1,01 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 26,9 (C-1), 26,3 (C-2), 172,0 (C-3), 145,6 (C-4), 44,2 (C-5), 26,8 (C-6), 31,5 (C-7), 137,1 (C-8), 85,6 (C-9), 38,4 (C-10), 27,1 (C-11), 26,4 (C-12), 71,3 (C-13), 131,1 (C-14), 38,0 (C-15), 16,4 (C-16), 17,2 (C-17), 115,2 (C-18), 22,6 (C-19), 18,8 (C-20). (LIU *et al*., 2012)
 $C_{20}H_{30}O_3$ Callilongisina C ***Callicarpa longissima*** **97**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 2,07 (m, H-1α); 2,83 (m, H-1β), 1,91 (m, H-2), 2,18 (m, H-2), 1,70 (m, H-5), 1,60 (m, H-6), 1,73 (m, H-6), 2,71 (m, H-7), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, H-11), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, H-12), 6,83 (s, H-14), 2,83 (m, H-15), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, H-16), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, H-17), 1,34 (s, H-18), 1,30 (s, H-19), 1,47 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 36,4 (C-1), 29,6 (C-2), 180,3 (C-3), 74,9 (C-4), 48,8 (C-5), 24,3 (C-6), 31,7 (C-7), 137,5 (C-8), 142,0 (C-9), 42,9 (C-10), 126,4 (C-11), 124,3 (C-12), 145,5 (C-13), 126,3 (C-14), 33,3 (C-15), 23,8 (C-16), 23,8 (C-17), 33,3 (C-18), 27,0 (C-19), 27,5 (C-20). (LIU *et al*., 2012)

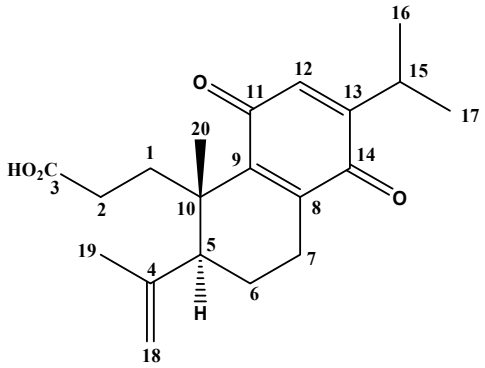
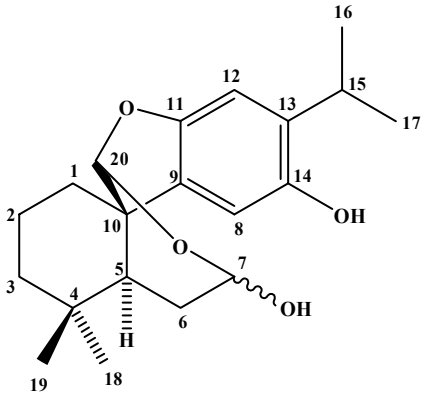
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{21}H_{30}O_2$ Éster metílico do 12-deoxi-*seco*-hinokiol ***Callicarpa pilosissima*** **98**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 2,11 (tl, *J* = 8,5 Hz, H-1α), 1,91 (m, H-2), 2,21 (ddd, *J* = 15,5, 8,5, 8,5 Hz, H-2), 2,42 (dd, *J* = 12,0, 3,0 Hz, H-5), 1,79 (m, H-6), 1,93 (m, H-6), 2,78 (dd, *J* = 8,5, 4,0 Hz, H-7), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, H-11), 7,01 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, H-12), 6,87 (d, *J* = 2,0 Hz, H-14), 2,82 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,22 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,22 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 4,71 (sl, H-18), 4,95 (sl, H-18), 1,79 (s, H-19), 1,21 (s, H-20), 3,60 (s, OMe). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 34,6 (C-1), 29,6 (C-2), 174,5 (C-3), 146,7 (C-4), 47,1 (C-5), 24,8 (C-6), 30,5 (C-7), 136,7 (C-8), 140,3 (C-9), 40,7 (C-10), 126,6 (C-11), 124,5 (C-12), 145,7 (C-13), 126,8 (C-14), 33,4 (C-15), 23,9 (C-16), 23,9 (C-17), 114,2 (C-18), 22,9 (C-19), 28,1 (C-20). (CHEN *et al*., 2009)
 $C_{21}H_{32}O_2$ Éster metílico do 12-Deoxi-11,12-di-hidro-*seco*-hinokiol ***Callicarpa pilosissima*** **99**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,80 (m, H-1), 2,10 (m, H-2), 2,36 (ddd, *J* = 15,4, 8,2, 8,2 Hz, H-2), 2,22 (dd, *J* = 12,8, 3,0 Hz, H-5), 1,58 (m, H-6), 1,74 (m, H-6), 2,03 (m, H-7), 1,79 (m, H-11), 2,01 (m, H-12), 2,10 (m, H-12), 5,43 (s, H-14), 2,30 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,03 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,03 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 4,68 (sl, H-18), 4,91 (sl, H-18), 1,77 (s, H-19), 0,95 (s, H-20), 3,66 (s, OMe). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 31,3 (C-1), 29,9 (C-2), 174,7 (C-3), 147,1 (C-4), 46,7 (C-5), 24,6 (C-6), 26,2 (C-7), 129,1 (C-8), 140,3 (C-9), 41,2 (C-10), 23,5 (C-11), 29,8 (C-12), 144,1 (C-13), 120,6 (C-14), 34,2 (C-15), 21,1 (C-16), 21,1 (C-17), 113,9 (C-18), 22,8 (C-19), 23,2 (C-20). (CHEN *et al*., 2009)

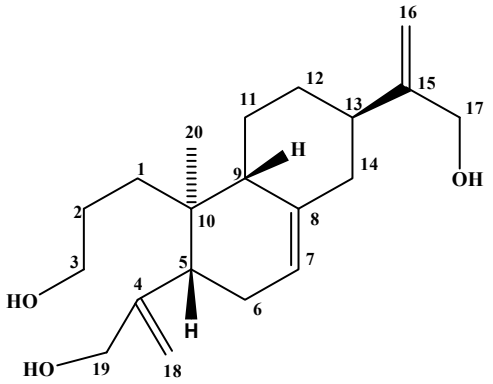
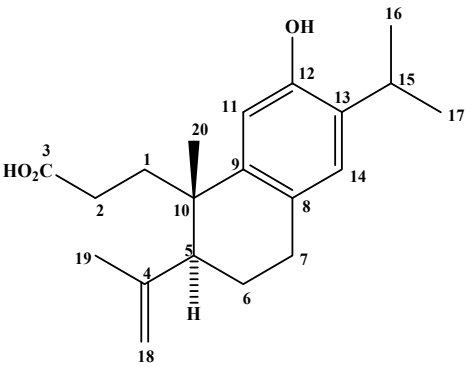
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{30}O_2$ Àcido Callicárpico A ***Callicarpa pilosissima*** **100**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,80 (m, H-1), 1,92 (m, H-1), 2,50 (ddd, *J* = 19,0, 8,0, 1,0, Hz, H-2), 2,65 (ddd, *J* = 19,0, 11,5, 9,0 Hz, H-2), 2,84 (dd, *J* = 12,0, 5,5 Hz, H-5), 2,16 (ddd, *J* = 19,0, 12,0, 5,0 Hz, H-6), 2,36 (dd, *J* = 19,0, 5,5 Hz, H-6), 5,41 (dd, *J* = 5,0, 2,0 Hz, H-7), 1,93 (m, H-9), 1,59 (m, H-11), 1,84 (m, H-11), 2,06 (dd, *J* = 17,2, 5,0, Hz, H-12), 2,40 (m, H-12), 5,82 (s, H-14), 2,26 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,02 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,02 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 4,79 (sl, H-18), 4,86 (sl, H-18), 1,81 (s, H-19), 1,00 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 27,9 (C-1), 28,1 (C-2), 171,1 (C-3), 145,3 (C-4), 48,8 (C-5), 28,6 (C-6), 121,1 (C-7), 135,5 (C-8), 51,2 (C-9), 36,9 (C-10), 22,9 (C-11), 27,5 (C-12), 145,3 (C-13), 122,4 (C-14), 34,7 (C-15), 21,2 (C-16), 21,2 (C-17), 114,2 (C-18), 22,8 (C-19), 17,9 (C-20). (CHEN *et al*., 2009)
 $C_{20}H_{30}O_3$ Àcido 9α-Hidroxicallicárpico A ***Callicarpa pilosissima*** **101**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,79 (m, H-1), 1,92 (m, H-1), 2,51 (ddd, *J* = 19,2, 8,1, 1,1, Hz, H-2), 2,66 (ddd, *J* = 19,2, 11,5, 9,0 Hz, H-2), 2,83 (dd, *J* = 12,0, 5,3 Hz, H-5), 2,17 (ddd, *J* = 19,2, 12,0, 5,0 Hz, H-6), 2,38 (dd, *J* = 19,2, 5,3 Hz, H-6), 5,67 (dd, *J* = 5,0, 2,2 Hz, H-7), 1,74 (m, H-11), 1,99 (ddd, *J* = 13,5, 4,5, 2,0 Hz, H-11), 2,06 (dd, *J* = 17,2, 5,1, Hz, H-12), 2,41 (m, H-12), 5,82 (s, H-14), 2,28 (sept, *J* = 6,8 Hz, H-15), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, H-16), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, H-17), 4,91 (sl, H-18), 4,97 (sl, H-18), 1,85 (s, H-19), 1,00 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 27,0 (C-1), 26,3 (C-2), 171,2 (C-3), 145,3 (C-4), 42,1 (C-5), 29,0 (C-6), 126,0 (C-7), 132,5 (C-8), 84,7 (C-9), 36,0 (C-10), 29,9 (C-11), 23,1 (C-12), 144,9 (C-13), 120,4 (C-14), 34,6 (C-15), 21,3 (C-16), 21,3 (C-17), 115,7 (C-18), 22,8 (C-19), 18,1 (C-20). (CHEN *et al*., 2009)

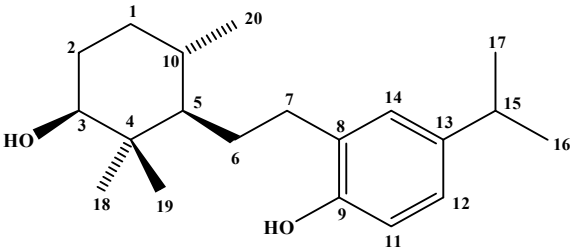
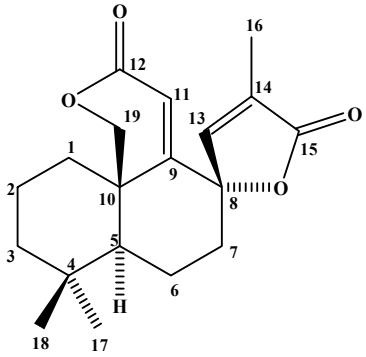
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{26}O_4$ Àcido callicárpico B ***Callicarpa pilosissima*** **102**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,86 (ddd, *J* = 12,8, 12,8, 5,2, Hz, H-1), 2,04 (ddd, *J* = 12,8, 5,2, 2,0 Hz, H-1), 2,58 (ddd, *J* = 18,4, 5,2, 2,0, Hz, H-2), 2,89 (ddd, *J* = 18,4, 12,8, 5,2 Hz, H-2), 2,20 (dd, *J* = 12,8, 2,8 Hz, H-5), 2,57 (m, H-6), 2,75 (ddl, *J* = 16,8, 6,4 Hz, H-6), 1,80 (m, H-7), 2,17 (m, H-7), 7,09 (s, H-12), 3,39 (sept, *J* = 6,8 Hz, H-15), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, H-16), 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, H-17), 4,74 (sl, H-18), 4,96 (sl, H-18), 1,82 (s, H-19), 1,19 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 38,2 (C-1), 30,7 (C-2), 170,6 (C-3), 145,6 (C-4), 51,1 (C-5), 23,4 (C-6), 24,9 (C-7), 143,1 (C-8), 157,4 (C-9), 35,4 (C-10), 187,3 (C-11), 133,3 (C-12), 153,0 (C-13), 187,5 (C-14), 33,6 (C-15), 29,6 (C-16), 29,6 (C-17), 113,4 (C-18), 23,8 (C-19), 20,0 (C-20). (CHEN *et al*., 2009)
 $C_{20}H_{28}O_4$ 7-*seco*-7(20),11(20)-diepoxiabieta-8,11,13-trieno ***Hyptis martiusii*** **103**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,62 (m, H-1), 1,30 (m, H-1), 1,62 (m, H-2), 1,48 (m, H-2), 1,48 (m, H-3), 1,29 (m, H-3), 1,96 (m, H-5), 1,91 (m, H-6), 1,63 (m, H-6), 4,76 (t, *J* = 4,8 Hz, H-7), 6,53 (s, H-8), 6,64 (s, H-12), 3,12 (sept, *J* = 6,7 Hz, H-15), 1,18 (d, *J* = 6,7 Hz, H-16), 1,17 (d, *J* = 6,7 Hz, H-17), 0,96 (s, H-18), 0,94 (s, H-19), 5,64 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 37,6 (C-1), 19,0 (C-2), 40,9 (C-3), 33,8 (C-4), 43,1 (C-5), 29,6 (C-6), 89,1 (C-7), 109,8 (C-8), 131,6 (C-9), 45,8 (C-10), 152,2 (C-11), 106,5 (C-12), 134,9 (C-13), 147,5 (C-14), 27,3 (C-15), 22,7 (C-16), 22,7 (C-17), 31,8 (C-18), 23,5 (C-19), 106,8 (C-20). (ARAÚJO; LIMA; SILVEIRA, 2004)

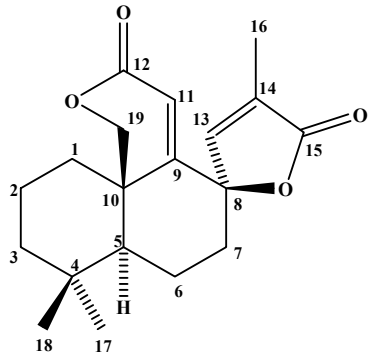
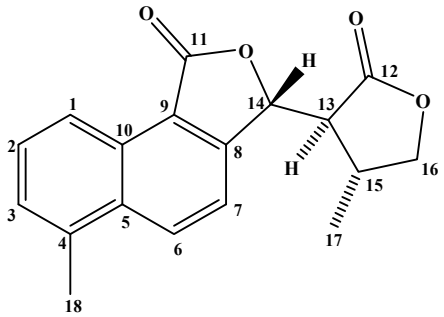
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{32}O_3$ 3,16,18-Tri-hidroxi-3,4-*seco*-*ent*-abieta-4(19),7(8),15-trieno (Laxiflorin V) ***Isodon eriocalyx*** **104**	RMN ^{1}H (C_5D_5N, 500 MHz): 1,53 (m, H-1), 1,88 (m, H-2), 1,82 (m, H-2), 3,82 (sl, H-3), 2,38 (sobreposto, H-5), 2,36 (sobreposto, H-6), 5,37 (sl, H-7), 2,10 (sobreposto, H-9), 1,76 (m, H-11), 1,25 (m, H-11), 1,93 (m, H-12), 1,28 (m, H-12), 2,10 (sobreposto, H-13), 2,50 (d, J = 11,5 Hz, H-14), 2,10 (sobreposto, H-14), 4,44 (sl, H-16), 5,47 (sl, H-17), 5,04 (sl, H-17), 4,51 (d, J = 11,6 Hz, H-18), 4,40 (d, J = 11,6 Hz, H-18), 5,70 (sl, H-19), 5,14 (sl, H-19), 0,92 (sl, H-20). RMN ^{13}C (C_5D_5N, 125 MHz): 34,3 (C-1), 28,0 (C-2), 62,9 (C-3), 153,5 (C-4), 44,2 (C-5), 30,7 (C-6), 120,4 (C-7), 138,4 (C-8), 44,6 (C-9), 38,2 (C-10), 26,7 (C-11), 32,3 (C-12), 41,8 (C-13), 41,7 (C-14), 155,6 (C-15), 106,9 (C-16), 64,5 (C-17), 66,5 (C-18), 110,6 (C-19), 17,5 (C-20). (WANG *et al*., 2013b)
 $C_{20}H_{28}O_3$ Ácido 12-hidroxi-3,4-*seco*-abieta-4(18),8,11,-13-tetraen-3-óico (*seco*-hinokiol) ***Rosmarinus officinalis*** **105**	RMN ^{1}H (Acetona-d_6, 400 MHz): 1,97 (sobreposto, H-1), 2,01 (sobreposto, H-1), 1,82 (m, H-2), 2,24 (ddd, J = 4,7, 12,2, 15,4 Hz, H-2), 2,46 (dd, J = 2,6, 11,6 Hz, H-5), 1,88 (sobreposto, H-6), 1,89 (sobreposto, H-6), 2,66 (sobreposto, H-7), 2,71 (sobreposto, H-7), 6,73 (s, H-11), 6,81 (s, H-14), 3,22 (sept, J = 7,0 Hz, H-15), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, H-16), 1,18 (d, J = 7,0 Hz, H-17), 4,74 (sl, H-18), 4,94 (sl, H-18), 1,80 (s, H-19), 1,16 (s, H-20). RMN ^{13}C (Acetona-d_6, 100 MHz): 34,8 (C-1), 28,6 (C-2), 174,3 (C-3), 147,2 (C-4), 47,0 (C-5), 25,1 (C-6), 29,0 (C-7), 127,7 (C-8), 141,1 (C-9), 40,4 (C-10), 112,4 (C-11), 152,8 (C-12), 133,4 (C-13), 126,5 (C-14), 26,7 (C-15), 22,0 (C-16), 22,2 (C-17), 113,7 (C-18), 22,4 (C-19), 27,6 (C-20). (CANTRELL *et al*., 2005)

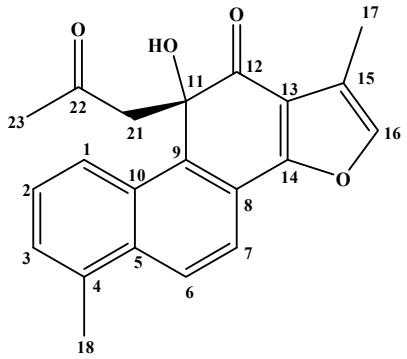
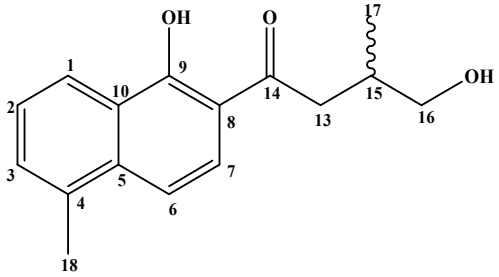
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{32}O_2$ (3S*,5R*,10S*)-3,9-Di-hidroxi-9,10-*seco*-abieta-8,11,13-trieno ***Vitex negundo*** **106**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,65 (m, H-1a), 1,08 (m, H-1b), 1,70 (m, H-2a), 1,51 (m, H-2b), 3,22 (dd, *J* = 4,2, 11,6 Hz, H-3a), 0,67 (m, H-5), 1,75 (m, H-6a), 1,39 (m, H-6b), 2,68 (m, H-7a), 2,51 (m, H-7b), 1,36 (m, H-10), 6,67 (d, *J* = 8,0 Hz, H-11), 6,92 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, H-12), 6,94 (d, *J* = 1,8 Hz, H-14), 2,82 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,21 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,21 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 0,98 (s, H-18), 0,77 (s, H-19), 1,01 (d, *J* = 8,5 Hz, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 33,7 (C-1), 30,4 (C-2), 78,6 (C-3), 39,9 (C-4), 52,2 (C-5), 29,9 (C-6), 32,8 (C-7), 128,7 (C-8), 151,4 (C-9), 33,9 (C-10), 115,0 (C-11), 124,6 (C-12), 141,3 (C-13), 128,4 (C-14), 33,3 (C-15), 24,3 (C-16), 24,3 (C-17), 25,4 (C-18), 13,3 (C-19), 20,7 (C-20). (ZHENG *et al*., 2010)
Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C dos diterpenoides *seco-nor*-abietanos	
 $C_{19}H_{24}O_4$ Castanolídeo ***Salvia castanea*** **107**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,67 (m, H-1α), 1,90 (m, H-1β), 1,64 (m, H-2α), 1,73 (m, H-2β), 1,41 (m, H-3α), 1,55 (m, H-3β), 2,33 (dd, *J* = 13,5, 1,5 Hz, H-5), 1,82 (m, H-6α), 1,28 (m, H-6β), 1,92 (m, H-7α), 2,16 (m, H-7β), 5,64 (s, H-11), 7,04 (dl, *J* = 1,0 Hz, H-13), 1,96 (d, *J* = 1,0 Hz, H-16), 0,82 (s, H-17), 0,98 (s, H-18), 4,85 (d, *J* = 11,0 Hz, H-19a), 4,21 (d, *J* = 11,0 Hz, H-19b). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 32,7 (C-1), 19,2 (C-2), 40,5 (C-3), 32,9 (C-4), 46,4 (C-5), 16,9 (C-6), 34,9 (C-7), 86,0 (C-8), 162,9 (C-9), 40,3 (C-10), 116,5 (C-11), 163,4 (C-12), 149,0 (C-13), 131,7 (C-14), 171,8 (C-15), 10,7 (C-16), 21,9 (C-17), 33,1 (C-18), 70,0 (C-19). (PAN *et al*., 2010)

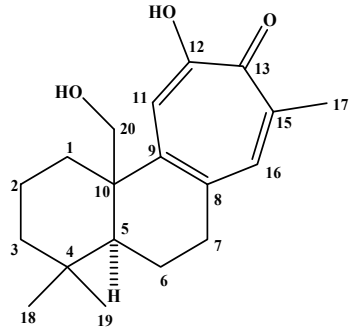
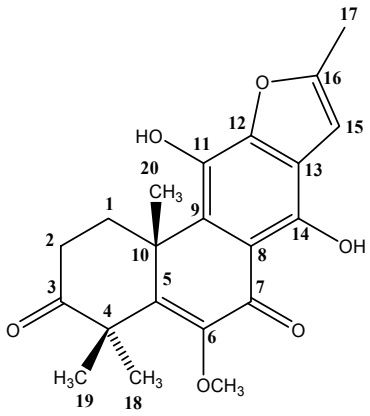
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{19}H_{24}O_4$ *Epi*-Castanolídeo ***Salvia castanea*** **108**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,29 (m, H-1α), 2,02 (m, H-1β), 1,69 (m, H-2α), 1,76 (m, H-2β), 1,32 (m, H-3α), 1,63 (m, H-3β), 1,70 (m, H-5), 1,82 (m, H-6α), 1,46 (m, H-6β), 2,11 (m, H-7α), 2,35 (m, H-7β), 6,09 (s, H-11), 7,20 (dl, *J* = 1,0 Hz, H-13), 1,90 (d, *J* = 1,0 Hz, H-16), 0,85 (s, H-17), 1,00 (s, H-18), 4,79 (d, *J* = 11,0 Hz, H-19a), 4,22 (d, *J* = 11,0 Hz, H-19b). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 32,6 (C-1), 19,2 (C-2), 40,7 (C-3), 33,2 (C-4), 49,2 (C-5), 17,6 (C-6), 34,2 (C-7), 85,5 (C-8), 163,6 (C-9), 40,4 (C-10), 113,1 (C-11), 163,5 (C-12), 150,8 (C-13), 128,2 (C-14), 171,8 (C-15), 10,5 (C-16), 21,7 (C-17), 33,4 (C-18), 69,6 (C-19). (PAN *et al*., 2010)
 $C_{18}H_{16}O_4$ Salprzelactona ***Salvia przewalskii*** **109**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,92 (d, *J* = 8,2 Hz, H-1), 7,66 (dd, *J* = 7.6, 8,2 Hz, H-2), 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, H-3), 8,35 (d, *J* = 8,8 Hz, H-6), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, H-7), 3,28 (dd, *J* = 4,0, 10,0 Hz, H-13), 6,09 (d, *J* = 4,0 Hz, H-14), 2,09 (m, H-15), 4,22 (dd, *J* = 8,8, 8,8 Hz, H-16a), 3,78 (dd, *J* = 8,8, 8,8 Hz, H-16b), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, H-17), 2,77 (s, H-18). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 118,5 (C-1), 121,7 (C-2), 128,6 (C-3), 129,6 (C-4), 133,0 (C-5), 132,4 (C-6), 129,1 (C-7), 147,3 (C-8), 121,5 (C-9), 135,3 (C-10), 169,9 (C-11), 175,0 (C-12), 50,0 (C-13), 78,2 (C-14), 31,8 (C-15), 73,0 (C-16), 17,3 (C-17), 19,8 (C-18). (JIANG *et al*., 2013)

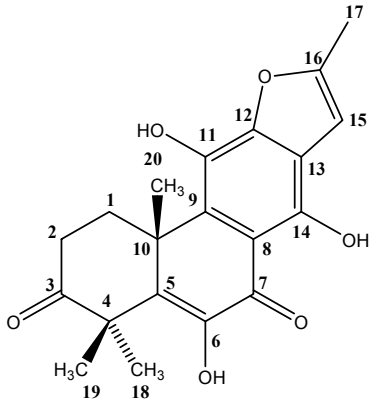
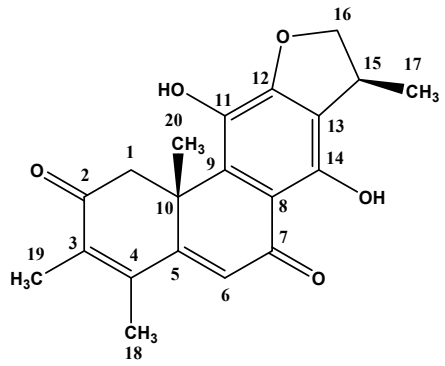
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{21}H_{18}O_4$ Dehidrodanshenol A ***Salvia przewalskii*** **110**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,00 (d, *J* = 8,8 Hz, H-1), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 7,2 Hz, H-2), 7,38 (d, *J* = 7,2Hz, H-3), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, H-6), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, H-7), 7,32 (d, *J* = 1,2 Hz, H-16), 2,31 (d, *J* = 0,8 Hz, H-17), 2,71 (s, H-18), 3,36 (d, *J* = 13,6 Hz, H-21a), 3,03 (d, *J* = 13,6 Hz, H-21b), 2,02 (s, H-23). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 125,2 (C-1), 126,8 (C-2), 127,8 (C-3), 135,2 (C-4), 133,9 (C-5), 126,0 (C-6), 118,6 (C-7), 120,7 (C-8), 136,9 (C-9), 131,3 (C-10), 80,5 (C-11), 197,2 (C-12), 120,1 (C-13), 162,1 (C-14), 116,5 (C-15), 141,4 (C-16), 8,7 (C-17), 20,1 (C-18), 56,1 (C-21), 205,2 (C-22), 32,0 (C-23). (JIANG *et al*., 2013)
 $C_{16}H_{18}O_3$ Deacetilsalvianonol ***Salvia przewalskii*** **111**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, H-1), 7,43 (dd, *J* = 8,0, 8,4 Hz, H-2), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, H-3), 7,41 (d, *J* = 9,6 Hz, H-6), 7,74 (d, *J* = 9,6 Hz, H-7), 3,27 (dd, *J* = 6,4, 12,0 Hz, H-13a), 2,92 (dd, *J* = 6,4, 12,0 Hz, H-13b), 2,44 (m, H-15), 3,68 (dd, *J* = 5,6, 10,8 Hz, H-16a), 3,55 (dd, *J* = 6,8, 10,8 Hz, H-16b), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, H-17), 2,66 (s, H-18),14,06 (s, 9-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 122,5 (C-1), 125,6 (C-2), 130,9 (C-3), 134,0 (C-4), 136,5 (C-5), 114,7 (C-6), 124,2 (C-7), 112,9 (C-8), 162,9 (C-9), 125,5 (C-10), 42,3 (C-13), 206,3 (C-14), 32,9 (C-15), 67,7 (C-16), 17,0 (C-17), 19,5 (C-18). (JIANG *et al*., 2013)

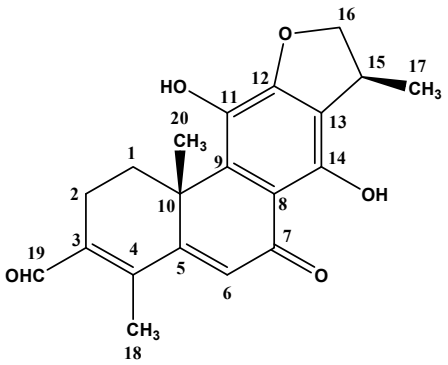
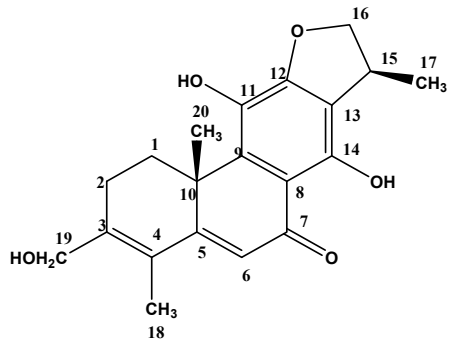
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{19}H_{26}O_3$ Isograndifoliol ***Salvia przewalskii*** **112**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 2,67 (m, H-1a), 1,70 (m, H-1b), 1,70 (m, H-2a), 1,27 (m, H-2b), 1,54 (m, H-3a), 1,27 (m, H-3b), 1,42 (m, H-5), 1,90 (m, H-6), 3,00 (m, H-7), 7,62 (s, H-11), 7,44 (s, H-15), 2,42 (s, H-17), 0,95 (s, H-18), 0,95 (s, H-19), 3,99 (d, J = 11,2 Hz, H-20a), 3,89 (d, J = 11,2 Hz, H-20b). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 34,2 (C-1), 19,2 (C-2), 41,0 (C-3), 33,9 (C-4), 48,8 (C-5), 18,6 (C-6), 34,4 (C-7), 137,6 (C-8), 151,4 (C-9), 45,3 (C-10), 118,7 (C-11), 160,3 (C-12), 174,3 (C-13), 138,8 (C-15), 143,1 (C-16), 22,3 (C-17), 33,2 (C-18), 22,4 (C-19), 64,7 (C-20). (JIANG *et al*., 2013)
Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C dos diterpenos abietanos rearranjados	
 $C_{21}H_{22}O_6$ 12,16-Epoxi-11,14-di-hidroxi-6-metoxi-17(15→16)-abeo-abieta-5,8,11,13,15-pentaen-3,7-diona ***Aegiphila lhotzkyana*** **113**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,93 (dt, J = 13,3 Hz,H-1α); 3,43 (dt, J = 13,3 Hz,H-1β), 2,77 (m, H-2α and 2β), 6,62 (s, H-15), 2,48 (s, H-17), 1,54 (s, H-18), 1,59 (s, H-19), 1,51 (s, H-20), 5,44 (sl, 11-OH), 13,62 (s, 14-OH), 3,93 (s, 6-OCH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 27,6 (C-1), 33,4 (C-2), 214,3 (C-3), 49,8 (C-4), 156,1 (C-5), 146,5 (C-6), 187,2 (C-7), 109,0 (C-8), 128,0 (C-9), 41,9 (C-10), 131,3 (C-11), 149,1 (C-12), 117,0 (C-13), 151,8 (C-14), 101,9 (C-15), 155,7 (C-16), 14,4 (C-17), 26,2 (C-18), 22,9 (C-19), 20,9 (C-20). (BARROS *et al*., 2003)

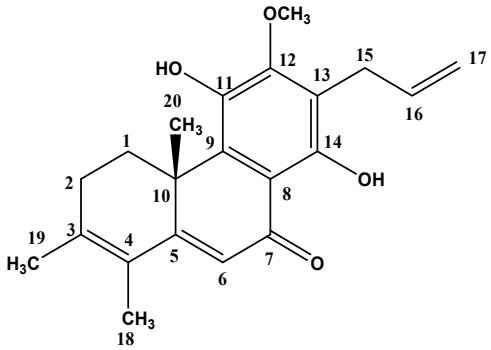
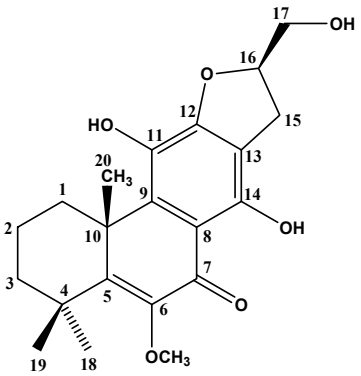
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{20}O_6$ Teuvincenona H ***Aegiphila lhotzkyana*** **114**	RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 27,6 (C-1), 33,2 (C-2), 214,4 (C-3), 48,8 (C-4), 140,1 (C-5), 141,2 (C-6), 184,3 (C-7), 107,4 (C-8), 131,5 (C-9), 40,6 (C-10), 128,4 (C-11), 151,2 (C-12), 117,3 (C-13), 155,4 (C-14), 101,5 (C-15), 149,1 (C-16), 14,0 (C-17), 21,1 (C-18), 20,5 (C-19), 24,3 (C-20). (BARROS *et al*., 2003)
 $C_{20}H_{20}O_6$ (10S*,15S*)-12,16-Epoxi-11,14-di-hidroxi-18(4→3)-abeo-abieta-3,5,8,11,13-pentaen-2,7-diona (Ajudecumina A) ***Ajuga decumbens*** **115**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 600 MHz): 2,44 (d, J = 16,6 Hz,H-1α); 4,15 (d, J = 16,6 Hz,H-1β), 6,53 (s, H-6), 3,78 (m, H-15), 4,33 (dd, J = 8,7, 5,8 Hz H-16a), 4,83 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, H-16b), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, H-17a), 2,01 (s, H-18), 2,22 (s, H-19), 1,64 (s, H-20), 4,89 (s, 11-OH) RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz): 45,4 (C-1), 197,1 (C-2), 136,2 (C-3), 146,1 (C-4), 160,6 (C-5), 123,9 (C-6), 189,0 (C-7), 109,1 (C-8), 134,2 (C-9), 42,6 (C-10), 131,0 (C-11), 154,6 (C-12), 116,6 (C-13), 155,2 (C-14), 35,7 (C-15), 81,1 (C-16), 18,4 (C-17), 17,4 (C-18), 12,0 (C-19), 24,9 (C-20). (WANG *et al*., 2012)

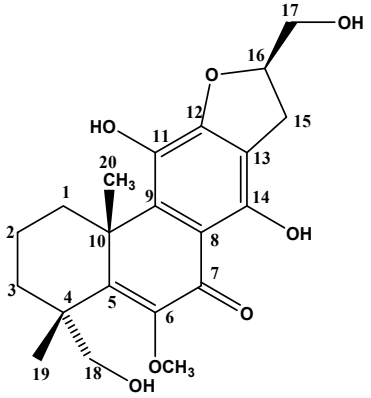
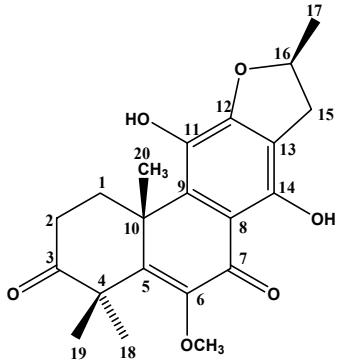
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{20}O_5$ (10S*,15S*)-12,16-Epoxi-11,14-di-hidroxi-7-oxo-18(4→3)-abeo-abieta-3,5,8,11,13-pentaen-18-al (Ajudecumina B) ***Ajuga decumbens*** **116**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 600 MHz): 1,52 (m, H-1a); 3,34 (dd, *J* = 13,4, 5,3 Hz, H-1b), 2,46 (m, H-2a), 2,63 (m, H-2b), 6,59 (s, H-6), 3,78 (m, H-15), 4,32 (m, H-16a), 4,83 (m, H-16b), 1,44 (d, *J* = 6,8 Hz, H-17a), 10,38 (s, H-18a), 2,42 (s, H-19), 1,51 (s, H-20) RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz): 28,3 (C-1), 20,7 (C-2), 137,6 (C-3), 144,6 (C-4), 162,5 (C-5), 123,8 (C-6), 189,1 (C-7), 109,6 (C-8), 135,4 (C-9), 39,3 (C-10), 131,2 (C-11), 154,7 (C-12), 116,2 (C-13), 155,0 (C-14), 35,7 (C-15), 81,1 (C-16), 18,4 (C-17), 13,5 (C-18), 191,3 (C-19), 21,2 (C-20). (WANG *et al*., 2012)
 $C_{20}H_{22}O_5$ (10S*,15S*)-12,16-Epoxi-11,14,18-tri-hidroxi-18(4→3)-abeo-abieta-3,5,8,11,13-pentaen-7-ona (Ajudecumina C) ***Ajuga decumbens*** **117**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 600 MHz): 1,56 (m, H-1a); 3,30 (dd, *J* = 13,2, 5,3 Hz, H-1b), 2,47 (dd, *J* = 19,1, 5,3 Hz, H-2a), 2,59 (m, H-2b), 6,29 (s, H-6), 3,77 (m, H-15), 4,30 (dd, *J* = 8,7, 5,8 Hz, H-16a), 4,81 (dd, *J* = 8,7, 8,7 Hz, H-16b), 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz, H-17a), 4,35 (d, *J* = 12,8 Hz, H-18a), 4,38 (d, *J* = 12,8 Hz, H-18b), 1,97 (s, H-19), 1,52 (s, H-20), 13,58 (s, 14-OH) RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz): 29,0 (C-1), 25,7 (C-2), 141,4 (C-3), 127,2 (C-4), 164,3 (C-5), 120,2 (C-6), 190,0 (C-7), 109,6 (C-8), 135,9 (C-9), 39,4 (C-10), 131,0 (C-11), 154,0 (C-12), 115,8 (C-13), 154,6 (C-14), 35,7 (C-15), 80,9 (C-16), 18,5 (C-17), 14,5 (C-18), 63,2 (C-19), 21,7 (C-20). (WANG *et al*., 2012)

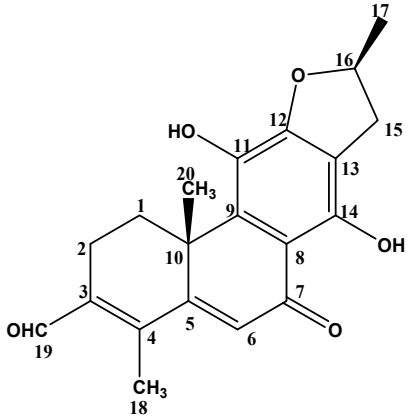
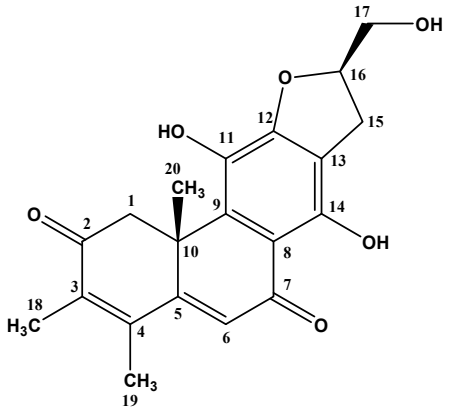
Continuação Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{21}H_{24}O_4$ (10S*)-11,14-Di-hidroxi-12-metoxi-17(15→16),18(4→3)-bisabeo-abieta-3,5,8,11,13,16-hexaen-7-ona (Ajudecumina D) ***Ajuga decumbens*** **118**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 600 MHz): 1,56 (m, H-1a); 3,25 (dd, *J* = 13,4, 5,4 Hz, H-1b), 2,23 (dd, *J* = 18,9, 5,4 Hz, H-2a), 2,53 (m, H-2b), 6,28 (s, H-6), 3,47 (m, H-15), 6,09 (m, H-16a), 5,06 (dd, *J* = 10,0, 1,4 Hz, H-17a), 5,08 (dd, *J* = 17,3, 1,4 Hz, H-17b), 1,90 (s, H-18a), 1,92 (s, H-19), 1,50 (s, H-20), 5,73 (s, 11-OH), 13,64 (sl, 14-OH), 3,86 (s, 12-OMe) RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz): 29,1 (C-1), 30,3 (C-2), 141,2 (C-3), 125,3 (C-4), 166,3 (C-5), 118,6 (C-6), 190,6 (C-7), 111,3 (C-8), 133,2 (C-9), 39,3 (C-10), 138,8 (C-11), 151,0 (C-12), 118,4 (C-13), 155,5 (C-14), 28,2 (C-15), 136,0 (C-16), 115,2 (C-17), 14,9 (C-18), 20,8 (C-19), 22,0 (C-20). (WANG *et al*., 2012)
 $C_{21}H_{26}O_6$ (10R, 16R)-12,16-Epoxi-11,14,17-tri-hidroxi-6-metoxi-17(15→16)-abeo-abieta-5,8,11,13-tetraen-7-ona (6-Metoxivillosin C) ***Clerodendrum trichotomum*** **119**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,65 (ddd, *sobreposto,* H-1*α*); 3,10 (dt, *J* = 13,5, 5,0 Hz, H-1*β*), 1,65 (*sobreposto*, H-2*α*), 1,87 (m, H-2*β*), 1,38 (ddd, *sobreposto*, H-3*α*), 2,02 (ddd, , *J* = 13,0, 6,5, 6,0 Hz, H-3*β*), 3,31 (dd, *J* = 15,5, 9,5 Hz H-15*α*), 3,03 (dd, *J* = 15,5, 7,5 Hz H-15*β*), 5,11 (m, H-16), 3,81 (dd, *J* = 10,5, 7,0 Hz, H-17), 3,91 (dd, *J* = 10,5, 2,0 Hz, H-17), 1,42 (s, H-18), 1,41 (s, H-19), 1,67 (s, H-20), 5,18 (s, 11-OH), 13,40 (s, 14-OH), 2,22 (sl, 17-OH), 3,83 (s, 6-OMe). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 29,3 (C-1), 17,4 (C-2), 36,7 (C-3), 37,1 (C-4), 159,8 (C-5), 147,5 (C-6), 185,6 (C-7), 108,9 (C-8), 139,3 (C-9), 42,8 (C-10), 130,5 (C-11), 154,2 (C-12), 110,5 (C-13), 153,2 (C-14), 28,7 (C-15), 85,9 (C-16), 64,7 (C-17), 29,2 (C-18), 28,9 (C-19), 26,8 (C-20). (WANG *et al*., 2013a)

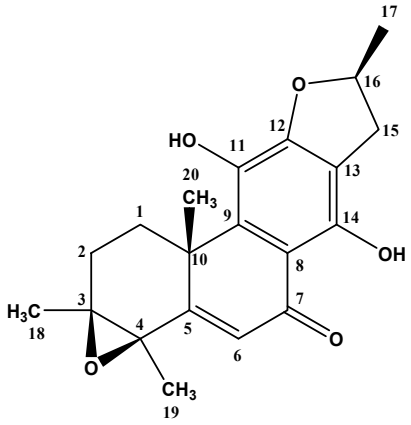
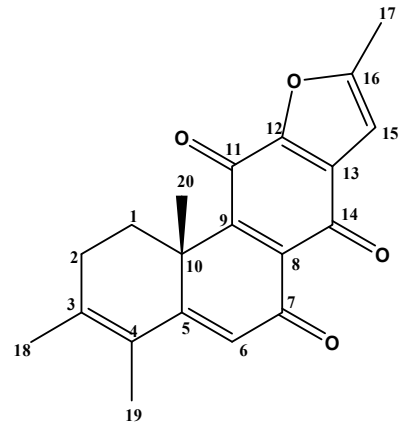
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{21}H_{26}O_7$ (10R,16R)-12,16-Epoxi-6-metoxi-11,14,17,18-tetra-hidroxi-17(15→16)-abeo-abieta-5,8,11,13-tetraen-7-ona (18-Hidroxi-6-metoxivillosin C). ***Clerodendrum trichotomum*** **120**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,48 (td, *J* = 13,5, 7,0 Hz, H-1*α*); 3,26 (dt, *J* = 13,5, 6,0 Hz, H-1*β*), 1,71 (dddd, *sobreposto*, H-2*α*), 1,89 (m, H-2*β*), 1,68 (*sobreposto*, H-3*α*), 1,94 (ddd, , *J* = 13,0, 6,0, 6,0 Hz, H-3*β*), 3,32 (dd, *J* = 15,5, 9,5 Hz H-15*α*), 3,04 (dd, *J* = 15,5, 7,0 Hz H-15*β*), 5,11 (m, H-16), 3,81 (dd, *J* = 10,5, 7,0 Hz, H-17), 3,91 (dd, *sobreposto,* H-17), 3,60 (dd, *J* = 11,0, 6,5 Hz, H-18), 3,92 (dd, *sobreposto,* H-18), 1,33 (s, H-19), 1,70 (s, H-20), 5,36 (sl, 11-OH), 13,32 (s, 14-OH), 2,29 (sl, 17-OH), 2,37 (tl, *J* = 6,5 Hz, 18-OH), 3,83 (s, 6-OMe). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 30,0 (C-1), 17,4 (C-2), 33,0 (C-3), 42,8 (C-4), 155,6 (C-5), 147,1 (C-6), 185,4 (C-7), 109,2 (C-8), 138,5 (C-9), 43,2 (C-10), 130,2 (C-11), 153,8 (C-12), 110,6 (C-13), 154,2 (C-14), 28,8 (C-15), 86,4 (C-16), 64,8 (C-17), 70,7 (C-18), 24,7 (C-19), 26,4 (C-20). (WANG *et al*., 2013a)
 $C_{21}H_{24}O_6$ (10R,16S)-12,16-Epoxi-11,14-di-hidroxi-6-metoxi-17(15→16)-abeo-abieta-5,8,11,13-tetraen-3,7-diona ***Clerodendrum trichotomum*** **121**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,88 (dt, *J* = 13,5, 10,0 Hz, H-1*α*); 3,32 (dt, *J* = 13,5, 5,5 Hz, H-1*β*), 2,73 (dd, *J* = 10,0, 5,5 Hz, H-2), 3,42 (dd, *J* = 15,5, 9,0 Hz H-15*α*), 2,89 (dd, *J* = 15,5, 7,0 Hz, H-15*β*), 5,15 (m, H-16*α*), 1,53 (d, *J* = 6,5 Hz, H-17), 1,51 (s, H-18), 1,55 (s, H-19), 1,45 (s, H-20), 4,84 (sl, 11-OH), 13,20 (s, 14-OH), 3,82 (s, 6-OMe). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 26,8 (C-1), 33,0 (C-2), 213,8 (C-3), 49,3 (C-4), 154,7 (C-5), 146,1 (C-6), 185,6 (C-7), 109,1 (C-8), 134,2 (C-9), 41,6 (C-10), 130,5 (C-11), 154,1 (C-12), 111,5 (C-13), 154,2 (C-14), 34,4 (C-15), 83,4 (C-16), 21,9 (C-17), 25,9 (C-18), 22,5 (C-19), 20,1 (C-20). (WANG *et al*., 2013a)

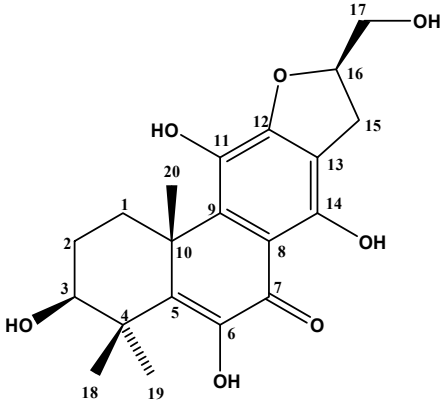
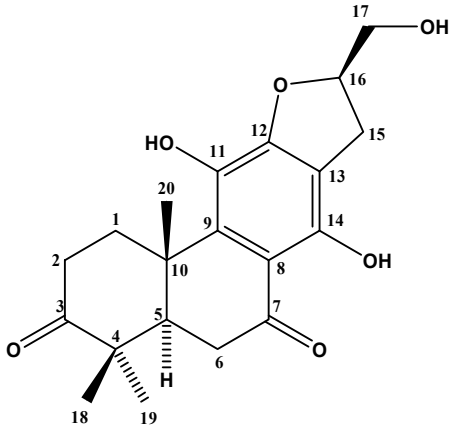
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{20}O_5$ (10R,16S)-12,16-Epoxi-11,14-di-hidroxi-18-oxo-17(15→16),18(4→3)-diabeo-abieta-3,5,8,11,13-pentaen-7-ona ***Clerodendrum trichotomum*** **122**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,52 (*sobreposto*, H-1α); 3,34 (ddd, J = 13,0, 5,5, 1,0 Hz, H-1β), 2,49 (ddd, J = 19,0, 7,0, 5,5 Hz, H-2α), 2,63 (ddd, J = 19,0, 5,5, 1,0 Hz, H-2β), 6,59 (s, H-6), 3,42 (dd, J = 15,5, 9,0 Hz, H-15α), 2,90 (dd, J = 15,5, 7,5 Hz, H-15β), 5,16 (m, H-16α), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, H-17), 10,37 (s, H-18), 2,41 (sl, H-19), 1,50 (s, H-20), 4,83 (sl, 11-OH), 13,35 (s, 14-OH), 3,89 (s, 6-OMe). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 28,3 (C-1), 20,8 (C-2), 137,7 (C-3), 144,5 (C-4), 162,5 (C-5), 123,8 (C-6), 189,0 (C-7), 109,4 (C-8), 135,4 (C-9), 39,3 (C-10), 131,2 (C-11), 154,6 (C-12), 111,4 (C-13), 154,7 (C-14), 34,4 (C-15), 83,4 (C-16), 22,0 (C-17), 13,5 (C-18), 191,3 (C-19), 21,3 (C-20). (WANG *et al*., 2013a)
 $C_{20}H_{20}O_6$ (10R,16R)-12,16-Epoxi-11,14,17-tri-hidroxi-17(15→16),18(4→3)-diabeo-abieta-3,5,8,11,13-pentaen-2,7-diona ***Clerodendrum trichotomum*** **123**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 2,48 (d, J = 16,5 Hz, H-1α); 4,28 (d, J = 16,5 Hz, H-1β), 6,55 (s, H-6), 3,36 (dd, J = 15,5, 9,5 Hz, H-15α), 3,05 (dd, J = 15,5, 7,0 Hz, H-15β), 5,18 (m, H-16α), 3,84 (dd, J = 12,5, 7,5 Hz, H-17), 3,90 (dd, J = 12,5, 3,5 Hz, H-17), 2,24 (s, H-18), 2,01 (s, H-19), 1,63 (s, H-20), 5,93 (sl, 11-OH), 13,35 (s, 14-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 45,4 (C-1), 198,2 (C-2), 136,2 (C-3), 146,6 (C-4), 160,5 (C-5), 124,2 (C-6), 189,0 (C-7), 109,2 (C-8), 134,5 (C-9), 42,8 (C-10), 131,3 (C-11), 154,3 (C-12), 111,7 (C-13), 154,7 (C-14), 28,8 (C-15), 86,6 (C-16), 64,9 (C-17), 17,4 (C-18), 12,0 (C-19), 24,9 (C-20). (WANG *et al*., 2013a)

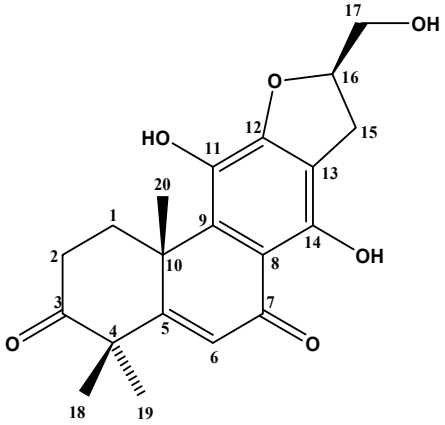
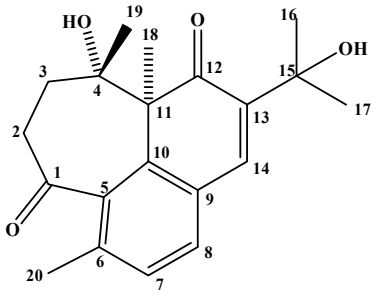
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{22}O_5$ (3S,4R,10R,16S)-3,4:12,16-Diepoxi-11,14-di-hidroxi-17(15→16),18(4→3)-diabeo-abieta-5,8,11,13-tetraen-7-ona ***Clerodendrum trichotomum*** **124**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,30 (ddd, *J* = 13,5, 10,8, 7,0 Hz, H-1*α*); 2,81 (dt, *J* = 13,5, 5,0 Hz, H-1*β*), 2,09 (m, H-2), 6,58 (s, H-6), 3,40 (dd, *J* = 15,5, 9,0 Hz, H-15*α*), 2,87 (dd, *J* = 15,5, 7,5 Hz, H-15*β*), 5,13 (m, H-16*α*), 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 1,45 (s, H-18), 1,59 (s, H-19), 1,51 (s, H-20), 4,74 (sl, 11-OH), 13,32 (s, 14-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 24,8 (C-1), 27,8 (C-2), 61,5 (C-3), 60,0 (C-4), 165,3 (C-5), 125,4 (C-6), 189,5 (C-7), 109,0 (C-8), 134,8 (C-9), 39,5 (C-10), 131,1 (C-11), 154,4 (C-12), 111,3 (C-13), 154,2 (C-14), 34,4 (C-15), 83,2 (C-16), 21,9 (C-17), 17,5 (C-18), 19,7 (C-19), 19,5 (C-20). (WANG *et al*., 2013a)
 $C_{20}H_{18}O_4$ 12,16-Epoxi-17(15→16),18(4→3)-diabeo-abieta-3,5,8,12,15-pentaen-7,11,14-triona (Trichotomona H) ***Clerodendrum trichotomum*** **125**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,65 (dt-like, *J* = 13,0, 5,7 Hz, H-1*α*); 2,94 (ddl, *J* = 13,0, 5,9 Hz, H-1*β*), 2,27 (ddl, *J* = 19,0, 5,5 Hz, H-2), 2,59 (m, H-2), 6,38 (s, H-6), 6,49 (s, H-15), 2,47 (sl, H-17), 1,89 (s, H-18), 1,90 (s, H-19), 1,55 (s, H-20) RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 30,0 (C-1), 30,9 (C-2), 141,0 (C-3), 124,7 (C-4), 162,9 (C-5), 122,2 (C-6), 183,7 (C-7), 129,6 (C-8), 155,6 (C-9), 40,4 (C-10), 180,6 (C-11), 160,7 (C-12), 131,1 (C-13), 175,0 (C-14), 104,5 (C-15), 150,0 (C-16), 24,2 (C-17), 14,1 (C-18), 14,7 (C-19), 20,8 (C-20). (WANG *et al*., 2013a)

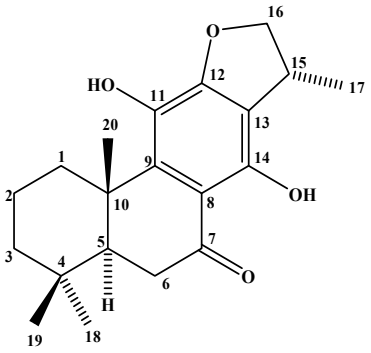
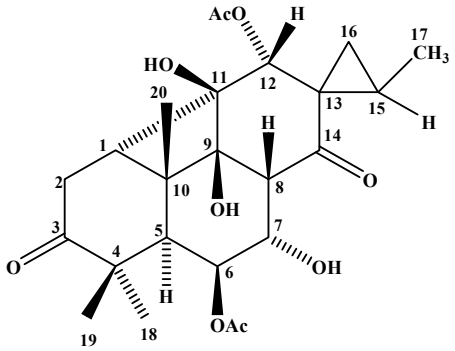
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{24}O_7$ (3S,16R)-12,16-Epoxi-3,6,11,14,17-penta-hidroxi-17(15→16)-abeo-5,8,11,13-abietatetraen-7-ona ***Clerodendrum kaichianum*** **126**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,75 (m, H-1); 3,18 (m, H-1), 2,11 (m, H-2), 2,25 (m, H-2), 4,25 (dd, *J* = 10,8, 5,6 Hz, H-3), 3,32 (dd, *J* = 15,5, 9,6 Hz, H-15), 3,05 (dd, *J* = 15,5, 7,2 Hz, H-15), 5,12 (m, H-16), 3,92 (dd, *J* = 12,2, 3,2 Hz, H-17), 3,82 (dd, *J* = 12,2, 3,1 Hz, H-17), 1,41 (s, H-18), 1,55 (s, H-19), 1,63 (s, H-20), 7,02 (s, 6-OH), 12,50 (s, 14-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 28,9 (C-1), 26,7 (C-2), 72,6 (C-3), 30,0 (C-4), 143,2 (C-5), 141,7 (C-6), 182,8 (C-7), 106,9 (C-8), 139,3 (C-9), 41,3 (C-10), 130,6 (C-11), 153,3 (C-12), 110,6 (C-13), 154,5 (C-14), 28,7 (C-15), 86,4 (C-16), 64,7 (C-17), 17,8 (C-18), 24,4 (C-19), 28,2 (C-20). (XU *et al*., 2011a; XU *et al*., 2011b)
 $C_{20}H_{24}O_6$ (16R)-12,16-Epoxi-11,14,17-tri-hidroxi-17(15→16)-abeo-abieta-8,11,13-trien-2,7-diona (17-Hidroxiteuvincenona G) ***Clerodendrum kaichianum*** **127**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,99 (ddd, *J* = 13,7, 9,7, 9,7 Hz, H-1α); 3,28 (dd, *J* = 13,7, 7,0 Hz, H-1β), 2,73 (dd, *J* = 14,5, 7,9 Hz, H-2α), 2,60-2,63 (m, H-2β), 2,41 (dd, *J* = 11,2, 7,5 Hz, H-5), 2,60-2,63 (m, 2H-6), 3,35 (dd, *J* = 15,3, 9,0 Hz, H-15), 3,31 (dd, *J* = 15,3, 7,0 Hz, H-15), 5,13-5,17 (m, H-16), 3,90 (dd, *J* = 15,0, 8,7 Hz, H-17), 3,80 (dd, *J* = 15,0, 7,2 Hz, H-17), 1,17 (s, H-18), 1,16 (s, H-19), 1,42 (s, H-20), 5,39 (sl, 11-OH), 13,15 (sl, 14-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 35,7 (C-1), 34,4 (C-2), 216,0 (C-3), 46,9 (C-4), 49,1 (C-5), 35,3 (C-6), 203,1 (C-7), 110,2 (C-8), 137,3 (C-9), 39,3 (C-10), 131,4 (C-11), 155,3 (C-12), 111,1 (C-13), 155,5 (C-14), 28,7 (C-15), 86,6 (C-16), 64,7 (C-17), 27,0 (C-18), 20,9 (C-19), 17,5 (C-20). (XU *et al*., 2011a; XU *et al*., 2011b)

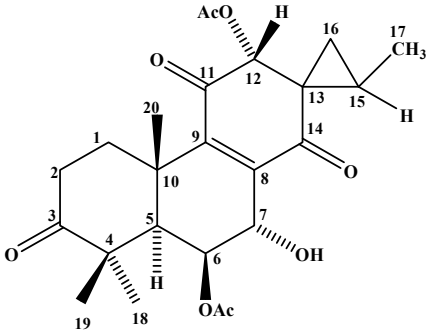
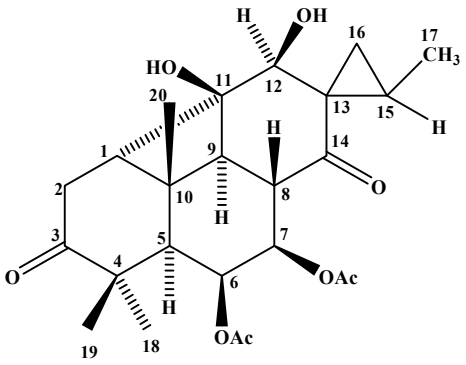
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{24}O_7$ (3S,16R)-12,16-Epoxi-3,6,11,14,17-penta-hidroxi-17(15→16)-abeo-5,8,11,13-abietatetraen-7-ona ***Clerodendrum kaichianum*** **128**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,96-2,01 (m, H-1α); 3,26 (dd, J = 14,5, 7,0 Hz, H-1β), 2,70-2,73 (m, H-2α e 2β), 6,30 (s, H-6), 3,31 (dd, J = 15,3, 9,0 Hz, H-15α), 3,01 (dd, J = 15,3, 7,0 Hz, H-15β), 5,12-5,16 (m, H-16), 3,89 (dd, J = 15,0, 8,7 Hz, H-17α), 3,80 (dd, J = 15,0, 7,2 Hz, H-17β), 1,40 (s, H-18), 1,44 (s, H-19), 1,46 (s, H-20), 5,41 (sl, 11-OH), 13,34 (sl, 14-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 26,6 (C-1), 33,2 (C-2), 213,2 (C-3), 49,5 (C-4), 174,2 (C-5), 122,4 (C-6), 189,5 (C-7), 108,9 (C-8), 135,2 (C-9), 41,6 (C-10), 131,1 (C-11), 154,0 (C-12), 111,7 (C-13), 154,1 (C-14), 28,8 (C-15), 86,4 (C-16), 64,8 (C-17), 29,6 (C-18), 20,1 (C-19), 26,6 (C-20). (XU *et al*., 2011a; XU *et al*., 2011b)
 $C_{20}H_{24}O_4$ 15-Hidroxi-1-oxosalvibretol ***Isodon lophanthoides*** **129**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 2,11 (td, J = 15,0, 3,5 Hz, H-2α), 1,64 (dt, J = 15,0, 4,2 Hz, H-2β), 2,59 (dt, J = 15,0, 4,2 Hz, H-3α), 3,03 (td, J = 15,0, 3,5 Hz, H-3β), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, H-7), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, H-8), 7,47 (s, H-14), 1,72 (s, H-16), 1,71 (s, H-17), 1,26 (s, H-18), 1,62 (s, H-19), 2,34 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 210,6 (C-1), 41,2 (C-2), 35,4 (C-3), 84,4 (C-4), 132,3 (C-5), 126,2 (C-6), 128,6 (C-7), 126,7 (C-8), 131,3 (C-9), 147,5 (C-10), 41,2 (C-11), 202,1 (C-12), 134,6 (C-13), 120,8 (C-14), 73,7 (C-15), 29,5 (C-16), 29,3 (C-17), 25,9 (C-18), 26,1 (C-19), 19,0 (C-20). (ZHOU *et al*., 2013)

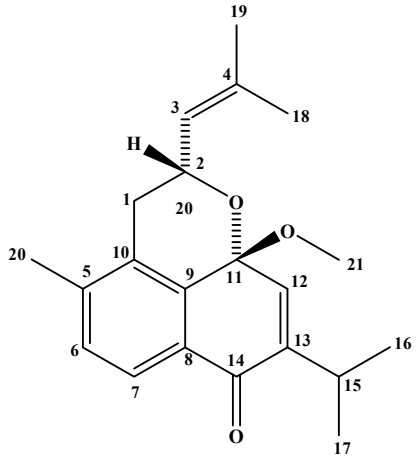
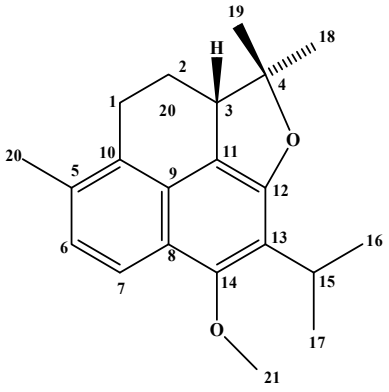
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{26}O_4$ Gerardianina A ***Isodon lophanthoides*** **130**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 3,26 (dl, J = 10,4 Hz, H-1α); 1,50 (m, H-1β), 1,74 (m, H-2α), 1,60 (m, H-2β), 1,55 (m, H-3), 1,24 (m, H-3), 1,80 (m, H-5), 2,60 (m, H-6), 2,58 (m, H-6), 3,72 (m, H-15), 4,76 (t, , J = 8,8 Hz, H-16), 4,26 (dd, , J = 8,8, 6,0 Hz, H-16), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, H-17), 0,94 (s, H-18), 0,96 (s, H-19), 1,35 (s, H-20). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 36,5 (C-1), 19,1 (C-2), 41,2 (C-3), 33,4 (C-4), 49,9 (C-5), 35,6 (C-6), 204,8 (C-7), 110,7 (C-8), 139,9 (C-9), 40,7 (C-10), 131,2 (C-11), 155,8 (C-12), 115,5 (C-13), 156,2 (C-14), 35,5 (C-15), 81,0 (C-16), 18,6 (C-17), 33,2 (C-18), 21,6 (C-19), 18,2 (C-20). (LIN *et al*., 2008)
 $C_{24}H_{32}O_9$ Ciclobutatusina ***Plectranthus barbatus*** **131**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 2,39 (dd, J = 9,3, 4,4 Hz, H-1), 2,74 (dd, J = 15,2, 4,4 Hz, H-2), 2,43 (dd, J = 15,2, 9,3 Hz, H-2), 2,02 (d, J = 5,0 Hz, H-5), 5,51 (t, J = 5,4 Hz, H-6), 3,96 (t, J = 5,4 Hz, H-7), 2,71 (d, J = 4,6 Hz, H-8), 5,55 (s, H-12), 1,84 (m, H-15), 1,23 (dd, J = 7,7, 4,2 Hz, H-16), 0,92 (dd, J = 7,7, 2,8 Hz, H-16), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, H-17), 1,08 (s, H-18), 1,10 (s, H-19), 1,31 (s, H-20), 2,08 (s, 6-OAc), 2,00 (s, 12-OAc). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 51,99 (C-1), 32,94 (C-2), 212,89 (C-3), 46,57 (C-4), 46,04 (C-5), 74,90 (C-6), 74,78 (C-7), 54,84 (C-8), 77,04 (C-9), 36,91 (C-10), 76,17 (C-11), 77,16 (C-12), 36,05 (C-13), 211,12 (C-14), 22,16 (C-15), 24,72 (C-16), 14,06 (C-17), 24,77 (C-18), 20,05 (C-19), 17,06 (C-20), 170,76 (6-OAc), 20,73 (6-OAc), 171,10 (12-OAc), 20,73 (12-OAc). (ALBUQUERQUE *et al*., 2007)

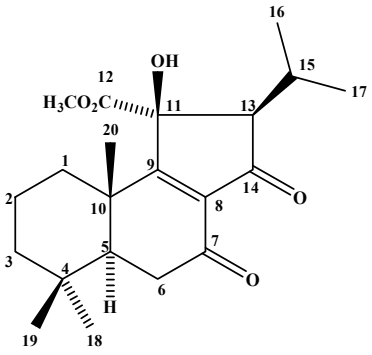
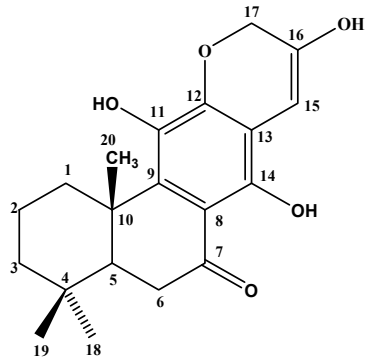
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{24}H_{30}O_8$ Barbatusina ***Plectranthus barbatus*** **132**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 2,20 (m, H-1), 1,60 (m, H-1), 2,60 (m, H-2), 2,50 (m, H-2), 2,28 (s, H-5), 5,23 (sl, H-6), 4,57 (dd, *J* = 5,0, 1,8 Hz, H-7), 4,94 (s, H-12), 2,10 (m, H-15), 1,31 (dd, *J* = 8,9, 4,1 Hz, H-16), 0,99 (m, H-16), 1,08 (d, *J* = 6,0 Hz, H-17), 1,15 (s, H-18), 1,09 (s, H-19), 1,58 (s, H-20), 1,95 (s, 6-OAc), 2,03 (s, 12-OAc), 3,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 7-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 34,29 (C-1), 33,20 (C-2), 214,61 (C-3), 46,23 (C-4), 46,01 (C-5), 70,27 (C-6), 62,91 (C-7), 140,59 (C-8), 152,74 (C-9), 37,61 (C-10), 193,92 (C-11), 77,23 (C-12), 34,15 (C-13), 195,13 (C-14), 21,57 (C-15), 25,71 (C-16), 12,56 (C-17), 27,43 (C-18), 21,63 (C-19), 20,24 (C-20), 169,81 (6-OAc), 21,47 (6-OAc), 169,32 (12-OAc), 20,01 (12-OAc). (ALBUQUERQUE *et al*., 2007)
 $C_{24}H_{32}O_8$ 7β-Acetil-12-desacetoxiciclobutatusina ***Plectranthus barbatus*** **133**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 2,48 (dd, *J* = 10,1, 6,6 Hz, H-1), 3,90 (dd, *J* = 13,3, 6,6 Hz, H-2), 2,42 (dd, *J* = 13,3, 10,1 Hz, H-2), 3,65 (s, H-5), 5,16 (d, *J* = 2,6 Hz, H-6), 4,20 (dd, *J* = 7,9, 2,6 Hz, H-7), 3,03 (dd, *J* = 7,9, 11,3 Hz, H-8), 2,67 (d, *J* = 11,3 Hz, H-9), 3,93 (sl, H-12), 1,90 (m, H-15), 1,39 (dd, *J* = 8,9, 3,5 Hz, H-16), 0,61 (dd, *J* = 7,1, 3,5 Hz, H-16), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, H-17), 1,11 (s, H-18), 1,06 (s, H-19), 1,35 (s, H-20), 1,99 (s, 6-OAc), 2,03 (s, 12-OAc), 5,60 (sl, OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 54,32 (C-1), 34,77 (C-2), 215,91 (C-3), 46,63 (C-4), 38,86 (C-5), 71,46 (C-6), 68,72 (C-7), 42,14 (C-8), 47,14 (C-9), 30,81 (C-10), 81,12 (C-11), 72,65 (C-12), 38,12 (C-13), 210,45 (C-14), 22,59 (C-15), 32,11 (C-16), 14,27 (C-17), 26,37 (C-18), 19,24 (C-19), 26,57 (C-20), 170,62 (6-OAc), 21,77 (6-OAc), 169,75 (7-OAc), 21,04 (7-OAc). (ALBUQUERQUE *et al*., 2007)

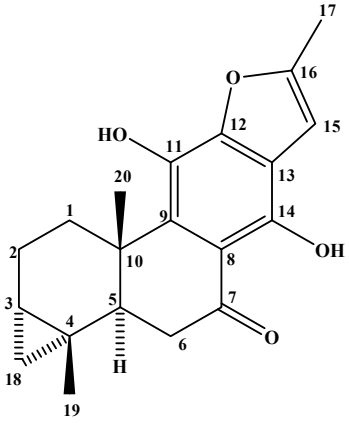
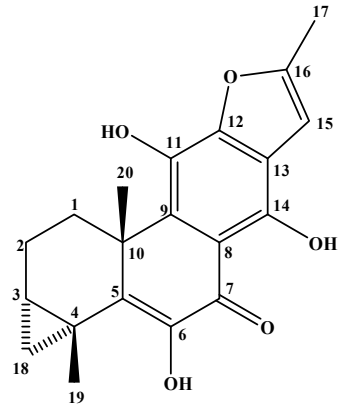
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{21}H_{26}O_3$ 2,3-Di-hidro-9α-metoxi-4-metil-8-(1-metiletil)-2-(2-metilprop-1-enil)nafto[1,8-bc]piran-7(9αH)-ona (Sahandona) ***Salvia sahendica*** **134**	RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 2,52 (dd, *J* = 11,4, 17,1 Hz, H-1α), 2,67 (dd, *J* = 4,4, 17,1 Hz,H-1β), 5,01 (ddd, *J* = 4,4, 8,9,, 13,1 Hz, H-2), 5,49 (dq, *J* = 1,0, 8,9 Hz, H-3), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, H-6), 6,95 (d, *J* = 7,6 Hz, H-7), 6,88 (s, H-12), 2,95 (sept, *J* = 6,9 Hz, H-15), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, H-16), 1,14 (d, *J* = 6,9 Hz, H-17), 1,80 (d, *J* = 1,0 Hz, H-18), 1,77 (d, *J* = 1,0 Hz, H-19), 2,18 (s, H-20), 3,25 (s, OCH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 30,9 (C-1), 65,5 (C-2), 125,1 (C-3), 136,3 (C-4), 136,4 (C-5), 130,4 (C-6), 126,3 (C-7), 128,9 (C-8), 132,2 (C-9), 133,4 (C-10), 93,6 (C-11), 135,6 (C-12), 140,2 (C-13), 195,4 (C-14), 27,2 (C-15), 22,6 (C-16), 21,4 (C-17), 25,9 (C-18), 18,4 (C-19), 18,8 (C-20), 50,2 (OCH_3). (JASSBI *et al*., 2006)
 $C_{21}H_{26}O_2$ 2,2α,3,4-Tetra-hidro-8-metoxi-2,2,5-trimetil-9-(1-metiletil)fenaleno[1,9-bc]furano (Prionitina) ***Salvia sahendica*** **135**	RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 3,13 (ddd, *J* = 2,5, 4,0, 16,4 Hz, H-1α), 2,79 (ddd, *J* = 4,2, 13,5, 16,4 Hz,H-1β), 1,63 (dddd, *J* = 4,0, 12,3, 13,5, 16,5 Hz, H-2α), 2,16 (dddd, *J* = 2,5, 4,2, 4,5, 16,5 Hz, H-2β), 3,33 (dd, *J* = 4,5, 12,5 Hz, H-3), 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, H-6), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, H-7), 3,51 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,40 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 1,16 (s, H-18), 1,71 (s, H-19), 2,37 (s, H-20), 3,88 (s, OCH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 26,6 (C-1), 23,7 (C-2), 47,7 (C-3), 93,6 (C-4), 130,8 (C-5), 126,1 (C-6), 120,4 (C-7), 120,9 (C-8), 127,4 (C-9), 129,5 (C-10), 118,1 (C-11), 153,3 (C-12), 124,9 (C-13), 152,2 (C-14), 25,7 (C-15), 21,3 (C-16), 21,5 (C-17), 21,9 (C-18), 28,0 (C-19), 18,8 (C-20), 62,8 (OCH_3). (JASSBI *et al*., 2006)

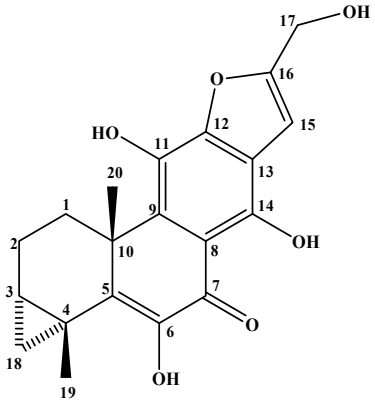
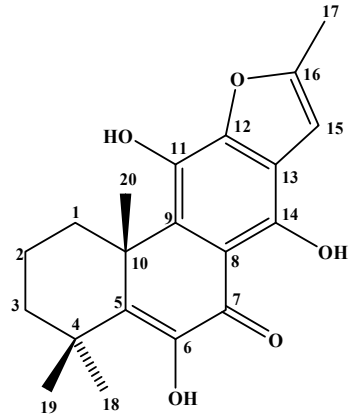
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{21}H_{30}O_5$ Tricuspona ***Salvia tricuspis*** **136**	RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 1,01 (ddd, *J* = 12,8, 11,4, 3,4 Hz, H-1α), 2,24 (dl, *J* = 12,8 Hz,H-1β), 1,55 (m, H-2α), 1,76 (ddddl, *J* = 13,7, 13,7, 3,4, 3,2 Hz, H-2β), 1,20 (m, H-3α), 1,51 (dl, *J* = 13,5 Hz, H-3β), 1,70 (dd, *J* = 13,7, 3,9 Hz, H-5), 2,58 (dd, *J* = 17,9, 3,9 Hz, H-6α), 2,50 (ddd, *J* = 17,9, 13,7 Hz, H-6β), 2,65 (d, *J* = 8,5 Hz, H-13), 1,91 (m, H-15), 1,18 (d, *J* = 6,6 Hz, H-16), 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz, H-17), 0,96 (s, H-18), 0,90 (s, H-19), 1,43 (s, H-20), 3,82 (s, OCH_3), 4,02 (sl, 11-OH). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 33,3 (C-1), 18,1 (C-2), 41,2 (C-3), 33,7 (C-4), 51,7 (C-5), 36,6 (C-6), 194,7 (C-7), 134,2 (C-8), 189,0 (C-9), 41,1 (C-10), 83,4 (C-11), 173,6 (C-12), 68,1 (C-13), 196,5 (C-14), 26,1 (C-15), 21,0 (C-16), 21,5 (C-17), 21,1 (C-18), 32,8 (C-19), 18,8 (C-20), 54,0 (OCH_3). (ZHENG *et al*., 2012)
 $C_{20}H_{24}O_5$ 12,17-Epoxi-11,14,16-tri-hidroxi-17(15→16)-abeo-abieta-8,11,13,15-tetraen-7-ona ***Schnabelia tetradonta*** **137**	RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): 1,43 (m, H-1), 1,25 (dt, *J* = 13,6, 4,2 Hz,H-1), 1,70 (m, H-2), 1,54 (m, H-2), 3,42 (dl, *J* = 10,8 Hz, H-3), 1,38 (m, H-3), 1,80 (dd, *J* = 8,2, 4,8 Hz, H-5), 2,57 (m, H-6), 6,73 (s, H-15), 4,62 (s, H-17), 0,92 (s, H-18), 1,38 (s, H-19), 0,93 (s, H-20). RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): 40,9 (C-1), 18,9 (C-2), 38,4 (C-3), 40,6 (C-4), 49,8 (C-5), 35,5 (C-6), 205,6 (C-7), 110,7 (C-8), 134,9 (C-9), 33,2 (C-10), 132,6 (C-11), 155,9 (C-12), 116,0 (C-13), 152,6 (C-14), 102,6 (C-15), 151,5 (C-16), 56,5 (C-17), 32,8 (C-18), 17,9 (C-19), 21,3 (C-20). (DOU *et al*., 2003)

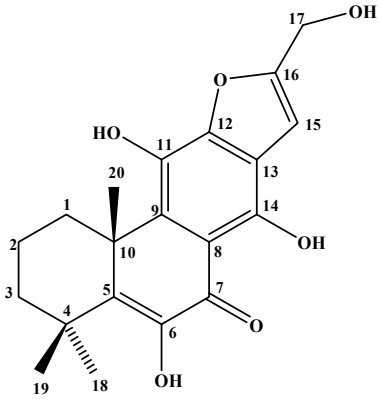
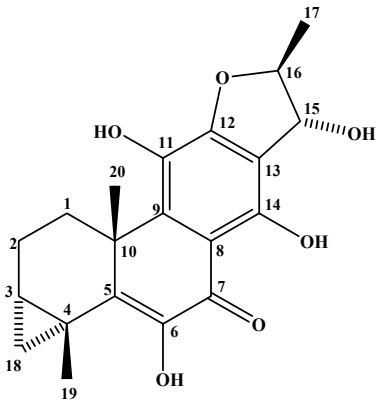
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{22}O_4$ 12,16-Epoxi-11,14-di-hidroxi-17(15→16)-abeo-3α,18-ciclo-8,11,13,15-abietatetraen-7-ona (Teuvincenona J) ***Teucrium lanigerum*** **138**	RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 0,95 (td, *J* = 13,5, 5,3 Hz, H-1α), 3,10 (ddd, *J* = 13,5, 1,4, 7,2 Hz,H-1β), 1,81 (ddt, *J* = 14,3, 1,4, 1,4 Hz, H-2α), 2,19 (dddd, *J* = 13,5, 7,2, 14,3, 5,4 Hz, H-2β), 0,74 (dddd, *J* = 1,4, 5,4, 5,2, 9,1 Hz, H-3β), 1,95 (dd, *J* = 6,1, 13,0 Hz, H-5α), 2,77 (m, H-6α), 2,77 (m, H-6β), 6,54 (q, *J* = 1,1 Hz, H-15), 2,43 (d, *J* = 1,1 Hz, H-17), 0,14 (dd, *J* = 5,0, 9,1 Hz, H-18α), 0,54 (dd, *J* = 5,0, 9,1 Hz, H-18β), 1,07 (s, H-19), 1,42 (s, H-20), 4,92 (s, 11-OH), 13,61 (s, 14-OH). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 30,3 (C-1), 19,7 (C-2), 18,3 (C-3), 15,8 (C-4), 47,1 (C-5), 38,3 (C-6), 205,6 (C-7), 110,9 (C-8), 130,2 (C-9), 37,7 (C-10), 132,0 (C-11), 149,9 (C-12), 117,0 (C-13), 152,9 (C-14), 101,6 (C-15), 154,8 (C-16), 13,9 (C-17), 22,1 (C-18), 23,6 (C-19), 15,0 (C-20). (RODRÍGUEZ, ROBLEDO e PASCUAL-VILLALOBOS, 2009)
 $C_{20}H_{20}O_5$ 12,16-Epoxi-6,11,14-tri-hidroxi-17(15→16)-abeo-3α,18-ciclo-5,8,11,13,15-abietapentaen-7-ona ***Teucrium polium*** **139**	RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,96 (td, , *J* = 13,5, 13,5, 5,4 Hz, H-1α), 2,88 (ddd, *J* = 13,5, 6,0, 1,8 Hz,H-1β), 1,90 (dd, *J* = 13,8, 5,4 Hz, H-2α), 2,35 (tt, *J* = 13,8, 13,5, 6,0 Hz, H-2β), 1,01 (m, H-3β), 6,59 (s, H-15), 2,46 (d, *J* = 0,9 Hz, H-17), 0,48 (dd, *J* = 5,4, 4,8 Hz, H-18α), 0,87 (dd, *J* = 8,7, 4,8 Hz, H-18β), 1,45 (s, H-19), 1,69 (s, H-20), 6,58 (s, 6-OH), 5,10 (s, 11-OH), 12,46 (s, 14-OH). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 26,4 (C-1), 20,2 (C-2), 18,1 (C-3), 17,6 (C-4), 142,2 (C-5), 142,2 (C-6), 184,1 (C-7), 108,1 (C-8), 129,6 (C-9), 39,3 (C-10), 131,7 (C-11), 148,8 (C-12), 117,0 (C-13), 150,9 (C-14), 101,4 (C-15), 155,0 (C-16), 14,0 (C-17), 18,0 (C-18), 23,2 (C-19), 19,4 (C-20). (FIORENTINO *et al*., 2010)

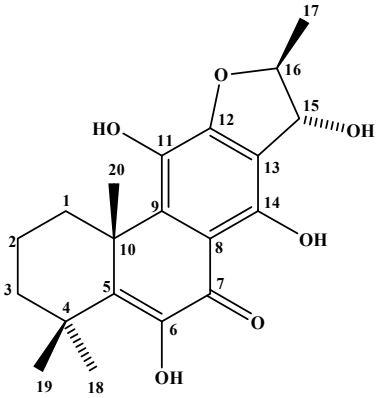
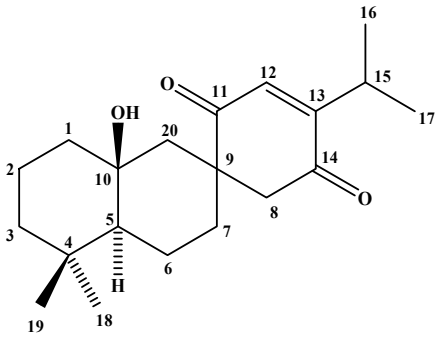
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{20}O_6$ 12,16-Epoxi-6,11,14,17-tetra-hidroxi-17(15→16)-abeo-3α,18-ciclo-5,8,11,13,15-abietapentaen-7-ona ***Teucrium polium*** **140**	RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,96 (td, J = 14,1, 13,5, 5,4 Hz, H-1α), 2,88 (ddd, J = 14,1, 6,6, 1,7 Hz,H-1β), 1,91 (dd, J = 14,1, 4,8 Hz, H-2α), 2,36 (tt, J = 14,1, 13,5, 6,6 Hz, H-2β), 1,06 (m, H-3β), 6,89 (s, H-15), 4,77 (s, H-17), 0,49 (dd, J = 5,4, 4,5 Hz, H-18α), 0,87 (dd, J = 7,2, 4,5 Hz, H-18β), 1,46 (s, H-19), 1,70 (s, H-20), 6,58 (s, 6-OH), 5,30 (s, 11-OH), 12,44 (s, 14-OH). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 26,7 (C-1), 20,5 (C-2), 18,0 (C-3), 17,7 (C-4), 143,1 (C-5), 142,8 (C-6), 184,3 (C-7), 108,7 (C-8), 131,0 (C-9), 40,0 (C-10), 131,2 (C-11), 149,4 (C-12), 116,4 (C-13), 150,7 (C-14), 103,6 (C-15), 158,4 (C-16), 58,0 (C-17), 18,6 (C-18), 23,4 (C-19), 19,6 (C-20). (FIORENTINO *et al*., 2010)
 $C_{20}H_{22}O_5$ 12,16-Epoxi-6,11,14-tri-hidroxi-17(15→16)-abeo-5,8,11,13,15-abietapentaen-7-ona ***Teucrium polium*** **141**	RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,75 (dd, J = 13,5, 8,4 Hz, H-1α), 3,16 (ddd, J = 13,5, 6,0, 1,5 Hz, H-1β), 1,69 (m, H-2α), 1,90 (m, H-2β), 1,42 (sobreposto, H-3α), 2,05 (dt, J = 13,2, 5,4 Hz, H-3β), 6,58 (s, H-15), 2,46 (d, J = 0,9 Hz, H-17), 1,47 (s, H-18), 1,46 (s, H-19), 1,70 (s, H-20), 6,57 (s, 6-OH), 5,28 (s, 11-OH), 12,42 (s, 14-OH). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 30,4 (C-1), 17,7 (C-2), 36,3 (C-3), 36,6 (C-4), 145,2 (C-5), 141,6 (C-6), 184,1 (C-7), 107,0 (C-8), 132,8 (C-9), 41,7 (C-10), 130,9 (C-11), 149,2 (C-12), 116,6 (C-13), 150,8 (C-14), 101,4 (C-15), 155,0 (C-16), 13,9 (C-17), 27,1 (C-18), 28,0 (C-19), 27,9 (C-20). (FIORENTINO *et al*., 2010)

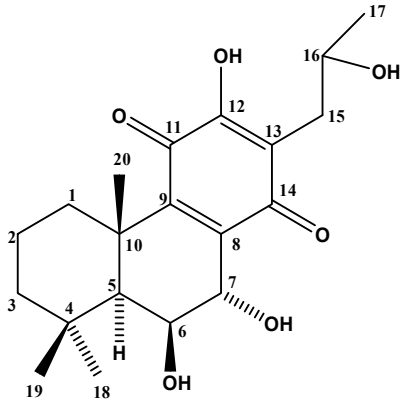
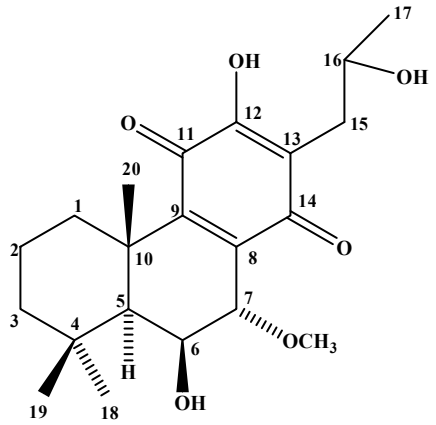
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{22}O_6$ 12,16-Epoxi-6,11,14,17-tetra-hidroxi-17(15→16)-abeo-5,8,11,13,15-abietapentaen-7-ona ***Teucrium polium*** **142**	RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,68 (m, H-1α), 3,16 (ddd, *J* = 13,8, 5,7, 1,7 Hz, H-1β), 1,64 (m, H-2α), 1,92 (m, H-2β), 1,43 (sobreposto, H-3α), 2,02 (dd, *J* = 12,0, 5,1 Hz, H-3β), 6,88 (s, H-15), 4,78 (s, H-17), 1,47 (s, H-18), 1,46 (s, H-19), 1,71 (s, H-20), 6,95 (s, 6-OH), 5,25 (s, 11-OH), 12,40 (s, 14-OH). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 30,3 (C-1), 17,7 (C-2), 36,2 (C-3), 36,7 (C-4), 145,6 (C-5), 141,6 (C-6), 184,1 (C-7), 107,4 (C-8), 131,2 (C-9), 42,0 (C-10), 135,8 (C-11), 149,5 (C-12), 115,7 (C-13), 151,6 (C-14), 103,4 (C-15), 158,4 (C-16), 57,8 (C-17), 27,0 (C-18), 28,0 (C-19), 27,8 (C-20). (FIORENTINO *et al*., 2010)
 $C_{20}H_{22}O_6$ 12,16-Epoxi-6,11,14,15-tetra-hidroxi-17(15→16)-abeo-3α,18-ciclo-5,8,11,13-abietatetraen-7-ona ***Teucrium polium*** **143**	RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,94 (dt, *J* = 14,1, 13,5, 5,4 Hz, H-1α), 2,79 (ddd, *J* = 13,5, 6,3, 1,7 Hz, H-1β), 1,89 (dd, *J* = 14,1, 5,4 Hz, H-2α), 2,32 (tt, *J* = 14,1, 13,6, 6,3 Hz, H-2β), 1,00 (m, H-3β), 5,27 (d, *J* = 2,4 Hz, H-15), 4,89 (dq, *J* = 6,9, 2,4 Hz, H-16), 1,46 (d, *J* = 6,9 Hz, H-17), 0,46 (dd, *J* = 5,1, 4,9 Hz, H-18), 0,86 (dd, *J* = 8,4, 5,1 Hz, H-18), 1,43 (s, H-19), 1,64 (s, H-20), 6,52 (s, 6-OH), 5,12 (s, 11-OH), 12,40 (s, 14-OH). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 25,9 (C-1), 20,1 (C-2), 18,0 (C-3), 17,9 (C-4), 142,1 (C-5), 141,8 (C-6), 182,9 (C-7), 108,0 (C-8), 131,7 (C-9), 39,7 (C-10), 138,4 (C-11), 154,6 (C-12), 112,7 (C-13), 154,2 (C-14), 76,5 (C-15), 90,1 (C-16), 19,2 (C-17), 17,7 (C-18), 23,1 (C-19), 18,8 (C-20). (FIORENTINO *et al*., 2010)

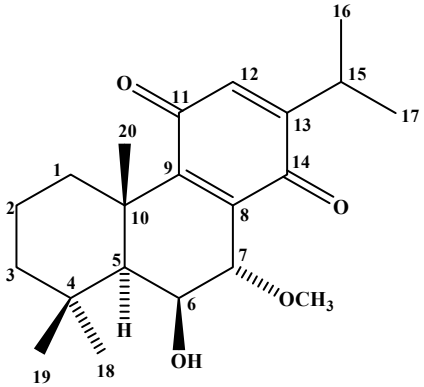
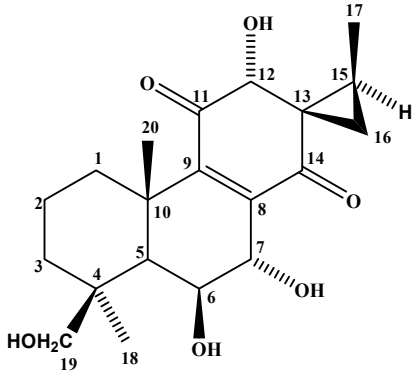
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{24}O_6$ 12,16-Epoxi-6,11,14,15-tetra-hidroxi-17(15→16)-abeo-5,8,11,13-abietatetraen-7-ona ***Teucrium polium*** **144**	RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,94 (dt, *J* = 14,1, 13,5, 5,4 Hz, H-1α), 2,79 (ddd, *J* = 13,5, 6,3, 1,7 Hz, H-1β), 1,89 (dd, *J* = 14,1, 5,4 Hz, H-2α), 2,32 (tt, *J* = 14,1, 13,6, 6,3 Hz, H-2β), 1,00 (m, H-3β), 5,27 (d, *J* = 2,4 Hz, H-15), 4,89 (dq, *J* = 6,9, 2,4 Hz, H-16), 1,46 (d, *J* = 6,9 Hz, H-17), 0,46 (dd, *J* = 5,1, 4,9 Hz, H-18), 0,86 (dd, *J* = 8,4, 5,1 Hz, H-18), 1,43 (s, H-19), 1,64 (s, H-20), 6,52 (s, 6-OH), 5,12 (s, 11-OH), 12,40 (s, 14-OH). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 29,7 (C-1), 17,6 (C-2), 36,2 (C-3), 36,6 (C-4), 144,6 (C-5), 141,5 (C-6), 182,9 (C-7), 106,9 (C-8), 132,0 (C-9), 42,0 (C-10), 138,2 (C-11), 154,6 (C-12), 112,4 (C-13), 154,4 (C-14), 76,6 (C-15), 90,2 (C-16), 19,2 (C-17), 27,2 (C-18), 27,9 (C-19), 27,0 (C-20). (FIORENTINO *et al*., 2010)
Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C dos diterpenos abietanos (tanshinonas)	
 $C_{20}H_{30}O_3$ Martiusano ***Hyptis martiusii*** **145**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,46 (H-1); 1,36 (H-1), 1,73 (m, H-2), 1,46 (m, H-2), 1,42 (m, H-3), 1,22 (m, H-3), 1,00 (m, H-5), 1,73 (H-6), 1,73 (H-7), 3,30 (d, *J* = 15,8 Hz, H-8), 3,10 (d, *J* = 15,8 Hz, H-8), 6,40 (d, *J* = 1,1 Hz, H-12), 2,98 (sept, *J* = 6,0 Hz, H-15), 1,10 (d, *J* = 6,0 Hz, H-16), 1,11 (d, *J* = 6,0 Hz, H-17), 0,89 (s, H-18), 0,97 (s, H-19), 1,85 (d, *J* = 14,4 Hz, H-20), 1,42 (d, *J* = 14,4 Hz, H-20), RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 34,0 (C-1), 19,9 (C-2), 41,5 (C-3), 34,1 (C-4), 54,1 (C-5), 18,5 (C-6), 31,9 (C-7), 134,6 (C-8), 125,4 (C-9), 47,7 (C-10), 147,7 (C-11), 142,5 (C-12), 139,5 (C-13), 118,1 (C-14), 26,5 (C-15), 23,4 (C-16), 23,8 (C-17), 20,1 (C-18), 32,7 (C-19), 180,6 (C-20), 61,7 (OCH_3). (ARAÚJO; LIMA; SILVEIRA, 2004)

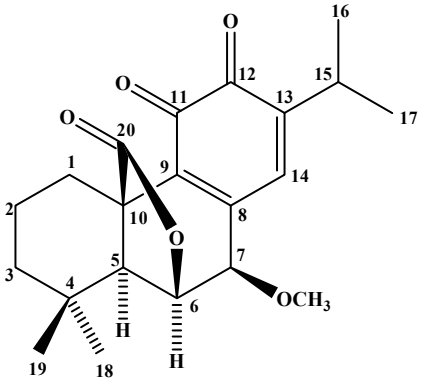
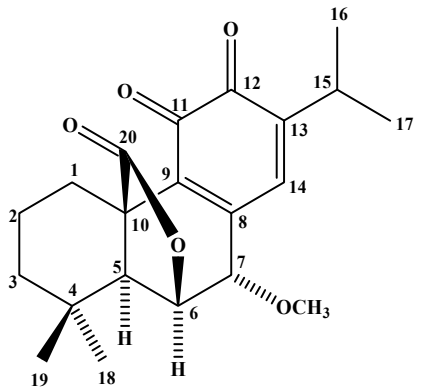
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{28}O_6$ 17(15→16)-abeo-6β,7α,11,16-tetra-hidroxi-8,12-abietadien-11,14-diona (Sincoetsina A) ***Isodon coetsa*** **146**	RMN ^{1}H (DMSO, 500 MHz): 1,06 (m, H-1); 2,49 (m, H-1), 1,45 (m, H-2), 1,75 (m, H-2), 1,35 (m, H-3), 1,12 (m, H-3), 1,43 (s, H-5), 4,05 (sl, H-6), 4,36 (d, *J* = 4,1 Hz, H-7), 2,43 (dd, *J* =6,5, 12,5 Hz, H-15), 2,36 (dd, *J* = 5,6, 12,5 Hz, H-15), 3,76 (m, H-16), 0,98 (d, *J* = 6,1 Hz, H-17), 0,92 (s, H-18), 1,16 (s, H-19), 1,50 (s, H-20). RMN ^{13}C (DMSO, 125 MHz): 37,7 (C-1), 18,8 (C-2), 42,1 (C-3), 33,3 (C-4), 47,7 (C-5), 68,2 (C-6), 65,7 (C-7), 140,3 (C-8), 146,8 (C-9), 38,3 (C-10), 183,5 (C-11), 154,1 (C-12), 117,1 (C-13), 187,3 (C-14), 32,5 (C-15), 65,2 (C-16), 23,3 (C-17), 33,5 (C-18), 23,7 (C-19), 21,4 (C-20). (LIU *et al*., 2006)
 $C_{21}H_{30}O_6$ 17(15→16)-abeo-6β,11,16-tri-hidroxi-7α-metoxil-8,12-abietadien-11,14-diona (Sincoetsina B) ***Isodon coetsa*** **147**	RMN ^{1}H (DMSO, 500 MHz): 1,04 (m, H-1); 2,50 (m, H-1), 1,43 (m, H-2), 1,75 (m, H-2), 1,41 (m, H-3), 1,17 (m, H-3), 1,48 (s, H-5), 4,42 (d, *J* = 1,9 Hz, H-6), 4,09 (d, *J* = 1,9 Hz, H-7), 2,61 (dd, *J* = 6,5, 12,5 Hz, H-15), 2,52 (dd, *J* = 5,6, 12,5 Hz, H-15), 3,96 (m, H-16), 1,23 (d, *J* = 4,0 Hz, H-17), 0,98 (s, H-18), 1,17 (s, H-19), 1,53 (s, H-20), 3,49 (OMe). RMN ^{13}C (DMSO, 125 MHz): 38,1 (C-1), 18,9 (C-2), 42,0 (C-3), 33,3 (C-4), 48,9 (C-5), 65,4 (C-6), 75,7 (C-7), 138,8 (C-8), 148,6 (C-9), 38,6 (C-10), 182,9 (C-11), 152,8 (C-12), 117,1 (C-13), 188,1 (C-14), 32,4 (C-15), 67,4 (C-16), 23,4 (C-17), 33,6 (C-18), 24,1 (C-19), 21,6 (C-20), 58,4 (OMe). (LIU *et al*., 2006)

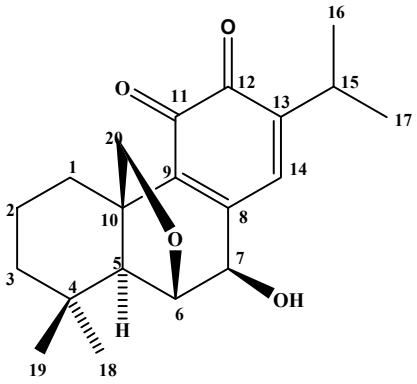
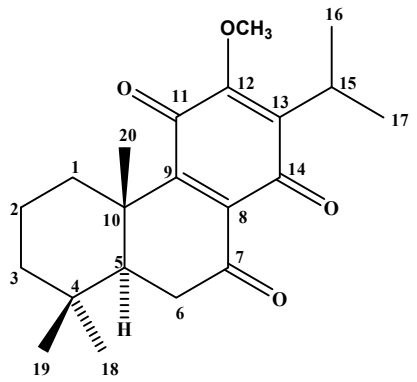
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{21}H_{30}O_4$ 6β,12-di-hidroxi-7α-metoxiabieta-8,12-dien-11,14-diona (6β-Hidroxi-7α-metoxiroileanona) ***Plectranthus bishopianus*** **148**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,16-1,17 (m, H-1), 2,58-2,61 (m, H-1), 1,50 (dt, *J* = 13,6, 3,5 Hz, H-2), 1,81 (qt, *J* = 13,6, 3,5 Hz, H-2), 1,44 (dt, *J* = 13,2, 3,0 Hz, H-3), 1,27-1,30 (m, H-3), 1,50 (s, H-5), 4,49 (s, H-6), 4,14 (s, H-7), 3,20 (sept, *J* = 7,1 Hz, H-15), 1,24 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,21 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 1,05 (s, H-18), 1,17 (s, H-19), 1,60 (s, H-20), 3,54 (s, OMe). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 38,23 (C-1), 19,01 (C-2), 42,11 (C-3), 33,73 (C-4), 49,05 (C-5), 65,95 (C-6), 75,83 (C-7), 139,26 (C-8), 147,60 (C-9), 38,53 (C-10), 183,64 (C-11), 150,80 (C-12), 124,71 (C-13), 186,72 (C-14), 24,22 (C-15), 19,87 (C-16), 21,77 (C-17), 33,44 (C-18), 24,29 (C-19), 19,74 (C-20), 58,58 (OMe). (SYAMASUNDAR *et al*.,2012)
 $C_{20}H_{28}O_6$ (13S,15S)-6β,7α,12α,19-tetra-hidroxi-13β,16-ciclo-8-abieten-11,14-diona ***Plectranthus porcatus*** **149**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 1,29 (td, *J* = 13,5, 3,6 Hz, H-1α), 2,05 (m, H-1β), 1,50 (ddddd, *J* = 14,1, 3,1, 3,6 Hz, H-2α), 1,79 (ddddd, *J* = 13,5, 14,1, 3,4 Hz, H-2β), 1,26 (ddd, *J* = 14,0, 13,5, 3,6 Hz, H-3α), 1,55 (dl, *J* = 14,7, 2,5 Hz, H-3β), 1,72 (d, *J* = 1,6 Hz, H-5), 4,23 (m, H-6α), 4,99 (d, *J* = 1,8 Hz, H-6β), 4,63 (dd, *J* = 4,9 Hz, H-7α), 4,26 (d, *J* = 1,9 Hz, H-7β), 3,82 (d, *J* = 5,5 Hz, H-12β), 5,12 (d, , *J* = 5,5 Hz, H-12α), 2,02 (m, H-15), 1,08 (dd, *J* = 8,5, 3,7 Hz, H-16A), 0,92 (dd, *J* = 6,7, 3,7 Hz, H-16B), 1,26 (d, *J* = 6,1 Hz, Me-17), 1,09 (s, Me-18), 4,24 (dd, *J* = 11,1, 4,4 Hz, H-19A), 3,33 (dd, *J* = 11,1, 5,5 Hz, H-19B), 1,74 (s, H-20), 4,98 (ddl, *J* = 4,4, 5,5 Hz, OH-19). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 38,8 (C-1), 20,1 (C-2), 40,3 (C-3), 39,8 (C-4), 50,3 (C-5), 70,3 (C-6), 67,2 (C-7), 142,5 (C-8), 156,2 (C-9), 40,1 (C-10), 200,3 (C-11), 78,6 (C-12), 37,5 (C-13), 198,0 (C-14), 21,6 (C-15), 27,3 (C-16), 14,2 (C-17), 29,4 (C-18), 68,7 (C-19), 22,7 (C-20). (SIMÕES *et al*., 2010)

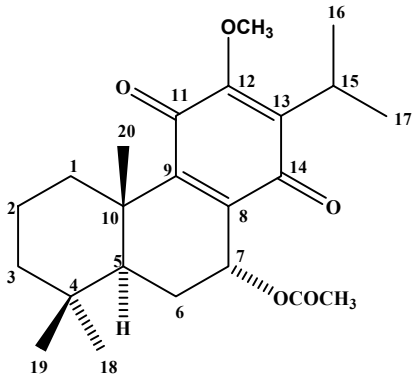
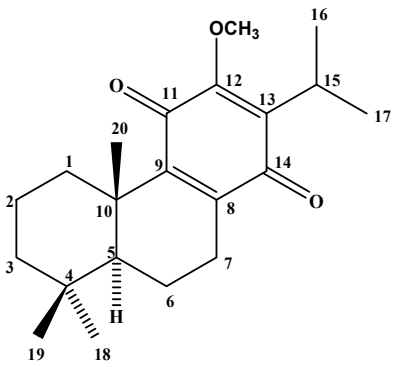
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{21}H_{26}O_5$ Rosmaquniona A ***Rosmarinus officinalis*** **150**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,43 (m, H-1α), 3,25 (dl, *J* = 12,0 Hz, H-1β), 1,52 (m, H-2α), 1,43 (m, H-2β), 1,12 (m, H-3α), 1,43 (H-3β), 1,89 (s, H-5), 4,88 (d, *J* = 2,6 Hz, H-6), 4,09 (d, *J* = 2,6 Hz, H-7), 6,80 (d, *J* = 1,1 Hz, H-14), 2,92 (septd, *J* = 7,0, 1,1 Hz, H-15), 1,12 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,11 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 1,00 (s, H-18), 0,93 (s, H-19), 3,62 (s, OCH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 25,1 (C-1), 18,2 (C-2), 37,8 (C-3), 31,8 (C-4), 55,3 (C-5), 72,7 (C-6), 78,1 (C-7), 146,6 (C-8), 137,9 (C-9), 46,6 (C-10), 179,5 (C-11), 180,2 (C-12), 149,7 (C-13), 132,7 (C-14), 27,5 (C-15), 21,6 (C-16), 21,9 (C-17), 31,6 (C-18), 21,3 (C-19), 175,0 (C-20), 57,1 (OCH_3). (MAHMOUD, AL-SHIHRY e SON, 2005)
 $C_{21}H_{26}O_5$ Rosmaquniona B ***Rosmarinus officinalis*** **151**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 1,44 (m, H-1α), 3,21 (dl, *J* = 9,5 Hz, H-1β), 1,59 (m, H-2α), 1,44 (m, H-2β), 1,13 (m, H-3α), 1,44 (H-3β), 2,00 (s, H-5), 4,64 (d, *J* = 3,0 Hz, H-6), 3,87 (d, *J* = 3,0 Hz, H-7), 6,62 (d, *J* = 1,2 Hz, H-14), 2,92 (septd, *J* = 7,0, 1,2 Hz, H-15), 1,10 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,12 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 1,01 (s, H-18), 0,90 (s, H-19), 3,68 (s, OCH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 25,1 (C-1), 18,3 (C-2), 38,0 (C-3), 31,1 (C-4), 50,2 (C-5), 72,4 (C-6), 77,6 (C-7), 145,6 (C-8), 138,2 (C-9), 45,8 (C-10), 179,5 (C-11), 180,0 (C-12), 150,1 (C-13), 133,5 (C-14), 27,5 (C-15), 21,3 (C-16), 21,2 (C-17), 31,4 (C-18), 21,9 (C-19), 175,5 (C-20), 59,5 (OCH_3). (MAHMOUD, AL-SHIHRY e SON, 2005)

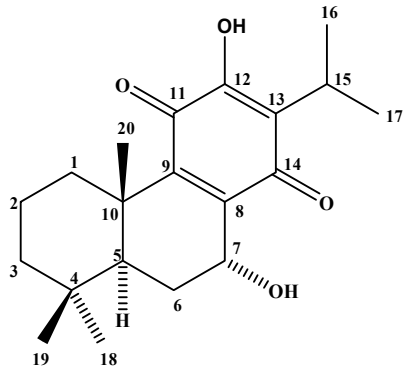
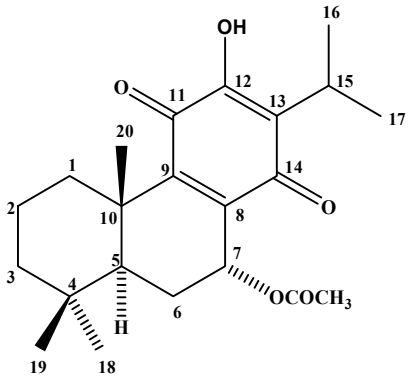
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{26}O_4$ 7β-hidroxi-20-deoxorosmaquinona ***Rosmarinus officinalis*** **152**	RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz): 2,75 (dt, H-1), 1,80 (dm, H-1), 1,15 (dm, H-2), 1,64 (dm, H-2), 1,19 (dm, H-3), 1,48 (dm, H-3), 1,60 (s, H-5), 4,44 (d, *J* = 3,2 Hz, H-6), 3,73 (d, *J* = 3,2 Hz, H-7), 6,76 (s, H-14), 2,86 (t, H-15), 1,13 (s, H-16), 1,11 (s, H-17), 0,96 (s, H-18), 1,02 (s, H-19), 3,47 (d, *J* = 7,6 Hz, H-20), 3,94 (d, *J* = 7,6 Hz, H-20). RMN ^{13}C (CD_3OD, 100 MHz): 27,1 (C-1), 19,5 (C-2), 40,4 (C-3), 32,1 (C-4), 52,3 (C-5), 76,2 (C-6), 81,5 (C-7), 146,3 (C-8), 146,6 (C-9), 47,3 (C-10), 182,6 (C-11), 182,3 (C-12), 148,7 (C-13), 137,2 (C-14), 28,7 (C-15), 21,9 (C-16), 21,8 (C-17), 34,0 (C-18), 22,7 (C-19), 75,1 (C-20). (CUI *et al*., 2012)
 $C_{21}H_{28}O_4$ Éter 7-Oxoroileanona-12-metílico ***Salvia barrelieri*** **153**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 2,73 (tt, *J* = 3,0, 13,5 Hz, H-1), 1,16 (dt, *J* = 3,2, 14,0 Hz, H-1), 1,75 (dddd, *J* = 2,0, 3,5, 13,0, 14,0 Hz, H-2), 1,53 (m, H-2), 1,46 (dt, *J* = 3,0, 14,0 Hz, H-3), 1,23 (m, H-3), 1,80 (dd, *J* = 4,5, 14,0 Hz, H-5), 2,63 (dd, *J* = 4,5, 18,0 Hz, H-6), 2,54 (dd, *J* = 14,0, 18,0 Hz, H-6), 3,21 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,21 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 0,94 (s, H-18), 0,98 (s, H-19), 1,44 (s, H-20), 3,88 (s, OCH_3). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 36,8 (C-1), 18,2 (C-2), 40,7 (C-3), 33,3 (C-4), 49,2 (C-5), 35,5 (C-6), 196,9 (C-7), 130,7 (C-8), 159,1 (C-9), 39,9 (C-10), 185,0 (C-11), 156,4 (C-12), 136,4 (C-13), 185,0 (C-14), 24,6 (C-15), 20,3 (C-16), 20,3 (C-17), 32,6 (C-18), 21,2 (C-19), 18,2 (C-20), 60,4 (OCH_3). (KABOUCHE *et al*., 2007)

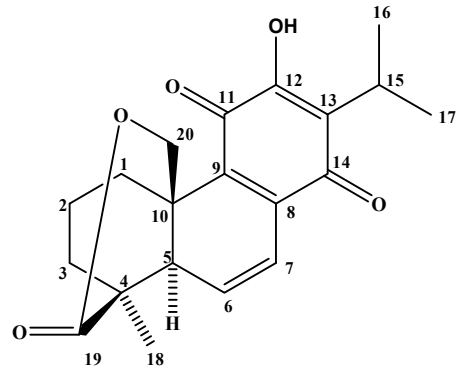
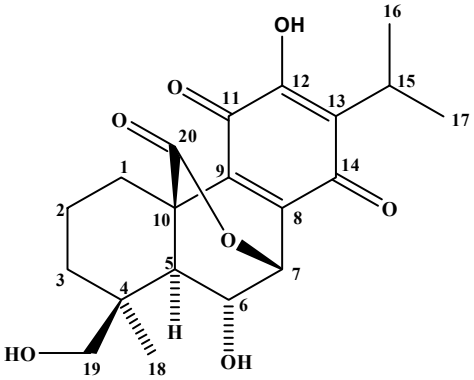
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{23}H_{32}O_5$ Éter 7α-Acetoxiroileanona-12-metílico ***Salvia barrelieri*** **154**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 2,62 (dd, *J* = 3,5, 12,8 Hz, H-1), 1,13 (dt, *J* = 3,5, 12,8 Hz, H-1), 1,76 (dddd, *J* = 2,0, 3,5, 13,0, 14,2 Hz, H-2), 1,57 (m, H-2), 1,53 (dt, *J* = 3,0, 14,5 Hz, H-3), 1,24 (m, H-3), 1,47 (dd, *J* = 1,5, 13,0 Hz, H-5), 1,66 (ddd, *J* = 4,2, 13,0, 14,5 Hz, H-6), 1,94 (dl, *J* = 14,5 Hz, H-6), 5,91 (dd, *J* = 1,7, 4,1 Hz, H-7), 3,17 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,17 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,22 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 0,90 (s, H-18), 0,89 (s, H-19), 1,30 (s, H-20), 3,78 (s, OCH_3), 2,02 (s, $COCH_3$). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): 36,3 (C-1), 16,2 (C-2), 41,5 (C-3), 33,3 (C-4), 46,6 (C-5), 25,2 (C-6), 64,7 (C-7), 137,3 (C-8), 152,8 (C-9), 39,5 (C-10), 183,8 (C-11), 156,9 (C-12), 136,2 (C-13), 186,3 (C-14), 24,9 (C-15), 20,9 (C-16), 20,6 (C-17), 33,4 (C-18), 22,0 (C-19), 19,1 (C-20), 60,8 (OCH_3), 21,5 ($COCH_3$), 169,5 ($COCH_3$). (KABOUCHE *et al*., 2007)
 $C_{21}H_{30}O_3$ Éter roileanona 12-metílico ***Salvia barrelieri*** **155**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 2,70 (dt, *J* = 3,0; 13,0 Hz, H-1β), 1,36 (ddd, *J* = 5,1; 12,0; 13,0 Hz, H-6α), 1,84 (dd, *J* = 6,8; 13,0 Hz, H-6β), 2,28 (dd, *J* = 6,8; 21,0 Hz, H-7α), 2,66 (dd, *J* = 5,0; 21,0 Hz, H-7β), 3,18 (sept., *J* = 7,0Hz, H-15), 1,21 (d, *J* = 7,0 Hz, Me-16), 1,18 (d, *J* = 7,0 Hz, Me-17), 0,89 (s, Me-18), 0,92 (s, Me-19), 1,25 (s, Me-20), 3,90 (s, 12-OMe). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 36,1 (C-1), 18,1 (C-2), 41,0 (C-3), 33,4 (C-4), 45,2 (C-5), 20,9 (C-6), 37,0 (C-7),133,0 (C-8), 147,3 (C-9), 38,9 (C-10),184,0 (C-11), 155,1 (C-12), 126,2 (C-13), 183,2 (C-14), 25,8 (C-15), 20,5 (C-16), 20,7 (C-17), 32,5 (C-18), 21,5 (C-19), 21,0 (C-20), 60,9 (12-OMe). (KOLAK *et al*., 2009)

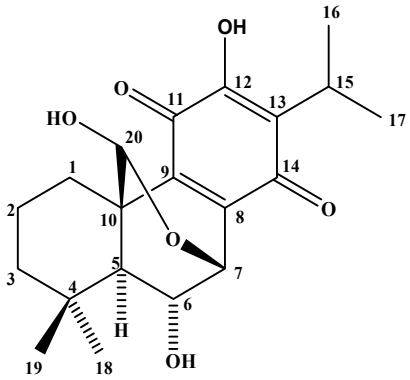
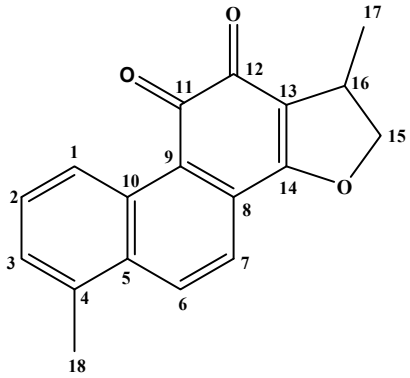
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{28}O_4$ Horminona ***Salvia chionantha*** **156**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 2,70 (dt, *J* = 3,0, 3,2, 13,0 Hz, H-1β), 4,72 (d, *J* = 3,0 Hz, H-7), 3,17 (septet, *J* = 7,0 Hz, H-15),1,23 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16 e H-17), 0,98 (s, H-18), 0,92 (s, H-19), 1,24 (s, H-20), 7,22 (sl, 12-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 35,4 (C-1), 18,8 (C-2), 41,9 (C-3), 33,4 (C-4), 44,3 (C-5), 25,5 (C-6), 63,2 (C-7), 142,2 (C-8), 147,5 (C-9), 38,4 (C-10), 182,7 (C-11), 152,4 (C-12), 124,8 (C-13), 188,8 (C-14), 24,3 (C-15), 19,2 (C-16), 19,4 (C-17), 33,6 (C-18), 22,0 (C-19), 18,9 (C-20). (OZTEKIN *et al*., 2010)
 $C_{22}H_{30}O_5$ 7-*O*-Acetilhorminona ***Salvia chionantha*** **157**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz): 2,72 (dt, *J* = 3,0, 3,2, 13,1 Hz, H-1β), 5,92 (d, *J* = 3,0 Hz, H-7), 3,15 (septet, *J* = 7.0 Hz, H-15),1,22 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16 e H-17), 0,87 (s, H-18 e H-19), 1,24 (s, H-20), 2,02 (s, 7-OAc), 7,15 (sl, 12-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz): 35,9 (C-1), 18,6 (C-2), 41,6 (C-3), 33,7 (C-4), 45,8 (C-5), 24,9 (C-6), 65,0 (C-7), 140,2 (C-8), 148,5 (C-9), 39,7 (C-10), 183,5 (C-11), 151,0 (C-12), 124,9 (C-13), 186,0 (C-14), 24,7 (C-15), 19,8 (C-16), 19,9 (C-17), 33,3 (C-18), 21,9 (C-19), 18,8 (C-20), 21,7 ($COCH_3$), 169,8 ($COCH_3$). (OZTEKIN *et al*., 2010)

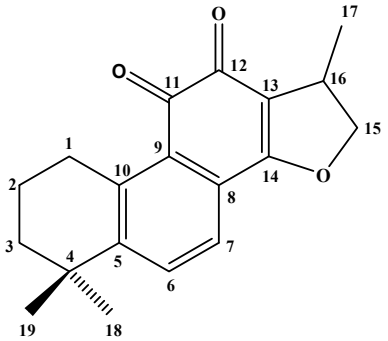
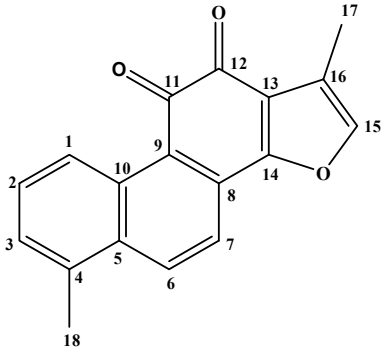
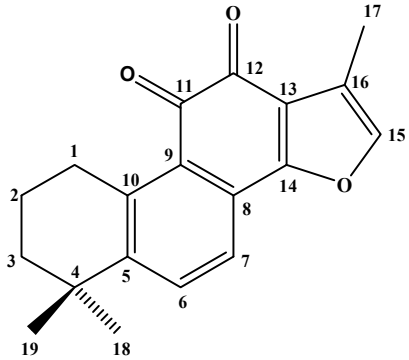
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{22}O_5$ 12-Hidroxi-11,14-diceto-6,8,12-abietatrien-19,20-olídeo ***Salvia gilliesii*** **158**	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,51 (sl, H-5), 6,90 (dd, *J* = 9,0, 3,5 Hz, H-6), 6,51 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, H-7), 3,18 (sept, *J* = 6,8 Hz, H-15), 1,22 (d, *J* = 6,8 Hz, H-16), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, H-17), 1,40 (s, H-18), 4,40 (dd, *J* = 10,0, 1,0 Hz, H-20a), 4,21 (dd, *J* = 10,0, 1,0 Hz, H-20a), 8,40 (sl, 12-OH). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 34,3 (C-1), 20,9 (C-2), 40,1 (C-3), 41,7 (C-4), 47,7 (C-5), 122,4 (C-6), 134,7 (C-7), 139,7 (C-8), 134,2 (C-9), 37,2 (C-10), 184,3 (C-11), 151,3 (C-12), 123,7 (C-13), 183,1 (C-14), 24,2 (C-15), 19,9 (C-16), 19,7 (C-17), 22,9 (C-18), 174,2 (C-19), 72,4 (C-20). (NIETO *et al*., 2000)
 $C_{20}H_{22}O_5$ 6α,12,19-Tri-hidroxi-11,14-diceto-8,12-abietadien-20,7β-olídeo ***Salvia gilliesii*** **159**	RMN ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$): 1,80 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, H-5), 4,60 (dd, *J* = 8,0, 4,0 Hz, H-6), 5,35 (d, *J* = 4,0 Hz, H-7), 3,20 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 1,30 (s, H-18), 3,05 (dd, *J* = 9,8, 2,0 Hz, H-19a), 4,00 (d, *J* = 9,8 Hz, H-19b), 7,00 (sl, 12-OH). RMN ^{13}C (50,23 MHz, $CDCl_3$): 26,4 (C-1), 18,0 (C-2), 29,0 (C-3), 40,5 (C-4), 46,8 (C-5), 62,8 (C-6), 73,5 (C-7), 143,0 (C-8), 146,0 (C-9), 38,0 (C-10), 180,4 (C-11), 150,5 (C-12), 124,6 (C-13), 182,8 (C-14), 24,2 (C-15), 19,9 (C-16), 19,9 (C-17), 28,0 (C-18), 63,2 (C-19), 179,1 (C-20). (NIETO *et al*., 2000)

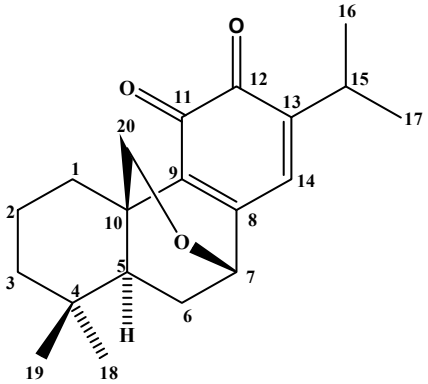
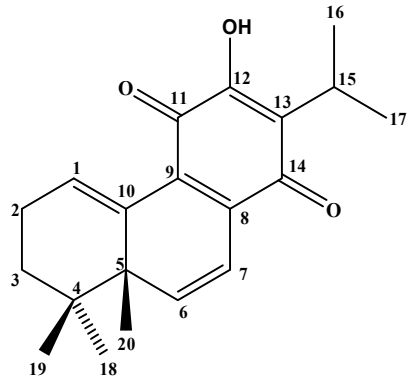
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{26}O_6$ Salvialeriol ***Salvia leriifolia*** **160**	RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 2,51 (m, H-1), 2,35 (m, H-1), 1,52 (m, H-2), 1,14 (m, H-2), 1,51 (m, H-3), 1,27 (m, H-3), 1,45 (d, *J* = 3,5 Hz, H-5), 4,17 (dd, *J* = 4,5, 3,5 Hz, H-6), 5,12 (d, *J* = 4,5 Hz, H-7), 3,18 (sept, *J* = 7,0 Hz, H-15), 1,22 (d, *J* = 7,0 Hz, H-16), 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 1,02 (s, H-18), 0,99 (s, H-19), 5,47 (d, *J* = 4,0 Hz, H-20). RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): 27,8 (C-1), 17,6 (C-2), 40,5 (C-3), 29,7 (C-4), 53,7 (C-5), 69,1 (C-6), 66,9 (C-7), 146,0 (C-8), 140,0 (C-9), 47,3 (C-10), 181,0 (C-11), 150,9 (C-12), 123,8 (C-13), 183,6 (C-14), 24,7 (C-15), 19,8 (C-16), 19,8 (C-17), 33,6 (C-18), 22,9 (C-19), 90,9 (C-20). (CHOUDHARY *et al*., 2013)
 $C_{18}H_{14}O_3$ 15,16-Dihidrotanshinona I ***Salvia miltiorrhiza*** **161**	RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): 9,25 (d, *J* = 8,8 Hz, H-1), 7,35-7,57 (m, H-2 e H-3), 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, H-6), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, H-7), 4,94 (t, *J* = 9,5 Hz, H-15), 3,70-3,55 (m, H-15), 4,41 (dd, *J* = 9,5, 6.8 Hz, H-16), 1,39 (d, *J* = 6,8 Hz, H-17), 2,66 (s, H-18). RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$): 125,0 (C-1), 130,4 (C-2), 128,8 (C-3), 135,0 (C-4), 132,1 (C-5), 131,9 (C-6), 120,3 (C-7), 128,2 (C-8), 126,0 (C-9), 134,7 (C-10), 184,3 (C-11), 175,7 (C-12), 118,3 (C-13), 170,6 (C-14), 34,7 (C-15), 81,6 (C-16), 18,8 (C-17), 19,9 (C-18). (JANG *et al*., 2012)

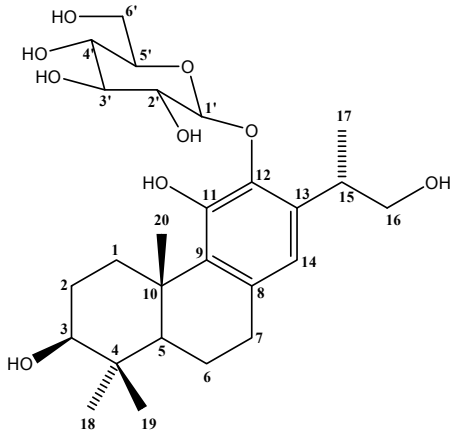
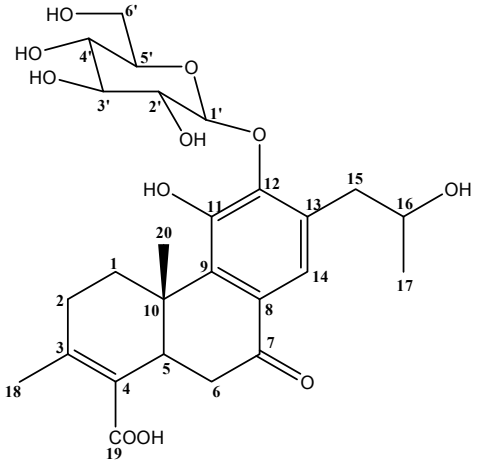
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{19}H_{20}O_3$ Criptotanshinona ***Salvia miltiorrhiza*** **162**	RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): 3,18 (tl, *J* = 6,3 Hz, H-1), 1,79-1,60 (m, H-2 e H-3), 7,61, 7,46 (ABq, *J* = 8,0 Hz, H-6 e H-7), 4,86 (t, *J* = 9,5 Hz, H-15), 3,64-3,53 (m, H-15), 4,34 (dd, *J* = 9,5, 6,8 Hz, H-16), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, H-17), 1,28 (s, H-18 e H-19). RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$): 29,6 (C-1), 19,0 (C-2), 37,7 (C-3), 34,8 (C-4), 143,7 (C-5), 132,6 (C-6), 122,5 (C-7), 128,3 (C-8), 126,2 (C-9), 152,3 (C-10), 184,2 (C-11), 175,7 (C-12), 118,3 (C-13), 170,8 (C-14), 81,4 (C-15), 34,6 (C-16), 18,8 (C-17), 31,9 (C-18), 31,8 (C-19). (JANG *et al*., 2012)
 $C_{18}H_{12}O_3$ Tanshinona I ***Salvia miltiorrhiza*** **163**	RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): 9,19 (d, *J* = 8,0 Hz, H-1), 7,50 (dd, *J* = 7,1, 8,7 Hz, H-2), 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, H-6), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, H-7), 7,38-7,27 (m, H-3 e H-15), 2,26 (d, *J* = 1,3 Hz, H-17), 2,64 (s, H-18). RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$): 118,7 (C-1), 132,7 (C-2), 129,6 (C-3), 135,2 (C-4), 123,0 (C-5), 132,9 (C-6), 124,7 (C-7), 130,6 (C-8), 128,3 (C-9), 133,6 (C-10), 183,4 (C-11), 175,6 (C-12), 121,7 (C-13), 161,1 (C-14), 142,0 (C-15), 120,4 (C-16), 8,8 (C-17), 19,8 (C-18). (JANG *et al*., 2012)
 $C_{18}H_{12}O_3$ Tanshinona IIA ***Salvia miltiorrhiza*** **164**	RMN ^{1}H (600 MHz, $CDCl_3$): 3,18 (tl, *J* = 6,3 Hz, H-1), 1,81-1,63 (m, H-2 e H-3), 7,63, 7,54 (ABq, *J* = 8,2 Hz, H-6 eH-7), 7,22 (d, *J* =1,2 Hz, H-15), 2,26 (d, *J* = 1,2 Hz, H-17), 1,31 (s, H-18 e H-19). RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$): 30,6 (C-1), 19,8 (C-2), 38,5 (C-3), 35,3 (C-4), 145,1 (C-5), 134,1 (C-6), 120,9 (C-7), 128,1 (C-8), 127,2 (C-9), 150,8 (C-10), 184,3 (C-11), 176,4 (C-12), 120,6 (C-13), 162,4 (C-14), 142,0 (C-15), 121,8 (C-16), 9,5 (C-17), 32,5 (C-18), 32,5 (C-19). (JANG *et al*., 2012)

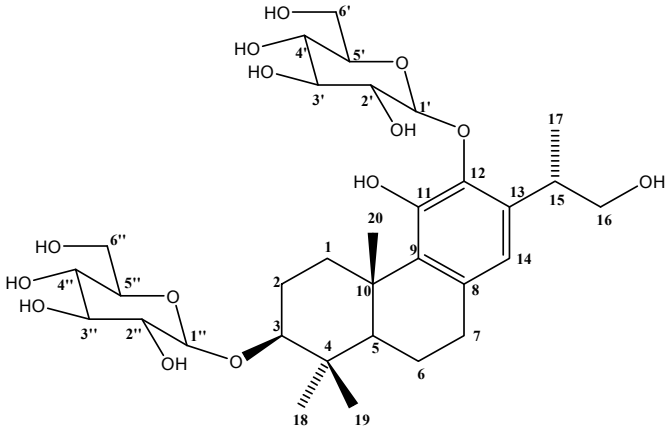
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{20}H_{26}O_3$ Przewalskina G ***Salvia przewalskii*** **165**	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 2,36-2,46 (m, H-1α), 1,85-1,97 (m, H-1β), 1,56-1,64 (m, H-2α), 1,34-1,48 (m, H-2β), 1,40-1,59 (m, H-3α), 1,08-1,20 (m, H-3β), 1,28-1,36 (m, H-5), 1,95-2,05 (m, H-6α), 1,58-1,76 (m, H-6β), 4,46 (sl, H-7), 6,60 (s, H-14), 2,92 (sept, *J* = 6,8 Hz, H-15), 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz, H-16), 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, H-17), 0,85 (s, H-18), 1,07 (s, H-19), 4,26 (d, *J* = 9,6 Hz, H-20), 3,00 (d, *J* = 9,6 Hz, H-20). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): 28,8 (C-1), 18,6 (C-2), 40,6 (C-3), 33,8 (C-4), 42,2 (C-5), 28,0 (C-6), 70,1 (C-7), 152,0 (C-8), 139,9 (C-9), 40,2 (C-10), 180,2 (C-11), 177,4 (C-12), 149,6 (C-13), 132,3 (C-14), 27,4 (C-15), 21,4 (C-16), 21,5 (C-17), 33,1 (C-18), 20,8 (C-19), 67,7 (C-20). (XU *et al*., 2009)
 $C_{20}H_{24}O_3$ Salviskinona A ***Salvia przewalskii*** **166**	RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 6,85 (t, *J* = 4,2 Hz, H-1), 2,33 (m, H-2), 2,33 (m, H-2), 1,27 (m, H-3α), 1,88 (ddd, *J* = 7,4, 10,6, 13,8 Hz, H-3β), 6,43 (dd, *J* = 0,7, 10,0 Hz, H-6), 6,66 (dl, *J* = 10,0 Hz, H-7), 3,22 (sept, *J* = 7,1 Hz, H-15), 1,24 (d, *J* = 7,1 Hz, H-16), 1,24 (d, *J* = 7,1 Hz, H-17), 1,03 (s, H-18), 0,90 (sl, H-19), 1,08 (s, H-20), 7,39 (s, 12-OH). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 137,1 (C-1), 24,2 (C-2), 31,8 (C-3), 33,0 (C-4), 43,5 (C-5), 144,6 (C-6), 117,5 (C-7), 133,4 (C-8), 126,2 (C-9), 131,6 (C-10), 183,5 (C-11), 151,1 (C-12), 123,3 (C-13), 185,7 (C-14), 24,2 (C-15), 19,8 (C-16), 19,9 (C-17), 24,5 (C-18), 25,6 (C-19), 23,2 (C-20). (OHSAKI *et al*., 2011)

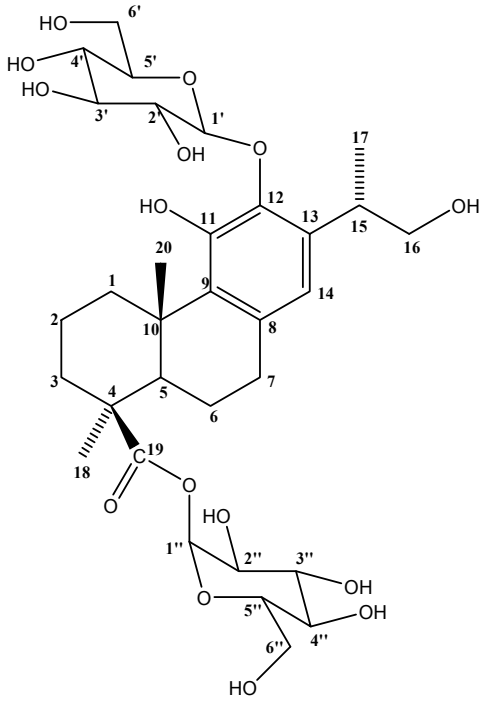
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

Dados de RMN ^{1}H e ^{13}C dos diterpenos abietanos glicosilados	
 $C_{26}H_{40}O_9$ 12-*O*-β-D-glicopiranosil-3,11,16-tri-hidroxiabieta-8,11,13-trieno ***Clerodendrum bungei*** **167**	RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz): 1,25 (m, H-1α); 3,33 (m, H-1β), 1,65 (m, H-2α), 1,73 (m, H-2β), 3,20 (dd, J = 11,7, 4,7 Hz, H-3β), 1,18 (m, H-5), 1,80 (m, H-6α), 1,55 (m, H-6β), 2,77 (m, H-7), 6,37 (s, H-14), 3,69 (m, H-15), 3,58 (m, H-16), 3,41 (m, H-16), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, H-17), 1,05 (s, H-18), 0,87 (s, H-19), 1,29 (s, H-20), 4,38 (d, J = 7,5 Hz, Glc-1'), 3,42 (m, Glc-2'), 3,27 (m, Glc-3'), 3,27 (m, Glc-4'), 3,45 (m, Glc-5'), 3,90 (m, Glc-6'), 3,67 (m, Glc-6'). RMN ^{13}C (CD_3OD, 100 MHz): 36,2 (C-1), 29,1 (C-2), 79,9 (C-3), 40,8 (C-4), 54,7 (C-5), 20,4 (C-6), 34,3 (C-7), 135,4 (C-8), 134,8 (C-9), 40,8 (C-10), 149,4 (C-11), 143,4 (C-12), 136,7 (C-13), 118,5 (C-14), 35,1 (C-15), 69,4 (C-16), 18,6 (C-17), 29,5 (C-18), 17,0 (C-19), 20,1 (C-20), 108,0 (C-1'), 75,9 (C-2'), 79,2 (C-3'), 71,8 (C-4'), 78,2 (C-5'), 63,2 (C-6'). (LIU *et al*., 2008)
 $C_{26}H_{34}O_{11}$ 11,12,16-trihidroxi-17(15→16),18(4→3)-abeo-4-carboxi-3,8,11,13-abietatetraen-7-ona ***Clerodendrum bungei*** **168**	RMN ^{1}H (acetona-d_6 e D_2O, 400 MHz): 1,39 (m, H-1α); 3,17 (m, H-1β), 1,94 (m, H-2α), 2,09 (m, H-2β), 2,88 (m, H-5), 2,48 (m, H-6β), 7,32 (s, H-14), 2,84 (dd, J = 7,3, 13,8 Hz , H-15), 2,71 (dd, J = 5,9, 13,6 Hz , H-15), 3,96 (m, H-16), 1,02 (d, J = 6,2 Hz, H-17), 1,54 (s, H-18), 1,11 (s, H-20), 4,60 (m, Glc-1'), 3,45 (m, Glc-2'), 3,26 (m, Glc-3'), 3,44 (m, Glc-4'), 3,51 (m, Glc-5'), 3,70 (m, Glc-6'). RMN ^{13}C ((acetona-d_6 e D_2O, 100 MHz): 31,1 (C-1), 28,2 (C-2), 127,7 (C-3), 132,5 (C-4), 41,6 (C-5), 37,8 (C-6), 202,1 (C-7), 129,3 (C-8), 139,4 (C-9), 37,5 (C-10), 148,5 (C-11), 149,3 (C-12), 131,6 (C-13), 121,8 (C-14), 38,9 (C-15), 67,7 (C-16), 22,1 (C-17), 178,6 (C-18), 19,8 (C-19), 15,2 (C-20), 105,7 (C-1'), 73,8 (C-2'), 76,8 (C-3'), 69,3 (C-4'), 76,1 (C-5'), 60,5 (C-6'). (LIU *et al*., 2008)

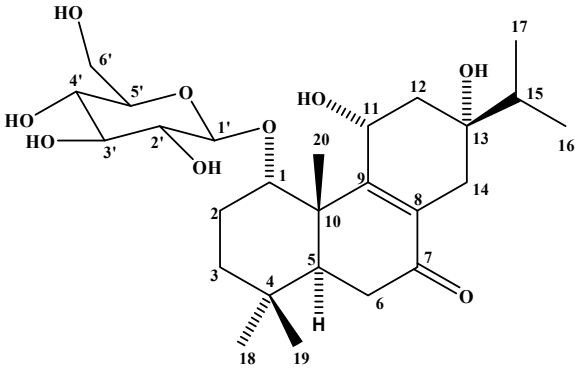
Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{32}H_{50}O_{14}$ 3,12-*O*-β-D-diglicopiranosil-11,16-di-hidroxiabieta-8,11,13-trieno ***Clerodendrum bungei*** **169**	RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz): 1,23 (m, H-1α); 3,33 (m, H-1β), 1,99 (m, H-2α), 1,81 (m, H-2β), 3,19 (d, J = 8,1 Hz, H-3β), 1,15 (m, H-5), 1,74 (m, H-6α), 1,51 (m, H-6β), 2,70 (m, H-7), 6,32 (s, H-14), 3,65 (m, H-15), 3,59 (m, H-16), 3,39 (m, H-16), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, H-17), 1,05 (s, H-18), 0,90 (s, H-19), 1,25 (s, H-20), 4,31 (d, J = 7,8 Hz, Glc-1'), 3,23 (m, Glc-2'), 3,34 (m, Glc-3'), 3,30 (m, Glc-4'), 3,18 (m, Glc-5'), 3,64 (m, Glc-6'), 4,36 (d, J = 7,5 Hz, Glc-1''), 3,43 (m, Glc-2''), 3,24 (m, Glc-3''), 3,25 (m, Glc-4''), 3,45 (m, Glc-5''), 3,84 (m, Glc-6''). RMN ^{13}C (CD_3OD, 100 MHz): 36,2 (C-1), 28,3 (C-2), 91,1 (C-3), 41,0 (C-4), 54,9 (C-5), 20,2 (C-6), 34,2 (C-7), 135,4 (C-8), 134,8 (C-9), 40,5 (C-10), 149,4 (C-11), 143,3 (C-12), 136,7 (C-13), 118,5 (C-14), 35,1 (C-15), 69,4 (C-16), 18,6 (C-17), 29,3 (C-18), 17,0 (C-19), 20,1 (C-20), 107,9 (C-1'), 75,8 (C-2'), 79,2 (C-3'), 71,7 (C-4'), 78,1 (C-5'), 63,2 (C-6'), 107,0 (C-1''), 75,9 (C-2''), 78,5 (C-3''), 71,8 (C-4''), 77,8 (C-5''), 63,0 (C-6''). (LIU *et al*., 2008)

Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{32}H_{48}O_{15}$ 19-*O*-β-D-carboxiglicopiranosil-12-*O*-β-D-glicopiranosil-11,16-di-hidroxiabieta-8,11,13-trieno ***Clerodendrum bungei*** **170**	RMN ^{1}H (CD_3OD, 400 MHz): 1,07 (m, H-1α); 3,30 (m, H-1β), 1,47 (m, H-2α), 2,00 (m, H-2β), 1,07 (m, H-3α), 2,25 (m, H-3β), 1,47 (d, J = 11,6 Hz, H-5), 2,14 (m, H-6α), 1,92 (m, H-6β), 2,71 (m, H-7), 6,34 (s, H-14), 3,67 (m, H-15), 3,57 (m, H-16), 3,43 (m, H-16), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, H-17), 1,29 (s, H-18), 1,21 (s, H-20), 4,36 (d, J = 7,7 Hz, Glc-1'), 3,39 (m, Glc-2'), 3,25 (m, Glc-3'), 3,25 (m, Glc-4'), 3,43 (m, Glc-5'), 3,85 (m, Glc-6'), 3,66 (m, Glc-6'), 5,46 (d, J = 7,9 Hz, Glc-1''), 3,34 (m, Glc-2''), 3,36 (m, Glc-3''), 3,34 (m, Glc-4''), 3,36 (m, Glc-5''), 3,75 (m, Glc-6''), 3,66 (m, Glc-6''). RMN ^{13}C (CD_3OD, 100 MHz): 37,5 (C-1), 21,1 (C-2), 39,1 (C-3), 45,8 (C-4), 57,4 (C-5), 22,6 (C-6), 35,0 (C-7), 135,8 (C-8), 133,7 (C-9), 41,5 (C-10), 149,6 (C-11), 143,5 (C-12), 136,8 (C-13), 118,6 (C-14), 35,1 (C-15), 69,4 (C-16), 18,7 (C-17), 178,5 (C-18), 29,8 (C-19), 18,1 (C-20), 108,0 (C-1'), 75,9 (C-2'), 79,2 (C-3'), 71,8 (C-4'), 78,2 (C-5'), 63,3 (C-6'), 95,8 (C-1''), 74,5 (C-2''), 78,9 (C-3''), 71,5 (C-4''), 78,7 (C-5''), 62,8 (C-6''). (LIU *et al*., 2008)

Continuação da Tabela 4 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de diterpenos abietanos isolados da família Lamiaceae de 2003-2014, distribuídos pelo tipo de esqueleto.

 $C_{26}H_{42}O_9$ (-)-(1S,5S,10S,11R,13R)-1,11,13-tri-hidroxi-abieta-8-en-7-ona (Inflexusida A) ***Isodon inflexus*** **171**	RMN ^{1}H (Pyr-*d5*, 500 MHz): 4,58 (dl, *J* = 3,0 Hz, H-1); 2,59 (m, H-2a), 1,94 (m, H-2b), 2,26 (m, H-3a), 1,15 (m, H-3b), 2,60 (m, H-5), 2,67 (m, H-6), 5,74 (dl, *J* = 8,9 Hz, H-11), 2,41 (dl, *J* = 14,2 Hz, H-12a), 2,29 (m, H-12b), 3,13 (dd, *J* = 17,9, 1,8 Hz, H-14a), 2,08 (d, *J* = 17,9 Hz, H-14b), 1,78 (m, H-15), 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, H-16), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, H-17), 0,90 (s, H-18), 0,83 (s, H-19), 1,66 (s, H-20), 6,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 11-OH), 6,25 (s, 13-OH), 4,92 (d, *J* = 7,8 Hz, H-1'), 3,99 (m, H-2'), 4,18 (m, H-3'), 4,17 (m, H-4'), 3,89 (m, H-5'), 4,53 (dl, *J* = 11,3 Hz, H-6'a), 4,35 (m, H-6'b). RMN ^{13}C (Pyr-*d5*, 125 MHz): 83,1 (C-1), 24,2 (C-2), 35,0 (C-3), 33,2 (C-4), 44,7 (C-5), 36,0 (C-6), 200,8 (C-7), 130,4 (C-8), 164,0 (C-9), 45,8 (C-10), 66,8 (C-11), 38,5 (C-12), 73,3 (C-13), 33,7 (C-14), 39,2 (C-15), 17,4 (C-16), 17,5 (C-17), 22,6 (C-18), 33,2 (C-19), 21,1 (C-20), 106,8 (C-1'), 75,3 (C-2'), 79,4 (C-3'), 72,1 (C-4'), 78,8 (C-5'), 63,3 (C-6'). (XIE *et al*., 2012)

2. ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL

2.1. Elucidação estrutural dos diterpenos isolados de *H. crassifolia*

2.1.1. Determinação estrutural de HCRE-1

Após fracionamento cromatográfico da fração HCrRE-H/D e tratamento cromatográfico por CLAE da fração HCrRE-H/D-4 (ver experimental, item 4.5.3.1, p. 344), obteve-se 5,7 mg de uma resina amarelada denominada de HCRE-1, $[\alpha]_D^{20}$ + 25,74º (c 0,19, $CHCl_3$).

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) de HCRE-1 (Figura 14, p. 137) exibiu uma banda larga de deformação axial da ligação O-H em 3389 cm^{-1} e uma banda de deformação axial da ligação C-O em 1164 cm^{-1}, característica da presença de álcoois ou fenóis. Foram observadas também bandas de deformação axial da ligação H-Csp^3 em 2925 e 2867 cm^{-1}, bandas esqueletais em 1505, 1459 e 1416 cm^{-1} e bandas de deformação angular fora do plano de C_{sp2}-H em 891 e 853 cm^{-1}, características de anel benzênico tetrasubstituído.

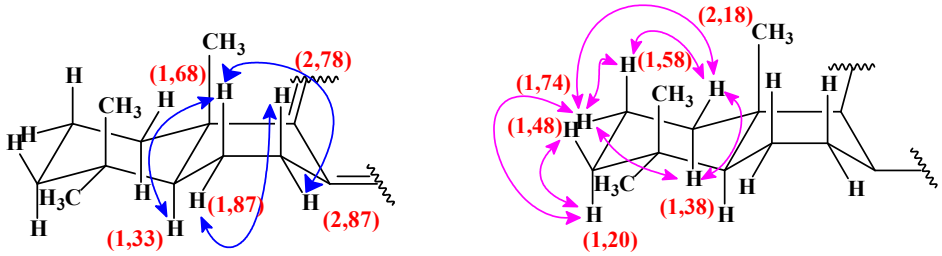
O espectro de massa de alta resolução (EMAR) utilizando a técnica de ionização química à pressão atmosférica (APCI) (Figura 15, p. 137) forneceu o pico da molécula desprotonada $[M-H]^-$ (modo negativo) em *m/z* 285,2220 (calculado para $C_{20}H_{29}O$ *m/z* 285,2218), permitindo propor para HCRE-1 a fórmula molecular $C_{20}H_{30}O$, com índice de deficiência de hidrogênio (IDH) igual a seis.

O espectro de RMN de ^1H [500 MHz, $CDCl_3$] (Figura 16 e 17, p. 138), mostrou dois dupletos em δ_H 1,25 (d, *J*= 7,0, H-17) e δ_H 1,24 (d, *J*= 7,0, H-16), referentes a hidrogênios de carbonos metílicos, e um septeto em δ_H 3,12 (sept, *J*= 7,0, H-15) relacionado a um hidrogênio de carbono metínico. No espectro de RMN 2D ^1H,^1H-COSY (Figura 21, p. 140) foi evidenciado o acoplamento entre os hidrogênios citados acima, indicando a presença de um grupo isopropílico ligado diretamente ao anel benzênico, pois devido ao efeito anisotrópico do anel, os hidrogênios das metilas do grupo isopropílico encontram-se mais desprotegidos em relação a um grupo isopropílico ligado em um carbono sp^3.

No espectro de RMN de ^1H foram observados dois simpletos em δ_H 6,84 (s, H-14) e 6,64 (s, H-11), característicos de hidrogênios de núcleos arila em posição "*para*", revelando a natureza tetrasubstituída do anel benzênico. Este espectro exibiu ainda sinais de

hidrogênios ligados a carbonos metilênicos e metínicos provavelmente de anéis ciclohexânicos em um sistema *trans*-decalina característico de diterpenos (Figura 9). Isto foi confirmado pelas correlações observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY entre os hidrogênios em δ_H 2,78 (H-7β); 2,87 (H-7α); 1,68 (H-6β); 1,87 (H-6α) e os hidrogênios em δ_H 2,18 (H-1β); 1,38 (H-1α); 1,74 (H-2α); 1,58 (H-2β); 1,48 (H-3β); 1,20 (H-3α). Foram observados ainda dois simpletos intensos de hidrogênios de carbonos metílicos em δ_H 0,95 (s, Me-18) e 0,93 (s, Me-19) característicos de metilas ligadas a carbonos quaternários.

Figura 9 – Subestruturas de HCRE-1, mostrando os deslocamentos químicos de RMN de ^{1}H e o acoplamento escalar entre eles, observados no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY (setas duplas).



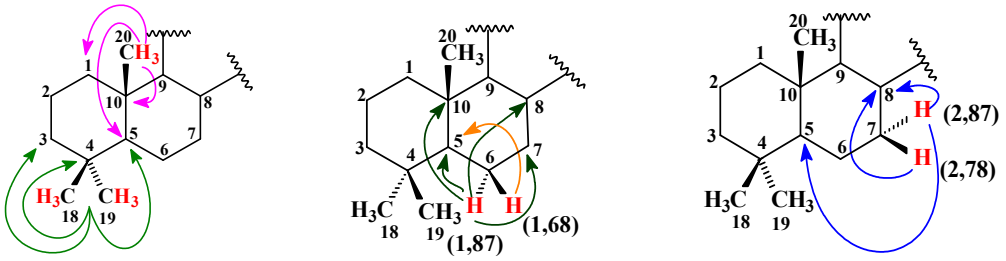
O espectro RMN de ^{13}C CPD [125 MHz, $CDCl_3$] (Figura 18, p. 139), mostrou 20 linhas espectrais, características de diterpenos, sugerido também pela larga ocorrência desta classe de compostos no gênero *Hyptis*. O espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC (Figura 19, p. 139) possibilitou a correlação de todos os hidrogênios aos seus respectivos carbonos, evidenciando também o grau de hidrogenação de todos os carbono (Tabela 7, p. 136). Foi possível visualizar os seis carbonos do anel benzênico em δ_C 127,5 (C-8); 148,9 (C-9); 150,9 (C-12), 131,6 (C-13), 111,2 (C-11) e 126,9 (C-14), sendo os dois últimos carbonos hidrogenados.

A confirmação do sistema decalina juntamente com o anel benzênico e todos os dados observados nos espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C confirmou que o composto tratava-se de um diterpeno tricíclico do tipo abietano (Figura 10, p. 133).

Figura 10 – Esqueleto básico de um diterpeno abietano (A) e sua estrutura em 3D (B).

Com as correlações observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC (Figura 22 e 23, p. 141) foi possível posicionar, e confirmar, cada grupo funcional no esqueleto do diterpeno abietano. Foram então verificadas as correlações dos hidrogênios metílicos em δ_H 0,95 (H-18) e 0,93 (H-19) com o carbono quaternário em δ_C 33,7 (C-4) e com os carbonos, metilênico em δ_C 42,0 (C-3) e metínicos em 50,6 (C-5). Foram também observadas as correlações dos hidrogênios da metila em δ_H 1,18 (H-20) com o carbono quaternário em δ_C 37,8 (C-10) e com os carbonos em δ_C 39,1 (C-1) e 50,6 (C-5) e ainda dos hidrogênios em δ_H 1,87; 1,68 (H-6) com o C-5, C-10, C-7 e C-8 e os hidrogênios em δ_H 2,87; 2,78 (H-7) com os carbonos C-5 e C-8, confirmando através destas correlações o sistema decalina com duas metilas geminais em C-4 e uma metila em C-10 de acordo com as subestruturas da Figura 11.

Figura 11 – Subestruturas mostrando os deslocamentos químicos de RMN ^{1}H e suas correlações à longa distância (^{2}J, ^{3}J) observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC para HCRE-1.



A caracterização do anel C, já identificado como anel benzênico tetrasubstituído, de acordo com o espectro de RMN de ^{1}H, foi ratificada com a presença de uma hidroxila no carbono 12, "orto" a isopropila, através das correlações observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC dos hidrogênios em δ_H 6,64 (H-11) com os carbonos em δ_C 37,8 (C-10), 127,5 (C-8), 131,6 (C-13) e 150,9 (C-12), do hidrogênio em δ_H 6,84 (H-14) com os carbonos em δ_C 27,1 (C-15), 30,0 (C-7), 148,9 (C-9) e 150,9 (C-12) e do hidrogênio metínico do grupo

isopropílico em δ_H 3,12 (H-15) com os carbonos em δ_C 150,9 (C-12), 131,6 (C-13), 126,9 (C-14), 22,8 (C-16) e 23,0 (C-17) (Figura 12). Confirmando que a substância tratava-se do diterpeno apresentado na Figura 13.

Figura 12 – Subestruturas mostrando os deslocamentos químicos de RMN de ^{1}H e suas correlações à longa distância (^2J, ^3J) observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC para HCRE-1.

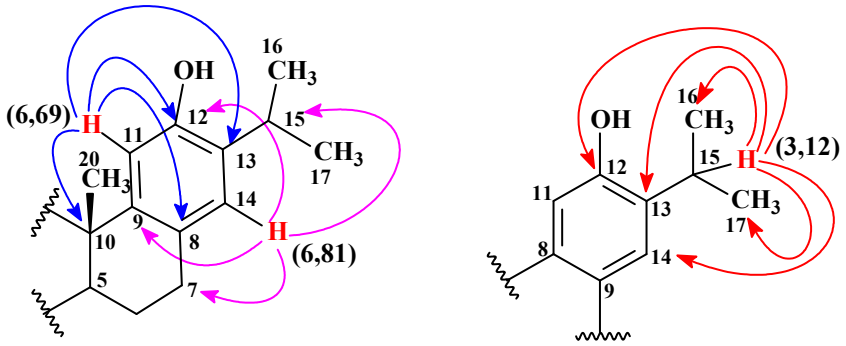
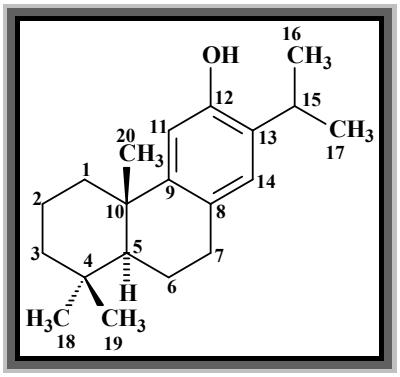


Figura 13 – Estrutura de HCRE-1.



A comparação dos dados espectrais de RMN de ^{1}H e ^{13}C de HCRE-1 com os dados apresentados por MARCOS *et al.* (2010) (Tabela 7, p. 136), permitiu verificar que os dados estavam compatíveis com o diterpeno abietano 12-hidroxi-8,11,13-abietatrieno, conhecido como ferruginol. Segundo MARCOS *et al.* (2010), observaram-se algumas diferenças nos sinais referentes aos hidrogênios dos carbonos metilênicos e metínicos, porém de acordo com CARVALHO, BAPTISTELLA e IMAMURA (2008) (Tabela 7, p. 136), foram observados todos os deslocamentos químicos dos hidrogênios metilênicos e metínicos compatíveis com a estrutura proposta, mas verificou-se uma possível troca nos valores de deslocamentos químicos dos hidrogênios do anel benzênico do C-11 e C-14, e dos hidrogênios dos carbonos metílicos C-18 e C-20.

O ferruginol foi isolado anteriormente de *Salvia digitaloides* (Lamiaceae) (XU *et al*. 2010) e *Hyptis rhomboides* (Lamiaceae) (LIN *et al*. 1993). Recentemente foi descoberto que o (+)-ferruginol tem uma potente atividade gastroprotetora em animais (ESPINOZA *et al*. (2008) *apud* MARCOS *et al*. 2010).

Tabela 7 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-1.

	HSQC		HMBC	MARCOS *et al.* (2010) (200 MHz, $CDCl_3$)		CARVALHO, BAPTISTELLA e IMAMURA (2008) ($CDCl_3$, 300 MHz)	
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), nº H]**	**$^{2}J_{CH}$, $^{3}J_{CH}$**	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz)]**	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz)]**
1*α* 1*β*	39,1	1,38 (m, 1H); 2,18 (m, 1H)	H-20	38,6	-	38,8	1,40 (m); 2,18 (dl, 12,5)
2*α* 2*β*	19,6	1,74 (m, 1H); 1,58 (m, 1H)	-	19,0	-	19,3	1,76 (m); 1,40 (m)
3*α* 3*β*	42,0	1,20 (m, 1H); 1,48 (m, 1H)	H-19; H-18	41,4	-	41,7	1,59 (m); 2,81 (m)
4	33,7	-	H-19; H-18	33,1	-	33,4	-
5	50,6	1,33 (dd, 12,5; 2,0, 1H)	H-7; H-6a/b; H-20; H-19; H-18	50,1	-	50,3	1,59 (m)
6*α* 6*β*	19,5	1,87 (m, 1H); 1,68 (m, 1H)	H-7	18,9	-	19,2	1,59 (m)
7*α* 7*β*	30,0	2,87 (dd, 16,4; 7,0, 1H); 2,78 (dd, 12,5; 7,0, 1H);	H-14; H-6a/b	29,5	2,79 (m); 2,84;	29,7	2,81 (m); 1,60 (m)
8	127,5	-	H-11; H-7a/b; H-6a	127,0	-	127,2	-
9	148,9	-	H-14; H-7; H-20	148,4	-	148,6	-
10	37,8	-	H-11; H-6a/b; H-20	37,2	-	37,5	-
11	111,2	6,64 (s, 1H)	-	110,7	6,63 (s)	110,9	6,84 (s)
12	150,9	-	H-14; H-11; H-15	150,4	-	150,7	-
13	131,6	-	H-11; H-15	131,1	-	131,4	-
14	126,9	6,84 (s, 1H)	H-15	126,3	6,83(s)	126,6	6,64 (s)
15	27,1	3,12 (sept, 7,0, 1H)	H-14	26,5	3,16 (sept, 6,5)	26,8	3,13 (sept, 7,0)
16	22,8	1,24 (d, 7,0, 3H)	H-15; H-16	22,3	1,24 (d, 6,5)	22,5	1,24 (d, 7,0)
17	23,0	1,25 (d, 7,0, 3H)	H-16; H-15	21,3	1,21 (d, 6,5)	22,7	1,26 (d, 7,0)
18	33,5	0,95 (s, 3H)	H-19	33,0	0,91 (s)	33,3	1,19 (s)
19	21,8	0,93 (s, 3H)	H-18	22,5	0,93 (s)	21,6	0,93(s)
20	25,0	1,18 (s, 3H)	-	24,5	1,17 (s)	24,8	0,96 (s)
OH	-	-	-	-	4,48 (s)		4,79 (s)

Figura 14 – Espectro de IV-TF de HCRE-1.

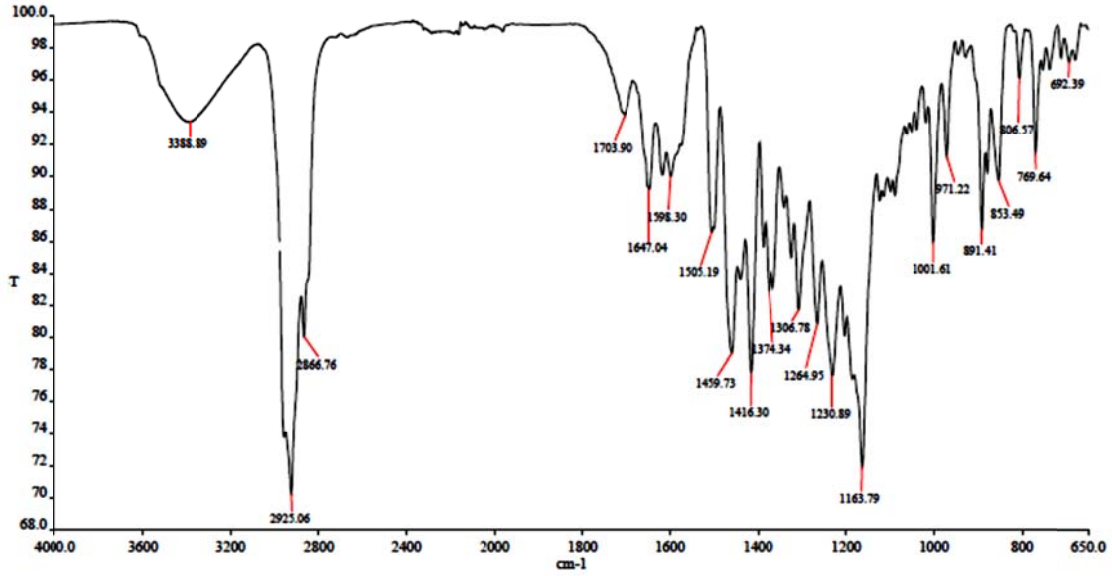


Figura 15 – Espectro de EMAR-APCI (modo positivo) de HCRE-1.

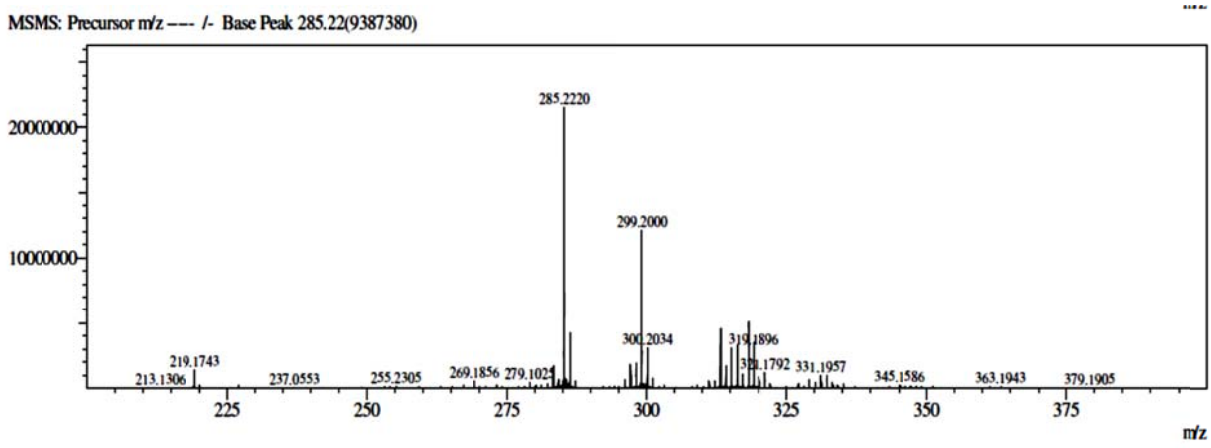


Figura 16 – Espectro de RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) de HCRE-1.

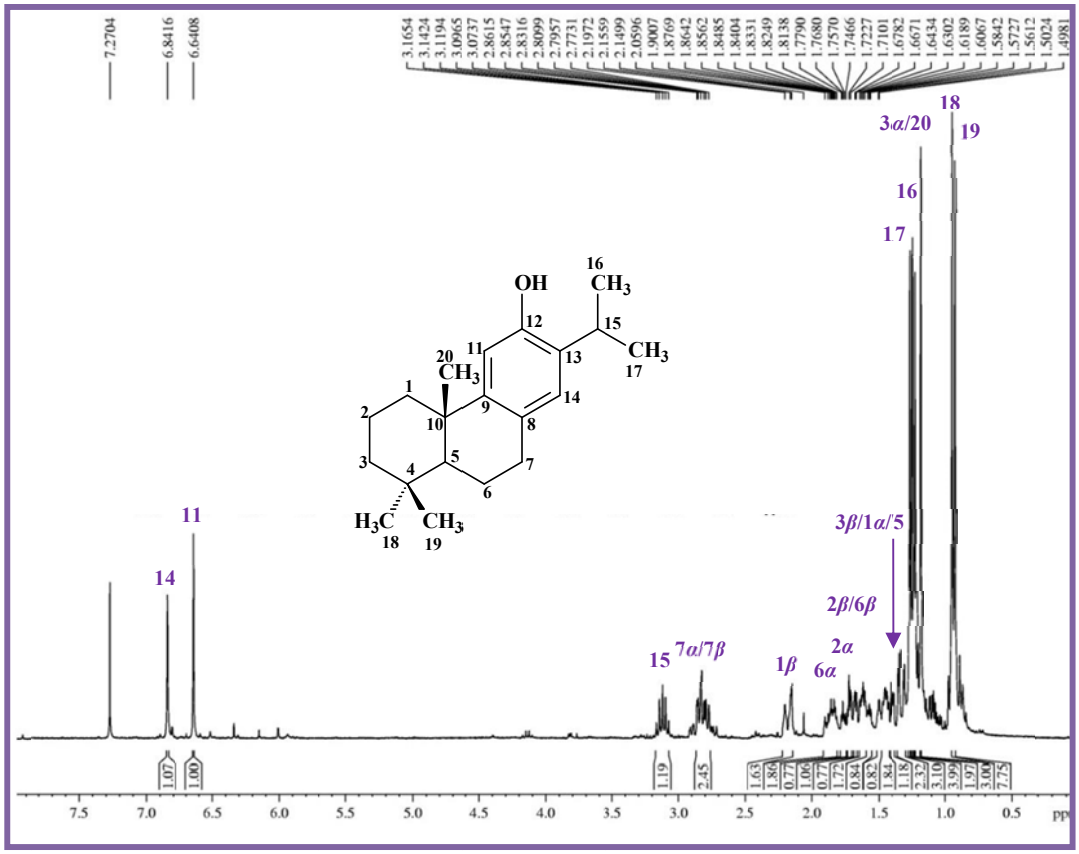


Figura 17 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) de HCRE-1.

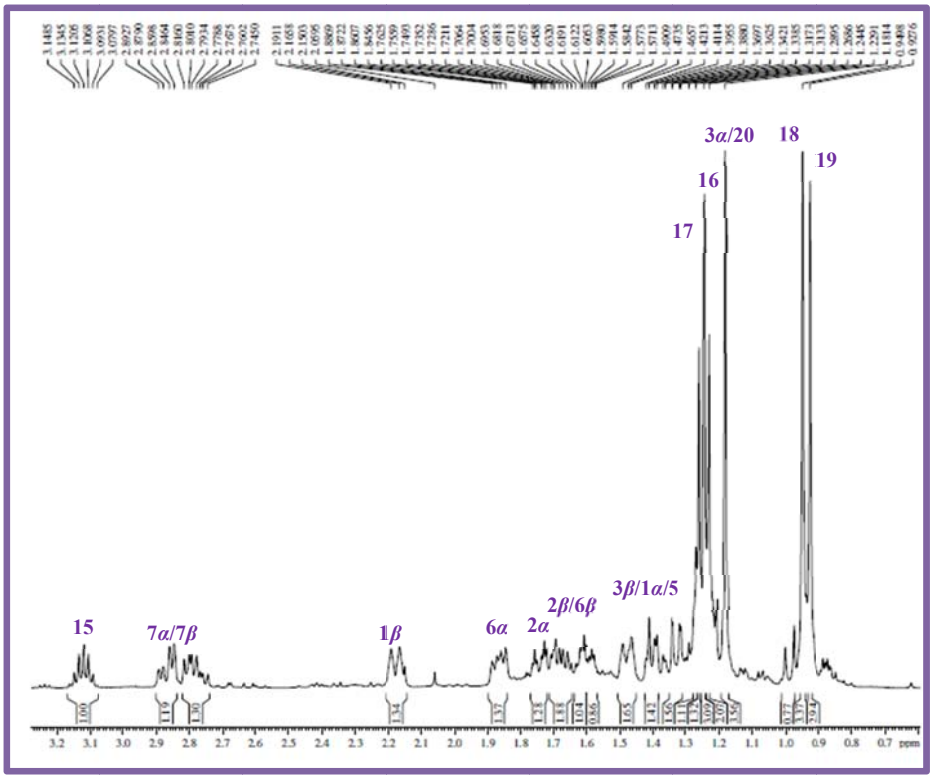


Figura 18 – Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) de HCRE-1.

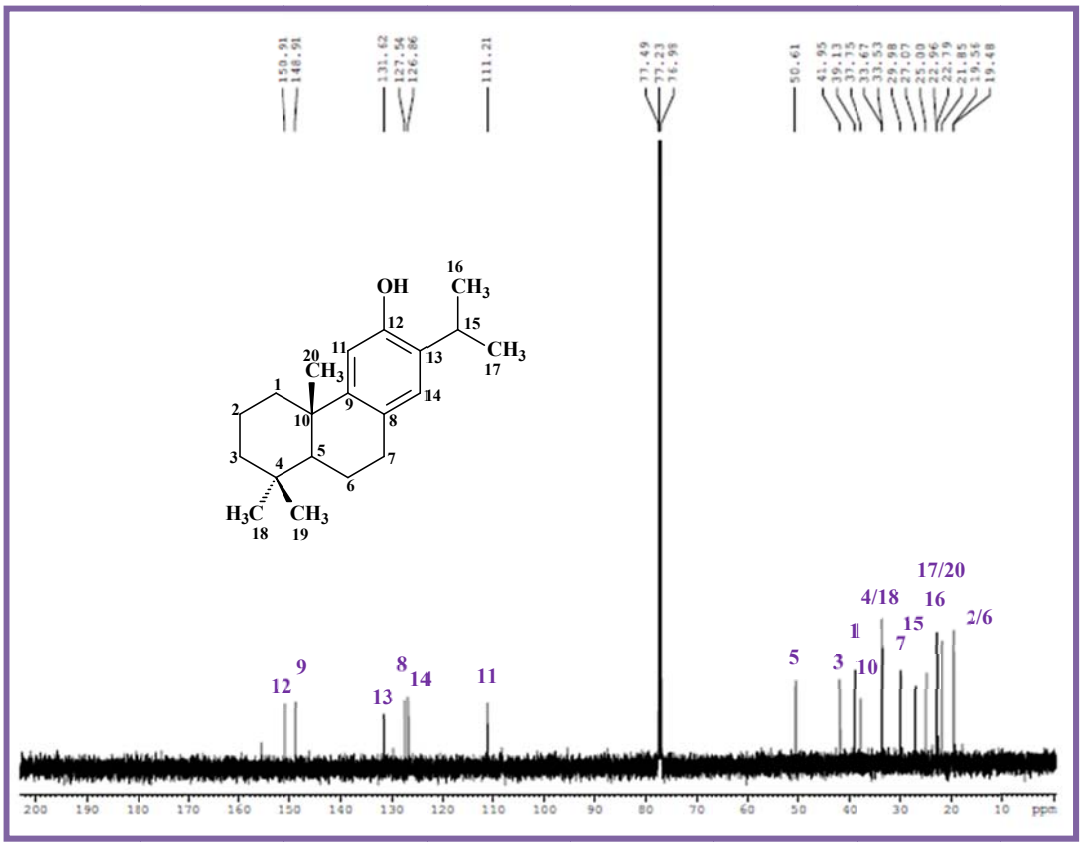
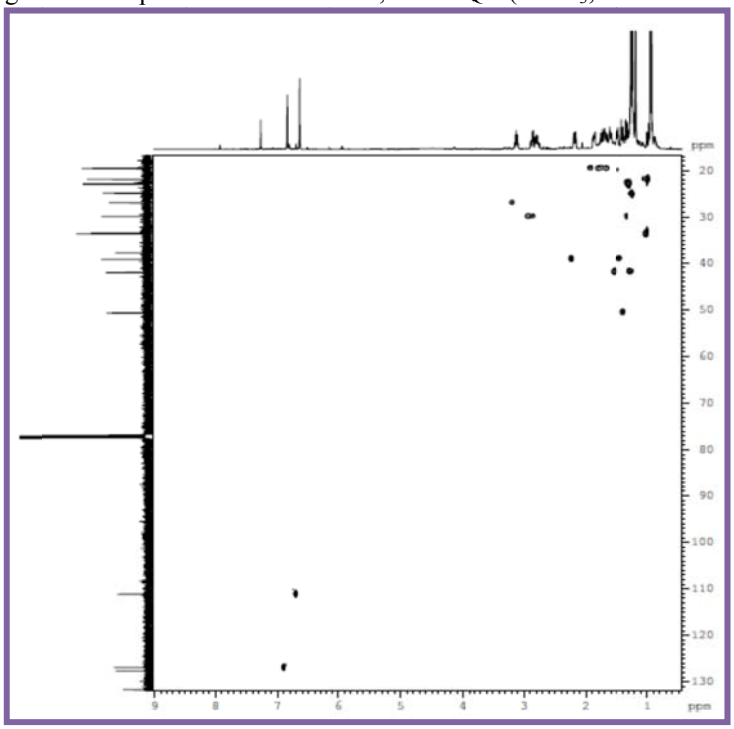


Figura 19 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-1.



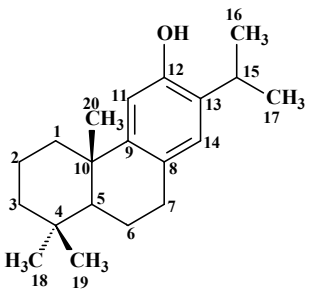
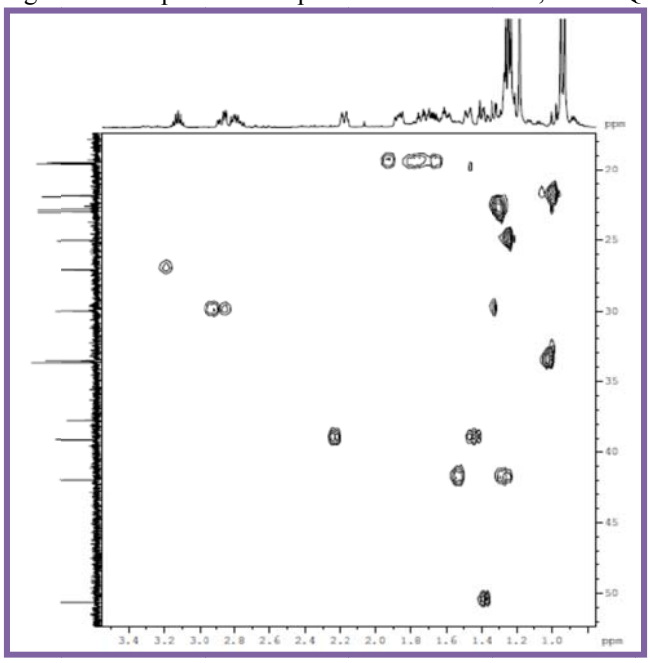


Figura 20 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-1.



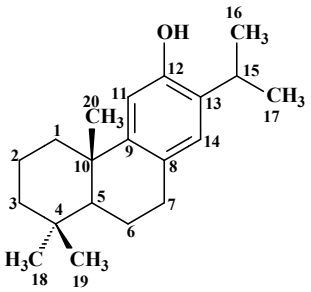
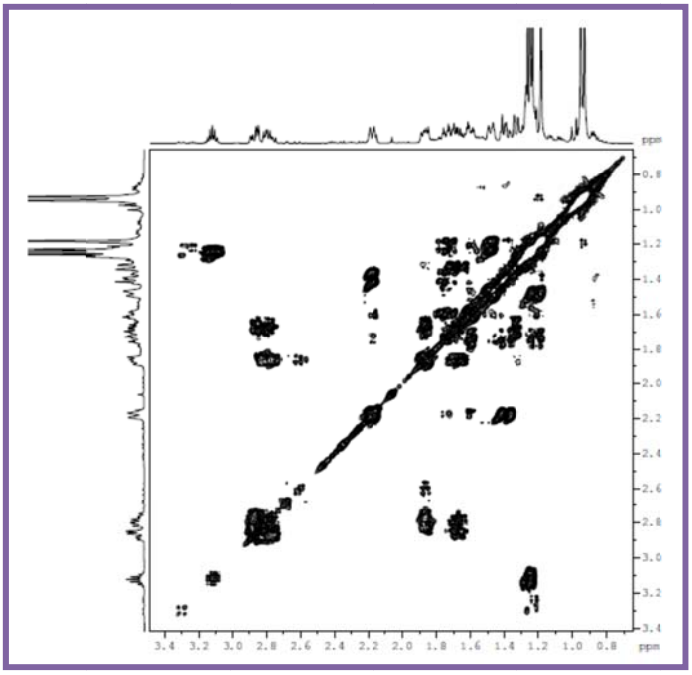


Figura 21 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCRE-1.



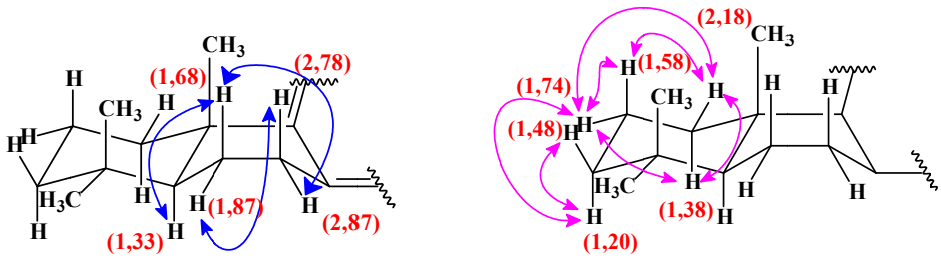
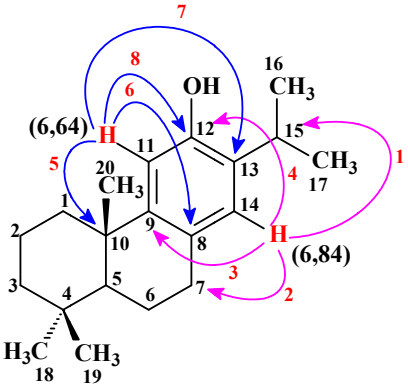


Figura 22 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-1.



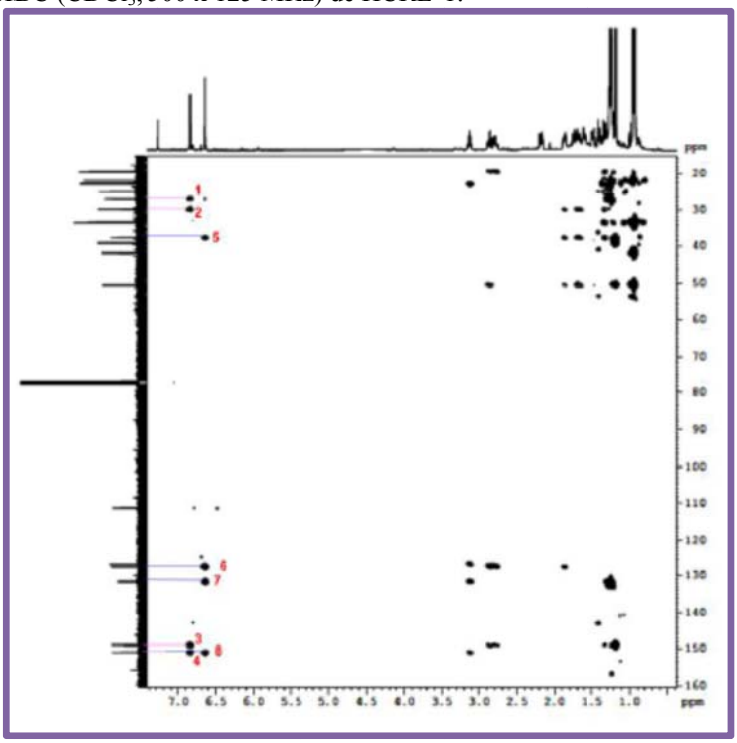
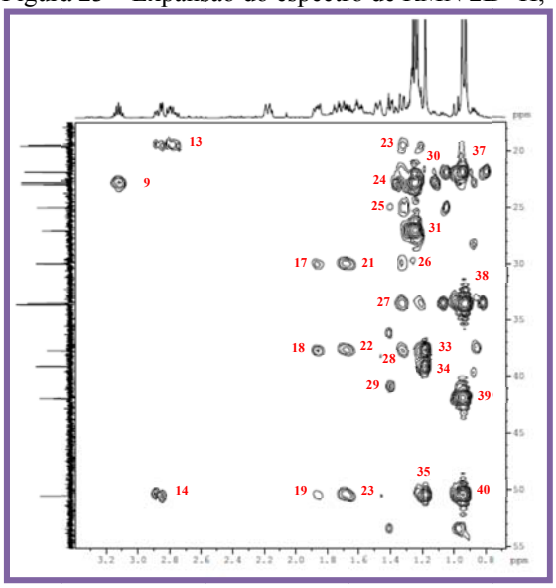
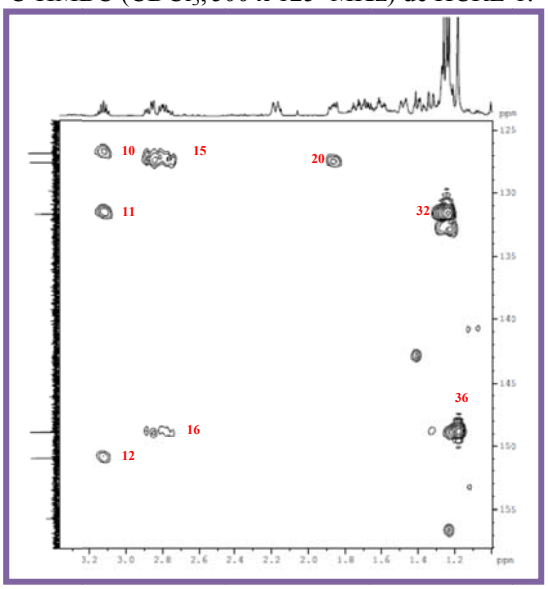
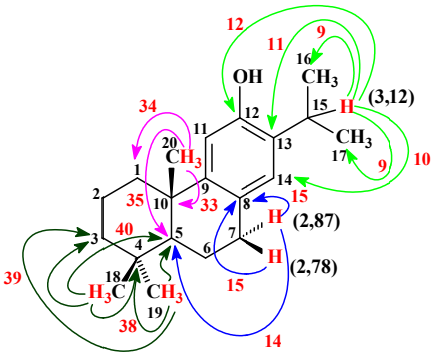


Figura 23 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-1.







2.1.2. Determinação estrutural de HCRE-2

O fracionamento cromatográfico de HCrRE-D-(4), incluindo CLAE (ver experimental, item. 4.5.4.2., p. 348), levou a obtenção de HCRE-2, um sólido cristalino, ponto de fusão 283,4-285,4°C e $[\alpha]_D^{20}$ + 26,09º (c 0,11, $CHCl_3$).

O espectro de IV (Figura 27, p 146) exibiu bandas semelhantes às de HCRE-1, onde foram observadas bandas de deformação axial da ligação O-H em 3373 cm^{-1}, provavelmente de álcoois e/ou fenóis, C-H de anel benzênico (3109 cm^{-1}) e H- Csp^3 (2929 e 2854 cm^{-1}) e bandas esqueletais (1599, 1585 e 1567 cm^{-1}). A diferença observada no espectro de IV para este composto em relação ao composto anterior foi uma absorção de intensidade média em 1639 cm^{-1} característica de deformação axial da ligação C=O de carbonila de cetona conjugada com anel benzênico.

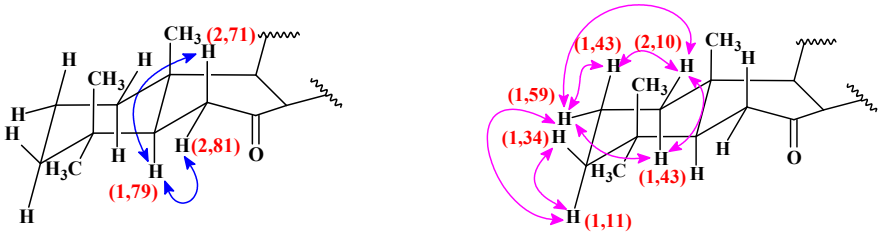
O espectro de massa de alta resolução (EMAR-APCI) de HCRE-2 (Figura 28, p. 146) forneceu o pico da molécula desprotonada $[M-H]^-$ (modo negativo) em *m/z* 299,2016 (calculado para $C_{20}H_{27}O_2$ *m/z* 299,2011), e também o pico da molécula protonada $[M+H]^+$ (modo positivo) em *m/z* 301,2153 (calculado para $C_{20}H_{29}O_2$ *m/z* 301,2167), permitindo propor a fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_2$, tornando possível a atribuição de um IDH igual a sete, uma unidade maior que a de HCRE-1, ratificando a presença da carbonila.

O espectro de RMN de ^{13}C CPD [125 MHz, Pyr-d_5] (Figura 31 e 32, p. 148), revelou 20 linhas espectrais, onde a principal diferença observada para HCRE-2 em relação à HCRE-1 foi o sinal em δ_C 197,6 (C-7), possivelmente de uma carbonila de cetona conjugada com o anel benzênico. O espectro ainda mostrou quatro carbonos metilênicos, um a menos que em HCRE-1, concluindo então que um carbono metilênico foi substituído por uma carbonila em HCRE-2 (Tabela 8, p. 145). A comparação dos espectros de RMN de ^{13}C CPD e DEPT 135º (Figura 31 e 32, p. 148), permitiu visualizar a natureza tetrasubstituída do anel aromático, similarmente a HCRE-1, onde foram observados seis carbonos do anel benzênico em δ_C 124,2 (C-8); 156,9 (C-9); 110,5 (C-11); 162,0 (C-12); 134,4 (C-13); 126,9 (C-14).

No espectro de RMN de ^1H [500 MHz, Pyr-d_5] (Figura 29 e 30, p. 147) foram observados dois simpletos mais desprotegidos em δ_H 8,42 (s, H-14) e 7,16 (s, H-11), característicos de hidrogênios do anel benzênico "para" posicionados, provavelmente, mais desprotegidos, devido o efeito anisotrópico da carbonila cetônica, conjugada com o anel benzênico.

Foram também observados sinais característicos do grupo isopropílico ligado ao anel benzênico em δ_H 1,38 (d, J = 7,2 Hz, Me-16); δ_H 1,39 (d, J = 7,2 Hz, Me-17) e δ_H 3,64 (sept, J = 7,2 Hz, H-15), confirmados pelas acoplamentos observados no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY (Figura 33 e 34, p. 149). E ainda, foram observados os mesmos acoplamentos de HCRE-1, dos hidrogênios pertencentes a carbonos metilênicos e metínicos do sistema decalina (Figura 24).

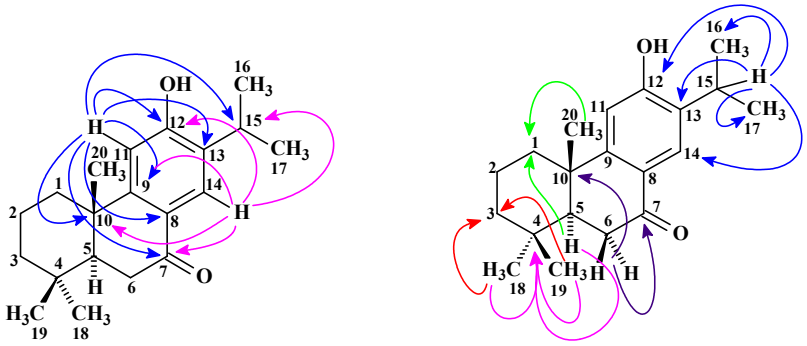
Figura 24 – Subestruturas de HCRE-2, mostrando os deslocamentos químicos de RMN de ^{1}H e o acoplamento escalar entre eles, observados no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY (setas duplas).



Foram observados também no espectro RMN de ^{1}H de HCRE-2 sinais mais desprotegidos em δ_H 2,81 (dd, J = 17,8; 3,8 Hz, H-6α) e δ_H 2,71 (dd, 1H, J = 17,8; 13,0 Hz, H-6β), os quais foram atribuídos ao carbono metilênico em C-6. A desproteção observada nos hidrogênios em C-6 foi associada à vizinhança com a carbonila, localizada provavelmente em C-7, causando efeito anisotrópico nestes núcleos.

Os espectros de RMN bidimensionais permitiram confirmar a estrutura do composto. No espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC (Figura 35 e 36, p. 150) foi possível correlacionar todos os sinais de hidrogênios aos seus respectivos sinais de carbonos inequivocamente, como observado na Tabela 8, p. 145. Então a estrutura de HCRE-2 foi proposta como observada na Figura 26. O espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC (Figura 37 e 38, p. 151), confirmou que a hidroxila encontrava-se em C-12 e que a carbonila encontrava-se em C-7, conjugada com o anel aromático, através das correlações entre o hidrogênio em δ_H 7,16 (H-11) com os carbonos em δ_C 27,6 (C-15), 38,4 (C-10), 124,2 (C-8), 156,9 (C-9), 162,0 (C-12), 134,4 (C-13) e 197,6 (C-7) e do hidrogênio em δ_H 8,42 (C-14) com os carbonos C-7, C-10, C-9, C-12 e C-15 (Figura 25, p. 144). Além dessas correlações observaram-se também as correlações dos hidrogênios do carbono metilênico (H-6) com os carbonos em δ_C 197,6 (C-7) e 38,4 (C-10). Ainda foi possível verificar outros acoplamentos de hidrogênios metínicos e metílicos do sistema *trans*-decalina (Figura 25, p. 144).

Figura 25 – Estruturas mostrando as principais correlações à longa distância (^2J, ^3J) observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC de HCRE-2.



A análise dos dados discutidos, bem como a comparação com os dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C registrados para HCRE-1, e aqueles obtidos de acordo com Bajpai e Kang (2011) para o composto (Tabela 8, p. 145), possibilitou identificar HCRE-2 como sendo o diterpeno abietano 12-hidroxi-8,11,13-abietatrien-7-ona, conhecido como sugiol com p.f. 282-284°C e $[\alpha]_D^{20}$ + 15,3º (c 0,3, $CHCl_3$) de acordo com MARCOS *et al*. (2010). Esta substância foi isolada anteriormente como um dos principais compostos extraídos do caule de *Cupressus goveniana* var. *abramasiana* (Cupressaceae) (JOLAD *et al.* 1984) e de *Hyptis rhomboides* (Lamiaceae) (LIN *et al*. 1993). De acordo com relatos na literatura o (+)-sugiol apresenta propriedades antiinflamatórias, antitumoral, antioxidante e antimicrobiana (MARCOS *et al.* 2010 e BAJPAI; KANG, 2011).

Figura 26 – Estrutura de HCRE-2

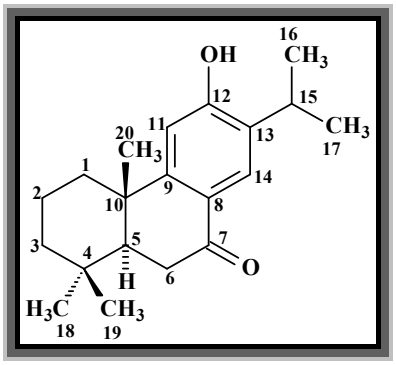


Tabela 8 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C (Pyr-d_5, 500 x 125 MHz) de HCRE-2.

	HSQC		HMBC	BAJPAI e KANG (2011) (250 MHz, Pyr-d_5)	
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**$^{2}J_{CH}$, $^{3}J_{CH}$**	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**
1*α* 1*β*	38,3	1,43 (m, 1H); 2,10 (dl,13,0 Hz, 1H)	H-5; H-20	38,4	- 2,05 (dl, 11,9 Hz, 1H)
2*α* 2*β*	19,5	1,59 (m, 1H); 1,43 (m, 1H)		19,4	1,52 (m, 1H); 1,40 (m, 1H)
3*α* 3*β*	41,9	1,11 (m, 1H); 1,34 (m, 1H)	H-19; H-18	41,7	1,02 -1,40 (m, 2H)
4	33,6	-	H-5; H-19; H-18	33,5	-
5	50,1	1,79 (dd, 13,0; 3,8 Hz, 1H)	H-6a; H-6b; H-20; H-19; H-18	50,0	1,71 (dd, 12,9; 8,1 Hz, 1H)
6*α* 6*β*	36,7	2,81 (dd, 17,8; 3,8 Hz, 1H); 2,71 (dd, 17,8; 13,0 Hz, 1H);		36,7	2,81 (m, 1H); 2,61 (m, 1H)
7	197,6	-	H6a; H6b	197,6	-
8	124,2	-	H-11	123,0	-
9	156,9	-	H-14; H-20	156,9	-
10	38,4	-	H-6a; H-6b; H-5; H-20	38,2	-
11	110,5	7,16 (s, 1H)		110,4	7,16 (s, 1H)
12	162,0	-	H-14; H-11; H-15	162,0	-
13	134,4	-	H-15; H-17; H-16	134,3	-
14	126,9	8,42 (s, 1H)	H-11; H-15	126,8	8,39 (s, 1H)
15	27,6	3,64 (sept, 7,2 Hz, 1H)		27,5	3,59 (m, 1H)
16	23,2	1,38 (d, 7,2 Hz, 3H)	H-15; H-17	23,1	1,35 (d, 6,8 Hz, 3H)
17	23,0	1,39 (d, 7,2 Hz, 3H)	H-15; H-16	22,9	1,33 (d, 6,8 Hz, 3H)
18	32,9	0,84 (s, 3H)	H-19	32,8	0,79 (s, 3H)
19	21,7	0,88 (s, 3H)	H-5; H-18	21,6	0,83 (s, 3H)
20	23,7	1,16 (s, 3H)	H-5; H-17; H-16	23,6	1,11 (s, 3H)

Figura 27 – Espectro de IV-TF de HCRE-2

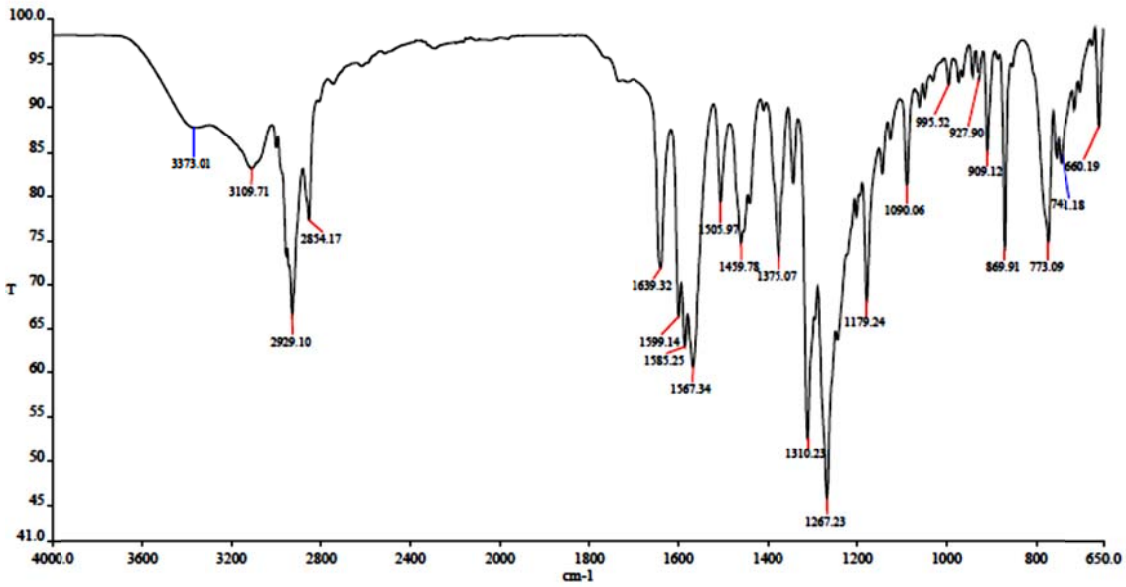


Figura 28 – Espectros de EMAR-APCI no modo positivo (**A**) e modo negativo (**B**) de HCRE-2.

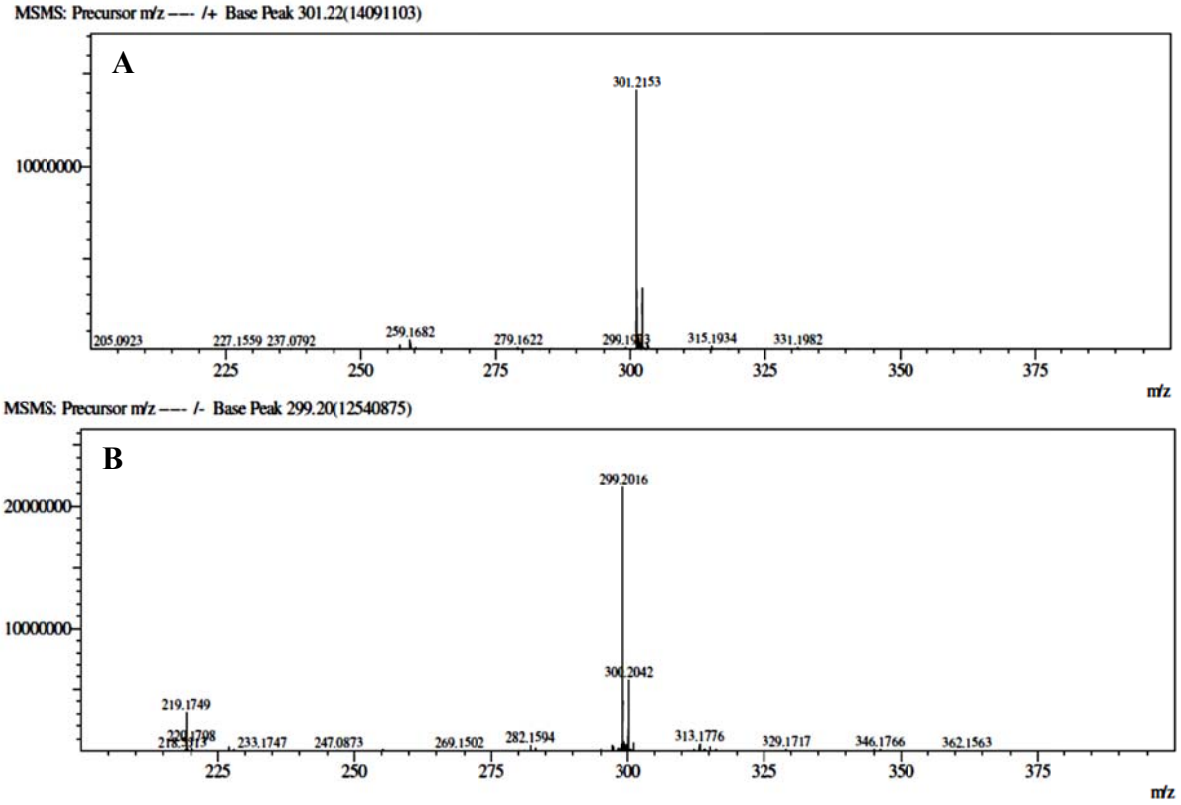


Figura 29 – Espectro de RMN de ^{1}H (Pyr-d_5, 500 MHz) de HCRE-2.

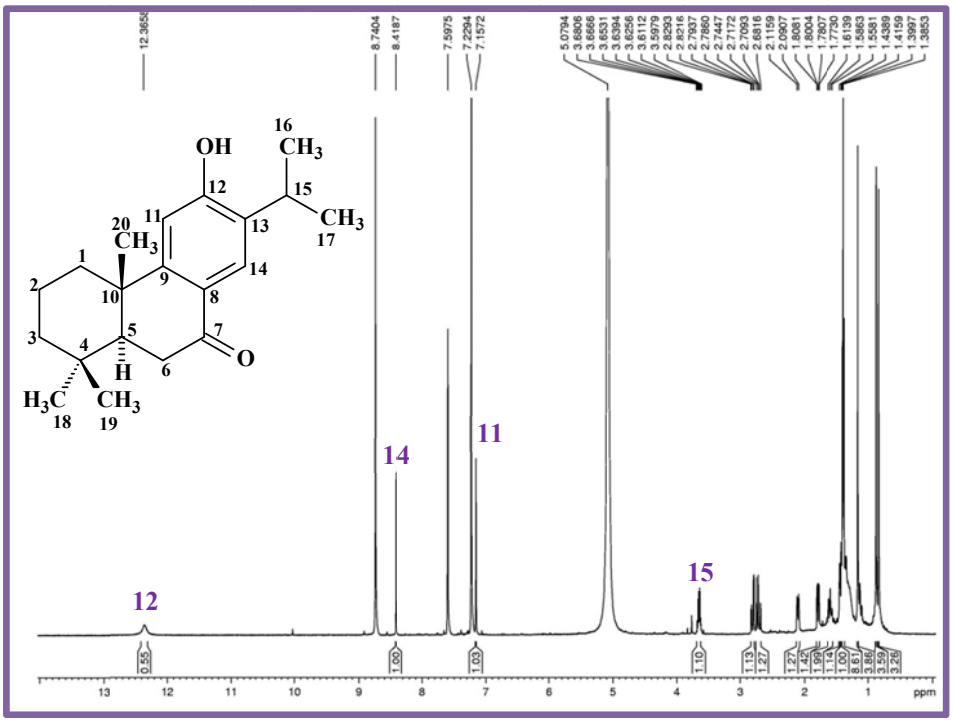


Figura 30 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H (Pyr-d_5, 500 MHz) de HCRE-2.

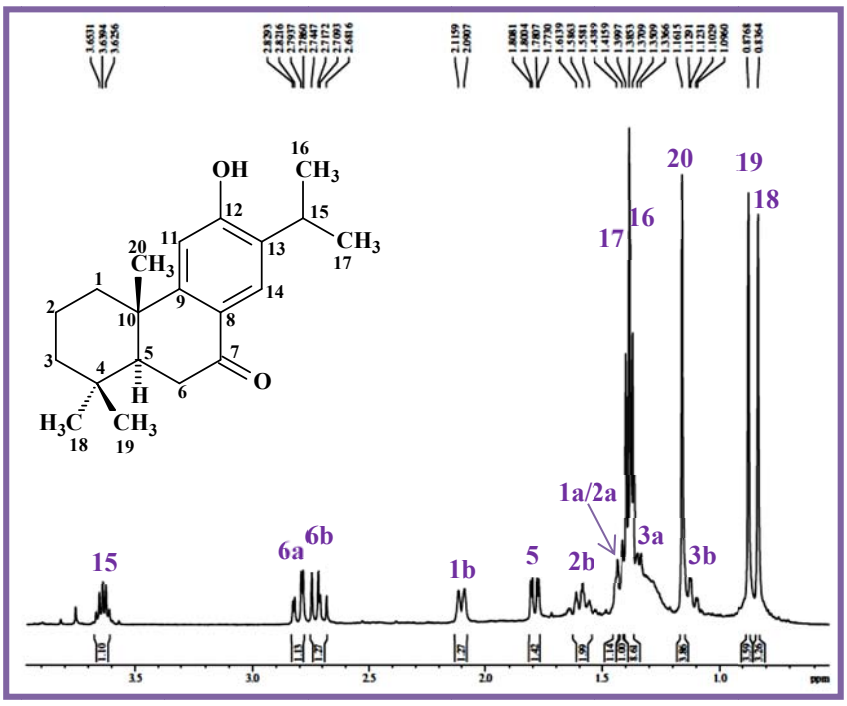


Figura 31 – Espectro de RMN de ^{13}C (Pyr-d_5, 125 MHz) CPD (**A**) e DEPT 135° (**B**) de HCRE-2.

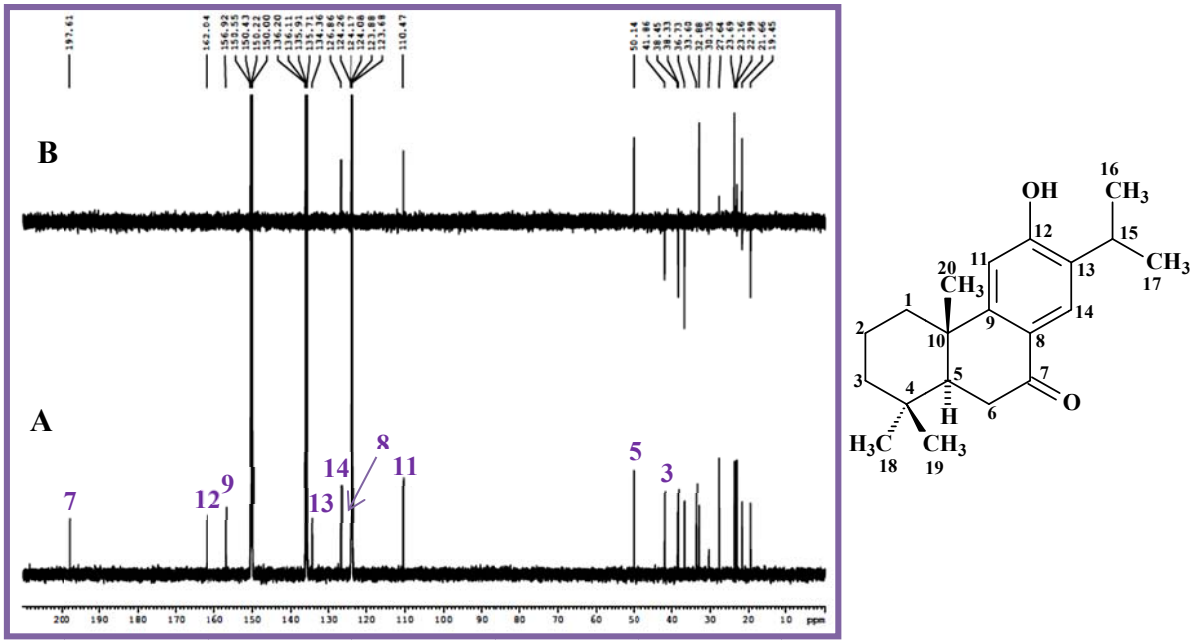


Figura 32 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (Pyr-d_5, 125 MHz) CPD (**A**) e DEPT 135° (**B**) de HCRE-2.

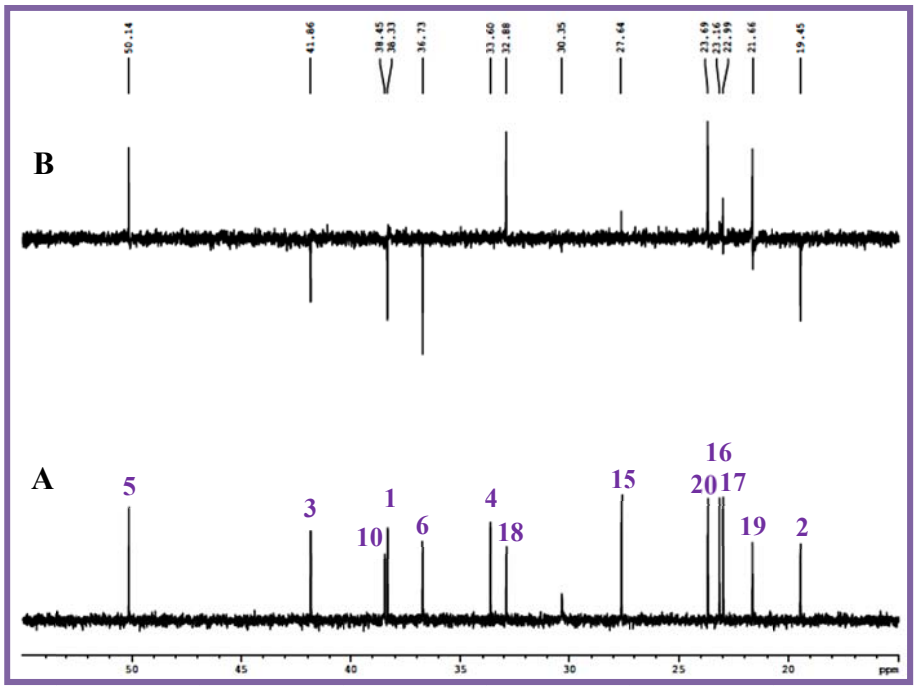


Figura 33 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY (Pyr-d_5, 500 x 500 MHz) de HCRE-2.

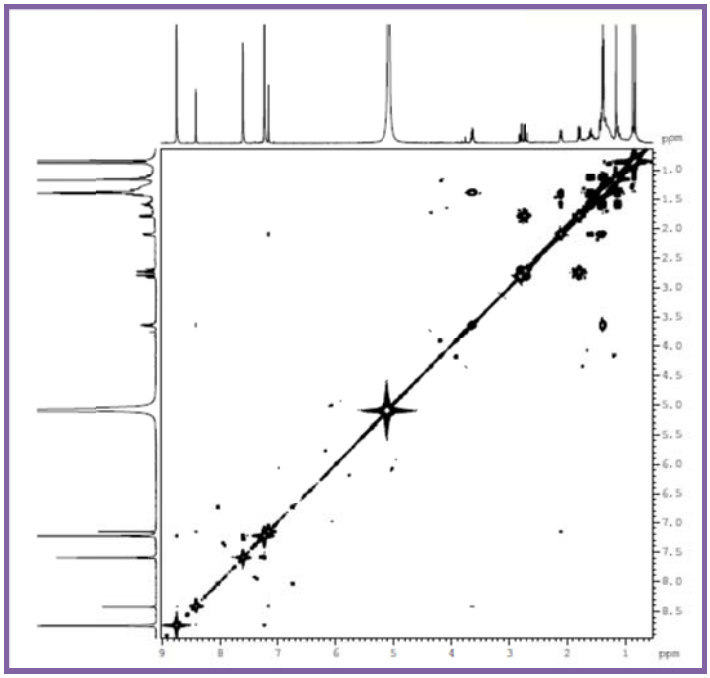
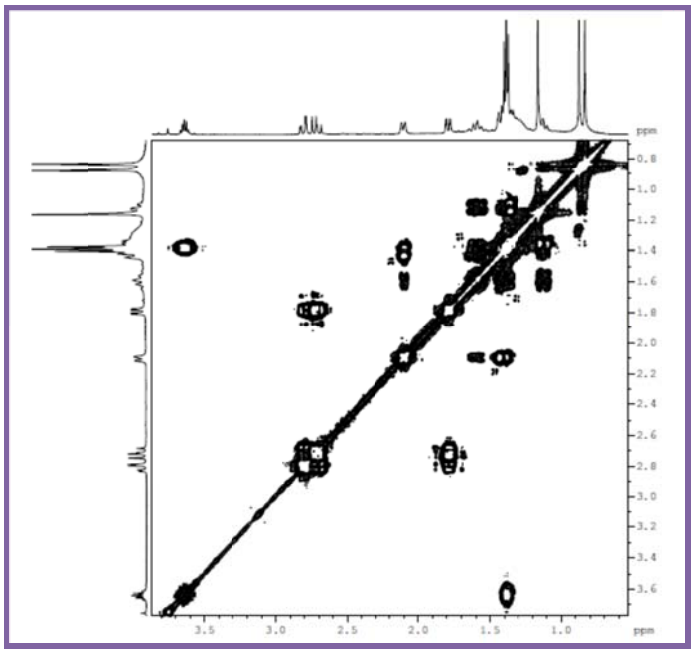
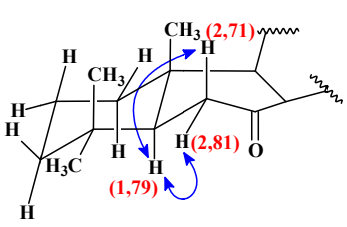


Figura 34 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY (Pyr-d_5, 500 x 500 MHz) de HCRE-2.





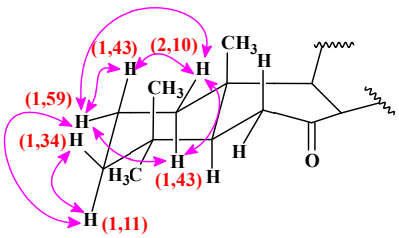


Figura 35 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC (Pyr-d_5, 500 x 125 MHz) de HCRE-2.

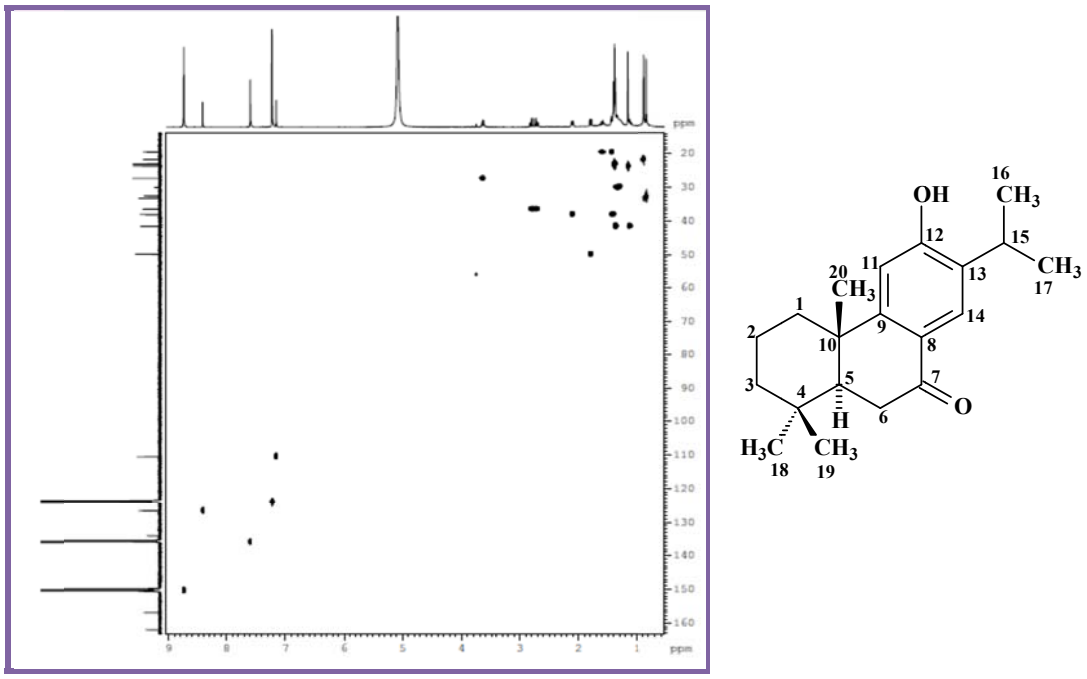


Figura 36 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC (Pyr-d_5, 500 x 125 MHz) de HCRE-2.

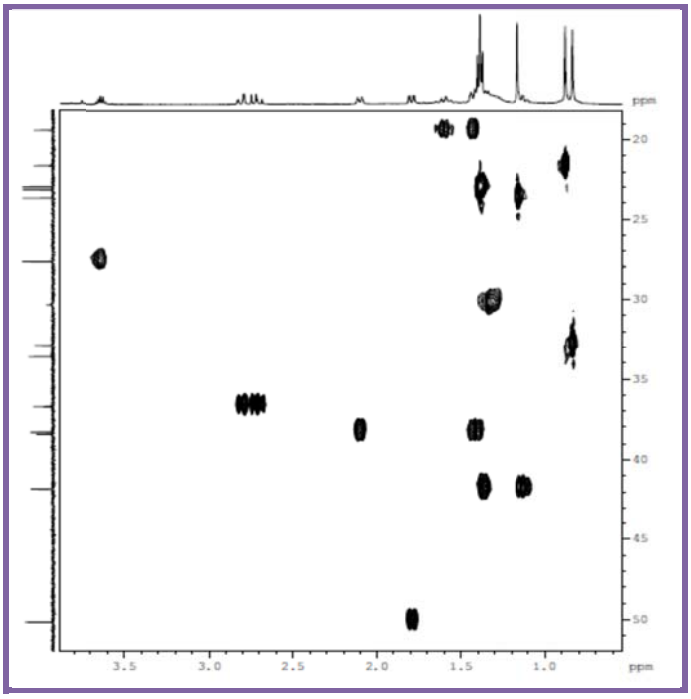


Figura 37 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (Pyr-d_5, 500 x 125 MHz) de HCRE-2.

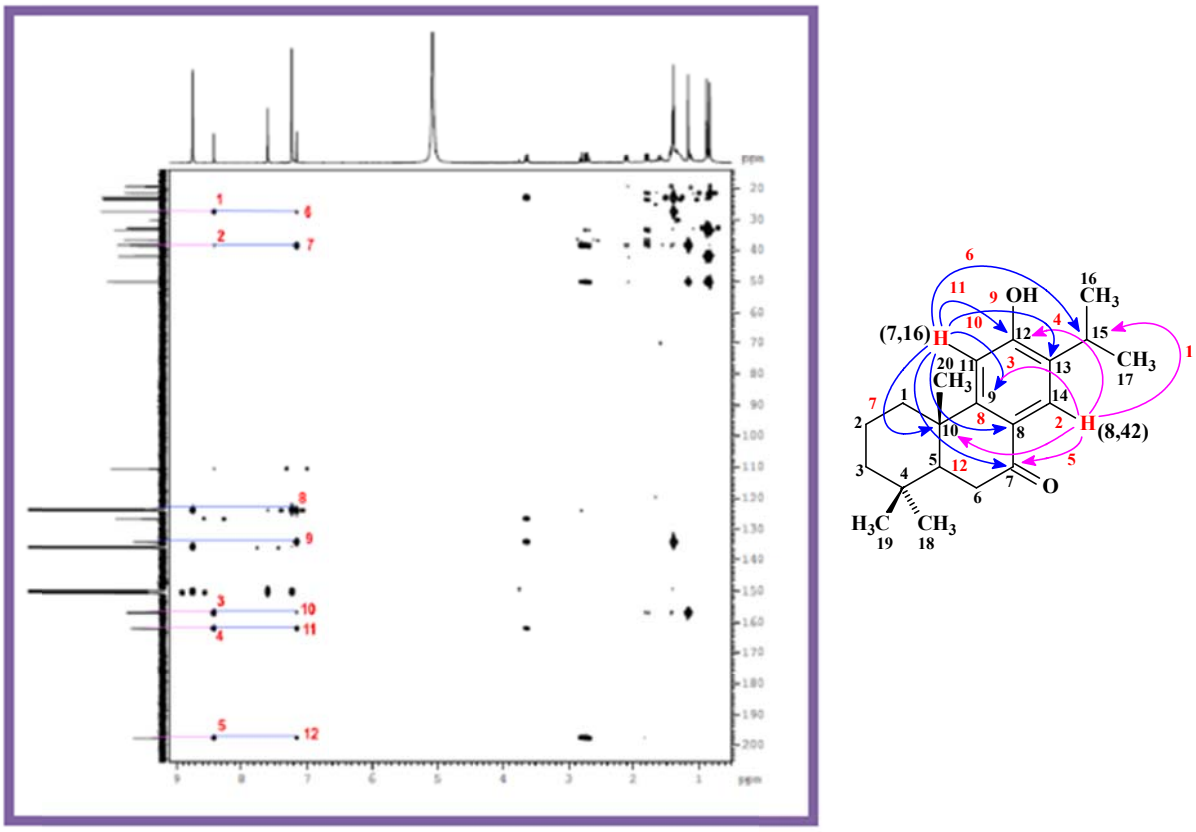
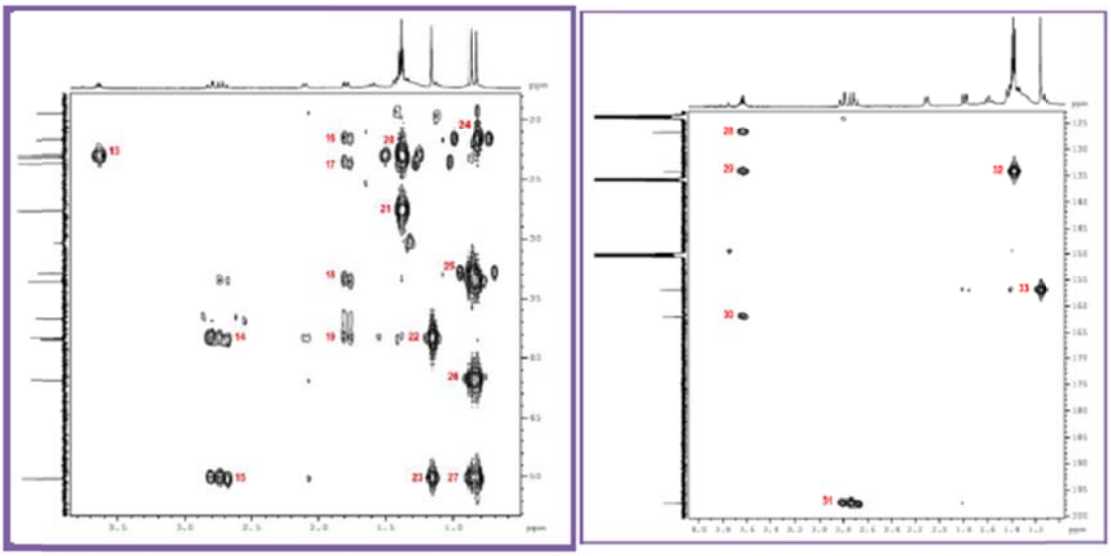


Figura 38 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (Pyr-d_5, 500 x 125 MHz) de HCRE-2.



2.1.3. Determinação estrutural de HCRE-3

Após tratamento cromatográfico da fração HCrRE-D-(8) e purificação por CLAE da fração HCrRE-D-(8)-(4), (ver experimental, item. 4.5.4.3, p. 348), obteve-se uma resina amarelada, denominada de HCRE-3, $[\alpha]_D^{20}$ +17,13° (c 0,0975, $CHCl_3$).

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) de HCRE-3 (Figura 41, p. 155) mostrou bandas semelhantes àquelas apresentadas nos compostos anteriores. Onde foram observadas bandas características de hidroxilas (3385 cm^{-1}), de H-Csp^3 (2927 e 2865 cm^{-1}) e bandas esqueletais do anel benzênico (1609 e 1564 cm^{-1}). As diferenças observadas no IV de HCRE-3 em relação à HCRE-2 foi que a banda de deformação axial da carbonila de cetona conjugada mostrou-se em frequência mais alta (1669 cm^{-1}) e também o aparecimento de bandas de deformação axial de C-O de fenóis e álcoois em 1254 e 1145 cm^{-1}, respectivamente e deformação angular da ligação C-O-H (1459 cm^{-1}), características de álcoois terciário.

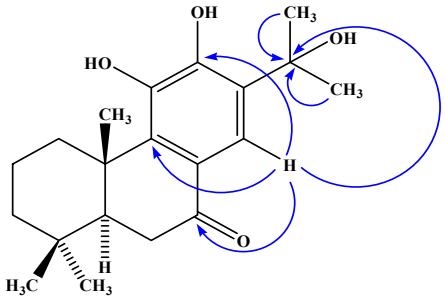
A fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_4$ foi determinado pelo EMAR-ESI de HCRE-6 (Figura 42, p. 155), baseado no pico da molécula protonada (modo positivo) em *m/z* 333,2062 $[M+H]^+$ (calc. para $C_{20}H_{29}O_4$ *m/z* 333,2065), onde foi possível atribuir um IDH igual a sete, o mesmo valor obtido no composto anterior.

O espectro de RMN de ^{13}C CPD [125 MHz, $CDCl_3$] (Figura 45, p. 157) mostrou 20 sinais. A comparação dos espectros de RMN de ^{13}C CPD (Figura 45, p. 157) e DEPT 135° (Figura 46, p. 157) permitiu observar que 11 dos 20 sinais eram de carbonos hidrogenados. Foram observados sinais característicos de uma carbonila de cetona conjugada (δ_C 199,4), seis do anel benzênico (δ_C 116,5-147,6), um carbono sp^3 não hidrogenado oxigenado (δ_C 76,9), e 12 carbonos sp^3 não funcionalizados (δ_C 18,1-50,5; dois quaternários, um metínico, quatro metilênicos e cinco metílicos) (Tabela 9, p. 154).

O espectro RMN de ^1H [500 MHz, $CDCl_3$] (Figura 43 e 44, p. 156) mostrou sinais característicos dos diterpenos isolados anteriormente. Foram observadas algumas diferenças como, cinco simpletos característicos de grupos metílicos todos ligados a carbonos não hidrogenados em δ_H 0,98 (Me-18), 0,95 (Me-19), 1,40 (Me-20), 1,70 (Me-16) e 1,68 (Me-17). O sinal em δ_H 7,49 (s, H-14) foi atribuído ao hidrogênio do anel benzênico pentasubstituído. Em adição, foi observado um par de duplo dupletos em δ_H 2,63 (dd, *J* 17,0, 2,8 Hz, H-6α) e 2,53 (dd, *J* 14,4, 17,0 Hz, H-6β), correspondente a um grupo metilênico acoplando com um metínico em δ_H 1,85 (dd, *J* 2,8, 14,4 Hz, H-5). A presença de uma hidroxila em C-15 foi

estabelecida pela análise do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC [500 x 125 MHz, $CDCl_3$] (Figura 50 e 51, p. 159 e 160), mostrando as correlações a longa-distância dos grupos metilas em δ_H 1,70 (Me-16) e 1,68 (Me-17) com o carbono oxigenado em δ_C 76,9 (C-15, ^{2}J). Além disso, o padrão de substituição do anel benzênico pentassubstituído foi confirmado pela correlação do hidrogênio benzênico em δ_H 7,49 (H-14) com o carbono oxigenado em δ_C 76,9 (C-15, ^{3}J), com os carbonos sp^2 em δ_C 147,6 (C-12, ^{3}J) e 139,4 (C-9, ^{3}J) e com o grupo carbonílico em δ_C 199,4 (C-7, ^{3}J) (Figura 39).

Figura 39 – Estrutura mostrando as principais correlações à longa distância (^{2}J, ^{3}J) observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC de HCRE-3.



Então, o composto HCRE-3 foi caracterizado como a 11,12,15-tri-hidroxi-8,11,13-abietatrien-7-ona (Figura 40), um diterpeno anteriormente sintetizado por KAWAZU; INABA; MITSUI (1967) durante a determinação estrutural da calicarpona, mas está sendo relatado pela primeira vez na literatura como um novo diterpeno abietano natural.

Figura 40 – Estrutura de HCRE-3

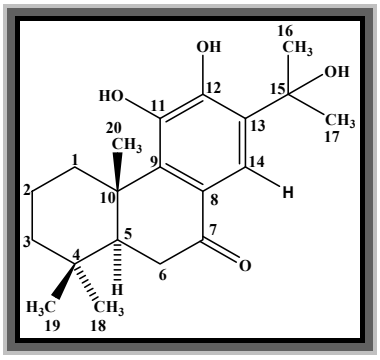


Tabela 9 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-3.

	HSQC		HMBC	
C	δ_C	δ_H **[mult., *J* (Hz), n° H]**	$^{2}J_{CH}$	$^{3}J_{CH}$
1*α*	36,4	1,44 (m, 1H);		H-20
1*β*		3,24 (dl, 13,5 Hz, 1H)		
2*α*	19,2	1,77 (td, 3,2; 6,4 Hz, 1H);		
2*β*		1,60 (m, 1H)		
3*α*	41,5	1,30 (m, 1H);		H-18; H-19
3*β*		1,50 (dl, 13,5 Hz, 1H)		
4	33,7	-	H-18; H-19	
5	50,5	1,85 (dd, 14,4, 2,8 Hz, 1H)	H-6	H-20
6*α*	35,8	2,63 (dd, 17,0; 2,8 Hz, 1H);		
6*β*		2,53 (dd, 14,4, 17,0 Hz, 1H)		
7	199,4	-	H-6	H-14
8	124,6	-		
9	139,4	-		H-14, OH-11; H-20
10	40,3	-	H-20	H-6
11	142,8	-	OH-11	
12	147,6	-		OH-11; H-14
13	128,6	-		H-16; H-17
14	116,5	7,49 (s, 1H)		
15	76,9	-	H-16; H-17	H-14
16	30,6	1,70 (s, 3H)		H-17
17	30,8	1,68 (s, 3H)		H-16
18	21,8	0,98 (s, 3H)		H-19; H-5
19	33,4	0,95 (s, 3H)		H-18
20	18,1	1,40 (s, 3H)		H-5
OH-11		6,09 (s)		
OH-12		9,86 (s)		

Figura 41 – Espectro de IV-TF de HCRE-3

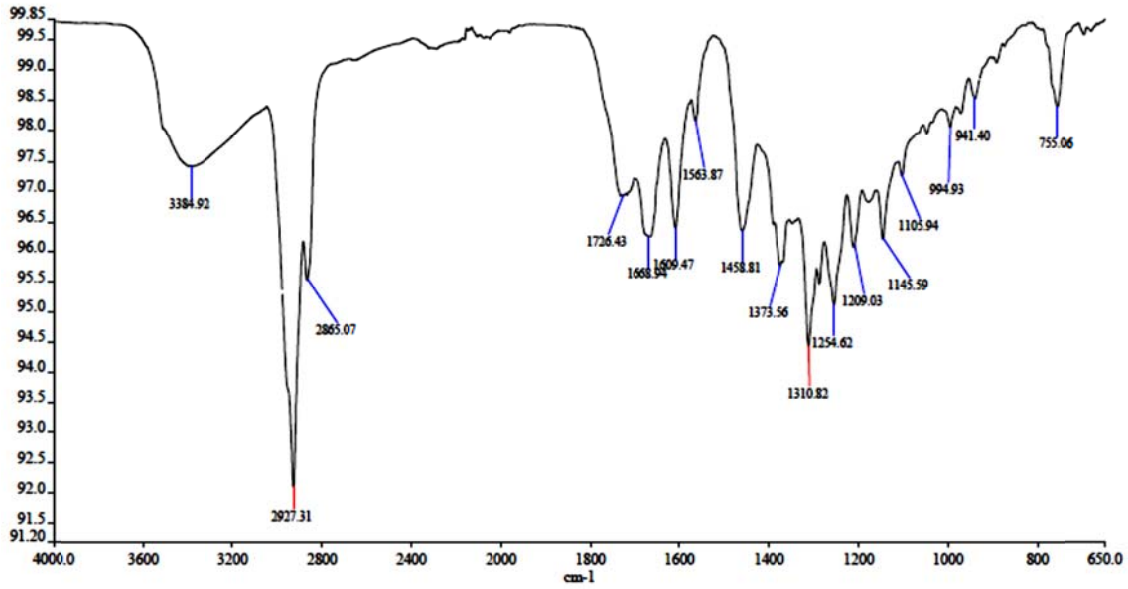


Figura 42 – Espectro de EMAR-ESI (modo positivo) de HCRE-3.

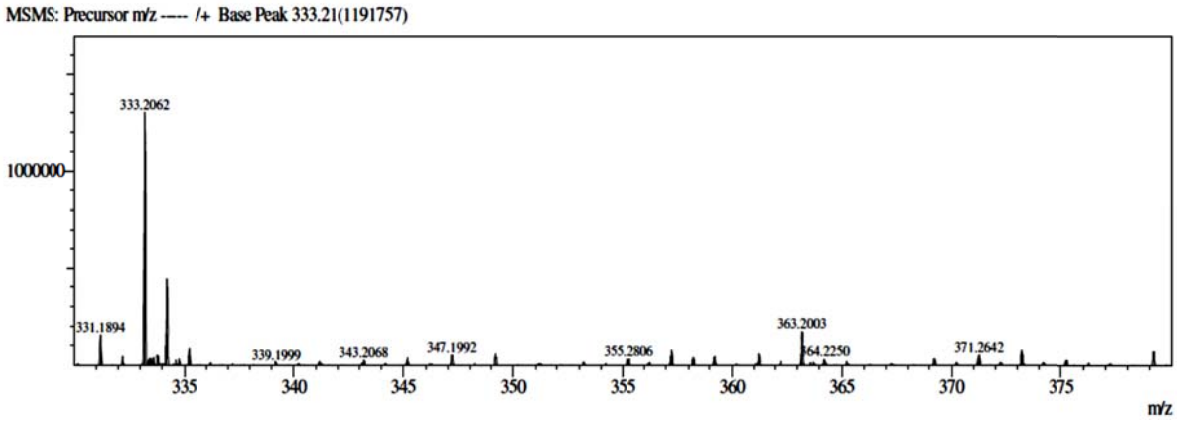


Figura 43 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCRE-3.

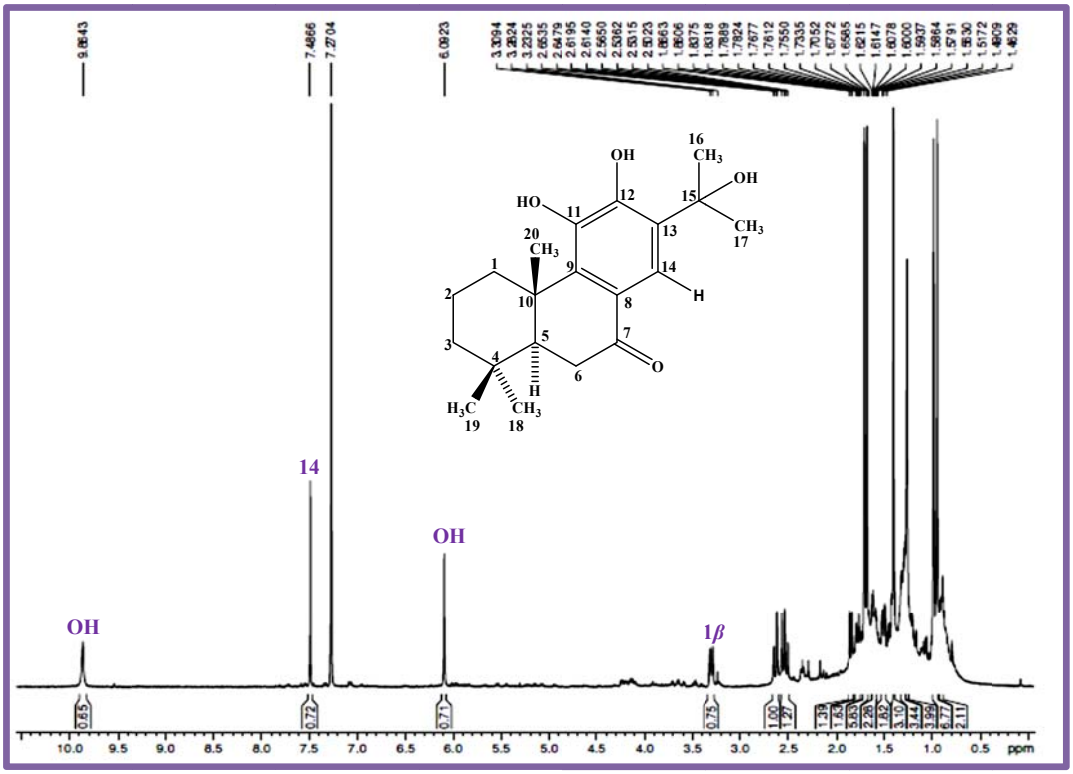


Figura 44 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCRE-3.

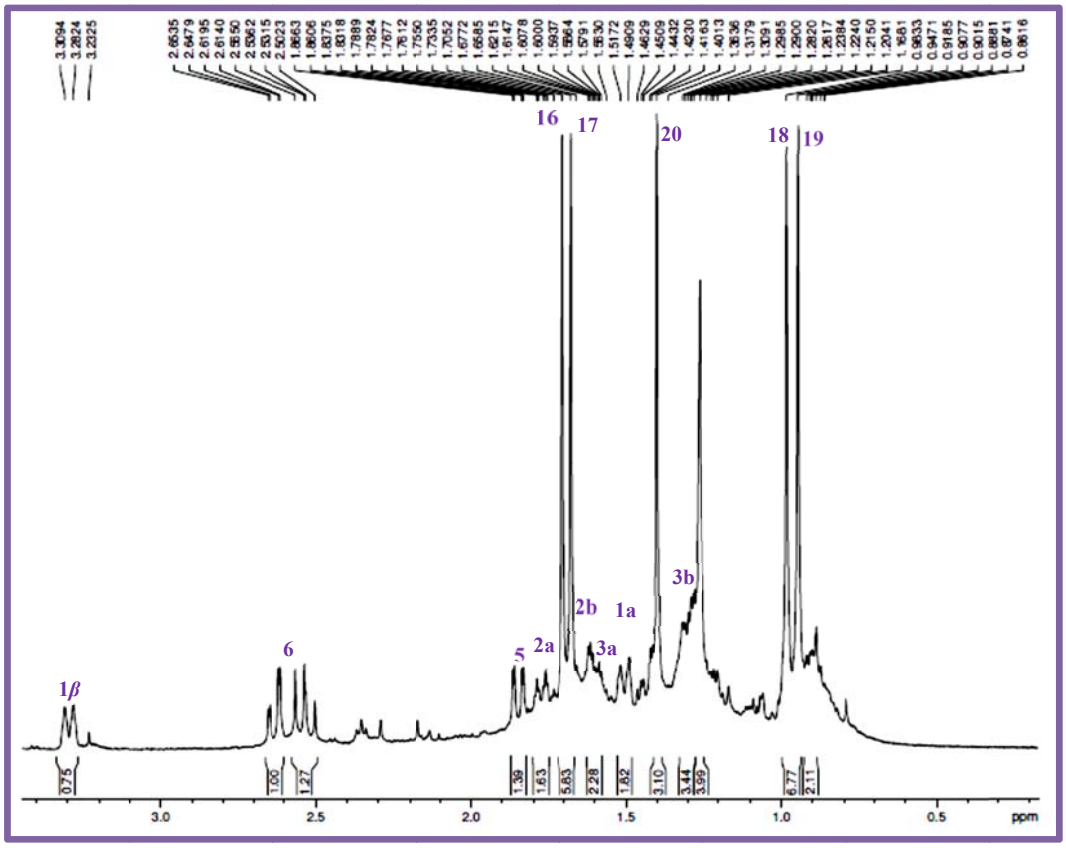


Figura 45 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCRE-3.

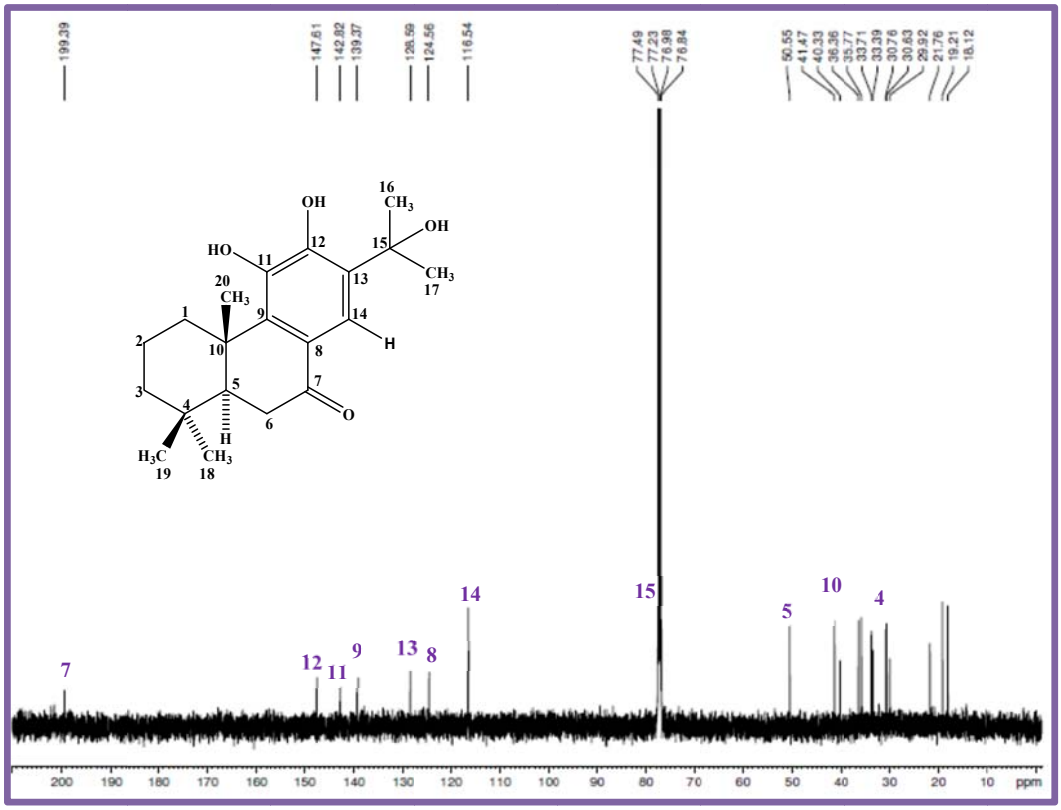


Figura 46 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135° ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCRE-3.

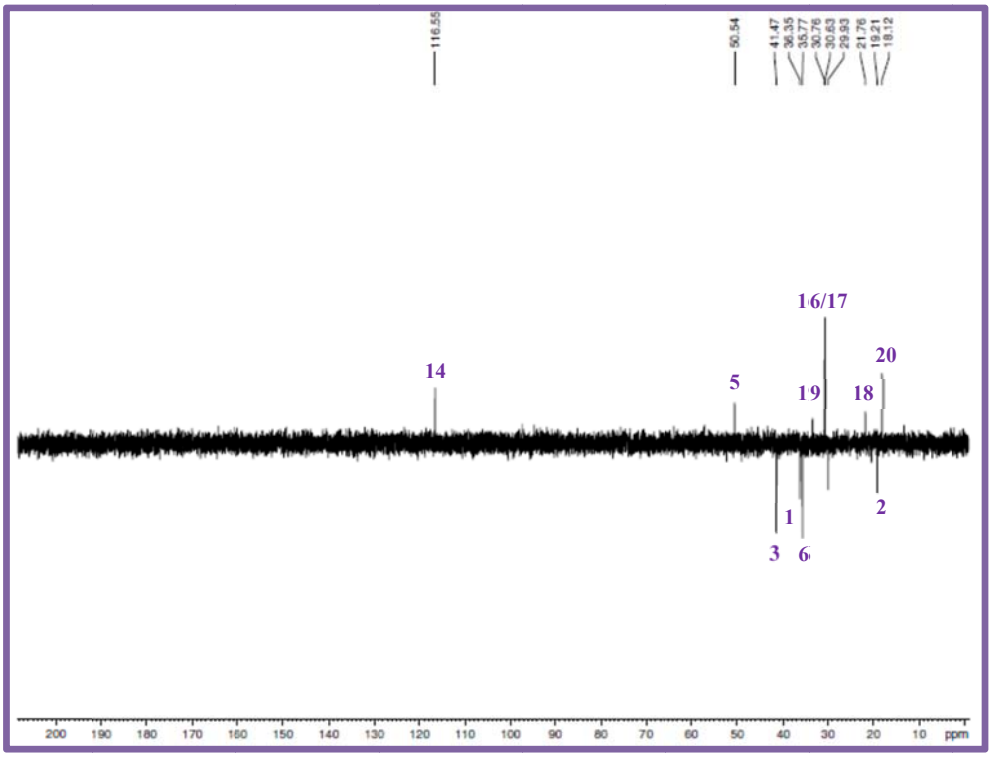
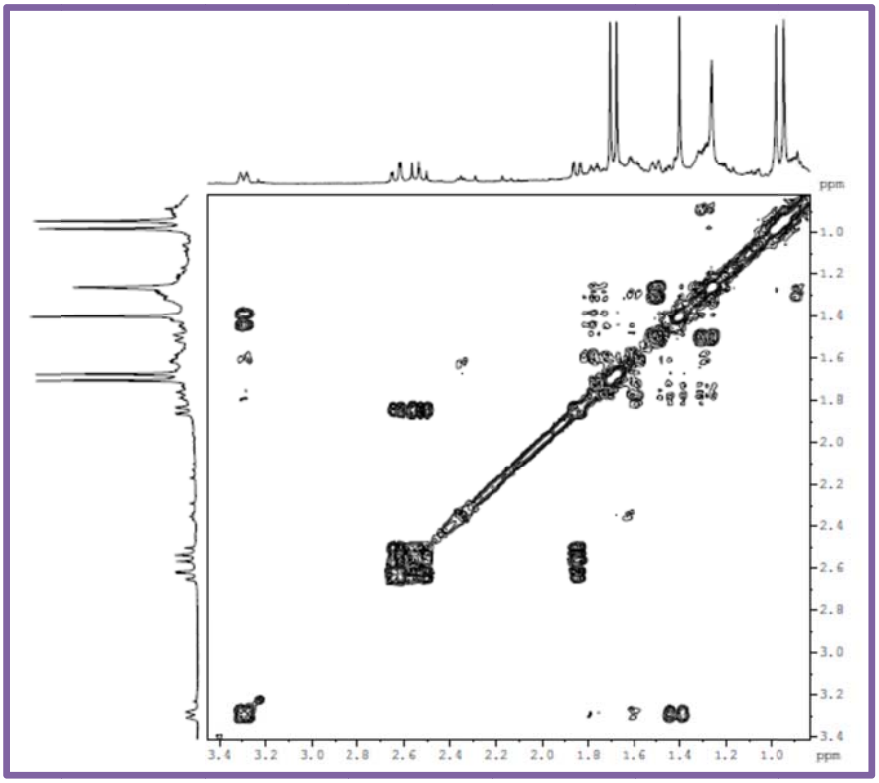


Figura 47 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCRE-3.



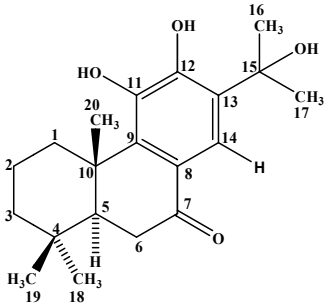


Figura 48 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-3.

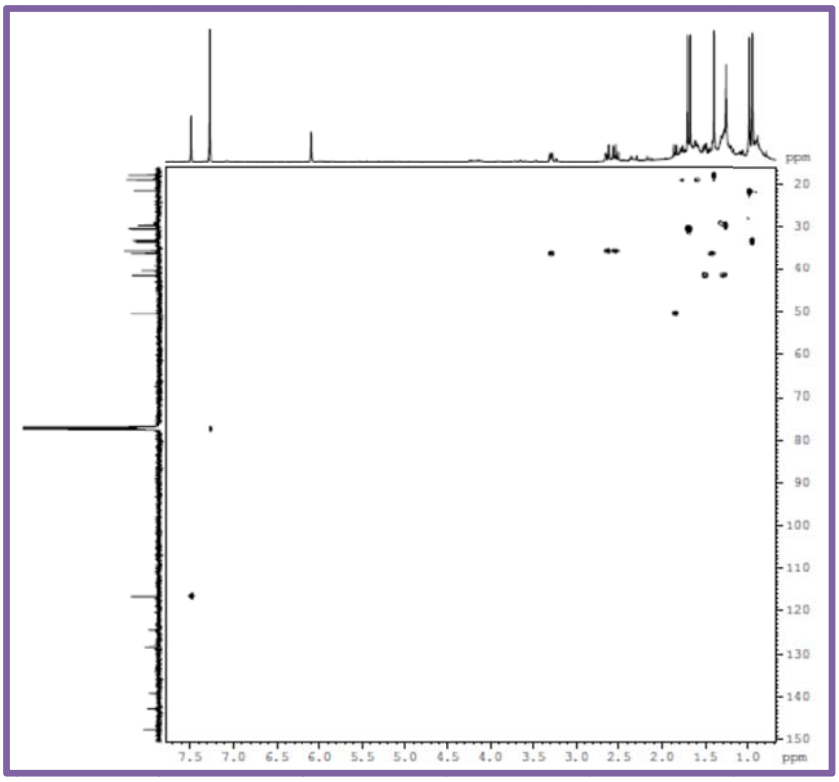
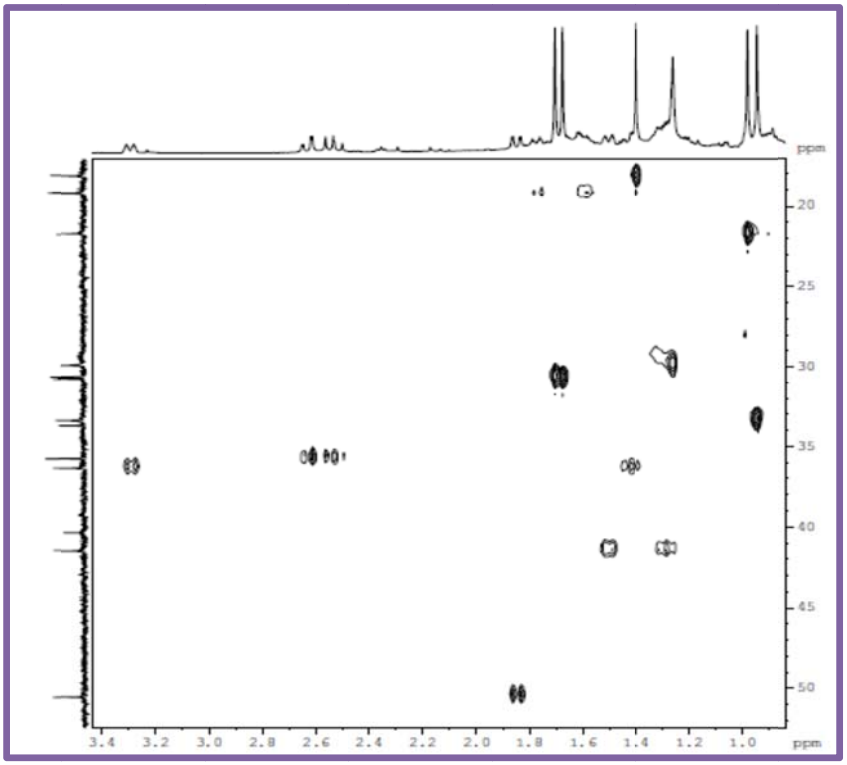


Figura 49 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-3.



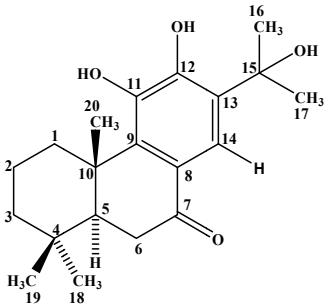
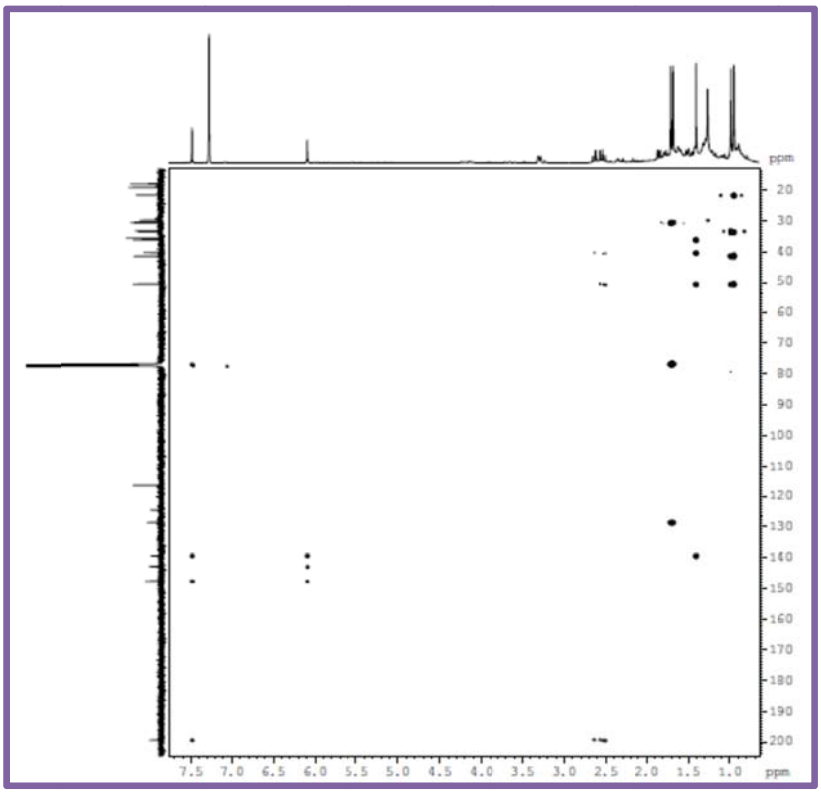


Figura 50 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-3.



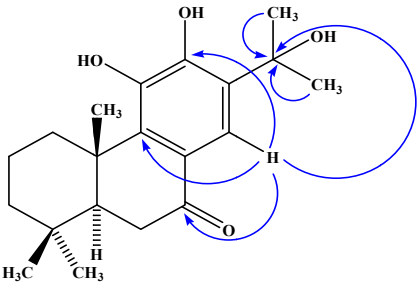
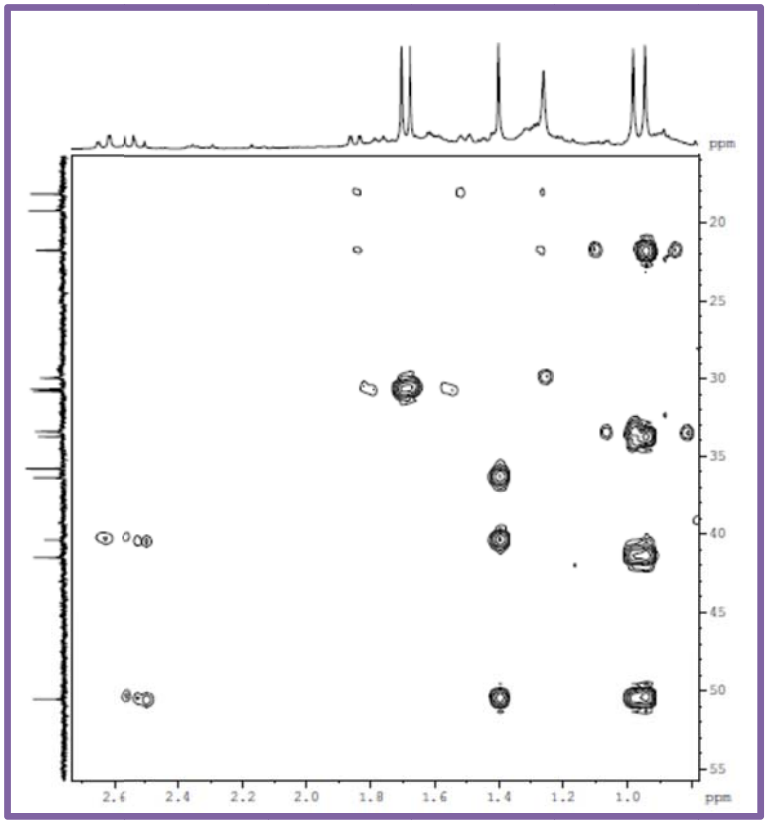


Figura 51 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-3.



2.1.4. Determinação estrutural de HCRE-4

Após tratamento cromatográfico da fração HCrRE-D-(8) e purificação por CLAE da fração HCrRE-D-(8)-(4) (ver experimental, item. 4.5.4.3, p. 348), obteve-se uma resina amarelada, denominada de HCRE-4, $[\alpha]_D^{20}$ -18,15° (c 0,074, $CHCl_3$).

A fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_5$ foi determinada por EMAR-ESI (Figura 55, P. 164), onde foi observado o pico da molécula protonada em *m/z* 349,2007 $[M+H]^+$ (calc. para $C_{20}H_{29}O_5$ *m/z* 349,2010), onde obteve o mesmo valor de IDH (sete) dos dois compostos anteriores.

O espectro de IV-TF de HCRE-4 (Figura 54, p. 164) mostrou bastante semelhante ao obtido para o composto anterior, observando bandas consistentes com a presença de hidroxilas em 3436 cm^{-1}, bandas de deformação axial de grupos H-Csp^3 em 2928 e 2869 cm^{-1}, bandas de cetona conjugada com anel benzênico em 1675, 1611 e 1566 cm^{-1} e bandas de deformação axial em 1258 e 1080 cm^{-1} consistente com a presença de grupo C-O de fenóis e álcoois, respectivamente.

A análise comparativa dos dados de RMN de ^1H [500 MHz, $CDCl_3$] (Figura 56 e 57, p. 165) e de ^{13}C CPD [125 MHz, $CDCl_3$] (Figura 58, p. 166) dos compostos HCRE-3 e HCRE-4 revelaram várias similaridades. A maior diferença no espectro de RMN de ^{13}C foi o desaparecimento de um grupo metilênico em δ_C 35,8 (C-6) para HCRE-3 e o aparecimento de um grupo oximetínico em δ_C 73,4 (C-6) para HCRE-4. A desblindagem de C-5 (δ_C 50,5 em HCRE-3) para δ_C 55,6 e a blindagem de C-8 (δ_C 124,6 em HCRE-3) para δ_C 121,6 estão em acordo com os efeitos β e γ, respectivamente da hidroxila posicionada em C-6.

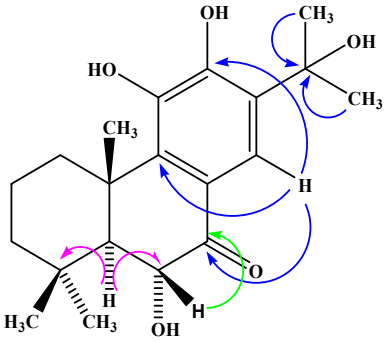
A estereoquímica do grupo hidroxila em C-6 foi atribuída como α-equatorial baseda nas constantes de acoplamento de H-5 [δ_H 1,80 (d, *J* 13,5)] e H-6 [δ_H 4,58 (d, *J* 13,5)], um típico acoplamento de hidrogênios axial-axial em anéis ciclohexânicos.

As mudanças no espectro de RMN de ^1H de HCRE-4 em relação à HCRE-3 estão todas de acordo com a discussão acima. O hidrogênio oximetínico ligado ao carbono α a carbonila apareceu em δ_H 4,58 (d, *J* 13,5, H-6), enquanto todas as metilas ligadas a carbono quaternário tiveram uma leve desblindagem.

A confirmação de que o grupo hidroxila está posicionado em C-6 também foi obtida através pela análise do espectro de RMN 2D ^1H,^{13}C-HMBC [500 x 125 MHz, $CDCl_3$] (Figura 63 e 64, p. 168 e 169), mostrando as correlações a longa-distância do grupo metínico

em δ_H 1,80 (H-5) com o carbono oxigenado em δ_C 73,4 (C-6, ^2J) e com o carbono não hidrogenado em δ_C 34,3 (C-4, ^2J). Ainda foi possível visualizar as mesmas correlações observadas no composto anterior dos grupos metilas em δ_H 1,68 (Me-16) e 1,71 (Me-17) com o carbono oxigenado em δ_C 76,8 (C-15, ^2J). Além dessas correlações, foi observada a correlação do hidrogênio do anel benzênico em δ_H 7,44 (s, H-14) com os carbonos sp^2 em δ_C 148,3 (C-12, ^3J) e 138,9 (C-9, ^3J), e com o grupo carbonila em δ_C 200,4 (C-7, ^3J) (Figura 52).

Figura 52 – Estrutura mostrando as principais correlações à longa distância (^2J, ^3J) observadas no espectro de RMN 2D ^1H,^{13}C-HMBC de HCRE-4.



Portanto de acordo com os dados espectrais anteriormente mencionados a estrutura de HCRE-4 foi caracterizada como sendo o diterpeno 6α,11,12,15-tetra-hidroxi-8,11,13-abietatrien-7-ona (Figura 53), inédito na literatura.

Figura 53 – Estrutura de HCRE-4

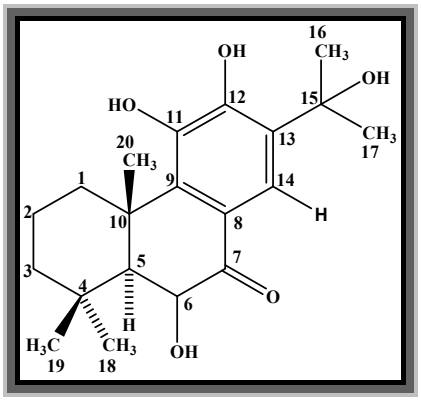


Tabela 10 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-4.

	HSQC		HMBC	
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**$^{2}J_{CH}$**	**$^{3}J_{CH}$**
1*α* 1*β*	36,6	1,41 (m, 1H); 3,21 (m, 1H)	H-2	H-20
2*α* 2*β*	19,1	1,55 (sobreposto, m, 2H)	H-1	-
3*α* 3*β*	42,6	1,36 (m, 1H); 1,57 (m, 1H)	-	H-5; H-18; H-19
4	34,3	-	H-5; H-18; H-19	-
5	55,6	1,80 (d, 13,5 Hz, 1H)	H-6	H-1*β*; H-20; H-18; H-19
6	73,4	4,58 (d, 13,5 Hz, 1H)	H-5	-
7	200,4	-	H-6	H-14
8	121,6	-	-	-
9	138,9	-	-	H-14
10	41,4	-	H-1β; H-5; H-20	H-6
11	142,9	-		
12	148,3	-		H-14
13	129,1	-		
14	116,7	7,44 (s, 1H)		
15	76,8	-	H-16; H-17	
16	30,6	1,68 (s, 3H)		H-17
17	30,8	1,71 (s, 3H)		H-16
18	22,8	1,25 (s, 3H)		H-19; H-5
19	35,9	1,21 (s, 3H)		H-18
20	19,1	1,55 (s, 3H)		H-1*β*; H-5
OH-11		6,14 (s)		
OH-12		9,90 (s)		

Figura 54 – Espectro de IV-TF de HCRE-4.

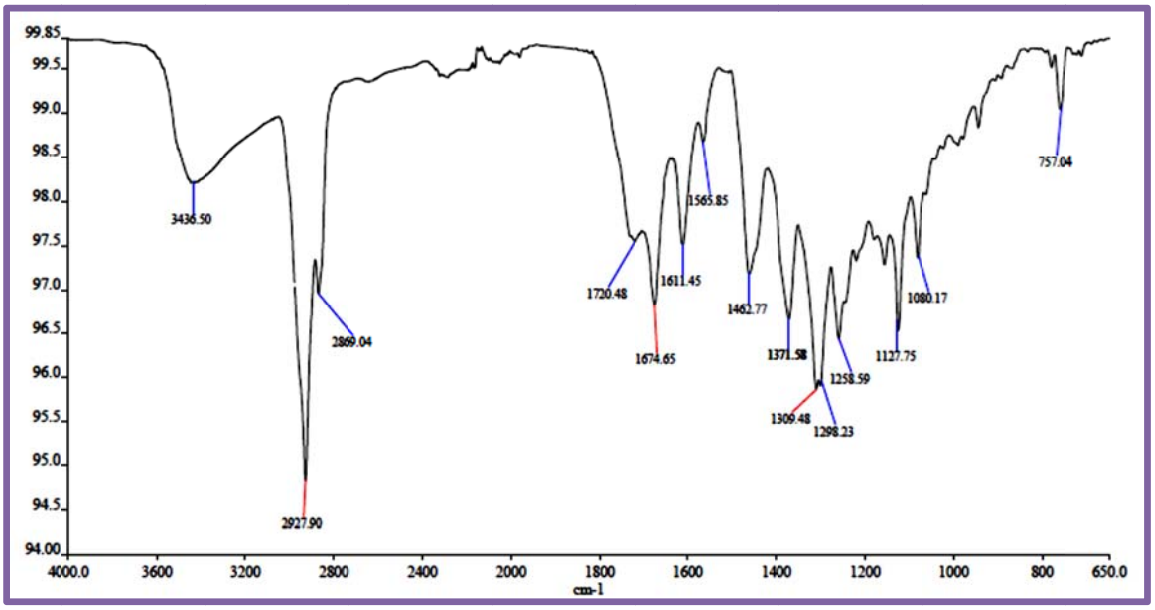


Figura 55 – Espectro de EMAR-ESI (modo positivo) de HCRE-4.

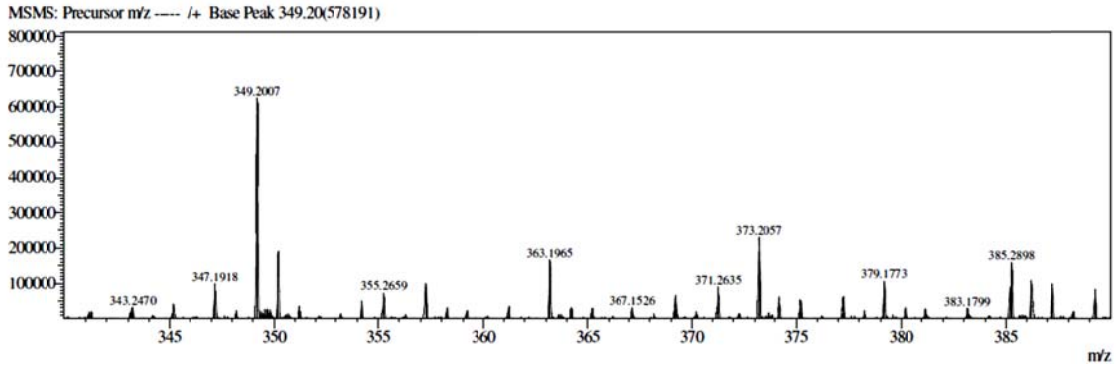


Figura 56 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCRE-4.

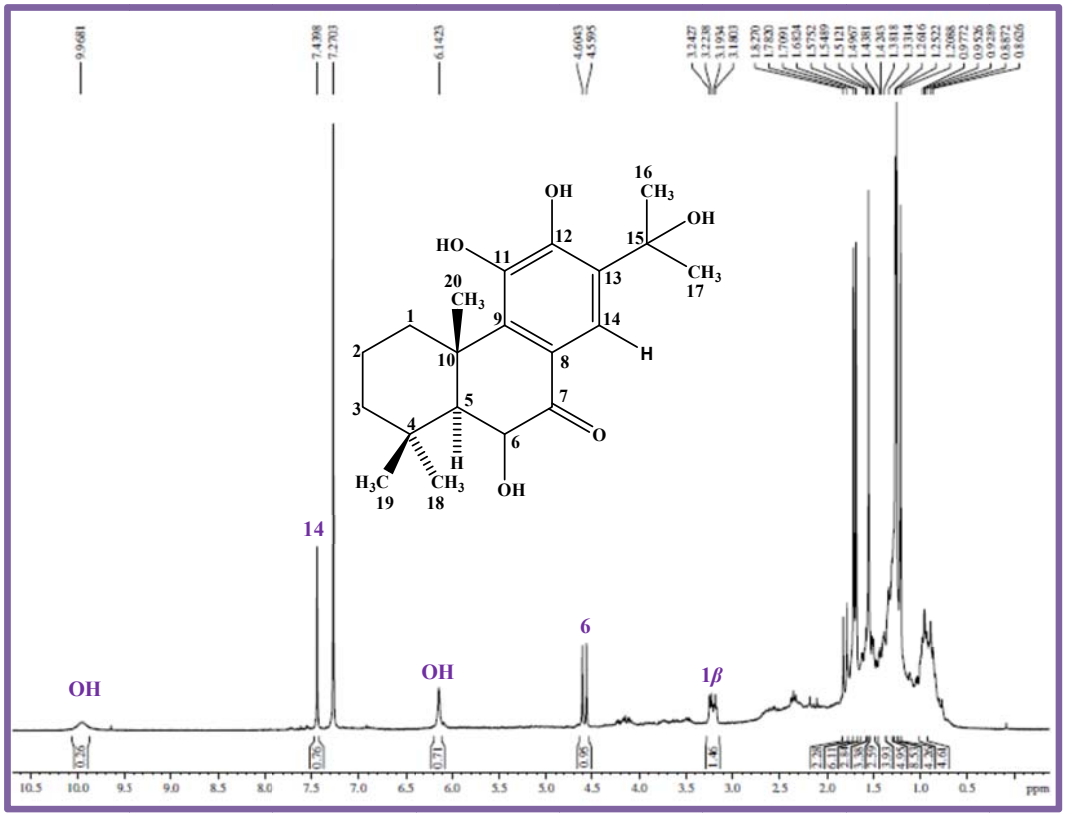


Figura 57 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCRE-4.

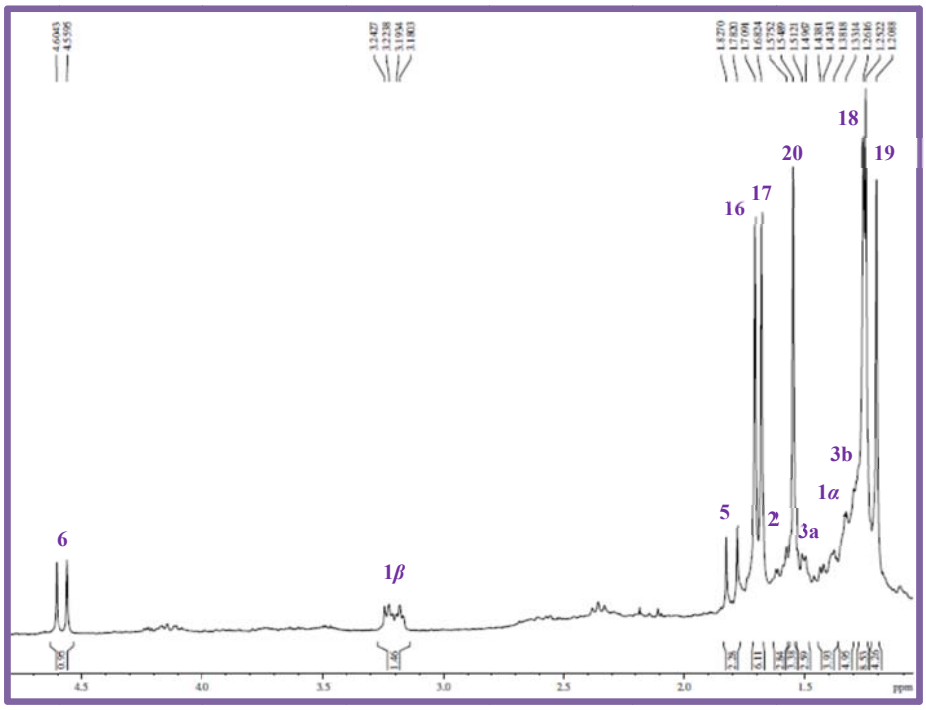


Figura 58 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCRE-4.

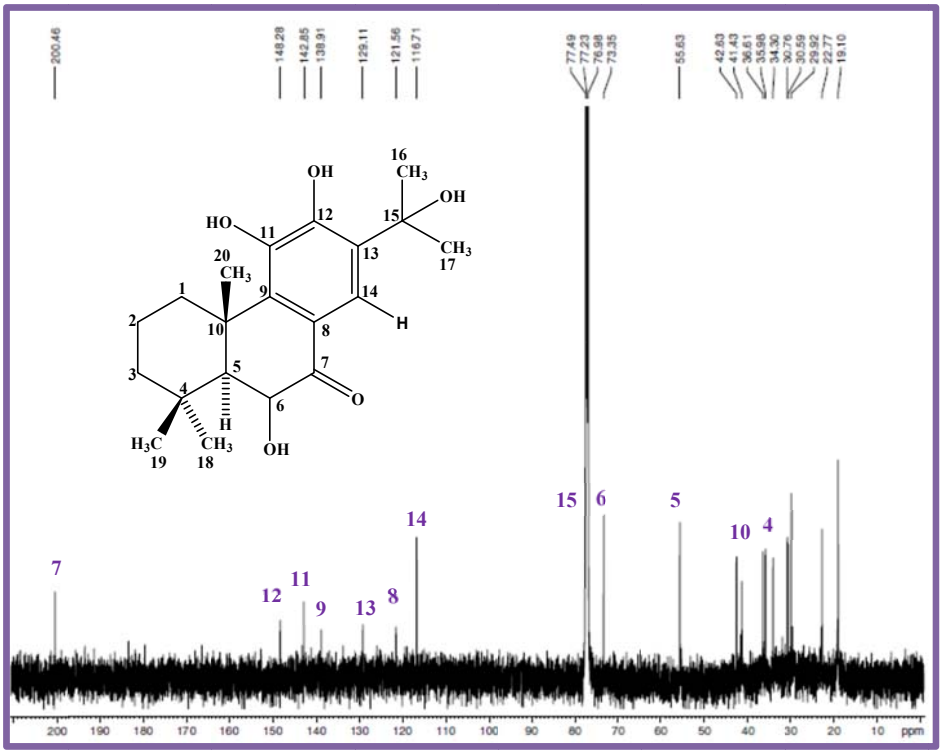


Figura 59 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135° ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCRE-4.

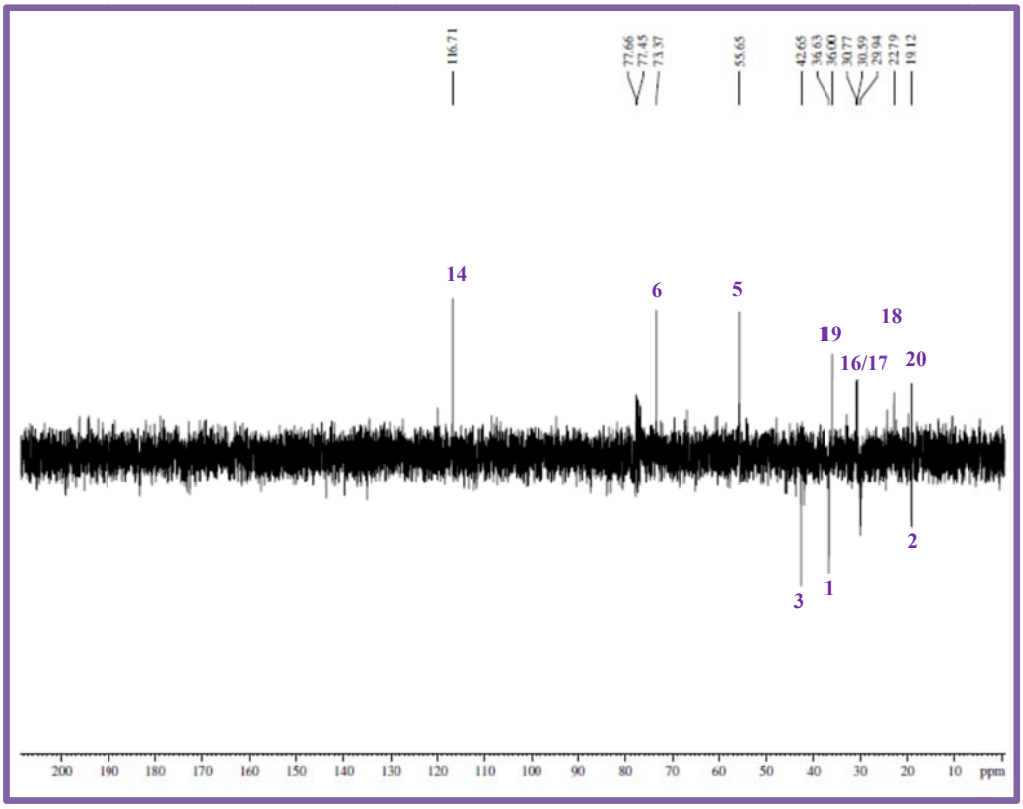
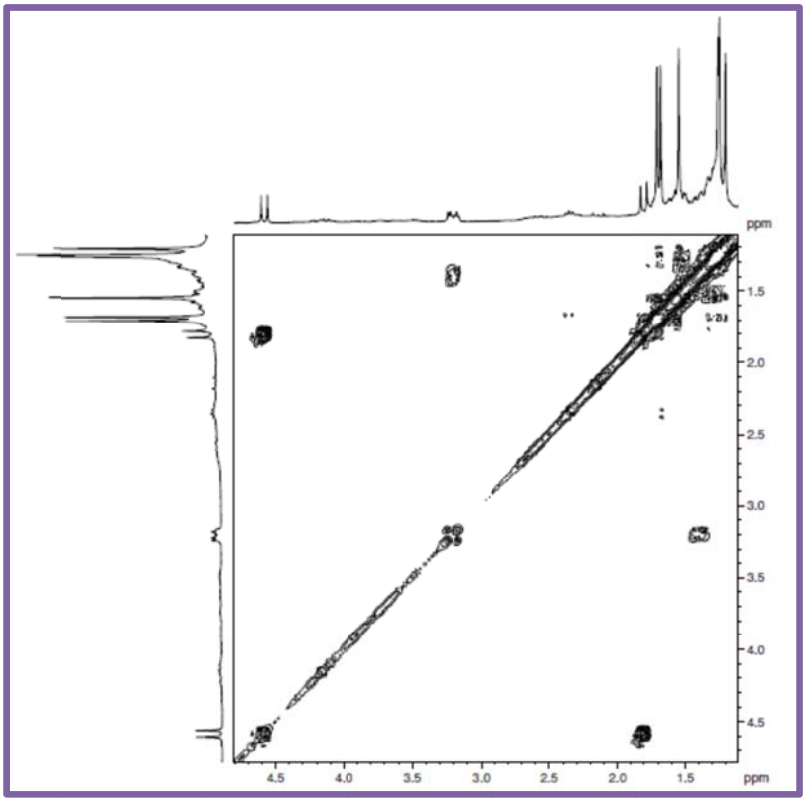


Figura 60 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCRE-4.



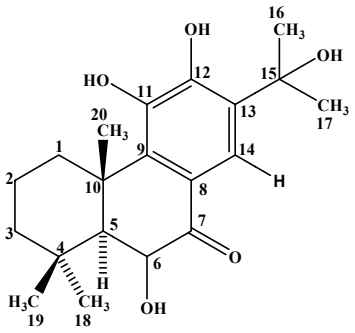


Figura 61 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-4.

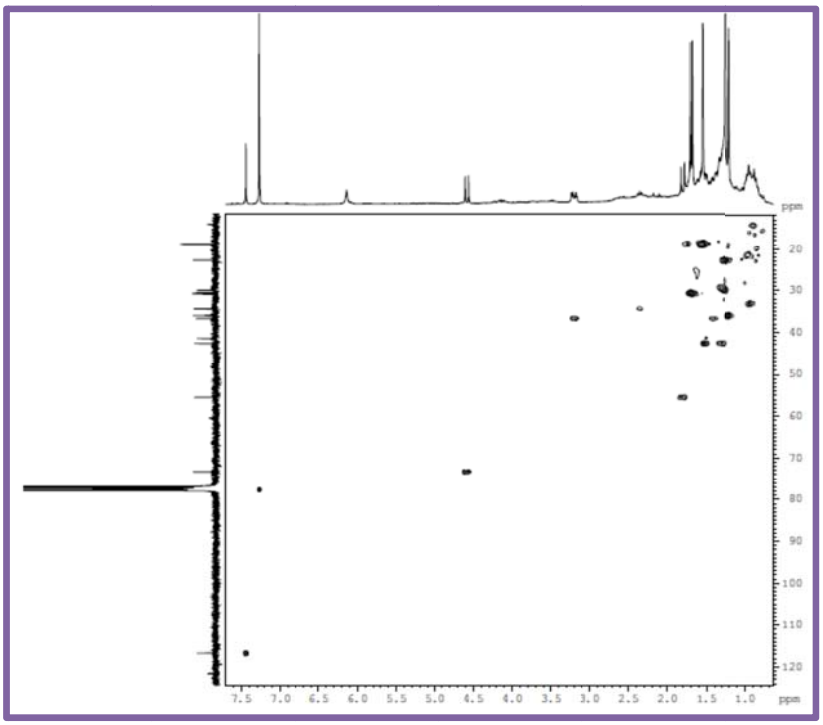


Figura 62 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-4.

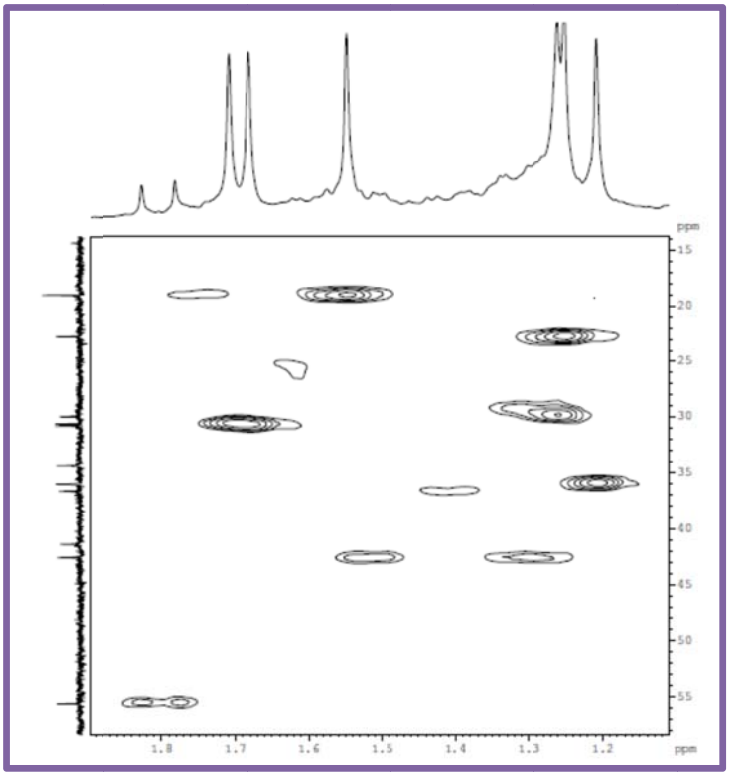
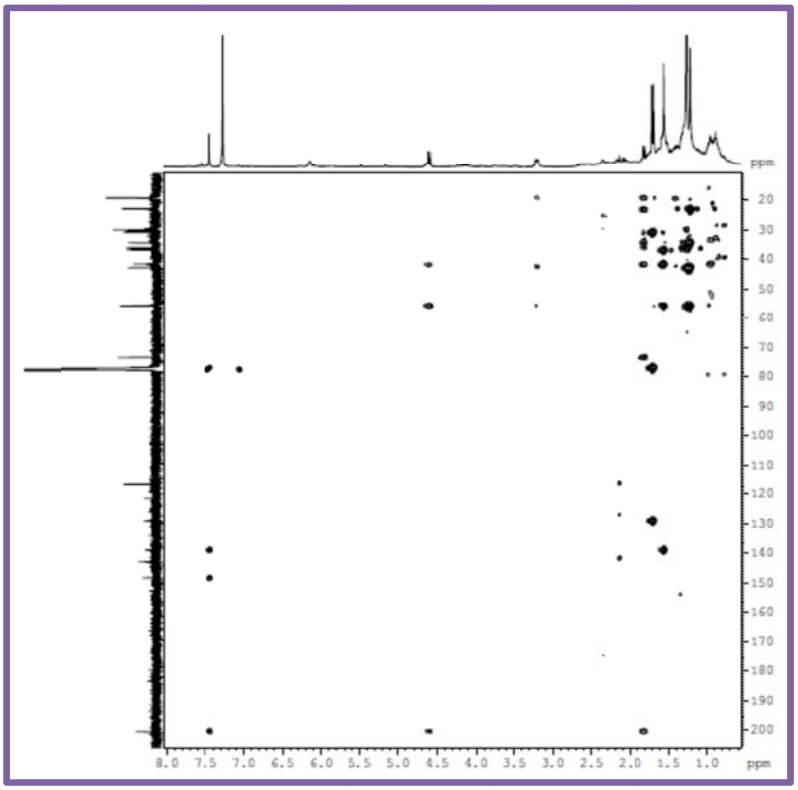


Figura 63 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-4.



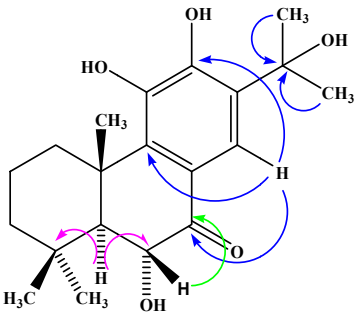
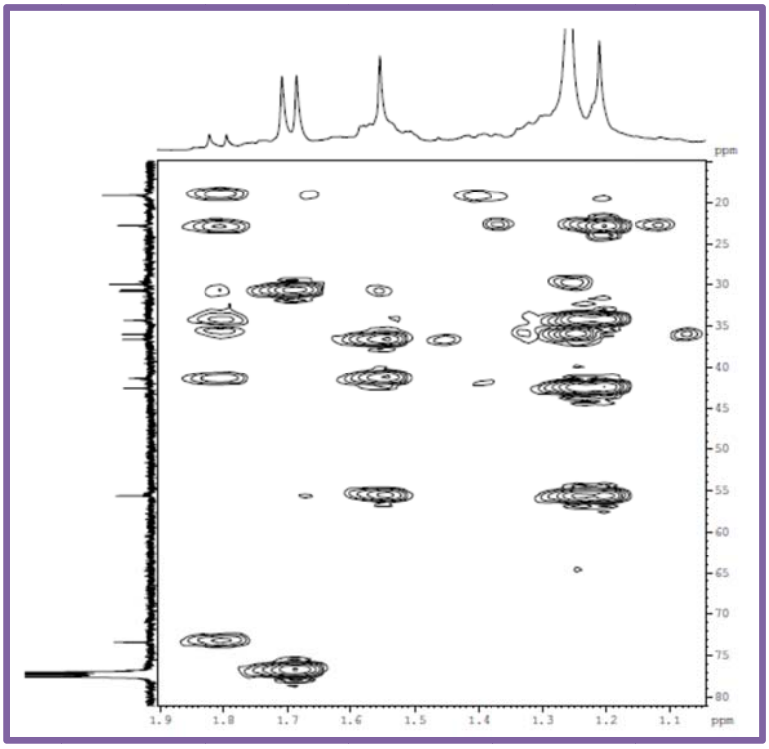
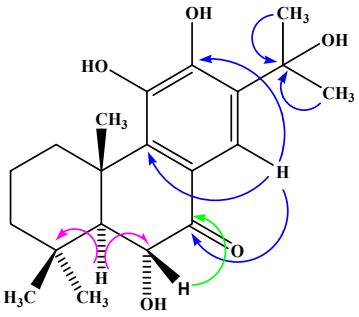


Figura 64 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-4.





2.1.5. Determinação estrutural de HCRE-5

A fração HCRE-D foi submetida à cromatografia gravitacional, obtendo-se após rescristalização da fração HCrRE-D-(7) um sólido cristalino amarelo (ver experimental, item. 4.5.4, p. 346), denominado de HCRE-5, $[\alpha]_D^{20}$ +15,68º (c 0,095, $CHCl_3$).

A fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_5$ para HCRE-5 foi proposta através do EMAR-ESI (Figura 69, p. 174), onde forneceu o pico da molécula desprotonada (modo negativo) em *m/z* 347,1879 $[M-H]^-$ (calc. para $C_{20}H_{27}O_5$ *m/z* 347,1858) e calculou-se um IDH igual a sete para o composto.

O espectro de IV-TF de HCRE-5 (Figura 68, p. 174) exibiu bandas semelhantes à dos compostos anteriores. Foram observadas bandas de hidroxilas de álcoois e/ou fenóis (3420 cm^{-1}), bandas de grupos H-Csp^3 (2929 e 2869 cm^{-1}), uma banda de aril cetona conjugada (1736 cm^{-1}) e bandas esqueletais do anel benzênico (1682 e 1612 cm^{-1}).

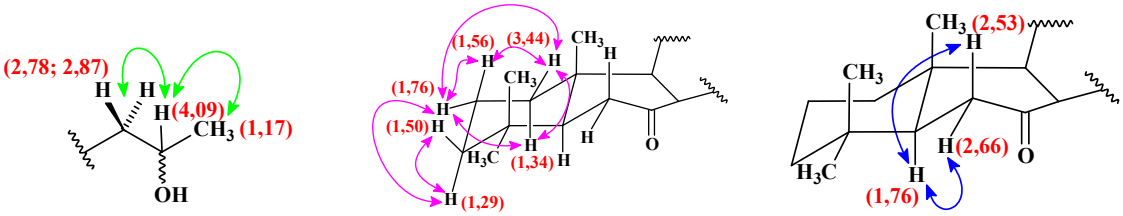
O espectro de RMN de ^1H [500 MHz, CD_3OD] (Figura 70 e 71, p. 175) revelou a presença de quatro hidrogênios metílicos em δ_H 0,96 (s, Me-18); 0,99 (s, Me-19); 1,17 (d, *J*= 7,0 Hz, Me-17) e 1,38 (s, Me-20). Foram observados também dois pares de duplos dupletos em δ_H 2,53 (dd, *J*= 14,0; 4,0 Hz, H-6α); 2,66 (dd, *J*= 14,0; 6,0 Hz, H-6β) e em δ_H 2,78 (dd, *J*= 14,0; 7,0 Hz, H-15a) e 2,87 (dd, *J*= 14,0; 3,5 Hz, H-15b) correspondente a dois grupos metilênicos e um multipleto em δ_H 4,09 (m, H-16), atribuído a um hidrogênio oximetínico.

O espectro de RMN de ^{13}C CPD [125 MHz, CD_3OD] mostrou 20 sinais (Figura 72, p. 176). No espectro de RMN 2D ^1H,^{13}C-HSQC (Figura 74, p. 177) foi possível correlacionar todos hidrogênios aos seus respectivos carbonos, observando também o grau de hidrogenação de todos os carbonos (Tabela 11, p. 173). A comparação dos dois espectros mencionados acima, evidenciou a presença de nove átomos de carbonos não hidrogenados, dos quais um a carbono carbonílico em δ_C 206,3 (C-7), possivelmente de cetona conjugada. Foram observados também seis sinais de anel benzênico totalmente substituído em δ_C 159,2 (C-12); 155,4 (C-14); 138,5 (C-9); 137,4 (C-11); 112,1 (C-13) e 109,8 (C-8), sendo os três primeiros deslocamentos químicos de carbonos sp^2 oxigenados. Além destes, foram observados dois carbonos metínicos, sendo um oximetínico em δ_C 69,9 (C-16), cinco carbonos metilênicos e quatro carbonos metílicos (Tabela 11, p. 173).

A análise do espectro de RMN 2D ^1H,^1H-COSY [500 x 500 MHz, CD_3OD] de HCRE-5 (Figura 73, p. 176), forneceu os acoplamentos entre o hidrogênio em δ_H 4,09 (m, H-16) com os hidrogênios em δ_H 1,17 (d, *J* = 7,0 Hz, H-17), 2,78 (dd, *J* = 14,0; 7,0 Hz, H-15a) e

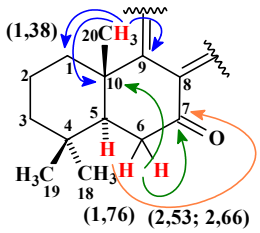
2,87 (dd, J = 14,0; 3,5 Hz, H-15b) evidenciando a presença de um grupo -CH_2-CH(O)-CH_3 (Figura 65). Foram observados também, os acoplamentos entre os sinais dos hidrogênios metilênicos do ciclohexano, evidenciadas pelos "cross peaks" entre os deslocamentos químicos em δ_H 1,34/3,44 (H-1) com δ_H 1,76/1,56 (H-2) e em δ_H 1,56 (H-2) com o em 1,50/1,29 (H-3) (Figura 65). O espectro mostrou também o acoplamento escalar entre os hidrogênios em δ_H 2,66/2,53 (H-6) com o hidrogênio em δ_H 1,76 (H-5), observando o fragmento -CH-CH_2- (Figura 65).

Figura 65 – Subestruturas de HCRE-5, mostrando os deslocamentos químicos de RMN ^{1}H e o acoplamento escalar entre eles, observados no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY (setas duplas).

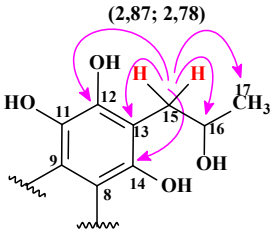


No espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC [500 x 125 MHz, CD_3OD] (Figura 75, p. 177), foram observadas as correlações à longa distância ($^2J_{CH}$ e $^3J_{CH}$) entre os hidrogênios em δ_H 2,87 e 2,78 (H-15) com os carbonos em δ_C 159,2 (C-12), 112,1 (C-13), 155,4 (C-14), 69,9 (C-16) e 22,9 (C-17), sugerindo a conectividade de C-13 com C-15 (Figura 66, p. 172). Foram observadas também as correlações dos hidrogênios em δ_H 2,53 (H-6α) e 2,66 (H-6β) com o carbono carbonílico em δ_C 206,3 (C-7) e com o carbono quaternário em δ_C 41,7 (C-10) (Figura 66, p. 172), confirmando a posição da carbonila em C-7 conjugada com o anel benzênico. Observaram-se ainda as correlações do hidrogênio em δ_H 1,76 (H-5) com o carbono em δ_C 206,3 (C-7), sugerindo a conectividade de C-5 com C-6 e de C-6 com C-7 (Figura 66, p. 172) e do hidrogênio metílico em δ_H 1,38 (Me-20) com os carbonos em δ_C 38,1 (C-1), 138,5 (C-9) e 41,7 (C-10), indicando a conectividade de C-10 com C-1. Esses dados levaram a proposta das subestruturas I e II a seguir, mostrando as respectivas correlações apresentadas acima (Figura 66, p. 172).

Figura 66 – Subestruturas I e II de HCRE-5, mostrando as correlações à longa distância (^2J, ^3J) observadas no espectro de RMN 2D ^1H,^{13}C-HMBC.



(I)



(II)

A análise detalhada dos dados discutidos acima e a comparação com os dados já realatados na literatura para o composto (GAO e HAN, 1997) (Tabela 11, p. 173) possibilitaram identificar HCRE-5 como um diterpeno com um rearranjo $17(15\rightarrow16)$-abeo-abietano, o qual foi identificado como sendo a 11,12,14,16-tetra-hidroxi-$17(15\rightarrow16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-ona (Figura 67), conhecida como incanona, isolada anteriormente de *Caryopteris incana* (Verbenaceae/Lamiaceae) (GAO e HAN, 1997). De acordo com Gao e Han (1997), testes farmacológicos preliminares mostraram que a incanona apresentava uma significante atividade citotóxica contra células leucêmicas humanas HL60 (IC_{50} = 6 x 10^{-6}).

Figura 67 – Estrutura de HCRE-5

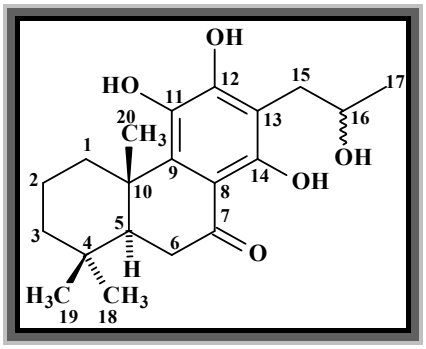


Tabela 11 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C de HCRE-5 (CD_3OD, 500 x 125 MHz).

	HSQC (500 MHz, CD_3OD)		HMBC	GAO e HAN, 1997 (400 MHz, CD_3COCD_3)	
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**$^{2}J_{CH}$, $^{3}J_{CH}$**	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**
1*α* 1*β*	38,1	1,34 (m, 1H); 3,44 (dl, 14,0, 1H)	H-20	37,2	1,30 (ddd, 13,2; 3,3; 2,2, 1H) 3,42 (ddd, 13,2; 3,3; 2,2 Hz, 1H)
2*α* 2*β*	20,3	1,76 (dd, 14,0; 2,0 Hz, 1H); 1,56 (dt, 14,0; 4,0; 2,0 Hz, 1H)	H-20; H-1a	19,6	1,74 (m, 1H); 1,54 (m, 1H)
3*α* 3*β*	42,6	1,29 (dd, 14,0; 4,0 Hz, 1H); 1,50 (dl, 14,0 Hz, 1H)	H-18; H-19	41,8	1,25 (m, 1H); 1,46 (m, 1H)
4	34,5	-	H-18; H-19	33,9	-
5	51,7	1,76 (dd, 14,0; 4,0 Hz, 1H)	H-6; H-20; H-18; H-19	50,8	1,75 (dd, 15,0; 3,0 Hz, 1H)
6*α* 6*β*	36,5	2,53 (dd, 14,0; 4,0 Hz, 1H); 2,66 (dd, 14,0; 6,0 Hz, 1H)	-	35,8	2,66 (dd, 17,1; 15,0 Hz, 1H); 2,49 (dd, 17,1; 3,0 Hz, 1H)
7	206,3	-	H-6; H-5	204,9	-
8	109,8	-	-	109,2	-
9	138,5	-	H-5	136,5	-
10	41,7	-	H-5; H-6	40,9	-
11	137,4	-	H-15	136,8	-
12	159,2	-	-	158,1	-
13	112,1	-	H-15	111,3	-
14	155,4	-	H-15	153,2	-
15a 15b	32,6	2,78 (dd, 14,0; 7,0 Hz, 1H); 2,87 (dd, 14,0; 3,5 Hz, 1H);	H-17	31,7	2,73 (dd, 14,7; 7,2 Hz,1H); 2,89 (dd, 14,7; 2,1 Hz, 1H)
16	69,9	4,09 (m, 1H)	H-15; H-17	69,6	4,17 (m, 1H)
17	22,9	1,17 (d, 7,0 Hz, 3H)	H-15	22,8	1,18 (d, 6,3 Hz, 3H)
18	33,8	0,96 (s, 3H)	-	33,4	0,94 (s, 3H)
19	22,2	0,99 (s, 3H)	H-18	21,8	0,96 (s, 3H)
20	18,3	1,38 (s, 3H)	H-5	17,9	1,37 (s, 3H)
OH-11		4,58 (s, 1H)			-
OH-14		5,49 (s, 1H)			-

Figura 68 – Espectro de IV-TF de HCRE-5.

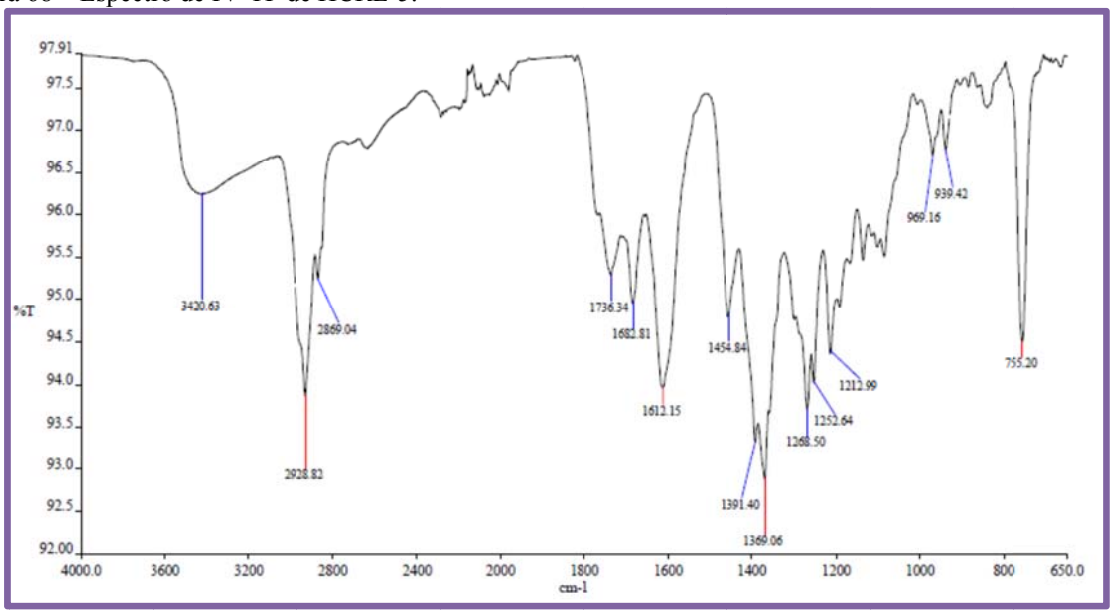


Figura 69 – Espectro de EMAR-ESI (modo negativo) de HCRE-5.

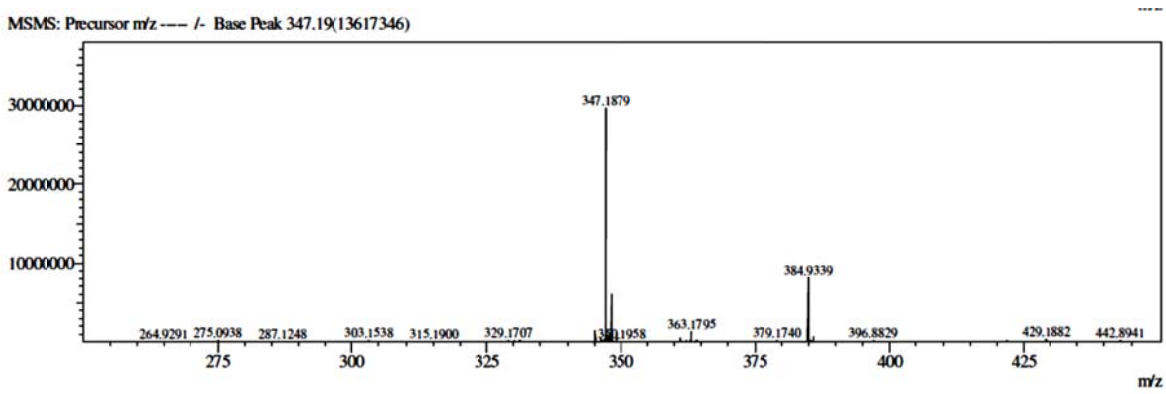


Figura 70 – Espectro de RMN de ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) de HCRE-5.

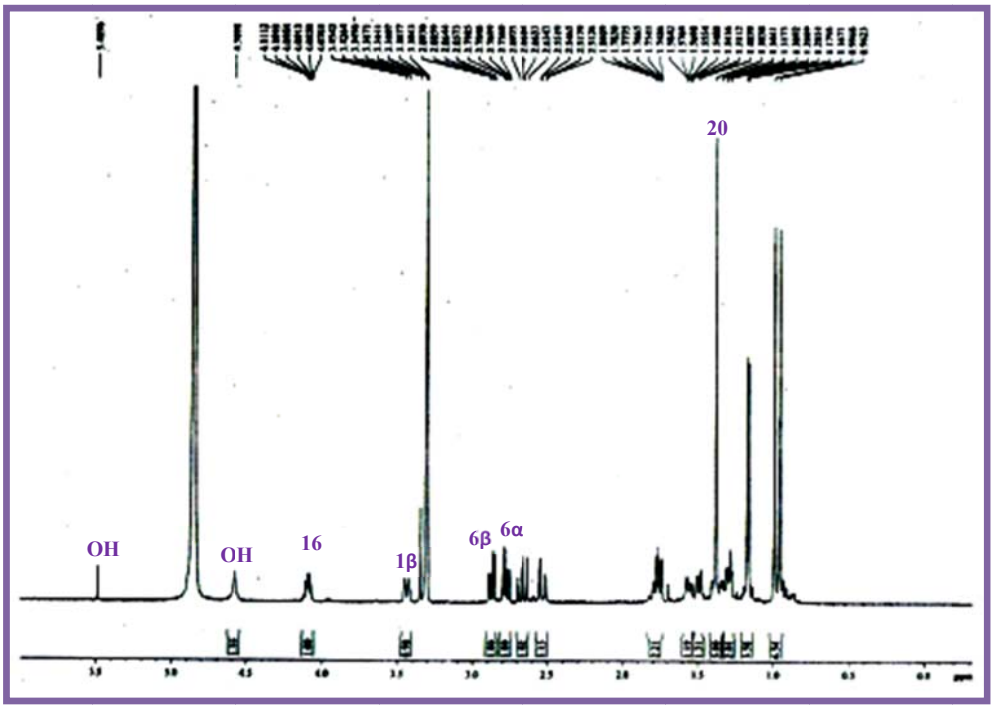


Figura 71 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) de HCRE-5.

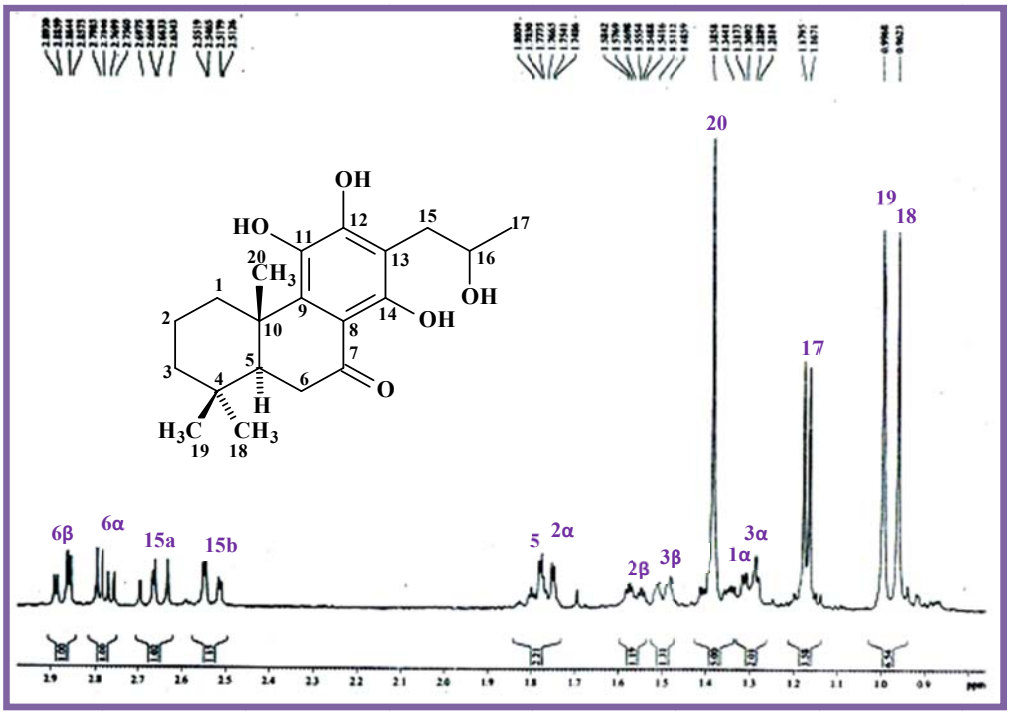


Figura 72 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD (CD_3OD, 125 MHz) de HCRE-5.

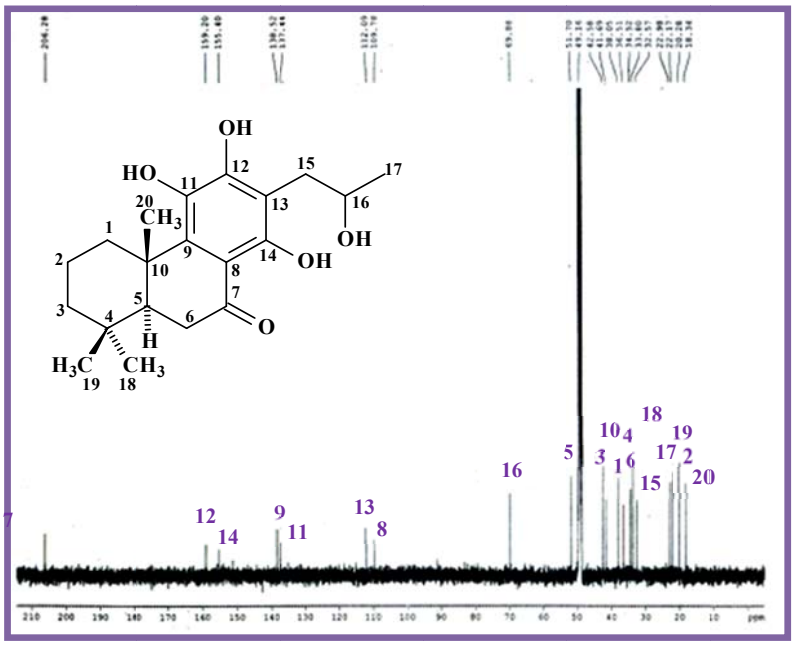
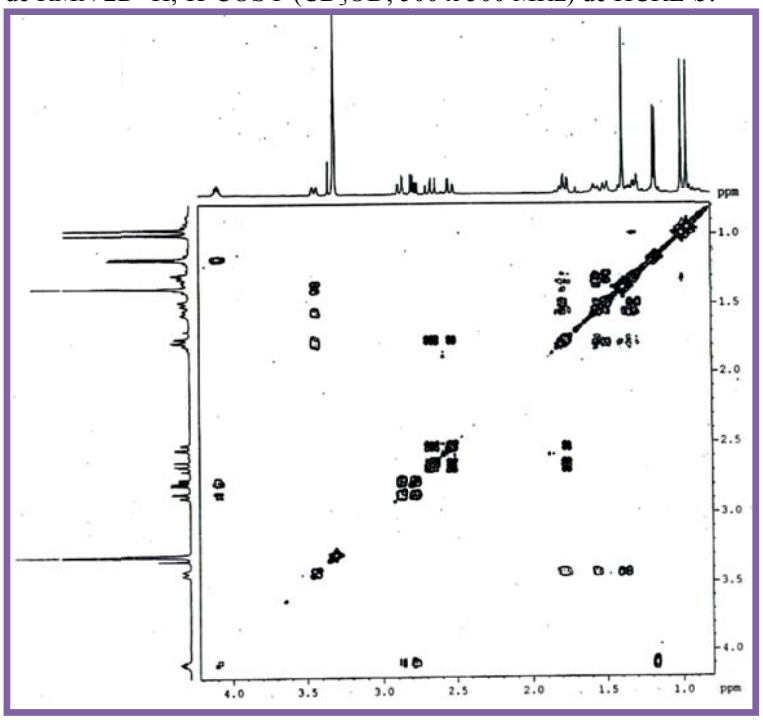
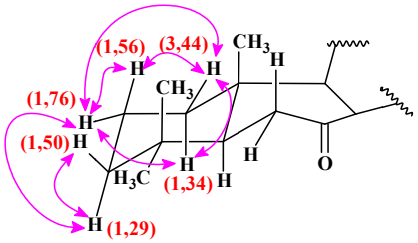
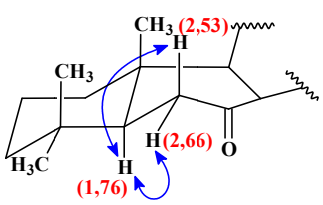


Figura 73 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY (CD_3OD, 500 x 500 MHz) de HCRE-5.







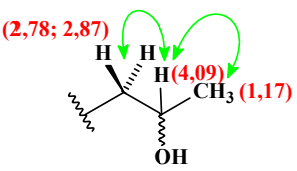


Figura 74 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC (CD_3OD, 500 x 125 MHz) de HCRE-5.

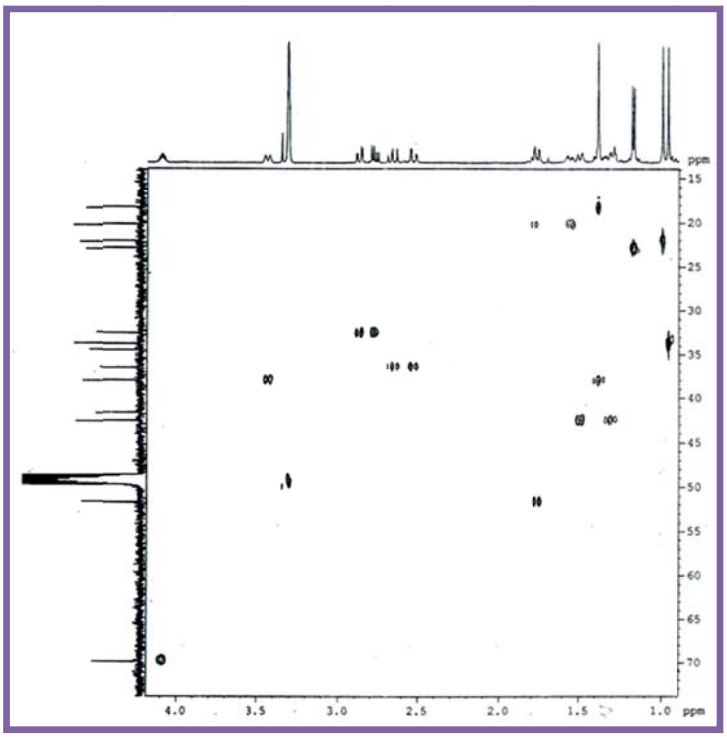
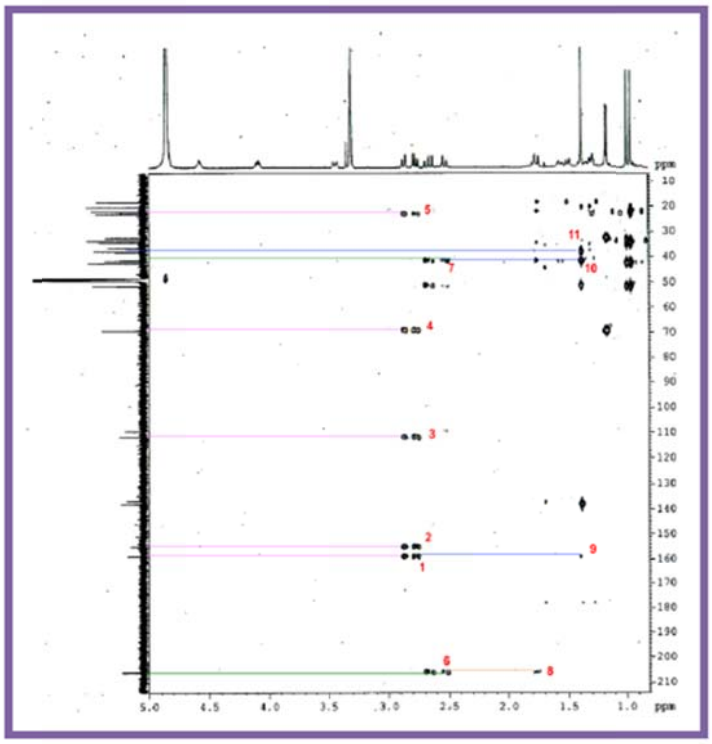
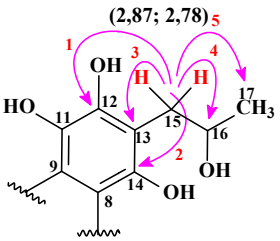
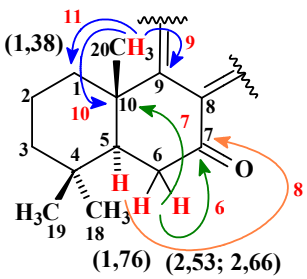


Figura 75 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (CD_3OD, 500 x 125 MHz) de HCRE-5.







2.1.6. Determinação estrutural de HCRE-6

Após tratamento cromatográfico da fração HCrRE-D-(8) e purificação por CLAE da fração HCrRE-D-(8)-(4), (ver experimental, item. 4.5.4.3, p. 348), obteve-se uma resina amarelada, denominada de HCRE-6, $[\alpha]_D^{20}$ +57,92 (*c* 0,08, $CHCl_3$).

A fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_4$ para HCRE-6 foi proposta através do EMAR-ESI (Figura 79, p. 182), baseado no pico da molécula protonada (modo positivo) em *m/z* 333,2064 $[M+H]^+$ (calc. para $C_{20}H_{29}O_4$ *m/z* 333,2060), onde calculou-se um IDH igual a sete.

O espectro de RMN de ^{13}C CPD [125 MHz, $CDCl_3$] (Figura 82, p. 184) mostrou 21 átomos de carbono, sendo o carbono em δc 29,9 descartado, pois observou a presença de um ácido graxo saturado, impurificando o composto, e isto foi confirmado através do espectro HMBC (Figura 87, p. 186). A comparação dos espectros de RMN de ^{13}C CPD e DEPT 135° (Figura 83, p. 184) indicou a presença de um carbono carbonílico em δc 199,7 (C-7), característico de cetona conjungada, seis carbonos sp^2 na região entre δc 122,4-148,4, dois carbonos metínicos, incluindo um carbono oximetínico em δc 71,3 (C-16), cinco carbonos metilênicos e quatro carbonos metílicos. Os dados de RMN do composto HCRE-6 mostraram-se semelhantes com aqueles apresentados para o composto HCRE-3 (Tabela 12, p. 181). A maior diferença observada no espectro de RMN de ^{13}C CPD foram para os carbonos, oximetínico em C-16 (δ_C 71,3; δ_H 4,31 m) e metilênico em C-15 [δ_C 40,2; δ_H 2,90 (dd, *J* 14,8; 2,0 H-15a) and δ_H 2,78 (dd, *J* 14,8; 7,0, H-15b)].

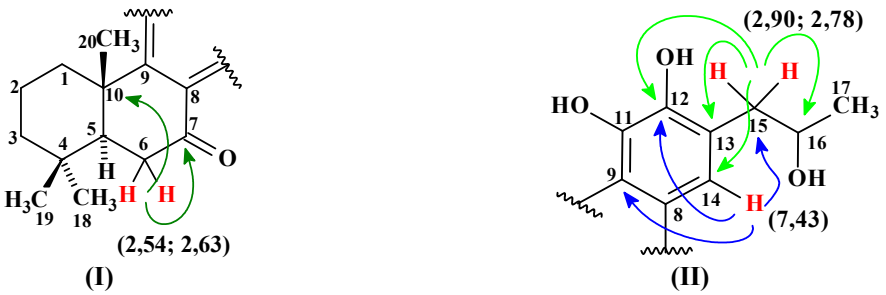
O espectro de RMN de ^1H [500 MHz, $CDCl_3$] (Figura 80 e 81, p. 183) revelou a presença de quatro grupos metílicos, através dos sinais de hidrogênios em δ_H 0,95 (s, Me-18); 1,00 (s, Me-19); 1,29 (d, *J* 7,0 Hz, Me-17) e 1,40 (s, Me-20), dois pares de duplos dupletos em δ_H 2,63 (dd, *J* 14,0; 2,0 Hz, H-6α) e 2,54 (dd, *J* 14,0; 4,0 Hz, H-6β) e em δ_H 2,90 (dd, *J* 14,8; 2,0 Hz, H-15a) e 2,78 (dd, *J* 14,8; 7,0 Hz, H-15b), correspondendo a dois grupos metilênicos e um multipleto em δ_H 4,31 (m, H-16) atribuído a um hidrogênio oximetínico. O sinal em δ_H 7,43 (s, H-14) foi atribuído ao hidrogênio do anel benzênico pentassubstituído.

Os simpletos em δ_H 1,70 (Me-16) e 1,68 (Me-17) correspondentes as metilas geminais da cadeia lateral isopropílica do anel benzênico em HCRE-3 desapareceram, enquanto um sinal de metila dupleto em C-17 [δ_C 23,5; δ_H 1,29 (d, *J* 7,0)] apareceu no espectro de RMN de ^1H de HCRE-6. Esta informação está de acordo com o rearranjo $17(15\rightarrow16)$-abeo da cadeia lateral do anel benzênico do composto HCRE-3. O espectro de RMN de ^{13}C de HCRE-6 está em total acordo com a mudança sugerida, aparecendo um metilênico extra (C-15) em δ_C 40,2,

um oximetínico (C-16) em δ_C 71,3, e uma metila (C-17) em δ_C 23,5. A outra mudança esperada foi à proteção de C-13 (δ_C 122,9) devido à substituição do efeito desprotetor β da hidroxila e das metilas no composto HCRE-3, para o efeito γ protetor de ambos os grupos no composto HCRE-6. A liberação do impedimento estérico causado pela cadeia lateral ramificada de HCRE-3 através do rearranjo de uma cadeia normal em HCRE-6, também afetou o deslocamento químico de C-14 (δ_C 122,4), agora com um notável efeito de desproteção ($\Delta\delta_C = 5{,}9$).

Os dados espectrais mostrados acima foram consistentes com o mesmo esqueleto de diterpeno abietano rearranjado apresentado para HCRE-5 do tipo $17(15\rightarrow16)$-abeo-abietano (RODRÍGUEZ *et al*., 1990; GAO e HAN, 1997). O esqueleto de HCRE-6 (Figura 77, p. 180) foi confirmado pela análise detalhada do espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC (Figura 87, p. 186), onde foram observadas as correlações do hidrogênio em δ_H 7,43 (s, H-14) com os carbonos em δ_C 148,4 (C-12), 139,2 (C-9), 40,2 (C-15) e com o carbono carbonílico em δ_C 199.7 (C-7) (Figura 76). Os hidrogênios metilênicos em δ_H 2,90 e 2,78 (H-15) mostraram correlações com os carbonos, oximetínico em δ_C 71,3 (C-16), metílico em δ_C 21,8 (C-17) e do anel benzênico em δ_C 148,4 (C-12), 122,9 (C-13) e 122,4 (C-14).

Figura 76 – Subestruturas I e II de HCRE-6, mostrando as principais correlações à longa distância (^{2}J, ^{3}J) observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC.



Então com os dados discutidos acima e a comparação com o composto anterior, HCRE-6 foi identificado como sendo o diterpeno inédito 11,12,16-tri-hidroxi-17$(15\rightarrow16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-ona (Figura 77, p. 180).

Figura 77 – Estrutura de HCRE-6

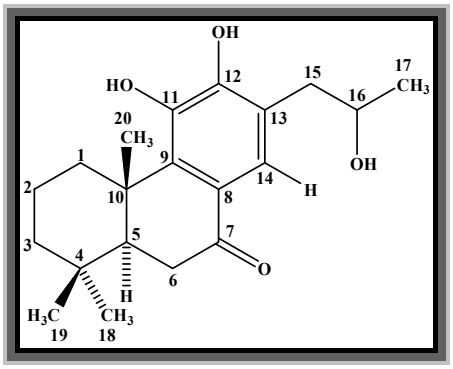


Tabela 12 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-6.

	HSQC		HMBC		HSQC (HCRE-3)	
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**$^{2}J_{CH}$**	**$^{3}J_{CH}$**	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**
1*α* 1*β*	36,4	1,44 (dd, 3,5; 13,3 Hz, 1H); 3,29 (dl, 13,3, 1H)	-	H-20	36,4	1,44 (m, 1H); 3,24 (dl, 13,5 Hz, 1H)
2*α* 2*β*	19,2	1,80 (td, 3,5; 7,0 Hz, 1H); 1,60 (td, 3,5; 7,0 Hz, 1H)	-	-	19,2	1,77 (td, 3,2; 6,4 Hz, 1H); 1,60 (m, 1H)
3*α* 3*β*	41,5	1,32 (m, 1H); 1,50 (dl, 13,3 Hz, 1H)	-	H-18; H-19	41,5	1,30 (m, 1H); 1,50 (dl, 13,5 Hz, 1H)
4	33,4	-	H-18; H-19	-	33,7	-
5	50,6	1,88 (dd, 14,0; 4,0 Hz, 1H)	H-6	H-20; H-18; H-19	50,5	1,85 (dd, 14,4, 2,8 Hz, 1H)
6*α* 6*β*	35,8	2,63 (dd, 14,0; 2,0 Hz, 1H); 2,54 (dd, 14,0; 4,0 Hz, 1H)	-	-	35,8	2,63 (dd, 17,0; 2,8 Hz, 1H); 2,53 (dd, 14,4, 17,0 Hz, 1H)
7	199,7	-	H-6	-	199,4	-
8	125,3	-	-	-	124,6	-
9	139,2	-	-	H-14; H-20	139,4	-
10	40,3	-	H-5; H-20	H-6	40,3	-
11	143,4	-	-	-	142,8	-
12	148,4	-	-	H-14; H-15	147,6	-
13	122,9	-	H-15	H-16	128,6	-
14	122,4	7,43 (s, 1H)	-	H-15	116,5	7,49 (s, 1H)
15a 15b	40,2	2,90 (dd, 14,8; 2,0 Hz, 1H); 2,78 (dd, 14,8; 7,0 Hz, 1H)	-	H-14; H-17	76,9	-
16	71,3	4,31 (m, 1H)	H-15; H-17	-	30,6	1,70 (s, 3H)
17	23,5	1,29 (d, 7,0 Hz, 3H)		H-15a	30,8	1,68 (s, 3H)
18	33,7	0,95 (s, 3H)	-	H-5; H-19	21,8	0,98 (s, 3H)
19	21,8	1,00 (s, 3H)	-	H-18	33,4	0,95 (s, 3H)
20	18,1	1,40 (s, 3H)	-	-	18,1	1,40 (s, 3H)
OH-11	-	6,19 (s, 1H)	-	-		6,09 (s)
OH-12		-				9,86 (s)

Figura 78 – Espectro de IV-TF de HCRE-6

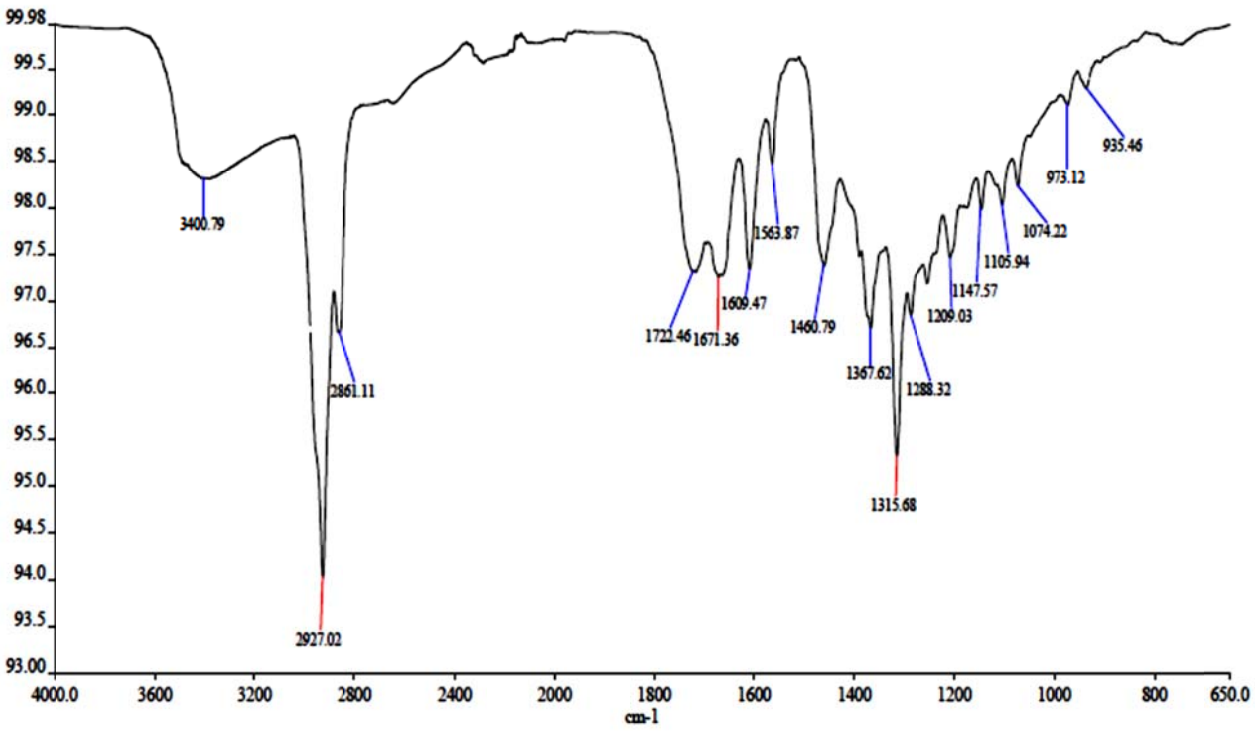


Figura 79 – Espectro de EMAR-ESI (modo positivo) de HCRE-6.

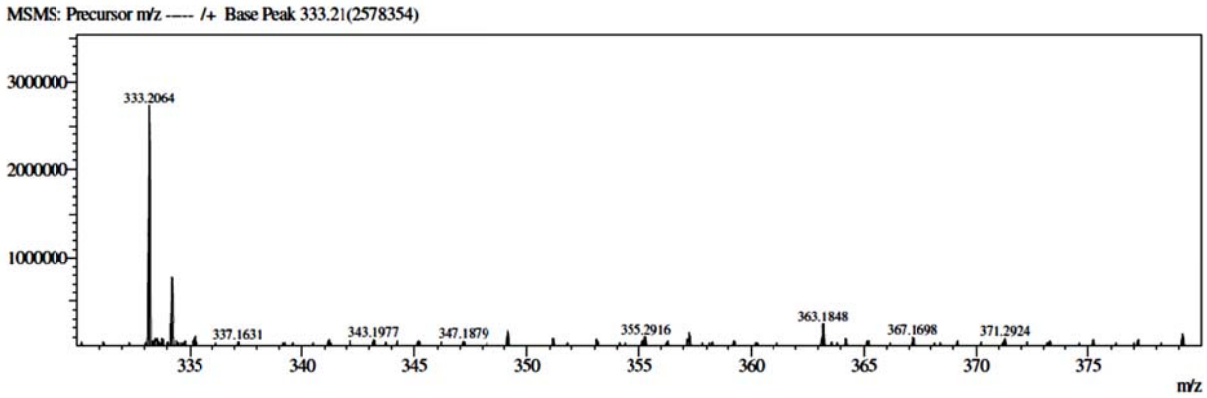


Figura 80 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCRE-6.

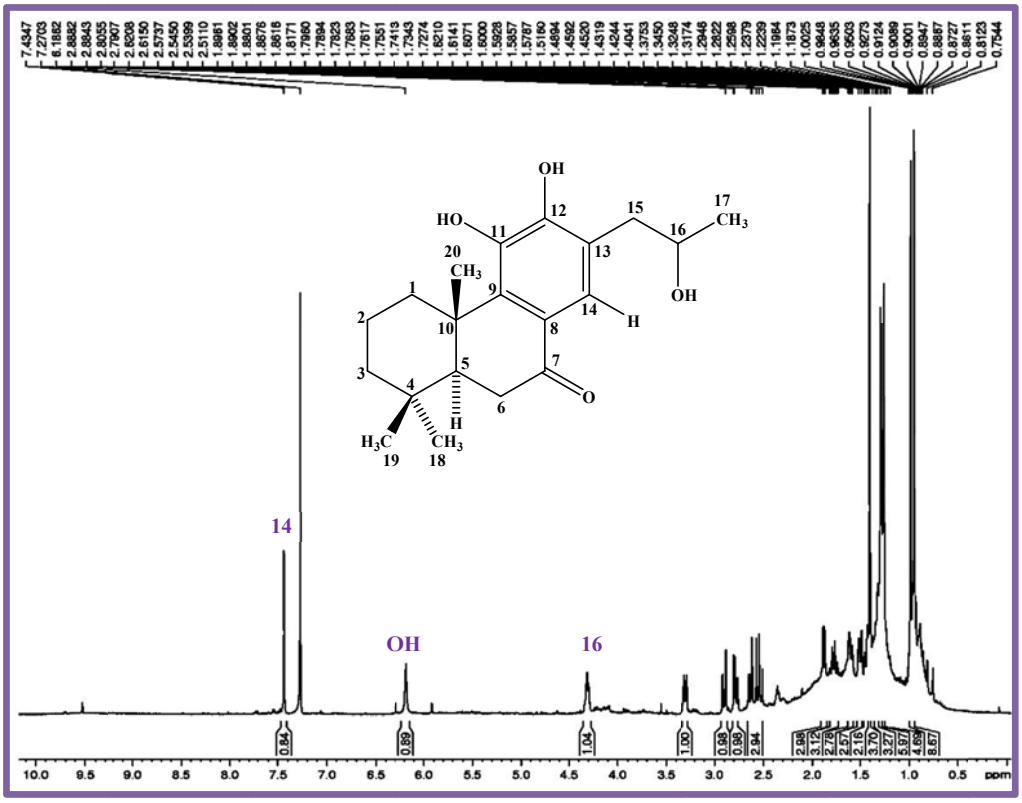


Figura 81 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCRE-6.

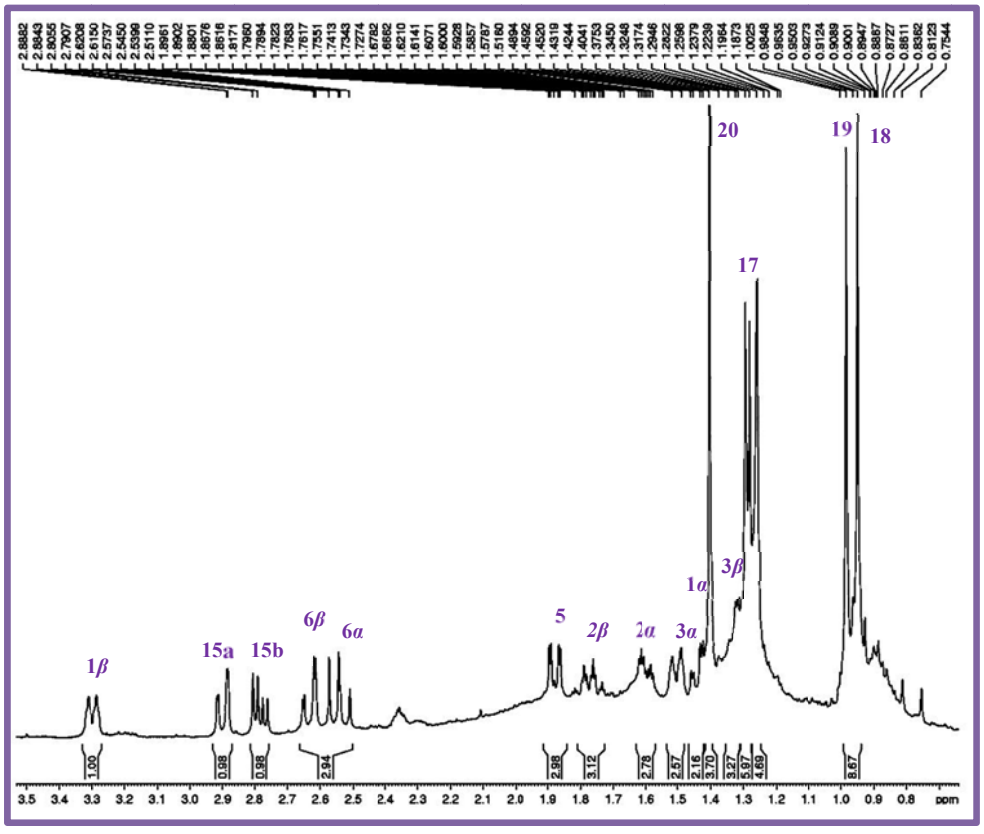


Figura 82 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCRE-6.

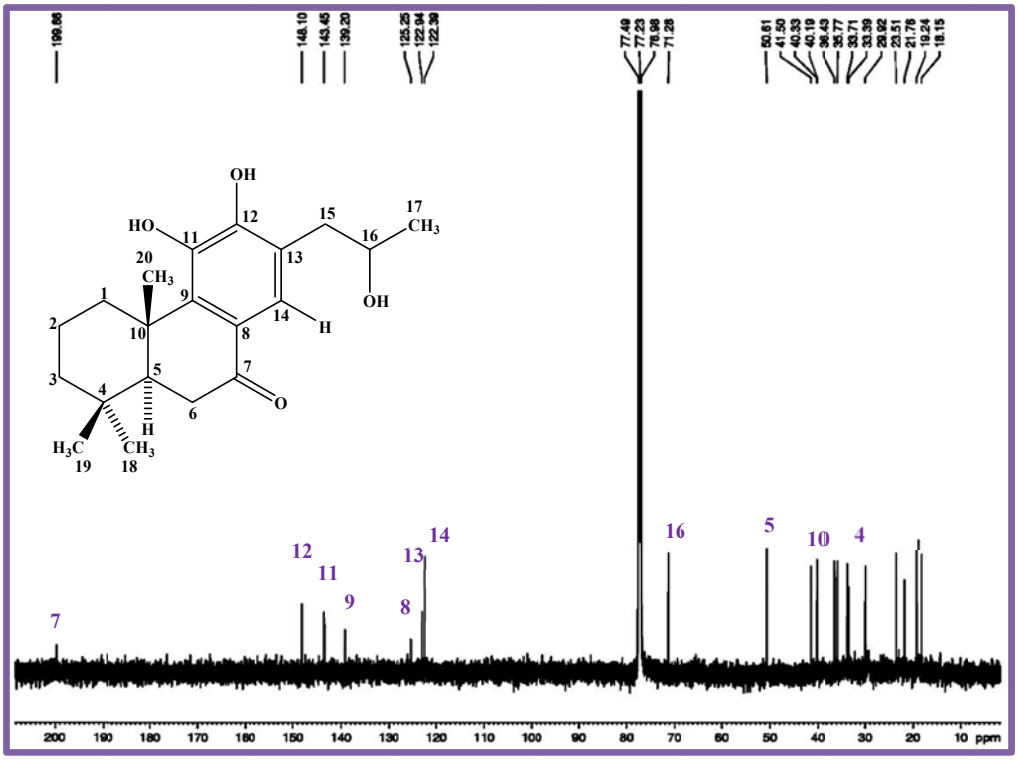


Figura 83 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135° ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCRE-6.

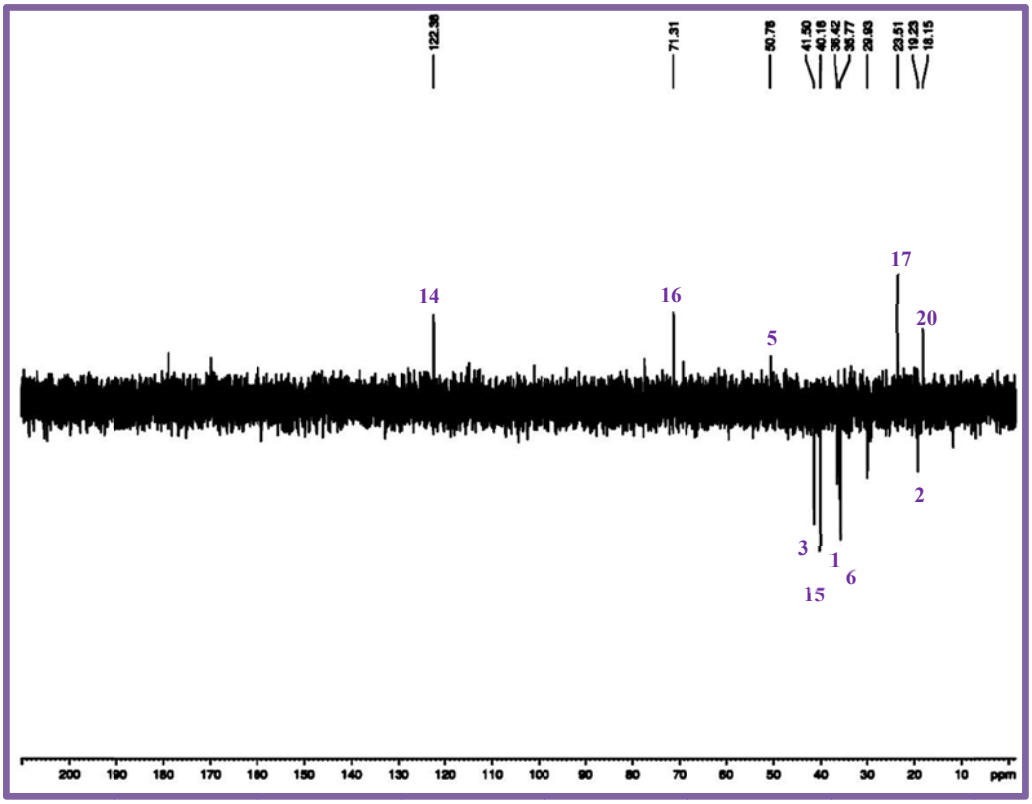
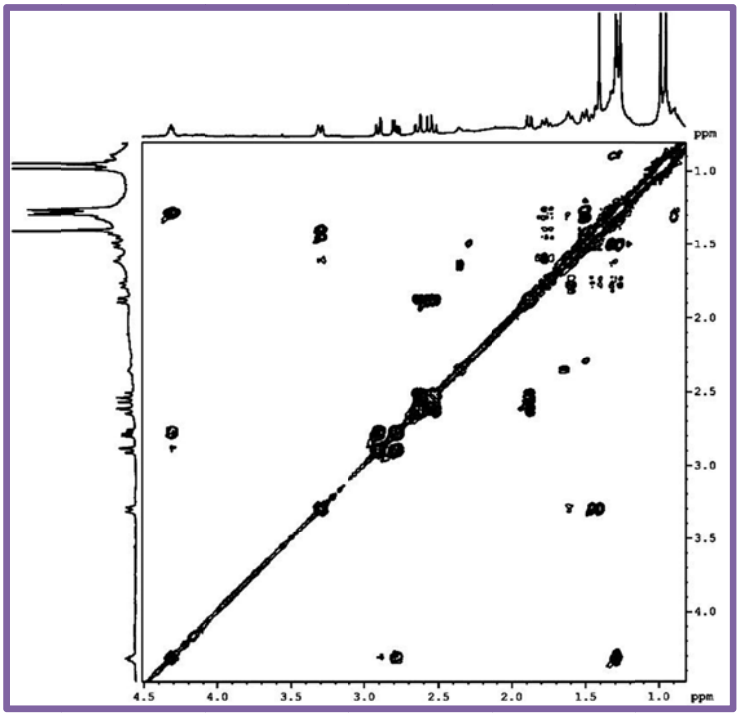


Figura 84 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCRE-6.



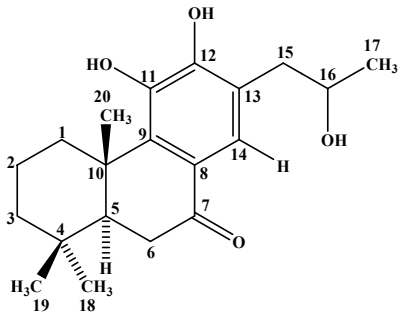


Figura 85 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-6.

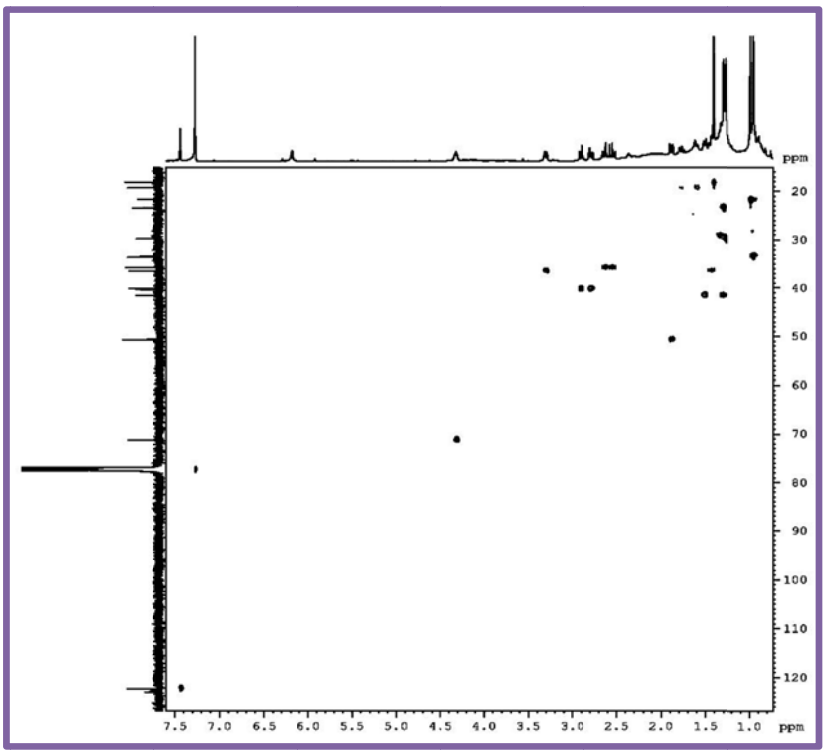


Figura 86 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-6.

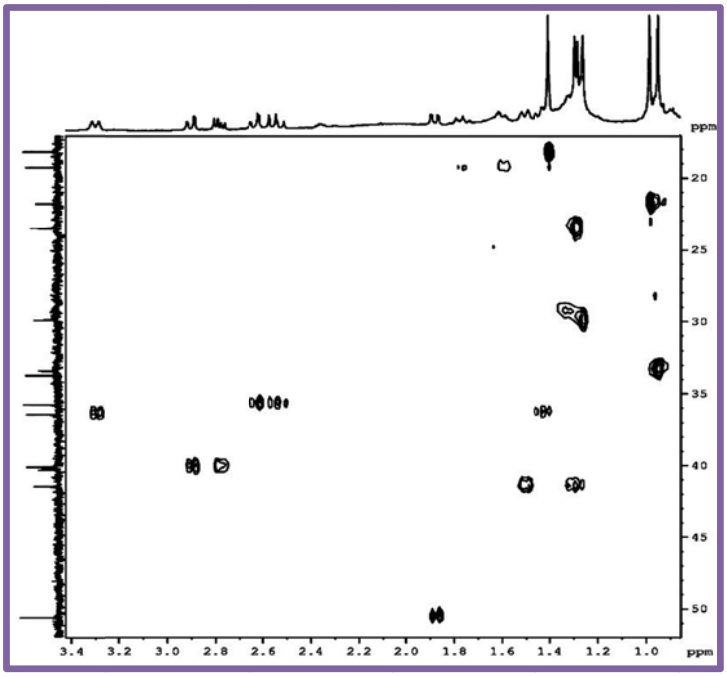
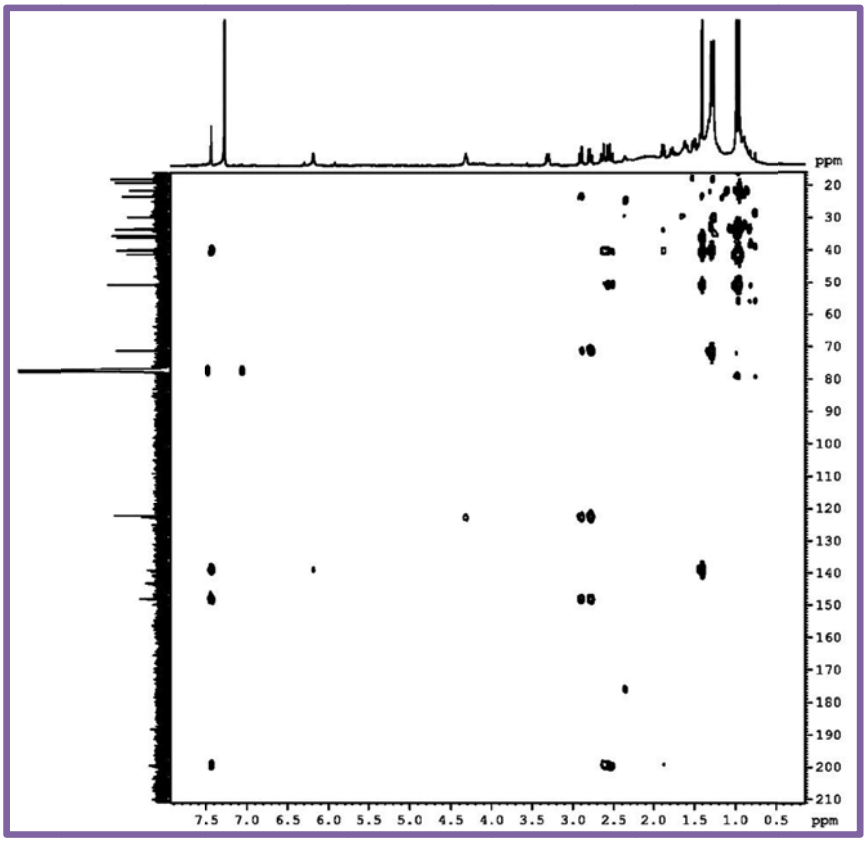
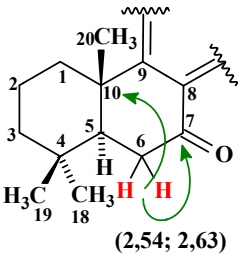
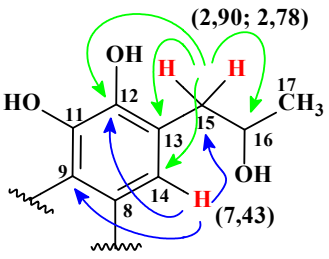


Figura 87 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCRE-6.







2.1.7. Determinação estrutural de HCRE-7

Após tratamento cromatográfico de HCrRE-H/D e purificação por CLAE da fração HCrRE-H/D-8 (ver experimental, item 4.5.3.2, p. 345) obteve-se um sólido amarelo, denominado HCRE-7, p.f. 195,7-197,7 e $[\alpha]_D^{20}$ + 26,79º (c 0,24,$CHCl_3$).

A fórmula molecular, $C_{20}H_{26}O_4$, foi estabelecida depois da análise do espectro de EMAR-APCI de HCRE-7 (Figura 91, p. 191), baseado no pico da molécula protonada (modo positivo) em *m/z* 331,1889 $[M+H]^+$ (calc. para $C_{20}H_{27}O_4$ *m/z* 331.1909). O composto HCRE-4, já conhecido, mostrou muitos dados espectroscópicos similares para aqueles apresentados ao composto HCRE-7. O composto HCRE-4 apresentou no EMAR-ESI o pico da molécula desprotonada (modo negativo) em *m/z* 347,1879 $[M-H]^-$, 18 Da maior do que o valor obtido para HCRE-7, sugerindo que HCRE-7 pode ser um derivado desidratado de HCRE-4.

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV-TF) de HCRE-7 (Figura 90, p. 191) exibiu bandas de absorções de hidroxilas em 3382 cm^{-1} e de carbonila de cetona conjugada em 1639 cm^{-1}.

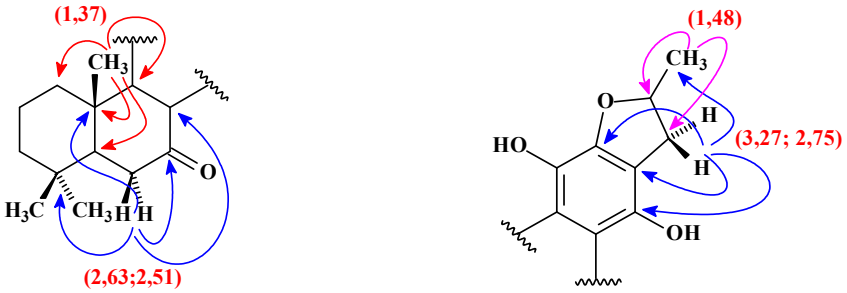
A análise do espectro de RMN de ^1H [500 MHz, CD_3OD] (Figura 92, 93 e 94, p. 192 e 193), não mostrou nenhum hidrogênio aromático, mas três simpletos de grupos metilas ligados a carbonos quaternários em δ_H 0,96 (Me-18), 0,99 (Me-19) e 1,39 (Me-20), e um metila dupletos em δ_H 1,48 (d, *J* 6,2 Hz, Me-17). Em adição, foram observados um hidrogênio oximetínico em δ_H 5,08 (ql, *J* 7,0 Hz, H-16) e um metilênico diastereotópico em δ_H 3,27 (sobreposto, H-15a); 2,75 (dd, *J* 15,0, 7,0 Hz, H-15b). A principal diferença foi a desproteção de C-16 (δ_C 69,9 em HCRE-6) para δ_C 83,9 devido à formação de um anel α-metil-di-hidrofurano condensado com um anel benzênico, totalmente substituído, nas posições C-12 e C-13.

O aparecimento de um hidroxila quelada em δ_H 13,44 no espectro de RMN de ^1H ($CDCl_3$) de HCRE-7 (Figura 101 e 102, p. 196 e 197) evindenciou que o fechamento do anel foi realizado com a hidroxila em C-12.

O espectro de RMN de ^{13}C CPD [125 MHz, CD_3OD] (Figura 95, p. 193), exibiu 20 linhas espectrais, que depois da análise do espectro de RMN 2D ^1H,^{13}C-HSQC (Figura 96 e 97, p. 194) possibilitou determinar a presença de uma carbonila de cetona quelada a uma hidroxila em C-14, em δ_C 206,4 (C-7), seis carbonos sp^2 na região entre δ_C 111,3-158,9, um carbono oximetínico muito desprotegido em δ_C 83,9, e 12 carbonos saturados sp^3 (δ_C 18,2-51,9) (Tabela 13, p. 190).

O padrão de substituição do anel benzênico C foi definitivamente estabelecido no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (Figura 98, 99 e 100, p. 195 e 196), pela análise das correlações a longa distância ($^{2}J_{CH}$ e $^{3}J_{CH}$) dos hidrogênio metilênicos em δ_H 3,27 (H-15a) e 2,75 (H-15b) com os carbonos em δ_C 158,9 (C-12, ^{3}J), 112,2 (C-13, ^{2}J) e 22,3 (C-17, ^{3}J). Em adição, também foram observadas as correlações dos hidrogênios metilênicos em δ_H 2,63 (H-6β) e 2,51 (H-6α) com os carbonos em δ_C 34,5 (C-4, ^{3}J), 206,4 (C-7, ^{2}J), 111,3 (C-8, ^{3}J) and 42,2 (C-10, ^{3}J) (Figura 88).

Figura 88 – Subestruturas I e II de HCRE-7, mostrando as principais correlações à longa distância (^{2}J, ^{3}J) observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC.



Ao centro estereogênico em C-16 foi atribuído à mesma estereoquímica relativa observada para as teuvincenonas A ou E, com o hidrogênio na posição *α* e a metila na posição *β*, levando em consideração a similaridade dos valores de deslocamentos químicos e das constantes de acoplamentos dos hidrogênios H-15*α*, H-15*β*, H-16*α* e Me-17 (BRUNO *et al.* 1990), bem como o deslocamento químico do carbono 13 do sistema dihidrobenzofurano (C-8 to C-17) (Tabela 13, p. 190). Isto, indubitavelmente, indicou para HCRE-7 a estrutura de um novo diterpeno abietano rearranjado, (16*S*)-12,16-*epoxi*-11,14-di-hidroxi-17$(15\rightarrow16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-ona (Figura 89, p. 189).

A comparação dos dados de RMN de HCRE-7, com os dados publicados para villosin A, um composto anteriormente isolado de *Teucrium divaricatum* Subsp. *villosum* relatado por Ulubelen, Topcu e Olçal (1994), em que a estrutura sugerida é a mesma proposta para HCRE-7, mas não mostrou valores de deslocamentos químicos compatíveis. Por exemplo, o deslocamento químico da carbonila em δ_C 185,6 não é compatível com a carbonila de aril cetona em C-7 para HCRE-7 (δ_C 206,4), uma vez que outras aril cetonas descritas na literatura possuem valores de ressonância de carbonos em aproximadamente em δ_C 205,0

(GAO e HAN, 1997; CAÑIGUERAL *et al*., 1988 e RODRÍGUEZ; ROBLEDO; PASCUAL-VILLALOBOS, 2009). Talvez, a carbonila com deslocamento químico em δ_C 185,6, anteriormente relatada por Ulubelen, Topcu e Olçal (1994), é mais compatível com uma carbonila de aril cetona duplamente conjugada (~ δ_C 188,0) (CAÑIGUERAL *et al*., 1988) ou uma aril cetona duplamente conjugada com uma α-hidroxila (~ δ_C 183,0) (CAÑIGUERAL *et al*., 1988; ULUBELEN; TOPCU; OLÇAL, 1994). Em adição, muitas outras inconsistências podem ser apresentadas, por exemplo, os valores de deslocamento químico de RMN de ^{13}C de C-4 (δ_C 37,2), C-6 (δ_C 29,7), C-8 (δ_C 107,6) e C-10 (δ_C 35,4) (ULUBELEN; TOPCU; OLÇAL, 1994).

Entaõ, os dados de RMN anteriormente publicado para villosin A precisa ser revisados, ou uma estrutura alternativa precisa ser considerada. De acordo com a análise descrita acima, a estrutura para HCRE-7 foi determinada como a (16*S*)-12,16-*epoxi*-11,14-di-hidroxi-17$(15\rightarrow16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-ona (Figura 89).

Figura 89 – Estrutura de HCRE-7

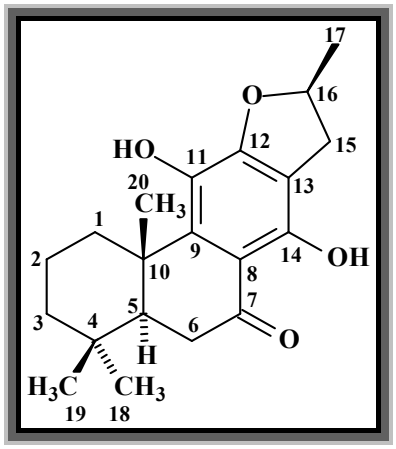


Tabela 13 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz e CD_3OD, 500 x 125 MHz) de HCRE-7.

	HSQC ($CDCl_3$, 300 MHz)		**HSQC (CD_3OD, 500 MHz)**		**HMBC (CD_3OD, 500 x 125 MHz)**	**ULUBELEN, TOPCU e OLÇAL,1994 ($CDCl_3$, 200 MHz)**	
C	**δc**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**$^{2}J_{CH}$, $^{3}J_{CH}$**	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**
1*α* 1*β*	36,7	1,40 (m, 1H); 3,27 (dl, 12,0 Hz, 1H)	37,8	1,39 (sobreposto); 3,47 (dl, 14,0; 3,0 Hz, 1H)	H-20	36,4	0,86 (ddd, 13,5; 13,0; 6,8 Hz, 1H) 3,26 (ddd, 13,5; 6,8; 1,8 Hz, 1H)
2*α* 2*β*	19,3	1,72 (tl, 12,0; 3,0 Hz, 1H); 1,60 (tl, 12,0; 6,0 Hz 1H)	20,2	1,79 (m, 1H); 1,55 (dl, 14,0; 2,0 Hz, 1H)	H-1*β*	16,2	1,68 (dddd, 13,4; 6,8; 1,8; 0,7 Hz, 1H) 2,10 (m)
3*α* 3*β*	41,4	1,32 (m, 1H); 1,48 (m, 1H)	42,5	1,33 (m, 1H); 1,48 (sobreposto)	H-18; H-19	41,1	1,00 (m); 0,88 (m)
4	33,7	-	34,5	-	H-3b; H-5; H-6; H-18; H-19	37,2	-
5	50,2	1,79 (dd, 7,0; 11,0 Hz, 1H)	51,9	1,75 (dd, 2,0, 15,0 Hz, 1H)	H-6; H-20; H-18; H-19	49,9	1,78 (dd, 7,2; 10,7 Hz, 1H)
6*α* 6*β*	35,6	2,58 (m, 1H); 2,61 (m, 1H)	36,4	2,51 (dd, 17,0; 2,0 Hz, 1H); 2,63 (d, 15,0 Hz, 1H)	H-5	29,7	2,64 (dd, 7,2; 16,0 Hz, 1H); 2,74 (dd, 10,7; 16,0 Hz, 1H)
7	204,9	-	206,4	-	H-6; H-5	185,6	-
8	110,8	-	111,3	-	H-6	107,6	-
9	140,0	-	142,3	-	H-20; H-5	139,5	-
10	40,9	-	42,2	-	H-20; H-6	35,4	-
11	131,4	-	133,6	-	-	131,1	-
12	156,1	-	158,9	-	H-15	155,6	-
13	110,6	-	112,2	-	H-15	110,6	-
14	155,9	-	156,6	-	H-15	154,8	-
15	34,6	3,36 (dd, 15,0; 9,0 Hz, 1H); 2,84 (dd, 15,0; 7,3 Hz, 1H)	35,0	3,27 (sobreposto); 2,75 (dd, 7,0; 15,0 Hz, 1H)	H-17	34,3	3,35 (dd, 15,2; 9,0 Hz, 1H) 2,83 (dd, 15,2; 7,2 Hz, 1H)
16	83,4	5,12 (ddq, 9,0; 7,3; 6,3 Hz, 1H)	83,9	5,08 (ql, 7,0 Hz, 1H)	H-17; H-15	83,2	5,12 (ddq, 9,0; 7,2; 6,5 Hz, 1H)
17	22,2	1,51 (d, 6,3 Hz, 3H)	22,3	1,48 (d, 7,0 Hz, 1H)	H-15	24,5	1,50 (d, 6,5 Hz, 1H)
18	33,4	0,95 (s, 3H)	34,5	0,96 (s)	H-19	33,2	0,83 (s)
19	21,8	0,97 (s, 3H)	22,2	0,99 (s)	H-18; H-5	21,6	0,86 (s)
20	18,4	1,37 (s, 3H)	18,2	1,39 (s)	H-1; H-5	16,2	1,35 (s)
OH-11		4,73 (s)		3,51 (s, 1H)			4,65 (s)
OH-14		13,44 (s)		4,61 (s, 1H)	H-14; H-8; H-13		13,47 (s)

Figura 90 – Espectro de IV-TF de HCRE-7.

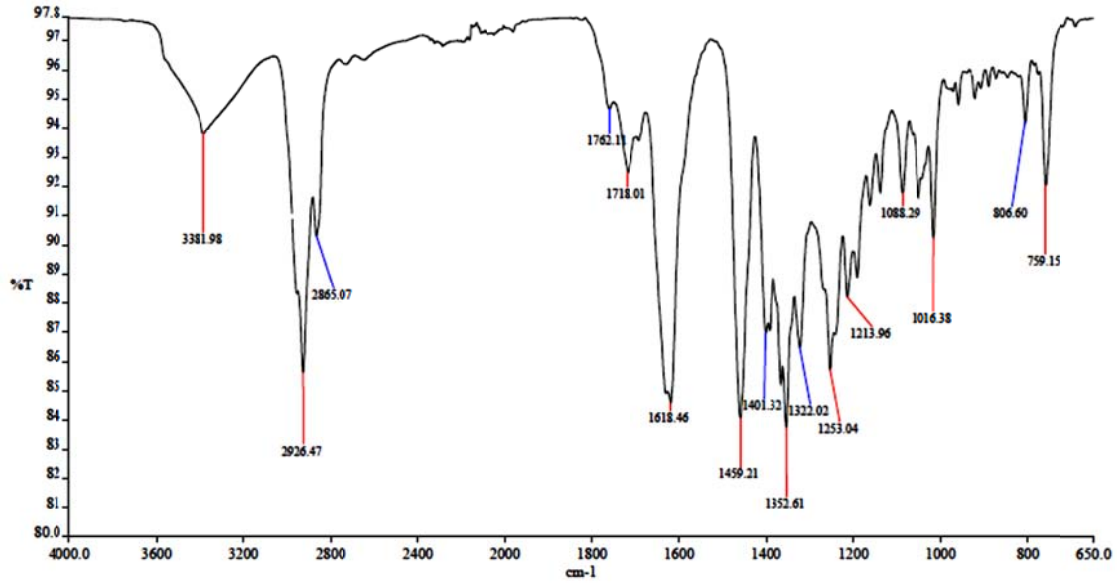


Figura 91 – Espectro de EMAR-APCI (modo positivo, **A**; modo negativo, **B**) de HCR**E**-7.

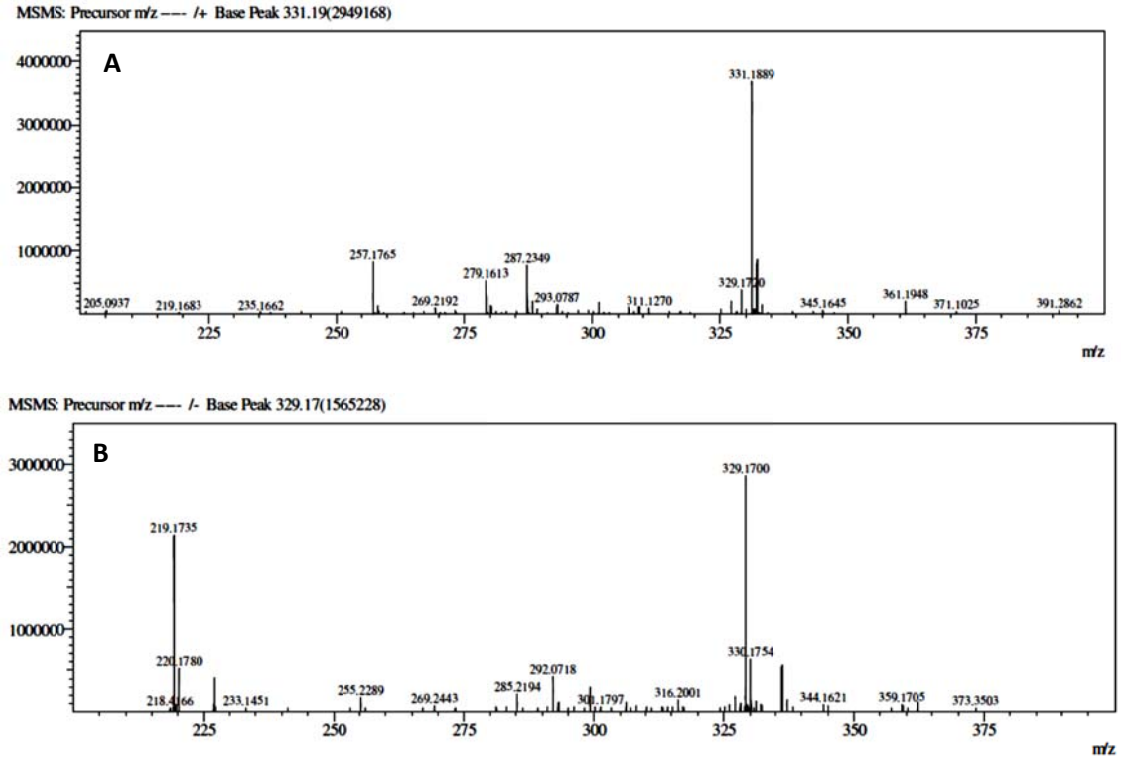


Figura 92 – Espectro de RMN de ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) de HCRE-7.

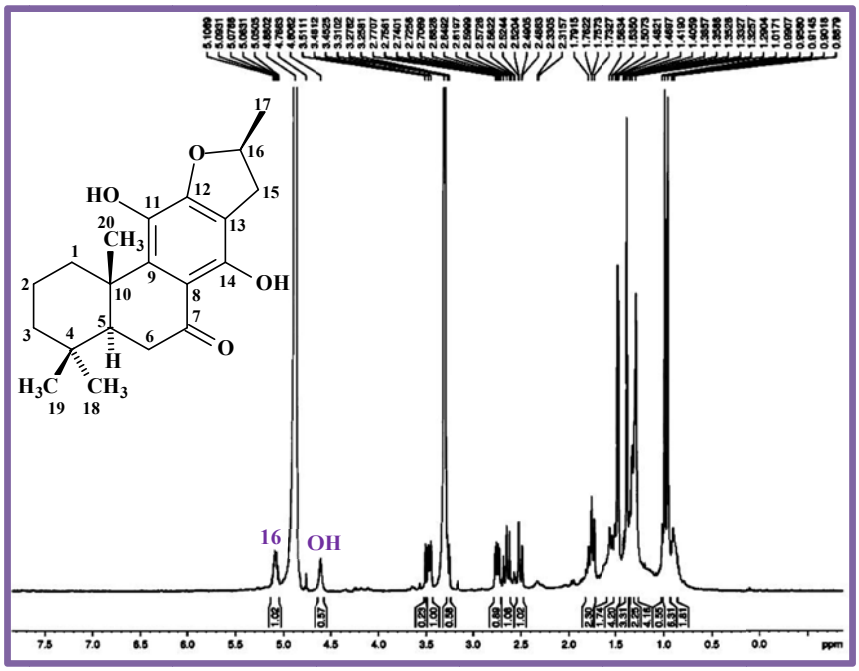


Figura 93 – Expansão (δ_H 2,1-5,3) do espectro de RMN de ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) de HCRE-7.

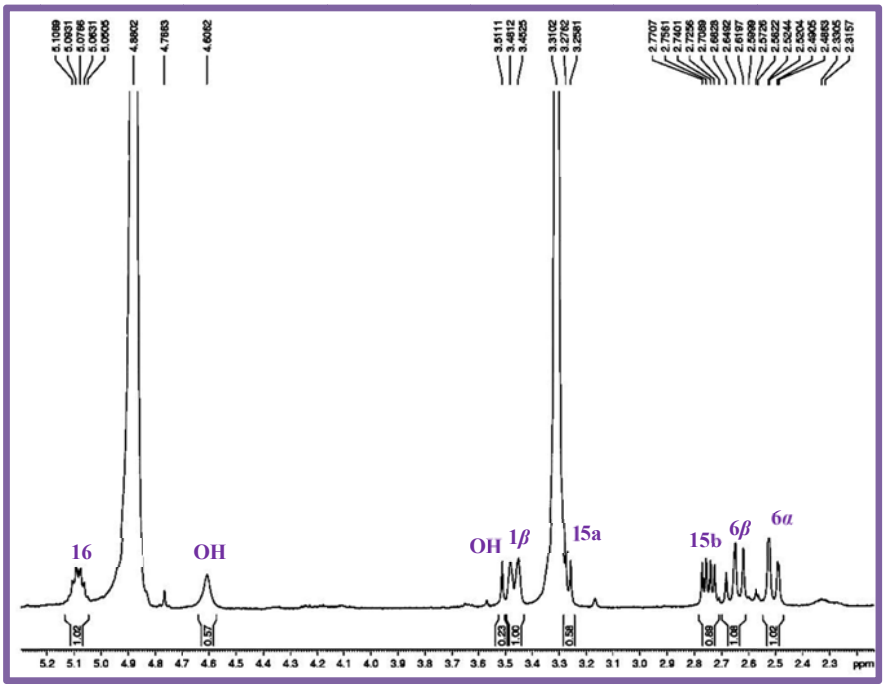


Figura 94 – Expansão (δ_H 0,7-2,9) do espectro de RMN de ^{1}H (CD_3OD, 500 MHz) de HCRE-7.

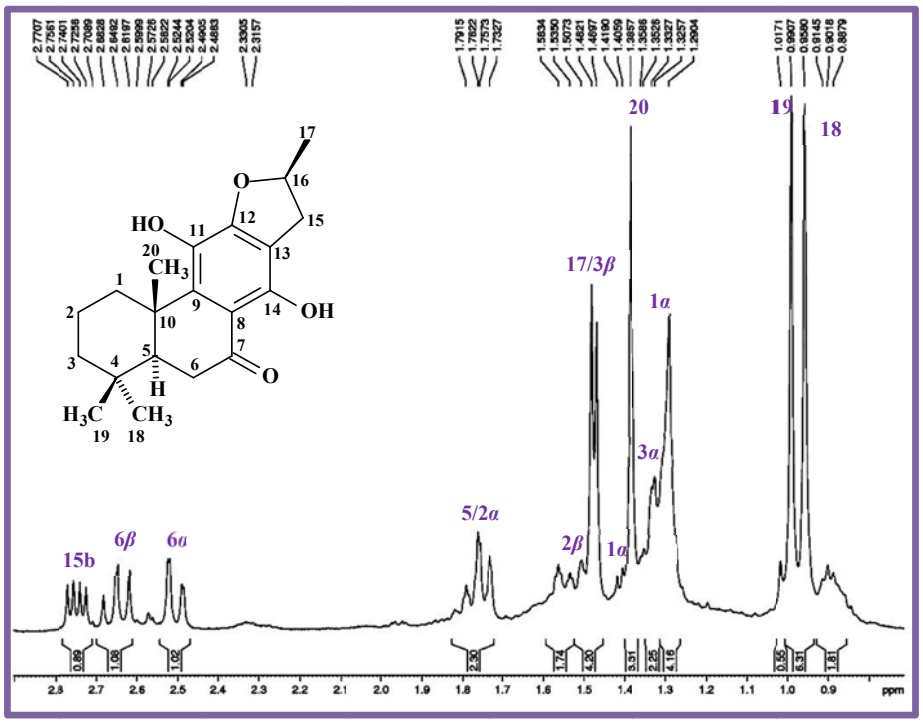


Figura 95 – Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3OD, 125 MHz) de HCRE-7.

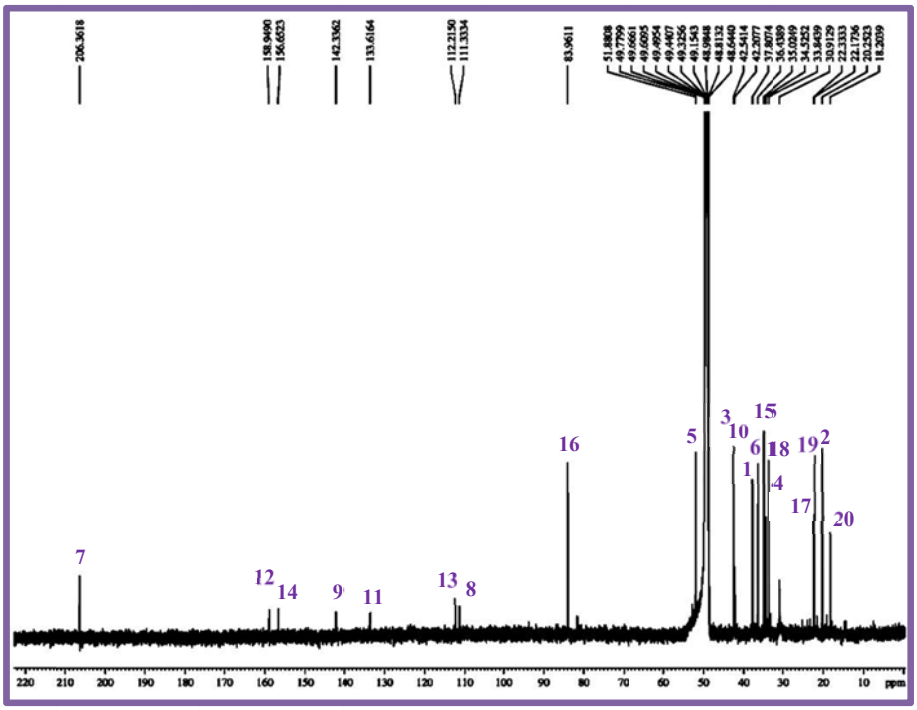


Figura 96 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC (CD_3OD, 300 x 75 MHz) de HCRE-7.

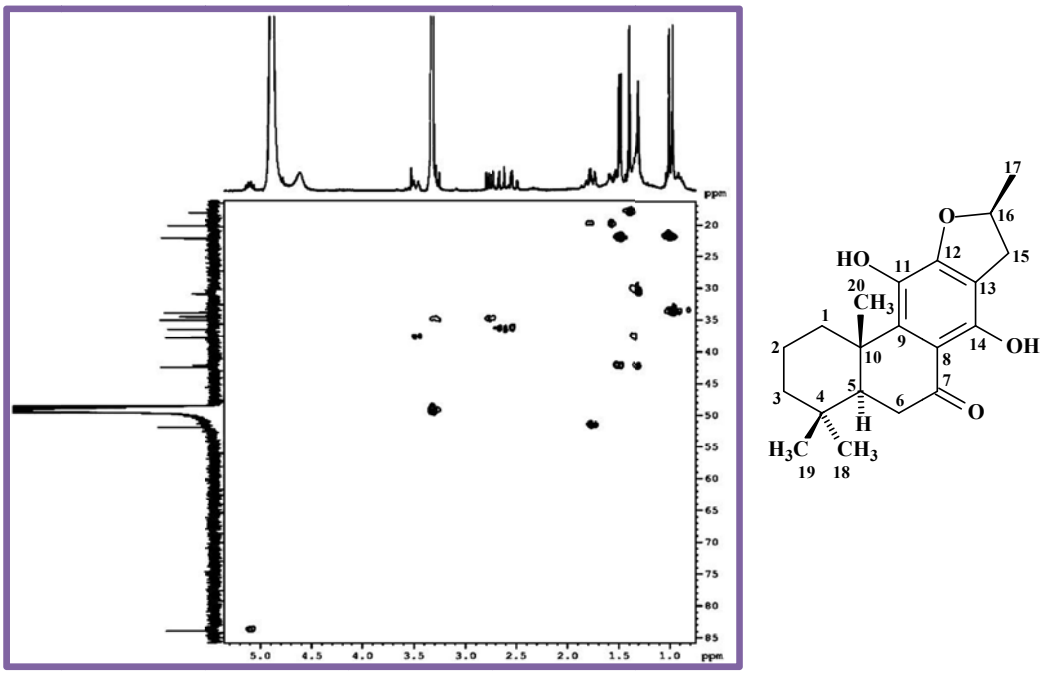


Figura 97 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC (δ_H 0,8-1,9 x δ_C 17-44) de HCRE-7.

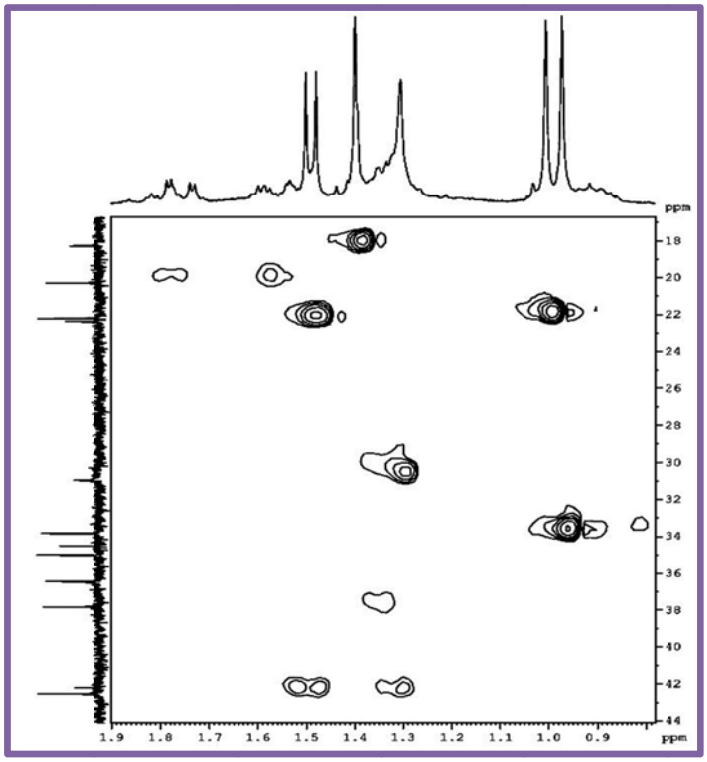


Figura 98 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (CD_3OD, 300 x 75 MHz) de HCRE-7.

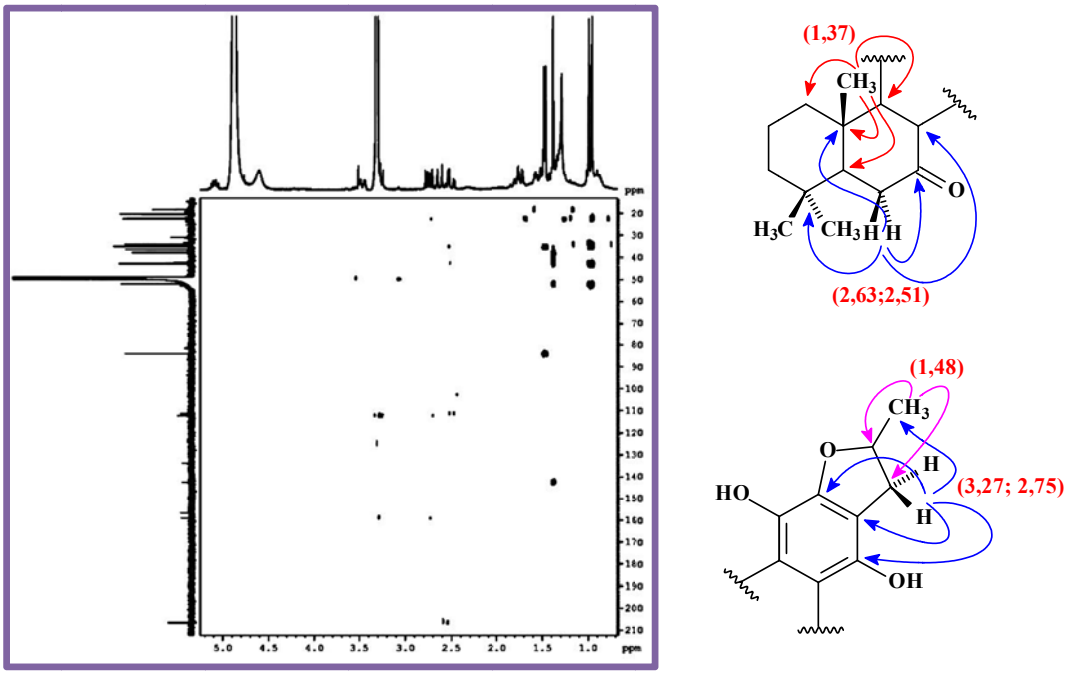


Figura 99 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (δ_H 0,8-1,9 x δ_C 15-86) de HCRE-7.

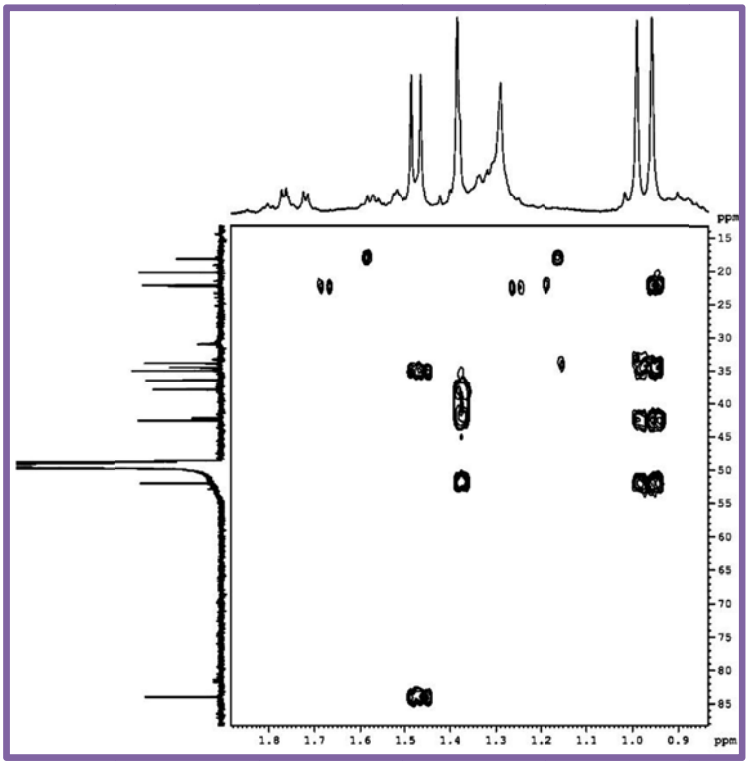


Figura 100 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (δ_H 2,4-3,4 x δ_C 109-210) de HCRE-7.

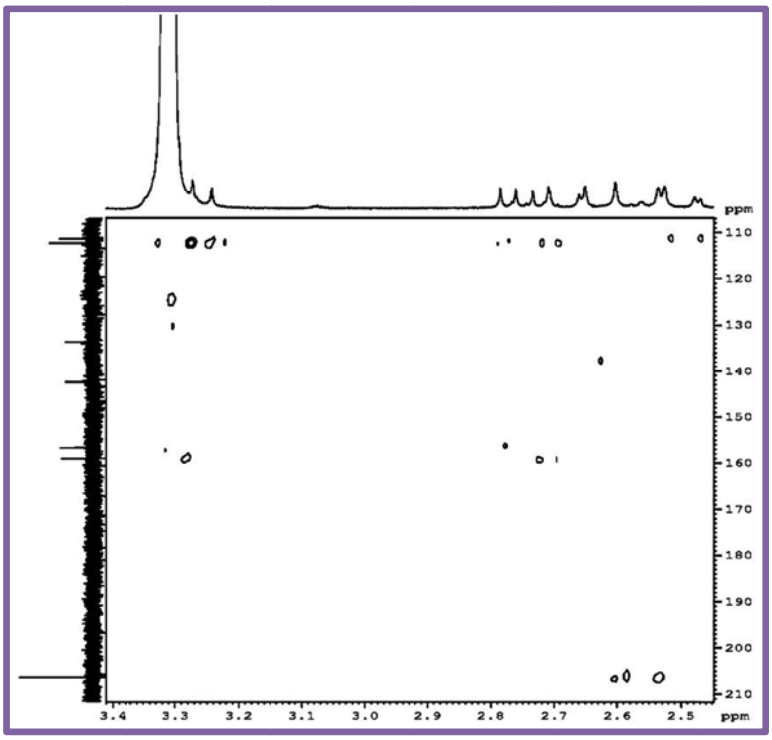


Figura 101 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCRE-7.

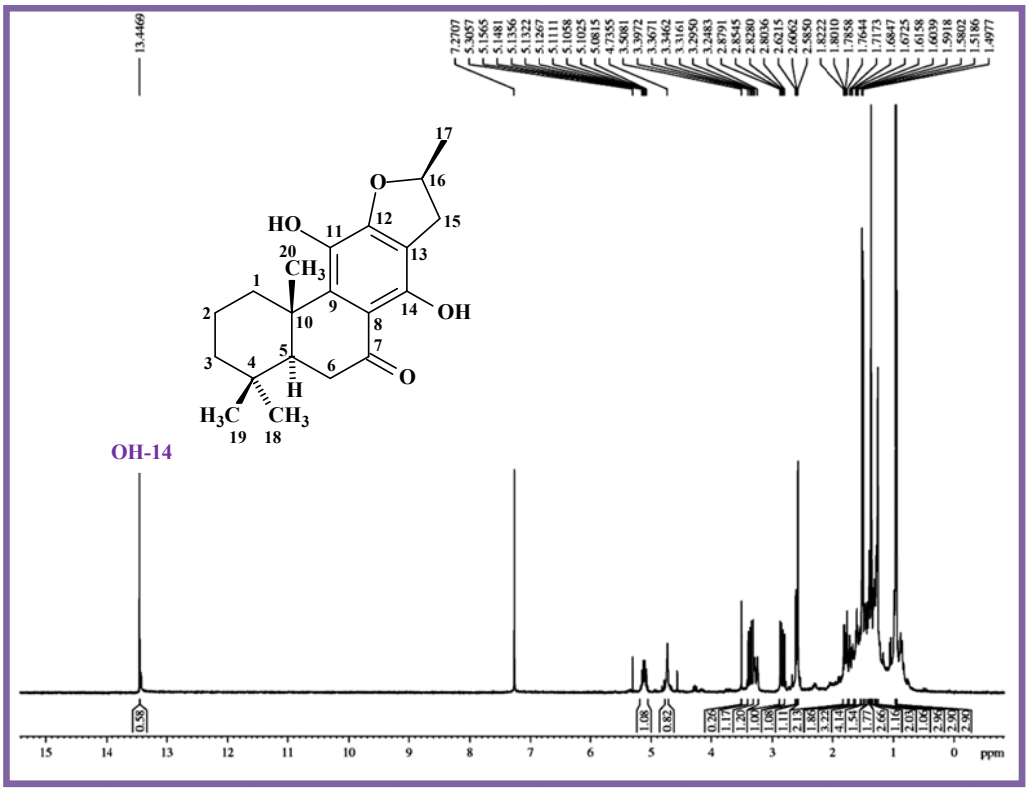


Figura 102 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCRE-7.

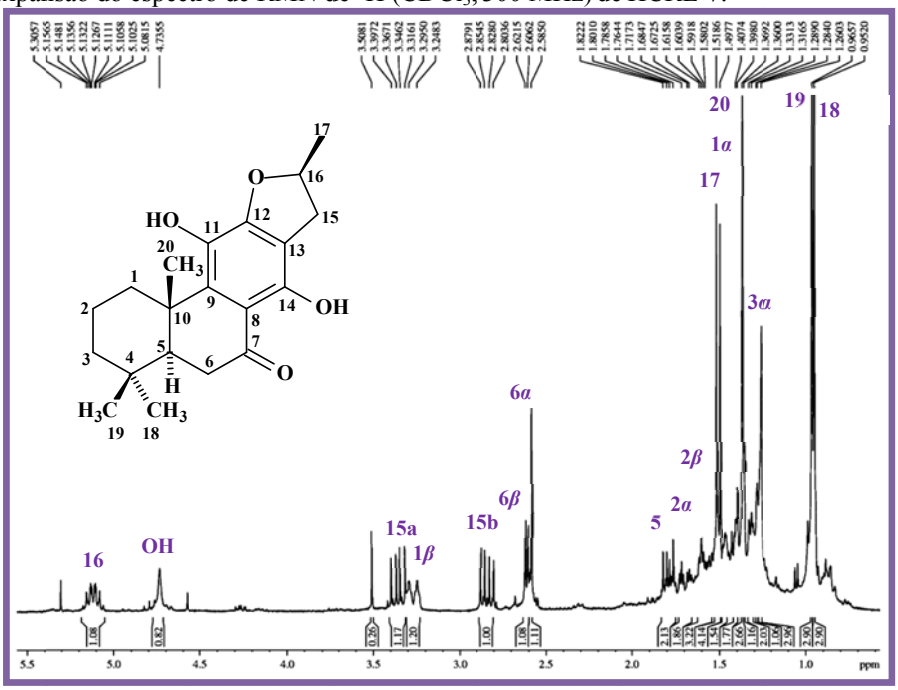


Figura 103 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) CPD (**A**) e DEPT 135° (**B**) de HCRE-7.

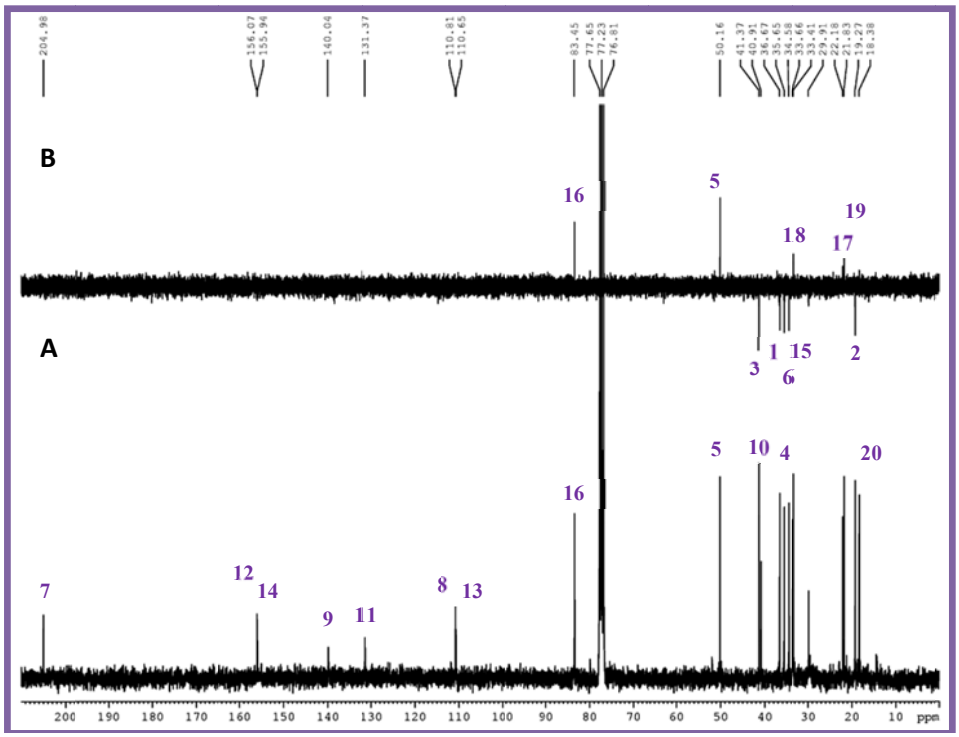


Figura 104 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-7.

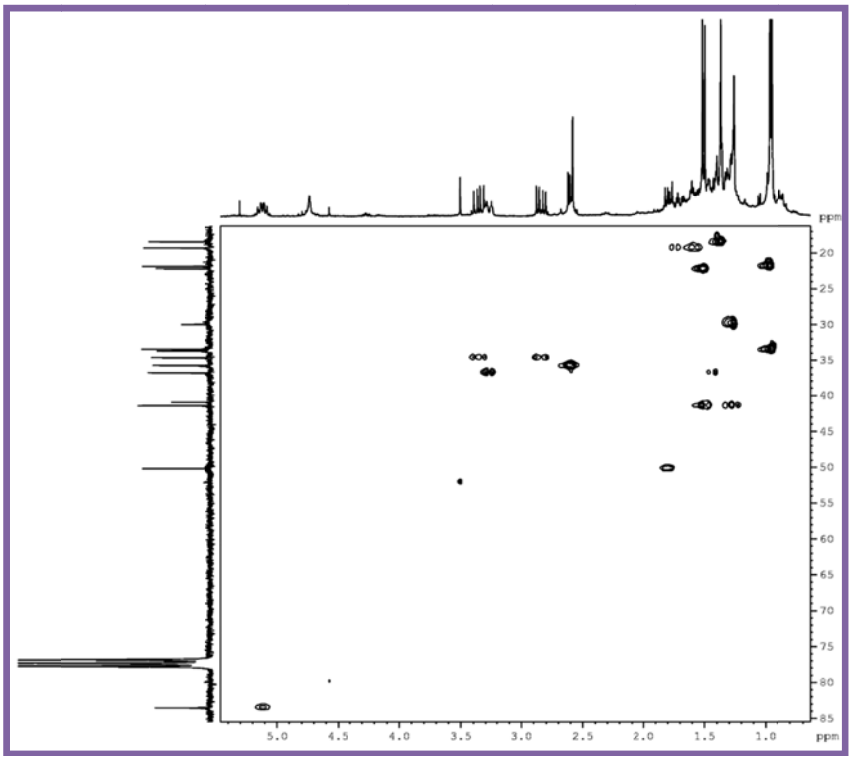


Figura 105 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-7.

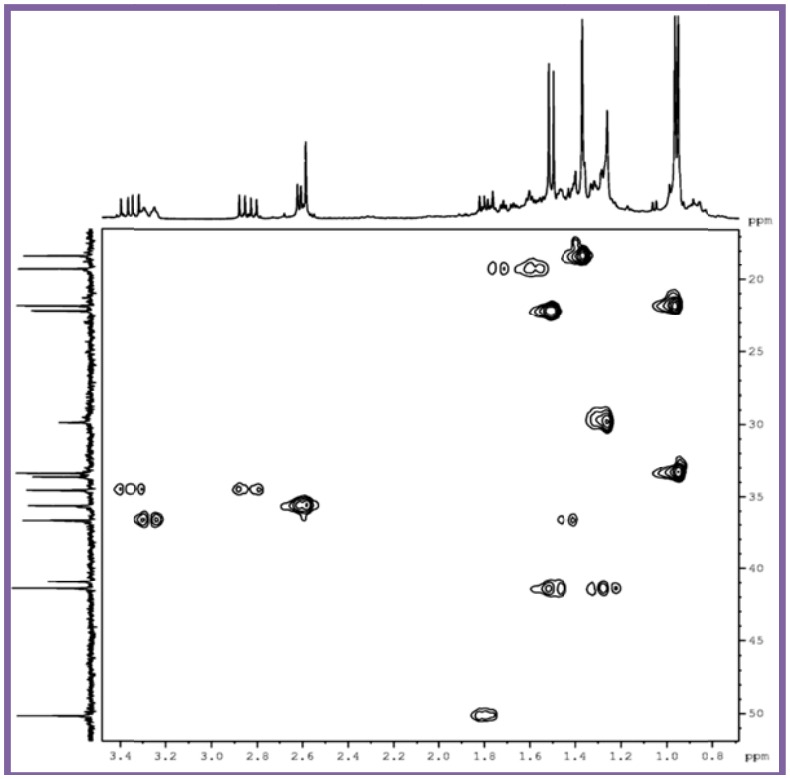


Figura 106 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-7.

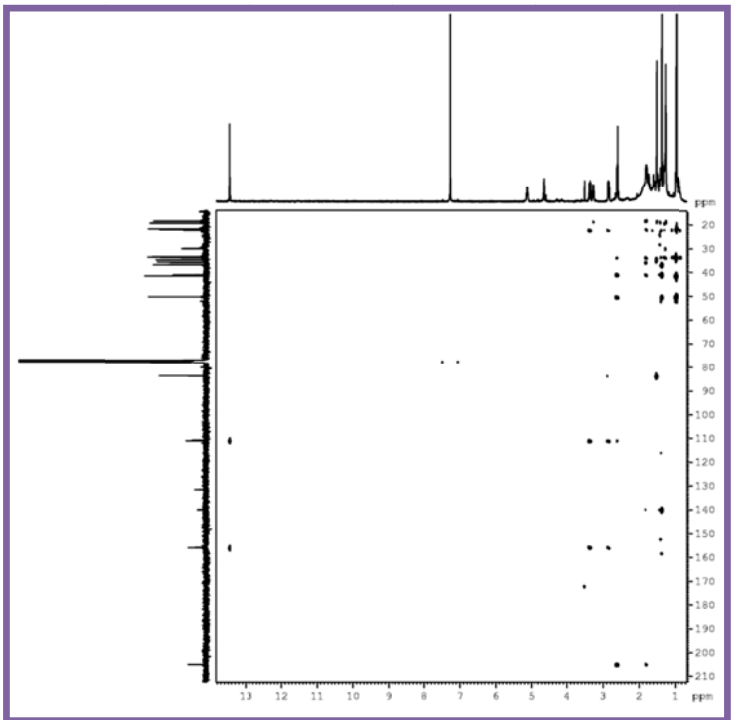
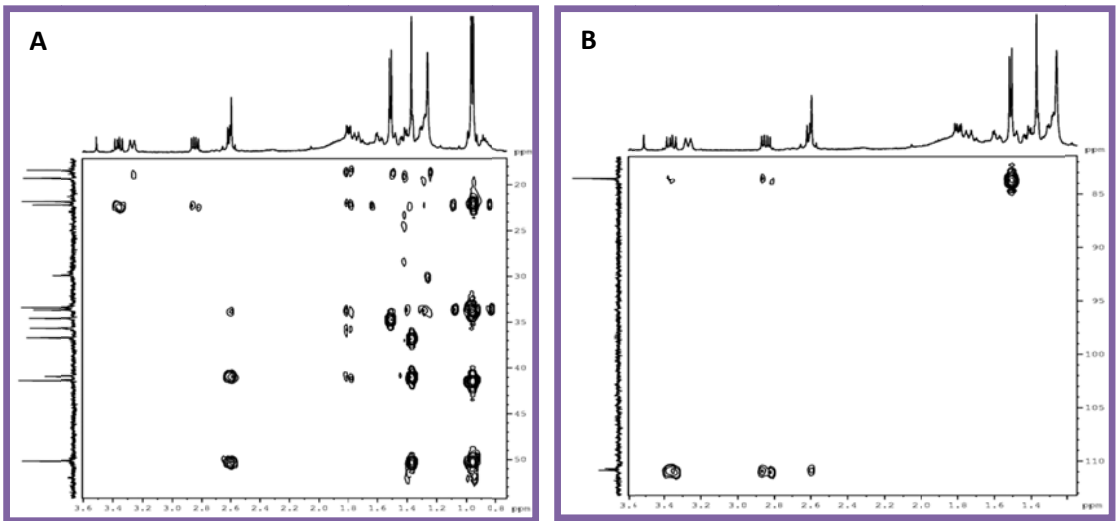


Figura 107 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (δ_H 0,8-3,6 x δ_C 17-54; **A**) e (δ_H 1,2-3,6 x δ_C 82-113; **B**) de HCRE-7.



2.1.8. Determinação estrutural de HCRE-8

Após fracionamento cromatográfico de HCrRE-D-(6) (ver experimental, item 4.5.4.1, p. 346), obteve-se um sólido amarelado, denominado de HCRE-8, p.f. 78,9-79,9 e $[\alpha]_D^{20}$ + 30,28º (c 0,105, $CHCl_3$).

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) (Figura 110, p. 204) exibiu absorção característica referente à deformação axial da ligação O-H de hidroxila em 3398 cm^{-1}. Mostrou ainda absorções, provavelmente de deformação axial de ligação C-H de alifático, em 2919 e 2850 cm^{-1} e em 1121 e 1106, possivelmente de absorções de deformação axial de ligação C-O.

O espectro de RMN de ^1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 112, p. 205), mostrou três pares de duplos dupletos em δ_H 5,87 (dd, *J* 11,0; 17,0, H-14), 5,14 (dd, *J* 3,0; 17,0, H-15a) e 4,93 (dd, *J* 3,0; 11,0, H-15b), referentes a hidrogênios vinílicos. Foram observados também sinais em δ_H 4,47 (ql, *J* 3,0; 5,5, H-11), de hidrogênio ligado a carbono oximetínico, em δ_H 1,44 (s, Me-16), 1,61 (s, Me-17), 0,86 (s, Me-18), 0,83 (s, Me-19) e 1,17 (s, Me-20), de hidrogênios de carbonos metílicos e outros sinais de hidrogênios de carbonos metilênicos e metínicos.

O espectro RMN de ^{13}C CPD [75 MHz, $CDCl_3$] (Figura 113, p. 205), revelou sinais correspondentes a 20 átomos de carbono. A comparação dos espectros de RMN de ^{13}C CPD e DEPT 135º (Figura 113, p. 205) permitiu determinar o padrão de hidrogenação de cada carbono, onde foi possível visualizar quatro carbonos não hidrogenados, sendo os sinais mais desprotegidos em δ_C 75,1 (C-8) e 72,7 (C-13), três carbonos metínicos, seis carbonos metilênicos e cinco carbonos metílicos. Restando dois sinais em δ_C 148,1 (C-14) e 110,7 (C-15), referentes ao grupamento vinílico.

A análise do espectro RMN 2D ^1H,^1H-COSY de HCRE-8 (Figura 114, p 206), evidenciou os acoplamentos entre os hidrogênios em δ_H 5,87 (H-14) com os hidrogênio em δ_H 4,93 (H-15b); 5,14 (H-15a) confirmando a presença do grupo vinila (-CH=CH2-).

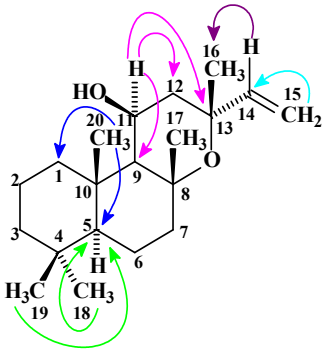
Após a análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de HCRE-8 e na multiplicidade e no valor da constante de acoplamento do hidrogênio oximetínico em δ_H 4,47 (ql, *J* 5,5 Hz, H-11α), foi proposto que o grupo hidroxila estava entre os carbonos metínico e metilênico, C-6 ou C-11. O acoplamento entre o hidrogênio oximetínico em δ_H 4,47 e o duplo dupleto em δ_H 2,00 (dd, *J* 6,0; 14,0 Hz, H12β) e o dupleto largo em δ_H 1,89 (dl, *J* 5,5 Hz, H-12α) foram

observados claramente no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY (Figura 114, p. 206). Devido o valor da constante de acoplamento de H-11 (5,5 Hz), a hidroxila foi posicionada β-axial em C-11.

Então, diante dos dados discutidos até então e após comparação dos dados obtidos com aqueles apresentados por Mahmout, Bessiere e Dolmazon (1993), para o composto óxido de 11α-hidroximanoíla isolado de *Kyllinga erecta*, onde mostrou o hidrogênio oximetínico, 11-β posicionado, em δ_H 3,94 (δ_H 4,47 para HCRE-8) com uma constante de acoplamento de 13,4 Hz, diferente da obtida em HCRE-8 (5,6 Hz), foi possível propor a estrutura de HCRE-8 (Figura 109, p. 202).

De acordo com Topcu *et al.* (1995), se a hidroxila estivesse posicionada em C-6, o sinal de RMN de ^{13}C para C-7 deveria aparecer em torno de 50 a 53 ppm; entretanto, se a hidroxila estivesse em C-11, C-12 deveria ser em torno de 40 a 45 ppm, que foi o observado para HCRE-8. O espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC (Figura 118 e 119, p. 208), confirmou isto através das correlações a longa distância ($^{2}J_{C\text{-}H}$ e $^{3}J_{C\text{-}H}$) dos hidrogênios em δ_H 4,47 (H-11), 2,00; 1,89 (H-12), 1,61 (Me-17) e 1,17 (Me-20) com o carbono em δ_C 56,7 (C-9) e dos hidrogênios em δ_H 1,17 (Me-20), 0,83 (Me-19) e 0,86 (Me-18) com o carbono em δ_C 57,3 (C-5) (Figura 108). Observaram-se também as correlações dos hidrogênios em δ_H 4,47 (H-11), 2,00; 1,89 (H-12), 5,87 (H-14), 5,14; 4,93 (H-15), 1,44 (Me-16) com o carbono em δ_C 72,7 (C-13) e dos hidrogênios em δ_H 1,34 (H-9), 1,61 (Me-17) com o carbono em δ_C 75,1 (C-8) (Figura 108). O assinalamento de todos os carbonos com seus respectivos hidrogênio foi possível pela análise do espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC (Figura 116, p. 207).

Figura 108 – Estrutura mostrando as principais correlações à longa distância (^{2}J, ^{3}J) observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC de HCRE-8.



O EMAR-APCI (Figura 111, p. 204) forneceu o pico da da molécula desprotonada e desidratada [M-H-H_2O] (modo negativo), ou seja, com menos 18 Da em *m/z*

289,2523 (calc. para $C_{20}H_{31}O$ *m/z* 289,2531). Com isso foi possível propor a fórmula molecular $C_{20}H_{34}O_2$ e atribuir para HCRE-8 um IDH igual a quatro, justificados pela presença de dois anéis ciclohexanos, um tetra-hidropirano e uma dupla terminal.

Os dados espectrais de RMN de ^{1}H e ^{13}C de HCRE-8 foram comparados de acordo com aqueles obtidos por TOPCU *et al.* (1995), (Tabela 14, p. 203). Então o composto HCRE-8 foi identificado como sendo o diterpeno labdano óxido de 11*β*-hidroximanoíla. Este diterpeno foi isolado anteriormente de *Salvia candidissima* (Lamiaceae) (TOPCU *et al.* 1995) e *Kyllinga erecta* (Cyperaceae) (MAHMOUT, BESSIERE, e DOLMAZON, 1993).

Figura 109 – Estrutura de HCRE-8

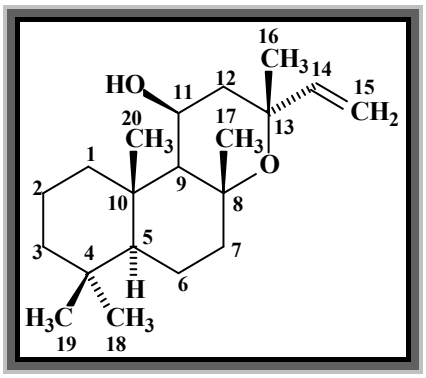


Tabela 14 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-8.

	HSQC		HMBC	TOPCU *et al.* 1995 (500 MHz, $CDCl_3$)	
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**$^{2}J_{CH}$, $^{3}J_{CH}$**	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**
1*α* 1*β*	39,5	1,02 (m, 1H); 1,82 (m, 1H)	H-20	39,2	0,95 (ddd, 3,8; 12,8; 14,5 Hz, 1H) 1,74 (dt, 3,2; 12,0 Hz, 1H)
2*α* 2*β*	18,7	1,68 (m, 1H); 1,49 (m, 1H)	-	18,4	1,38 (m, 1H) 1,64 (tt, 3,6; 13,8; 14,5 Hz, 1H)
3*α* 3*β*	42,2	1,37 (m, 1H); 1,40 (m, 1H)	H-18; H-19	41,9	1,07 (ddd, 4,1; 13,5; 14,0 Hz, 1H) 1,34 (m, 1H)
4	33,8	-	H-18; H-19	33,2	-
5	57,3	0,89 (d, 3,0 Hz, 1H)	H-20; H-18; H-19	57,0	0,81 (dd, 2,6; 12,0 Hz, 1H)
6*α* 6*β*	20,4	1,68 (m, 1H); 0,86 (sobreposto, 1H)	-	20,1	1,31 (m, 1H) 1,58 (m, 1H)
7*α* 7*β*	44,9	1,40 (m, 1H); 1,49 (m, 1H)	H-17; H-9	44,6	1,41 (m, 1H) 1,73 (dd, 2,5; 12,0 Hz, 1H)
8	75,1	-	H-17; H-9	74,8	-
9*α*	56,7	1,34 (d, 3,0 Hz, 1H)	H-11; H-12; H-17; H-20	56,4	1,26 (d, 3,8 Hz, 1H)
10	38,1	-	H-9; H-20	37,8	-
11*α*	65,5	4,47 (ql, 3,0; 5,5 Hz, 1H)	H-12; H-9	65,2	4,38 (ddd, 3,8; 5,0; 9,0 Hz, 1H)
12*α* 12*β*	44,5	1,89 (dl, 5,5 Hz, 1H); 2,00 (dd, 6,0; 14,0 Hz, 1H)	H-14; H-11; H-16	44,2	1,79 (dd, 5,4; 14,2 Hz, 1H) 1,98 (dd, 6,0; 14,2 Hz, 1H)
13	72,7	-	H-14; H-15; H-11; H-12; H-16	72,4	-
14	148,1	5,87 (dd, 11,0; 17,0 Hz, 1H)	H-15a	147,8	5,79 (dd, 10,0; 17,0 Hz, 1H)
15a 15b	110,7	5,14 (dd, 3,0; 17,0 Hz, 1H); 4,93 (dd, 3,0; 11,0 Hz, 1H)	-	110,5	5,07 (dd, 1,0; 17,0 Hz, 1H) 4,86 (dd, 1,0; 10,0 Hz, 1H)
16	30,0	1,44 (s, 3H)	H-14; H-12	29,7	1,35 (s, 3H)
17	27,7	1,61 (s, 3H)	H-9	27,4	1,53 (s, 3H)
18	33,5	0,86 (s, 3H)	H-19	33,5	0,79 (s, 3H)
19	21,6	0,83 (s, 3H)	H-18	21,4	0,76 (s, 3H)
20	17,4	1,17 (s, 3H)	H-9	17,1	1,11 (s, 3H)

Figura 110 – Espectro de IV-TF de HCRE-8.

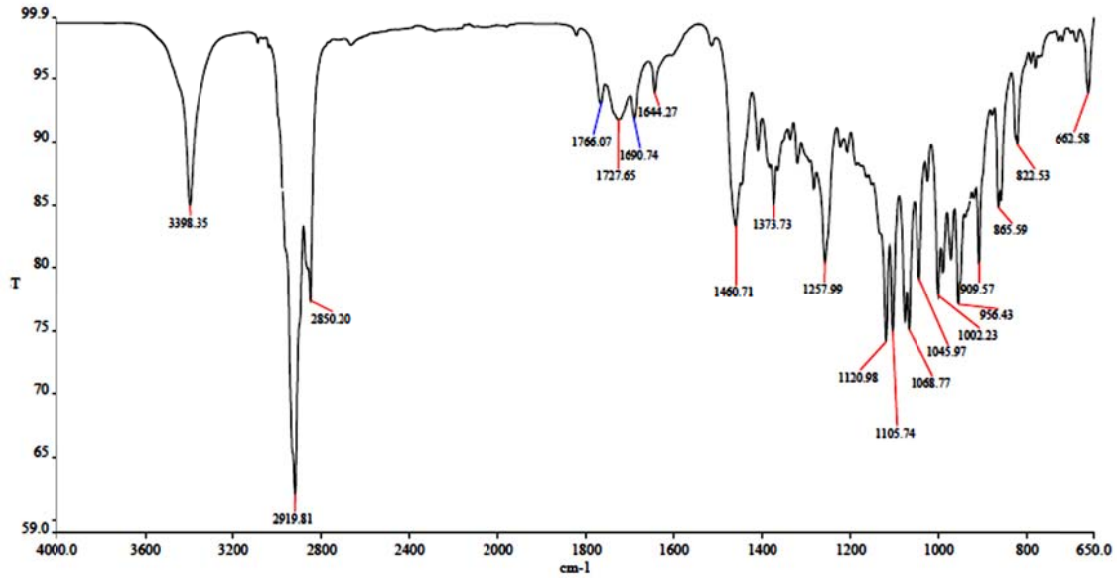


Figura 111 – Espectro de EMAR-ESI (modo positivo) de HCRE-8.

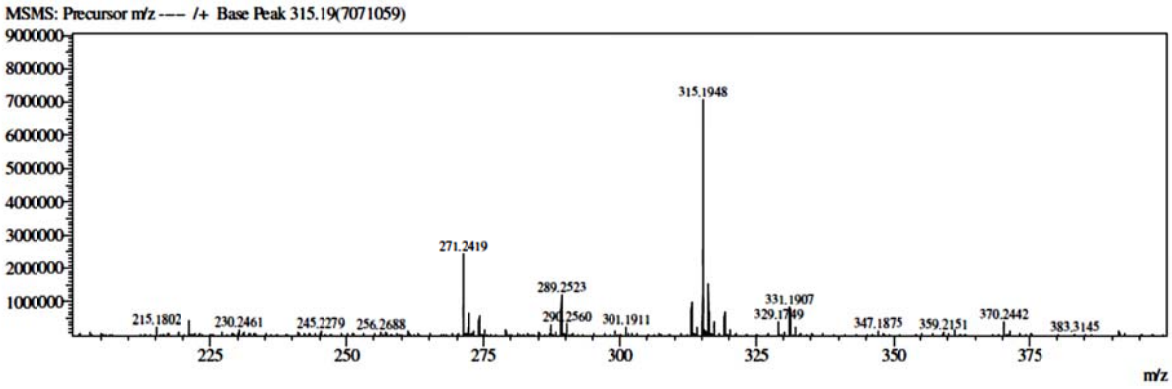


Figura 112 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCRE-8.

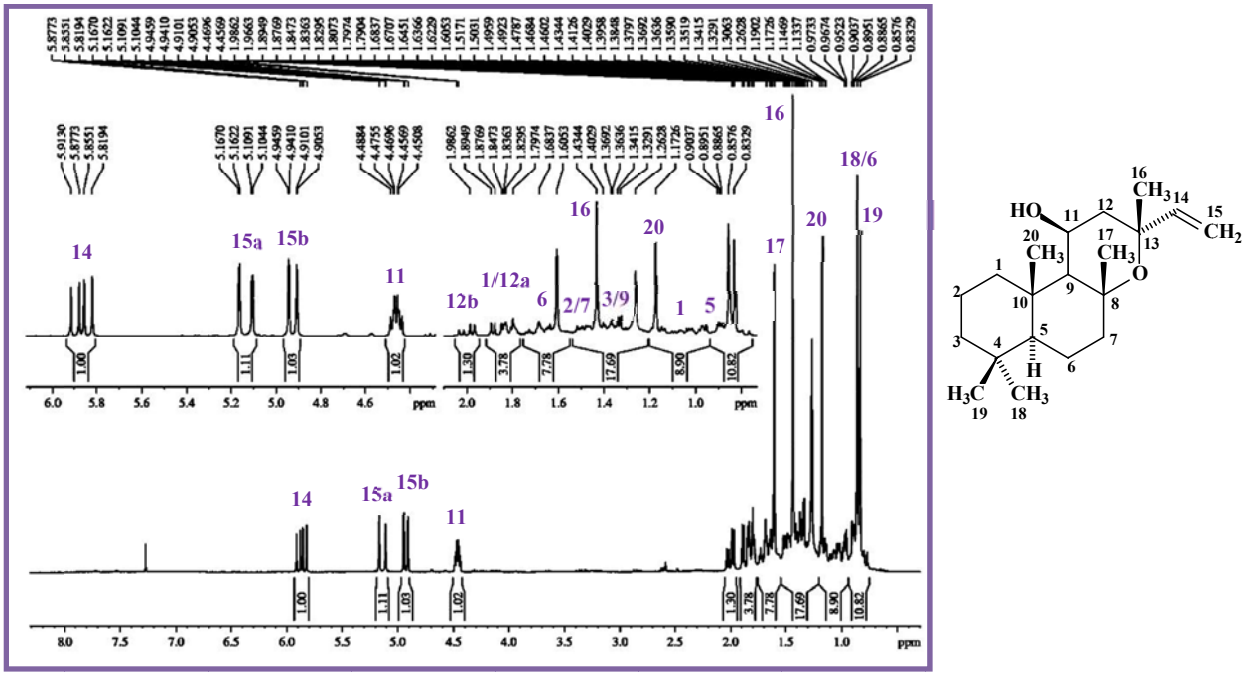


Figura 113 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) CPD (**A**) e DEPT 135° (**B**) de HCRE-8.

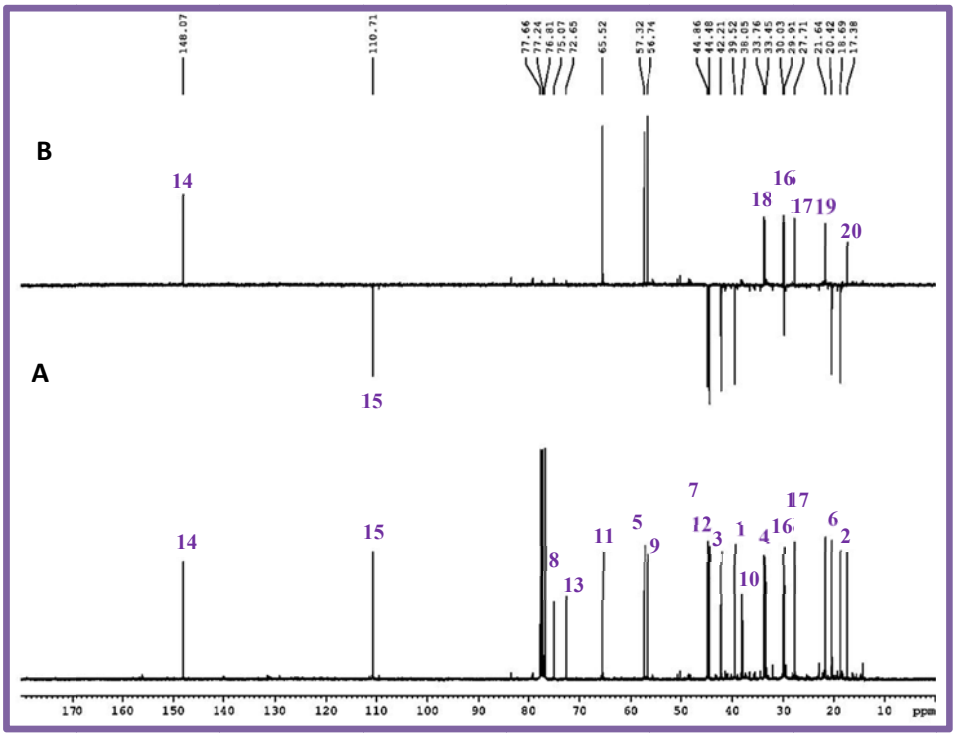


Figura 114 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCRE-8.

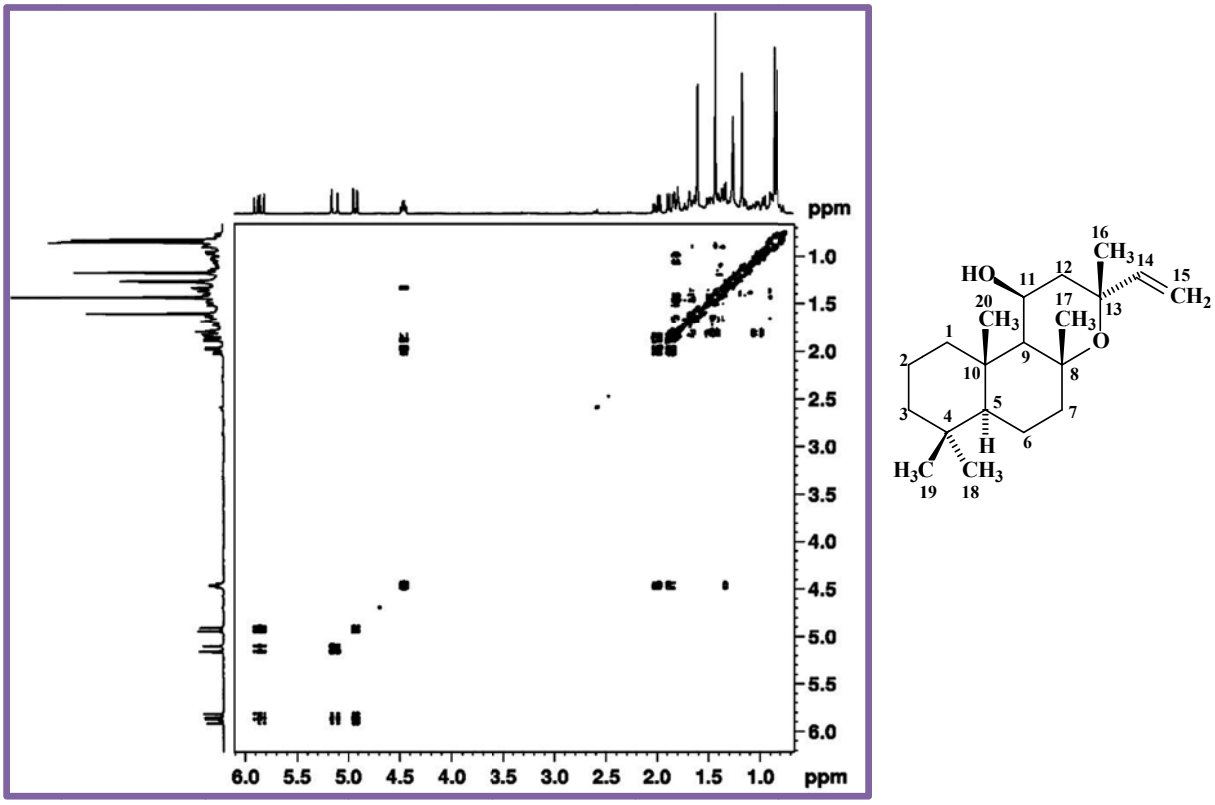


Figura 115 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCRE-8.

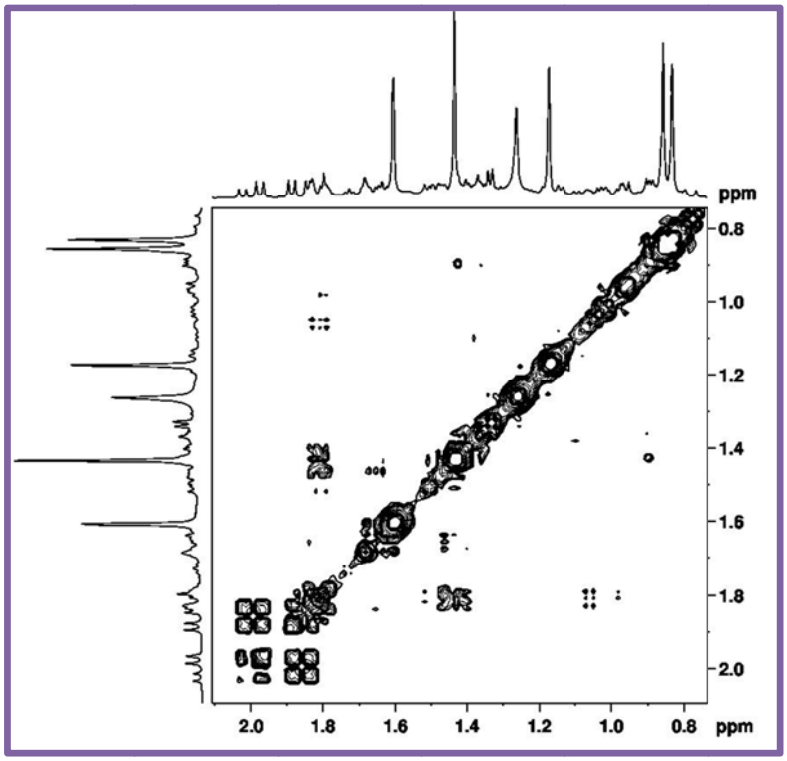
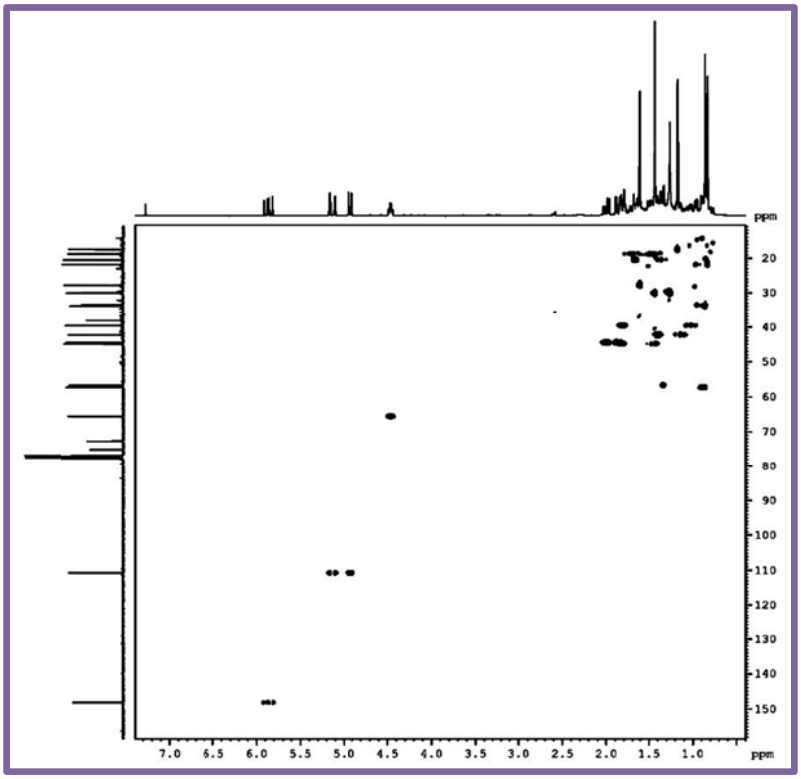


Figura 116 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-8.



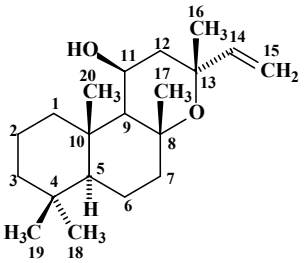


Figura 117 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-8.

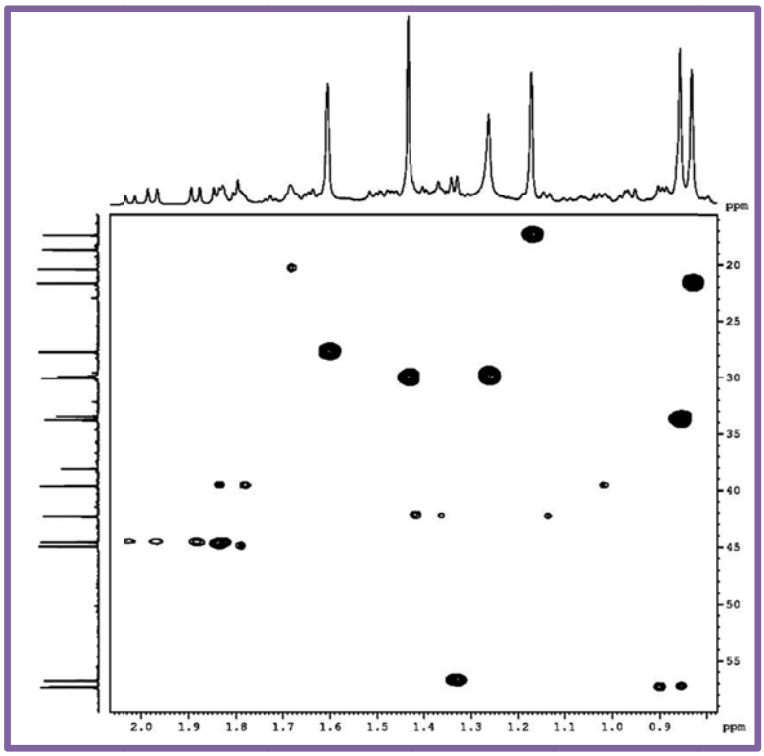


Figura 118 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-8.

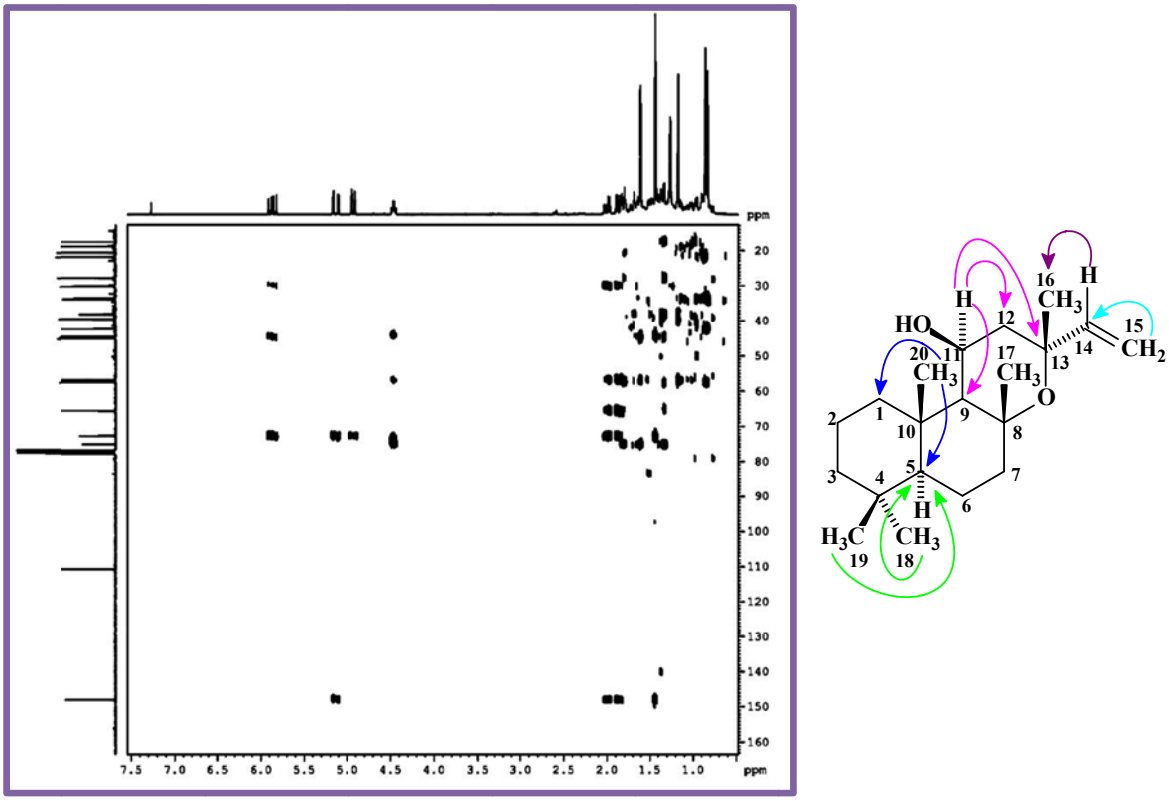
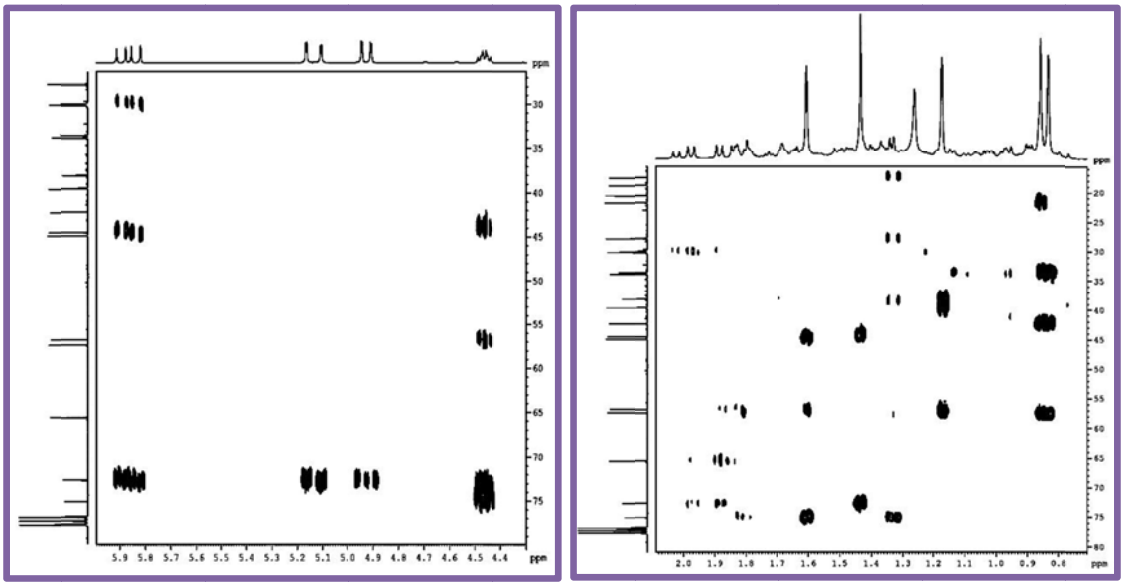


Figura 119 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-8.



2.1.9. Determinação estrutural de HCRE-9

Após tratamento cromatográfico da fração HCrRE-H/D e recristalização da fração HCrRE-H/D-(6) (ver experimental, item. 4.5.3, p. 343), obteve-se um cristal incolor, denominado de HCRE-9, p.f. 70,7-73,4°C e $[\alpha]_D^{20}$ - 33,80º (c 0,20, $CHCl_3$).

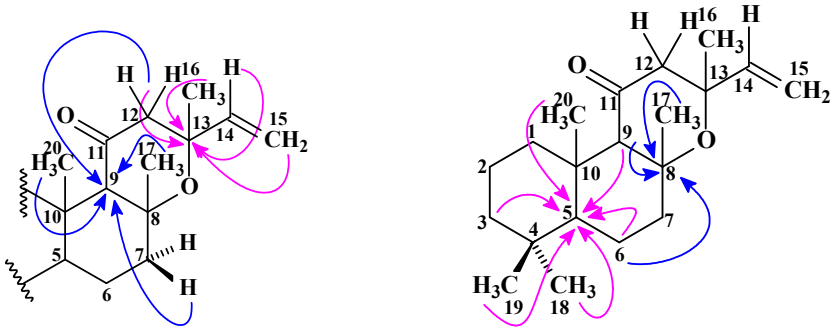
O espectro de RMN de ^1H [500 MHz, $CDCl_3$] (Figura 124, p. 213), mostrou três pares de duplos dupletos em δ_H 5,95 (dd, *J* 12,0; 18,0 Hz, H-14), 5,25 (dd, *J* 18,0; 1,0 Hz, H-15a) e 5,07 (dd, *J* 12,0; 1,0 Hz, H-15b), referentes a hidrogênios de um grupamento vinila. O espectro exibiu ainda sinais em δ_H 1,30 (s, Me-16), 1,32 (s, Me-17), 0,87 (s, Me-18), 0,81 (s, Me-19) e 1,04 (s, Me-20), relativos a hidrogênios de carbonos metílicos e outros sinais de hidrogênios de carbonos metilênicos e metínicos característicos de carbonos saturados.

O espectro RMN de ^{13}C CPD [125 MHz, $CDCl_3$] (Figura 125, p. 213), revelou sinais correspondentes a 21 átomos de carbono, sendo um deles de uma impureza, correspondente a sinais de carbonos metilênicos de um ácido graxo saturado. A comparação dos espectros de RMN de ^{13}C CPD e 2D ^1H,^{13}C HSQC (Figura 130, p. 216) permitiu determinar o padrão de hidrogenação de todos os carbonos, onde foi possível visualizar cinco carbonos não hidrogenados, sendo o sinal mais desprotegido da carbonila em δ_C 207,9 (C-11), três carbonos metínicos, sete carbonos metilênicos, cinco carbonos metílicos e dois sinais em δ_C 146,9 (C-14) e 112,4 (C-15), do grupamento vinílico.

A análise do espectro RMN 2D ^1H,^1H-COSY de HCRE-9 (Figura 127 e 128, p. 214 e 215), evidenciou o acoplamento entre os hidrogênios em δ_H 5,95 (H-14) e em δ_H 5,07 (H-15b) e 5,25 (H-15a) confirmando a presença do grupo vinila (-CH=CH_2-).

Para a confirmação da estrutura do diterpeno isolado, analisou-se o espectro de RMN 2D ^1H,^{13}C-HMBC (Figura 131, p. 216) onde foram evidenciados as correlações à distância ($^2J_{C\text{-}H}$ e $^3J_{C\text{-}H}$) entre os hidrogênios em δ_H 2,60 (H-12), 1,32 (Me-17); 1,04 (Me-20) e 0,84 (H-7α) com o carbono em δ_C 67,0 (C-9) e entre os hidrogênios em δ_H 2,63 (H-9α), 2,00 (H-3β), 1,71 (H-3α), 1,67 (H-6α), 1,04 (Me-20), 0,87 (Me-18) e 0,81 (Me-19) com o carbono em δ_C 56,0 (C-5) (Tabela 15, p. 211). Foram observadas também as correlações entre os hidrogênios em δ_H 5,95 (H-14), 5,25 (H-15a), 5,07 (H-15b), 2,60 (H-12) e 1,30 (Me-16) com o carbono em δ_C 75,2 (C-13) e dos hidrogênios em δ_H 2,63 (H-9α), 1,67 (H-6α) e 1,32 (Me-17) com o carbono em δ_C 77,6 (C-8) (Figura 120, p. 210).

Figura 120 – Subestruturas mostrando as principais correlações à longa distância (^2J, ^3J) observadas no RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC para HCRE-9.



O EMAR-APCI (Figura 123, p. 212) forneceu o pico da molécula desprotonada (modo negativo) em *m/z* 303,2303 $[M-H]^-$ (calc. para $C_{20}H_{31}O_2$ *m/z* 305,2480), permitindo propor a fórmula molecular $C_{20}H_{32}O_2$. Então, foi possível atribuir para HCRE-9 um IDH igual a cinco, justificados pela presença dois anéis ciclohexanos, um tetra-hidropirano, uma dupla terminal e uma carbonila cetônica.

A comparação dos dados espectrais de RMN de ^{1}H e ^{13}C de HCRE-9 de acordo com Mahmout, Bessiere e Dolmazon (1993) (Tabela 15, p. 211) permitiu verificar que os dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C estavam de acordo com os apresentados para o composto. Então, HCRE-9 foi identificado como sendo o diterpeno labdano óxido de 11-oxomanoíla (Figura 121), anteriormente isolado de *Kyllinga erecta* (Cyperaceae) (MAHMOUT, BESSIERE e DOLMAZON, 1993).

Figura 121 – Estrutura de HCRE-9

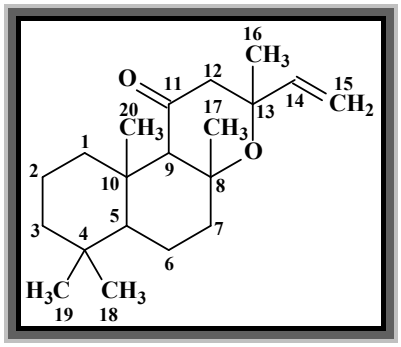


Tabela 15 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-9.

	HSQC		HMBC	Mahmout, Bessiere e Dolmazon (1993) 200 MHz, $CDCl_3$	
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**$^{2}J_{CH}$, $^{3}J_{CH}$**	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**
1*α* 1*β*	42,1	1,15 (m, 1H); 1,38 (dt, 2,3; 12,7 Hz, 1H)	H-9; H-20	41,9	-
2*α* 2*β*	18,6	1,62 (m, 1H); 1,38 (dt, 2,3; 12,7 Hz, 1H)	H-1b	18,4	-
3*α* 3*β*	43,5	1,71 (m, 1H); 2,00 (dt, 3,5; 11,3 Hz, 1H)	H-18; H-19	43,3	-
4	33,5	-	H-19; H-18; H-1b	33,3	-
5*α*	56,0	0,84 (m, 1H)	H-9; H-3; H-6a; H-20; H-18; H-19	55,8	-
6*α* 6*β*	19,9	1,67 (m, 1H); 1,26 (m, 1H)	H-3b; H-5	19,7	-
7*α* 7*β*	39,7	0,84 (m, 1H); 2,45 (m, 1H)	H-9; H-17	39,5	-
8	77,6	-	H-9; H-6a; H-17	77,3	-
9*α*	67,0	2,63 (sl, 1H)	H-12; H-17; H-20; H-7b	66,8	-
10	37,4	-	H-9; H-2b; H-6a; H-20; H-5	37,2	-
11	207,9	-	H-9; H-12; H-16	207,7	-
12	50,5	2,60 (d, 7,0 Hz, 2H)	H-16	50,2	-
13	75,2	-	H-14; H-15; H-12; H-16	75,0	-
14	146,9	5,95 (dd, 12,0; 18,0 Hz, 1H)	H-15a; H-12; H-16	146,7	5,95 (dd, 10,8; 17,3Hz, 1H)
15a 15b	112,4	5,25 (dd, 18,0; 1,0 Hz, 1H); 5,07 (dd, 12,0; 1,0 Hz, 1H)	H-16	112,2	5,24 (dd, 17,3; 1,1 Hz, 1H); 5,06 (dd, 10,8; 1,1 Hz, 1H)
16	31,5	1,30 (s, 3H)	H-12	31,6	1,29 (s, 3H)
17	28,2	1,32 (s, 3H)	H-9; H-3b	28,0	1,32 (s, 3H)
18	33,7	0,87 (s, 3H)	H-19; H-1b	33,5	0,87 (s, 3H)
19	21,8	0,81 (s, 3H)	H-18; H-1b	21,6	0,81 (s, 3H)
20	15,7	1,04 (s, 3H)	H-9; H-5	15,5	1,03 (s, 3H)

Figura 122 – Espectro de IV-TF de HCRE-9.

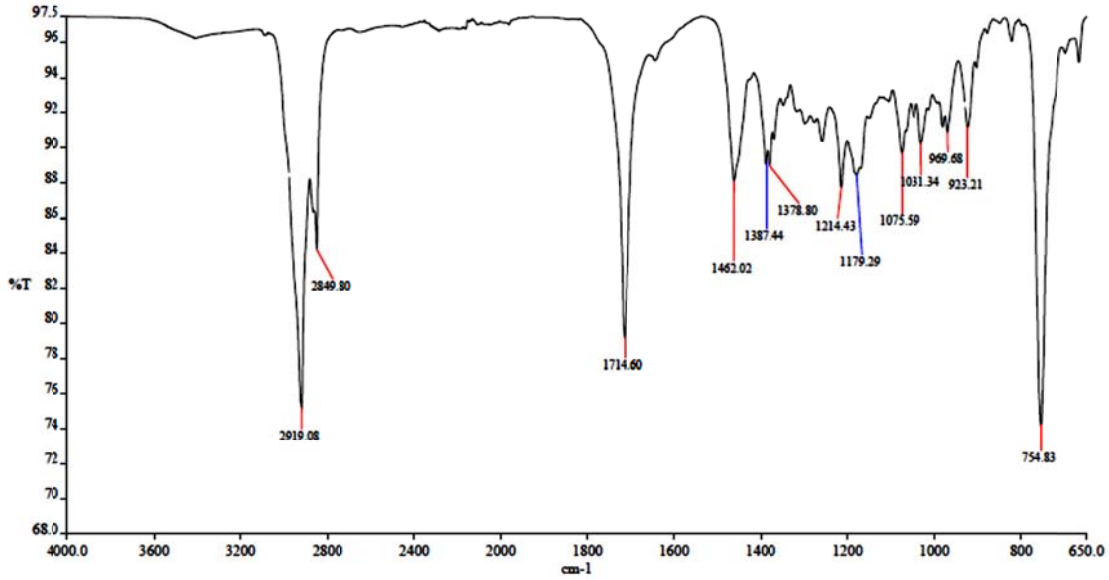


Figura 123 – Espectro de EMAR-ESI (modo negativo) de HCRE-9.

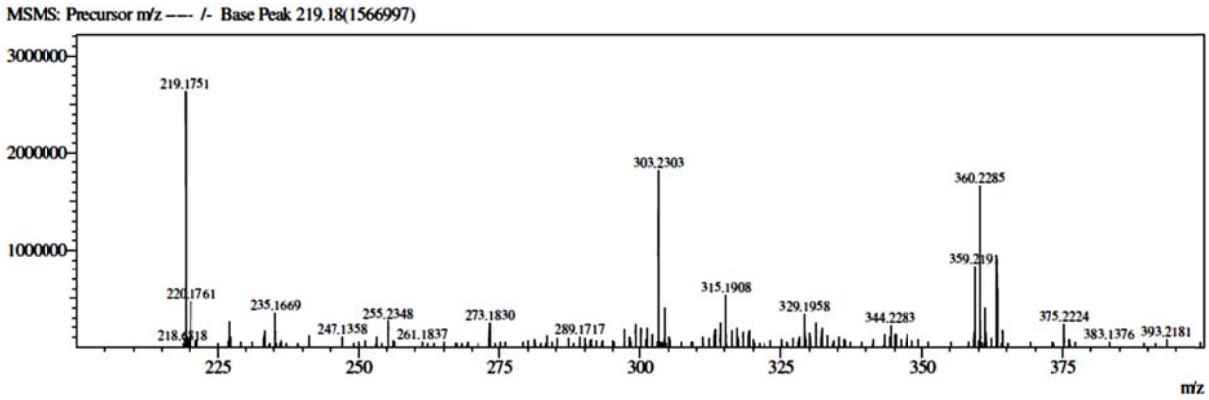


Figura 124 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCRE-9.

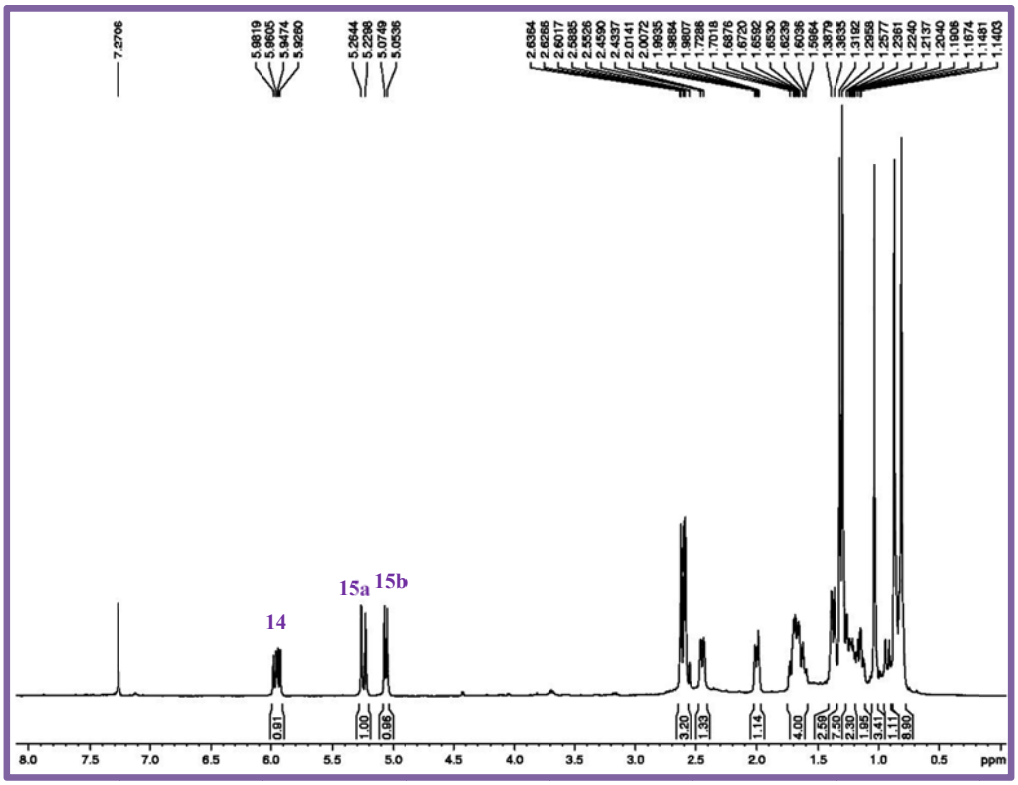


Figura 125 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCRE-9.

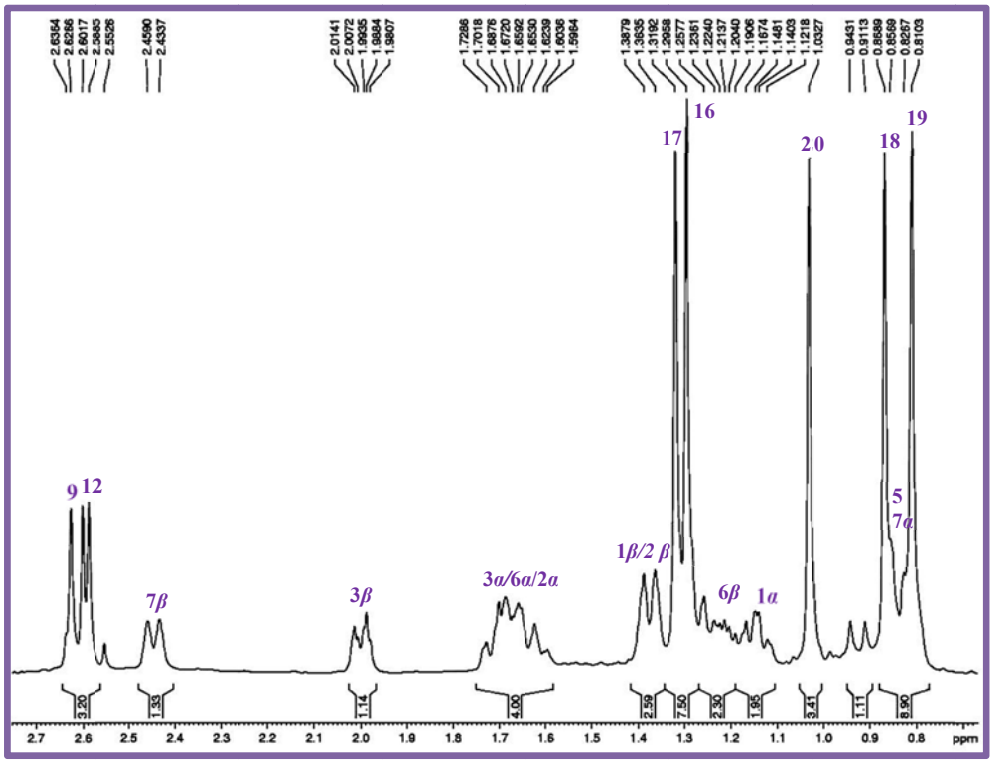


Figura 126 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCRE-9.

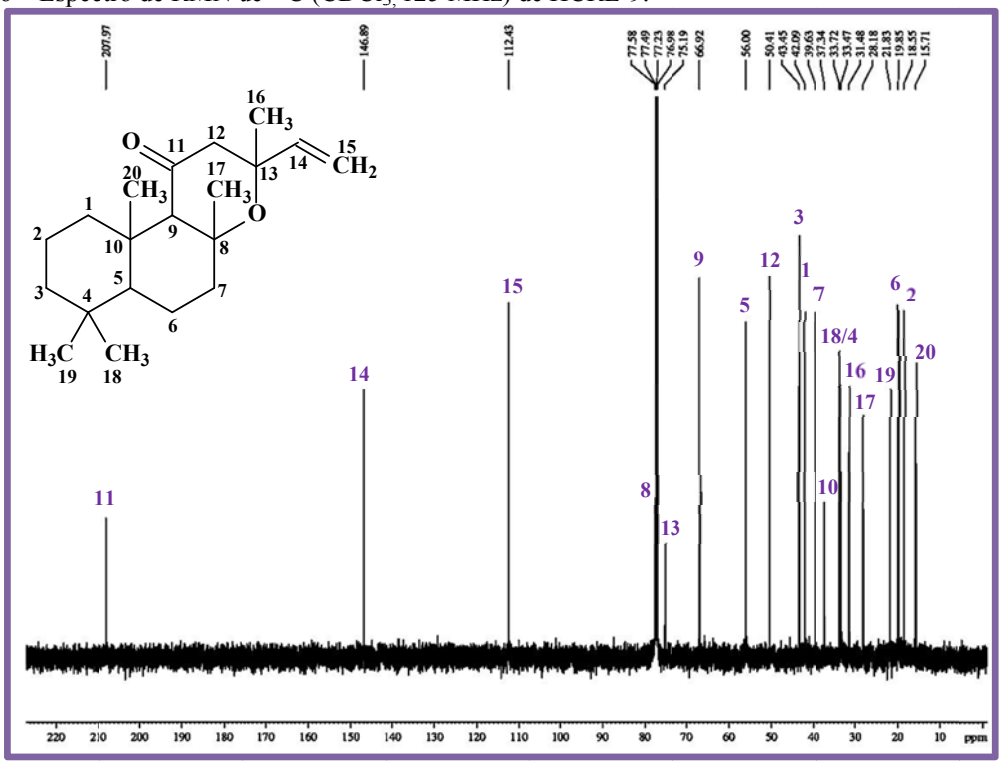


Figura 127 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCRE-9.

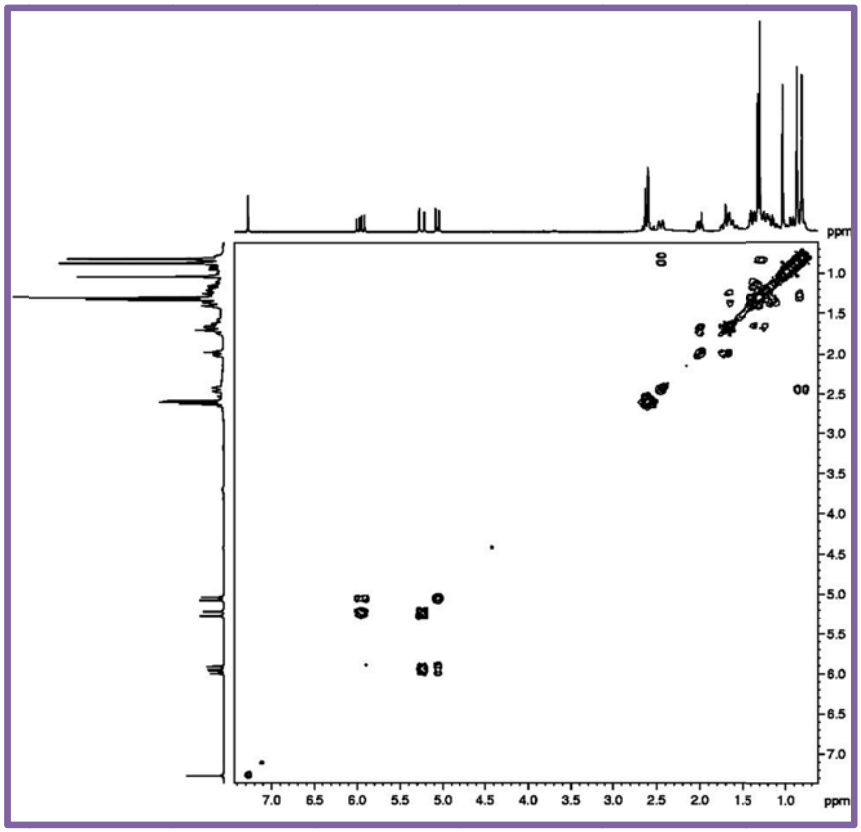


Figura 128 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCRE-9.

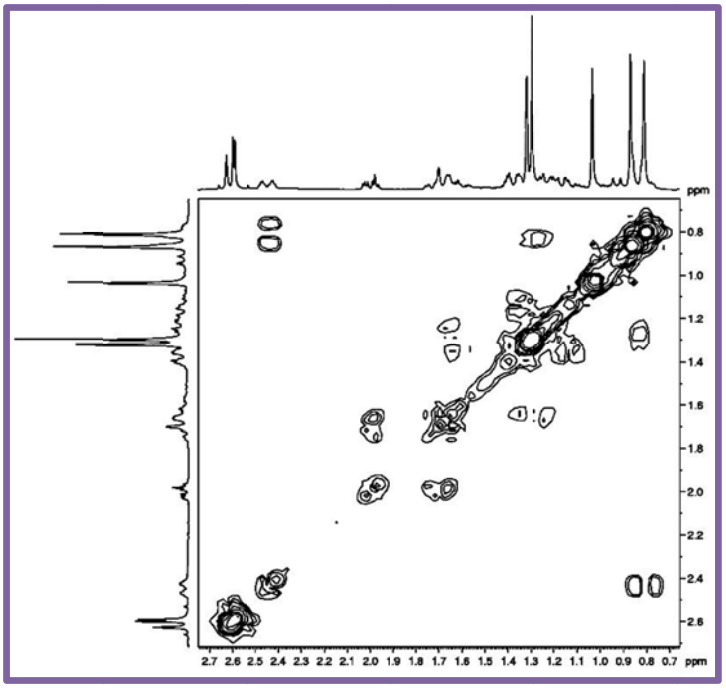
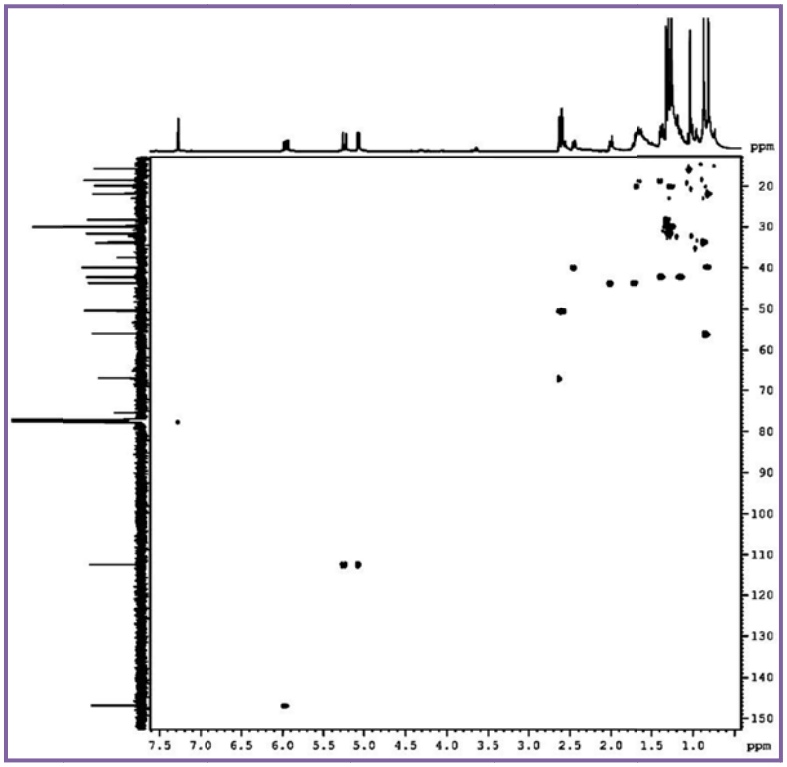


Figura 129 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-9.



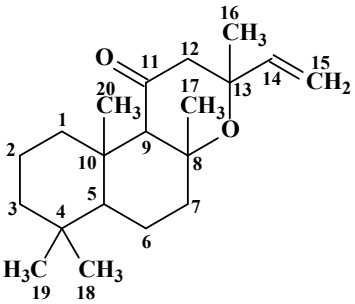


Figura 130 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-9.

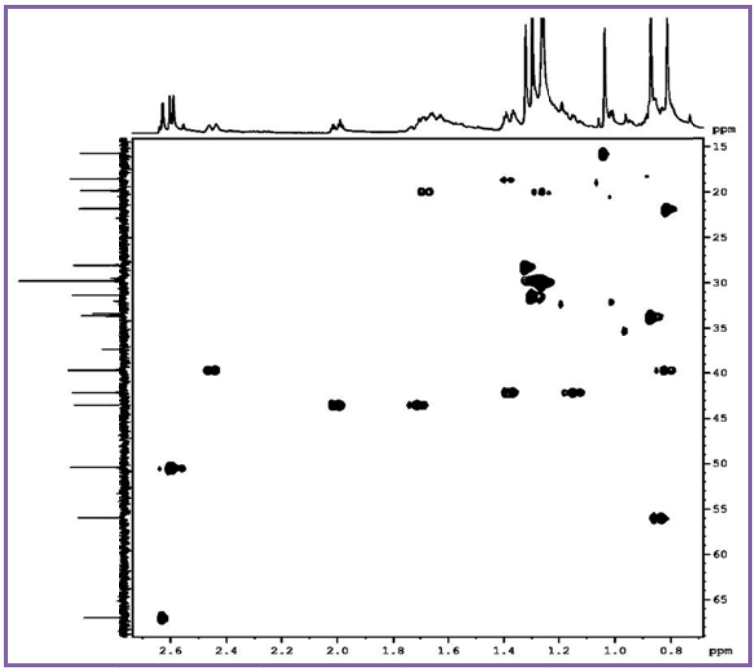
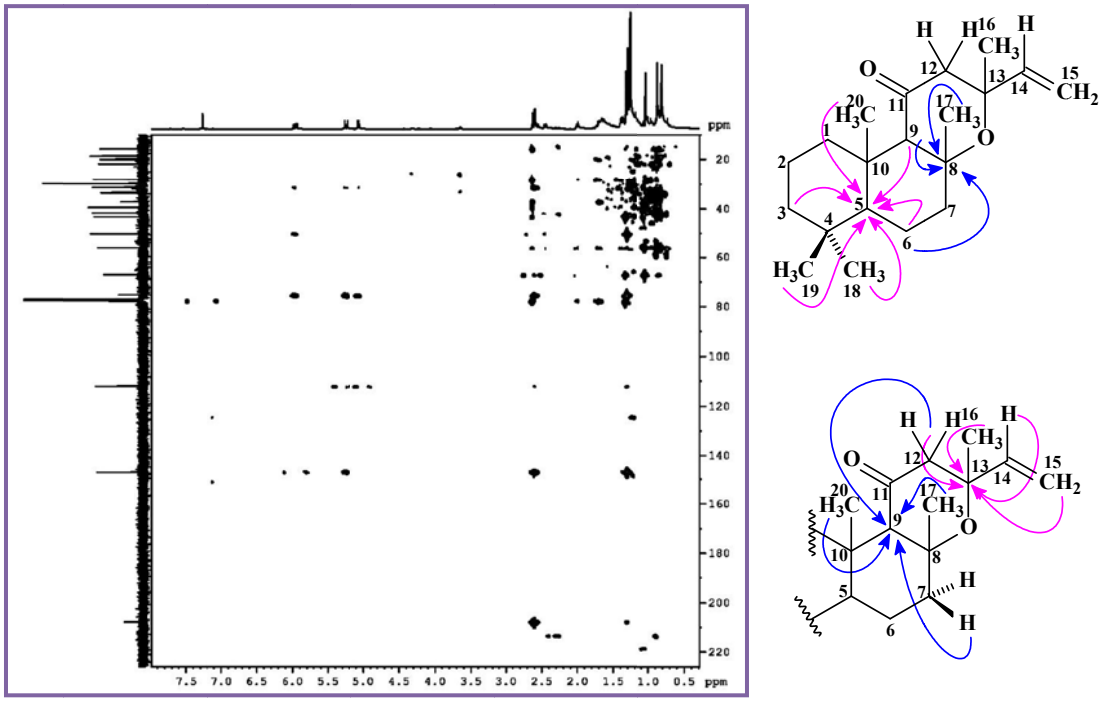


Figura 131 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-9.



2.2. Determinação estrutural dos diterpenos isolados de *H. carvalhoi*

2.2.1. Determinação estrutural de HCH-1

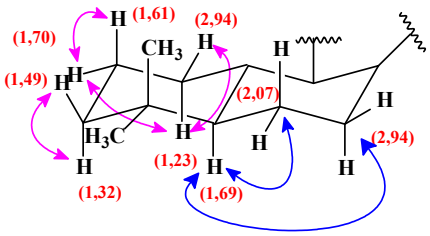
Sucessivos tratamentos cromatográficos, incluindo CLAE da fração diclorometano (HCRH-D), obtida a partir do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi* (ver experimental, item 4.6.3.1.2, p. 356), levou a obtenção de uma resina amarelada, denominada de HCH-1, $[\alpha]_D^{20}$ - 33,80º (c 0,20, $CHCl_3$).

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV-TF) (Figura 136, p. 221) mostrou absorções características de grupos hidroxilas O-H em 3348 cm^{-1}, de H-Csp^3 em 2955 e 2869 cm^{-1}, bandas esqueletais em 1614, 1509 e 1456 cm^{-1} de C=C do anel benzênico. Observou-se também uma absorção intensa em 1695 de deformação axial da ligação C=O, característica de carbonila de aldeído e também uma absorção fraca e discreta, em 2800 cm^{-1}, característica de estiramento de C-H de aldeído.

O EMAR-APCI (Figura 137, p. 221) forneceu o pico da molécula desprotonada (modo negativo) em *m/z* 299,1982 $[M-H]^-$ (calc. para $C_{20}H_{27}O_2$ *m/z* 299,2011) e também o pico da molécula cationizada (modo positivo) em *m/z* 323,2004 $[M+Na]^+$ (calc. para $C_{20}H_{27}O_2Na$ *m/z* 323,1987), permitindo propor a fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_2$, onde foi possível atribuir um IDH igual a sete.

O espectro de RMN de ^1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 138, p. 222) apresentou similaridades com o espectro de HCRE-1, onde mostrou sinais em δ_H 1,22 (d, *J* 7,0 Hz, Me-16); 1,24 (d, *J* 7,0 Hz, Me-17 e 3,20 (sept., *J* 7,0 Hz, H-15), os quais foram confirmados os acoplamentos entre eles pelo espectro de RMN 2D ^1H,^1H-COSY (Figura 141, p. 223), observando então o grupo isopropílico, carcaterístico dos diterpenos abietanos. Também observou-se dois simpletos em δ_H 6,93 (s, H-14) e 6,74 (s, H-11), de hidrogênios ligado ao anel benzênico em posição "para", revelando a natureza tetrasubstituída do anel benzênico. O espectro exibiu ainda sinais de hidrogênios de carbonos metilênicos e metínicos (δ_H 2,94 - 1,23), característicos de um sistema *trans*-decalina, onde foi evidenciado os acoplamentos entre eles no espectro de RMN 2D ^1H,^1H-COSY (Figura 132, p. 218). As diferenças observadas no espectro de RMN de ^1H de HCH-1 em relação a HCRE-1 foram, um sinal em δ_H 9,90 (s, 1H), característico de hidrogênio de aldeído e um sinal em δ_H 6,65 (s, 1H), do hidrogênio de uma hidroxila.

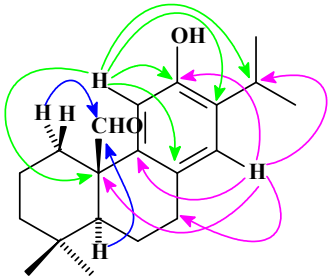
Figura 132 – Subestruturas mostrando os deslocamentos químicos de RMN de ^{1}H e o acoplamento escalar entre eles, observados no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY de HCH-1.



O espectro de RMN de ^{13}C CPD [75 MHz, $CDCl_3$] (Figura 139, p. 222), revelou 20 linhas espectrais. A principal diferença observada em relação à HCRE-1 foi à presença da carbonila em δ_C 202,4 (C-20), provavelmente de aldeído pela correlação (^{1}J) do hidrogênio em δ_H 9,90 com o carbono carbonílico, observada no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (Figura 142 e 143, p. 224). O espectro de RMN de ^{13}C CPD mostrou também quatro carbonos metílicos (20,8, 22,5, 22,8 e 31,7), onde verificou-se que um carbono metílico de HCRE-1 foi substituído por um carbono carbonílico em HCH-1 (Tabela 16, p. 220). A comparação dos espectros de RMN de ^{13}C CPD e DEPT 135^{o} (Figura 139, p. 222) permitiu visualizar a natureza tetrasubstituída do anel benzênico, observando seis carbonos sp^2 em δ_C 130,1 (C-8); 132,7 (C-9); 114,0 (C-11); 152,5 (C-12); 134,9 (C-13); 127,3 (C-14).

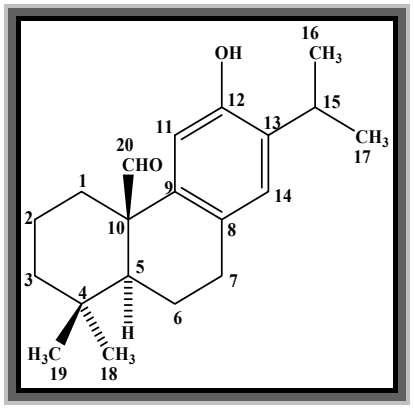
A análise do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (Figura 142 e 143, p. 224), confirmou que a carbonila de aldeído encontrava-se em C-20 através das correlações com os hidrogênios em δ_H 1,69 (H-5) e 1,23 (H-1α) (Figura 133). Além dessa, observou-se também as correlações do hidrogênio em δ_H 6,74 (H-11) com os carbonos C-8, C-10, C-12, C-13, C-15 e do hidrogênio em δ_H 6,93 (H-14) com os carbonos C-7, C-9, C-10, C-12 e C-15 (Figura 133).

Figura 133 – Estrutura mostrando as principais correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC de HCH-1.



Então, HCH-1 foi identificado como sendo o diterpeno abietano 12-hidroxi-8,11,13-abietatrien-20-al (pisiferal) (Figura 134), isolado pela primeira vez das folhas de *Chamaecyparis pisifera* (Cupressaceae) (YATAGAI e TAKAHASHI, 1980) das raízes de *Salvia broussonetii* (Lamiaceae) (FRAGA *et al.* 2005), sendo relatado pela primeira vez no gênero *Hyptis*. Os dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C registrados para HCH-1 forma comparados de acordo com os obtidos por Mukherjee e Pati (2004) (Tabela 16, p. 220).

Figura 134 – Estrutura de HCH-1.



A estereoquímica relativa de HCH-1 foi deduzida através da análise do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY (Figura 144, p. 225), onde foram observados os acoplamentos dipolares entre o hidrogênio em δ_H 9,90 (H-20) com os em δ_H 0,84 (H-19) e 2,07 (H-6), indicando que eles encontravam-se do mesmo lado (Figura 135). Então foi concluído que o composto apresentava a mesma estereoquímica observada por Mukherjee e Pati (2004).

Figura 135 – Estrutura mostrando as correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY.

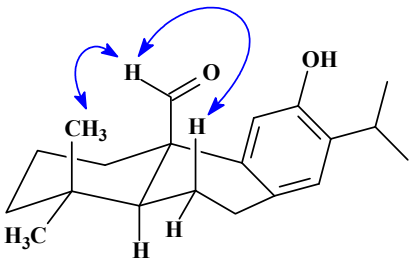


Tabela 16 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-1.

	HSQC		HMBC	MUKHERJEE e PATI, 2004		FRAGA, *et al.* 2005
C	δ_C	δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]	$^{2}J_{CH}$, $^{3}J_{CH}$	δ_C	δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]	δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]
1*α* **1*β***	32,8	1,23 (m, 1H); 2,94 (m, 1H)	H-5; H-20	32,6	-	1,16 (m, 1H) 2,85 (dt, 12,6; 3,7 Hz, 1H)
2*α* **2*β***	19,8	1,64 (m, 1H); 1,74 (m, 1H)	-	19,8	-	2,07 (m, 2H)
3*α* **3*β***	41,5	1,32 (dd, 13,0; 4,3 Hz;1H); 1,49 (dl, 13,0 Hz; 1H)	H-18; H-19	41,3	-	1,25 (m, 1H) 1,45 (dt, 13,0 e 3,5 Hz, 1H
4	34,1	-	H-18; H-19	33,9	-	-
5	52,1	1,69 (m, 1H)	H-18; H-19	51,7	-	1,63 (m, 1H)
6	18,6	2,07 (m, 2H)	H-7; H-5	18,3	-	1,63 (m, 2H)
7	30,3	2,94 (m, 2H)	H-14; H-6	30,1	-	2,92 (m, 2H)
8	130,1	-	H-11; H-7; H-6	130,4	-	-
9	132,7	-	H-14; H-5	133,4	-	-
10	53,6	-	H-11; H-14; H-6; H-5	53,1	-	-
11	114,0	6,74 (s, 1H)		113,8	6,56 (s, 1H)	6,54 (s, 1H)
12	152,5	-	H-11; H-14; H-15	151,6	-	-
13	134,9	-	H-11; H-15; H-16; H-17	134,2	-	-
14	127,3	6,93 (s, 1H)	H-15	127,2	6,92 (s, 1H)	6,91 (s, 1H)
15	27,0	3,20 (sept, 7,0 Hz 1H)	H-11; H-14; H-16; H-17	26,9	3,14 (sept, 6,9 Hz, 1H)	3,12 (quint, 7,0 Hz, 1H)
16	22,5	1,22 (d, 7,0 Hz; 3H)	H-17; H-15	22,4	1,22 (d, 6,9 Hz, 3H)	1,20 (d, 7,0 Hz, 3H)
17	22,8	1,24 (d, 7,0 Hz; 3H)	H-16; H-15	22,5	1,22 (d, 6,9 Hz, 3H)	1,21 (d, 7,0 Hz, 3H)
18	31,7	1,02 (s, 3H)	H-19	31,5	1,00	0,98 (s, 1H)
19	20,8	0,84 (s, 3H)	H-18	20,6	0,82	0,81 (s, 1H)
20	202,4	9,90 (s, 1H)	H-5; H-1b	200,9	9,89 (d, 1,2, 1H)	9,88 (s, 1H)
		6,65 (s, OH)				-

Figura 136 – Espectro de IV-TF de HCH-1.

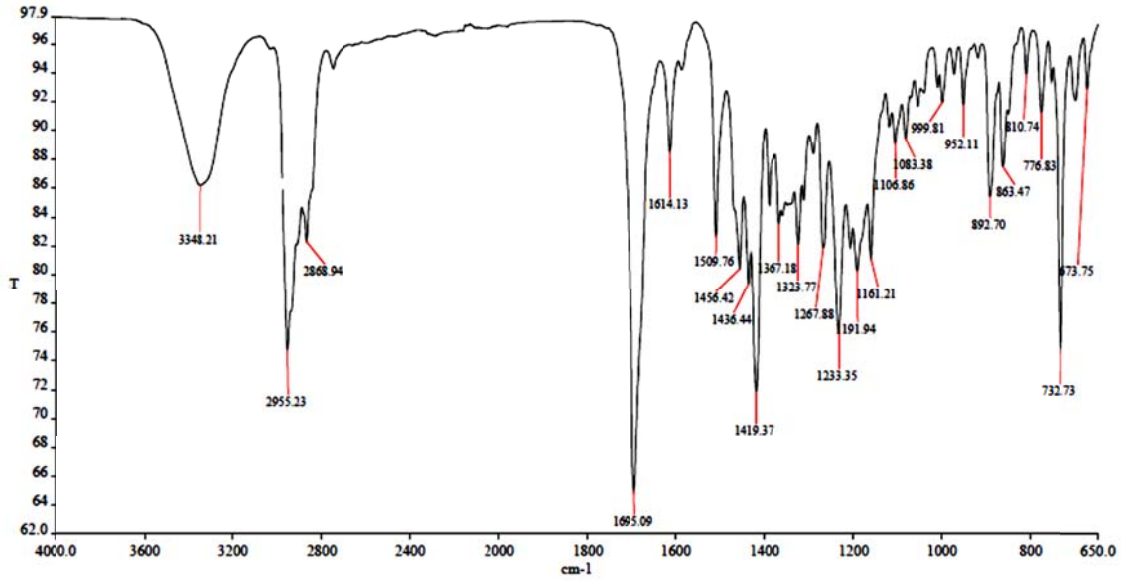


Figura 137 – Espectro de EMAR-ESI no modo positivo (**A**) e no modo negativo (**B**) de HCH-1.

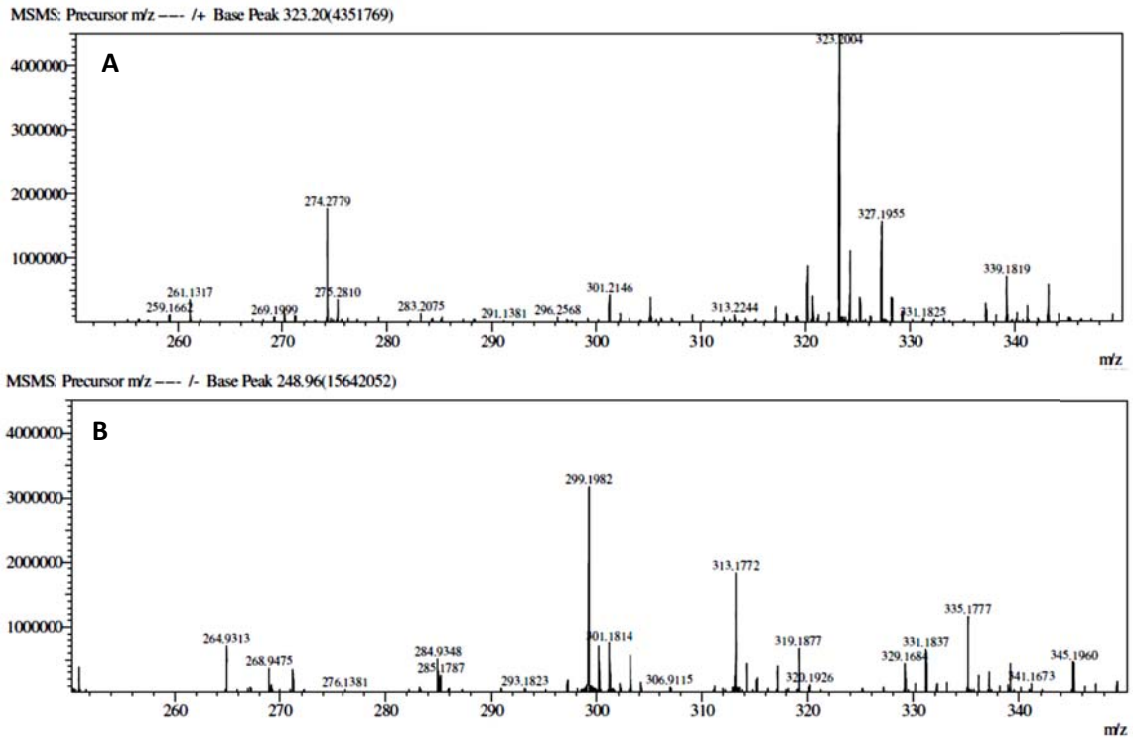


Figura 138 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-1.

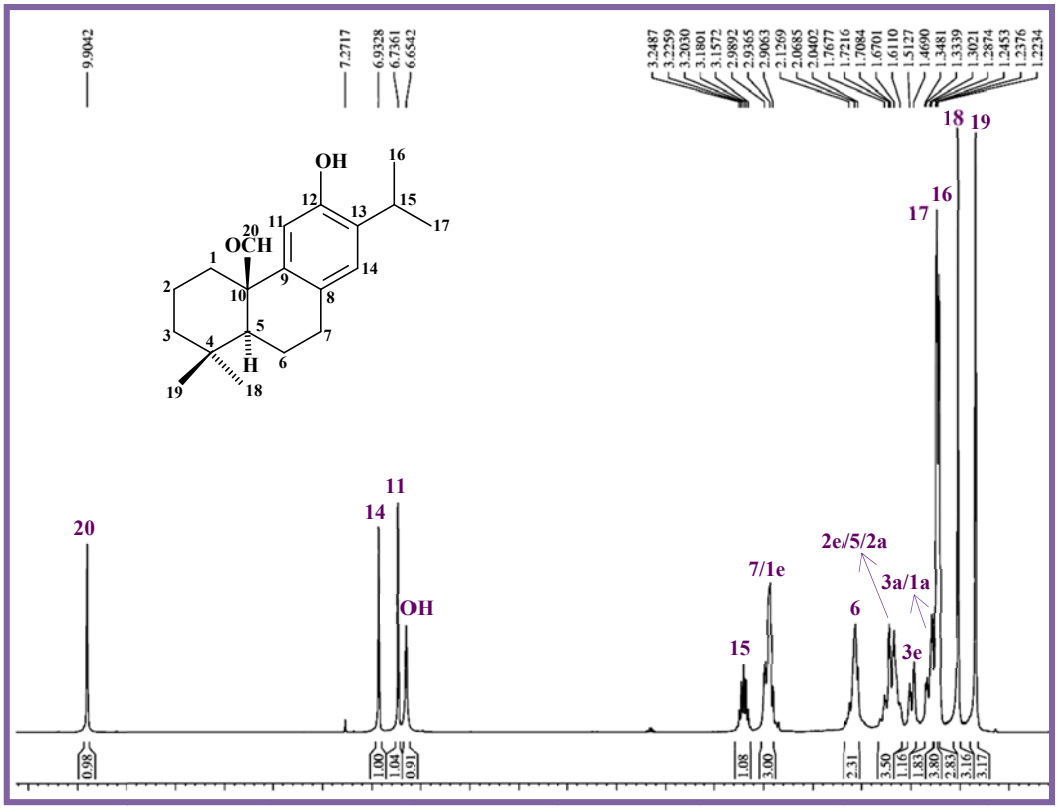


Figura 139 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD (**A**) e DEPT 135° (**B**) ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-1.

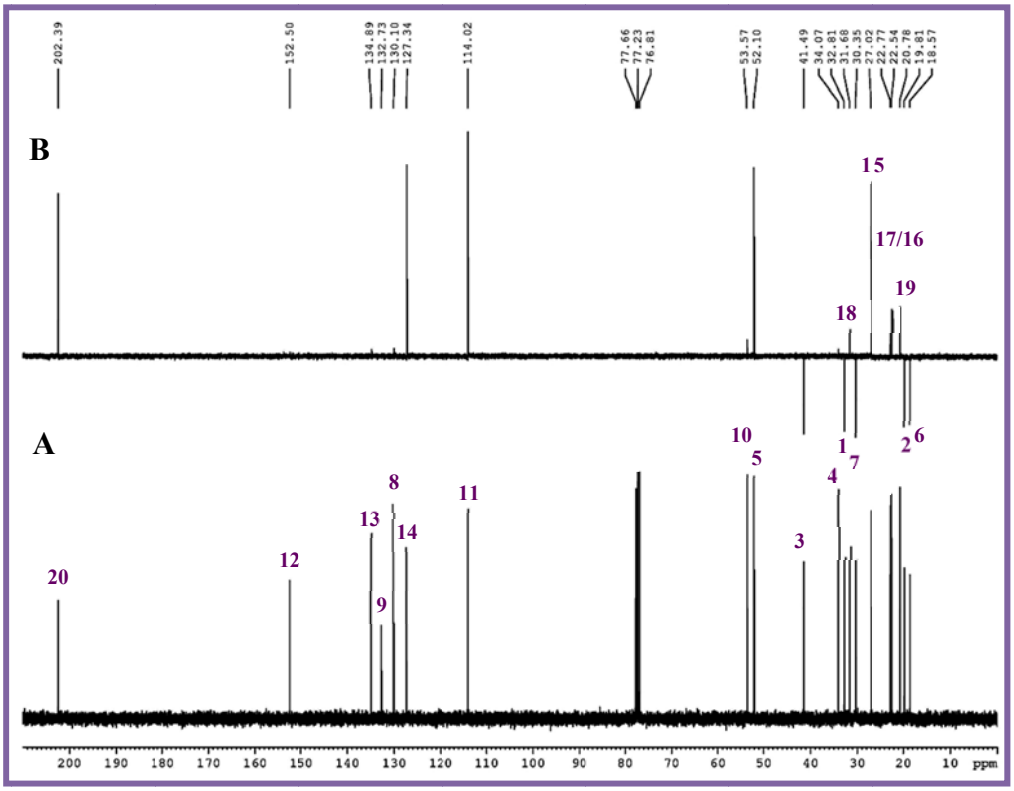


Figura 140 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-1.

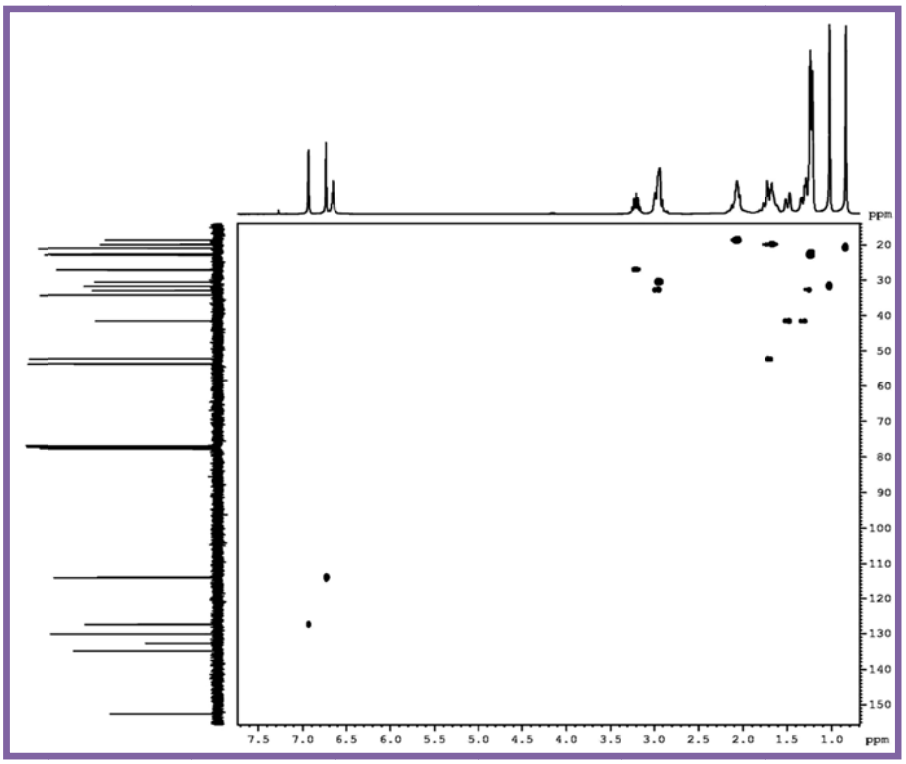
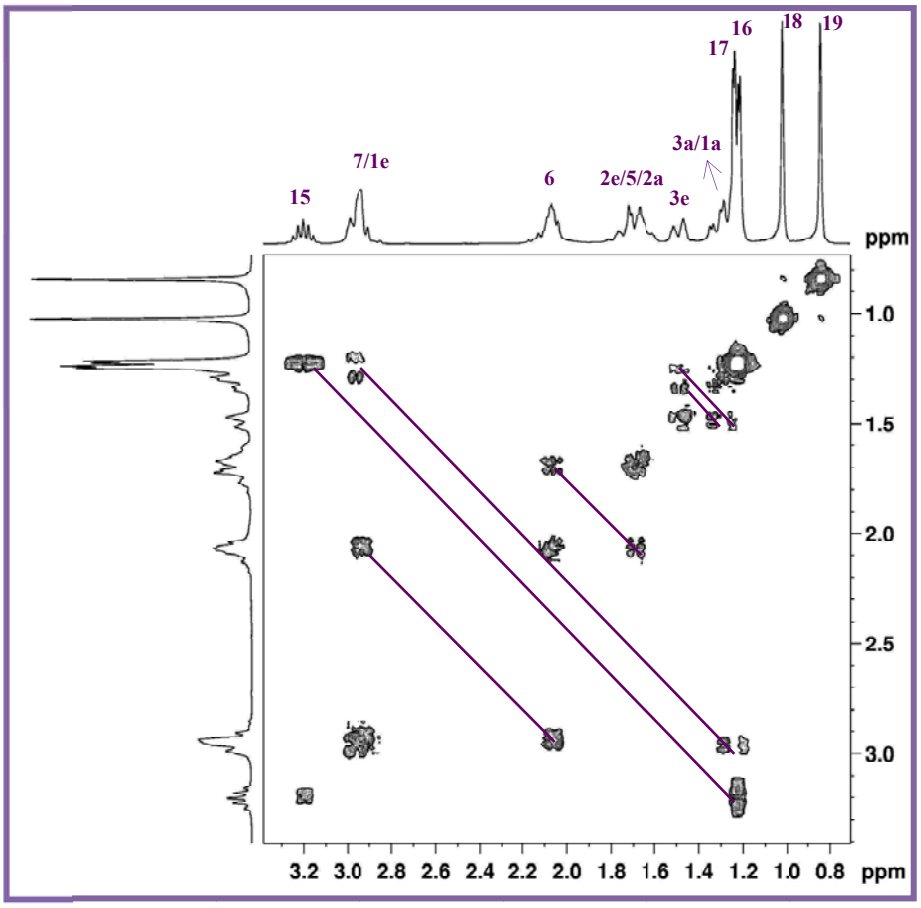
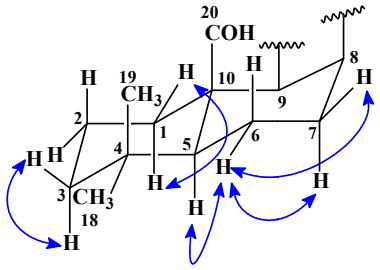


Figura 141 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-1.





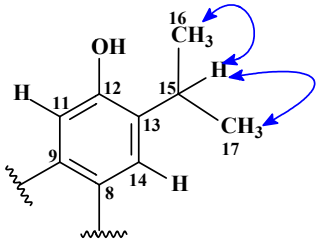


Figura 142 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-1.

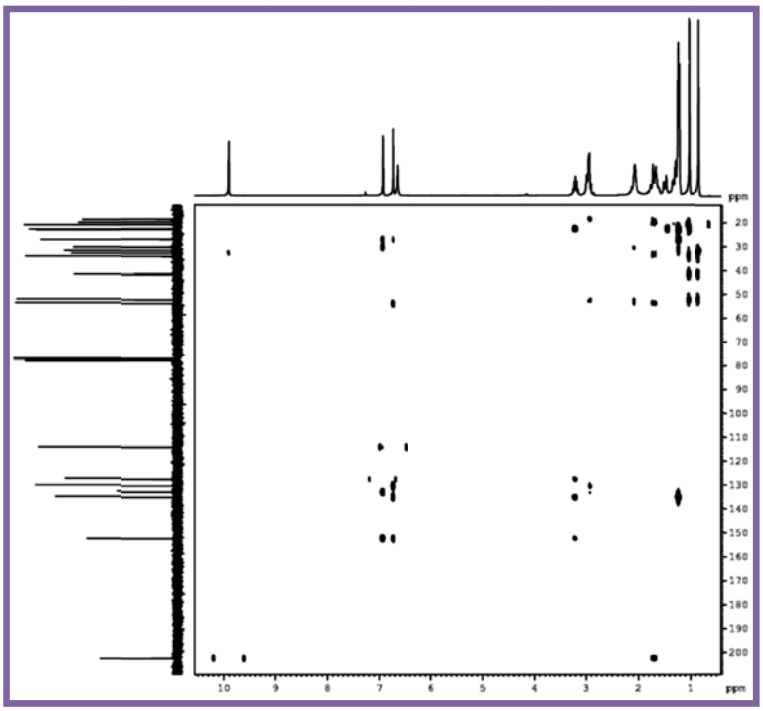
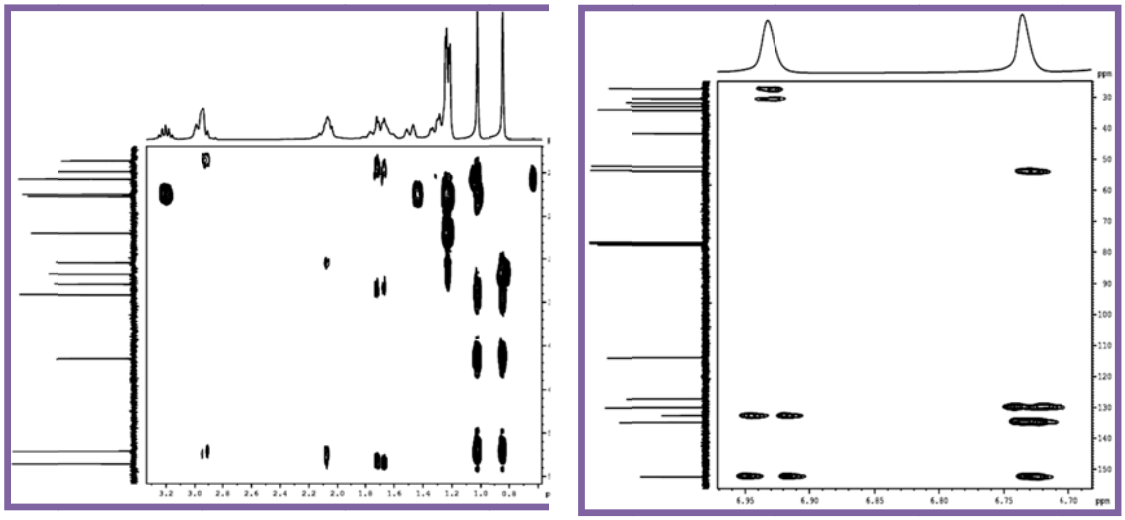


Figura 143 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-1.



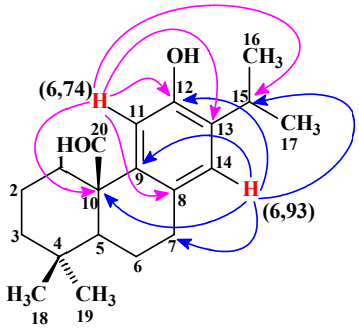
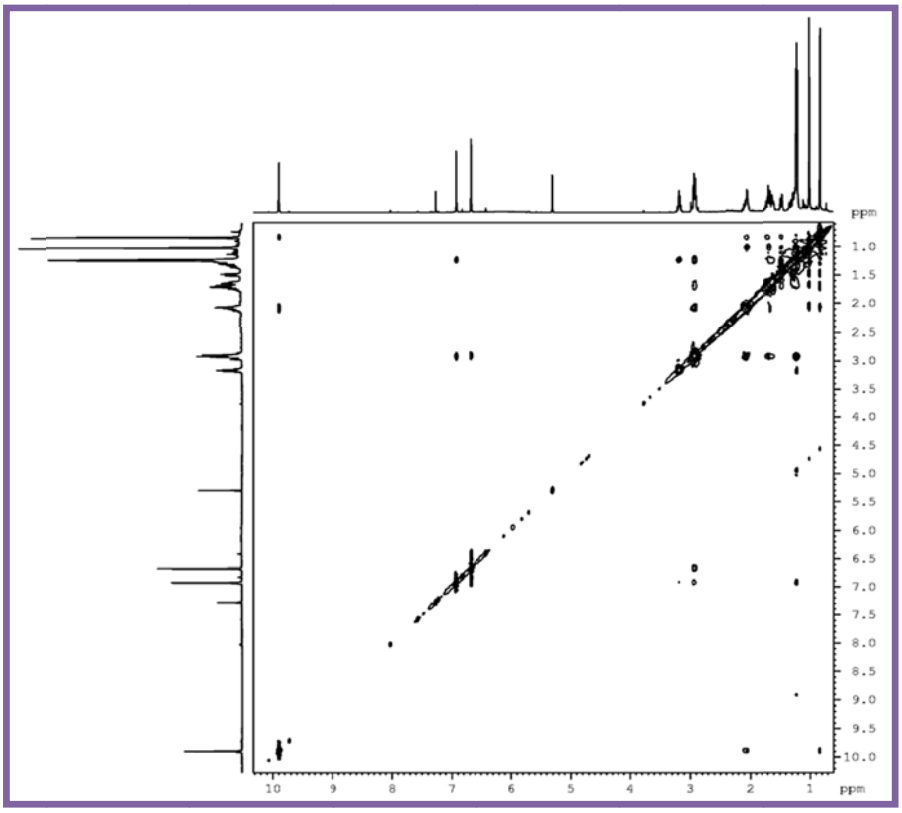
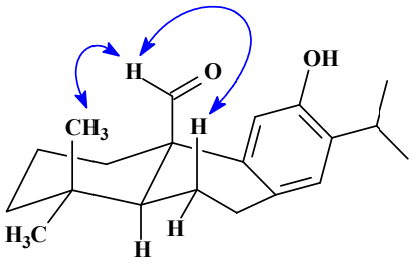


Figura 144 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-1.





2.2.2. Determinação estrutural de HCH-2

Sucessivos tratamentos cromatográficos, incluindo CLAE da fração diclorometano/acetato de etila (HCRH-D/A), obtida a partir do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi* (ver experimental, item. 4.6.5.1.1., p. 364), levou a obtenção de uma resina amarela, denominada de HCH-2, $[\alpha]_D^{20}$ +22,37º (c 0,275, $CHCl_3$).

O EMAR-APCI (Figura 148, p. 229) forneceu o pico da molécula desprotonada (modo negativo) em *m/z* 301,2193 $[M-H]^-$ (calc. para $C_{20}H_{29}O_2$ *m/z* 301,2167), permitindo propor a fórmula molecular $C_{20}H_{30}O_2$, onde foi possível atribuir um IDH igual a seis.

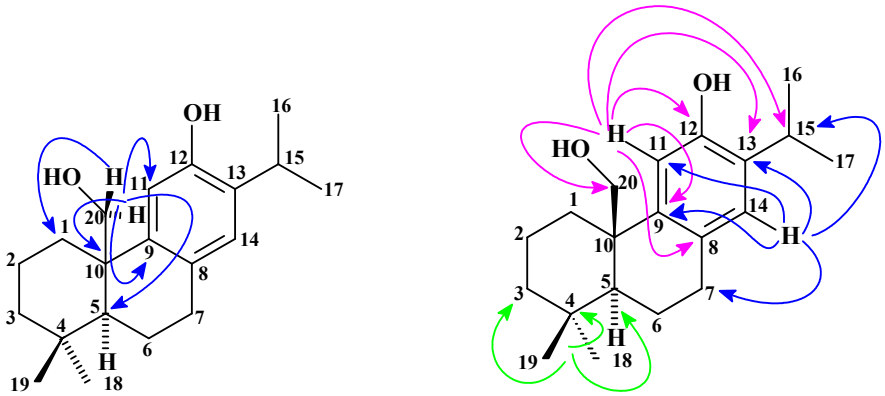
O espectro de RMN de ^1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 149 e 150, p. 230) de HCH-2 mostrou similaridades com o espectro de HCH-1, com sinais correspondentes ao grupo isopropílico [1,21 (d, 7,0 Hz, Me-17); 1,26 (d, 6,0 Hz, Me-16) e 3,21 (sept, 7,0 Hz, H-15)], dois simpletos dos hidrogênios "para" posicionados do anel benzênico [δ_H 6,92 (s, H-14); 6,71 (s, H-11)], e os demais sinais foram de hidrogênios de carbonos metilênicos e metínicos característicos de anéis ciclohexanos, onde foram evidenciadas seus acoplamentos no espectro de RMN 2D $^1H,^1H$-COSY (Figura 152, p. 231).

O espectro de RMN de ^{13}C CPD [75 MHz, $CDCl_3$] (Figura 151, p. 231), revelou 20 linhas espectrais. De acordo com a análise do espectro de RMN 2D $^1H,^{13}C$-HSQC (Figura 153 e 154, p. 232) concluiu-se que HCH-2 contém seis carbonos sp^2 em δ_C 133,5 (C-8); 135,6 (C-9); 119,0 (C-11); 152,1 (C-12); 133,4 (C-13); 126,8 (C-14), sendo o C-11 e C-14 hidrogenados, quatro carbonos metílicos [δ_C 21,9 (C-19); 22,7 (C-17); 23,1 (C-16) e 32,5 (C-18)] e dois carbonos metínicos [δ_C 26,8 (C-15); 58,2 (C-5)]. A principal diferença em relação a HCH-1 foi à presença de seis carbonos metilênicos [δ_C 18,9 (C-2); 24,5 (C-6); 35,5 (C-7); 42,0 (C-1); 42,6 (C-3) e 51,2 (C-20)], ou seja, um a mais do que no composto anterior, onde as suas posições foram confirmadas pelas correlações visualizadas no espectro de RMN 2D $^1H,^{13}C$-HMBC.

A análise do espectro de RMN 2D $^1H,^{13}C$-HMBC (Figura 155 e 156, p. 233), mostrou que no C-20 em vez da carbonila de aldeído em HCH-1 foi observado para HCH-2 um carbono oximetilênico, o qual foi confirmado através das correlações à longa distância dos hidrogênios em δ_H 3,04 (H-20a) e 2,59 (H-20b) com os carbonos C-11, C-10, C-5, C-9 e C-1. Além dessas correlações observaram-se as correlações dos hidrogênios do anel benzênico, em δ_H 6,71 (H-11) com os carbonos em C-8, C-9, C-12, C-13, C-15 e C-20 e do hidrogênio em δ_H

6,92 (H-14) com os carbonos C-7, C-9, C-11, C-13 e C-15. Além dessas, foram visualizadas as correlações dos hidrogênios metílicos H-18 e H-19 com os carbonos C-3, C-4 e C-5 do sistema *trans*-decalina (Figura 145).

Figura 145 – Estruturas mostrando as principais correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC de HCH-2.



De acordo com os dados obtidos e comparação com dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C relatados na literatura de acordo com SON *et al*, 2005 (Tabela 17, p. 228) foi possível identificar HCH-2 como o diterpeno abietano 12,20-di-hidroxi-8,11,13-abietatrieno (pisiferol ou 20-hidroxiferruginol) (Figura 146), isolado pela primeira vez das folhas de *Chamaecyparis pisifera* (YATAGAI; TAKAHASHI, 1979) e mais recentemente isolado dos cones de *Sequoia sempervirens* (Cupressaceae) (SON *et al*, 2005). De acordo com Son *et al*. (2005) o 20-hidroxiferruginol apresentou uma forte atividade inibitória de crescimento de células tumorais do cólon, dos seios e do pulmão.

Figura 146 – Estrutura de HCH-2

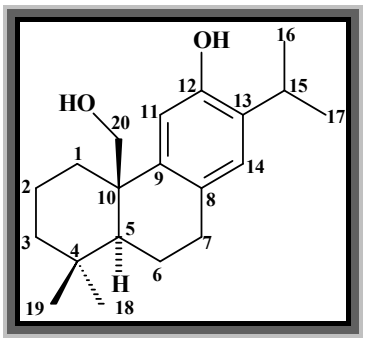


Tabela 17 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-2.

	HSQC		HMBC	SON, *et al.* 2005 ($CDCl_3$, 400 MHz)		
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**$^{2}J_{CH}$, $^{3}J_{CH}$**	**δ_C**	**δ_H**	**HMBC**
1*α* 1*β*	42,0	1,58 (m, 1H); 1,88 (dl, 11,0 Hz, 1H)	H-20b	41,6	1,61 (m); 1,94 (m)	H-3, H-20
2*α* 2*β*	18,9	2,05 (m, 2H)	-	18,7	1,87 (m); 1,47 (m)	H-3
3*α* 3*β*	42,6	1,31 (m, 1H); 1,45 (dl, 11,0 Hz, 1H)	H-18; H-19	42,4	1,30 (m); 1,47 (m)	H-1, H-2
4	34,6	-	H-18; H-19	34,3	-	H-3, H-5
5*α*	58,2	1,31 (m, 1H)	H-18; H-19; H-20a/b	58,0	1,41 (m)	H-7, H-20
6*α* 6*β*	24,5	1,88 (dl, 11,0 Hz, 1H); 1,45 (dl, 11,0 Hz, 1H)	-	24,3	2,06 (m); 1,21 (m)	H-7
7*α* 7*β*	35,5	2,70 (dl, 11,0 Hz, 1H); 2,77 (dd, 11,0; 7,3 Hz, 1H)	H-14	35,3	2,70 (m); 2,78 (m)	H-6, H-14
8	133,5	-	H-11; H-20b	132,7	-	H-7, H-14
9	135,6	-	H-20a/b; H-11; H-14	135,0	-	H-7, H-11, H-20
10	72,0	-	H-20a/b	72,2	-	H-7, H-20
11	119,0	6,71 (s, 1H)	H-20a/b	118,7	6,74 (s)	H-20
12	152,1	-	H-11; H-14	152,1	-	H-11, H-14
13	133,4	-	H-16; H-17; H-11; H-14	133,3	-	H-15
14	126,8	6,92 (s, 1H)	-	126,6	6,91 (s)	H-7, H-15
15	26,8	3,21 (sept, 7,0 Hz, 1H)	H-16; H-17; H-11; H-14	26,5	3,22 (sept)	H-14
16	23,1	1,26 (d, 7,0 Hz, 3H)	H-15; H-17	22,9	1,22 (d)	H-15
17	22,7	1,21 (d, 7,0 Hz, 3H)	H-15; H-16	22,5	1,21 (d)	H-15
18	32,5	0,94 (s, 3H)	H-19	32,2	0,95 (s)	-
19	21,9	0,91 (s, 3H)	H-18	21,7	0,92 (s)	-
20	51,2	2,59 (d, 14,0 Hz, 1H); 3,04 (d, 14,0 Hz, 1H)	H-11	51,0	3,05 (d); 2,61 (d)	H-11

Figura 147 – Espectro de IV-TF de HCH-2.

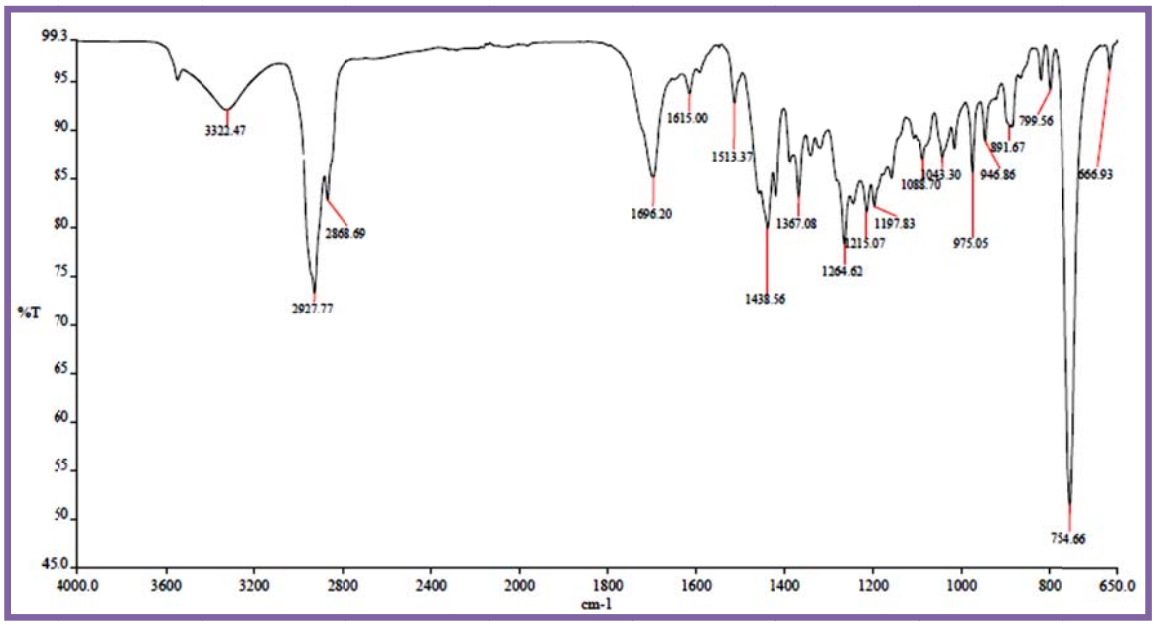


Figura 148 – Espectro de EMAR-APCI de HCH-2.

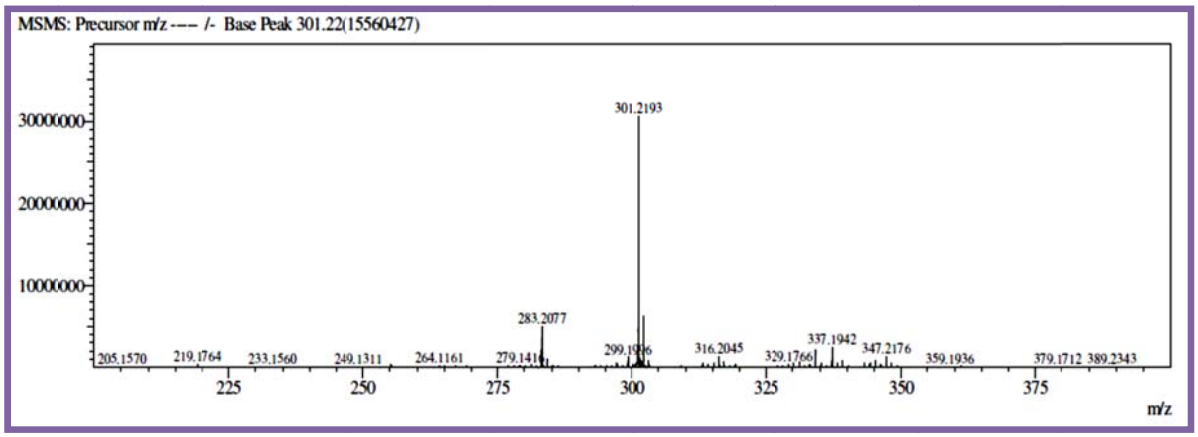


Figura 149 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-2.

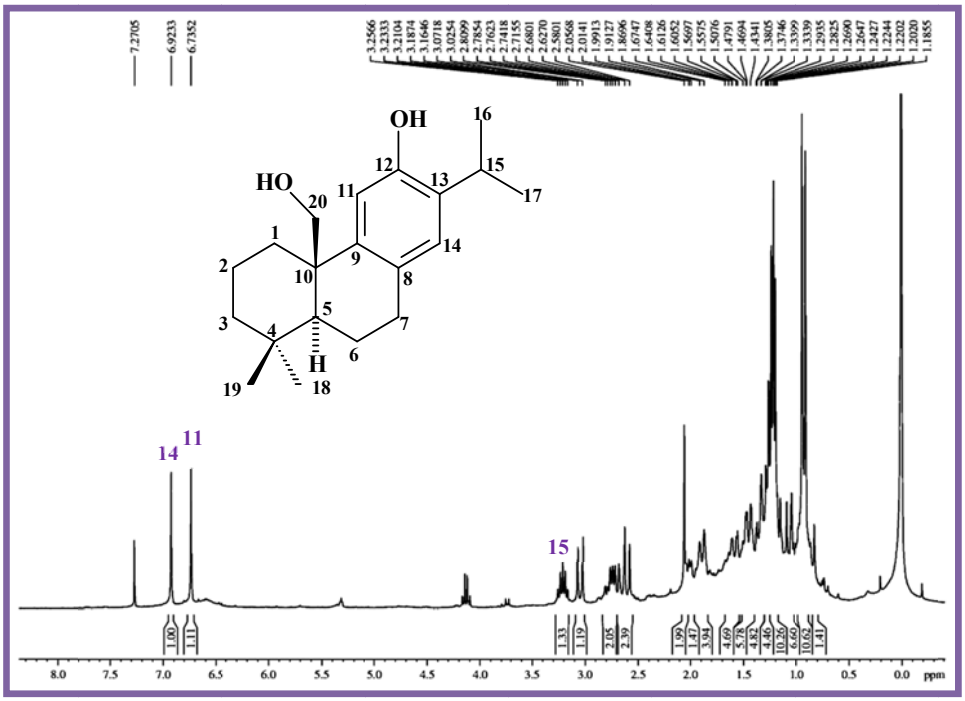


Figura 150 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-2.

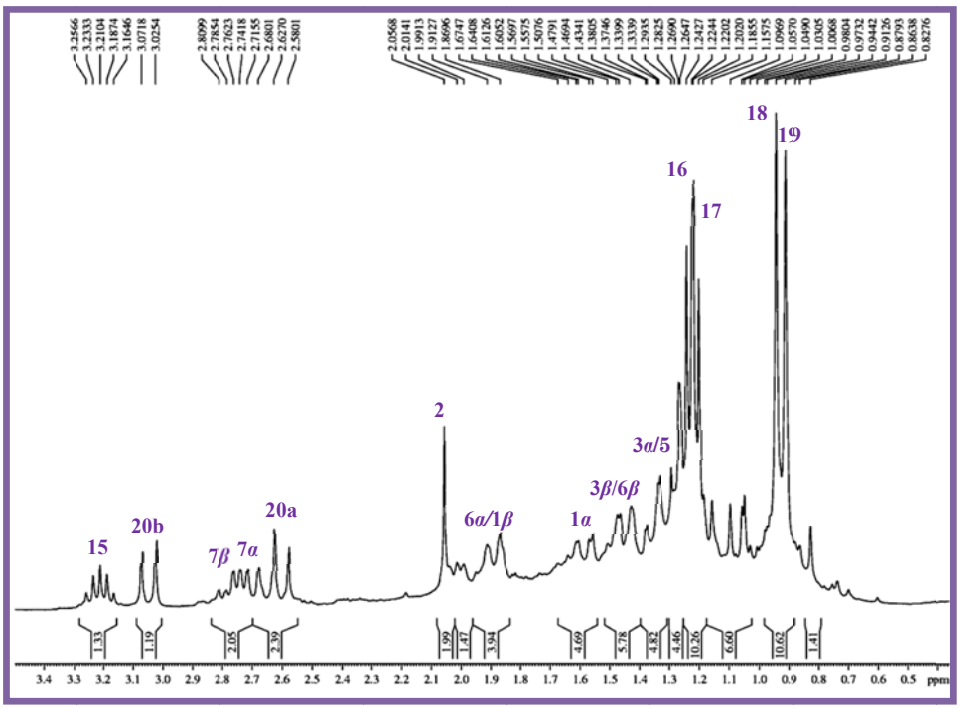


Figura 151 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-2.

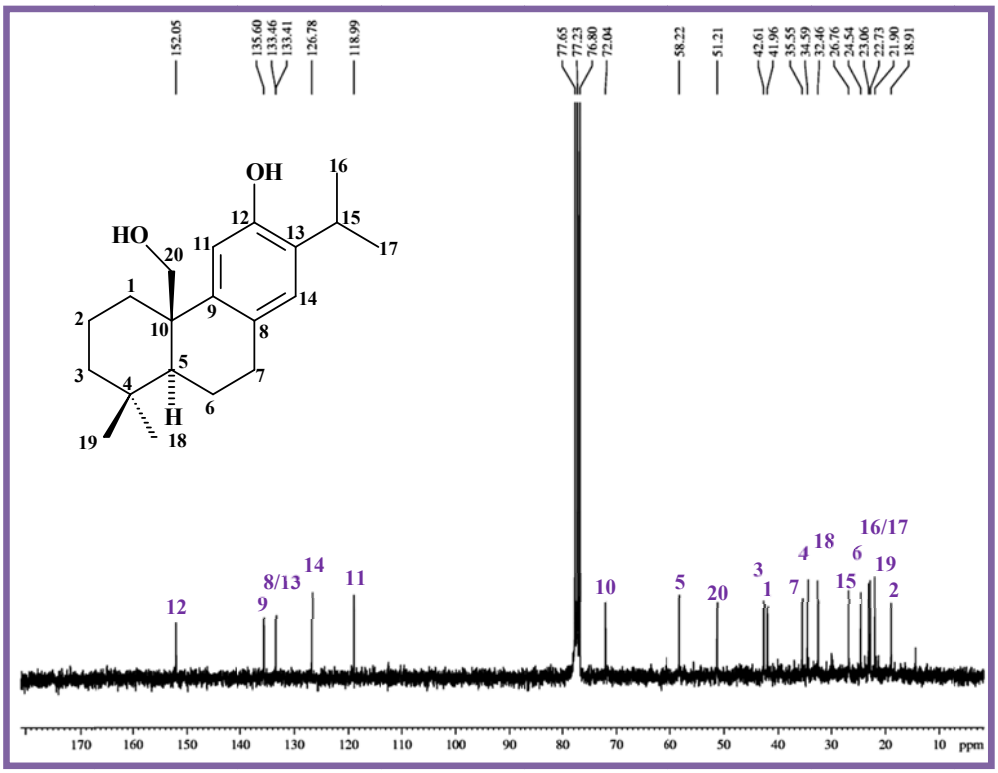


Figura 152 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-2.

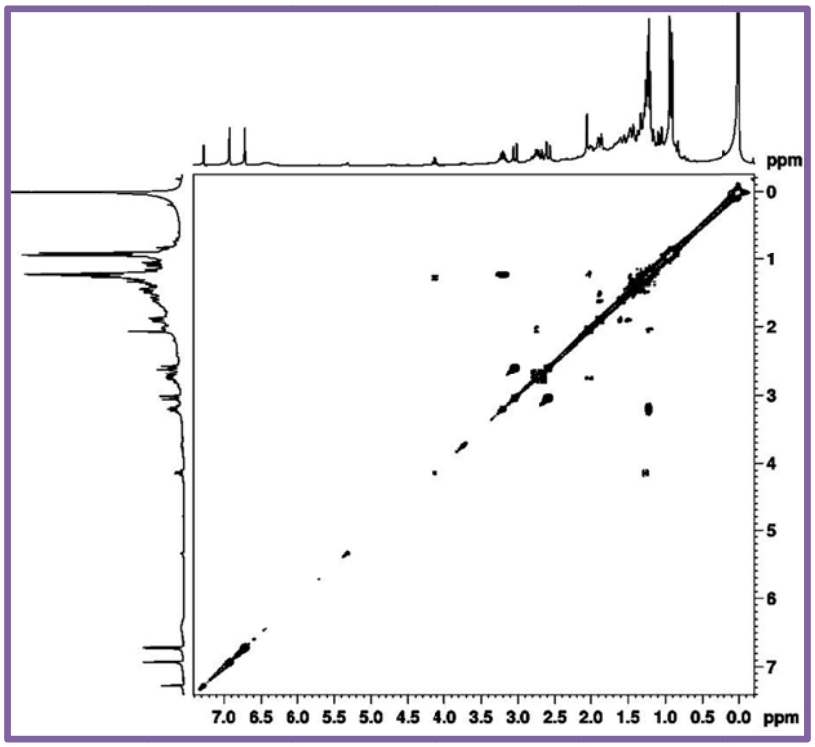


Figura 153 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-2.

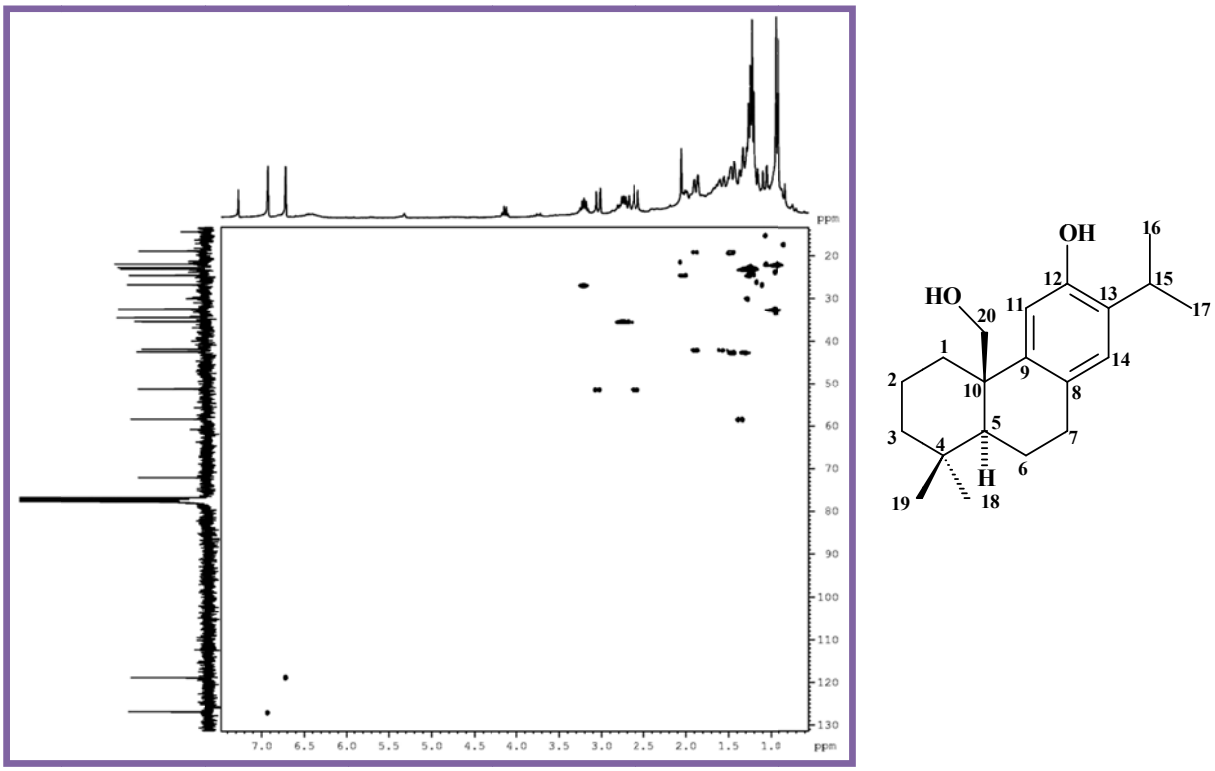


Figura 154 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-2.

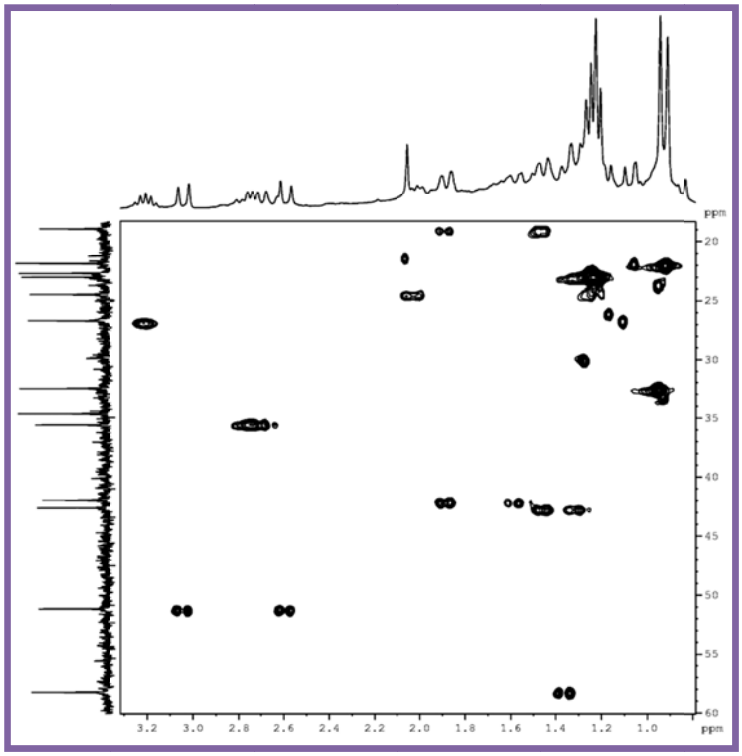


Figura 155 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-2.

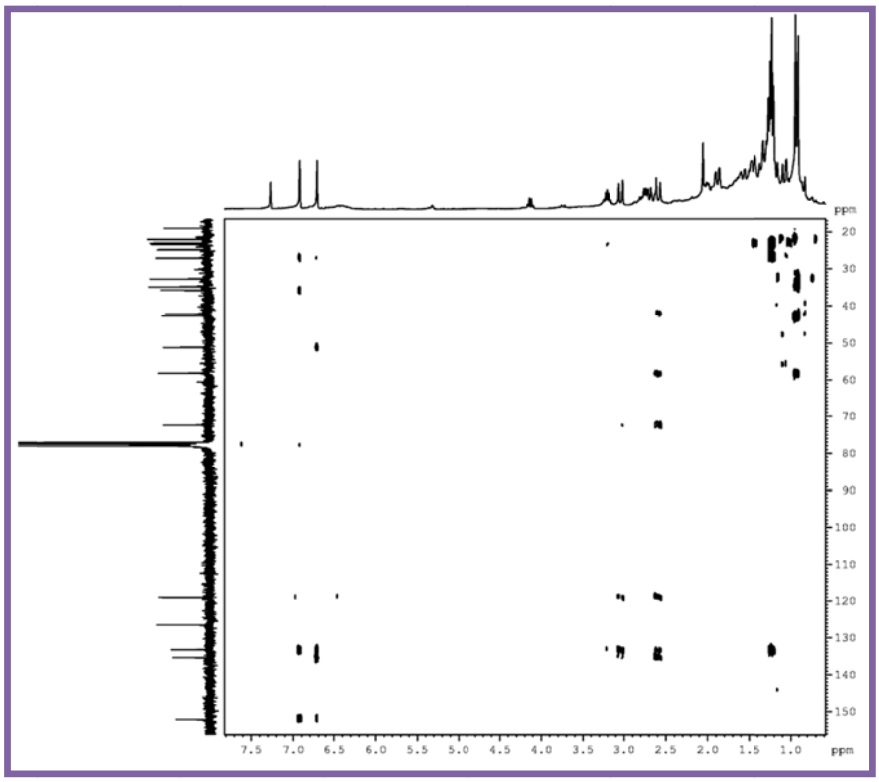


Figura 156 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-2.

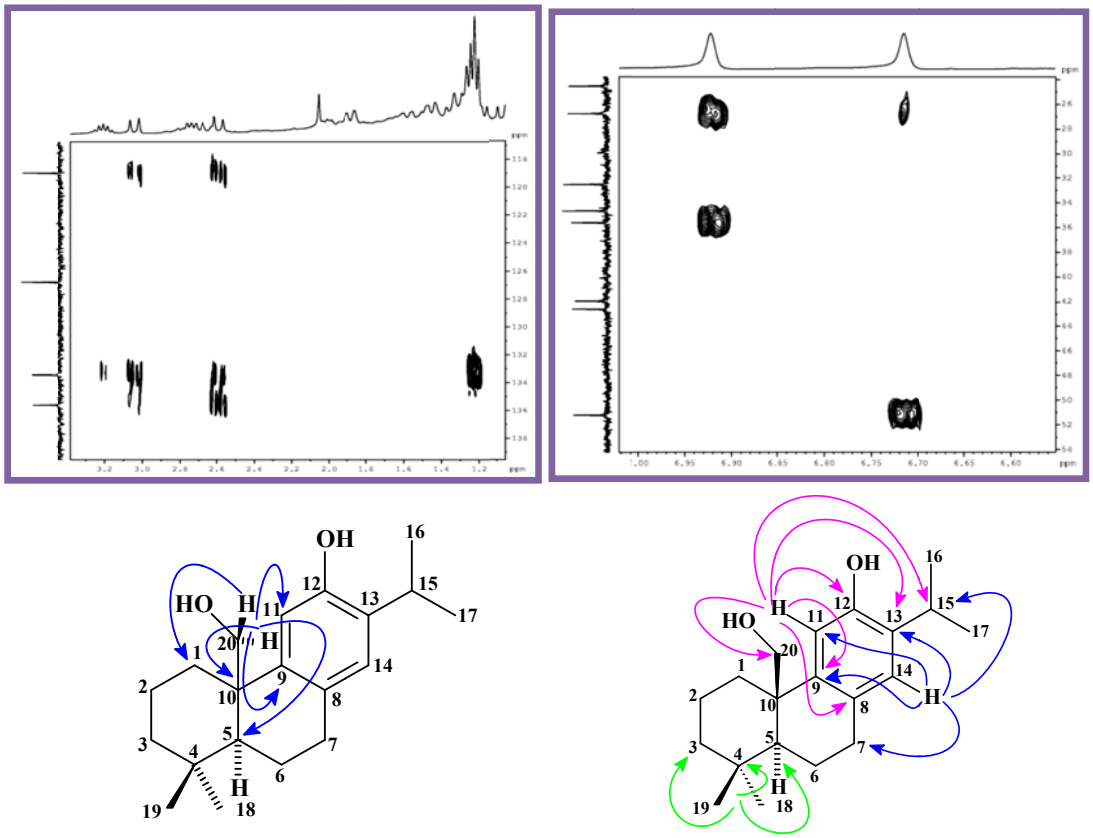
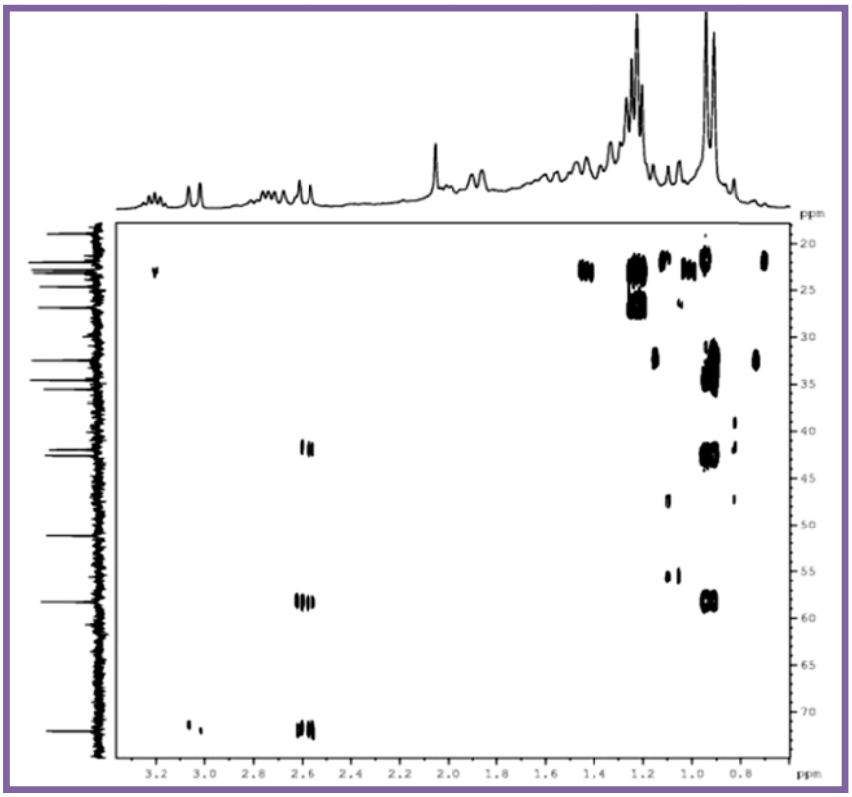


Figura 157 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-2.



2.2.3. Determinação estrutural de HCH-3

Sucessivos tratamentos cromatográficos, incluindo CLAE, da fração diclorometano-acetato de etila (HCRH-D/A), obtida a partir do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi* (ver experimental, item. 4.6.5.1.1., p. 364), levaram a obtenção de um sólido amarelado, denominado de HCH-3, $[\alpha]_D^{20}$ + 128,98 (c, 0,15, $CHCl_3$).

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV-TF) (Figura 160, p. 239) mostrou, uma banda larga em 3400 cm^{-1} característica de grupos hidroxilas, bandas em 2959 e 2870 cm^{-1} associadas à deformação axial de ligação H-Csp^3 e uma banda de absorção intensa em 1689 cm^{-1}, característica de deformação axial de ligação C=O, provavelmente de ácido carboxílico. O espectro mostrou também bandas esqueletais do anel benzênico em 1446 e 1419 cm^{-1} e uma absorção larga em 1242 cm^{-1} característica de deformação axial da ligação C-O.

O EMAR-APCI (Figura 161, p. 239) forneceu o pico da molécula desprotonada (modo negativo) em *m/z* 345,2088 $[M-H]^-$ (calc. para $C_{21}H_{29}O_4$ *m/z* 345,2066), permitindo propor a fórmula molecular $C_{21}H_{30}O_4$, onde foi possível atribuir um IDH igual a sete.

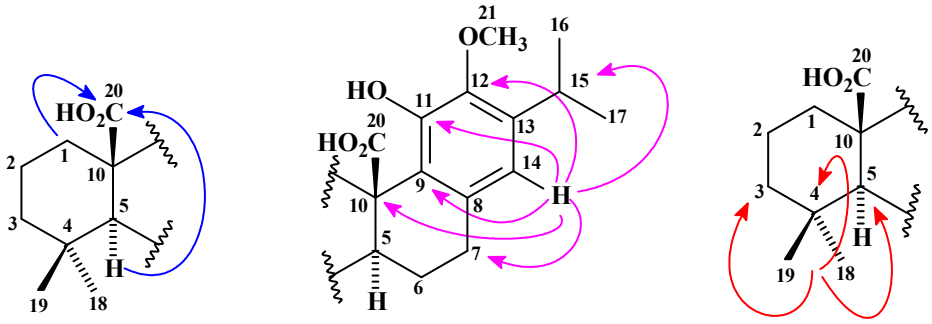
O espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$), (Figura 162 e 163, p. 240), mostrou quatro sinais de hidrogênios dos grupos metílicos observados no composto anterior, sendo dois dupletos referentes aos hidrogênios dos carbono metílicos do grupo isopropílico em δ_H 1,20 (d, *J* 6,9 Hz, Me-16) e 1,22 (d, *J* 6,9 Hz, Me-17), que através do espectro de RMN 2D $^1H,^1H$-COSY, observou-se o acoplamento vicinal destes hidrogênios com o hidrogênio ligado ao carbono metínico em δ_H 3,17 (sept, *J* 6,9 Hz, H-15), característico de diterpenos abietanos. Observou-se também no espectro de RMN ^1H um sinal em δ_H 6,52 (s, H-14) característico de um hidrogênio do anel benzênico, revelando a natureza pentassubstituída deste. A principal diferença observada no RMN de ^1H de HCH-3 em relação ao composto anterior foi um sinal intenso em δ_H 3,74 (s, 3H), característico de hidrogênio oximetílico.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C CPD (125 MHz, $CDCl_3$) (Figura 164, p. 241), mostrou 20 sinais, sendo seis carbonos sp^2, pertencentes ao anel benzênico, em δ_C 134,8 (C-8); 125,5 (C-9); 147,9 (C-11); 142,5 (C-12); 139,7 (C-13); 118,3 (C-14), o qual este último hidrogenado, de acordo com o observado no espectro de RMN 2D $^1H,^{13}C$-HSQC (Figura 167 e 168, p. 242 e 243). Também foram observados no espectro de RMN de ^{13}C CPD quatro carbonos metílicos (δ_C 32,9, 24,0, 23,7 e 20,1), cinco metilênicos (δ_C 41,6, 34,3, 32,1, 20,2 e 18,6), dois metínicos (δ_C 54,3; 26,7) e os demais não hidrogenados. A principal diferença

observada em relação ao composto anterior foi à presença de um sinal em δ_C 181,3, característico de ácido carboxílico e um sinal em δ_C 61,9 de carbono oximetílico, onde as suas posições foram confirmadas pelas correlações visualizadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC.

Através da análise do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (Figura 169 e 170, p. 243 e 244), confirmou-se que o grupo carboxila encontrava-se em C-20, através das correlações dos hidrogênios em δ_H 1,55 (H-5α) e 1,21 (H-1α) com o carbono carbonílico em C-20 (Figura 158). Foram observadas também as correlações do hidrogênio do anel benzênico em δ_H 6,52 (H-14) com os carbonos em C-7, C-9, C-10, C-11, C-12 e C-15 e dos hidrogênios metílicos Me-18 e Me-19 com os carbonos C-3, C-4 e C-5 do sistema *trans*-decalina (Figura 158).

Figura 158 – Principais correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC de HCH-3.



De acordo com a análise de todos os espectros obtidos e comparação com os dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C obtidos com aqueles relatados de acordo com Araújo, Lima e Silveira (2004) (Tabela 18, p. 238) foi possível identificar HCH-3 como o diterpeno abietano, ácido 11-hidroxi-12-metoxi-abieta-8,11,13-trien-10-óico (ácido 12-metoxi-*trans*-carnósico) (Figura 159, p. 237), isolado anteriormente das folhas de *Salvia lanigera* (AL-HAZIMI; MIANA; DEEP, 1987). Este composto foi isolado também de *Dauphinea brevilabra* (Lamiaceae), o qual mostrou-se ativo contra o fungo patogênico de plantas *Cladosporium cucumerinum* (DELLAR; COLE; WATERMAN, 1996).

Figura 159 – Estrutura de HCH-3

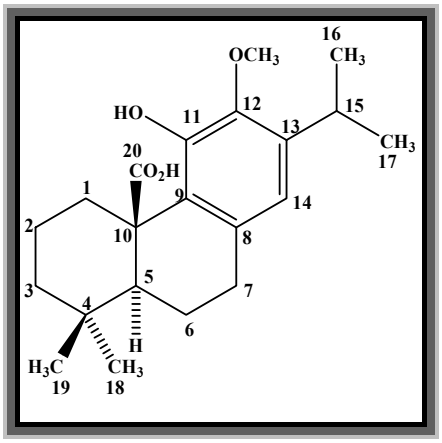


Tabela 18 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-3.

	HSQC		HMBC	Araújo, Lima e Silveira (2004) ($CDCl_3$)	
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**$^{2}J_{CH}$, $^{3}J_{CH}$**	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**
1*α* 1*β*	34,3	1,21 (sobreposto); 3,56 (dl, 13,7 Hz, 1H)	-	34,0	1,20 (m); 3,53 (d, 13,8 Hz)
2*α* 2*β*	20,2	2,18 (m, 1H); 1,55 (m, 1H)	H-3; H-1b	19,9	2,23 (m); 1,54 (m)
3*α* 3*β*	41,6	1,31 (m, 1H); 1,52 (m, 1H)	H-18; H-19; H-1; H-5	41,5	1,50 (m)
4	34,1	-	H-3; H-5; H-18; H-19	34,1	-
5*α*	54,3	1,55 (m, 1H)	H-18; H-19; H-6a; H-1a; H-7	54,1	1,56 (m)
6*α* 6*β*	18,6	2,28 (m, 1H); 1,84 (dl, 12,0 Hz, 1H)	H-7; H-5; H-3a	18,5	2,28 (m); 1,80 (m)
7*α* 7*β*	32,1	0,93 (m, 1H); 2,83 (m, 1H)	H-5; H-14; H-6a	31,9	0,94 (m); 2,81 (m)
8	134,8	-	H-5; H-15; H-7	134,6	-
9	125,5	-	H-14; OH; H-7	125,4	-
10	47,9	-	H-1; H-2a; H-5; H6; H-14	47,7	-
11	147,9	-	OH; H-14	147,7	-
12	142,5	-	H-15; H-14; OH; OCH_3	142,5	-
13	139,7	-	H-15; H-16; H-17	139,5	-
14	118,3	6,52 (s, 1H)	H-15; H-7	118,1	6,49 (s)
15	26,7	3,17 (sept, 6,9 Hz, 1H)	H-14; H-16; H-17	26,5	3,14 (sept, 6,7 Hz)
16	23,7	1,20 (d, 6,9 Hz, 3H)	H-15; H-17	23,4	1,19 (d, 6,7 Hz)
17	24,0	1,22 (d, 6,9 Hz, 3H)	H-15; H-16	23,8	1,17 (d, 6,7 Hz)
18	20,1	0,88 (s, 3H)	H-18; H5; H-3a	20,1	0,85 (s)
19	32,9	0,93 (s, 3H)	H-3b	32,7	0,95 (s)
20	181,3	-	H-1b; H-5;	180,6	-
OCH_3	61,9	3,74 (s, 3H)	-	61,7	3,71 (s)
OH		6,16 (s, 1H)			

Figura 160 – Espectro de IV-TF de HCH-3

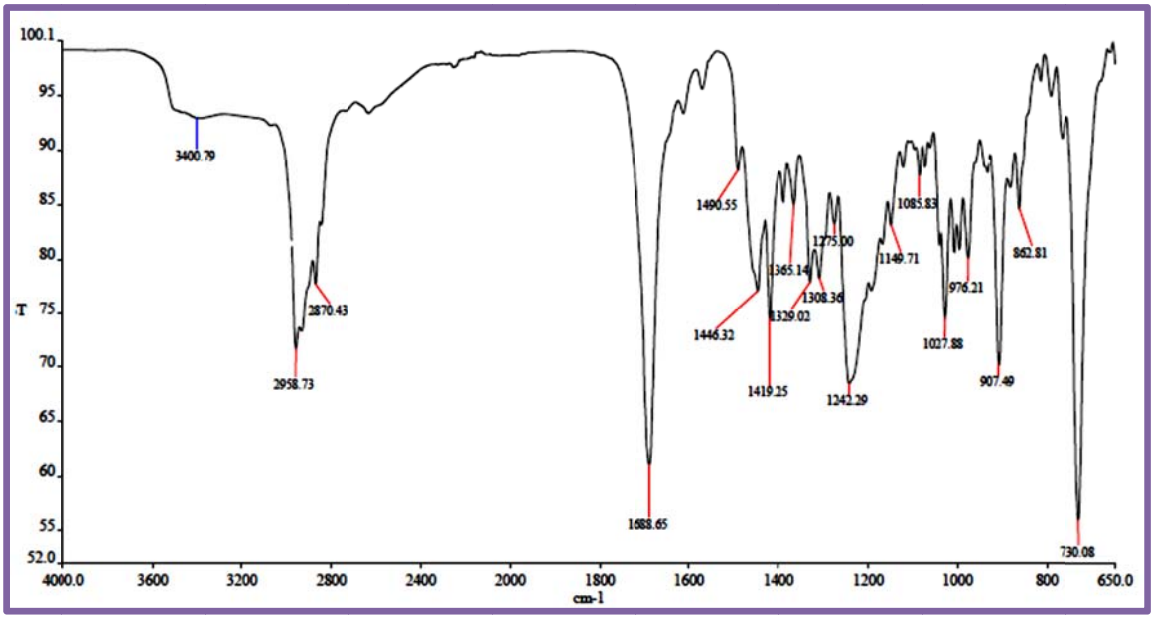


Figura 161 – Espectro de EMAR-APCI (modo negativo) de HCH-3

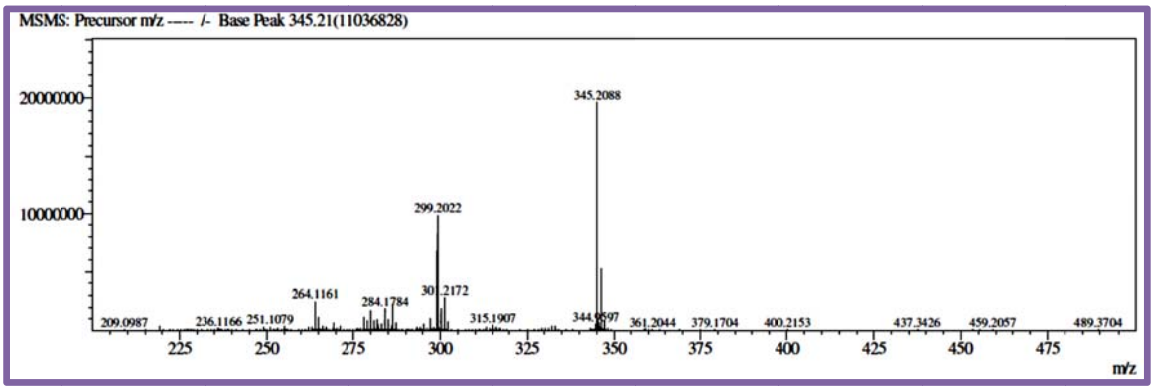


Figura 162 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCH-3.

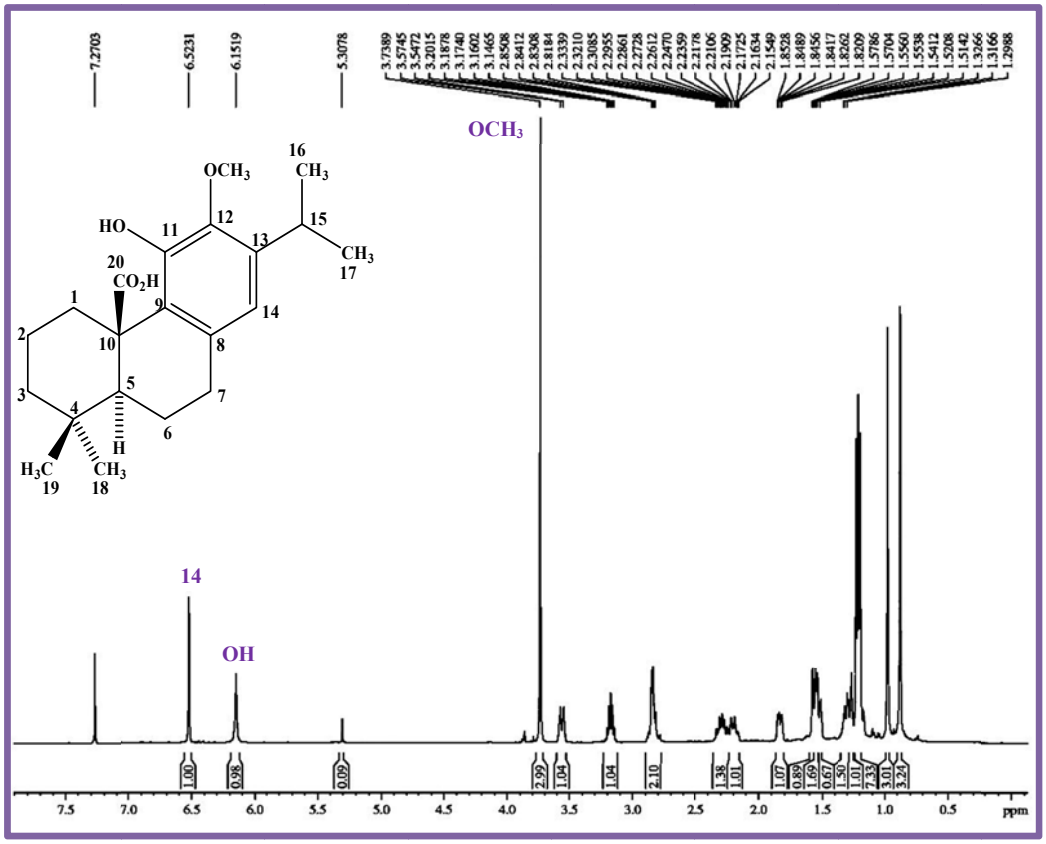


Figura 163 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCH-3.

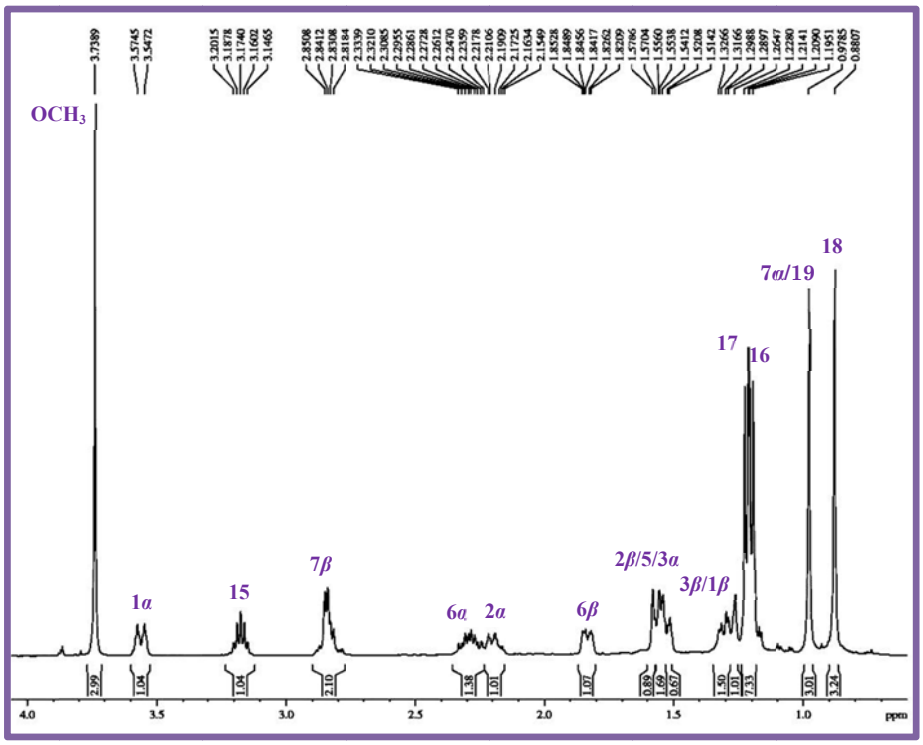


Figura 164 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCH-3.

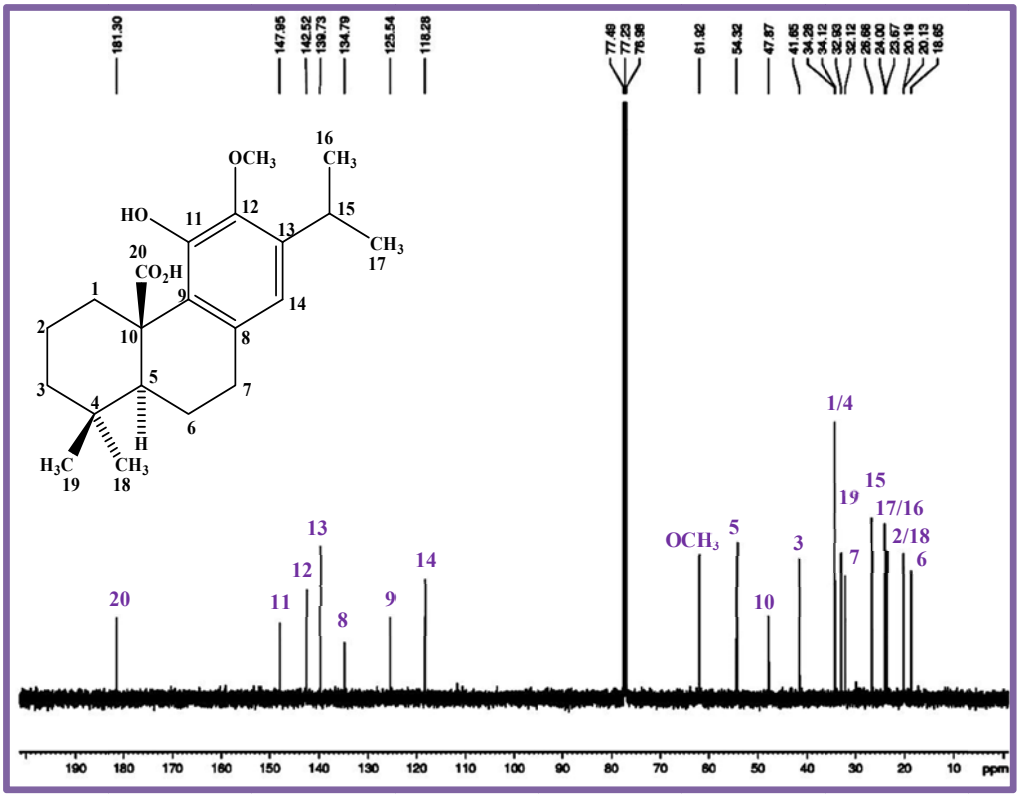


Figura 165 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-3.

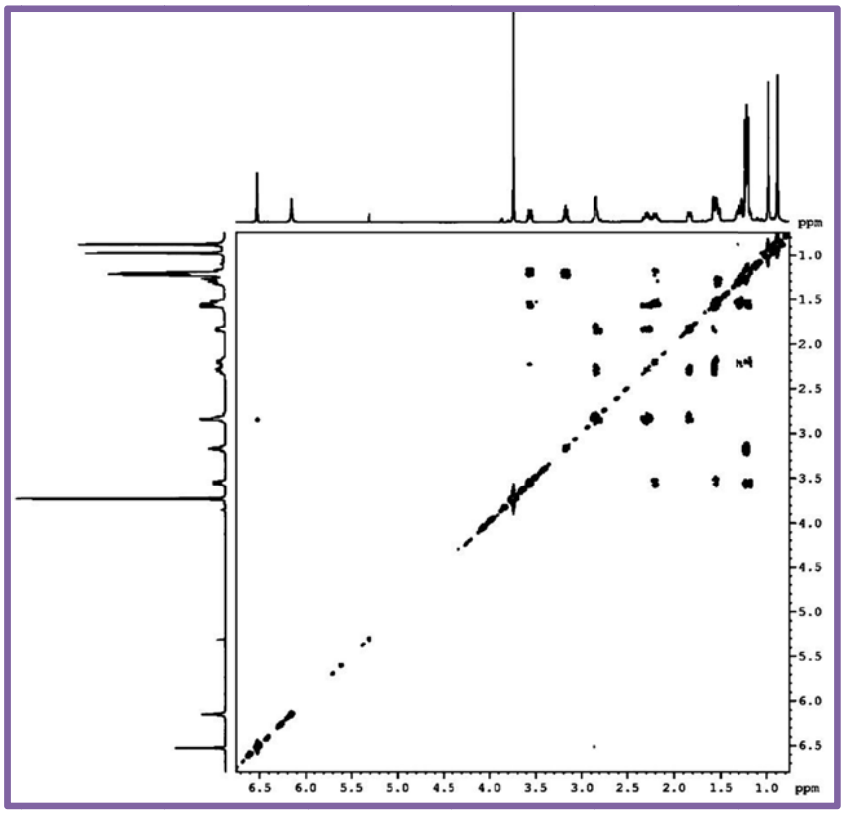
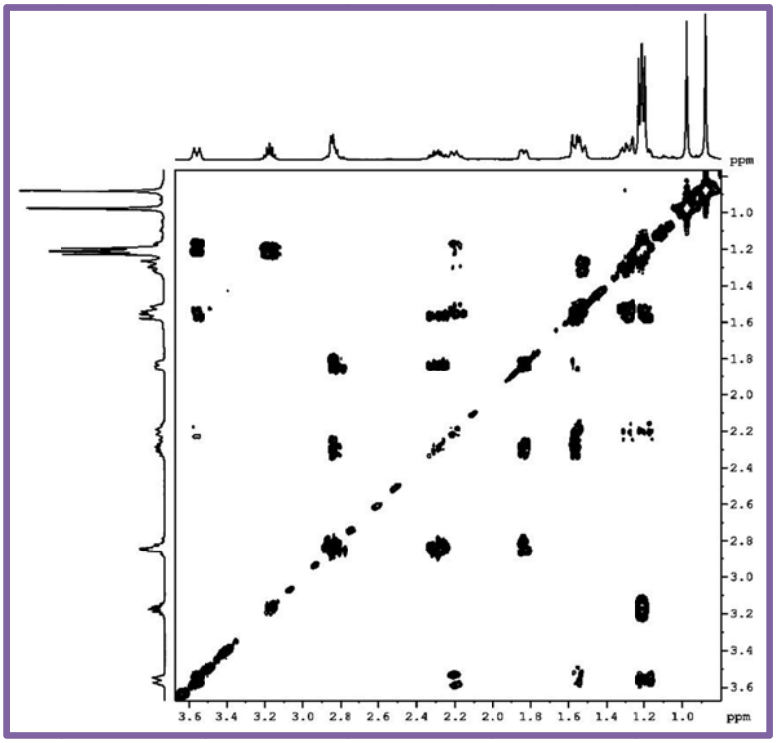


Figura 166 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-3.



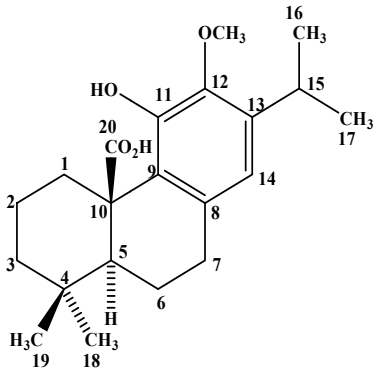


Figura 167 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-3.

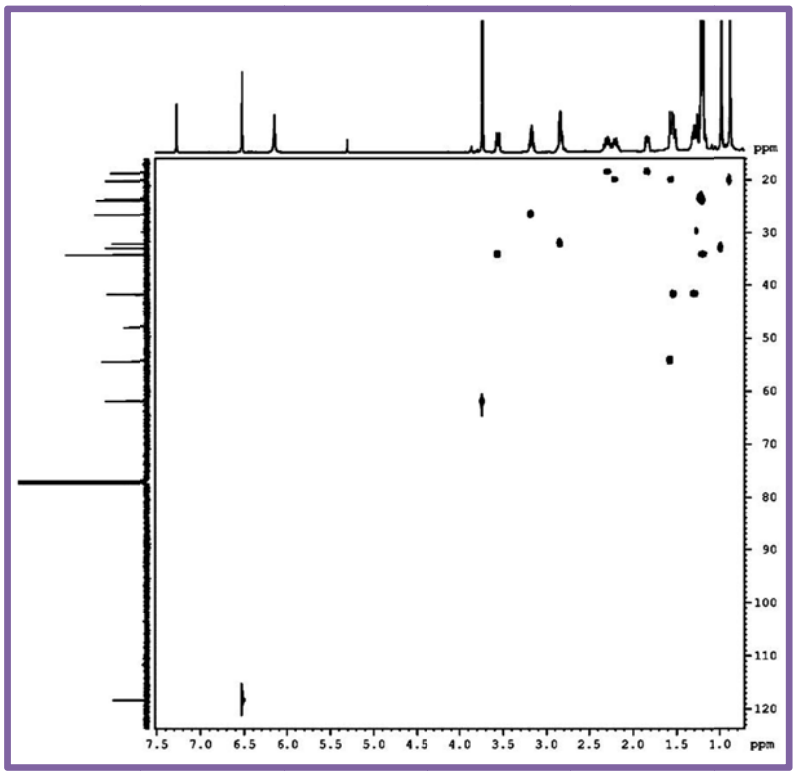


Figura 168 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-3.

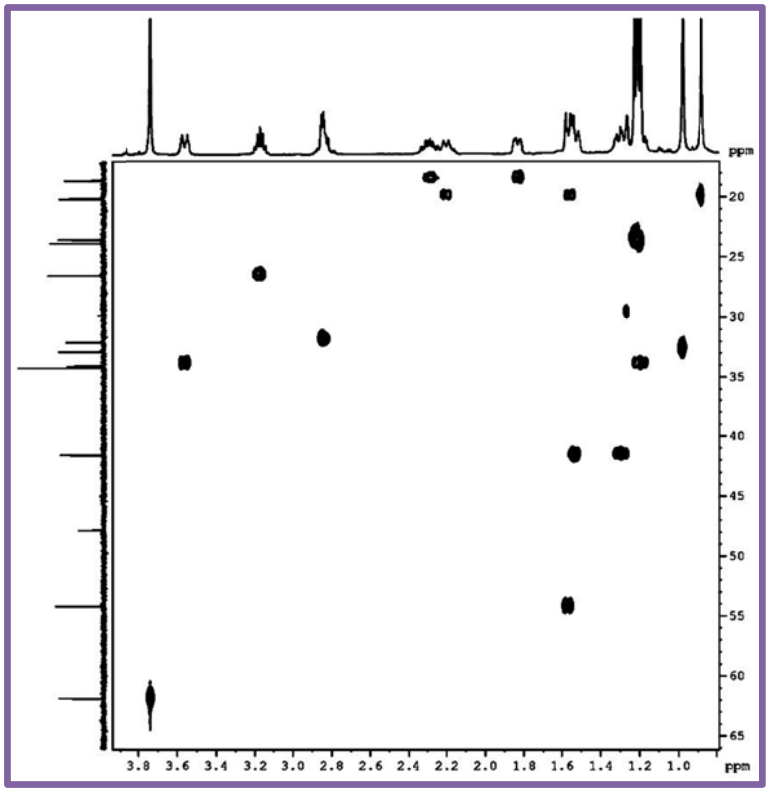


Figura 169 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-3.

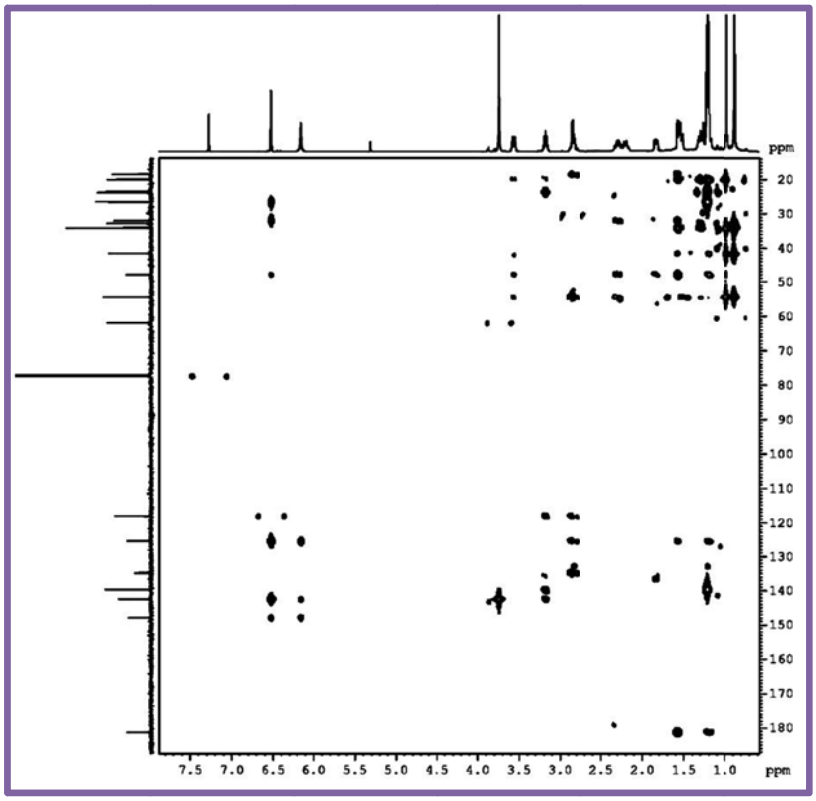
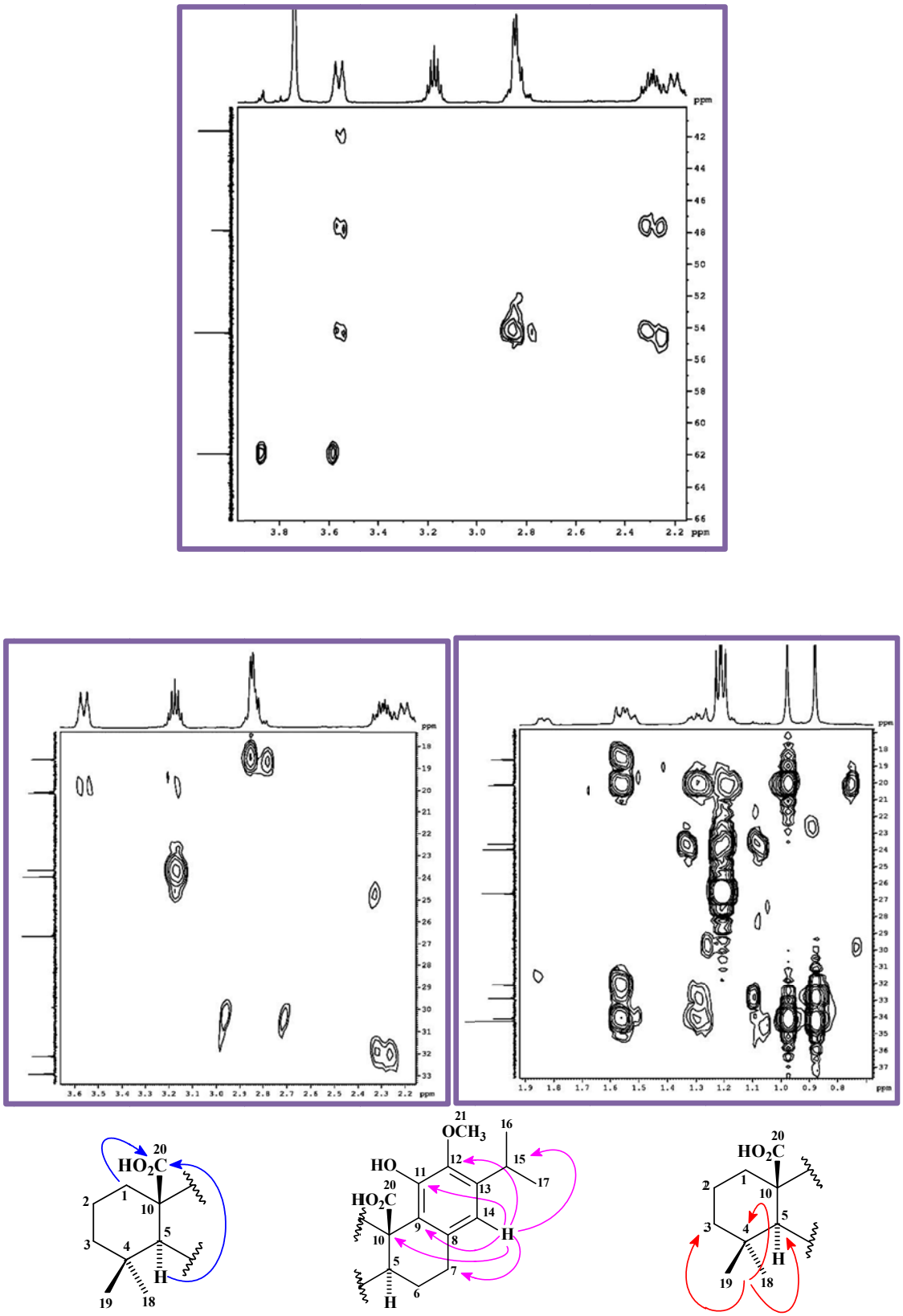


Figura 170 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-3.



2.2.4. Determinação estrutural de HCH-4

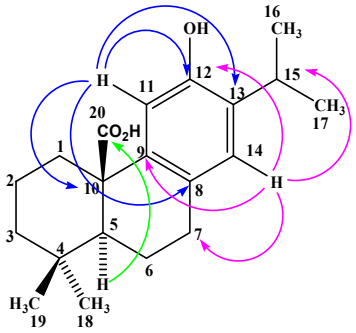
Sucessivos tratamentos cromatográficos, incluindo CLAE, da fração diclorometano-acetato de etila (HCRH-D/A), obtida a partir do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi* (ver experimental, item. 4.6.5.2., p. 365) levou a obtenção de uma resina amarelada, denominada de HCH-4, $[\alpha]_D^{20}$ -2719,89 (c, 0,183, CH_3OH).

O espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$), (Figura 173 e 174, p. 248), mostrou sinais semelhantes aos observados para o composto anterior. Sendo a principal diferença a presença de dois simpletos na região de aromático em δ_H 6,71 (s, H-11) e 6,91 (s, H-14) característicos de sinais "*para*" posicionados, revelando a natureza tetrasubstituída do anel benzênico e verificou-se também neste espectro a ausência do sinal da metoxila presente no composto anterior.

A comparação dos espectros de RMN de ^{13}C CPD (75 MHz, $CDCl_3$) (Figura 175,p. 249) e DEPT 135º (Figura 176, p. 249) revelou sinais similares ao composto anterior, sendo seis carbonos do anel benzênico, em δ_C 129,4 (C-8); 138,5 (C-9); 112,5 (C-11); 150,9 (C-12); 133,7 (C-13); 127,6 (C-14), os quais C-11 e C-14 são hidrogenados,quatro carbonos metílicos (δ_C 32,3, 22,9, 22,6 e 20,4), cinco carbonos metilênicos (δ_C 42,0, 36,9, 29,5, 20,6 e 18,8), dois carbonos metínicos (δ_C 52,4; 27,1) e os demais carbonos não hidrogenados, incluindo a carbonila em δ_C 180,2 característica de ácido carboxílico.

O espectro de RMN 2D ^1H,^{13}C-HSQC (Figura 179 e 180, p. 251) possibilitou a correlação de todos os hidrogênios aos seus respectivos carbonos. Então, a estrutura de HCH-4 foi confirmada através da análise detalhada dos espectros RMN 2D ^1H,^1H-COSY (Figura 177 e 178, p. 250) e RMN 2D ^1H,^{13}C-HMBC (Figura 181 e 182, p. 252), observando as correlações à longa distância dos hidrogênios do anel benzênico, em δ_H 6,71 (H-11) com os carbonos C-8, C-10, C-12 e C-13 e em δ_H 6,91 (H-14) com os carbonos C-7, C-9, C12 e C-15 e ainda, a correlação do hidrogênio do carbono metínico em δ_H 1,51 (H-5α) com o carbono carbonílico em δ_C 180,2 (C-20) (Figura 171, p. 246).

Figura 171 – Estrutura mostrando as principais correlações à longa distância observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC de HCH-4



Então, HCH-4 foi identicado como sendo o ácido 12-hidroxi-8,11,13-abietatrieno-10-óico (ácido pisiférico) (Figura 172), primeiramente isolado das partes aéreas de *Chamaecyparis pisifera Endle* (YATAGAI e TAKAHASHI, 1979). Os dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C obtidos foram comparados com os dados relatados por Banerjee *et al*. (2008) (Tabela 19, p. 247). O ácido pisiférico exibiu ampla atividade contra a bactéria Gram-positiva *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* (BANERJEE *et al*., 2008).

Figura 172 – Estrutura de HCH-4

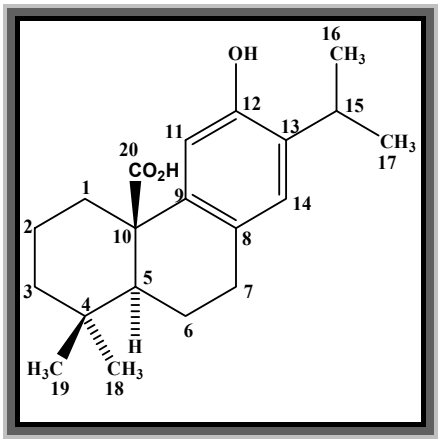


Tabela 19 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-4.

	HSQC		HMBC			Banerjee *et al.* (2008)	
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**$^{2}J_{CH}$**	**$^{3}J_{CH}$**	**$^{4}J_{CH}$**	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**
1*α* 1*β*	36,9	1,21 (sobreposto, 1H); 2,79 (m, 1H)	-	-	-	36,7	-
2*α* 2*β*	18,8	2,47 (m, 1H); 1,81 (m, 1H)	-	-	-	18,6	-
3*α* 3*β*	42,0	1,23 (sobreposto, 1H); 1,46 (sl, 1H)		H-18; H-19	-	41,8	-
4	34,3	-	H-18; H-19	-	-	34,1	-
5*α*	52,4	1,51 (dd, 2,5; 10,6 Hz; 1H)		H-7a; H-18; H-19	-	52,3	-
6*α* 6*β*	20,6	1,96 (m, 1H); 1,60 (m, 1H)	-	-	-	20,4	-
7*α* 7*β*	29,5	1,26 (sobreposto, 1H); 2,91 (dd, 16,6, 6,2 Hz; 1H)	-	H-14	-	29,3	-
8	129,4	-	H-7a	H-11	H-1a	129,2	-
9	138,5	-	-	H-14; H-7a	-	138,2	-
10	47,7	-	-	H-11	-	47,5	-
11	112,5	6,71 (s, 1H)	-	-	-	112,3	6,67 (s, 1H)
12	150,9	-	H-11	H-14; H-15	-	150,6	-
13	133,7	-	H-15	H-11; H-16; H-17	-	133,6	-
14	127,6	6,91 (s, 1H)	-	H-15	-	127,3	6,88 (s, 1H)
15	27,1	3,13 (sept, 6,8 Hz, 1H)	-	H-14; H-16; H-17	-	26,9	3,09 (sept, 7Hz, 1H)
16	22,6	1,22 (d, 6,8 Hz, 3H)	H-15	H-17	-	22,4	1,18 (d, 7Hz, 3H)
17	22,9	1,23 (d, 6,8 Hz, 3H)	H-15	H-16	-	22,6	1,18 (d, 7Hz, 3H)
18	20,4	0,86 (s, 3H)	-	H-19	-	32,1	0,80 (s, 3H)
19	32,3	0,97 (s, 3H)	-	H-18	-	20,1	0,93 (s, 3H)
20	180,2	-	-	H-5	-	181,1	-

Figura 173 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-4.

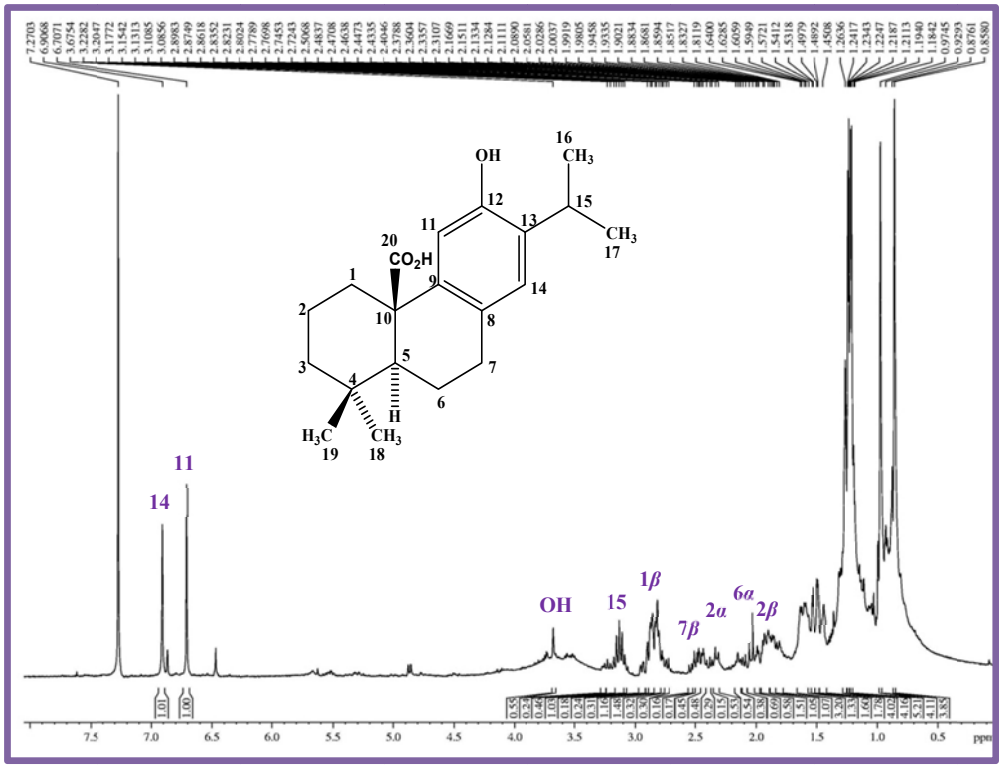


Figura 174 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-4.

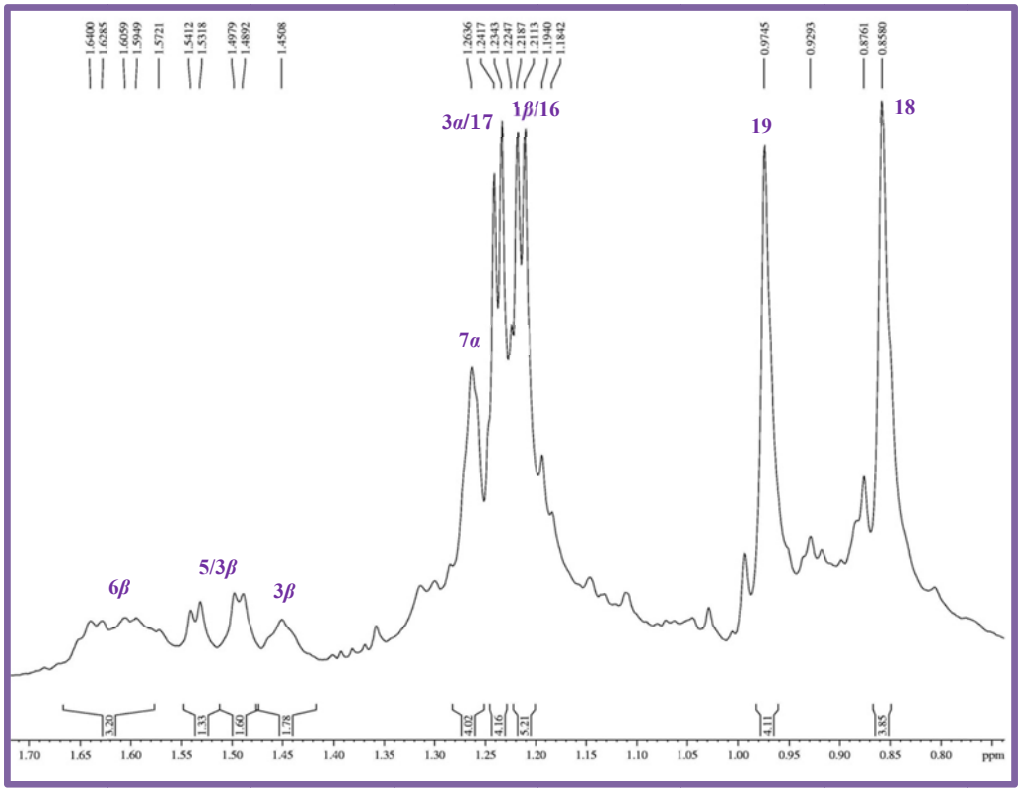


Figura 175 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-4.

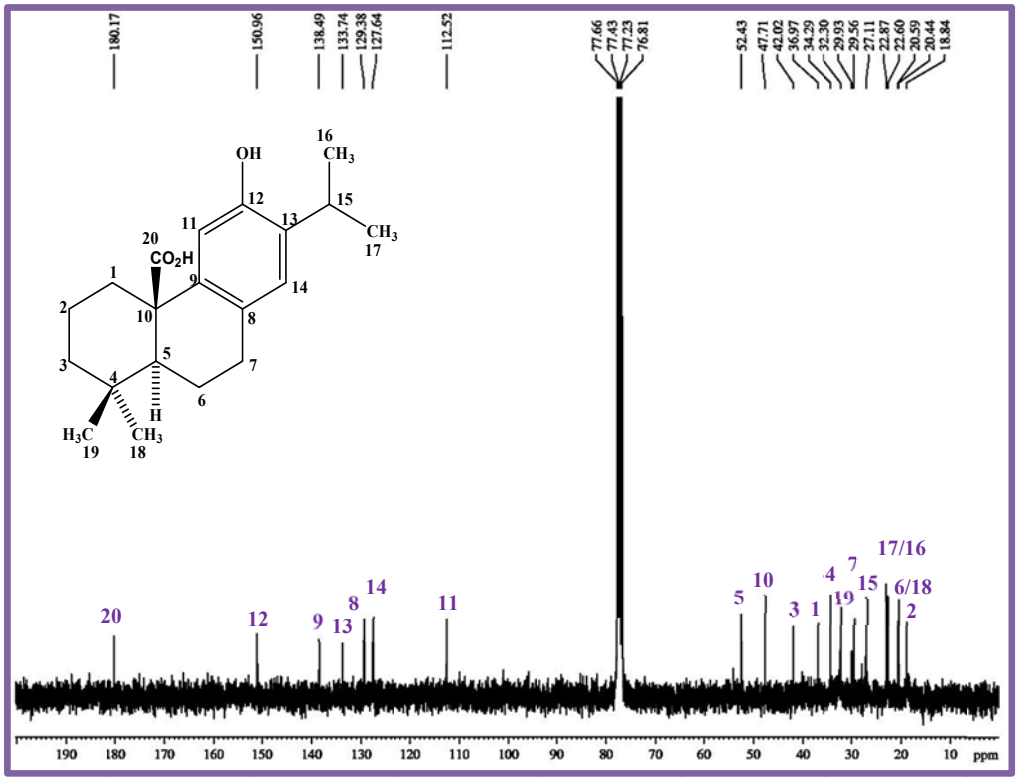


Figura 176 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135° ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-4.

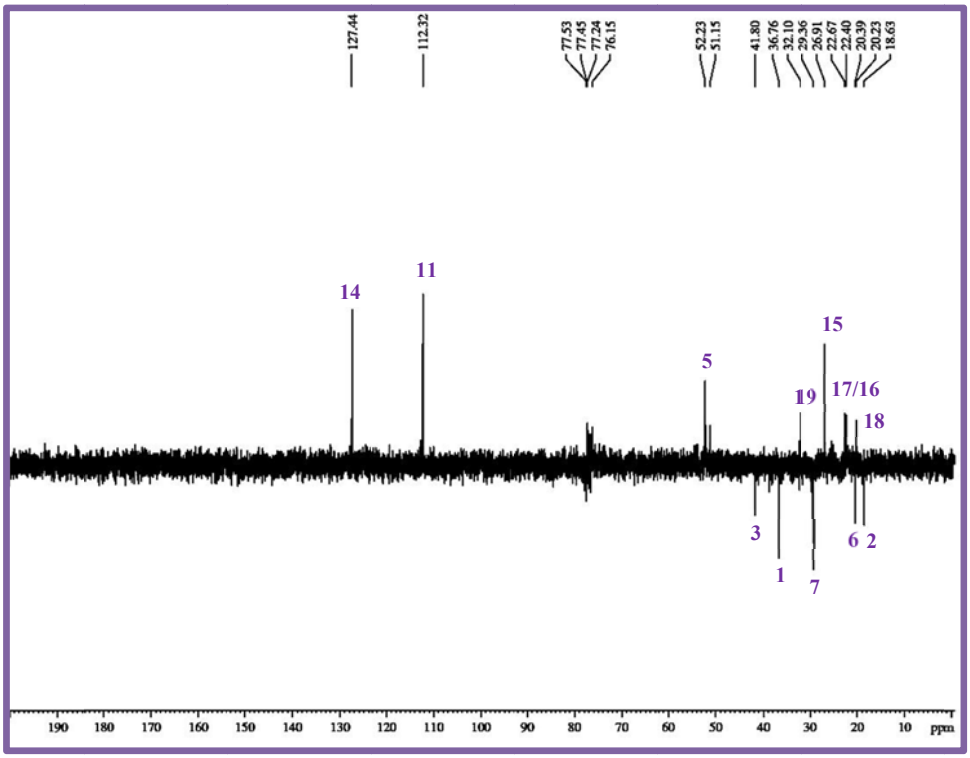


Figura 177 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-4.

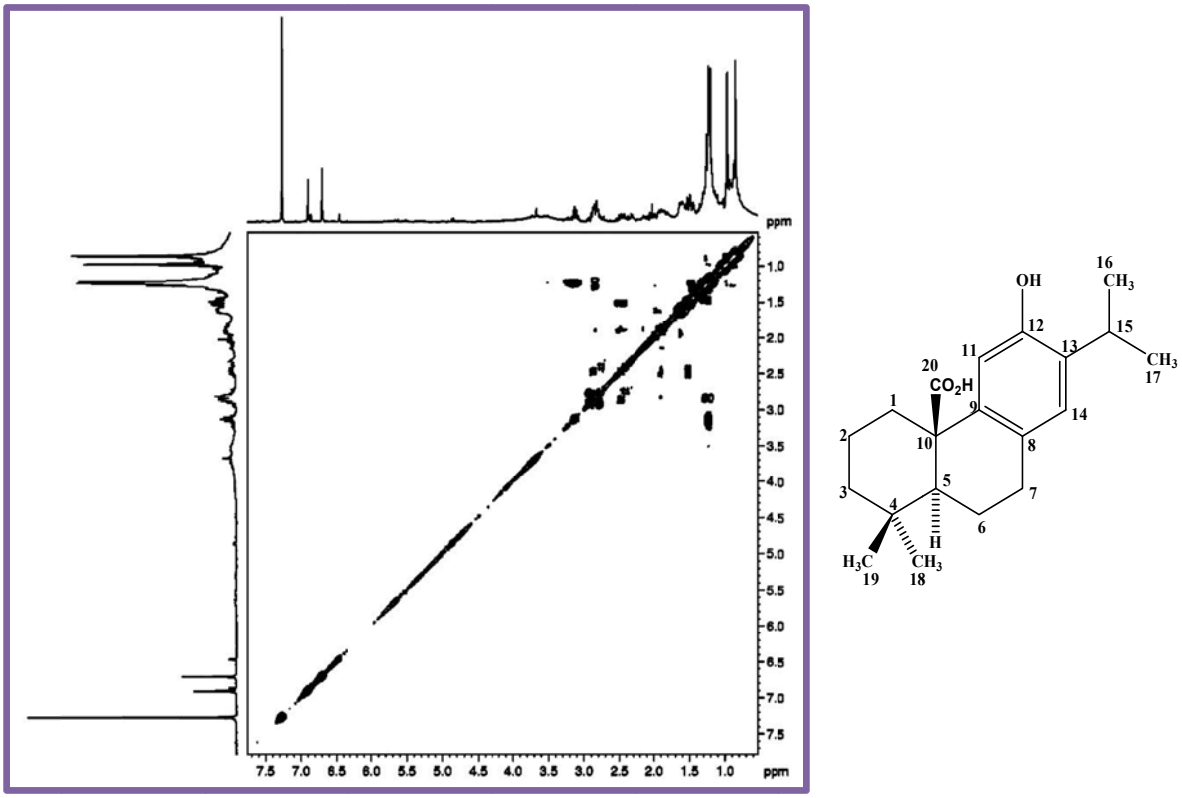


Figura 178 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-4.

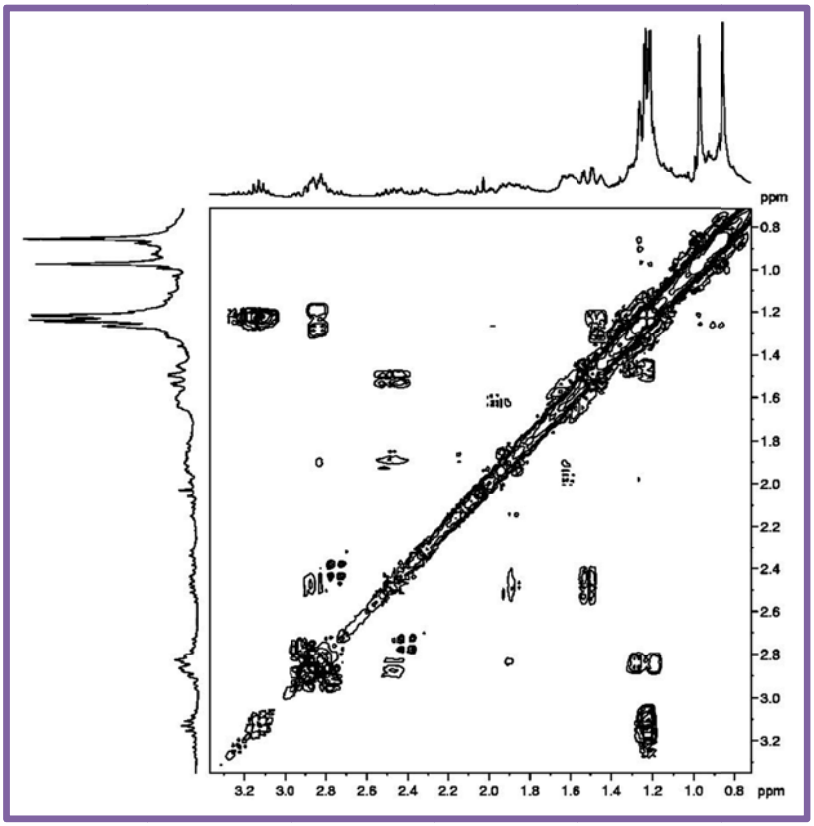


Figura 179 – Espectro de 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-4.

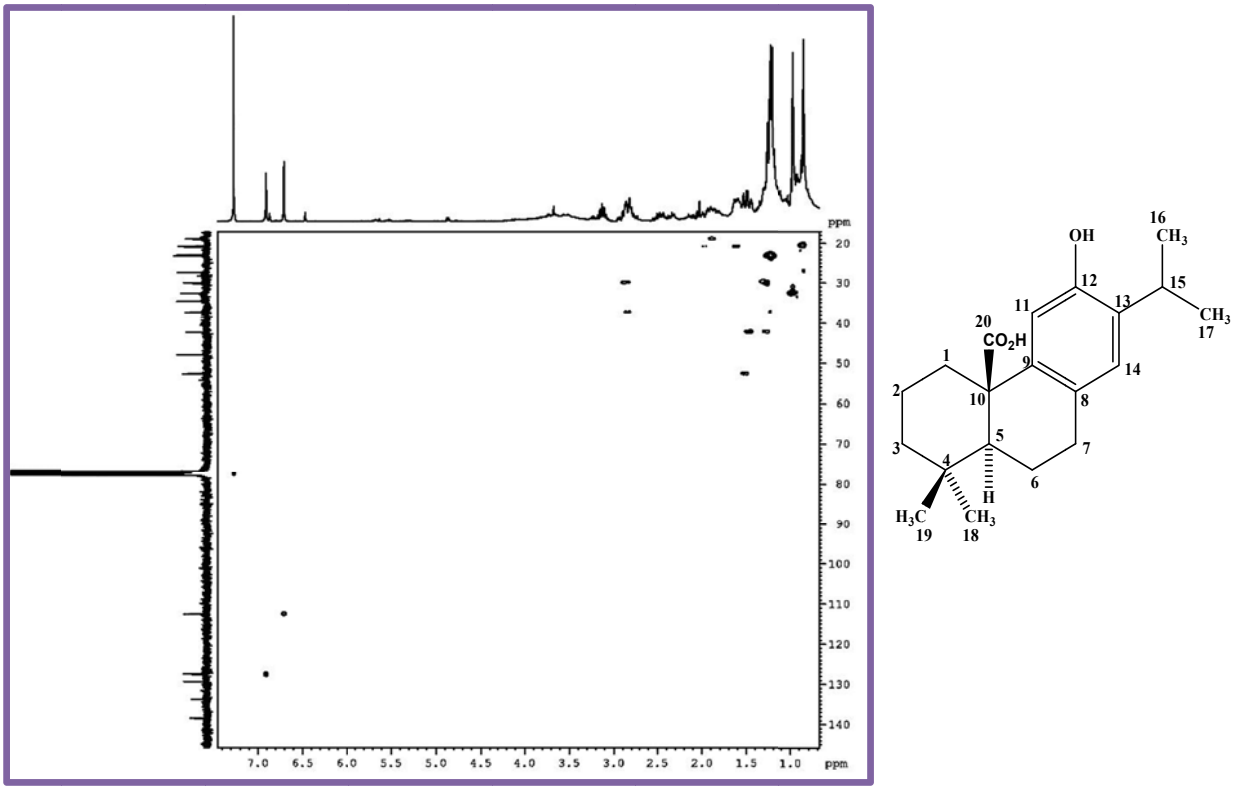


Figura 180 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-4.

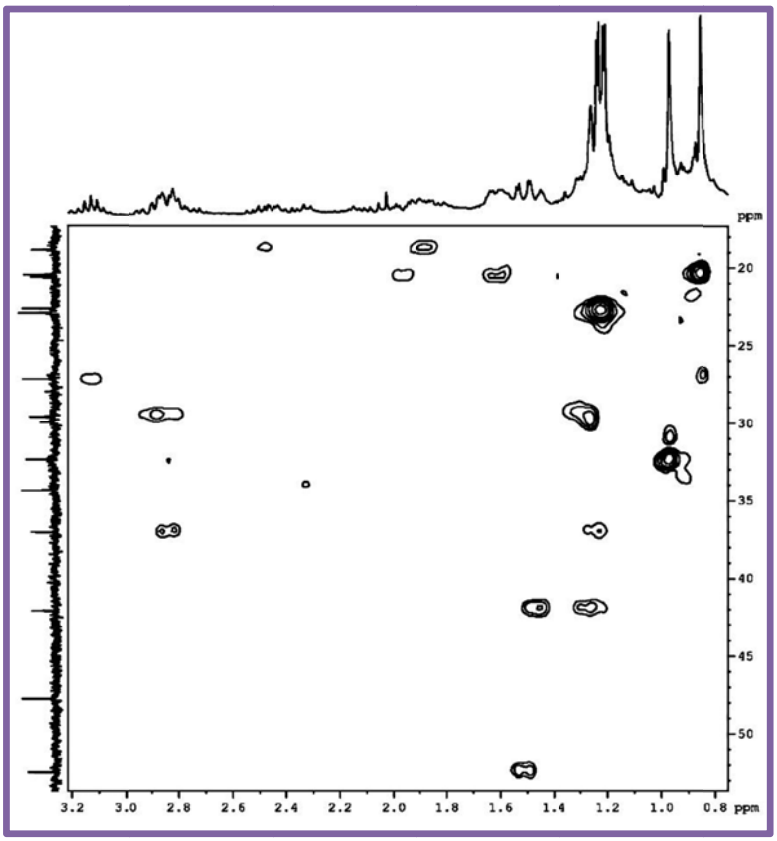


Figura 181 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-4.

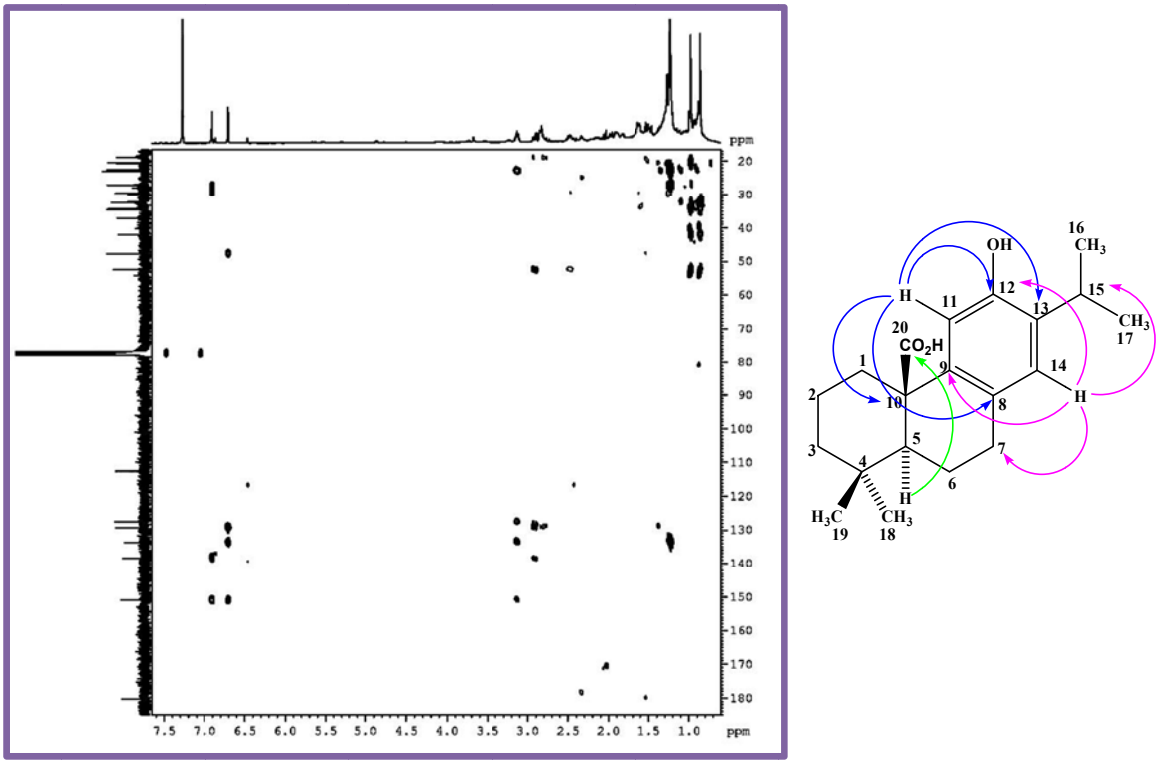
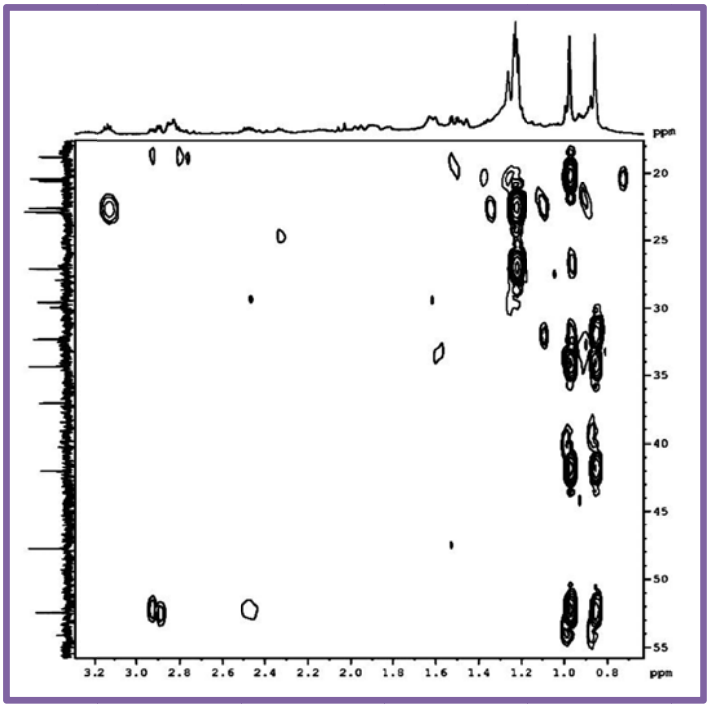


Figura 182 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-4.



2.2.5. Determinação estrutural de HCH-5

Sucessivos tratamentos cromatográficos, incluindo CLAE, da fração diclorometano (HCRH-D), obtida a partir do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi* (ver experimental, item. 4.6.4.1.1., p. 360) levou a obtenção de uma resina amarelada, denominada de HCH-5, $[\alpha]_D^{20}$ -8,20 (c 0,096, $CHCl_3$).

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV-TF) (Figura 186, p. 257) apresentou uma banda larga em 3552 cm^{-1} característica de deformação axial da ligação O-H, provavelmente de álcoois e/ou fenóis; bandas com absorções em 2961, 2925 e 2869 cm^{-1} associadas à deformação axial de ligação H-Csp^3 e uma banda de absorção intensa em 1645 cm^{-1}, característica de deformação axial de ligação C=O de carbonila de cetona conjugada. O espectro mostrou ainda uma absorção média em 1240 cm^{-1} característica de deformação axial da ligação C-O.

O EMAR-APCI (Figura 187, p. 257) forneceu o pico do ânion radical (modo negativo) em *m/z* 316,2053 $[M^{\cdot}]^-$ (calc. para $C_{20}H_{28}O_3$ *m/z* 316,2040), permitindo propor a fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_3$, onde foi possível atribuir um IDH igual a sete.

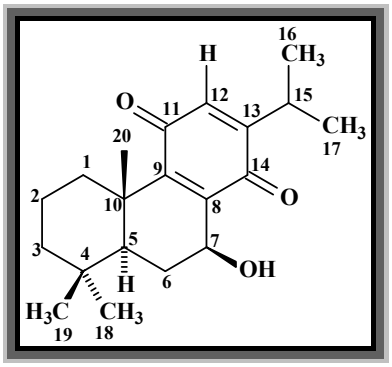
O espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$), (Figura 188 e 189, p. 258), mostrou um simpleto em δ_H 6,37 (s, H-12), relativo a um hidrogênio olefínico, e um duplo dupleto em δ_H 4,79 (dd, *J* 7,4; 10,1 Hz, H-7α), característico de um hidrogênio ligado a um carbono oximetínico. Além disso, foram observados cinco sinais de hidrogênios pertencentes a grupamentos metílicos, sendo um dupleto em δ_H 1,11 (*J* 6,8 Hz, 6H) e três simpletos em δ_H 0,93 (Me-18), 0,94 (Me-19) e 1,38 (Me-20). No espectro de RMN 2D ^1H,^1H-COSY (Figura 192 e 193, p. 260) foi observado o acoplamento escalar dos hidrogênios em δ_H 1,11 (d, *J* 6,8 Hz, H-16/17) com o hidrogênio ligado ao carbono metínico em δ_H 2,99 (sept, *J* 6,8 Hz, H-15), confirmando a presença do grupo isopropílico, que em adição com os 20 sinais de carbonos, incluindo dois grupos carbonilas em δ_C 190,4 e 188,4 observados no espectro de RMN de ^{13}C CPD (Figura 190, p. 259), sugeriu fortemente que este composto tratava-se de diterpenóide do tipo abietano, mas com o anel C diferente dos composto anteriormente isolados.

A comparação do espectro de RMN de ^{13}C CPD (Figura 190, p. 259) e DEPT 135º (Figura 191, p. 259) (75 MHz, $CDCl_3$), revelou quatro carbonos sp^2, em δ_C 142,1; 152,7; 132,5; 153,3, que em adição com as duas carbonilas em δ_C 190,4 e 188,4, indicou a presença de um núcleo benzoquinônico. Como os valores de deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C

para carbonilas de *orto*-benzoquinonas são mais protegidos (~180,2) do que os valores observados para carbonilas de *para*-benzoquinonas (~187,0) (LEVY *et al*, 1980), então de acordo com os valores de deslocamentos químicos (190,4 e 188,4), HCH-5 é um derivado *para*-benzoquinona. Também foram observados cinco carbonos metílicos (δ_C 33,5, 21,9, 21,6, 21,5 e 20,2), quatro carbonos metilênicos (δ_C 41,3, 36,5, 26,4 e 18,9), três carbonos metínicos (δ_C 68,1, 49,1 e 26,5) e os demais carbonos não hidrogenados.

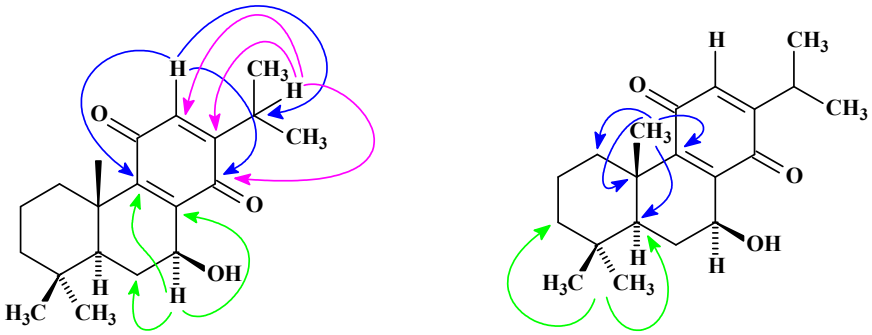
O composto apresentou sete insaturações, então a presença de duas carbonilas em conjunção com apenas quatro carbonos sp^2, totalizou cinco insaturações, restando ainda duas, sendo os dois ciclos restantes dos diterpenoides. Então, HCH-5 foi identificado como sendo um diterpenóide abietano trioxigenado, com o anel C modificado (Figura 183, p. 254).

Figura 183 – Estrutura de HCH-5



O espectro de RMN 2D $^1H,^{13}C$-HSQC (Figura 194 e 195, p. 261) permitiu correlacionar todos os hidrogênios aos seus respectivos carbonos (Tabela 20, p. 256). Pela análise do espectro de RMN 2D $^1H,^{13}C$-HMBC foram observados as correlações à longa distância do hidrogênio em δ_H 6,37 (H-11) com os carbonos em δ_C 152,7 (C-9), 190,4 (C-14) e 26,4 (C-15), do hidrogênio em δ_H 4,79 (H-7α) com os carbonos δ_C 152,7 (C-9), 142,1 (C-8) e 26,5 (C-6) e do hidrogênio metínico em δ_H 2,99 (H-15) com os carbonos em δ_C 190,4 (C-14), 153,3 (C-13) e 132,5 (C-12) (Figura 184, p. 255), confirmando que a carbonila em C-14 é a mais desprotegida em δ_C 190,4 e assim ratificando a presena do núcleo benzoquinônico. As demais correlações observadas são características dos diterpenoides como as correlações do hidrogênio da metila em δ_H 1,38 (Me-20) com carbonos em δ_C 36,5 (C-1), 49,1 (C-5), 152,7 (C-9) e 39,8 (C-10) e também dos hidrogênios das metilas em δ_H 0,93/0,94 (Me-18/19) com os carbonos em δ_C 41,3 (C-3) e 49,1 (C-5) (Figura 184).

Figura 184 – Estruturas mostrando as principais correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC para HCH-5.



Então, HCH-5 foi determinado como sendo uma tanshinona denominada 7*β*-hidroxi-11,14-di-oxoabieta-8,13-dieno (Figura 185, p. 255), anteriormente isolada por Araújo *et al*. (2006) (Tabela 20, p. 256).

A estereoquímica relativa de HCH-5 foi deduzida através da análise do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY (Figura 197, p. 263) e dos valores das constantes de acoplamento. Então, H-7 foi identificado no espectro de RMN de ^{1}H como um duplo dupleto com constantes de acoplamentos de 7,4 e 10,1 Hz, características de um acoplamento com os hidrogênios H-6 axial-axial e axial-equatorial, respectivamente, verificando que H-7 provavelmente encontrava-se na posição *α*-axial e que a hidroxila estava na posição *β*-equatorial. Também foram observados os acoplamentos dipolares entre o hidrogênio em δ_H 4,79 (H-7) com o em δ_H 1,10 (H-5), indicando que eles encontravam-se do mesmo lado, confirmando a hidroxila na posição *β*-equatorial (Figura 185, p. 255). Foi observado também a correlação dipolar do hidrogênio em δ_H 2,66 (H-1α) com os hidrogênios em δ_H 1,10 (H-5α) e 1,73 (H-2α), indicando que estes encontravam-se do mesmo lado. Então foi concluído que o composto apresentava a mesma estereoquímica observada por Araújo *et al*. (2006).

Figura 185 – Estrutura mostrando as principais correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY de HCH-5

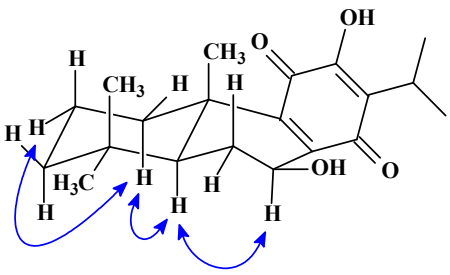


Tabela 20 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-5.

	HSQC		HMBC	Araújo *et al.* (2006)	
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**$^{2}J_{CH}$, $^{3}J_{CH}$**	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**
1*α* 1*β*	36,5	1,58 (dd, 13,8; 3,3 Hz, 1H); 2,66 (dl, 13,8 Hz, 1H)	H-20	36,3	1,04 (m, 1H) 2,62 (dt, 10,1; 2,5 Hz, 1H)
2*α* 2*β*	18,9	1,73 (dt, 13,8; 3,3 Hz,1H; 1,58 (dd, 13,8; 3,3 Hz,1H)	-	18,7	1,68 (m, 1H) 1,50 (m, 1H)
3*α* 3*β*	41,3	1,18 (dd, 13,8; 3,3 Hz, 1H); 1,47 (dl, 13,8 Hz, 1H)	H-18; H-19	41,1	1,50 (m, 1H) 1,17 (m, 1H)
4	33,4	-	H-6a	33,2	-
5*α*	49,1	1,10 (sobreposto, 1H)	H-6a; H-6b; H-20; H-18; H-19	48,9	1,17 (m, 1H)
6*α* 6*β*	26,5	2,20 (dd, 13,8; 7,4; Hz, 1H); 1,58 (dd, 13,8; 3,3 Hz, 1H)	H-7	26,3	2,17 (dd, 13,0; 7,5 Hz, 1H) 1,50 (m, 1H)
7*α*	68,1	4,79 (dd, 7,4; 10,1 Hz, 1H)	H-6a; H-6b	67,9	4,76 (dd, 10,1; 2,5 Hz)
8	142,1	-	H-7; H-6a	141,9	-
9	152,7	-	H-12; H-7; H-20	152,5	-
10	39,8	-	H-6a; H-6b; H-20	39,6	-
11	188,4	-		188,2	-
12	132,5	6,37 (s, 1H)	H-15	132,3	6,34 (s, 1H)
13	153,3	-	H-15; H-16; H-17	153,1	-
14	190,4	-	H-12; H-15	190,2	-
15	26,4	2,99 (sept, 6,8 Hz, 1H)	H-12; H-16; H-17	26,2	2,96 (sept, 6,6 Hz, 1H)
16	21,5	1,11 (d, 6,8 Hz, 3H)	H-15; H-17	21,3	1,09 (d, 6,6 Hz, 3H)
17	21,6	1,11 (d, 6,8 Hz, 3H)	H-15; H-16	21,4	1,08 (d, 6,6 Hz, 3H)
18	33,5	0,93 (s, 3H)	H-19	33,3	0,91 (s, 3H)
19	21,9	0,94 (s, 3H)	H-18	21,7	0,90 (s, 3H)
20	20,2	1,38 (s, 3H)	-	20,0	1,35 (s, 3H)
OH		3,74 (s, 1H)			3,80 (s, 1H)

Figura 186 – Espectro de IV-TF de HCH-5

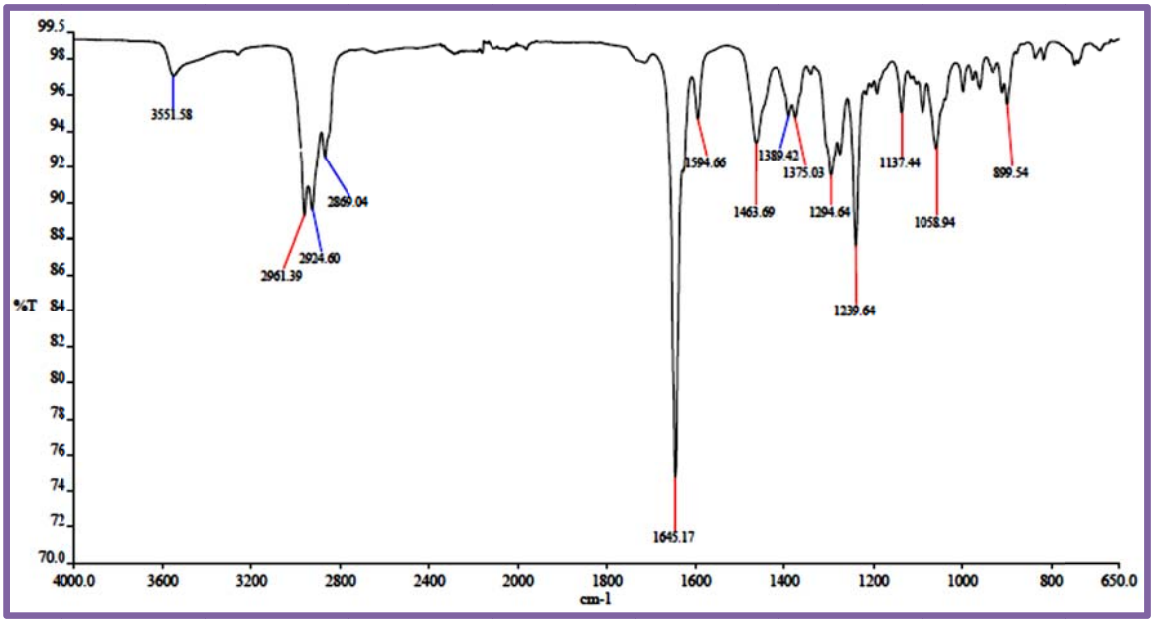


Figura 187 – Espectro de EMAR-APCI (modo negativo) de HCH-5.

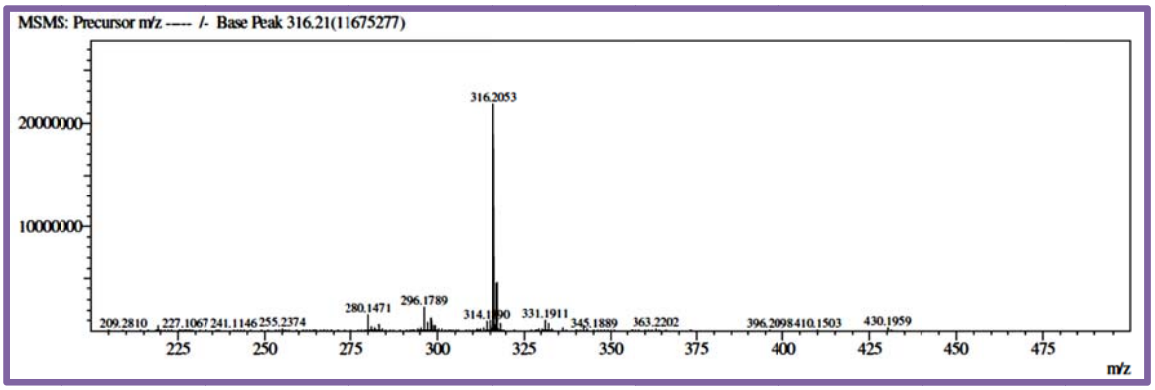


Figura 188 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCH-5.

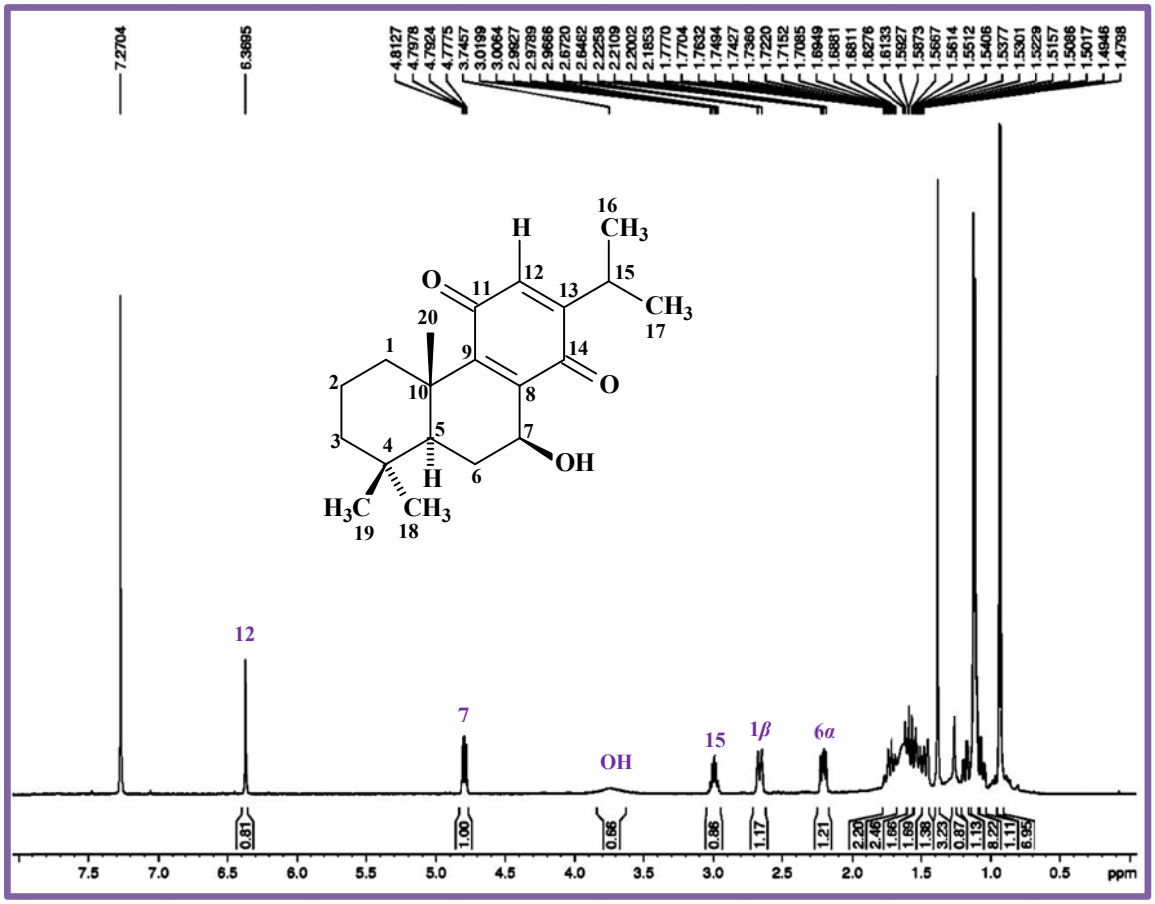


Figura 189 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCH-5.

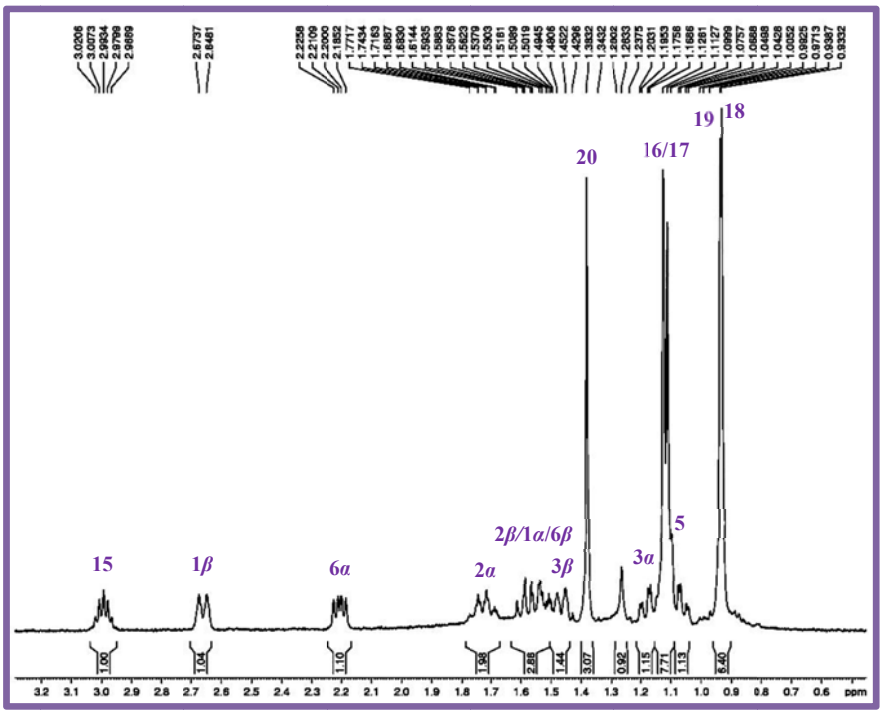


Figura 190 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-5.

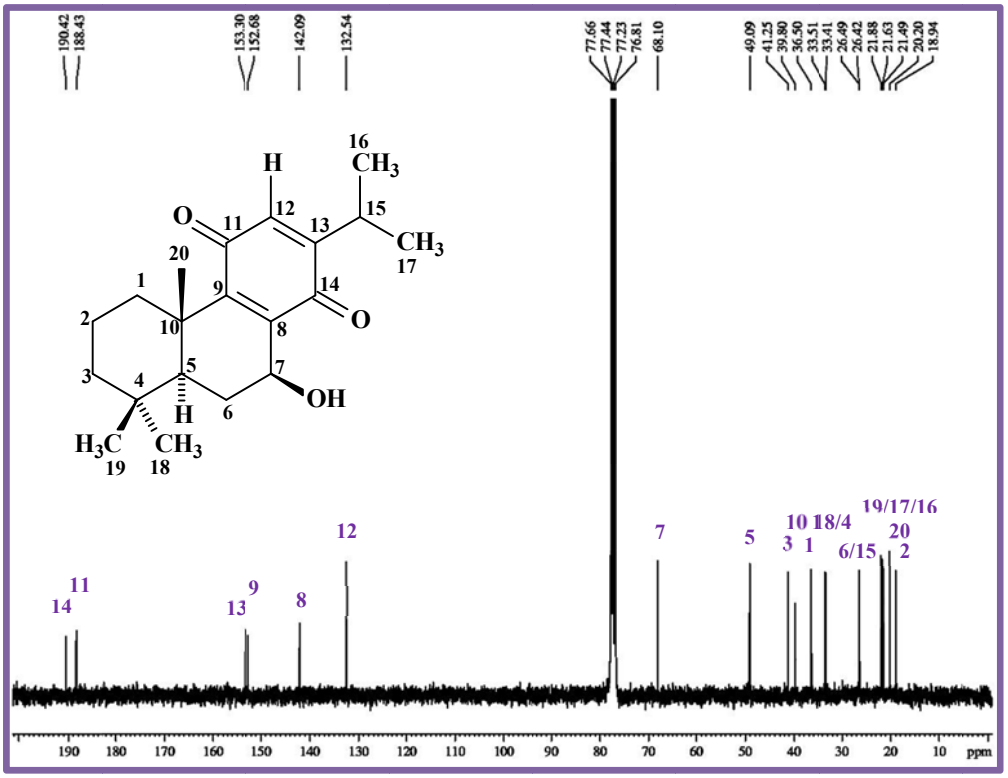


Figura 191 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135° ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-5.

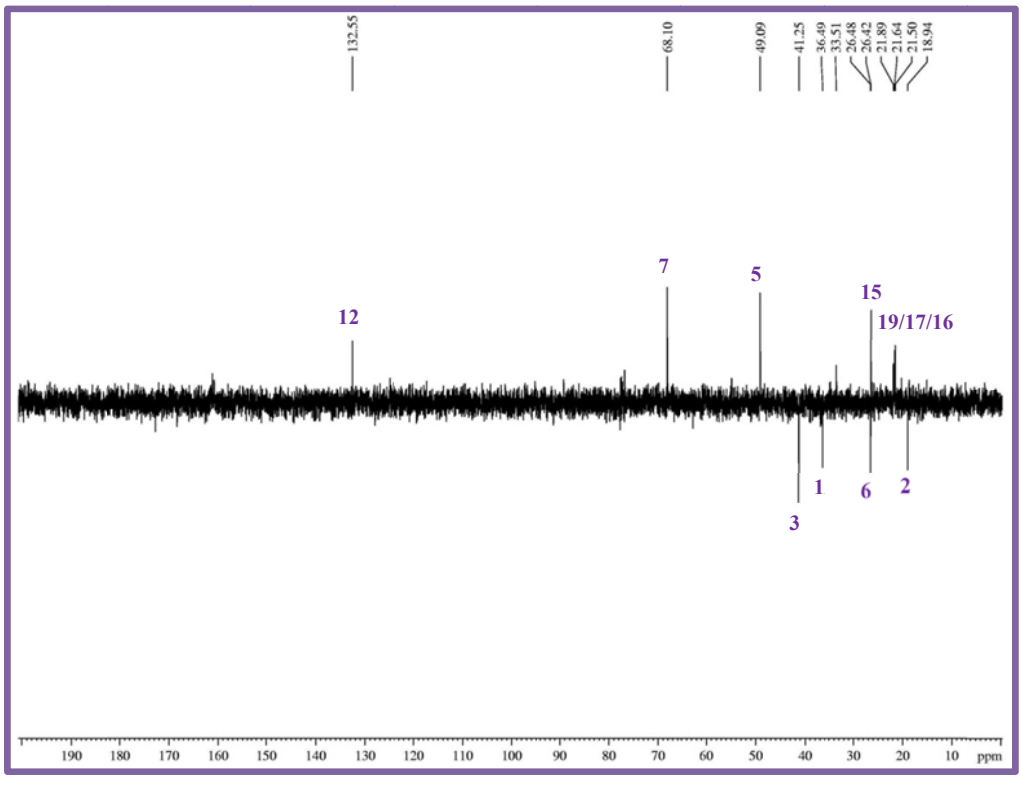


Figura 192 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-5.

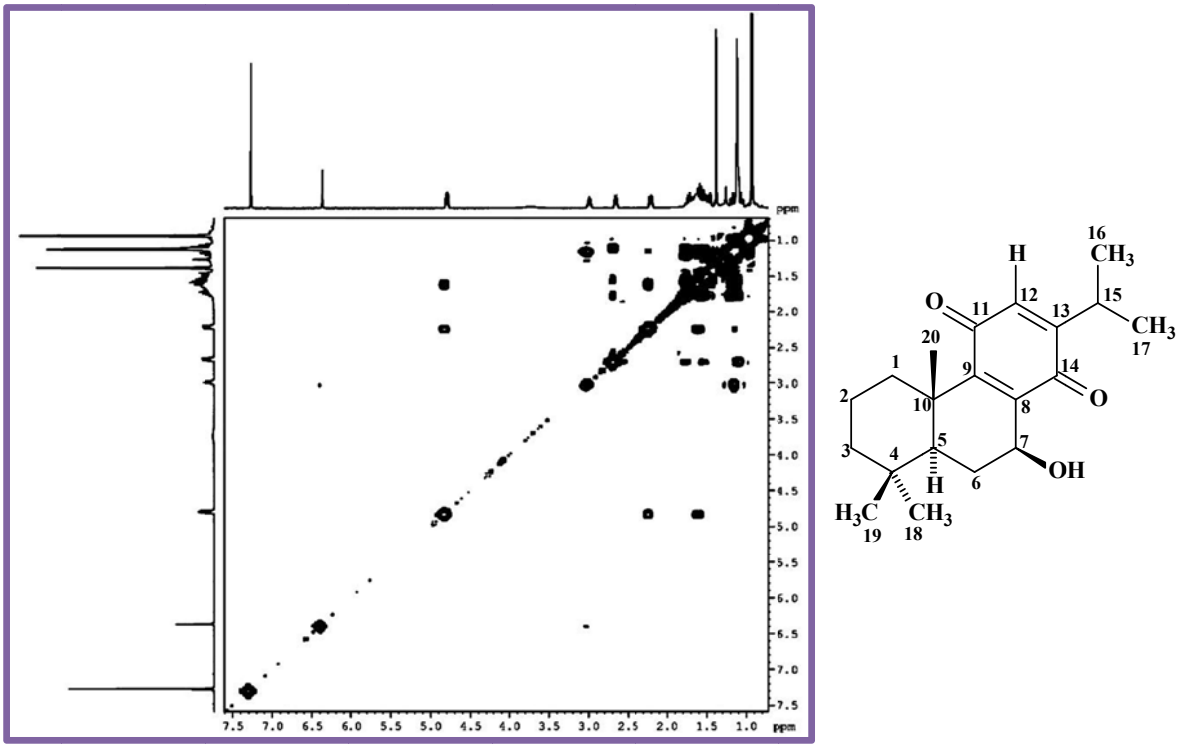


Figura 193 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-5.

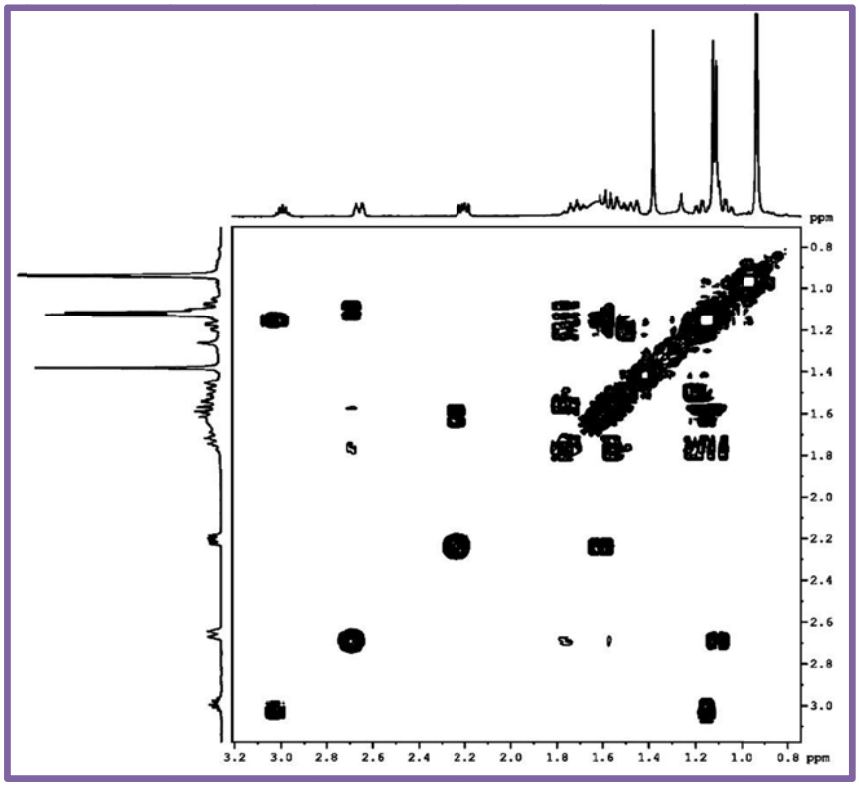


Figura 194 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-5.

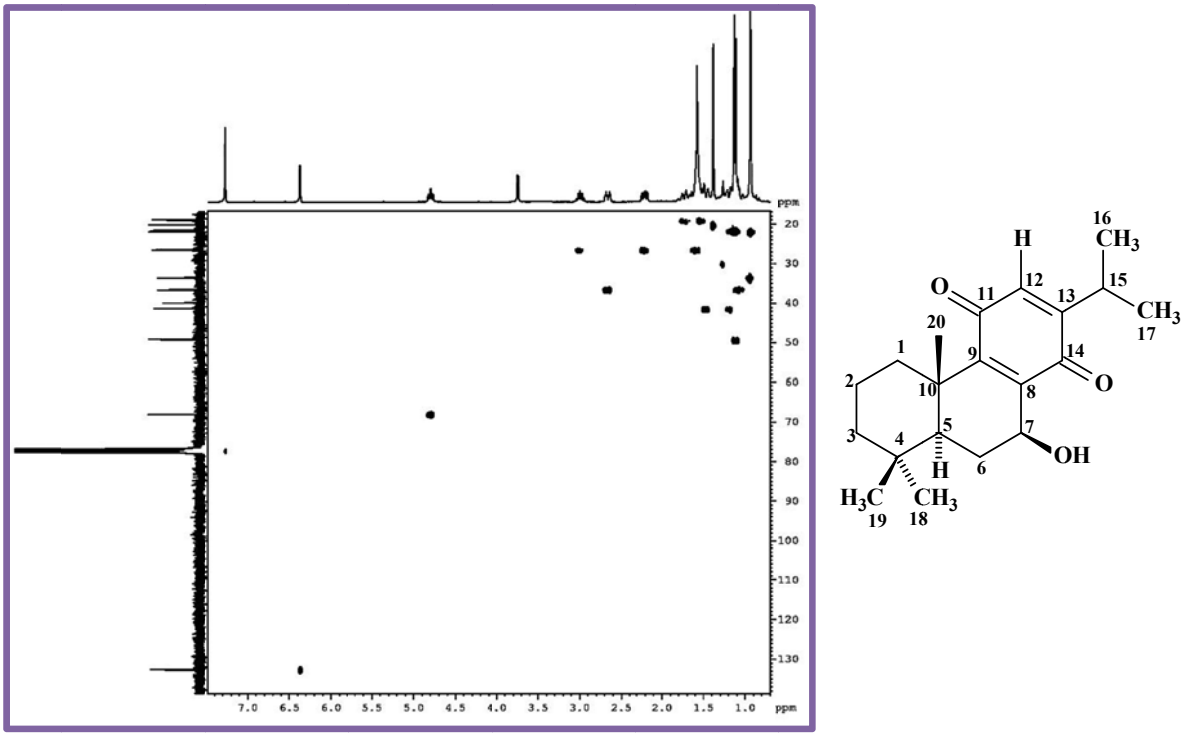


Figura 195 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-5.

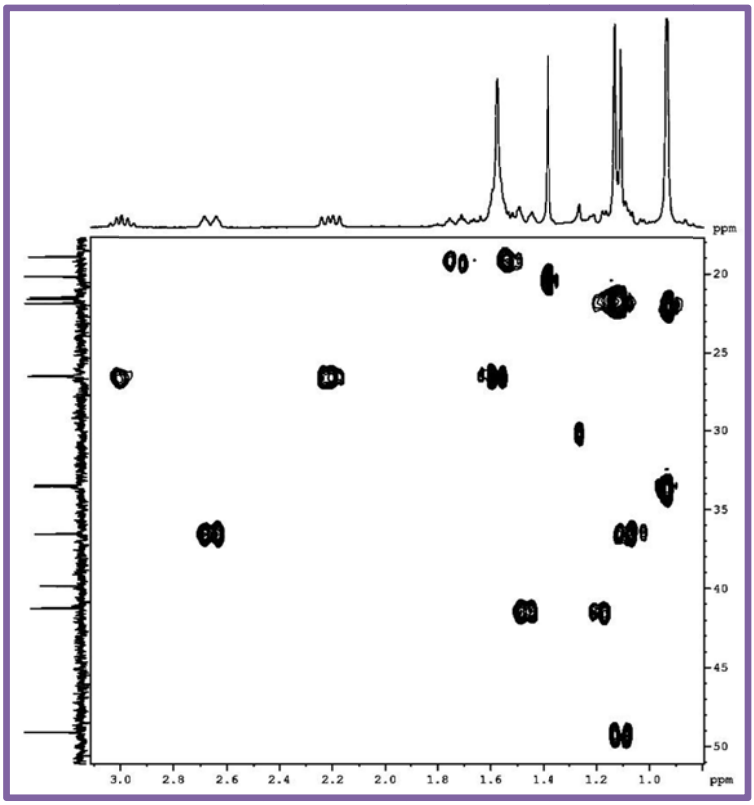


Figura 196 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (**A**) e expansões nas regiões de 1,0-6,5 ppm e de 0,8-2,3 ppm (**B**) (500 x 75 MHz, $CDCl_3$) de HCH-5.

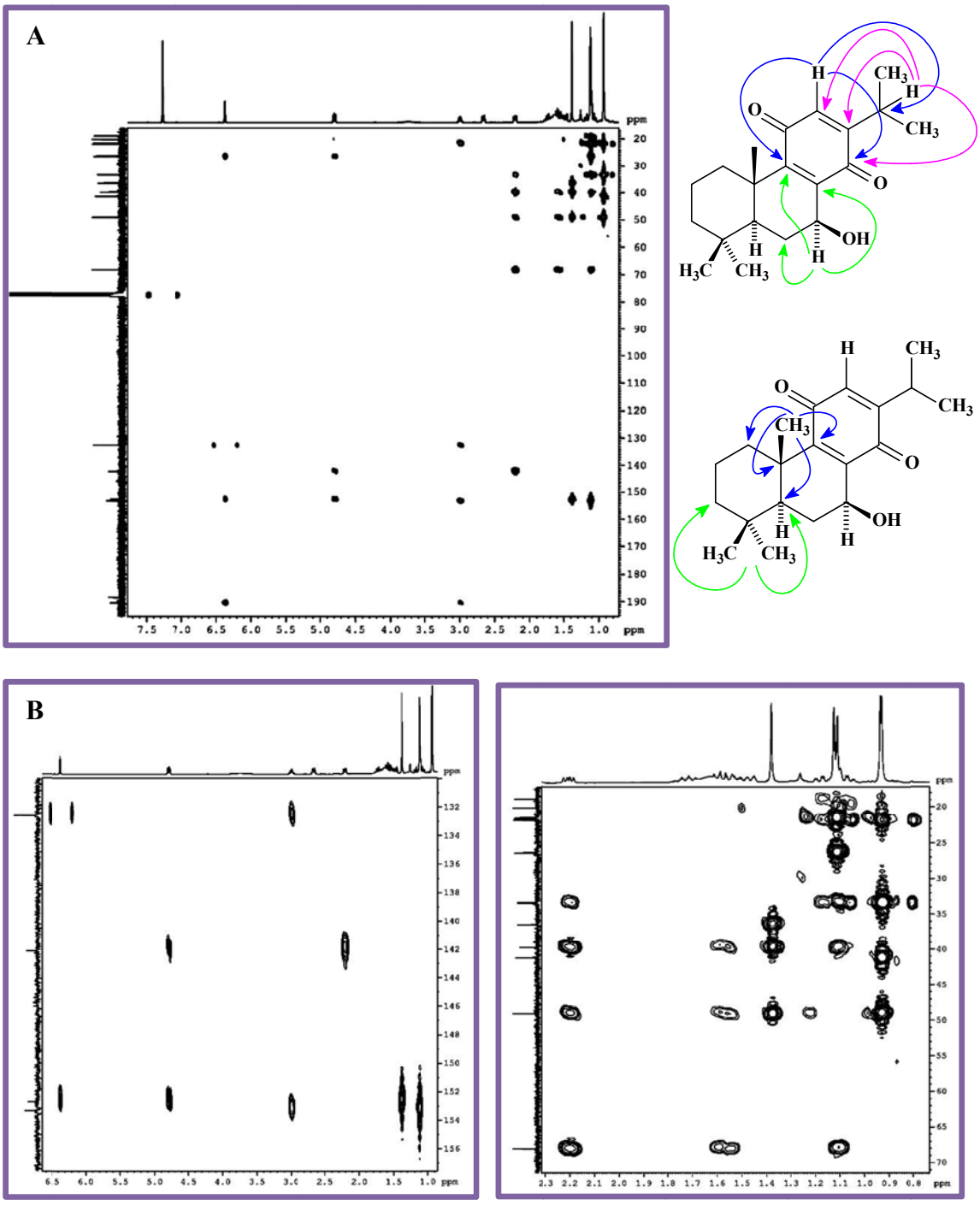
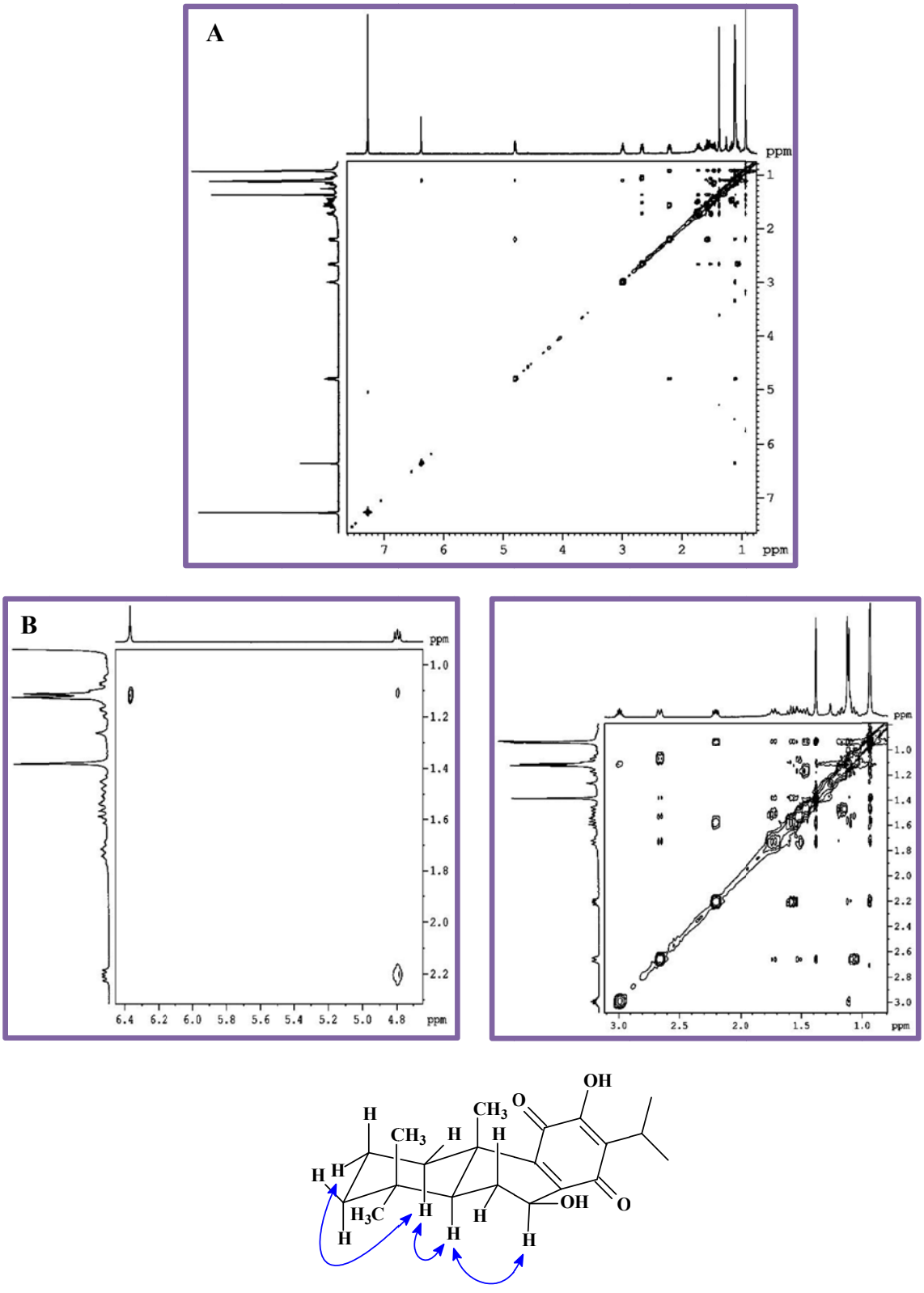


Figura 197 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY (**A**) e expansões nas regiões de 6,5-4,5 e de 0,5-3,0 ppm (**B**) de HCH-5 [500 x 500 MHz, $CDCl_3$].



2.2.6. Determinação estrutural de HCH-6

Sucessivos tratamentos cromatográficos, incluindo CLAE, da fração diclorometano (HCRH-D2), obtida a partir do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi* (ver experimental, item. 4.6.4.1.1., p. 360) levou a obtenção de uma resina amarelada, denominada de HCH-6, $[\alpha]_D^{20}$ -50,7 (c 0,085, $CHCl_3$).

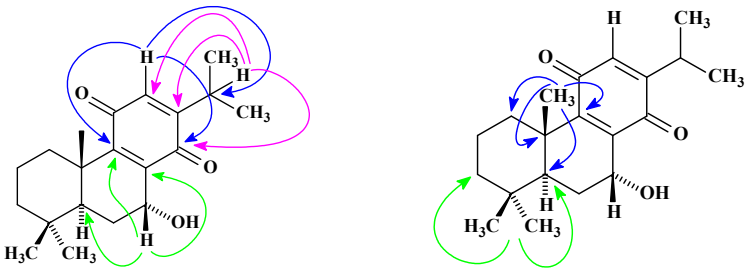
O espectro de absorção na região do infravermelho (IV-TF) (Figura 200, p. 267) apresentou as mesmas bandas de absorção mostradas para o composto anterior.

O EMAR-APCI (Figura 201, p. 267) forneceu o pico da molécula ânion radical (modo negativo) em *m/z* 316,2047 $[M]^-$ (calc. para $C_{20}H_{28}O_3$ *m/z* 316,2038), permitindo propor a fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_3$, a mesma obtida para o composto anterior.

Nos espectros de RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) (Figura 202 e 203, p. 268) e RMN ^{13}C CPD (75 MHz, $CDCl_3$) (Figura 204, p. 269) foram observados sinais semelhantes aqueles obtidos para HCH-5. A maior diferença foi observada no espectro de RMN ^{13}C CPD, o qual apresentou o sinal do carbono oximetínico em δ_C 63,3 (C-7), mais protegido do que o observado para HCH-5 (δ_C 68,1). Essa proteção pode ser devido uma mudança na estereoquímica da hidroxila ligada ao carbono 7. Então, calculando os valores das constantes de acoplamento de H-7 obteve-se os valores de 1,0 e 4,8 Hz, contantes de acoplamentos muito pequenas comparando com aqueles obtidas para HCH-5 (7,4; 10,1 Hz). Estas constantes de acoplamento são características de um acoplamento com os hidrogênios H-6-equatorial-H-7equatorial e H-6axial-H-7-equatorial, verificando que H-7 provavelmente encontrava-se na posição β-equatorial e que a hidroxila estava na posição α-axial, um epímero de HCH-5.

No espectro de RMN 2D ^1H,^{13}C-HMBC (Figura 209, p. 271) foram observadas correlações semelhantes aquelas apresentadas para HCH-5 (Figura 198).

Figura 198 – Estruturas mostrando as principais correlações observadas no espectro de RMN 2D ^1H,^{13}C-HMBC para HCH-6.



Então, HCH-6 foi identificado como sendo o 7α-hidroxi-11,14-di-oxoabieta-8,13-dieno (Figura 199), inédito na literatura.

Figura 199 – Estrutura de HCH-6

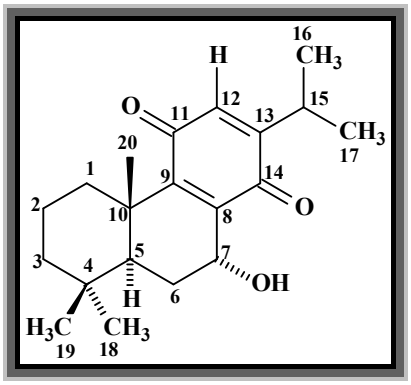


Tabela 21 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-6.

	HSQC		HMBC	
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**$^{2}J_{CH}$**	**$^{3}J_{CH}$**
1*α* 1*β*	36,2	1,19 (dd, 3,8; 13,0 Hz, 1H); 2,68 (dl, 13,0 Hz, 1H)	-	H-20
2*α* 2*β*	19,1	1,58 (t, 3,5; 7,0 Hz, 1H); 1,73 (td, 3,5; 7,0 Hz, 1H)	H-5	-
3*α* 3*β*	41,4	1,22 (m, 1H); 1,47 (m, 1H)	-	H-18; H-19
4	33,3	-	H-18; H-19	H-6
5*α*	45,9	1,50 (m, 1H)	H-6	H-7; H-20; H-18; H-19
6*α* 6*β*	26,2	1,98 (dl, 14,0 Hz,1H; 1,64 (dd, 4,8; 14,0 Hz,1H)	-	-
7*β*	63,3	4,79 (dd, 1,0; 4,8 Hz, 1H)	H-6	H-5
8	141,3	-	H-7	H-6
9	152,3	-	-	H-12; H-7; H-20
10	39,5	-	H-5; H-20	H-6
11	188,5	-	-	-
12	132,7	6,39 (s, 1H)	-	H-15
13	153,3	-	H-15	H-16; H-17
14	189,7	-	-	H-12; H-7; H-15
15	26,5	3,00 (sept, 6,7 Hz, 1H)	H-16; H-17	H-12
16	21,5	1,12 (d, 6,7 Hz, 3H)	H-15	H-17
17	21,6	1,13 (d, 6,7 Hz, 3H)	H-15	H-16
18	33,4	0,99 (s, 3H)	-	H-19
19	21,9	0,92 (s, 3H)	-	H-18; H-5
20	18,8	1,25 (s, 3H)	-	-

Figura 200 – Espectro de IV-TF de HCH-6

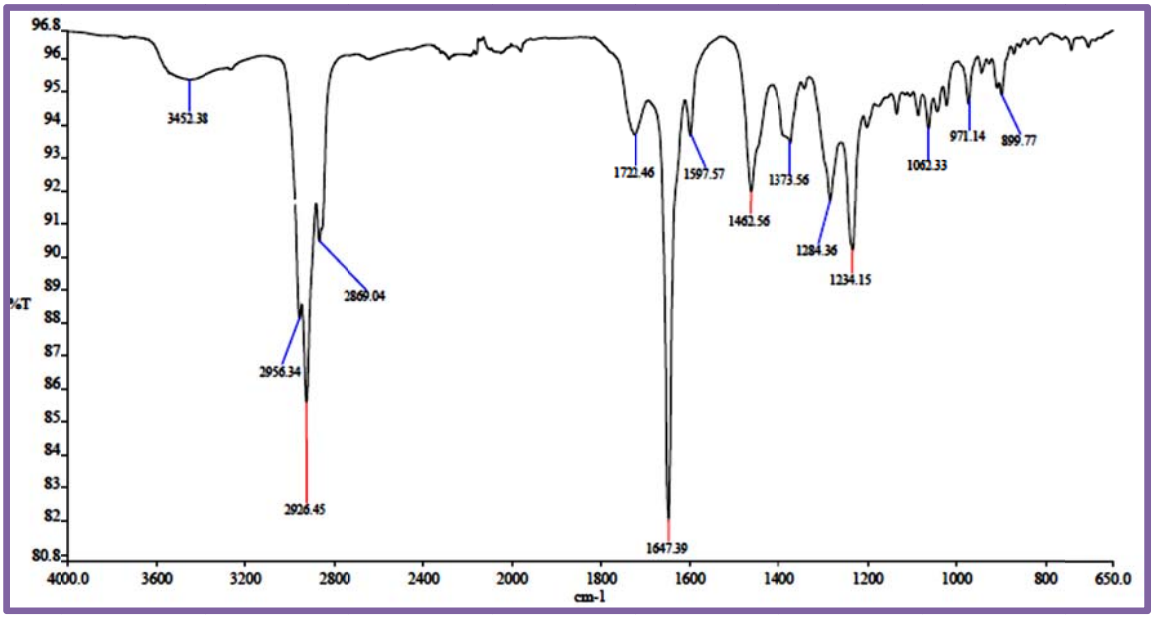


Figura 201 – Espectro de EMAR-APCI (modo negativo) de HCH-6.

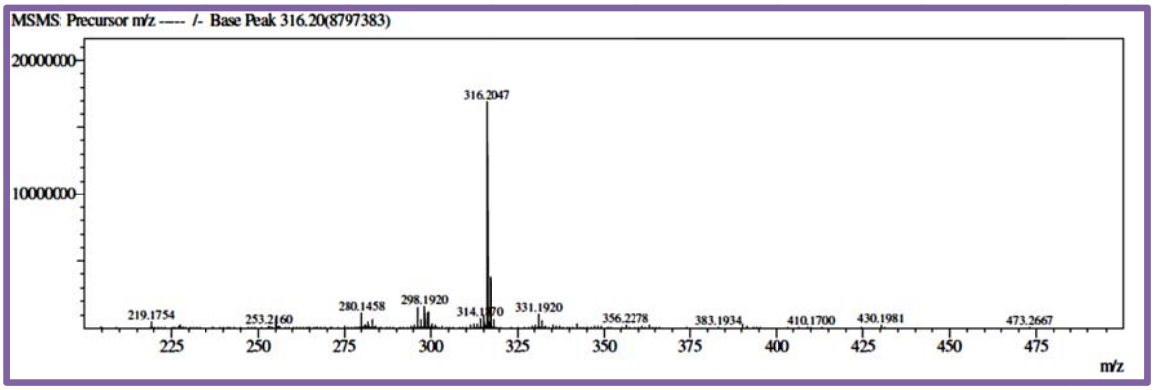


Figura 202 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCH-6.

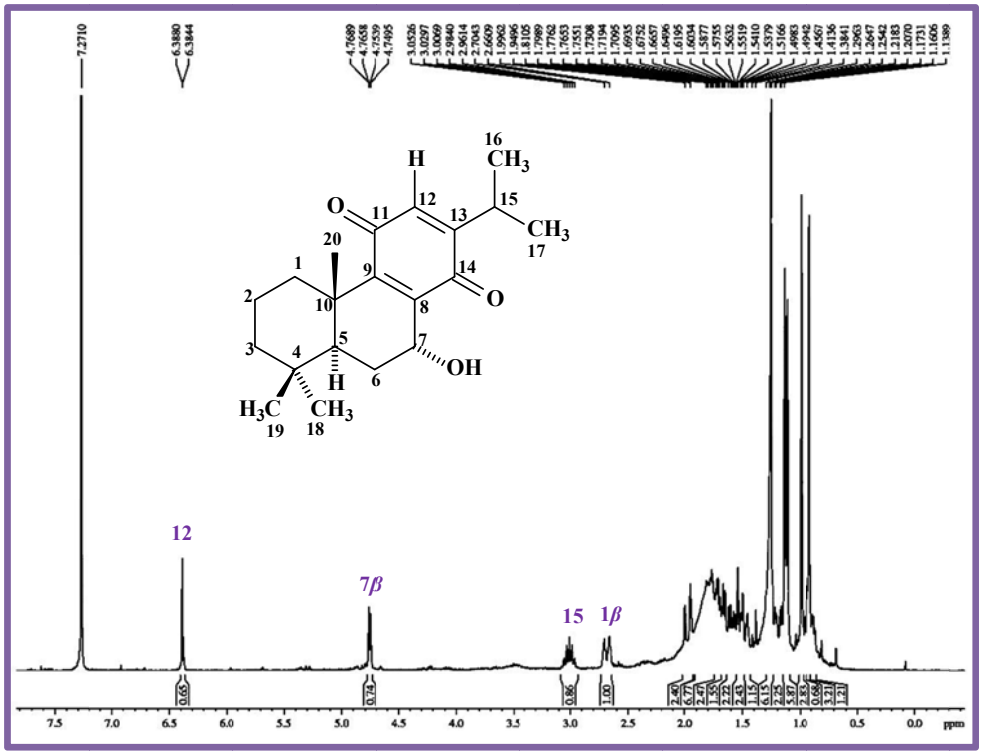


Figura 203 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCH-6.

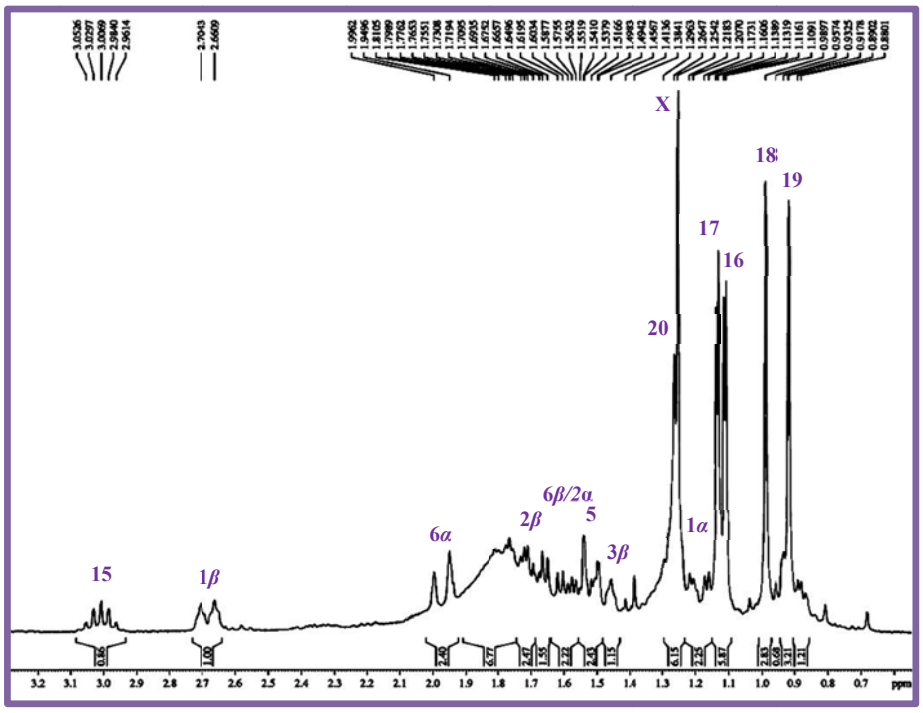


Figura 204 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCH-6.

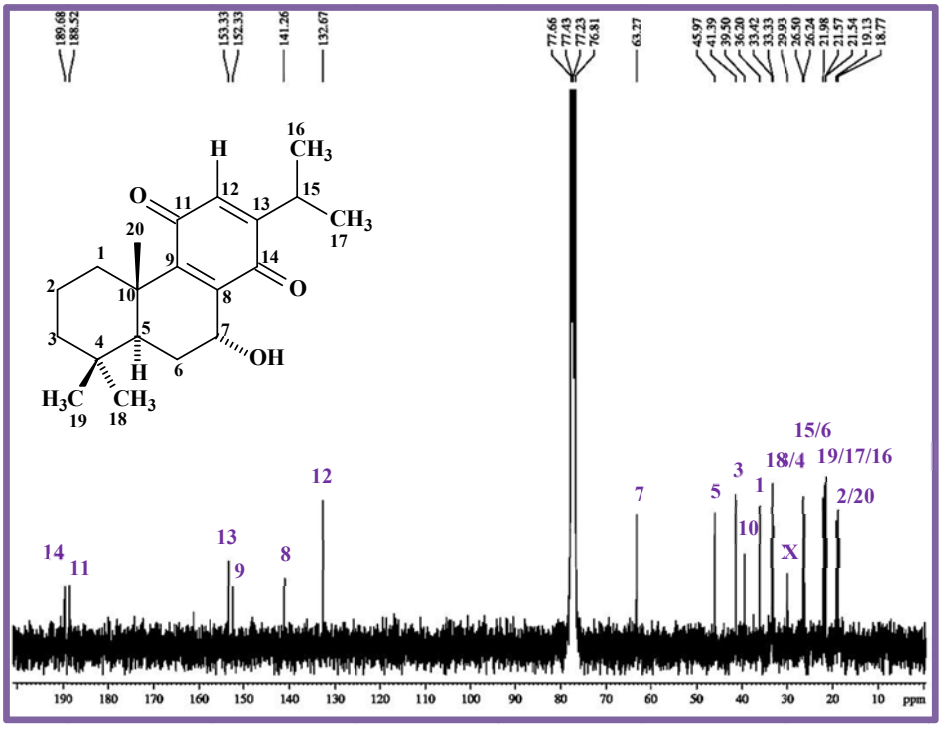


Figura 205 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-6.

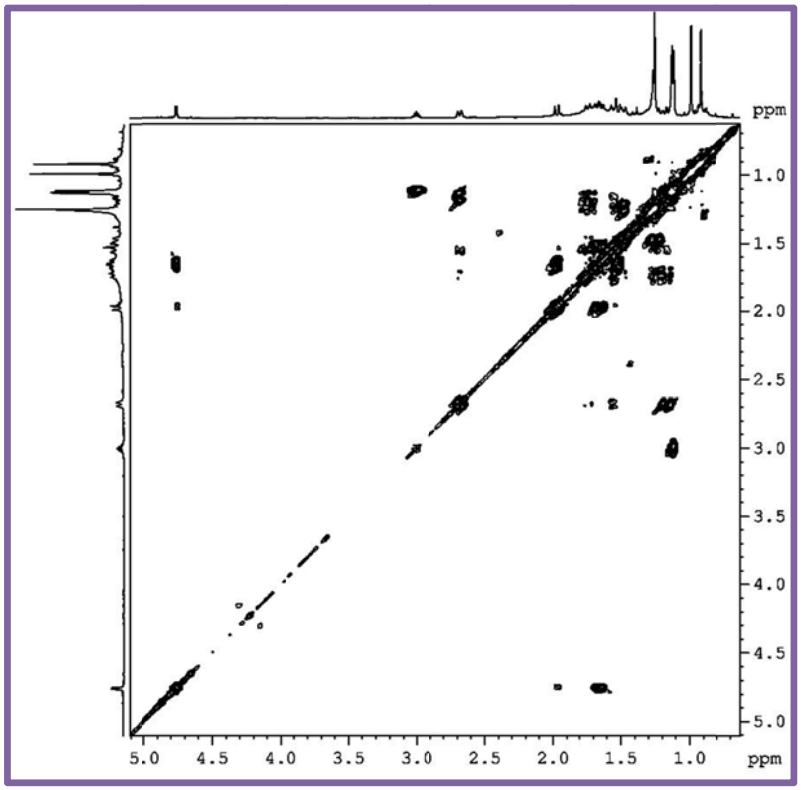


Figura 206 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-6.

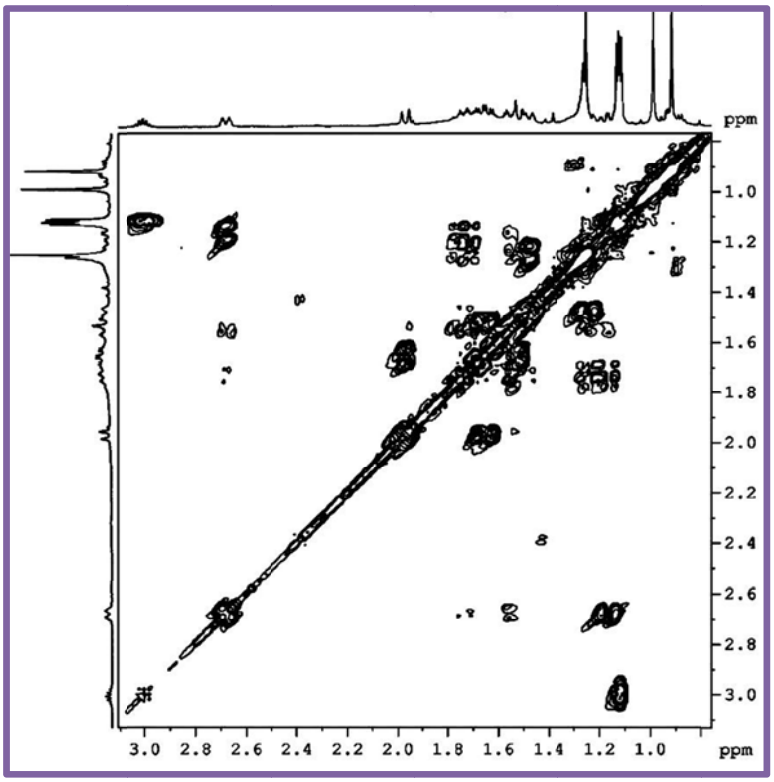
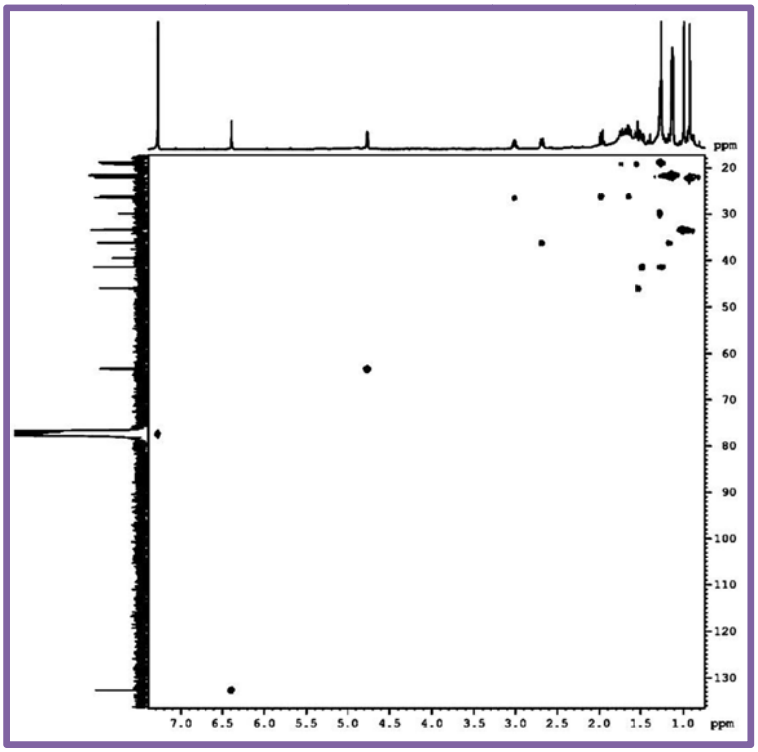


Figura 207 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-6.



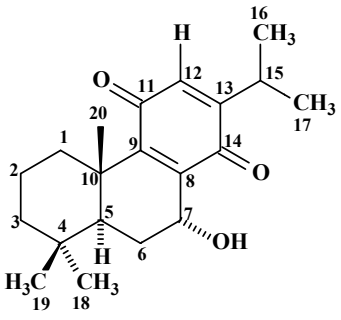


Figura 208 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-6.

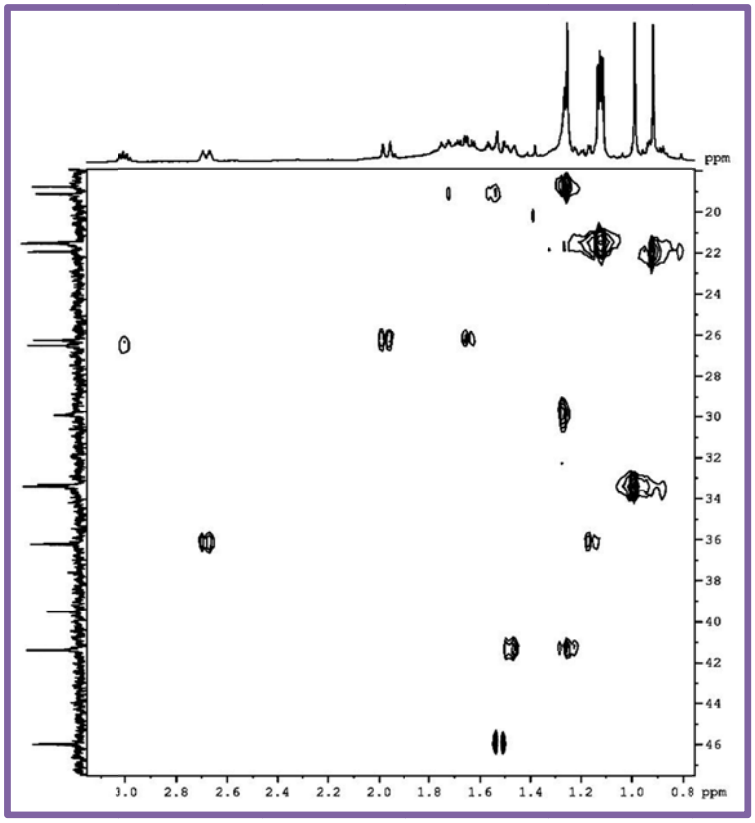
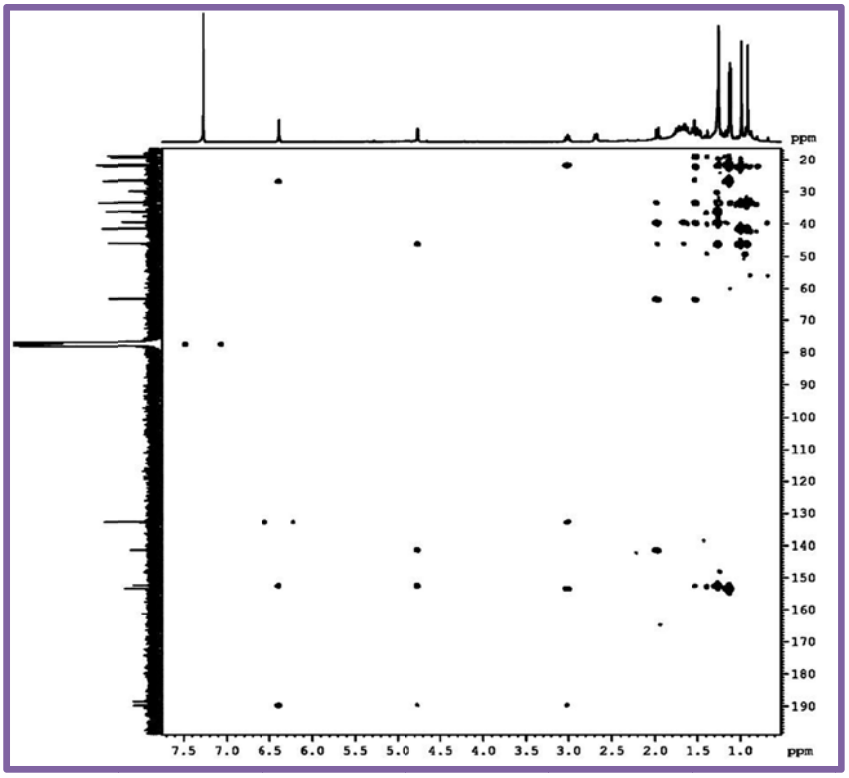
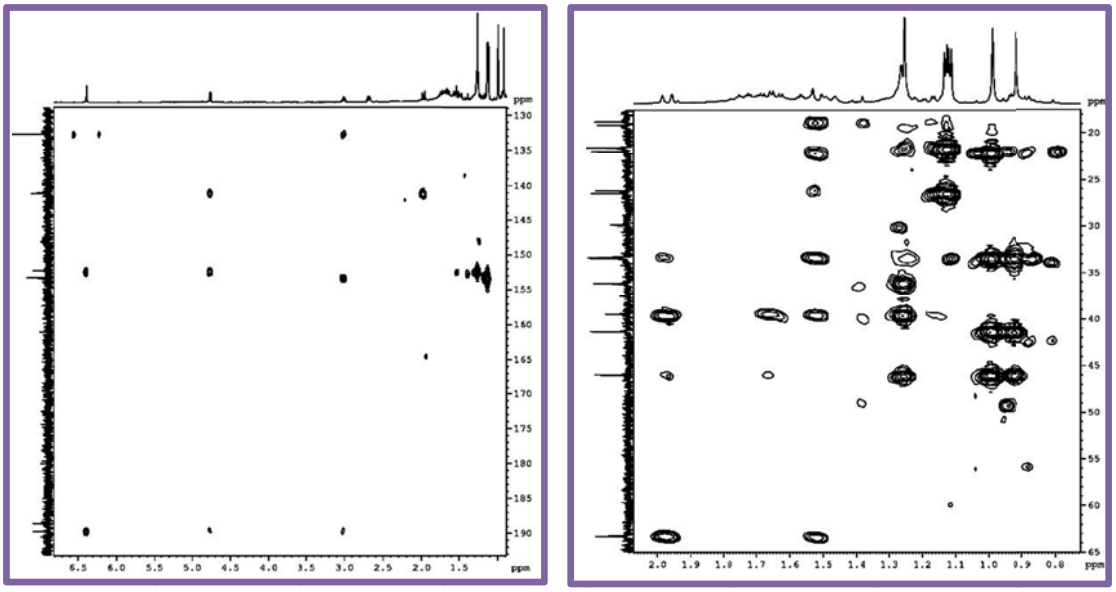


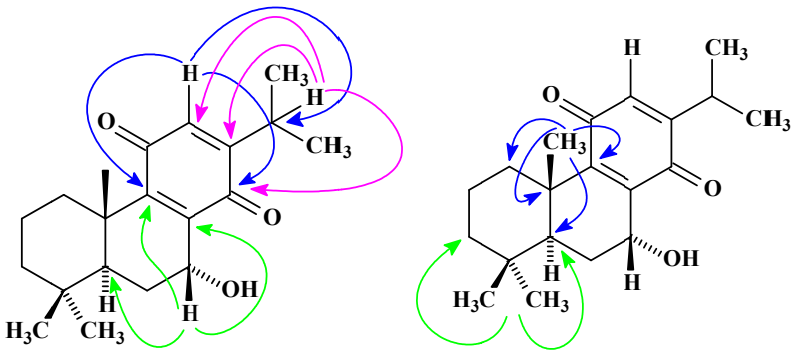
Figura 209 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-**6**.



1

Figura 210 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-6.





2.2.7. Determinação estrutural de HCH-7

Sucessivos tratamentos cromatográficos da fração diclorometano (HCRH-D), incluindo CLAE (ver experimental, item 4.6.3.2.1., p. 357) forneceu um sólido amarelo (HCH-7), $[\alpha]_D^{20} = +78{,}28º$ (c. 0,072, $CHCl_3$).

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV-TF) (Figura 214, p. 277) mostrou absorções características de deformação axial de ligação O-H (3527 e 3386 cm^{-1}) e deformação axial de ligação H-Csp^3 (2958; 2923 e 2865 cm^{-1}). As diferenças observadas nesse espectro em relação a HCH-6 foram duas deformações axiais, sendo uma para a ligação C=O (1655 cm^{-1}) e a outra de ligação C=C (1630 cm^{-1}), característico de uma carbonila de cetona *α,β*-insaturada e uma deformação axial de ligação C=O característica de carbonila de aldeído (1711 cm^{-1}). Observou-se também uma absorção intensa, característica de deformação axial de ligação C-O (1254 cm^{-1}).

O EMAR-APCI (Figura 215, p. 277) forneceu o pico da molécula desprotonada (modo negativo) em *m/z* 345,1778 $[M-H]^-$ (calc. para $C_{20}H_{25}O_5$ *m/z* 345,1702), permitindo propor a fórmula molecular $C_{20}H_{26}O_5$, onde foi possível atribuir um IDH igual a oito.

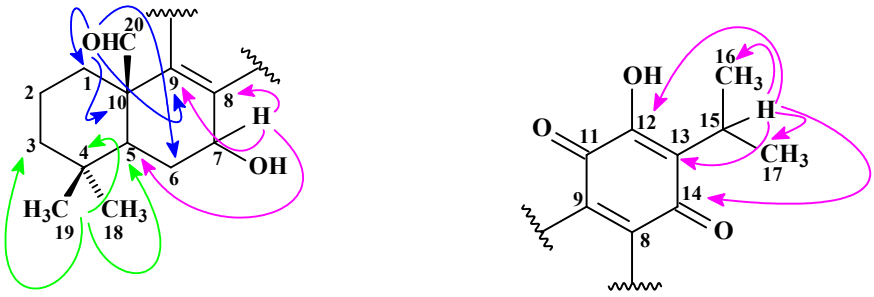
O espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$), (Figura 216, p. 278), mostrou sinais semelhantes as tanshinonas isoladas anteriormente, onde a maior diferença foi um simpleto em δ_H 10,12 (s, H-20β), referente a hidrogênio de aldeído, confirmado pelo espectro de RMN de ^{13}C APT (Figura 218, p. 279), permitindo visualizar na fase negativa uma carbonila de aldeído em δ_C 202,9. Também foi verificado no espectro de RMN de ^1H a ausência do hidrogênio benzênico (HCH-6), concluindo que em HCH-7 o anel benzênico é totalmente substituído.

O espectro de RMN de ^{13}C CPD (125 MHz, $CDCl_3$), (Figura 217, p. 279), comparado com o espectro de RMN de ^{13}C APT (Figura 218, p. 279) mostrou três carbonos metínicos em δ_C 24,3, 48,6 e 63,1, sendo este último um oximetínico, quatro carbonos metílicos em δ_C 31,4, 23,1, 20,1 e 19,9, quatro carbonos metilênicos em δ_C 40,8, 32,2, 25,3 e 19,3, duas carbonilas de cetonas *α,β*-insaturadas em δ_C 188,6 e 183,3, um carbono sp^2 oxigenado e não hidrogenado em δ_C 151,1, três carbonos sp^2 não hidrogenados em δ_C 146,4; 142,9 e 125,6 e dois carbonos sp^3 não hidrogenados em δ_C 52,1 e 33,4.

O espectro de RMN 2D ^1H,^{13}C-HSQC de HCH-7 (Figura 221 e 222, p. 281) permitiu correlacionar todos os hidrogênios aos seus respectivos carbonos (Tabela 22, p. 276).

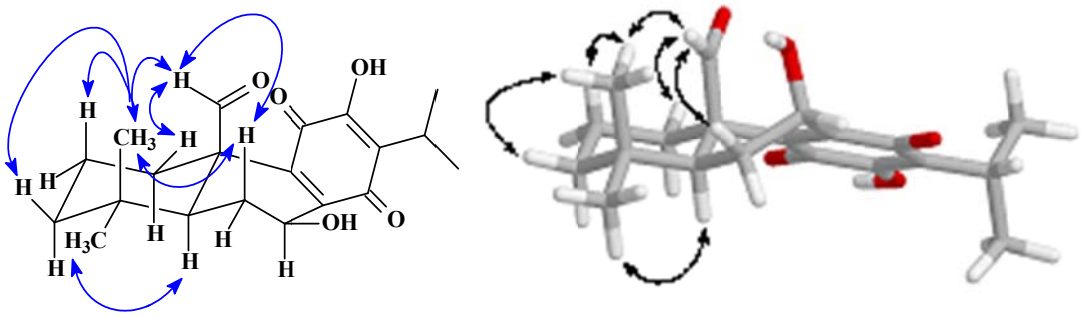
De acordo com os dados, apresentados acima, foi observado que HCH-7 é semelhante às estruturas de HCH-5 e HCH-6, tendo como diferença a total substituição do anel benzênico e um grupamento aldeídico provavelmente em C-10. O espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (Figura 223 e 224, p. 282) de HCH-7 confirmou a estrutura, mostrando as correlações entre o hidrogênio do aldeído em δ_H 10,12 (H-20β) com os carbonos C-1, C-6, C-9 e C-10, confirmando a posição da carbonila de aldeído em C-20. Foram também observadas as correlações do hidrogênio do carbono carbinólico em δ_H 4,83 (H-7α) com os carbonos C-9, C-8 e C-5, confirmando a posição do carbono carbinólico em C-7, mas não foi possível verificar a posição da hidroxila. Ainda foram observadas as correlações do hidrogênio do carbono metínico do grupo isopropílico em δ_H 3,18 (H-15) com os carbonos C-12, C-13, C-14, C-16 e C-17, verificando que a carbonila em δ_C 188,6 encontrava-se em C-14 e a hidroxila encontrava-se em C-12. As outras correlações observadas foram dos hidrogênios dos carbonos metílicos ligados a C-4 (Figura 211).

Figura 211 – Subestruturas mostrando as principais correlações à longa distância (^{2}J, ^{3}J) observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC de HCH-7.



A estereoquímica relativa de HCH-7 foi determinada pela análise do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY (Figura 225, p. 283), onde foram observados os acoplamentos dipolares entre o hidrogênio em δ_H 10,12 (H-20β) com os hidrogênios Me-19, H-6β e H-1β. Também foram observados NOE entre o hidrogênio δ_H 0,77 (Me-19) com os hidrogênios H-6β, H-2β e H-3β e entre os hidrogênios Me-18 e H-5α (Figura 212, p. 275).

Figura 212 – Estruturas de HCH-7 mostrando os principais acoplamentos dipolares observados no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-NOESY.



De acordo com o que foi exposto identificou-se que HCH-7 (Figura 213) trata-se de uma tashinona, denominada 7,12-di-hidroxi-8,12-abietadien-11,14-di-oxo-20-al (desacetilnemorona). Este composto é inédito no gênero *Hyptis,* e está sendo relatado pela primeira vez os dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C uni e bidimensionais, pois apenas há relatos na literatura dos dados de IV e RMN ^{1}H (MUKHERJEE; GHOSH; BADRUDDOZA, 1981). A desacetilnemorona foi isolada e identificada pela primeira vez por Romanova e colaboradores (1971) a partir das raízes de *Salvia nemorosa*, (ROMANOVA *et al*., 1971), sendo posteriormente encontrado em outras espécies de *Salvia* (MUKHERJEE; GHOSH; BADRUDDOZA, 1981; GALICIA *et al*., 1988; SABRI, *et al*., 1989; EL-LAKANY, 1994). No entanto, os efeitos biológicos, inclusive os efeitos citotóxicos da desacetilnemorona, nunca foram explorados.

Figura 213 – Estrutura de HCH-7

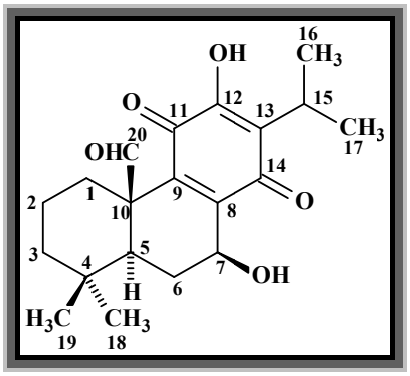


Tabela 22 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-7.

	HSQC		HMBC
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**$^{2}J_{CH}$, $^{3}J_{CH}$**
1*α* **1*β***	32,2	1,30 (m, 1H); 3,00 (dl, 13,6 Hz, 1H)	H-20
2*α* **2*β***	25,3	1,91 (m, 1H); 1,87 (m, 1H)	H-1*β*
3*α* **3*β***	40,8	1,41 (m, 1H); 1,58 (m, 1H)	H-19; H-18; H-5; H-1*α*
4	33,4	-	H-19; H-18; H-5; H-3*α*
5*α*	48,6	1,91 (m, 1H)	H-7; H-6b; H-19; H-18; H-2*β*
6*α* **6*β***	19,3	1,78(m, 1H); 2,02 (m,1H)	H-20
7*α*	63,1	4,83 (s, 1H)	H-5
8	146,4	-	H-5;H-7
9	142,9	-	H-20; H-5; H-1*α*; H-7
10	52,1	-	H-20; H-5; H-2*β*; H-1*α*
11	183,3	-	-
12	151,1	-	H-15
13	125,6	-	H-15; H-16; H-17
14	188,6	-	H-15
15	24,3	3,18 (sept, 7,0 Hz,1H)	H-16; H-17
16	19,9	1,21 (d, 7,0Hz, 3H)	H-15; H-17
17	20,1	1,24 (d, 7,0 Hz, 3H)	H-15; H-16
18	31,4	1,03 (s, 3H)	H-19; H-5; H-3*α*
19	23,1	0,77 (s, 3H)	H-5; H-18
20*β*	202,9	10,12 (s, 1H)	H-5; H-1*α*
12-OH		2,93 (s, 1H)	

Figura 214 – Espectro de IV-TF de HCH-7

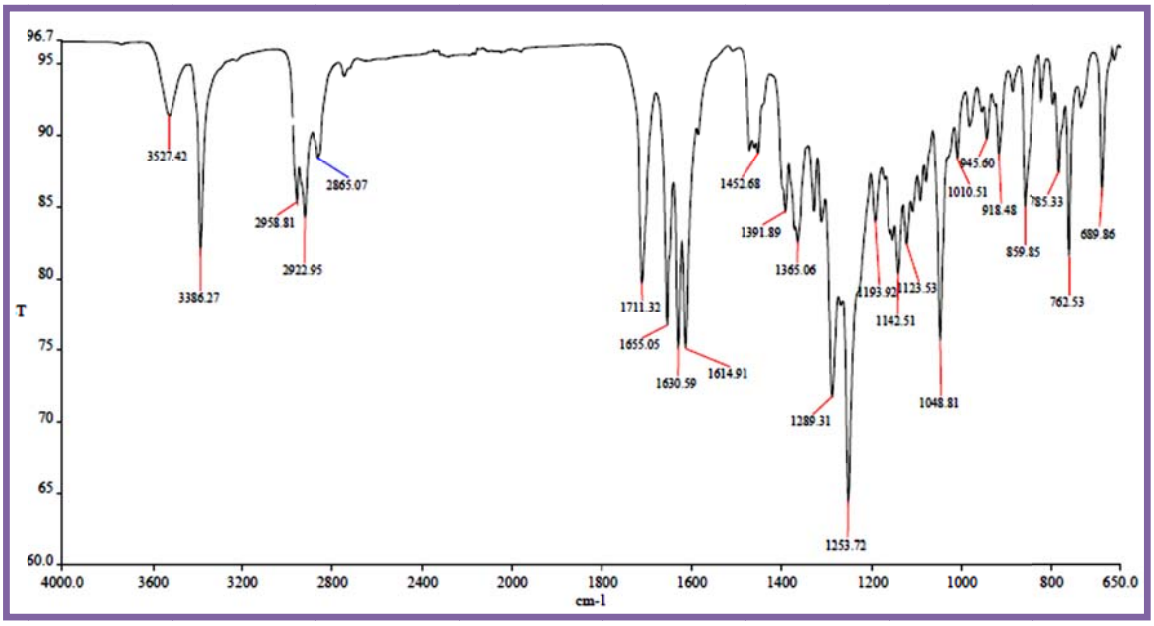


Figura 215 – Espectro de EMAR-APCI (modo negativo) de HCH-7.

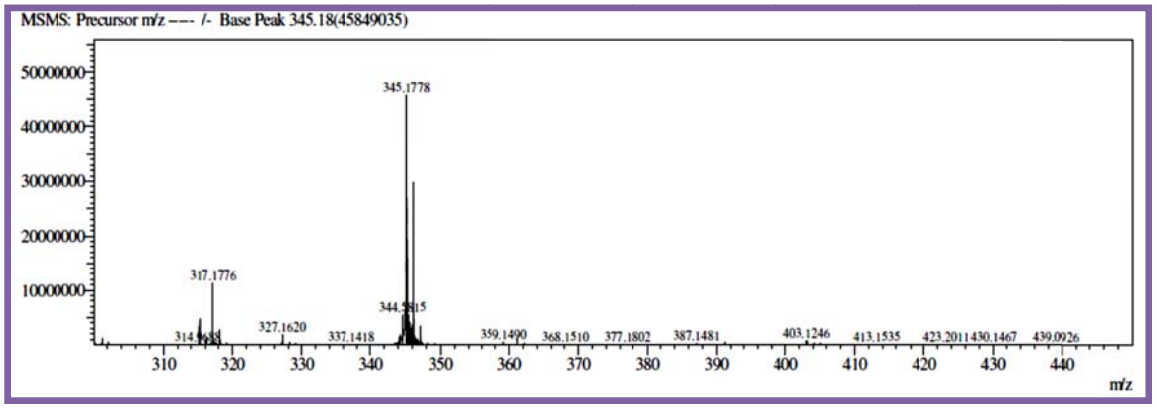
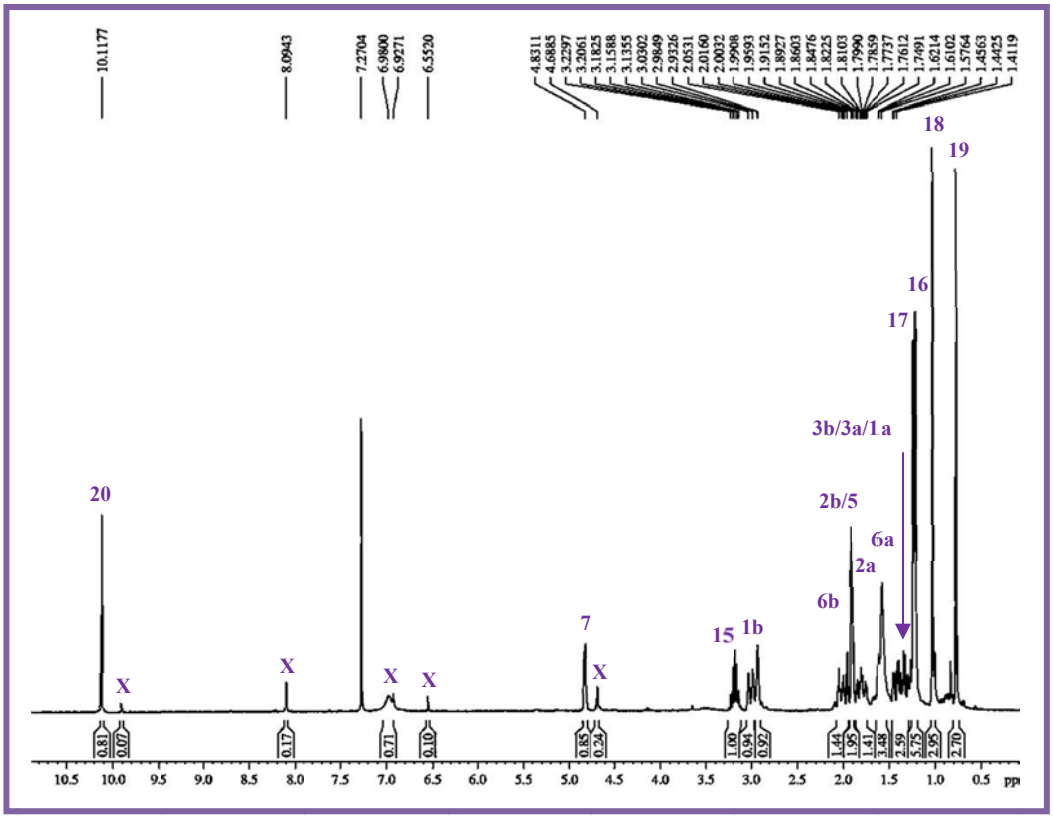


Figura 216 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-7.



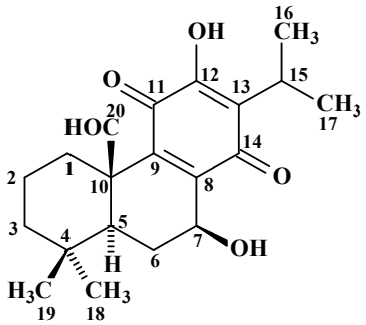


Figura 217 – Espectro de RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-7.

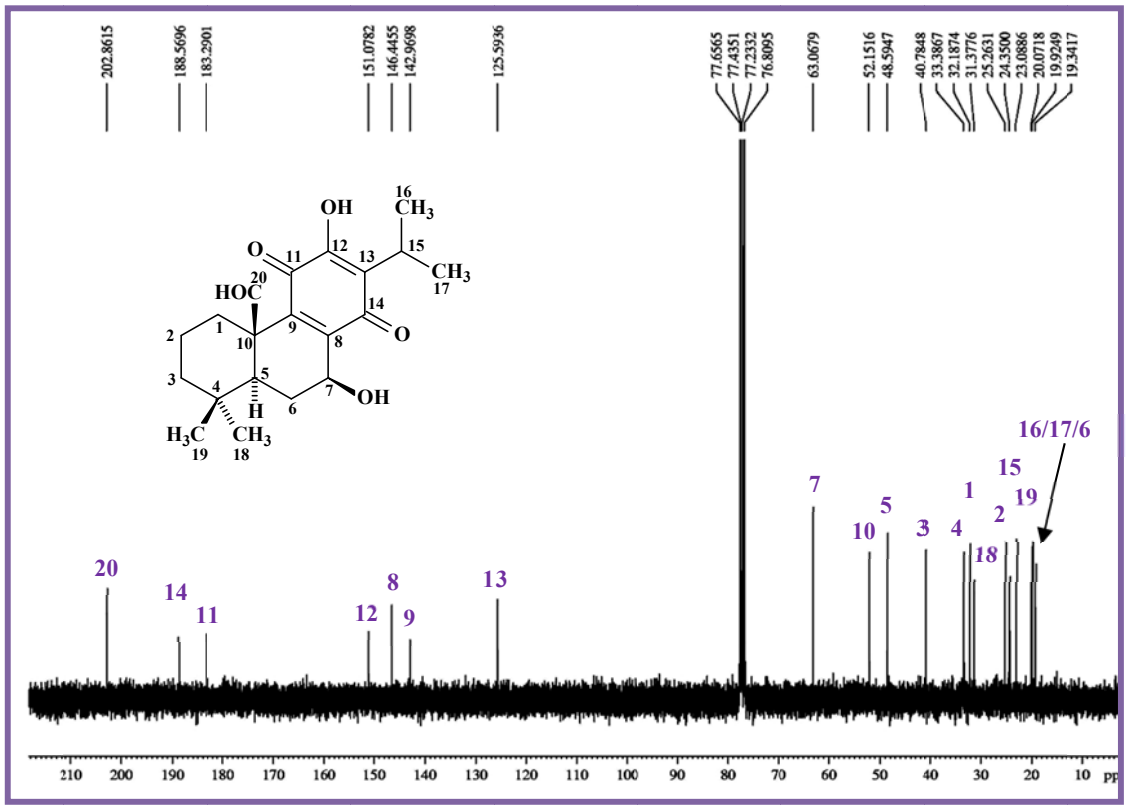


Figura 218 – Espectro de RMN de ^{13}C APT ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-7.

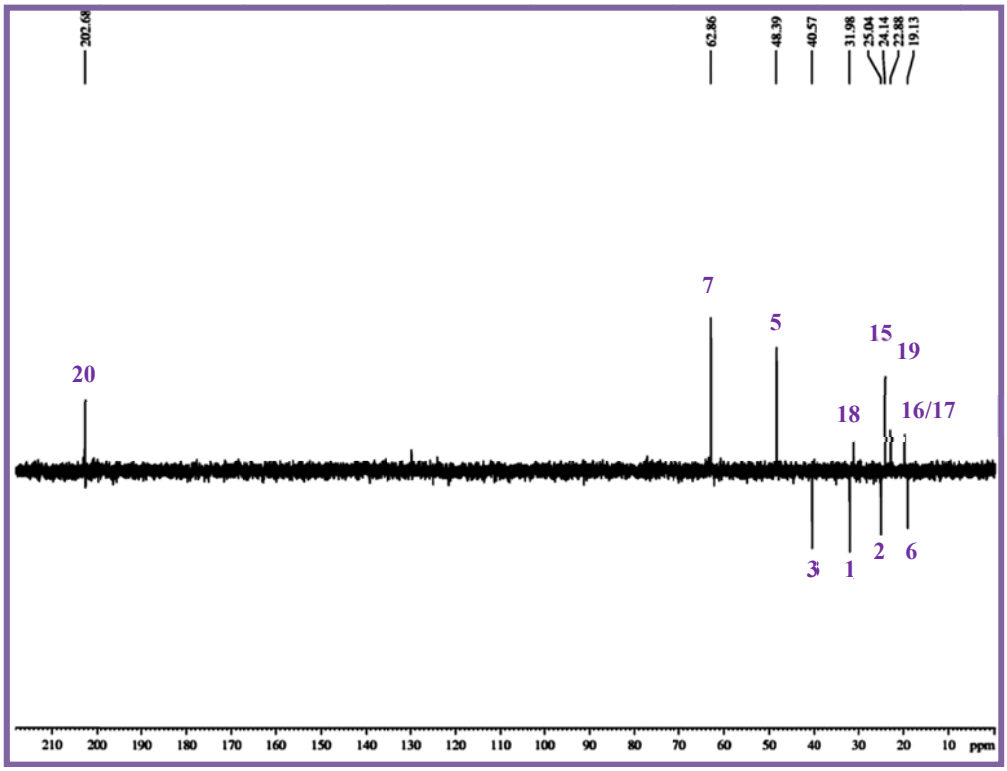


Figura 219 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-7.

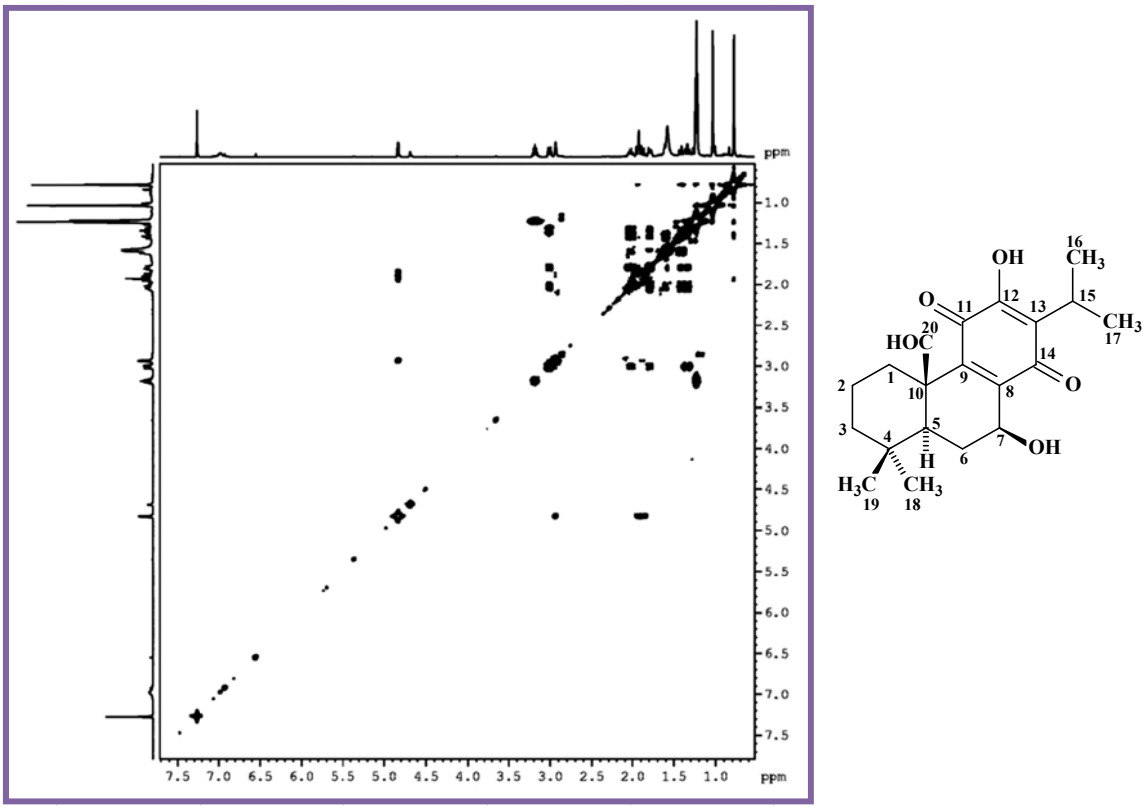


Figura 220 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-7.

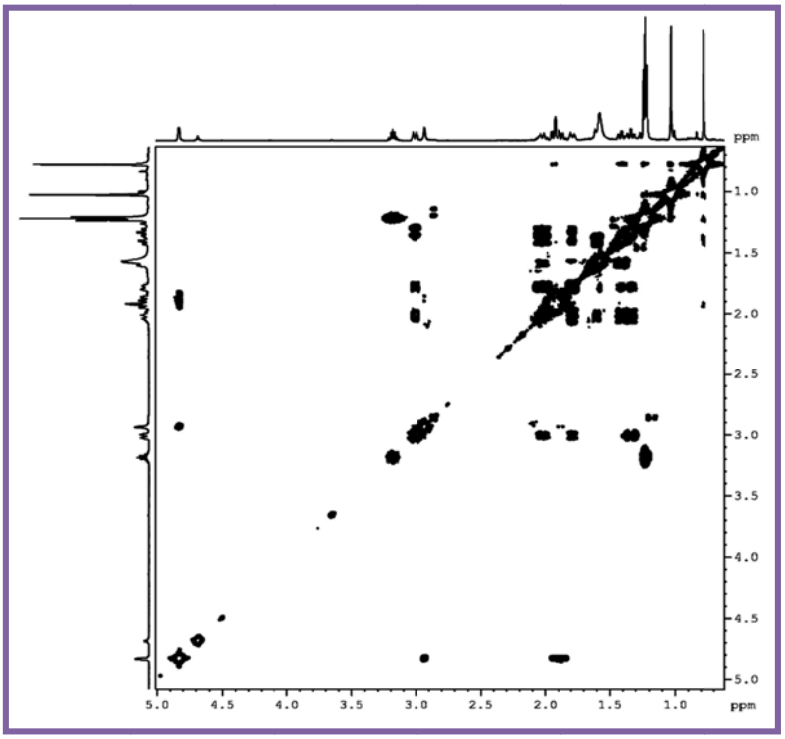


Figura 221 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-7.

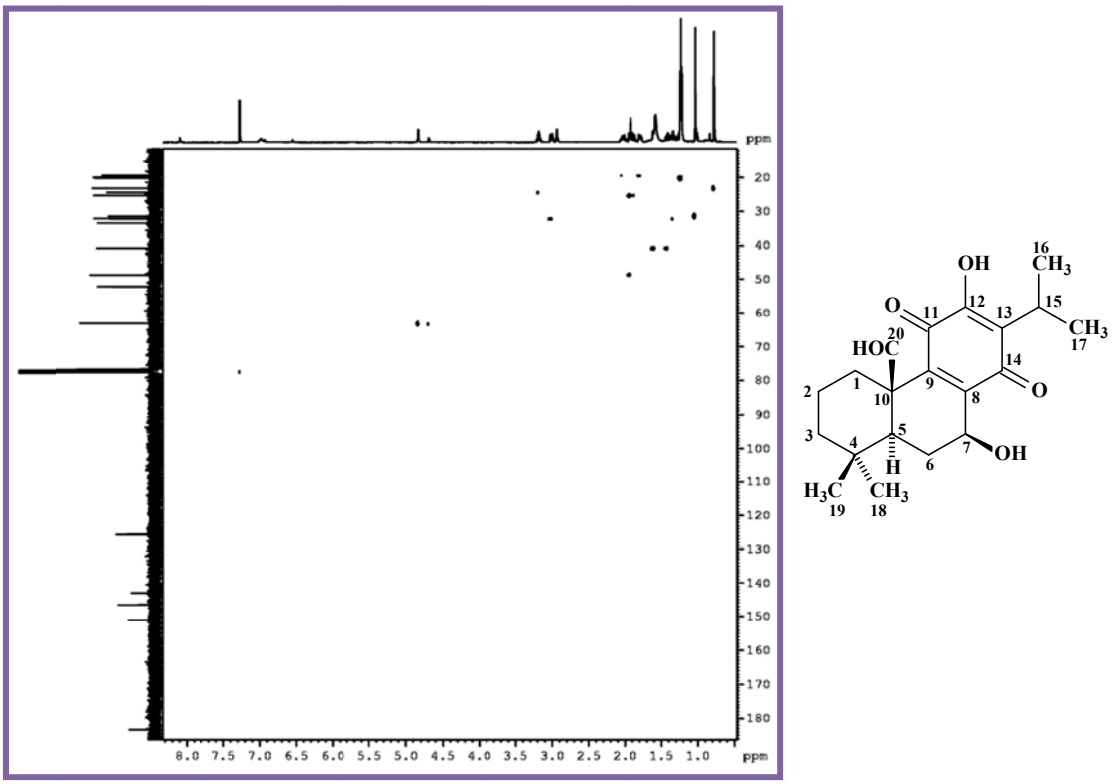


Figura 222 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-7.

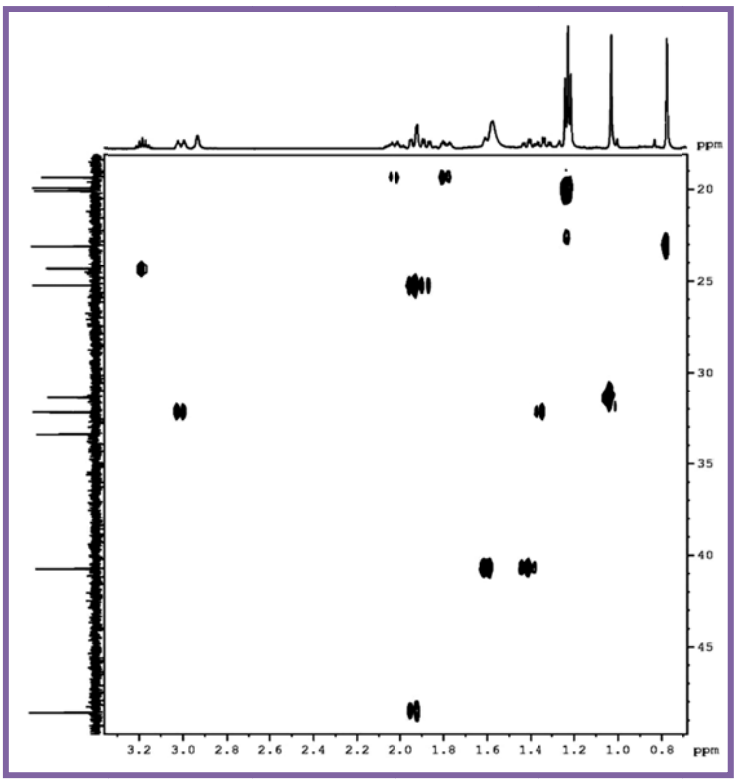


Figura 223 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) HMBC de HCH-7.

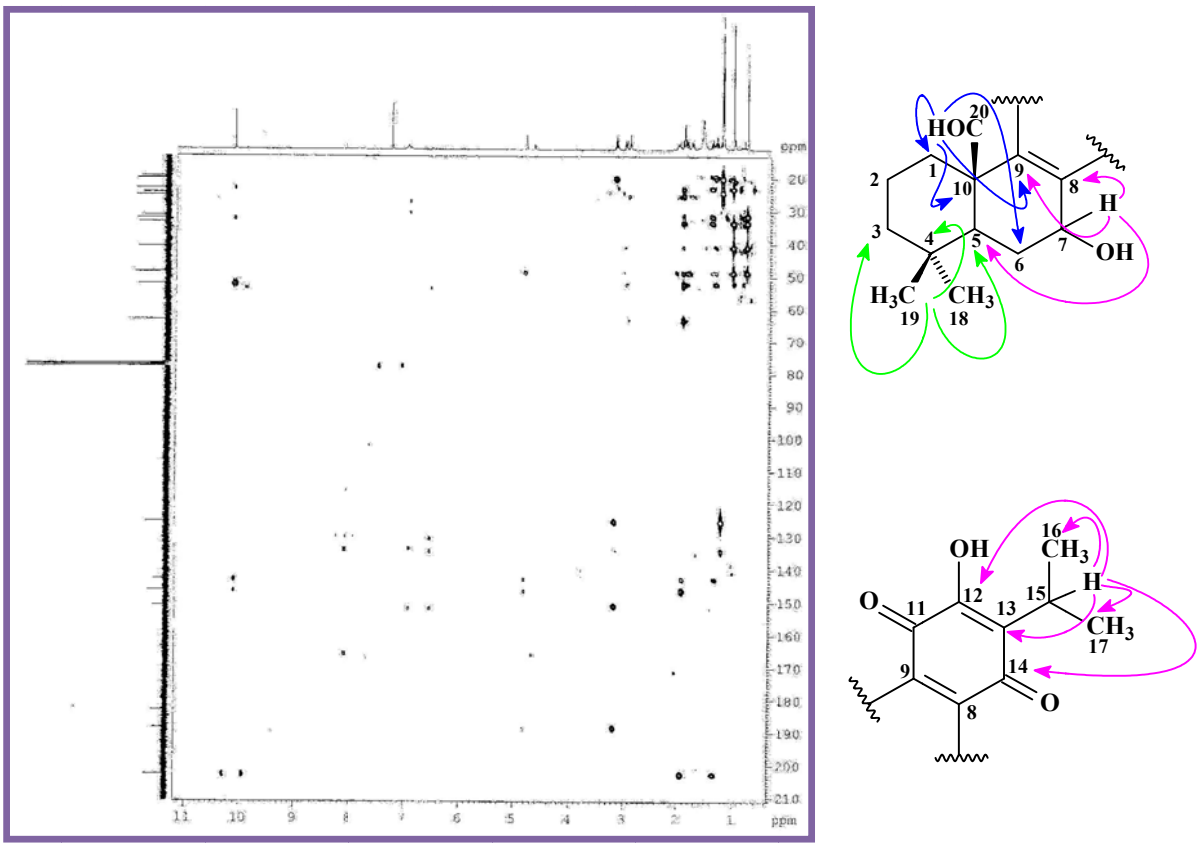


Figura 224 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-7.

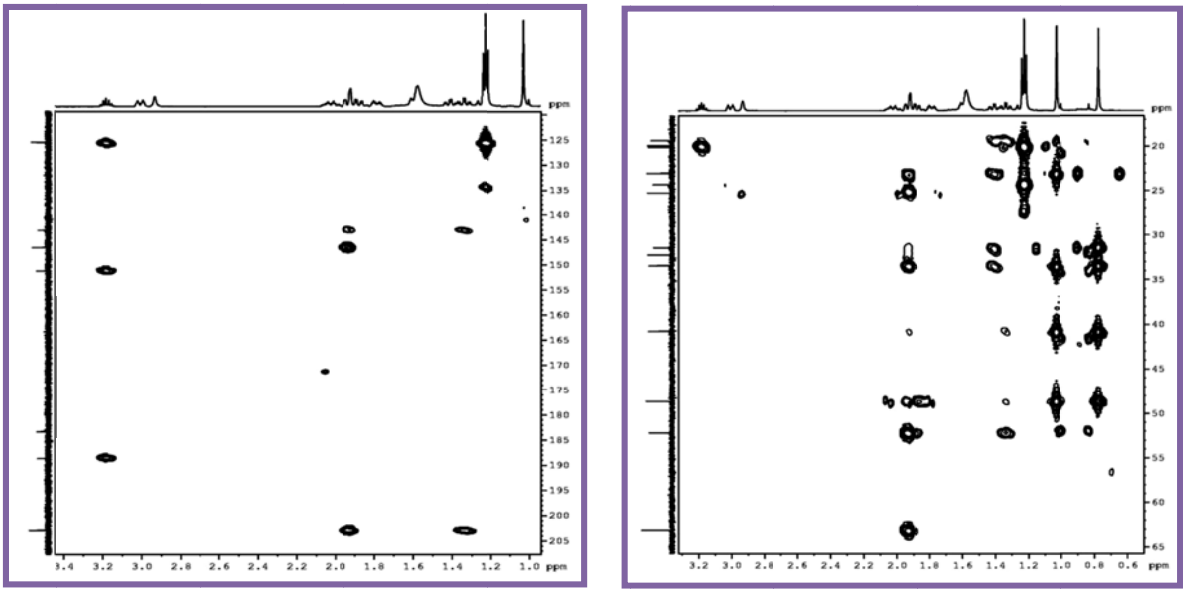
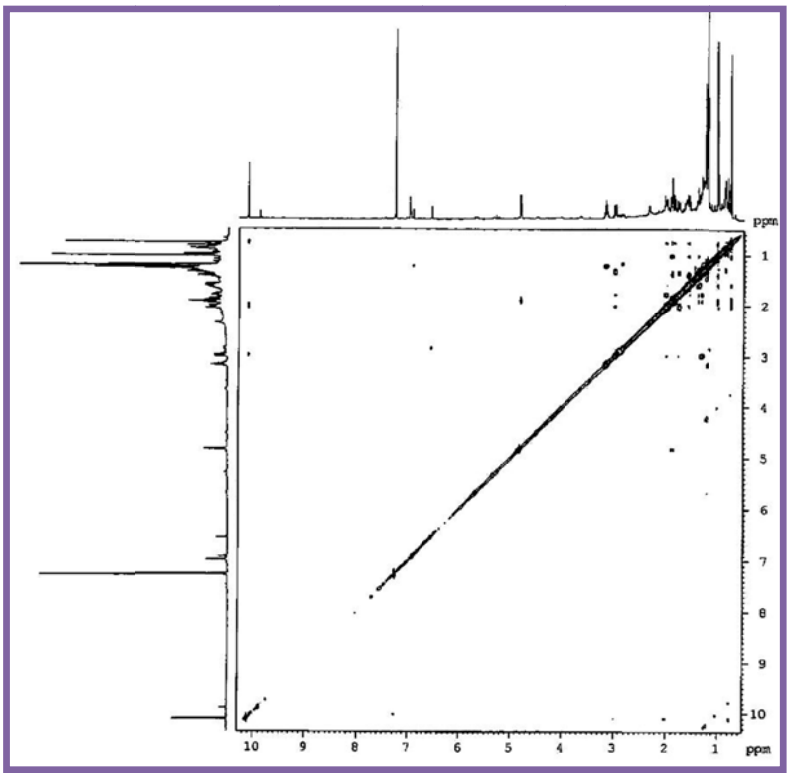
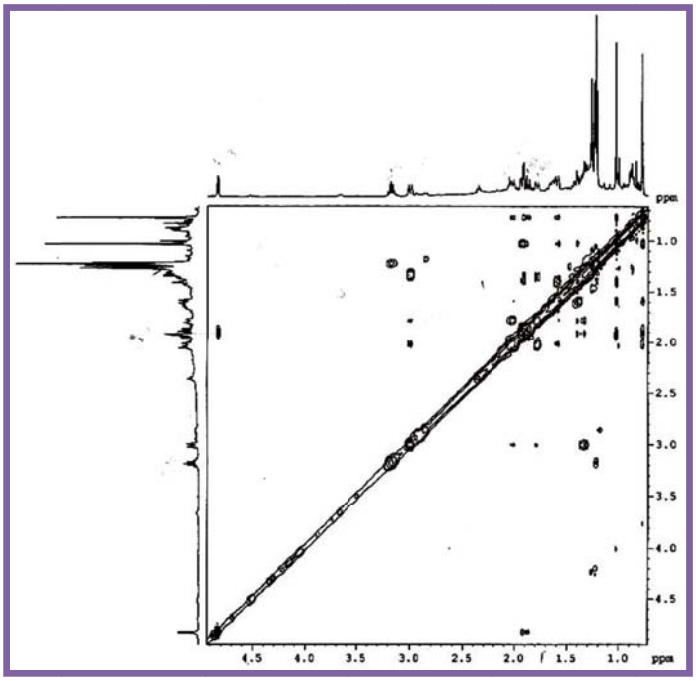
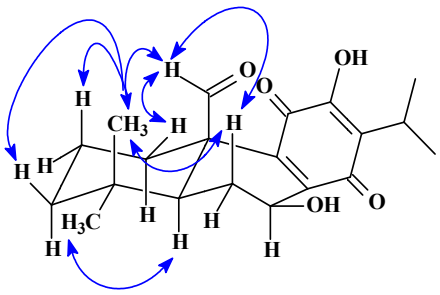


Figura 225 – Espectros de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-7.







2.3.8. Determinação estrutural de HCH-8

Sucessivos tratamentos cromatográficos, incluindo CLAE da fração diclorometano (HCRH-D2), obtida a partir do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi* (ver experimental, item. 4.6.4.2.1., p. 362), levou a obtenção de uma resina alaranjada, denominada de HCH-8, $[\alpha]_D^{20}$ - 51,33º (c 0,11, $CHCl_3$).

O espectro de massa de alta resolução (EMAR-APCI) (Figura 234, p. 289) mostrou o pico da molécula protonada $[M+H]^+$ em *m/z* 303,1984 (calc. para $C_{19}H_{27}O_3$ *m/z* 303,1960), permitindo propor a fórmula molecular $C_{19}H_{26}O_3$. Desta forma, foi possível atribuir para HCH-8 um IDH igual a sete.

O espectro de RMN de ^1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Figura 235 e 236, p. 290), mostrou dois simpletos mais desprotegidos em δ_H 6,61 (s, H-14) e 6,58 (s, H-11) referentes a hidrogênios dos carbonos do anel benzênico, revelando a natureza tetrasubstituída do anel benzênico. Em adição, foram observados um tripleto em δ_H 5,81 (t, *J* 4,0 Hz, H-7α) de hidrogênio ligado ao carbono oximetínico. Foram observados também sinais em δ_H 3,11 (sept, *J* 6,7 Hz, H-15), 1,20 (d, *J* 6,7 Hz, H-16), 1,22 (d, *J* 6,7 Hz, H-17), referentes aos sinais de um grupamento isopropílico ligado ao anel benzênico, característico dos diterpenos abietanos e sinais em δ_H 2,23 (t, *J* 4,0 Hz, H-6), 1,99 (t, *J* 4,0 Hz, H-5), 0,81 (s, Me-18) e 0,92 (s, Me-19), característicos de hidrogênios de carbonos metilênicos, metínicos e metílicos.

Os espectros de RMN de ^{13}C CPD e DEPT 135º [75 MHz, $CDCl_3$] (Figura 237, p. 291), mostrou 18 sinais, sendo cinco carbonos não-hidrogenados, dos quais quatro do anel benzênico, em que dois sinais em δ_C 144,6 (C-8) e 146,4 (C-12) são oxigenados e um em δ_C 83,8 (C-10) de carbono carbinólico. Foram observados também um carbono quaternário em δ_C 32,2 (C-4), três carbonos metínicos, sendo o carbono em δ_C 99,9 (C-7) dioxigenado, quatro carbonos metilênicos em δ_C 29,4 (C-1), 17,6 (C-2), 39,8 (C-3) e 35,6 (C-6) e três carbonos metílicos em δ_C 22,7, 31,9 (C-18), 23,2 (C-19).

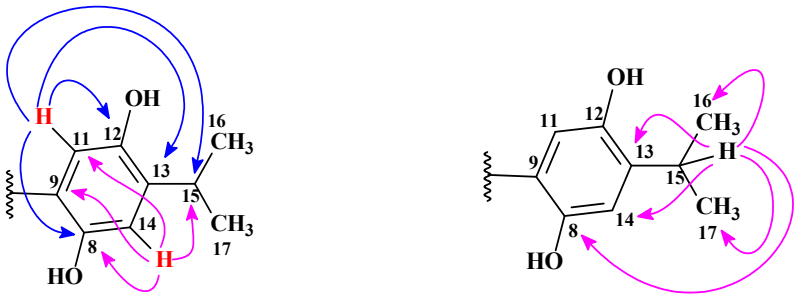
O espectro de RMN 2D ^1H,^{13}C-HSQC (Figura 240 e 241, p. 292 e 293) permitiu correlacionar todos os sinais de hidrogênios aos seus respectivos sinais de carbonos. Observou-se que o sinal em δ_C 22,7 (C-16/17) correspondia a dois átomos de carbonos, pois este correlacionava-se com os hidrogênios em δ_H 1,20 (Me-16) e 1,22 (Me-17). Então, de acordo com os dados apresentados até o momento e considerando a presença de 19 átomos de carbono foi proposto a estrutura de um *nor*-diterpeno.

A análise do espectro RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY de HCH-8 (Figura 238 e 239, p. 292), evidenciou os acoplamentos escalares entre o hidrogênio em δ_H 5,81 (H-7α) com os hidrogênios em δ_H 2,23 (H-6) e esse último com o hidrogênio em δ_H 1,99 (H-5), evidenciando o grupamento -CH-CH$_2$-CHOO- (Figura 226). O espectro mostrou também os acolplamentos entre os hidrogênios em δ_H 3,11 (H-15) com os hidrogênios em δ_H 1,22 (Me-16/17) confirmando o grupo isopropílico ligado ao anel benzênico (Figura 226).

Figura 226 – Subestruturas mostrando as correlações observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{1}H-COSY de HCH-8.

Para a confirmação da estrutura do diterpeno isolado, analisou-se o espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC (Figura 242 e 243, p. 294) onde foram evidenciadas as correlações à longa distância dos hidrogênios em δ_H 6,58 (H-11), com os carbonos C-8, C-12, C-13 e C-15 e do hidrogênio em δ_H 6,61 (H-14) com os carbonos C-8, C-9, C-12 e C-15 e também do hidrogênio em δ_H 3,11 (H-15) com os carbonos C-8, C-13, C-14, C-16 e C-17. De acordo com essas correlações foi possível confirmar a presença do anel benzênico tetrasubstituído e a posição dos carbonos C-11 e C-14 (Figura 227).

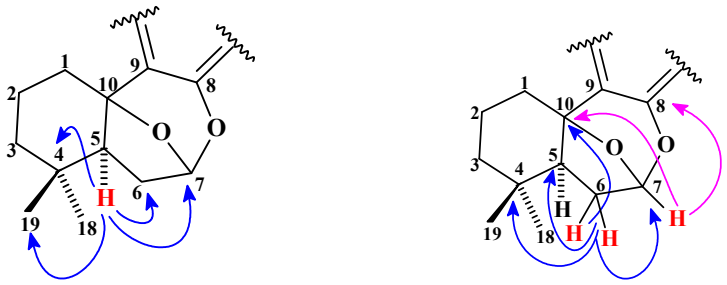
Figura 227 – Subestruturas mostrando correlações observadas no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC para HCH-8



Foram observadas também no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HMBC as correlações entre os hidrogênios do carbono metilênico em δ_H 2,23 (H-6) com os carbonos C-4, C-5, C-7 e

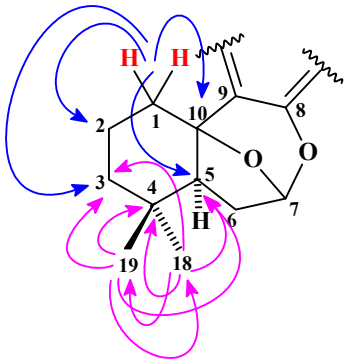
C-10 e do hidrogênio do carbono metínico em δ_H 1,99 (H-5) com os carbonos C-4, C-19, C-6 e C-7. Então, confirmou-se a formação de um biciclo entre as posições C-10 e C-7 (Figura 228).

Figura 228 – Subestruturas mostrando correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC para HCH-8



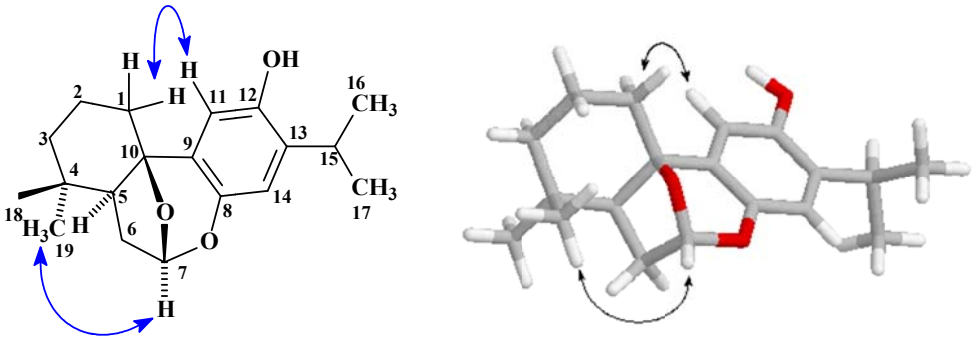
Por último, foram observadas as correlações do anel ciclohexano, dos hidrogênios do carbono metilênico em δ_H 2,08 (H-1) com C-2, C-3, C-5 e C-10 e dos hidrogênios dos carbonos metílicos em δ_H 0,81 (Me-18) e δ_H 0,92 (Me-19), ambos com C-3, C-4, C-5, e com C-19 e C-18, respectivamente (Figura 229).

Figura 229 – Subestrutura mostrando correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC para HCH-8



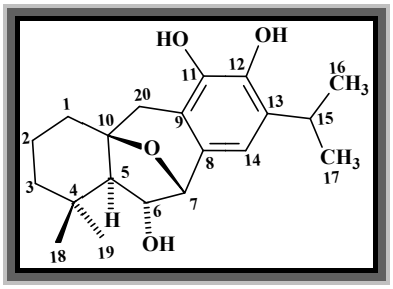
A estereoquímica relativa de HCH-8 foi determinada pela análise do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY (Figura 244, p. 295), onde foram observados os acoplamentos dipolares entre o hidrogênio benzênico em δ_H 6,58 (H-11) com os hidrogênios do C-1 e entre o hidrogênio em δ_H 5,81 (H-7α) com os hidrogênios do Me-19 (Figura 230, p. 287).

Figura 230 – Estrutura de HCH-8 e em 3D mostrando as correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY.



A comparação dos dados de RMN de HCH-8, com os dados publicados para salviasperanol, um diterpenoide icetexano isolado anteriormente de *Salvia aspera* (Lamiaceae), relatado por Esquivel *et al.* (1995), em que nos anéis A e C foram observados valores de deslocamentos químicos compatíveis com o composto isolado (Tabela 23, p. 288).

Figura 231 – Estrutura do salviasperanol



Então, de acordo com os dados descritos acima e comparação com os dados relatados por Esquivel *et al.* (1995), HCH-8 foi identificado como sendo um novo diterpenoide, identificado 8(7),10(7)-di-epoxi-12-hidroxi-20-*nor*-8,11,13-abietatrieno (Figura 232).

Figura 232 – Estrutura de HCH-8

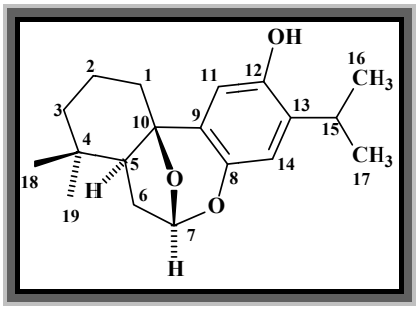


Tabela 23 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-8

	HCH-4			**ESQUIVEL *et al.* (1995)**	
	HSQC		**HMBC**	**salviasperanol**	
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**$^{2}J_{CH}$, $^{3}J_{CH}$**	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**
1	29,4	2,08 (m, 2H)	-	29,6	-
2*α*	17,6	1,81 (m, 1H);	H-1	15,2	-
2*β*		1,61 (m, 1H)			
3*α*	39,8	1,21 (m, 1H);	H-18; H-19	39,0	-
3*β*		1,51 (dd, 13,2; 3,1 Hz, 1H)			
4	32,2	-	H-18; H-19	31,3	-
5	57,1	1,99 (t, 4,0 Hz, 1H)	H-18; H-19; H-6	58,1	-
6	35,6	2,23 (t, 4,0 Hz, 2H)	-	77,9	6,44 (dd, 2,1; 0,8 Hz, 1H)
7*α*	99,9	5,81 (t, 4,0 Hz, 1H)	H-6; H-5	78,4	5,07 (d, 2,1 Hz, 1H)
8	144,6	-	H-7; H-14; H-11	126,6	-
9	129,1	-	H-14; H-1	117,3	-
10	83,8	-	H-7; H-11; H-6; H-1	80,5	-
11	110,9	6,58 (s, 1H)	-	142,3	-
12	146,4	-	H-14; H-11; H-15	140,6	-
13	135,4	-	H-11; H-15; H-16; H-17	132,3	-
14	114,5	6,61 (s, 1H)	H-15; H-11	115,7	6,43 (s, 1H)
15	27,2	3,11 (sept, 6,7 Hz, 1H)	H-14; H-16; H-17	27,2	3,08 (sept, 6,8 Hz, 1H)
16	22,7	1,20 (d, 6,7 Hz, 3H)	H-15; H-17	22,6	1,24 (d, 6,8 Hz, 3H)
17	22,7	1,22 (d, 6,7 Hz, 3H)	H-15; H-16	22,6	1,30 (d, 6,8 Hz, 3H)
18	31,9	0,81 (s, 3H)	H-19	30,1	1,02 (s, 3H)
19	23,2	0,92 (s, 3H)	H-18; H-5	27,8	1,12 (s, 3H)
20	-	-	-	30,4	2,88 (d, 16,5 Hz, 1H); 2,65 (d, 16,5 Hz, 1H)
OH					5,12 (sl, 1H)
OH					5,35 (sl, 1H)

Figura 233 – Espectro de IV-TF de HCH-8

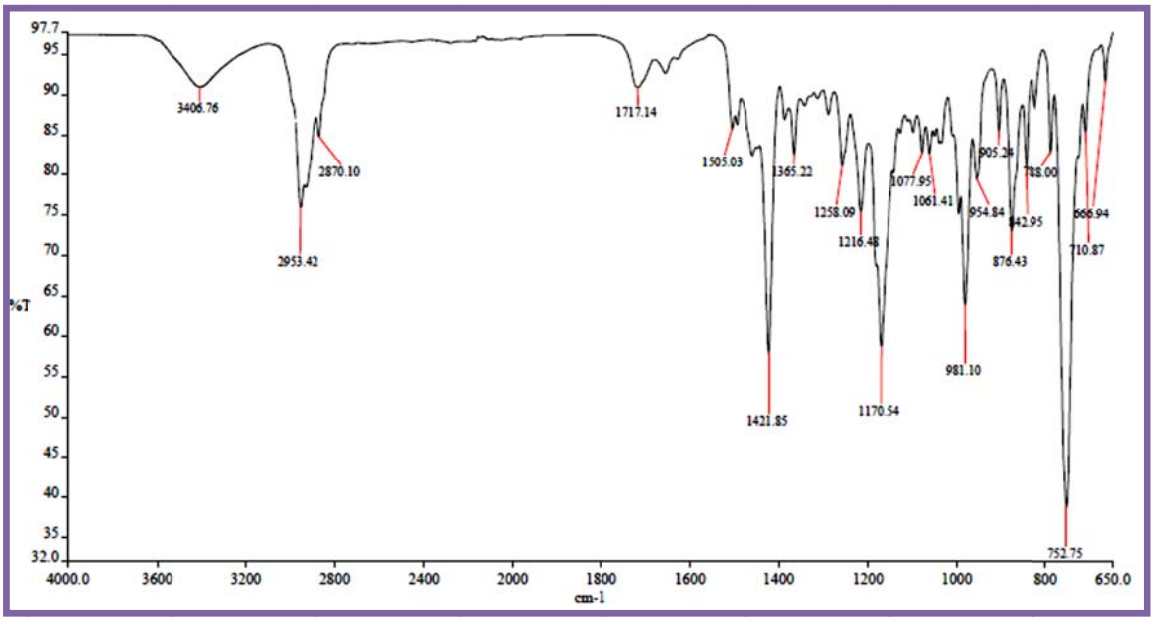


Figura 234 – Espectro de EMAR-APCI de HCH-8

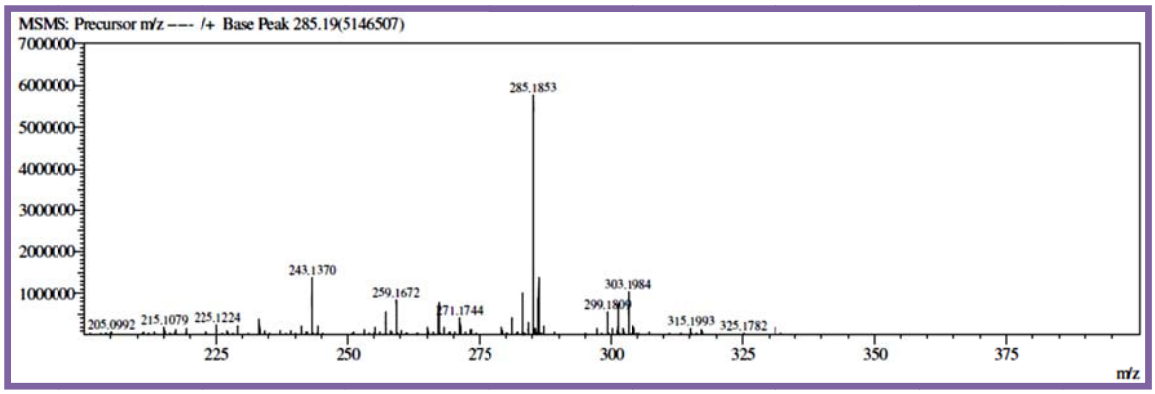


Figura 235 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-8.

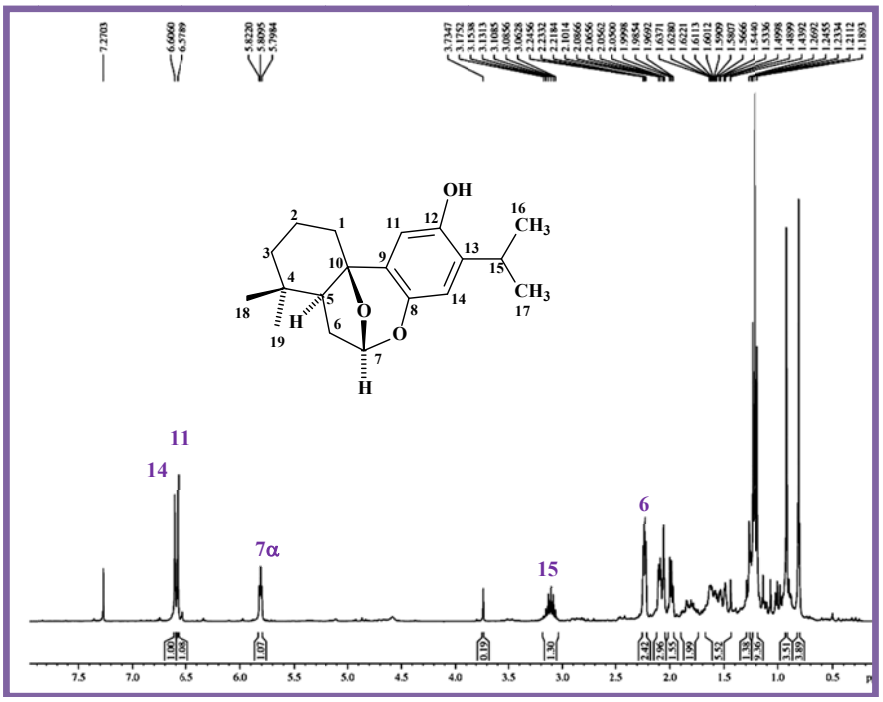


Figura 236 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-8.

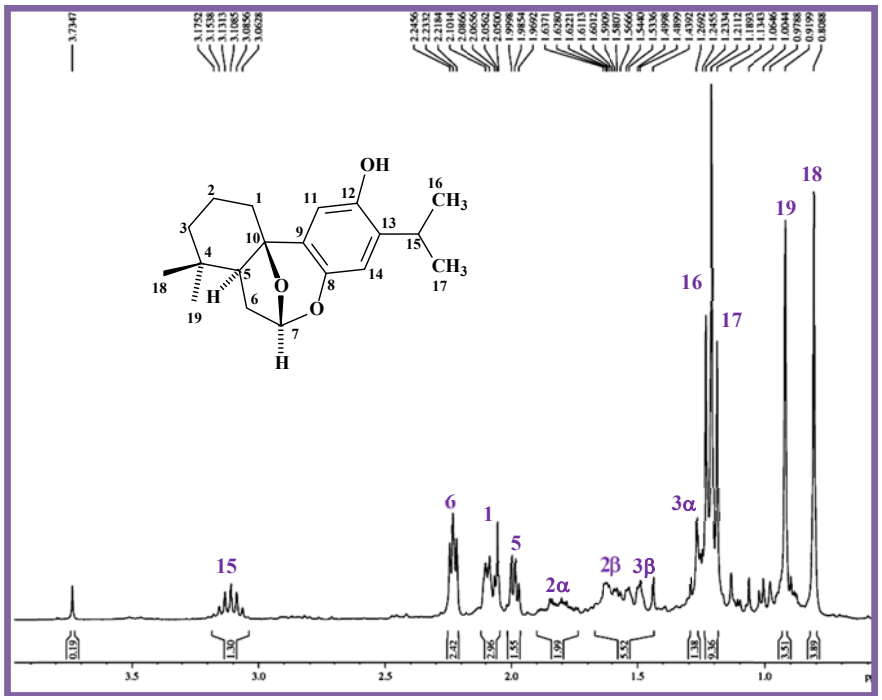


Figura 237 – Espectros de RMN de ^{13}C CPD e DEPT 135º ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-8.

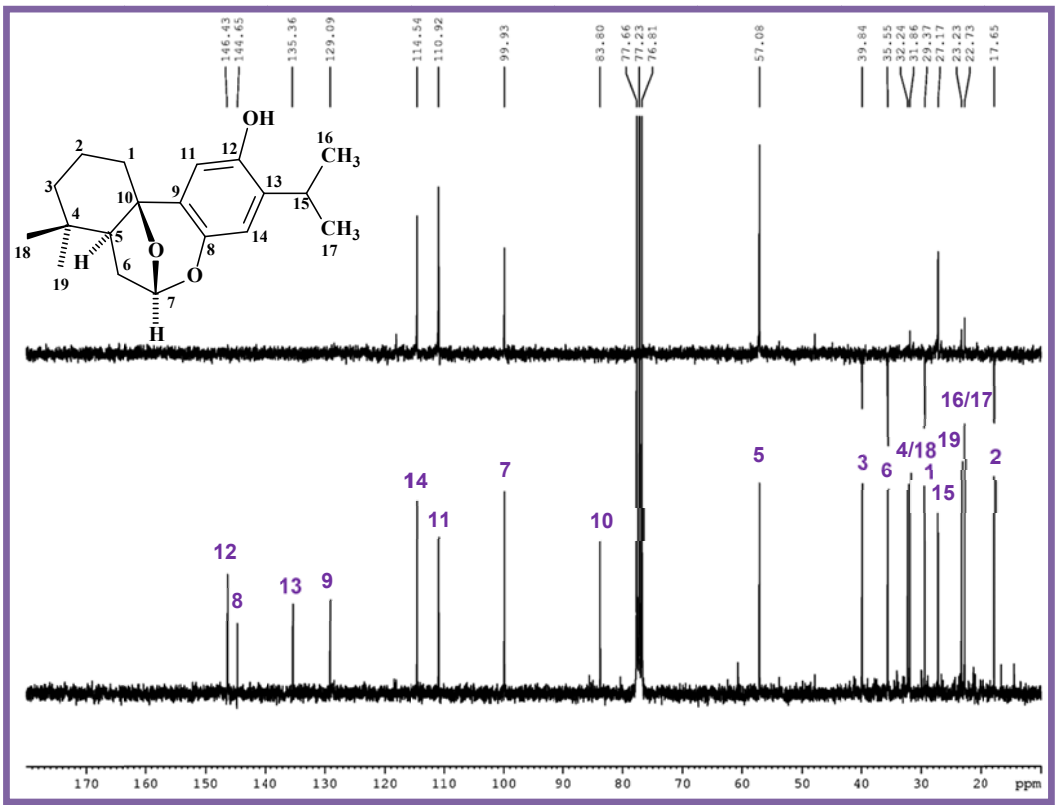


Figura 238 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-8.

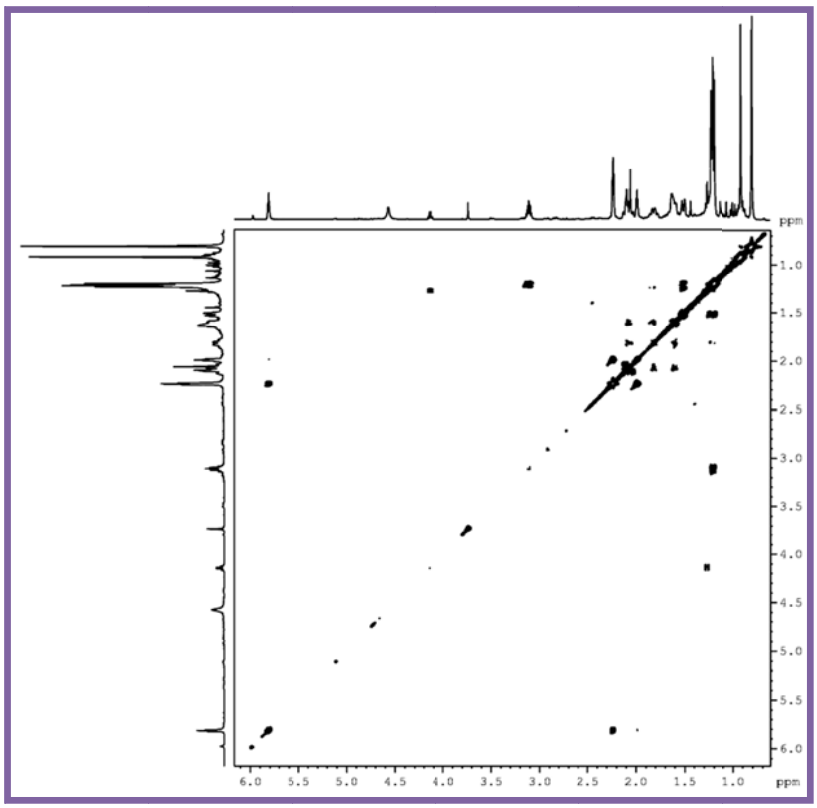


Figura 239 – Expansões do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-8.

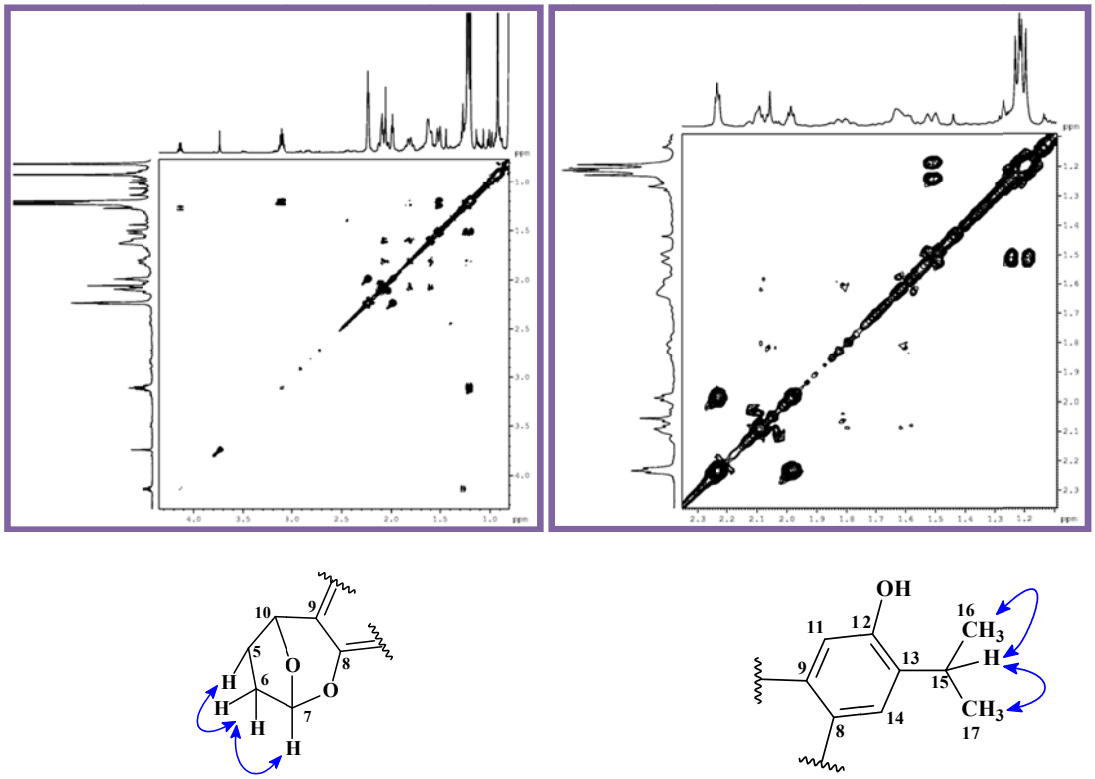


Figura 240 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-8.

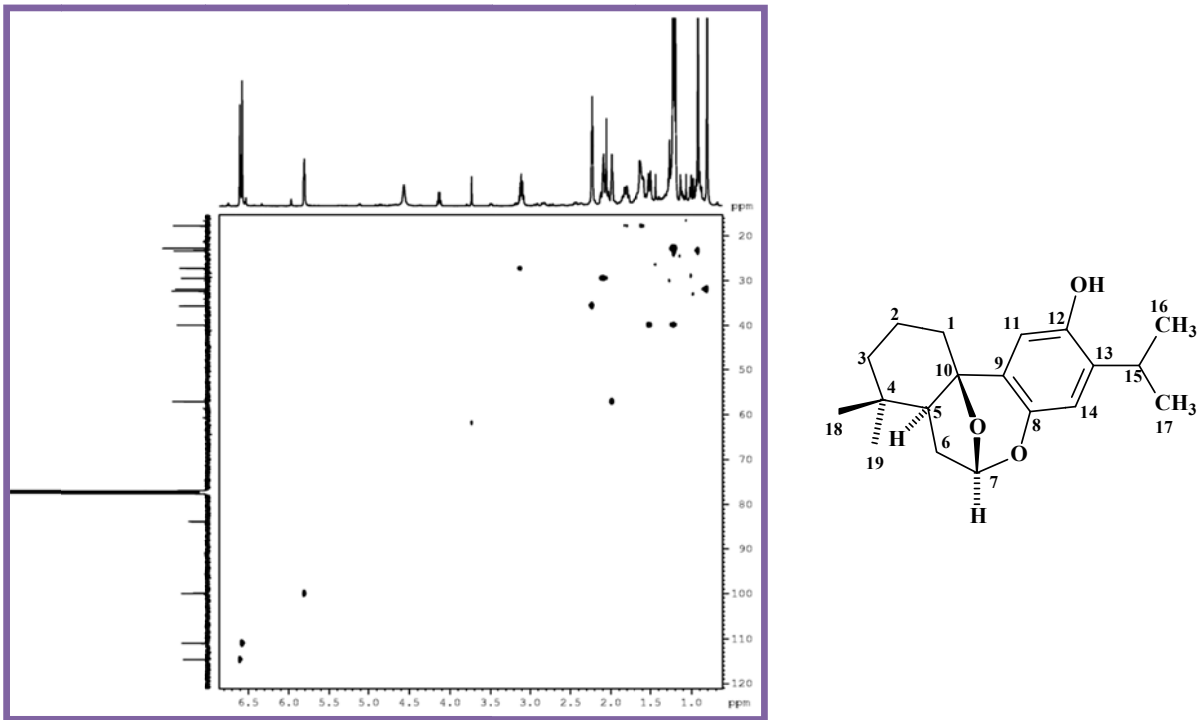


Figura 241 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-8.

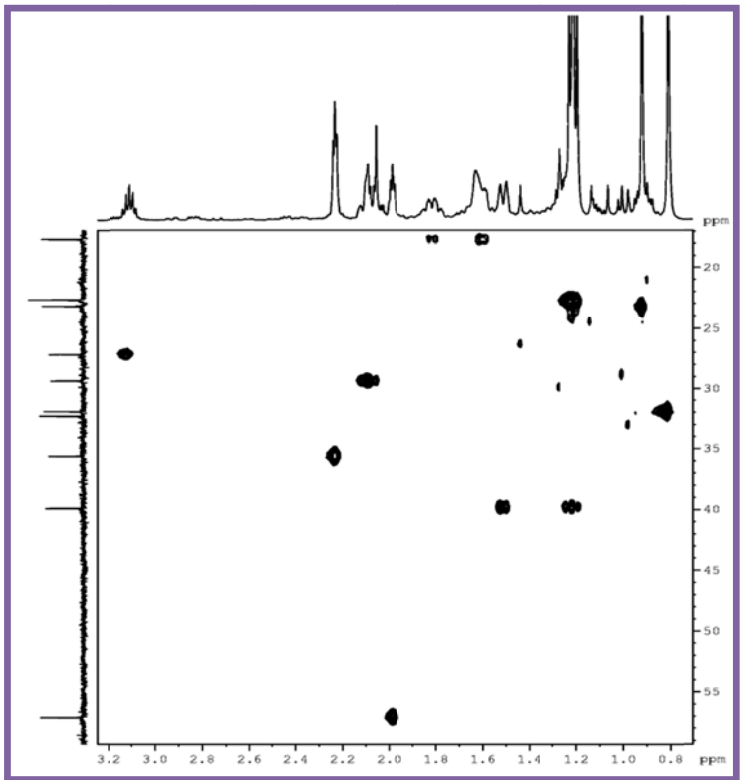


Figura 242 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-8.

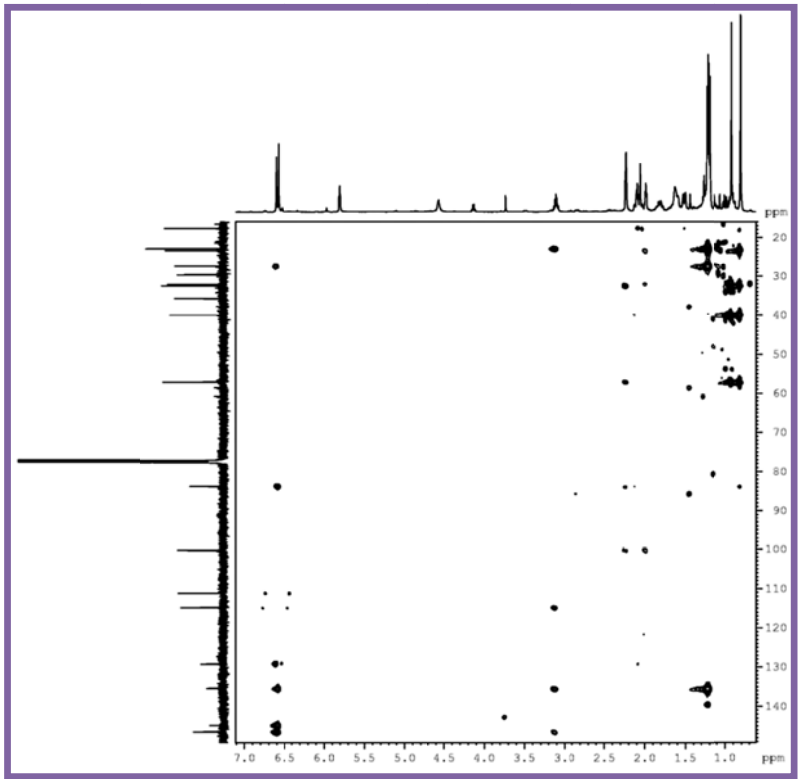
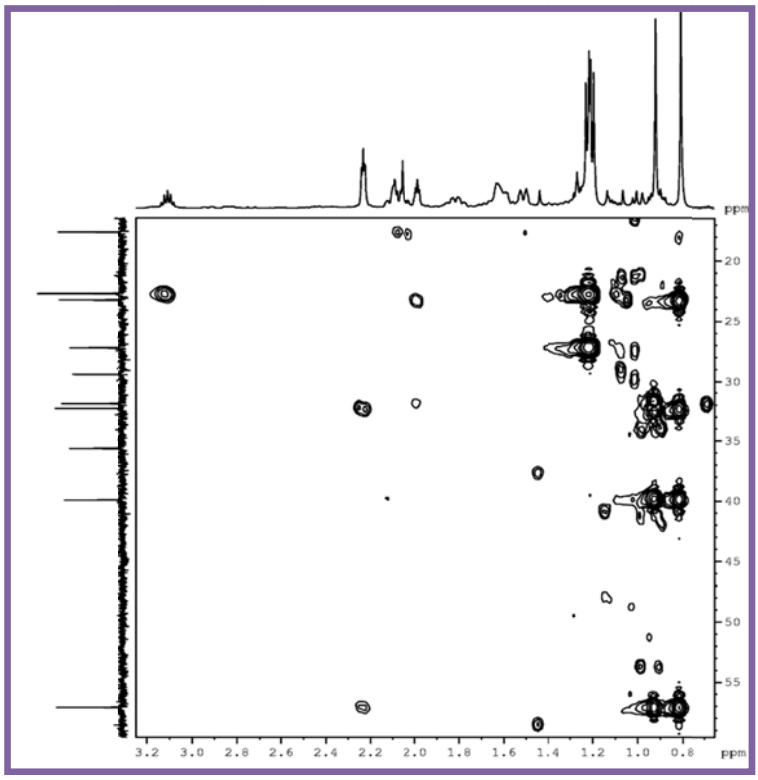
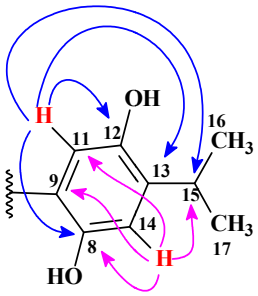
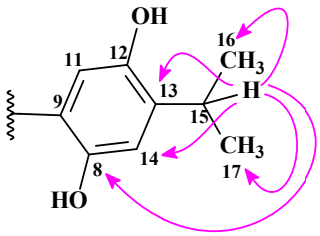
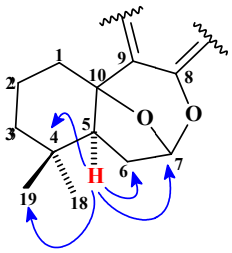


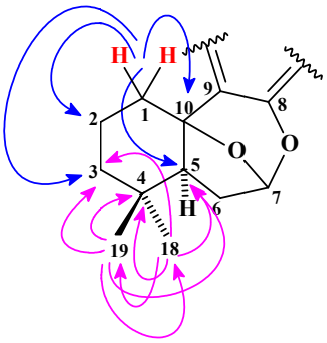
Figura 243 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-8.











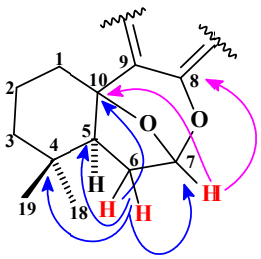
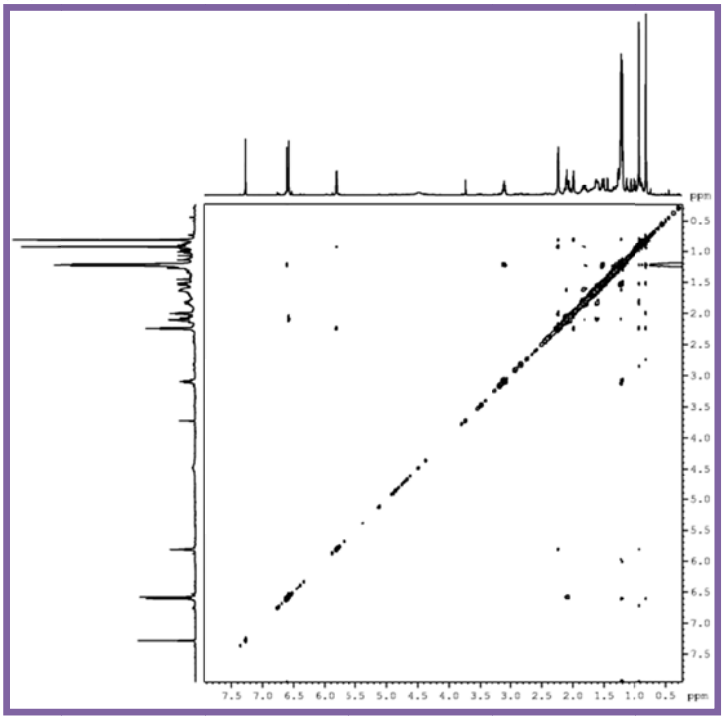
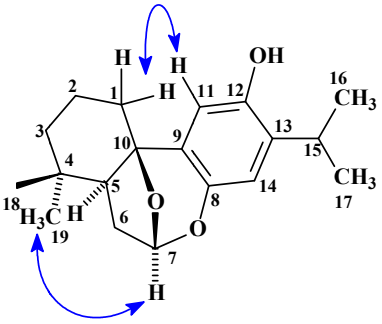


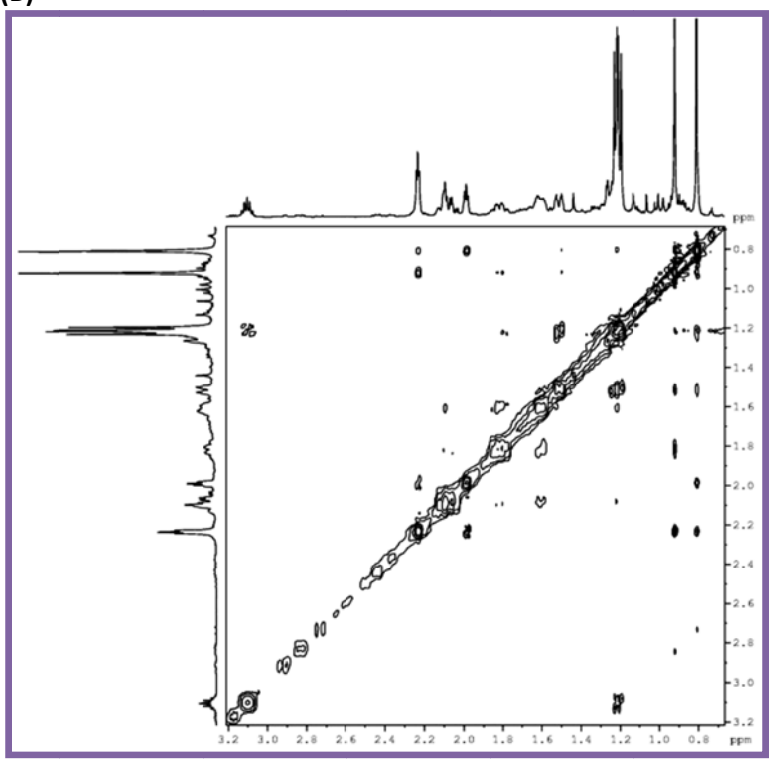
Figura 244 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY de HCH-8 (**A**) e expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$ NOESY (**B**) ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz).

(A)





(B)



2.2.9. Determinação estrutural de HCH-9

Após sucessivos tratamentos cromatográficos, incluindo CLAE, da fração hexânica (HCRE-H), obtida a partir do extrato etanólico das raízes de *H. carvalhoi* (ver experimental, item. 4.6.6.1.2., p. 367), levou a obtenção de uma resina amarelada, denominada de HCH-9.

Através da análise comparativa dos dados obtidos nos espectros de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) (Figura 246 e 247, p. 298), RMN de ^{13}C CPD e DEPT 135° (75 MHz, $CDCl_3$) (Figura 248, p. 299) de HCH-9 com os espectros de HCRE-1 (Tabela 24, p. 297), foi verificado que o composto isolado era a mesma substância anteriormente isolada de *H. crassifolia* (HCRE-1). Então HCH-9 foi identificado como sendo o ferruginol (Figura 245). Os dados de RMN de ^{13}C de HCH-9 comparados com os de HCRE-1 estão apresentados na Tabela 24, p. 297.

Figura 245 – Estrutura de HCH-9

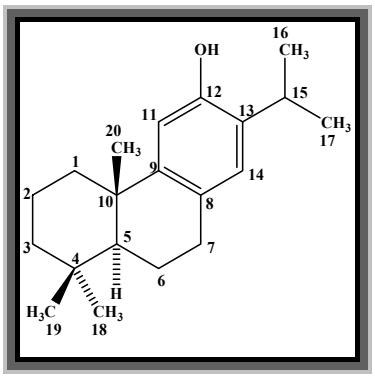


Tabela 24 – Dados de RMN de ^{13}C de HCH-9 ($CDCl_3$, 75 MHz).

	HCH-10	**HCRE-1 (75 MHz, $CDCl_3$,).**
C	δ_C	δ_C
1	39,1	39,1
2	19,5	19,6
3	41,9	42,0
4	33,7	33,7
5	50,4	50,6
6	19,5	19,5
7	29,9	30,0
8	127,5	127,5
9	148,9	148,9
10	37,7	37,8
11	111,2	111,2
12	150,9	150,9
13	131,6	131,6
14	126,8	126,9
15	27,0	27,1
16	22,8	22,8
17	22,9	23,0
18	33,5	33,5
19	21,8	21,8
20	25,0	25,0

Figura 246 – Espectro de RMN de ^{1}H de HCH-9 [300 MHz, $CDCl_3$]

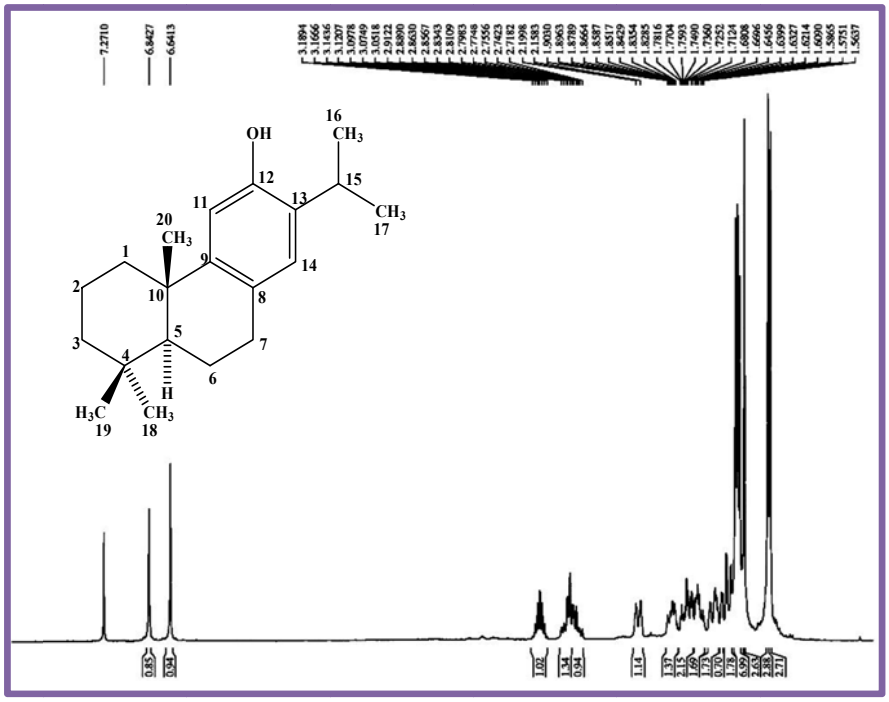


Figura 247 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H de HCH-9 [300 MHz, $CDCl_3$]

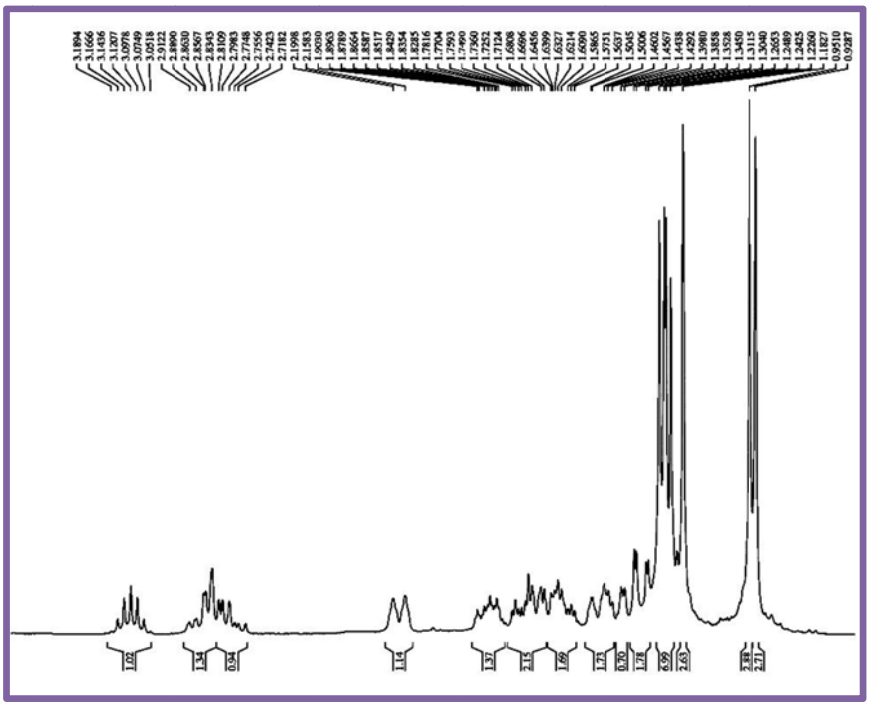
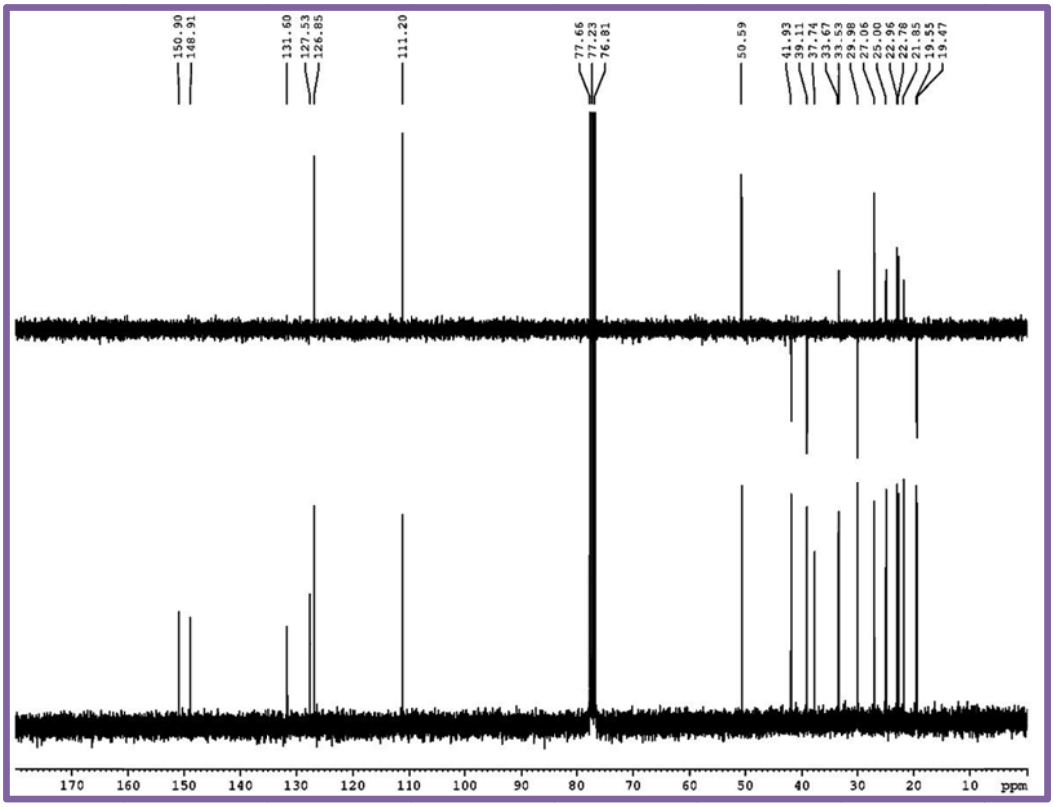


Figura 248 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD e DEPT 135° de HCH-9 [75 MHz, $CDCl_3$]



2.2.10. Determinação estrutural de HCH-10

Sucessivos tratamentos cromatográficos, incluindo CLAE da fração diclorometano (HCH-D), obtida a partir do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi* (ver experimental, item. 4.6.3.1.1., p. 355), levou a obtenção de um sólido amorfo, denominada de HCH-10, $[\alpha]_D^{20}$ -3.08° (c 0.17, $CHCl_3$).

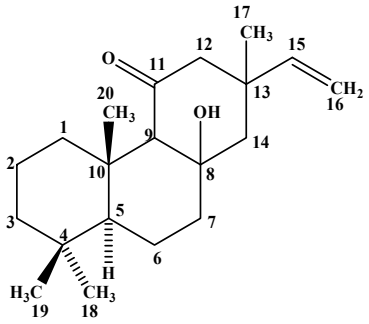
No espectro de IV-TF de HCH-10 (Figura 252, p. 304) foram observadas bandas características de grupos hidroxilas (3380 cm^{-1}), deformação axial de ligação H-Csp^3 (2927, 2867 e 2843 cm^{-1}) e deformação axial de ligação C=O (1698 cm^{-1}), característica de carbonila de cetona cíclica. Em adição, foram observadas, uma banda em 1639 cm^{-1}, característica de deformação axial de ligação C=C de olefinas, bandas de ligação C-O de álcoois em 1189 cm^{-1} e bandas de deformação angular de grupamento vinila em 910 cm^{-1}.

O espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) (Figura 253, p. 304), mostrou um duplo dupleto em δ_H 5,79 (dd, *J* 10,0; 17,3 Hz, H-15), um dupleto em 4,93 (d, *J* 10,0 Hz , H-16a) e um simpleto 4,90 (s, H-15b), os quais, pelo espectro de RMN 2D ^1H,^{13}C-HSQC (Figura 250, p. 316 e 251, p. 317), correlacionavam-se com os carbonos em δ_C 148,9 (C-15) e 109,9 (C-16), característicos de um grupamento vinila. O espectro exibiu ainda sinais de hidrogênios de carbonos metílicos em δ_H 1,36 (s, Me-20), 1,25 (s, Me-17) e 0,87 (s, Me-18/19) e outros sinais de hidrogênios de carbonos metilênicos e metínicos.

O espectro RMN de ^{13}C CPD (125 MHz, $CDCl_3$) (Figura 254, p. 305), revelou 20 sinais. O espectro RMN 2D ^1H,^{13}C-HSQC permitiu correlacionar todos os hidrogênios aos seus respectivos carbonos e também determinar o padrão de hidrogenação de cada carbono. Então foi possível visualizar, os sinais do grupamento vinila em δ_C 148,9 e 109,9, cinco carbonos não-hidrogenados, sendo um desses o sinal da carbonila de cetona em δ_C 209,7 (C-11) e outro, um carbono oxigenado em δ_C 78,3 (C-8), dois carbonos metínicos (δ_C 56,1 e 66,8), sete carbonos metilênicos (δ_C 54,4; 51,0; 43,5; 42,3; 39,1; 18,2 e 17,8) e quatro carbonos metílicos (δ_C 33,8; 25,6; 21,9 e 15,7).

De acordo com os dados analisados até o momento, foi proposto que HCH-10 tratava-se de um diterpeno do tipo pimarano, o qual foi comparado com um composto anteriormente isolado por Rao e Vijayakumar (1980).

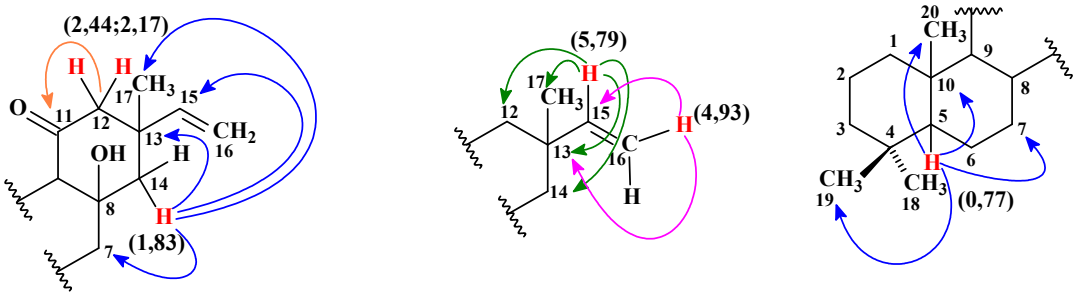
Figura 249 – Estrutura proposta para HCH-10



Para a confirmação dos grupos funcionais dispostos na estrutura do diterpeno (Figura 249), analisou-se o espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (Figura 258, 259 e 260, p. 307 e 308), onde foram evidenciadas as correlações à longa distância entre os hidrogênios em δ_H 2,44 (H-12β) e 2,17 (H-12α) com a carbonila em δ_C 209,7 (C-11) e de um dos hidrogênios do carbono metilênico em C-14 [δ_H 1,83 (H-14α)] com os carbonos em δ_C 43,5 (C-7), 41,5 (C-13), 148,9 (C-15) e 25,6 (C-17) (Figura 250). Em adição, foram observadas as correlações entre o hidrogênio em δ_H 4,93 (H-16a) com os carbonos em δ_C 41,5 (C-13) e 148,9 (C-15) e do hidrogênio em δ_H 5,79 (H-15) com os carbonos em δ_C 41,5 (C-13), 51,0 (C-14), 54,4 (C-12) e 25,6 (C-17) (Figura 250).

De acordo com as correlações mencionadas acima, foram confirmadas a posição da carbonila em C-11. Ainda foram observadas as correlações do hidrogênio em δ_H 0,77 (H-5α) com os carbonos em δ_C 43,5 (C-7), 37,0 (C-10), 21,9 (C-19) e 15,7 (C-20) (Figura 250).

Figura 250 – Subestrutura mostrando as principais correlações observadas no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC de HCH-10.



Comparando o composto isolado com o 8-hidroxi-isopimareno (BUCKWALTER *et al*., 1978), verificou-se que a carbonila estava em C-11, justificada pelo pelos valores mais desprotegidos em C-12 (δ_C 54,4 para HCH-10; δ_C 38,1 para o composto da literatura), ocasionado pelo efeito α em relação a posição da carbonila em C-11, e em C-9 ((δ_C 66,8 para HCH-10; δ_C 56,9 para o composto da literatura), devido os efeitos β, tanto em relação a posição da carbonila em C-11, quanto a posição da hidroxila em C-8, respectivamente.

A estereoquímica do grupo hidroxila foi determinada por comparação com os dados de RMN de ^{13}C relatados por Djerassi *et al*. (1976) para hidroxiesteroides, verificando que o deslocamento químico em C-8 (δ_C 78,3) característico de carbono carbinólico com uma hidroxila β-axial, estava de acordo com o observado para hidroxiesteroides (DJERASSI *et al*., 1976). Os carbonos ligados a hidroxilas β-axial tornão-se mais desprotegido em praticamente todas as posições do ciclohexano. A observação mencionada acima, não está de acordo com o observado nos diterpenos pimarenos isolados por Rao e Vijayakumar (1980), em que todos os compostos apresentaram C-8 em δ_C 58,4, mais protegido do que o observado para HCH-10 (δ_C 78,3), o qual está em acordo com o observado para os hidroxiesteroides.

A comparação dos dados de RMN de HCH-10 com aqueles obtidos por Rao e Vijayakumar (1980), (Tabela 25, p. 303) permitiu verificar que os valores de deslocamentos químicos estavam de acordo com o composto isolado, exceto para o carbono em C-8. Também foi observado que nos dados relatados por Rao e Vijayakumar (1980), ocorreu uma possível troca entre os deslocamentos químicos de C-10 e C-13. Então, HCH-10 foi identificado como sendo o diterpeno pimareno 11-cetosandaracopimar-15-en-8β-ol.

Figura 251 – Estrutura de HCH-10

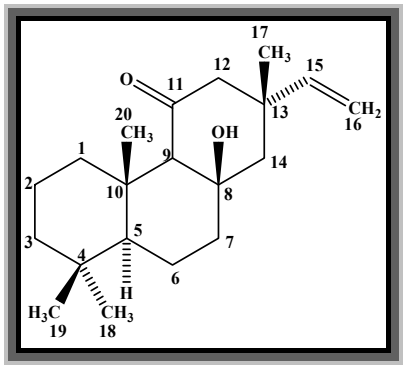


Tabela 25 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-10

	HSQC		HMBC	Rao e Vijayakuma (1980) (68 MHz, $CDCl_3$)
C	δ_C	δ_H **(mult.,*J*, H)**	$^{2}J_{CH}$, $^{3}J_{CH}$	δ_C
1*α* 1*β*	39,1	0,77 (m, 1H); 2,24 (dl, 12,7 Hz, 1H)	H-9; H-20	39,2
2*α* 2*β*	17,8	1,57 (sobreposto, 2H)	-	17,8
3*α* 3*β*	42,3	1,14 (m, 1H); 1,41 (m, 1H)	H-18/19	42,2
4	33,5	-	-	33,4
5*α*	56,1	0,77 (m, 1H)	-	56,2
6*α* 6*β*	18,2	1,68 (m, 1H); 1,41 (m,1H)	-	18,2
7*α* 7*β*	43,5	1,57 (m, 1H); 1,83 (m, 1H)	H-14; H-5	43,5
8	78,3	-	-	58,4
9*α*	66,8	2,17 (m, 1H)	-	66,8
10	37,0	-	H-9; H-5/1; H-2; H-20	41,2
11	209,7	-	H-12	209,2
12*α* 12*β*	54,4	2,17 (d, 12,5 Hz, 1H); 2,44 (d, 12,5 Hz,1H)	H-15	54,3
13	41,5	-	H-15; H-16; H-12; H-14; H-17	37,1
14*α* 14*β*	51,0	1,68 (m, 1H); 1,83 (m, 1H)	H-15; H-12; H-17; H-6	51,2
15	148,9	5,79 (dd, 10,0, 17,3 Hz,1H)	H-16; H-12; H-14; H-17	148,9
16a 16b	109,9	4,93 (d, 10,0 Hz, 1H); 4,90 (s, 1H)	-	109,8
17	25,6	1,25 (s, 3H)	H-15; H-12; H-14	25,7
18	33,8	0,87 (s, 3H)	-	33,6
19	21,9	0,87 (s, 3H)	H-3; H-5; H-18	21,8
20	15,7	1,36 (s, 3H)	H-1; H-5	15,6

Figura 252 – Espectro de IV-TF de HCH-10

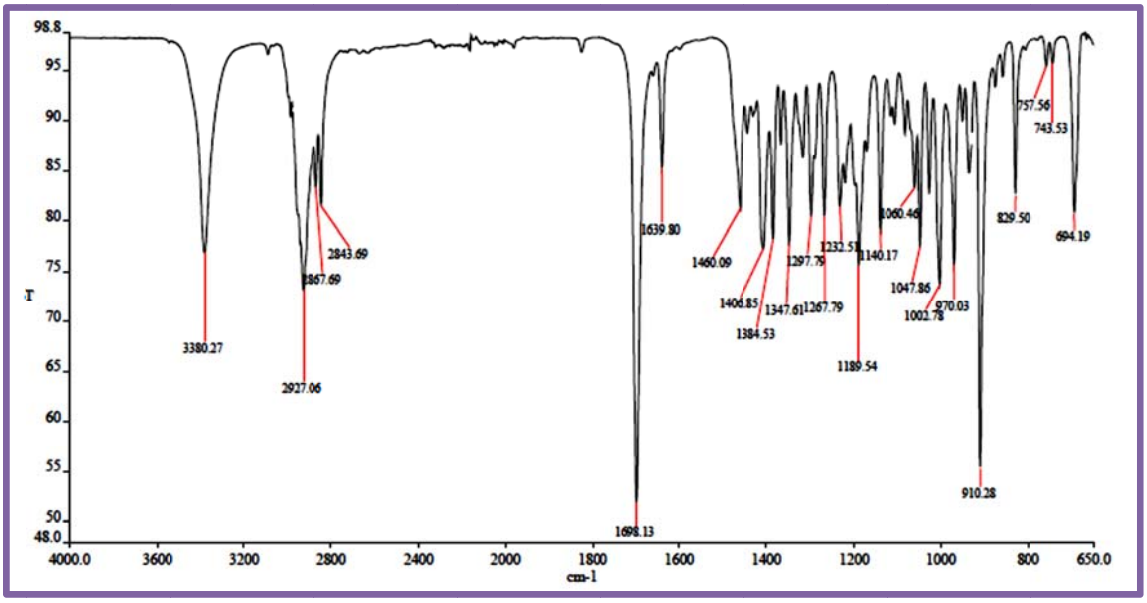
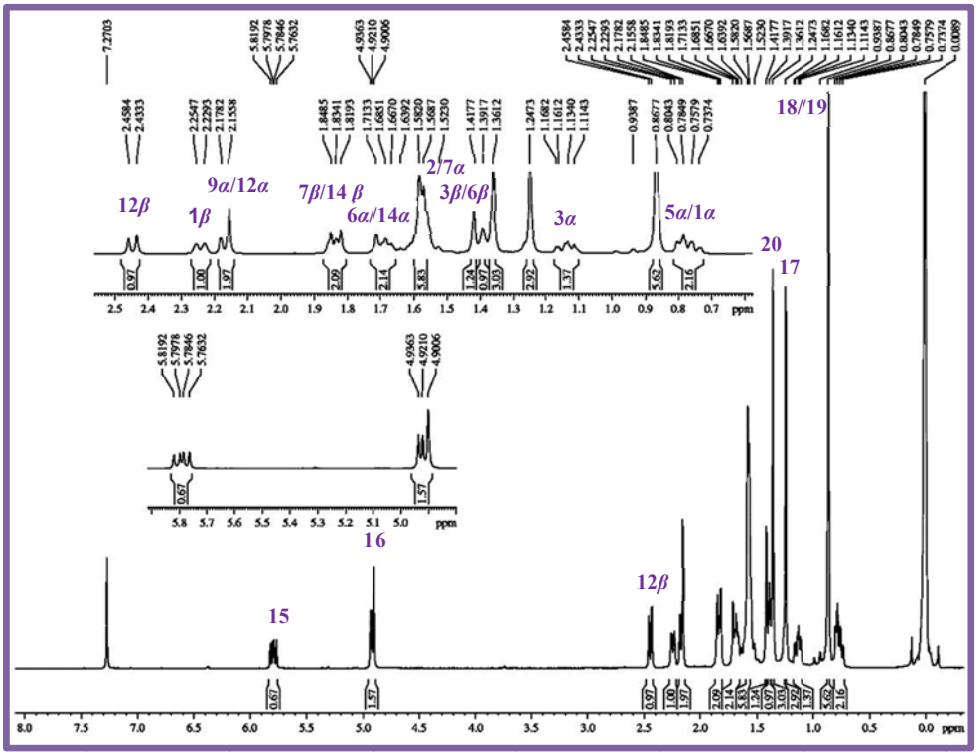


Figura 253 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz) de HCH-10.



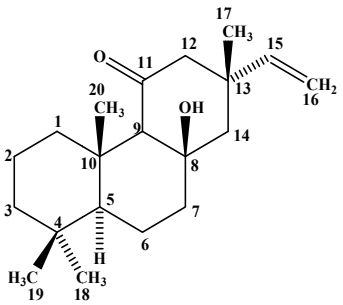


Figura 254 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD ($CDCl_3$, 125 MHz) de HCH-10.

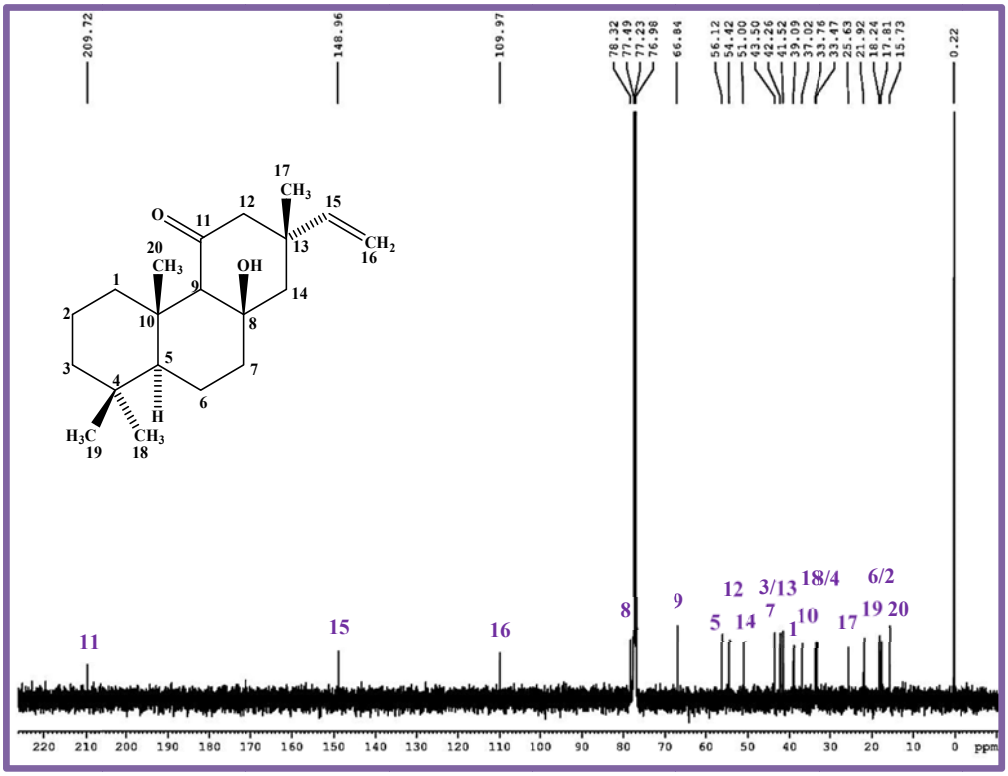


Figura 255 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-10.

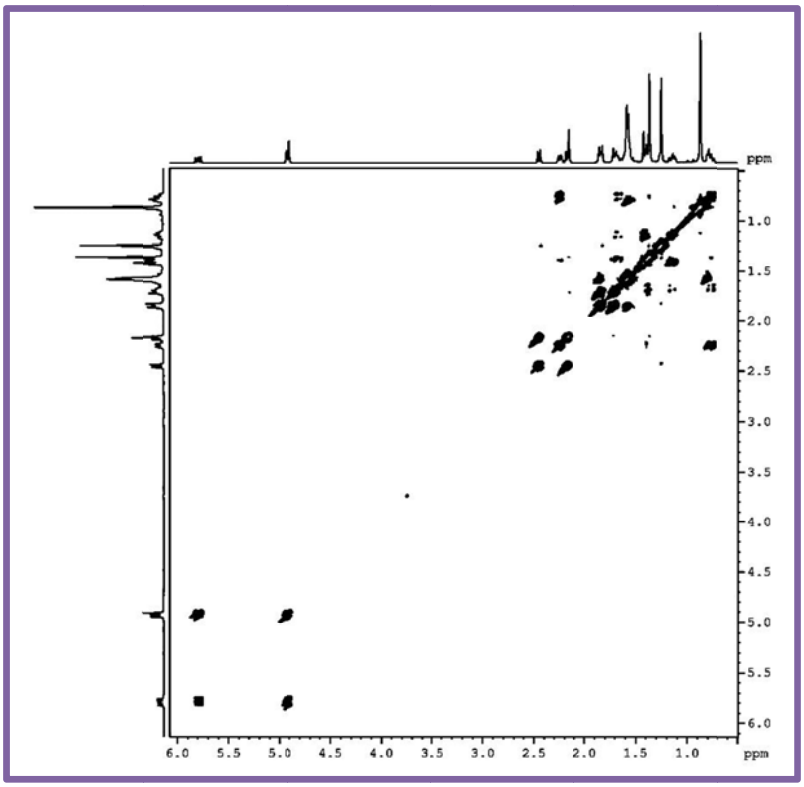


Figura 256 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-10.

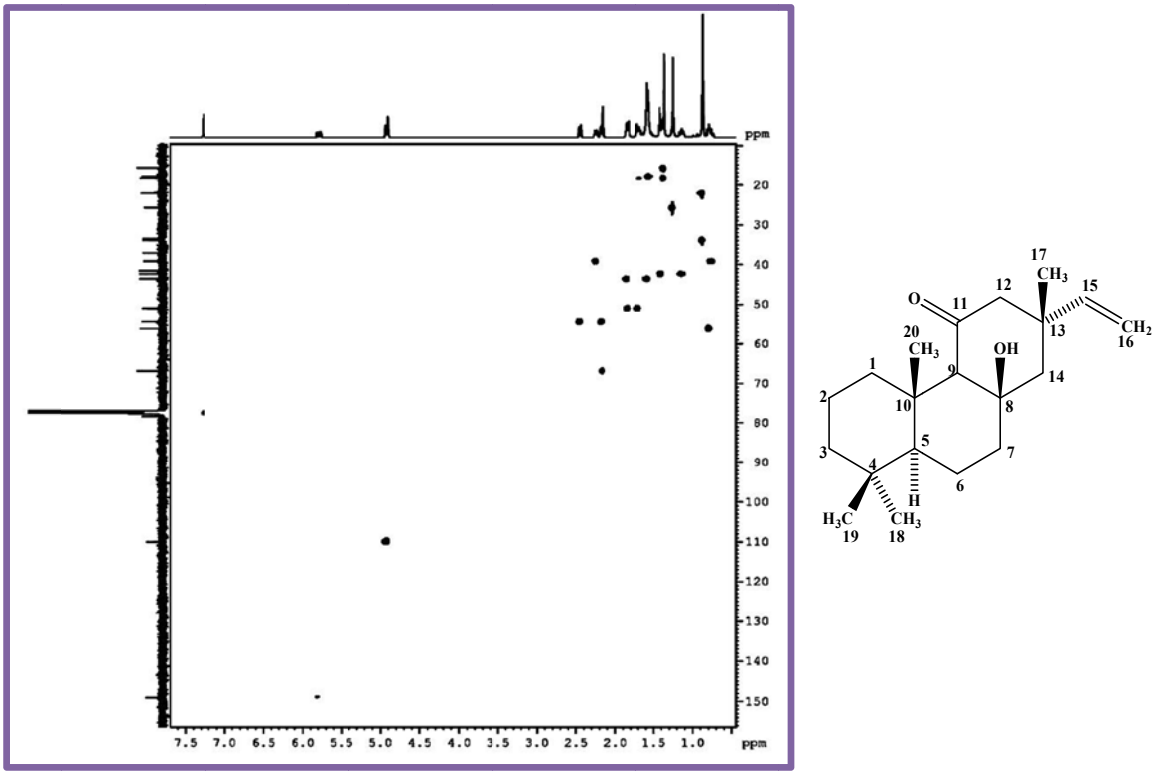


Figura 257 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-10.

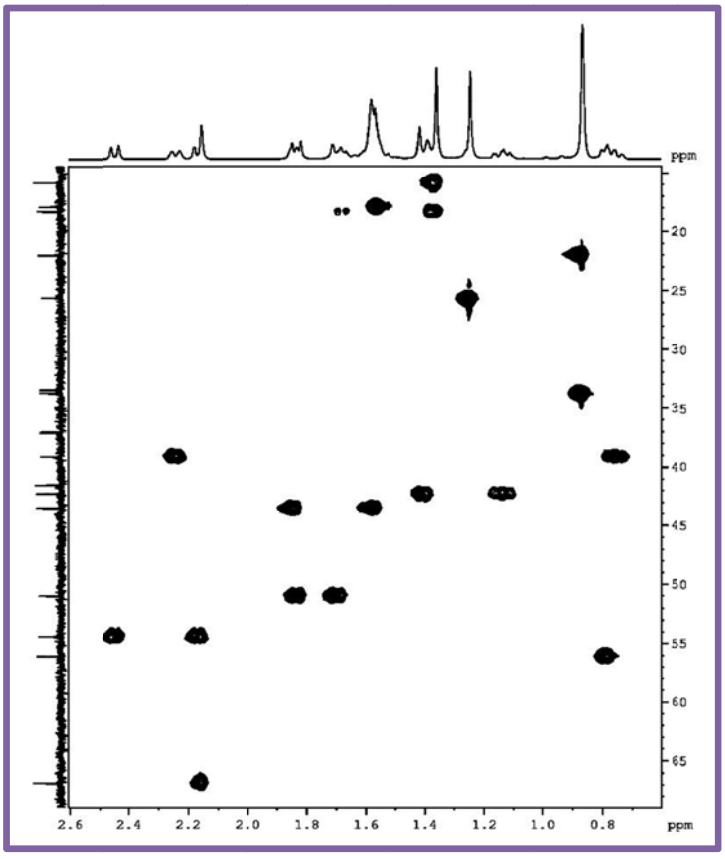


Figura 258 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-10.

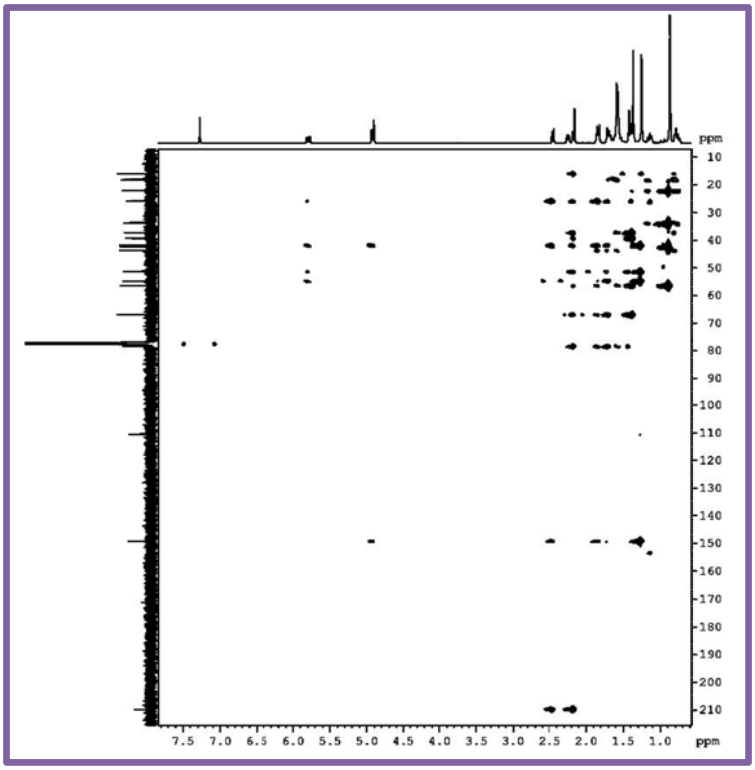


Figura 259 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-10.

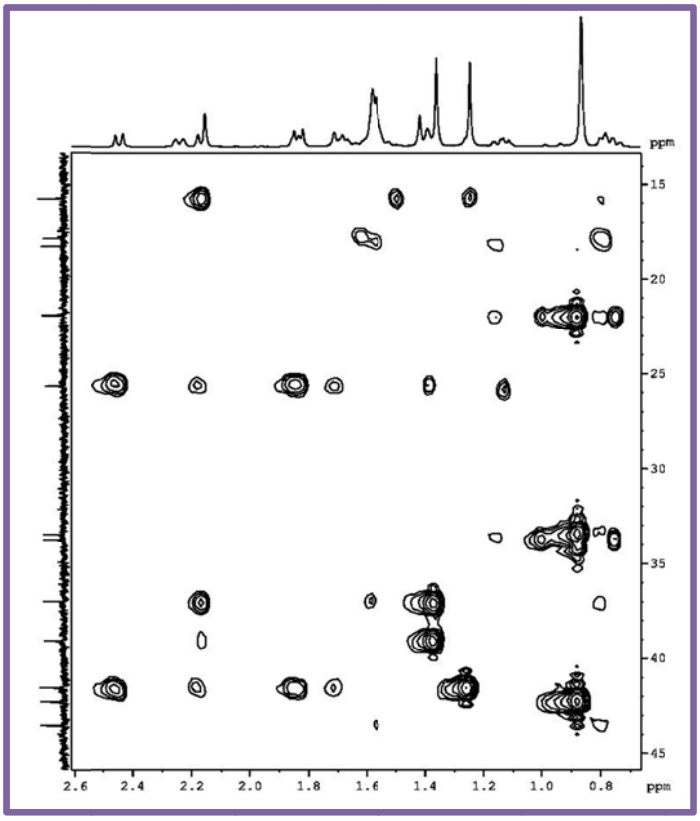
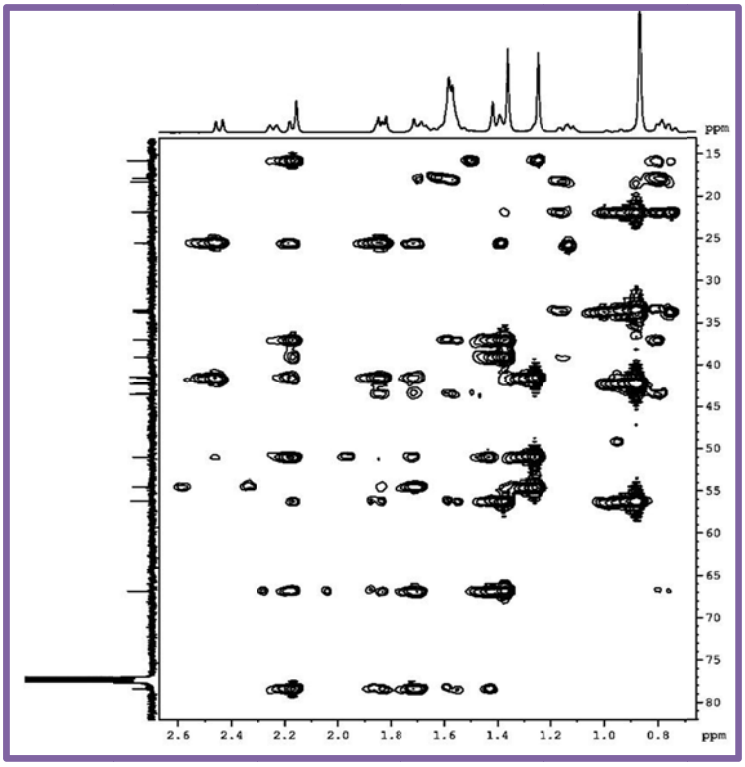
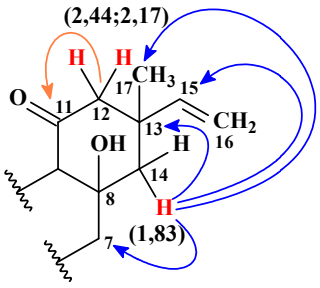
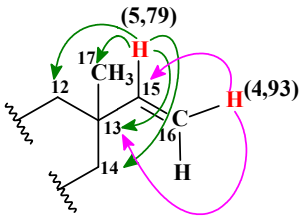
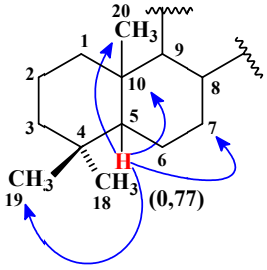


Figura 260 – Expansão do espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-10.









2.3. Determinação estrutural de um composto de origem biossintética mista isolado de *H. carvalhoi*

2.3.1. Determinação estrutural de HCH-11

Sucessivos tratamentos cromatográficos, incluindo CLAE, da fração diclorometano (HCH-D), obtida a partir do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi* (ver experimental, item. 4.6.3.3., p. 358), levou a obtenção de uma resina alaranjada, denominada de HCH-11, $[\alpha]_D^{20}$ - 65,79º (c 0,16, $CHCl_3$).

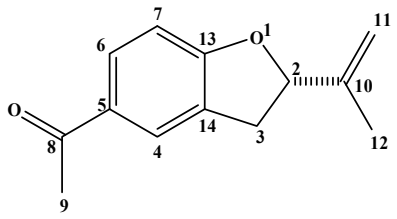
O espectro de massa de alta resolução (EMAR-APCI) (Figura 266, p. 314) forneceu o pico da molécula cationizada em *m/z* 381,1342 $[M+Na]^+$ (calc. para $C_{20}H_{22}NaO_6$ *m/z* 381,1314), permitindo propor a fórmula molecular $C_{20}H_{22}O_6$. Desta forma, foi possível atribuir para HCH-11 um IDH igual a dez.

O espectro de RMN de ^{13}C CPD e DEPT 135º (75 MHz, $CDCl_3$) (Figura 268, p. 315), apresentou 20 sinais, sendo oito carbonos sp^2 não hidrogenados, quatro carbonos sp^2 hidrogenados, dois carbonos oximetínicos em δ_C 91,6 (C-2) e 77,5 (C-3), um carbono oximetilênico em δ_C 63,1 (C-4') e quatro carbonos metílicos. Dos oito carbonos sp^2 não hidrogenados, um é de carbonila de cetona conjugada com o anel benênico em δ_C 196,5 (C-8) e outros dois são de carbonila de éster α,β-insaturado em δ_C 166,5 (C-1') e 170,9 (C-1'').

O espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) (Figura 267, p. 314), mostrou um dupleto em δ_H 8,06 (d, *J* 2,0 Hz, H-4), um duplo dupleto em δ_H 8,01 (dd, *J* 2,0; 8,5 Hz, H-6) e um outro dupleto em δ_H 6,97 (d, *J* 8,5 Hz, H-7), todos sinais característicos de anel benzênico 1,2,4-tri-substituído, em um sistema ABX. Foram observados também dois hidrogênios acoplando entre si, em δ_H 6,21 (d, *J* 2,6 Hz, H-3) e em δ_H 5,15 (d, *J* 2,6 Hz, H-2), característicos de hidrogênios vicinais de um anel dihidrofurano. Em adição, foram observados quatro simpletos, sendo os hidrogênios em δ_H 2,57 (s, Me-9) e 2,08 (s, Me-2''), característicos de metil cetonas, e os hidrogênios em δ_H 1,93 (Me-5') e 1,77 (Me-12), carscterísticos de metilas ligadas a duplas ligações.

No espectro de RMN 2D ^1H,^{13}C-HSQC (Figura 270, p. 316), foi possível correlacionar todos os hidrogênios aos seus respectivos carbonos. Então, de acordo com o disposto até momento, foi proposta uma estrutura derivada da tremetona, isolada anteriormente de espécies de *Senecio* (Figura 261, p. 310) (BOHLMANN *et al*., 1977).

Figura 261 – Estrutura da 6-hidroxitremetona



No espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (Figura 271, p. 316), foram observadas as correlações à longa distância ($^{2}J_{CH}$ e $^{3}J_{CH}$) do hidrogênio em δ_H 6,97 (H-7) com os carbonos em δ_C 131,8 (C-5) e 125,0 (C-14), do hidrogênio em δ_H 8,01 (H-6) com os carbonos em δ_C 128,4 (C-4), 165,1 (C-13) e 196,5 (C-8) e do hidrogênio em δ_H 8,06 (H-4) com os carbonos em δ_C 165,1 (C-13), 133,2 (C-6) e 196,5 (C-8). Todos os hidrogênios do anel benzênico mostraram correlações que possibilitaram a confirmação da posição do grupamento acila (Figura 263, p. 311). As correlações dos hidrogênios do anel di-hidrofurano também foram observadas. O hidrogênio em δ_H 5,15 (H-2) correlacionou-se com o carbono em δ_C 165,1 (C-13) (Figura 263, p. 311). Em adição, foram observadas as correlações do hidrogênio em δ_H 6,21 (H-3) com os carbonos em δ_C 125,0 (C-14), 165,1 (C-13) e 140,2 (C-10) e dos hidrogênios em δ_H 5,10 e 4,98 (H-11) com o carbono em δ_C 140,2 (C-10) (Figura 263, p. 311). As correlações mencionadas acima confirmaram a presença do núcleo da tremetona. Por último foi possível verificar as correlações entre os hidrogênios da metila em δ_H 1,93 (Me-5') com os carbonos em δ_C 166,5 (C-1'), 128,5 (C-2') e 140,2 (C-3') e da metila em δ_H 2,08 (Me-2'') com o carbono em δ_C 170,9 (C-1''), verificando a existência na molécula de um éster derivado do ácido 4-acetoxi-angelico (Figura 262), relatado de acordo com Bohlmann *et al* (1980). O derivado éster foi posicionado em C-3, através da correlação observada no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC (Figura 271, p. 316), entre o hidrogênio em δ_H 6,21 (H-3) com o carbono em δ_C 166,5 (C-1') (Figura 263, p. 311).

Figura 262 – Estrutura do ácido 4-acetoxi-angelico

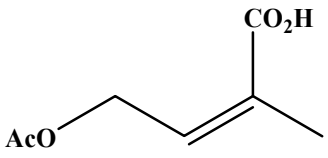
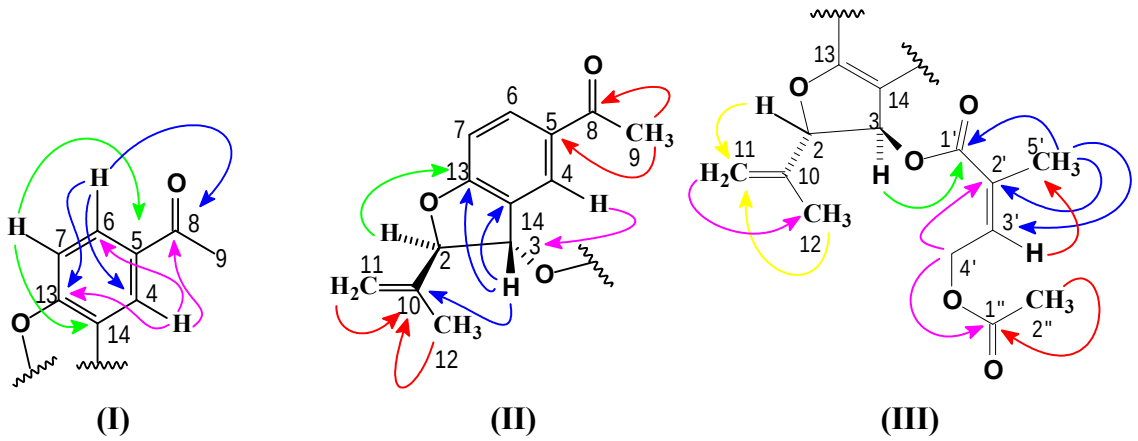


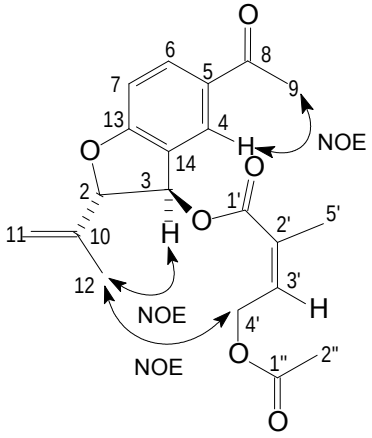
Figura 263 – Subestruturas I, II e III de HCH-11, mostrando as correlações de acordo com o espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC.



(I) **(II)** **(III)**

A configuração *trans* em C-2 e C-3 foi atribuída pela pequena constante de acoplamento ($J_{2,3}$ = 2,6) e confirmada no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY (Figura 272, p. 317), onde foi observado o acoplamento dipolar entre o H-3 e o H-12 (Figura 264). Além deste, foram observados também os acoplamentos dipolares entre o H-12 e o H-4' e entre o H-4 e o H-9.

Figura 264 – Estrutura mostrando (setas duplas) os principais acoplamentos dipolares observados no espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY de HCH-11.



A análise detalhada de todos os dados discutidos acima possibilitou identificar este composto como sendo um composto de biossíntese mista, o qual é um derivado da euparina (BOLHMANN *et al.*, 1980), denominado de 3*β*-[4'-acetoxiangeloiloxi]-tremetona (Figura 265, p. 312), isolado anteriormente de *Morithamnus crassus* (BOLHMANN *et al.*, 1980), mas inédito na família Lamiaceae.

Figura 265 – Estrutura de HCH-11

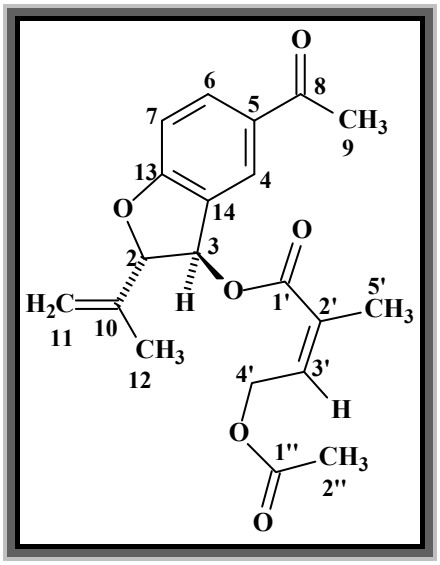


Tabela 26 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-11.

	HSQC		HMBC		Bolhmann *et al.* (1980) (270 MHz, $CDCl_3$)
C	δ_C	δ_H **(mult., *J*, H)**	$^{2}J_{CH}$	$^{3}J_{CH}$	δ_H
2	91,6	5,15 (d, 2,6 Hz, 1H)	-	2H-11; 3H-12	5,15 (dl)
3	77,5	6,21 (d, 2,6 Hz, 1H)	H-2	H-4	6,02 (d)
4	128,4	8,06 (d, 2,0 Hz, 1H)	-	H-6	8,06 (d)
5	131,8	-	-	H-7; 3H-9	-
6	133,2	8,01 (dd, 2,0, 8,5 Hz, 1H)	-	H-4	8,02 (d)
7	110,4	6,97 (d, 8,5 Hz, 1H)	-	-	6,98 (d)
8	196,5	-	3H-9	H-4; H-6	-
9	26,7	2,57 (s, 3H)	-	-	2,56 (s)
10	140,2	-	2H-11; 3H12	H-3	-
11	114,3	5,10 (s, 1H), 4,98 (s, 1H)	-	H-2; 3H-12	5,10 (sl); 4,99 (sl)
12	17,9	1,77 (sl, 3H)	-	2H-11	1,77 (sl)
13	165,1	-	H-7	H-4; H-6; H-3; H-2	-
14	125,0	-	H-3	H-7	-
1'	166,5	-	-	H-3; 3H-5'	-
2'	128,5	-	3H-5'	H-4'	-
3'	140,2	6,08 (m, 1H)	-	3H-5'	6,08 (tq)
4'	63,1	5,02 (m, 2H)	-	-	5,02 (dq)
5'	19,9	1,93 (sl, 3H)	-	H-3'	1,92 (dt)
1''	170,9	-	3H-2''	2H-4'	-
2''	21,1	2,08 (s, 3H)	-	-	2,08 (s)

Figura 266 – Espectro de EMAR-ESI (modo positivo) de HCH-11.

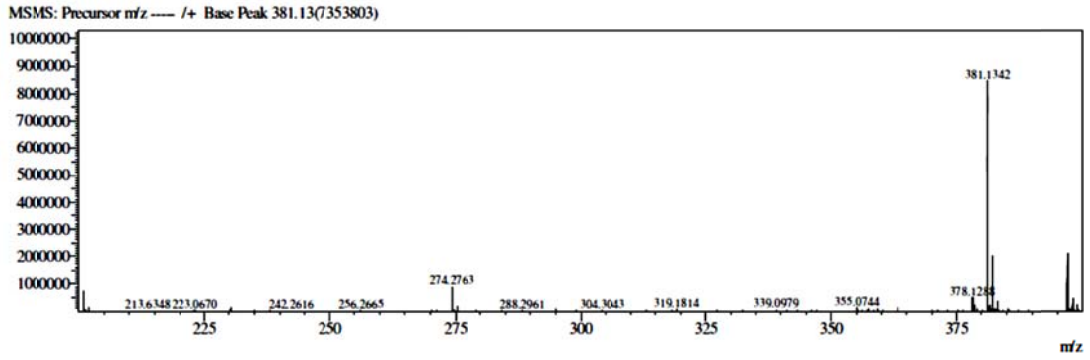


Figura 267 – Espectro de RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) de HCH-11.

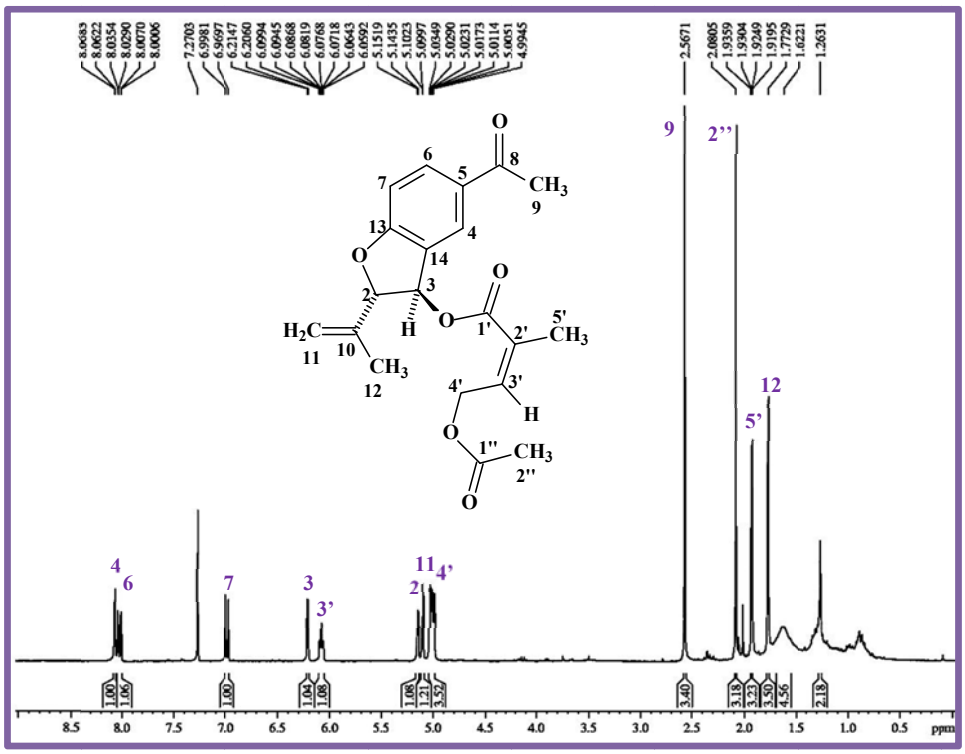


Figura 268 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD (**A**) e DEPT 135° (**B**) ($CDCl_3$, 75 MHz) de HCH-11.

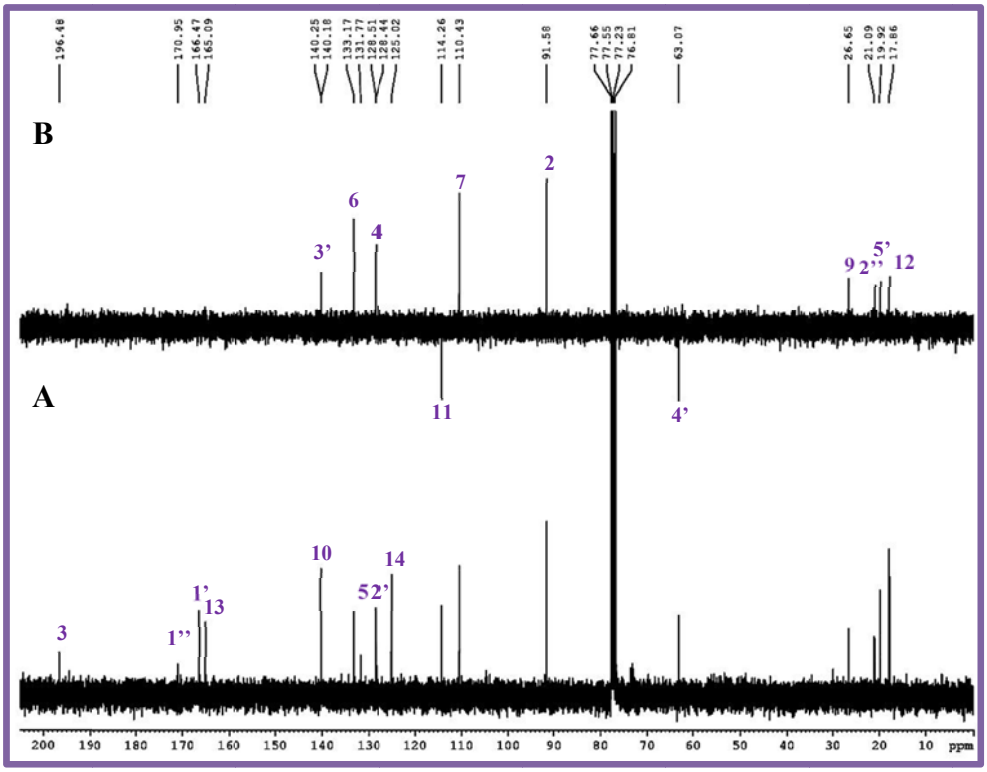


Figura 269 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-COSY ($CDCl_3$, 300 x 300 MHz) de HCH-11.

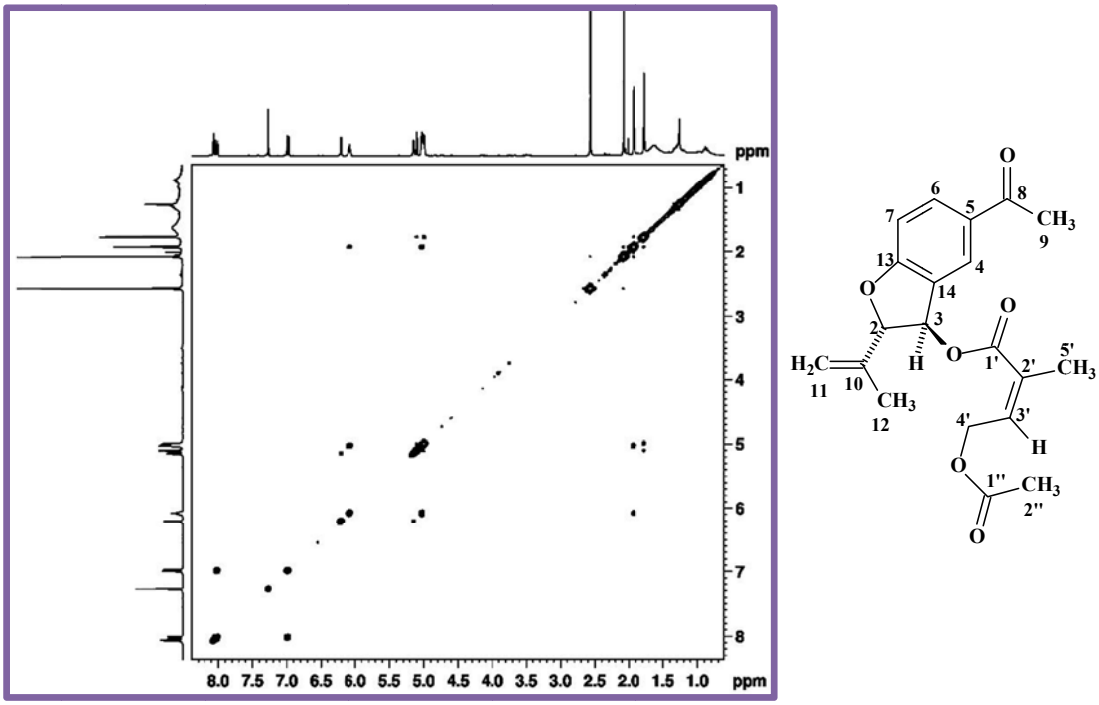


Figura 270 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCH-11.

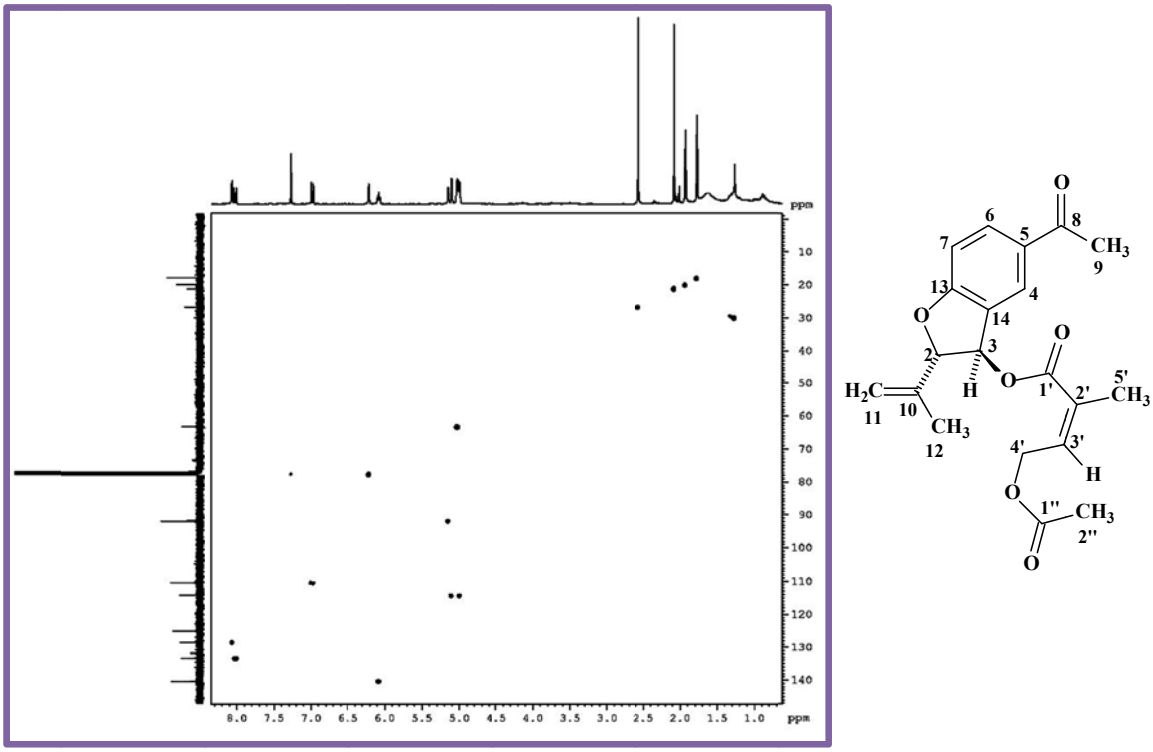


Figura 271 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HMBC ($CDCl_3$, 500 x 125 MHz) de HCH-11.

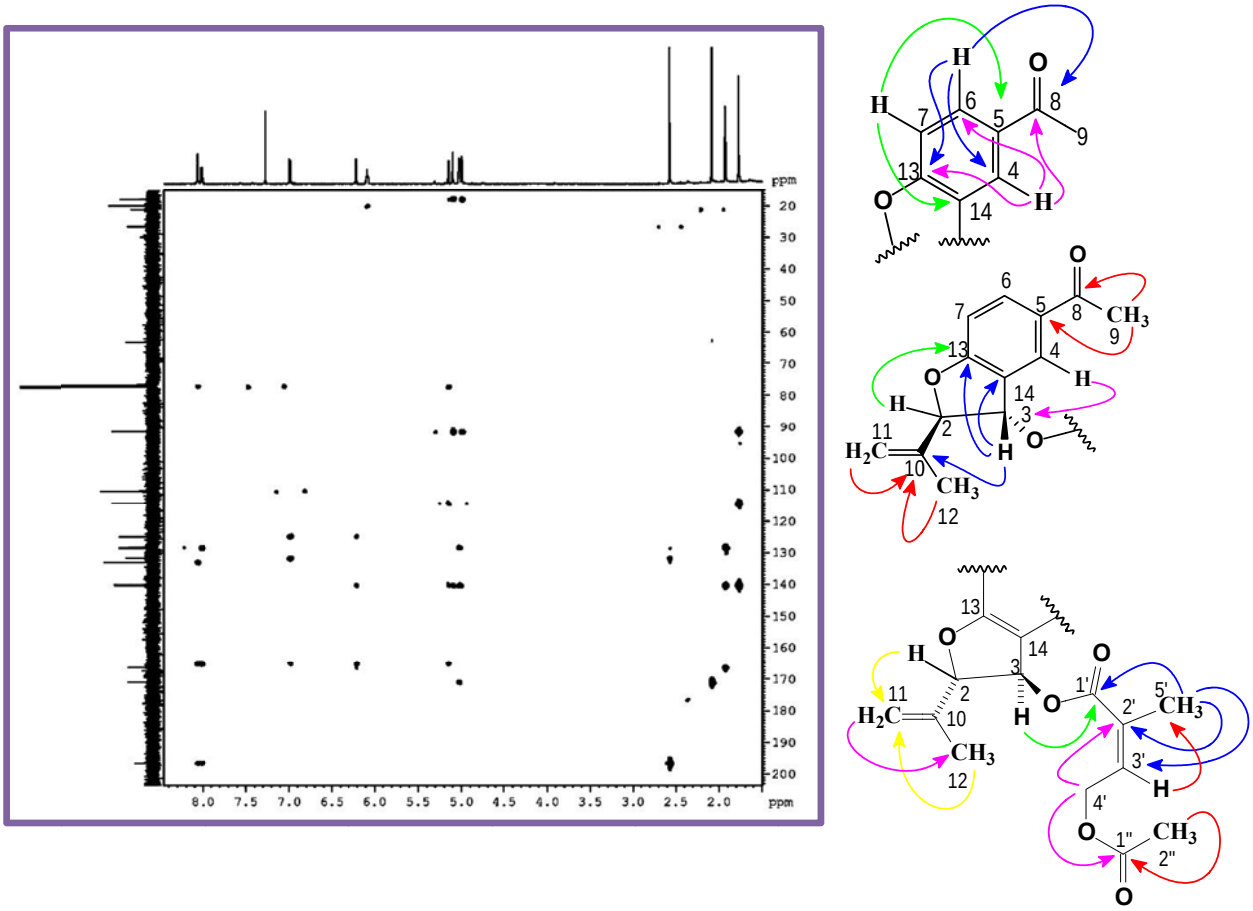
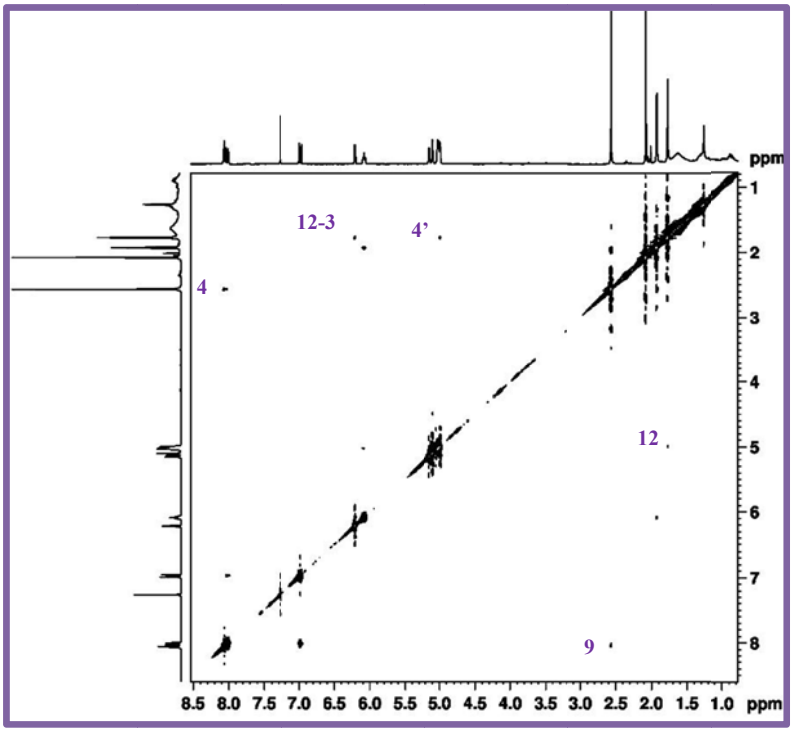
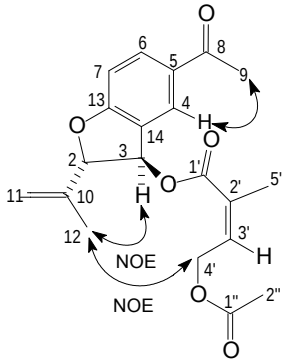


Figura 272 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{1}H$-NOESY ($CDCl_3$, 500 x 500 MHz) de HCH-11.





2.5. Determinação estrutural do triterpeno isolado das raízes de *H. crassifolia* e *H. carvalhoi*

2.5.1. Determinação estrutural de HCRE-10 e HCH-12 (ácido betulínico)

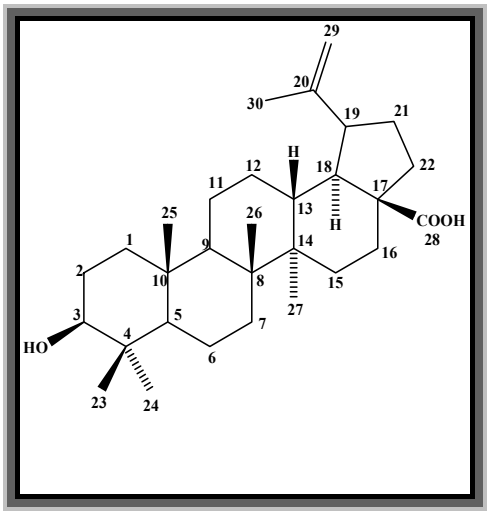
O tratamento cromatográfico das frações diclorometano/acetato de etila (HCrRE-D/A), obtida a partir do extrato etanólico das raízes de *H. crassifolia* (ver experimental, item. 4.5.5., p. 350) e do extrato hexânico de *H. carvalhoi* (ver experimental, item. 4.6.5.1., p. 363) possibilitou o isolamento de um sólido branco amorfo, denominado de HCRE-10 (HCRE-10 e HCH-12), p.f. = 290-292 °C.

O espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, Pyr-d_5) (Figura 275 e 276, p. 321 e 322) mostrou dois simpletos largos na região de hidrogênios olefínicos sendo estes em δ_H 4,97 (sl, H-29a) e 4,80 (sl, H-29b). Estes simpletos foram correlacionados com o carbono metilênico em δ_C 110,3 (C-29) no espectro de RMN 2D ^{1}H,^{13}C-HSQC (Figura 280 e 281, p. 324) e foi assinalado como o metilênico olefínico terminal na estrutura. Foram observados também no espectro de RMN de ^{1}H seis simpletos em δ_H 1,82 (s, Me-30), 1,25 (s, Me-23), 1,10 (s, Me-27), 1,08 (s, Me-25), 1,04 (s, Me-26) e 0,85 (s, Me-24), os quais foram atribuídos aos hidrogênios de seis grupos metilas. E ainda foi obsevado um hidrogênio de carbono oximetínico em δ_H 3,53 (m, H-3). Os demais sinais foram atribuídos a hidrogênios de carbonos metínicos e metilênicos.

Através da análise comparativa do espectro de RMN de ^{13}C CPD (75 MHz, Pyr-d_5) (Figura 277 e 278, p. 322 e 323) e DEPT 135° (Figura 279, p. 323), foi possível observar vinte e nove sinais, sendo seis carbonos metílicos, doze carbonos metilênicos, cinco carbonos metínicos e sete carbonos não hidrogenados. Dos doze carbonos metilênicos, o em δ_C 110,4 (C-29) é pertencente à dupla terminal, juntamente com o em δ_C 151,8 (C-20). Foram observados também uma carbonila em δ_C 179,4 (C-28), característica de ácido carboxílico e um carbono oximetínico em δ_C 78,6 (C-3).

Então, de acordo com os dados acima, a estrutura foi identicada como sendo um triterpeno do tipo lupano, conhecido como ácido betulínico (ácido 3β-hidroxi-lup-20(29)-en-28-óico) (Figura 273, p. 319). Este composto foi isolado de várias frações do extrato etanólico de *H. crassifólia* e também foi isolado do extrato hexânico de *H. carvalhoi*, em concordância com a quimiotaxonomia do genêro *Hyptis*, este composto já foi isolado de várias plantas deste gênero.

Figura 273 – Estrutura do ácido betulínico



O ácido betulínico apresenta atividades farmacológicas importantes, por exemplo de acordo com Fujioka *et al*. (1994) e Evers *et al*. (1996) associaram a este composto uma ação anti-HIV, sendo um potente inibidor da replicação viral. Pisha *et al*. (1995) descreveram a atividade do ácido betulínico como inibidor seletivo do melanoma humano, através de indução da apoptose; posteriormente foi demonstrado que tal ação se devia à inibição da aminopeptidase N (MELZIG e BORMANN, 1998). Posteriormente, comprovou-se que o ácido betulínico atua num amplo espectro de células tumorais tais como, neuroblastoma, tumores cerebrais e leucemia (SCHIMIDT *et al*., 1997; FULDA *et al*.,1997; FERNANDES *et al*., 2003; HATA *et al*., 2003; YOGEESWARI e SRIRAM, 2005). Possui ainda atividade frente ao *Plasmodium falciparum*, vetor causador da malária, sendo eficiente no tratamento desta doença (BRINGMANN *et al*.,1997).

Tabela 27 – Dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C (Pyr-d_5, 300 x 75 MHz) de HCRE-10.

	HCRE-10		David *et al*. (2006)
	HSQC		
C	**δ_C**	**δ_H [mult., *J* (Hz), n° H]**	**δ_C**
1	39,6	1,69 (dl, 13,0 Hz, 1H); 1,04 (sobreposto, 1H)	39,5
2	28,6	1,88 (m, 2H)	28,1
3	78,5	3,53 (m, 1H)	78,6
4	39,8	-	38,1
5	56,2	0,85 (sobreposto, 1H)	56,2
6	19,1	1,58 (m, 1H); 1,42 (m, 1H)	19,0
7	35,2	1,42 (m, 2H)	35,1
8	41,4	-	39,9
9	51,3	1,42 (m, 1H)	51,2
10	37,8	-	38,0
11	21,5	1,42 (m, 1H); 1,19 (sobreposto, 1H)	21,4
12	26,4	1,95 (m, 1H); 1,19 (sobreposto, 1H)	26,4
13	38,9	1,04 (sobreposto, 1H)	38,9
14	43,2	-	43,4
15	31,5	2,26 (m, 1H); 1,58 (m, 1H)	30,5
16	33,2	1,58 (m, 2H)	33,1
17	56,9	-	57,2
18	48,1	3,62 (m, 1H)	50,0
19	50,1	1,79 (s, 1H)	48,0
20	151,6	-	151,8
21	30,6	1,89 (m, 1H); 1,25 (sobreposto, 1H)	31,4
22	37,9	2,26 (m, 1H); 1,58 (m, 1H)	37,8
23	29,0	1,25 (s, 3H)	28,9
24	16,7	1,04 (s, 3H)	16,8
25	16,8	0,85 (s, 3H)	16,7
26	16,8	1,08 (s, 3H)	16,6
27	15,2	1,10 (s, 3H)	15,2
28	179,2	-	179,7
29a 29b	110,3	4,97 (sl, 1H); 4,80 (sl, 1H)	110,3
30	19,8	1,82 (s, 3H)	19,8
OH		5,71 (s, 1H)	

Figura 274 – Espectro de IV-TF de HCRE-10

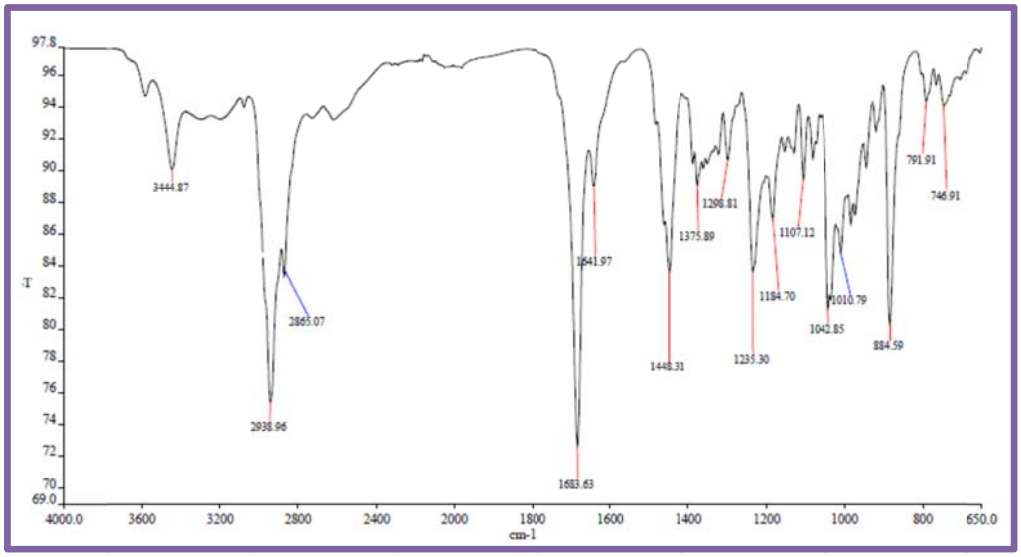


Figura 275 – Espectro de RMN de ^{1}H (Pyr-d_5, 300 MHz) de HCRE-10.

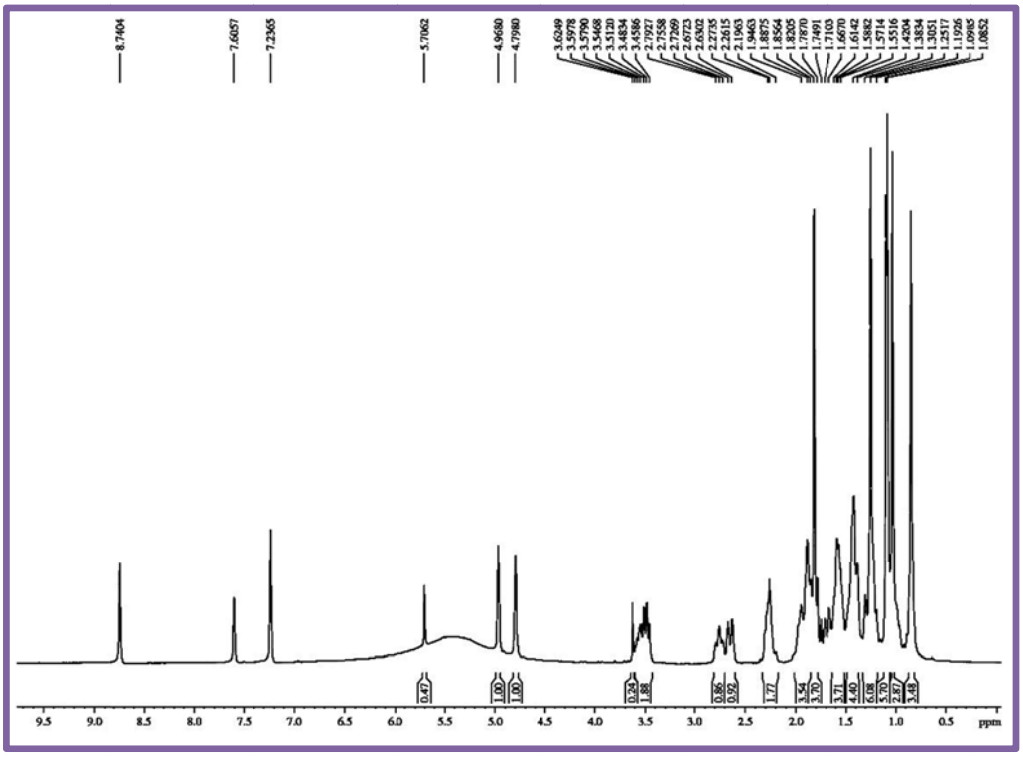


Figura 276 – Expansão do espectro de RMN de ^{1}H (Pyr-d_5, 300 MHz) de HCRE-10.

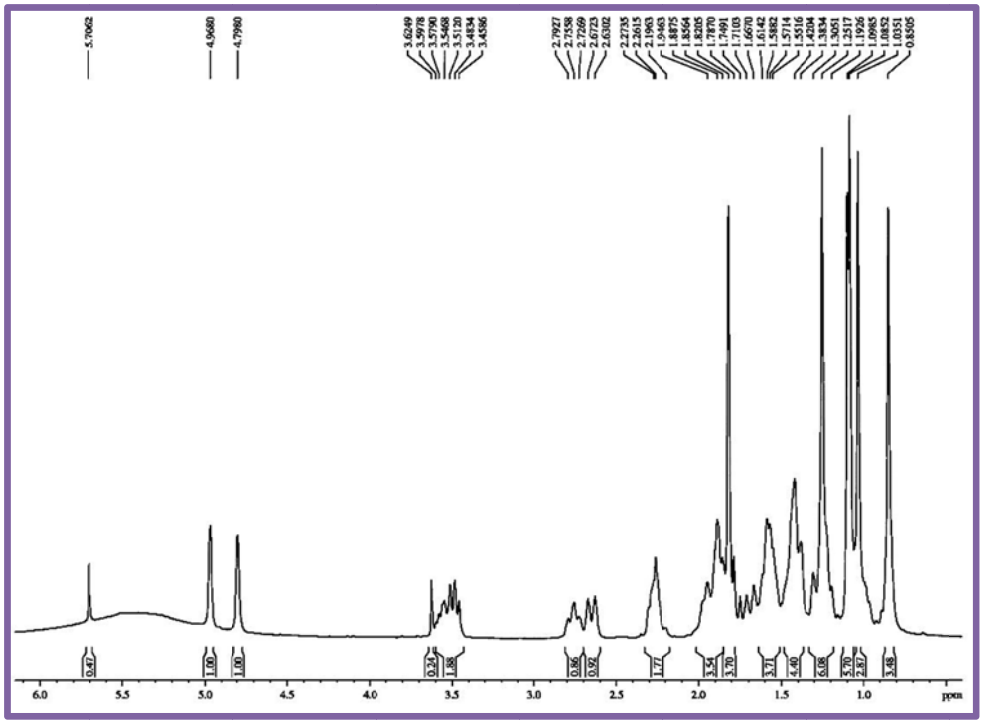


Figura 277 – Espectro de RMN de ^{13}C CPD (Pyr-d_5, 75 MHz) de HCRE-10.

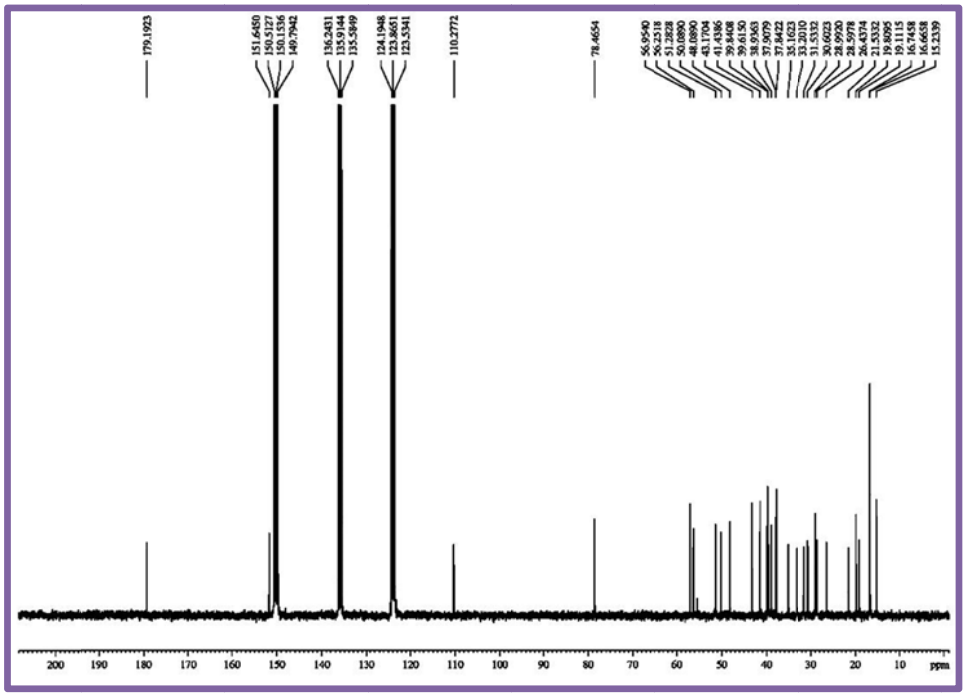


Figura 278 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C CPD (Pyr-d_5, 75 MHz) de HCRE-10.

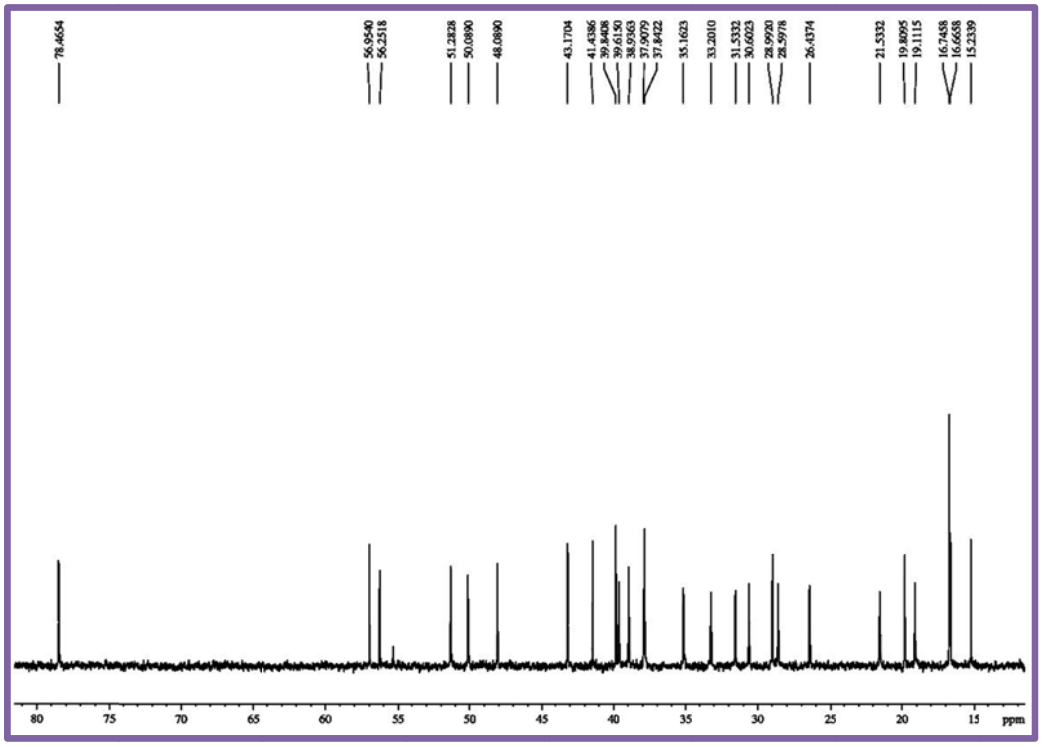


Figura 279 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135° (Pyr-d_5, 75 MHz) de HCRE-10.

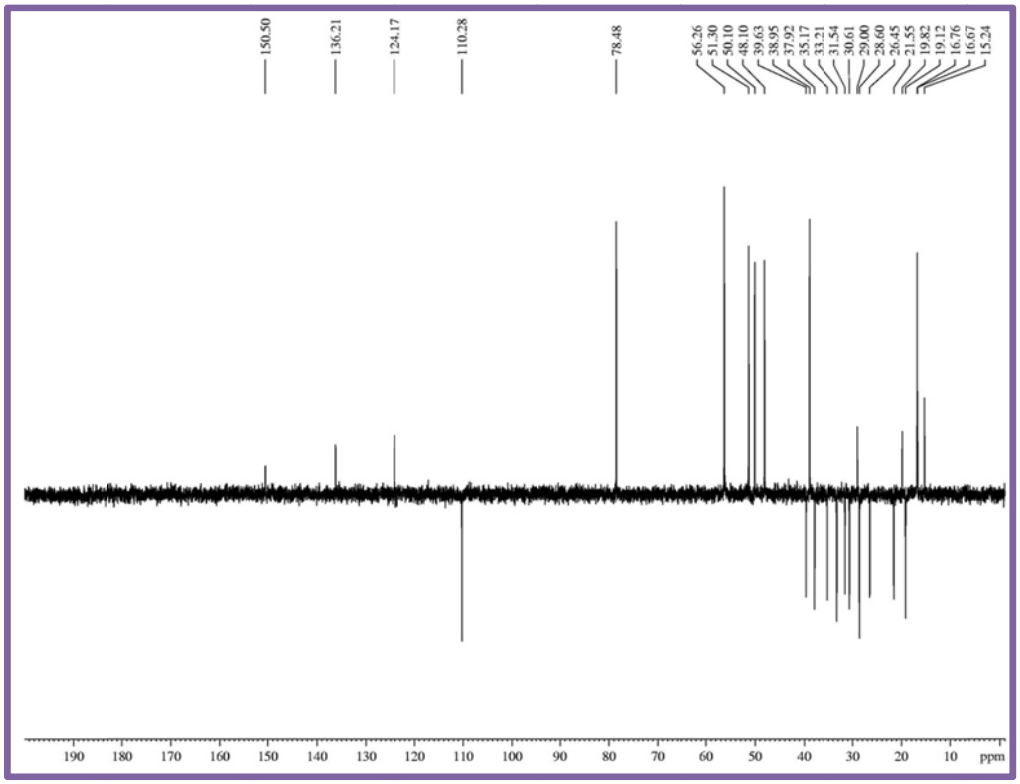


Figura 280 – Espectro de RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-10.

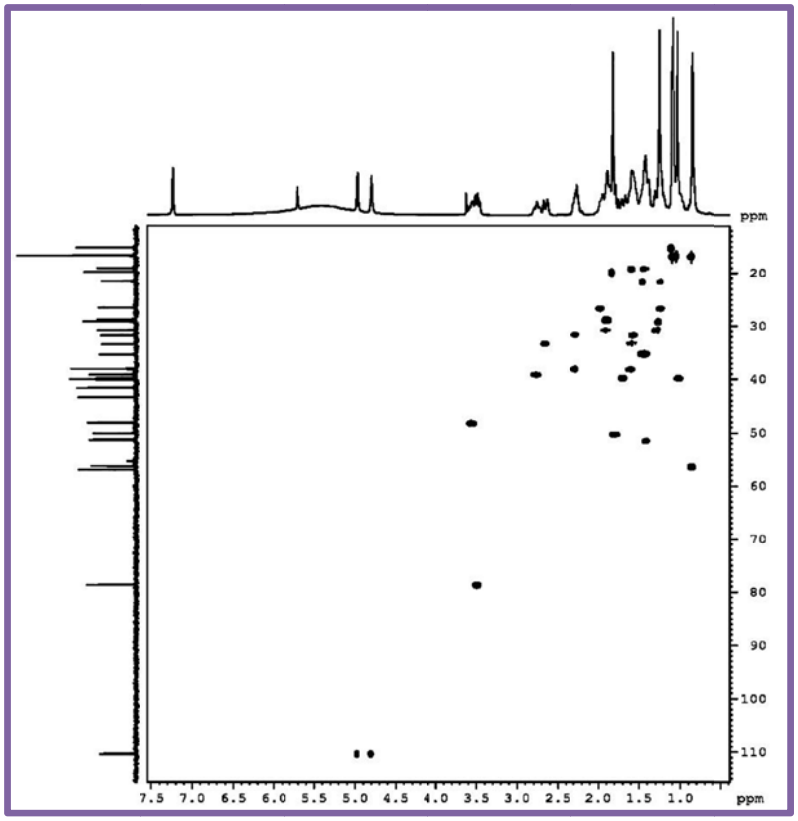
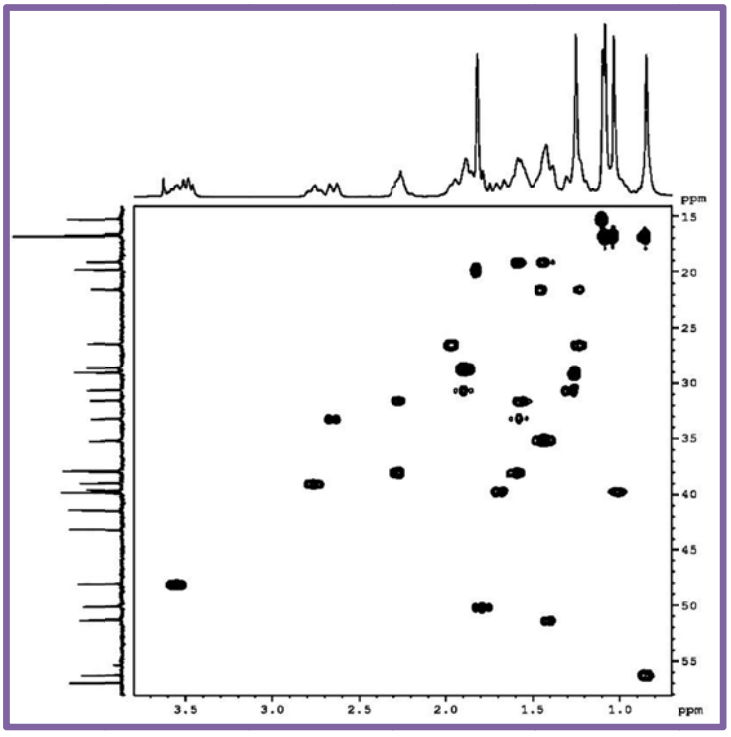


Figura 281 – Expansão do espectro RMN 2D $^{1}H,^{13}C$-HSQC ($CDCl_3$, 300 x 75 MHz) de HCRE-10.



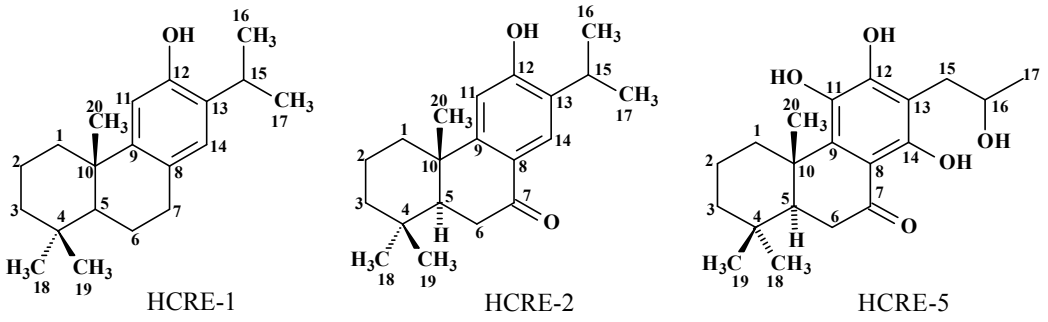
3. RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ANTICÂNCER DOS COMPOSTOS ISOLADOS

Os testes de citotoxicidade foram realizados pela doutoranda Ana Jérsia Araújo do Laboratório de Oncologia Experimental (LOE) da Universidade Federal do Ceará (UFC), tendo como responsável o Prof. Manoel Odorico de Moraes, a Profa. Letícia Veras Costa-Lotufo e a Profa. Cláudia do Ó Pessoa.

3.1. Ensaio de citotoxicidade *in vitro* das substâncias isoladas de *H. crassifolia* Mart. ex Benth. contra quatro linhagens de células tumorais humanas

Dentre as amostras testadas, os compostos HCRE-1, HCRE-2 e HCRE-5 (Figura 282) apresentaram potencial citotóxico para todas as linhagens de células tumorais testadas, sendo o composto HCRE-2, o que mostrou seletividade para a linhagem células tumorais de leucemia (HL-60). As demais amostras apresentaram valores de CI_{50} maiores que 25 μg/mL. Os valores de CI_{50} das amostras testadas estão apresentados na Tabela 28, p. 326.

Figura 282 – Estruturas bioativas isoladas de *H. crassifolia*



HCRE-1 HCRE-2 HCRE-5

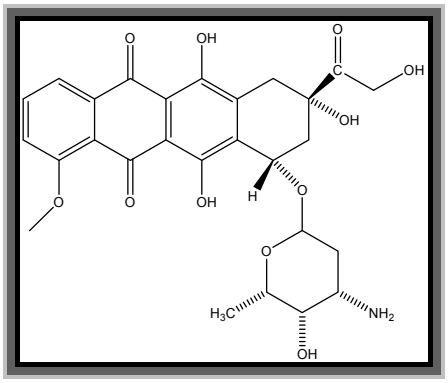
Correlacionando estrutura-atividade observou-se que dos três diterpenos abietanos que apresentaram atividade, o mais ativo e mais seletivo foi HCRE-2, tendo em sua estrutura uma hidroxila em C-12 e uma carbonila de cetona conjugada com o anel benzênico (C-7), concluindo que provalvemente estes grupos funcionais nestas posições confere a molécula uma atividade mais seletiva. A atividade citotóxica de HCRE-1 não foi seletiva como a atividade de HCRE-2, mas apresentou uma boa atividade em todas as linhagens de células tumorais. Observou-se, que HCRE-1 não possui carbonila em C-7, então, esta mudança pode ter provavelmente provocado à perda da seletividade. Por último, observou-se que, HCRE-5 também foi ativo em todas as linhagens de céulas, tendo CI_{50} maiores do que os encontrados

para HCRE-1, ou seja mostrando-se menos ativo que HCRE-1. HCRE-5 possui em sua estrutura, além da hidroxila em C-12 e da carbonila em C-7, hidroxilas em C-11 e C14 e uma parte da molécula rearranjada com uma hidroxila em C-16, provalvemente sendo estes grupos funcionais responsáveis pela diminuição da atividade.

Tabela 28 – Valores de CI_{50} com um intervalo de confiança de 95% obtido por regressão não-linear a partir de dois experimentos independentes, feitos em duplicata em 4 linhagens tumorais testadas na dose máxima de 25 μg/mL.

MTT CI_{50} μg/mL (μM)				
AMOSTRAS	**HL-60**	**OVCAR-8**	**HCT-116**	**SF-295**
HCRE-1	**9,46 (33,05)** (5,2-17,2)	**10,41 (36,37)** (7,8-13,8)	**14,05 (49,09)** (13-15,2)	**11,39 (39,79)** (9,8-13,2)
HCRE-2	**9,5 (31,64)** (7,4-12,2)	> 25	> 25	> 25
HCRE-3	NT	> 25	> 25	> 25
HCRE-4	NT	> 25	> 25	> 250
HCRE-5	**14,25 (43,16)** (12,5-16,2)	**17,97 (54,42)** (13,8-23,4)	**15,82 (47,91)** (13,5-18,6)	**17,26 (52,27)** (12,8-23,2)
HCRE-6	NT	> 25	> 25	> 25
HCRE-7	> 25	> 25	> 25	> 25
HCRE-8	> 25	> 25	> 25	> 25
HCRE-9	> 25	> 25	> 25	> 25
DOXORRUBICINA	**0,02 (0,04)** (0,01-0,02)	**0,26 (0,48)** (0,17-0,3)	**0,12 (0,22)** (0,09-0,17)	**0,24 (0,44)** (0,2-0,27)

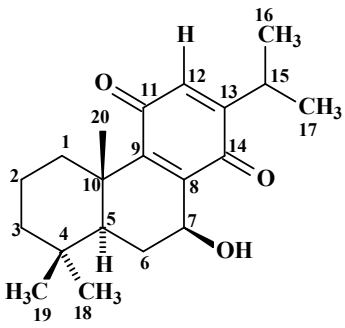
Figura 283 – Estrutura da doxorrubicina



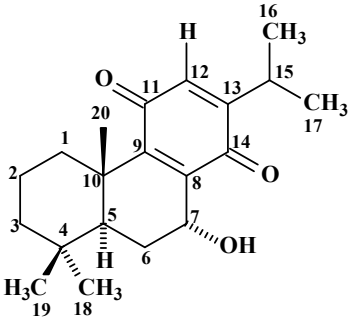
3.2. Ensaio de citotoxicidade *in vitro* das amostras isoladas de *H. carvalhoi* Harley contra quatro linhagens de células tumorais humanas

Todos os diterpenos abietanos isolados das raízes de *H. carvalhoi* Harley foram apresentaram alguma atividade. Os diterpenos HCH-5, HCH-6 e HCH-7 foram os que apresentaram atividades mais significativas (Figura 284). O composto HCH-5 mostrou-se ativo e seletivo contra as linhagens de células tumorais de leucemia humana (HL-60), apresentando um CI_{50} 0,38 µM. HCH-6 foi ativo, apenas, contra duas linhagens de células tumorais (HL-60 e OVCAR-8), apresentando o menor CI_{50} = 26,15 µM, contra as linhagens de células tumorais de leucemia humana (HL-60). O composto HCH-7 mostrou-se seletivo contra duas linhagens de células tumorais, de ovário (OVCAR-8) e de cólon humano (HCT-116), apresentando um CI_{50} = 3,38 e 4,59 µM, respectivamente (Tabela 29, p. 329).

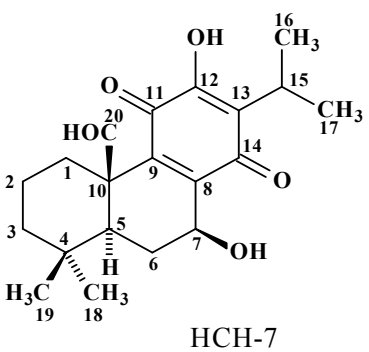
Figura 284 – Estruturas das substâncias mais ativas isoladas de *H. carvalhoi* contra células tumorais humanas



HCH-5



HCH-6

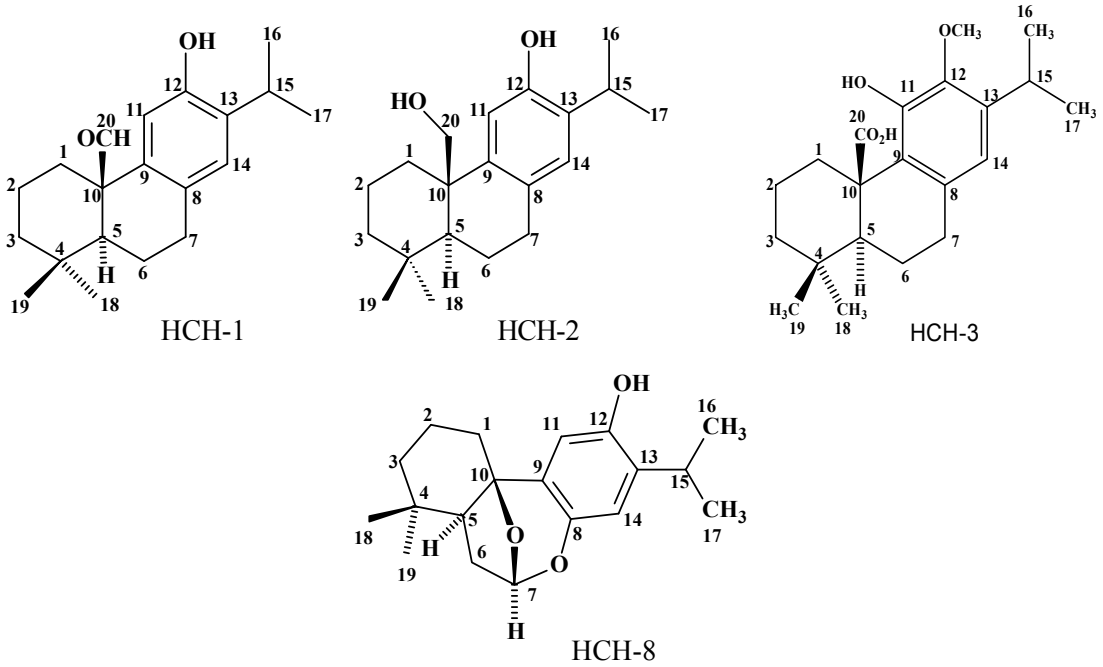


HCH-7

HCH-3 apresentou uma atividade com CI_{50} = 12,01 µM para a linhagem de célula HL-60 e valores acima de 30,0 µM para as demais linhagens. HCH-1, HCH-2 e HCH-8 apresentaram valores aproximadamente entre 20,0 e 32,0 µM para todas as linhagens de

células tumorais testadas (Figura 285). As demais amostras apresentaram valores de CI_{50} maiores que 25 μg/mL. Os valores de CI_{50} das amostras testadas estão apresentados na Tabela 29, p. 329.

Figura 285 – Estruturas das substâncias bioativas isoladas de *H. carvalhoi*



Dentre os diterpenos abietanos, as tanshinonas foram as que apresentaram atividade citotóxica mais significativas. A ocorrência de tanshinonas é restrita a espécies da família Lamiaceae, sendo esses compostos repetidamente encontrados em *Salvia* (MUKHERJEE; GHOSH; BADRUDDOZA, 1983; JIMENEZ *et al*., 1988; CARDENAS; RODRIGUEZ-HANH, 1995; MOUJIR *et al*., 1996; ULUBELEN; TOPCU; JOHANSSON, 1997; SAIRAFIANPOUR *et al*., 2001; WANG; MORRIS-NATSCHKE; LEE, 2007). No entanto, as tanshinonas também podem ser encontradas em espécies dos gêneros *Coleus* (MEHROTRA; VISHWAKARMA; THAKUR, 1989; KELECON; SANTOS, 1985; MEI *et al*., 2002), *Cryptomeria* (KOFUJITA *et al*., 2002), *Hyptis* (COSTA-LOTUFO *et al*., 2004; ARAÚJO *et al*., 2006), *Plectranthus* (MARQUES *et al*., 2002; CERQUEIRA *et al*., 2004; VAN ZYL *et al*., 2008), *Peltodon* (FRONZA *et al*., 2011), *Lepechinia* (JONATHAN *et al*., 1989), dentre outras.

As tanshinonas são frequentemente descritas pelo seu amplo espectro de atividades biológicas, tais como antituberculose, antimicrobiana, antibacteriano, antiviral, anti-oxidantes, leishmanicida, moluscicida, e citotoxicidade significativa contra diversas

linhagens de células tumorais (ULUBELEN *et al*., 1997; LEE *et al*., 1987; ZHANG *et al*., 1990; SAIRAFIANPOUR *et al*., 2001; TAN *et al*., 2002; CHEN *et al*., 2002), no entanto, seu mecanismo de ação ainda não está bem esclarecido, podendo apresentar diversos sítios de ação (MOUJIR *et al*., 1996; SAIRAFIANPOUR *et al*., 2001; WANG; MORRIS-NATSCHKE; LEE, 2007; FRONZA *et al*., 2012; ZHANG *et al*., 2012). O anel quinona está presente em diversas classes de drogas, estando particularmente presente entre as drogas anticâncer (SIEGEL; YAN; ROSS, 2012). Assim, podemos sugerir que parte do potencial citotóxico dos diterpenos do tipo tanshinona pode estar relacionado à presença do anel quinona na sua estrutura.

Então, foi avaliado o potencial antiproliferativo da desacetilnemorona em diversas linhagens tumorais e não tumorais, tentando determinar o possível mecanismo de ação citotóxico em células de cólon humana (HCT-116).

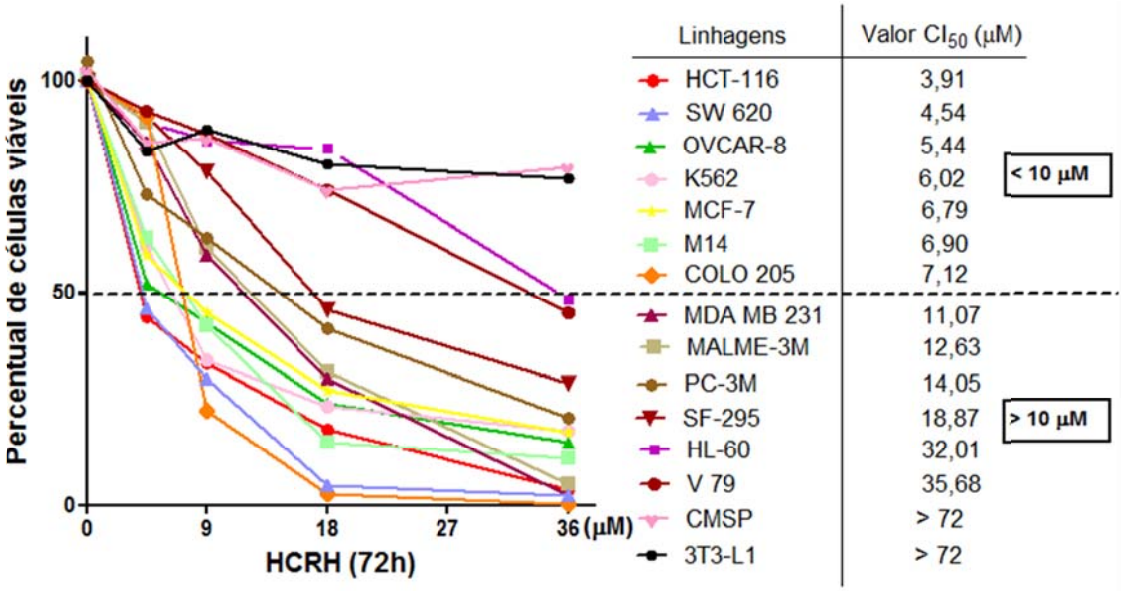
Tabela 29 – Valores de CI_{50} com um intervalo de confiança de 95% obtido por regressão não-linear a partir de dois experimentos independentes, feitos em duplicata em 4 linhagens tumorais testadas na dose máxima de 25 μg/mL

MTT CI_{50} μg/mL (μM)				
AMOSTRAS	**HL-60**	**OVCAR-8**	**HCT-116**	**SF-295**
HCH-1	**6,49 (20,65)** (5,9-7,2)	**7,95 (25,30)** (7,0-9,1)	**8,42 (26,79)** (7,3-9,7)	**7,74 (24,63)** (7,3-8,3)
HCH-2	**7,71 (23,42)** (6,7-8,8)	**7,66 (23,27)** (6,3-9,3)	**9,78 (29,70)** (8,5-11,3)	**10,34 (31,40)** (8,6-12,4)
HCH-3	**4,64 (12,01)** (3,2-6,7)	**16,48 (42,67)** (13,2-20,6)	**12,6 (32,62)** (11,2-14,1)	**15,7 (40,65)** (12,6-19,6)
HCH-5	**0,12 (0,38)** (0,02-0,85)	**12,74 (40,29)** (10,8-15,03)	**12,73 (40,26)** (11,7-13,8)	**21,88 (69,20)** (19,2-24,9)
HCH-6	**8,27 (26,15)** (6,5-10,5)	**17,99 (56,89)** (14,8-21,9)	> 25	> 25
HCH-7	**13,01 (37,58)** (11,6-14,5)	**1,17 (3,38)** (1,01-1,35)	**1,59 (4,59)** (1,36-1,86)	**5,28 (15,25)** (4,57-6,09)
HCH-8	**7,14 (23,63)** (6,2-8,2)	**7,71 (25,51)** (6,8-8,7)	**7,77 (25,71)** (7,3-8,3)	**7,46 (24,69)** (6,6-8,5)
HCH-10	NT	> 25	> 25	> 25
HCH-11	NT	> 25	> 25	> 25
DOXORRUBICINA	**0,02 (0,04)** (0,01-0,02)	**0,26 (0,48)** (0,17-0,3)	**0,12 (0,22)** (0,09-0,17)	**0,24 (0,44)** (0,2-0,27)

3.2.1. Avaliação da atividade citotóxica do composto 7,12-di-hidroxi-8,12-abietadien-11,14-di-oxo-20-al (HCRH) isolado das raízes de Hyptis carvalhoi

Inicialmente, foi determinado o efeito antiproliferativo da desacetilnemorona (**HCRH**) sobre o crescimento de 12 linhagens de células tumorais e 3 linhagens de células não tumorais utilizando o método colorimétrico do MTT em concentrações que variaram de 1,1 a 72 µM. O perfil citotóxico assim como os valores de CI_{50} após 72 horas de tratamento estão apresentados na Figura 286.

Figura 286 - Perfil citotóxico de HCRH em 15 linhagens de células tumorais e não tumorais avaliado pelo ensaio do MTT, 72 h. CI_{50} e intervalo de confiança de 95% (µM) obtidas a partir da média de pelo menos 2 experimentos independentes em triplicata determinadas por regressão não-linear gerado no programa GraphPad Prism 5.0



Como pode ser observado Figura 286, HCRH mostrou perfil citotóxico distinto dependendo da linhagem celular testada, apresentando maior atividade para a linhagem tumoral de cólon HCT-116 (CI_{50} = 3,91µM) e menos ativa para as células não tumorais fibroblásticas murina 3T3-L1 e células mononucleadas de sangue periférico humano (CMSP), com valores de CI_{50} maiores que 72 µM. Na Figura 286, as células testadas foram divididas em dois grupos: as linhagens mais sensíveis ao diterpeno, com valor de CI_{50} abaixo de 10 µM, onde podemos citar as linhagens de cólon (SW 620 e COLO 205), de ovário (OVCAR-8), de mama (MCF-7), de melanoma (M14) e leucêmica (K562) e as linhagens mais resistentes aos efeitos do diterpeno com valores de CI_{50} acima de 10µM, onde observamos linhagens com efeito citotóxico moderado, como as linhagens de mama (MDA MB 231), de melanoma

(MALME-3M), de próstata (PC-3M), glioblastoma (SF-295), de leucemia (HL-60) e as células não tumorais (V 79). Já as linhagens 3T3-L1 e CMSP não apresentaram efeitos citotóxicos quando expostas ao composto testado com valores de CI_{50} acima de 72 μM, não sendo possível calcular valores de CI_{50}.

Diante dos resultados acima, e considerando que o câncer colorretal é o terceiro tipo mais incidente tanto para homens quanto para as mulheres, a linhagem HCT-116 (carcinoma colorretal humano) foi escolhida para dar continuidade aos estudos de mecanismo de ação, no Laboratório de Oncologia Experimental (LOE) da UFC, onde os teste foram realizados pela Dra. Ana Jérsia Araújo

3.2.2. Estudo do mecanismo de ação citotóxica de HCRH em células tumorais de cólon HCT-116

3.2.2.1. Análise da variação temporal da atividade citotóxica

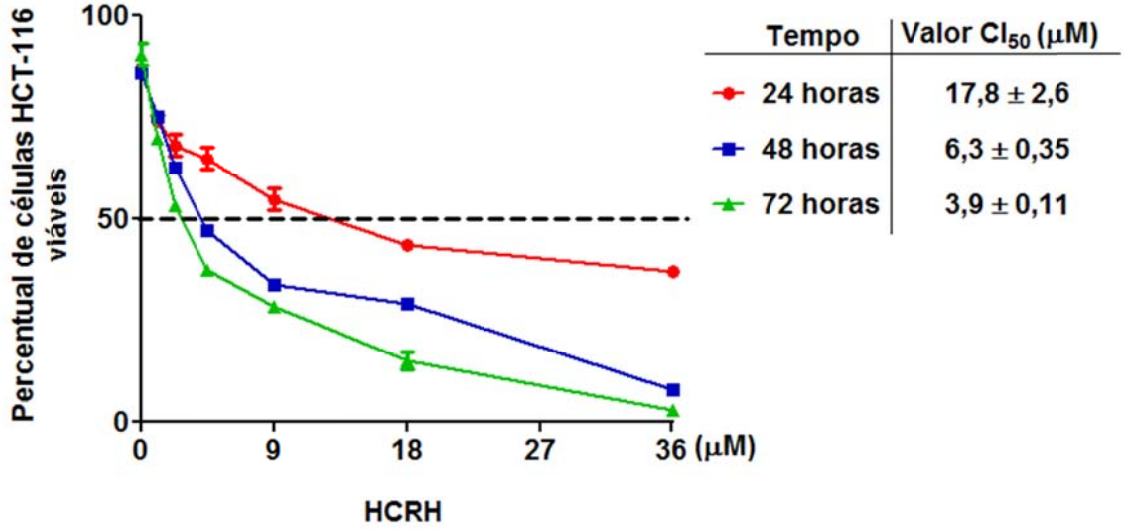
Para investigar os possíveis mecanismos envolvidos na citotoxicidade da desacetilnemorona (HCRH), células de carcinoma colorretal (HCT-116) foram utilizadas como modelo. Inicialmente as células foram tratadas com concentrações seriadas do diterpeno (1,1 - 72 μM) e após os períodos de 24, 48 ou 72 horas, os valores de CI_{50} foram determinados pelo teste do MTT. Na Figura 287, p. 332, estão apresentadas as curvas de inibição do crescimento celular e os respectivos valores de CI_{50} para os diversos tempos de tratamento.

A análise dos valores de CI_{50} após os períodos avaliados mostra que a desacetilnemorona age de maneira tempo-dependente, com valores decrescentes de CI_{50} ao longo dos períodos de 24, 48 e 72 horas de exposição ao composto testado. A Figura 287, p. 332 apresenta o gráfico da curva do percentual de células viáveis e os valores de CI_{50} que foram de 17,8 μM, 6,3 μM e 3,9 μM para os tempos de 24, 48 e 72 horas de tratamento, respectivamente. Tais valores foram estatisticamente diferentes ($p < 0,05$), entre os tempos avaliados, quando comparados par a par através do teste T.

Para confirmar os efeitos tempo-dependente da desacetilnemorona sobre células HCT-116, foi utilizado a técnica de citometria de fluxo, onde avaliamos a densidade celular e a integridade da membrana das células, assim como o perfil do ciclo celular após o tratamento por 24, 48 e 72 horas. As concentrações utilizadas nesses testes basearam-se no valor de CI_{50}

obtido pelo teste do MTT após 48 horas de incubação. Assim, as células foram tratadas com 3, 6 e 12 µM do diterpeno.

Figura 287 – Gráfico mostrando os efeitos do diterpeno HCRH em células HCT-116 sobre a proliferação celular, avaliado pelo teste do MTT, sobre a densidade celular.



3.2.2.2. Análise do padrão de morte celular

Foi realizada a técnica de citometria de fluxo, onde foi possível avaliar mudanças morfológicas, bioquímicas e moleculares de células tumorais humanas frente ao composto desacetilnemorona (HCRH) através do uso de corantes fluorescentes.

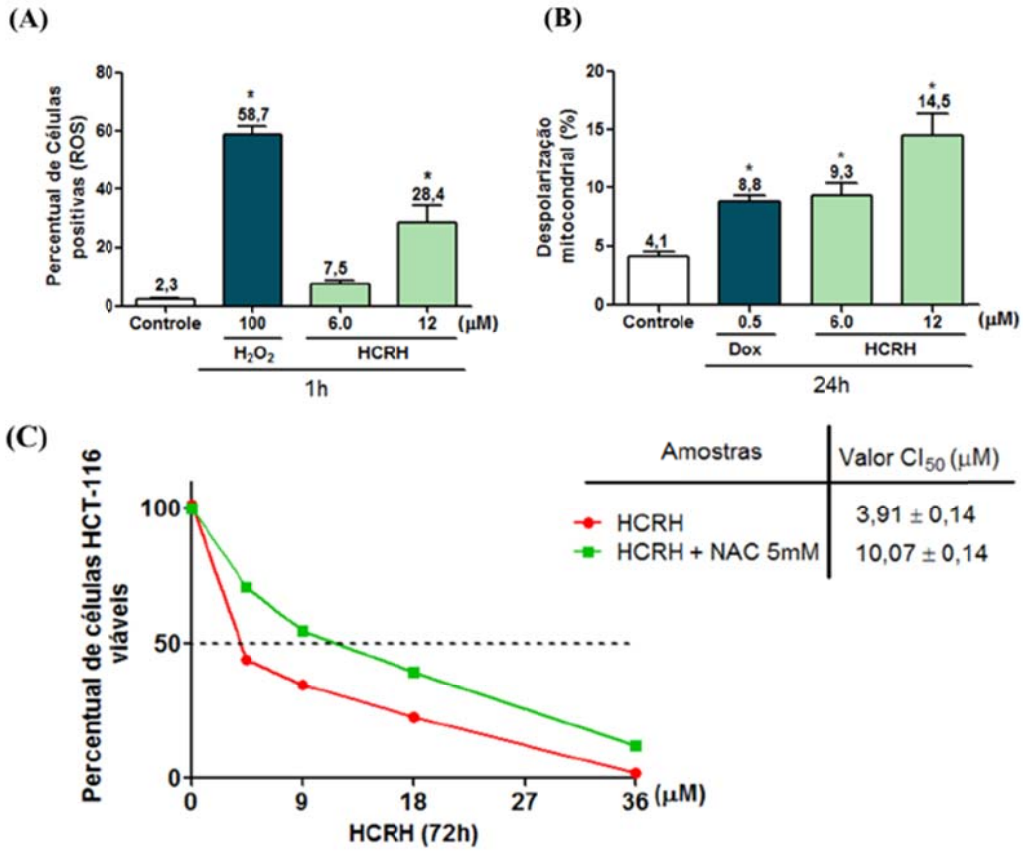
A geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) intracelular é um processo inevitável e muitas vezes fisiologicamente importante. As EROs podem ser produzidas durante a respiração celular, pela mitocôndria, e por sistemas enzimáticos distintos. Moléculas que possuem o anel quinona na estrutura são conhecidas por gerar espécies reativas de oxigênio (EROs). Desse modo, por se tratar de um diterpeno abietano que possui um anel quinona na sua estrutura, o diterpeno desacetilnemorona foi avaliado quanto a sua capacidade de gerar EROs em células HCT-116. Após o tratamento de 1 hora, o diterpeno induziu a formação de EROs intracelular em 7,5% e 28,4% das células tratadas com 6 µM e 12 µM, respectivamente. O peróxido de hidrogênio (H_2O_2, 100 µM), utilizado como controle positivo, após tratamento de 30 minutos, induziu a formação de EROs em 58,7% das células tratadas (Figura 288 A, p. 334).

Posteriormente, o papel da mitocôndria no efeito citotóxico do diterpeno foi avaliado através da sua capacidade de induzir alterações no potencial transmembrânico da mitocôndria ($\Delta\Psi m$). O teste foi realizado por citometria de fluxo através da incorporação do corante Rodamina 123 após 24 horas de tratamento. Como observado na Figura 288 B, p. 334, o diterpeno induziu a despolarização mitocondrial em 9,3 % e 14,5 % das células tratadas com 6 μM e 12 μM, respectivamente, enquanto que o controle negativo (DMSO) apenas 4,1% das células apresentavam despolarização da membrana mitocondrial. A doxorrubicina, utilizada como controle positivo, causou despolarização mitocondrial em 8,8 % das células tratadas (Figura 288 B, p. 334).

A fim de investigar a influência das EROs no efeito citotóxico do diterpeno, as células HCT-116 foram pré-tratadas por 1 hora com N-acetil-L-cisteína (NAC, 5mM), um agente antioxidante capaz de sequestrar as EROs formadas, e em seguida tratadas com concentrações seriadas do diterpeno para determinar o valor de CI_{50} pelo teste do MTT após incubação de 72 horas. O pré-tratamento com o agente antioxidante (NAC) reduziu, discretamente, os efeitos do diterpeno, aumentando o valor de CI_{50} de 3,91 μM para 10,07 μM (Figura 288 C, p. 334). Diante desses resultados, podemos sugerir que a participação de EROs, parece influenciar inicialmente o processo de morte celular induzida pelo diterpeno, no entanto não podemos afirmar que as EROs sejam o único desencadeador do processo citotóxico da molécula testada.

A externalização da fosfatidilserina é uma das primeiras alterações que ocorrem na via de morte celular apoptótica. A fim de observar um possível mecanismo de morte celular por apoptose, a externalização da fosfatidilserina foi avaliada por citometria de fluxo após 24 e 48 horas de tratamento com 6 e 12 μM do diterpeno. Como observado nas Figura 289 e 290, p. 335, apenas 4,3% e 10,5% das células tratadas com 6 e 12 μM de HCH-7, respectivamente, foram marcadas com Anexina V após 24 horas de tratamento, enquanto o controle negativo apresentou apoptose em apenas 3,2% das células. O tratamento por 48 horas aumentou o número de células marcadas com Anexina V para 10,3% e 11,1% quando tratadas com 6 e 12 μM de HCRH, respectivamente. Apenas 2,4% das células incubadas com o veículo (DMSO) estavam em processo de apoptose.

Figura 288 – Efeito do diterpeno HCRH sobre a formação de EROs após 1 hora de tratamento.



(A), despolarização mitocondrial após 24 horas de tratamento **(B)** e sobre a proliferação celular de células HCT-116 pré-tratadas ou não por 1 hora com N-acetil-L-cisteína (NAC, 5mM), avaliado pelo teste do MTT após 72 horas de incubação. *, $p < 0.05$, comparado como controle por ANOVA seguido pelo teste de Newman Keuls

Já a doxorrubicina, utilizada como controle positivo, induziu apoptose em 93,05% e 87,4% das células tratadas após 24 e 48 horas, respectivamente. Esses dados indicam que o composto avaliado causa apoptose em células HCT-116, no entanto em uma pequena população de células, quando comparado ao controle positivo, sugerindo que a apoptose não seja a principal via de morte e que outro processo antiproliferativo participe dos efeitos do diterpeno HCRH.

Figura 289 – Gráfico mostrando o efeito de HCRH em células HCT-116 sobre a externalização da fosfatidilserina avaliada por citometria de fluxo após 24 horas de tratamento. Doxorrubicina (Dox, 0,5 µM) foi utilizada como controle positivo. *, $p < 0.05$, comparado como controle por ANOVA seguido pelo teste de Newman Keuls

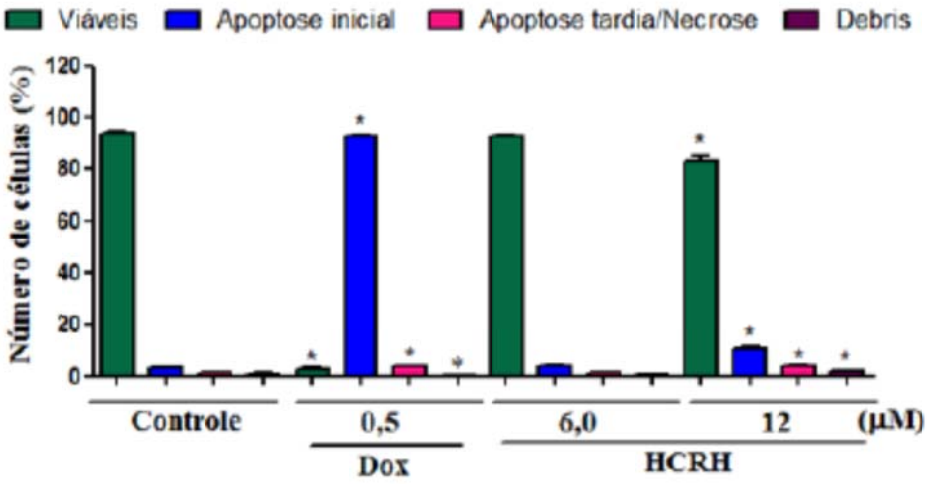
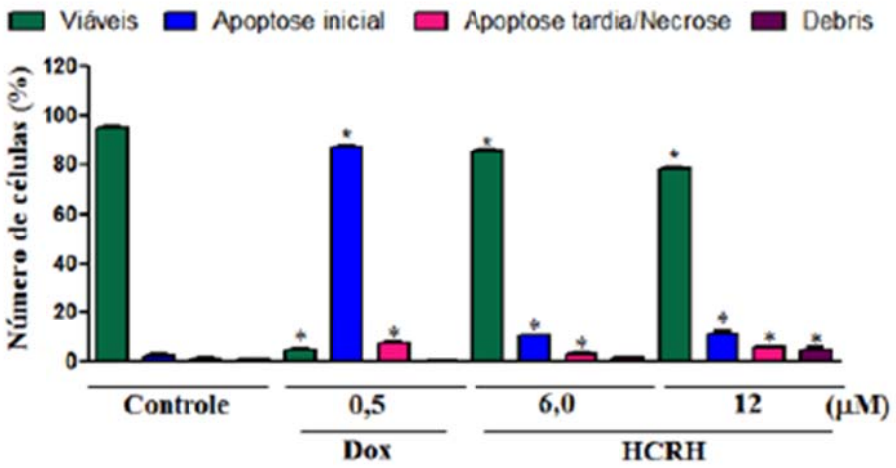


Figura 290 – Gráfico mostrando o efeito de HCRH em células HCT-116 sobre a externalização da fosfatidilserina avaliada por citometria de fluxo após 48 horas de tratamento. Doxorrubicina (Dox, 0,5 µM) foi utilizada como controle positivo. *, $p < 0.05$, comparado como controle por ANOVA seguido pelo teste de Newman Keuls



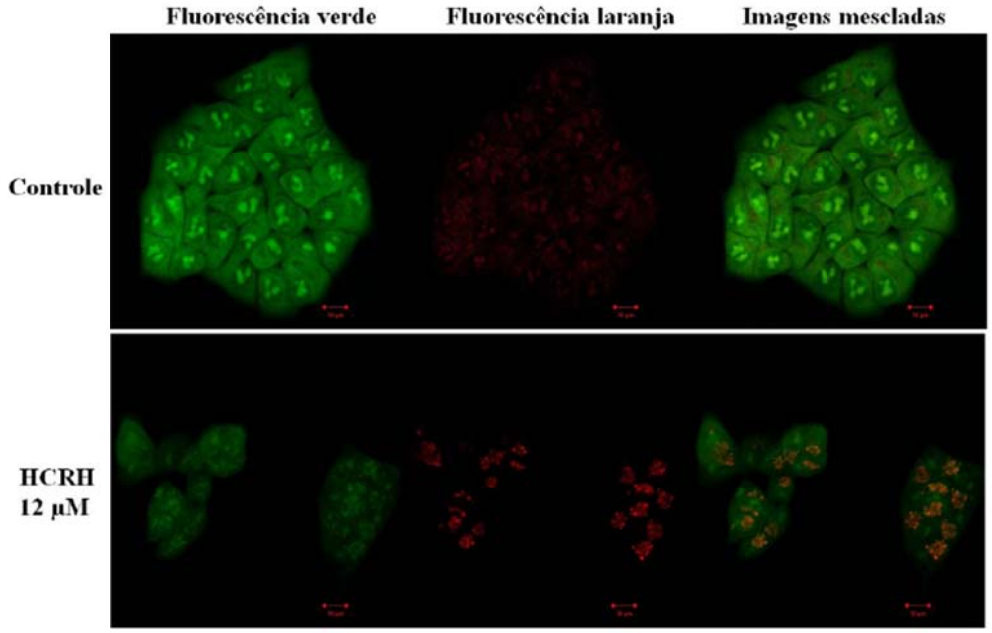
Dentre os tipos de morte celular, a autofagia (morte celular programada do tipo II) é um processo celular de degradação e reciclagem de componentes do citosol e organelas celulares danificadas. É caracterizada pela formação de organelas ácidas chamadas autofagolisossomos e pela lipidação da proteína citosólica LC3 (cadeia leve 3 da proteína 1 associada a microtúbulos). Diversas propriedades específicas têm sido utilizadas para detecção do processo autofágico, dentre elas podemos citar a formação de compartimentos

ácidos dentro das células conhecidos por autofagossomos maduros e autofagolisossomos. Assim, podem-se utilizar corantes fluorescentes como a laranja de acridina com propriedades acidotrópicas para marcar especificamente esses ambientes celulares. Logo, essas células podem ser detectadas em microscópio de fluorescência e quantificadas por citometria de fluxo.

Para as análises morfológicas, as células foram tratadas por 48 horas com o HCRH ou com o veículo de diluição do diterpeno (DMSO-Controle), coradas com laranja de acridina e observadas em microscópio confocal. Como observado na Figura 291, p. 337, células tratadas com 12 μM de HCH-7 induziu a formação de compartimentos ácidos que foram detectados pela alta fluorescência laranja. Já as células do controle negativo coradas com laranja de acridina emitiram alta fluorescência verde e baixa fluorescência laranja (Figura 291, p. 337).

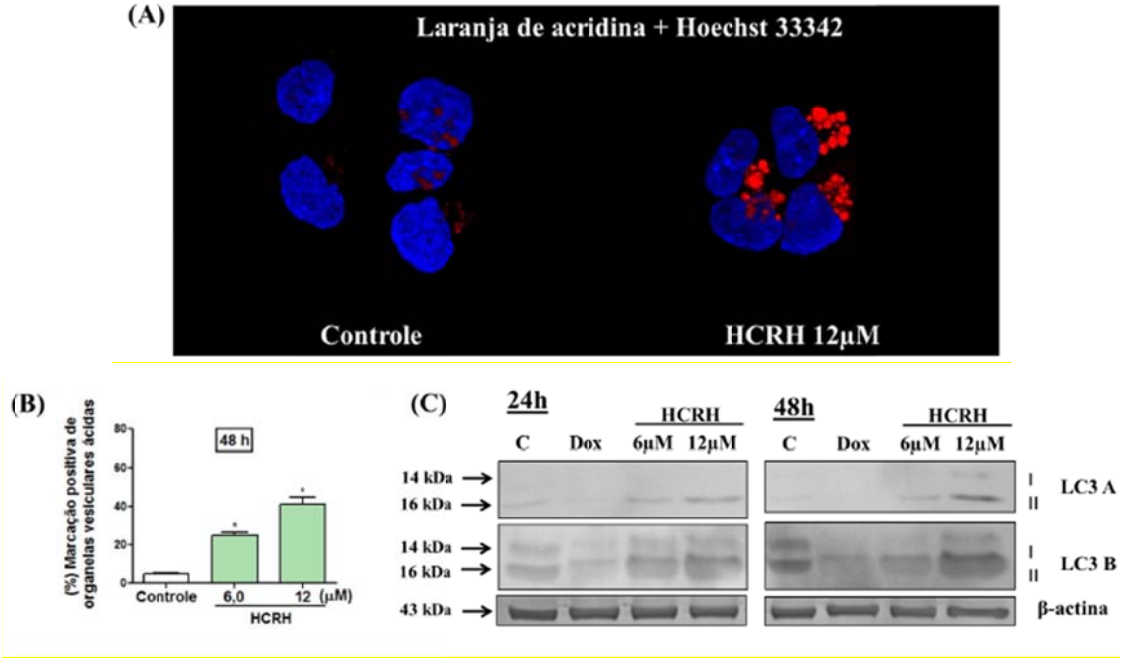
Posteriormente, a fim de localizar essas vesículas ácidas dentro da célula, o núcleo das células tratadas ou não com HCRH na concentração de 12 μM, por 48 horas, foi marcado com Hoechst 33342 e as AVOs marcadas com laranja de acridina. Na Figura 292 A, p. 337 podemos visualizar nitidamente a presença das AVOs ao redor do núcleo e um aumento significativo na quantidade e no tamanho dessas vesículas após o tratamento com o diterpeno HCRH. Após a análise morfológica, foi realizada a análise quantitativa por citometria de fluxo, onde foi observado um aumento no número de células marcadas com laranja de acridina emitindo alta fluorescência vermelha de aproximadamente 25% e 41% após o tratamento com 6 ou 12 μM do diterpeno após 48 horas, respectivamente (Figura 292 B, p. 337).

Figura 291 – Análise por microscopia confocal de células HCT-116 tratadas com o veículo de diluição do diterpeno (DMSO-Controle) ou com 12 µM de HCRH por 48 horas.



Observa-se em verde o citoplasma e o núcleo e em vermelho os compartimentos ácidos das células coradas com laranja de acridina

Figura 292 – (**A**) Análise por microscopia confocal de células HCT-116 tratadas com o veículo de diluição do diterpeno (DMSO-Controle) ou com 12 µM do diterpeno HCRH por 48 horas. (**B**) Análise quantitativa dos vacúolos autofágicos marcados com laranja de acridina, utilizando citometria de fluxo após 48 horas de tratamento com HCRH (12uM) ou veículo (DMSO - Controle). (**C**) Determinação da expressão de proteínas LC3 após 24 ou 48 horas tratamento com HCRH (6 ou 12 µM). Doxorrubicina (Dox, 0,5 µM) foi utilizada como controle positivo. *, $p < 0.05$, comparado como controle por ANOVA seguido pelo teste de Newman Keuls



Diante dos resultados apresentados, podemos sugerir que a desacetilnemorona induz inicialmente a geração de espécies reativas de oxigênio que pode levar ao dano de DNA e resultando na morte celular com características autofágicas, sendo a apoptose um evento secundário e provavelmente resultado da sobreposição das vias autofágicas e apoptóticas.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1. Métodos cromatográficos

4.1.1. Cromatografia de adsorção

Nas cromatografias de adsorção em coluna foram empregadas, como fase estacionária, gel de sílica 70-230 mesh, da marca Vetec (cromatografia gravitacional) e 230-400 mesh da marca Merck para cromatografia sob média pressão (cromatografia flash). O comprimento e o diâmetro das colunas variaram de acordo com as quantidades das amostras e as quantidades de gel de sílica utilizadas. Para cromatografia de camada delgada (CCD) utilizou-se gel de sílica 60 F_{254} da Merck em placas de vidro e cromatoplacas Merck de gel de sílica 60 F_{254} sobre alumínio.

Os solventes utilizados como fase móvel foram: hexano, diclorometano, acetato de etila, metanol, puros ou em misturas binárias, em ordem crescente de polaridade. Todos os solventes eram de qualidade P. A. (Synth), destilados ou com grau CLAE (TEDIA).

As revelações das substâncias nas cromatoplacas analíticas (Merck) foram realizadas pela aspersão com solução de vanilina ($C_8H_8O_3$), seguido de aquecimento em chapa aquecedora a 100ºC, até o aparecimento de coloração.

4.1.2. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

Os fracionamentos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) foram realizados em dois cromatógrafos. O primeiro constituído de uma bomba ternária Shimadzu LC-20AT, um detector Shimadzu UV-PDA (SPD-M20A) e um forno CTO-20ª, utilizando coluna Phenomenex (10 x 150 mm, 5µm) do Laboratório de Fitoquímica de Plantas Medicinais II da Universidade Federal do Ceará (LAFIPLAM II-UFC). O segundo constituído de uma bomba binária (Waters-1525) e um detector UV PDA (Waters 2996), utilizando coluna Phenomenex (10 x 150 mm, 5µm) do Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear (CENAUREMN).

Os solventes empregados como fase móvel foram hexano, clorofórmio, acetato de etila e isopropanol com grau HPLC, que foram filtrados através de membranas de nylon com poros de 0,45µm (Phenomenex), seguido de desgaseificação por sonicação à vácuo durante 5 minutos. As amostras foram dissolvidas com os solventes utilizados nas fases móveis

empregadas em cada análise, e filtradas num sistema manual através de membranas de teflon com poros de 0,45μm (Waters).

4.2. Métodos espectroscópicos e espectrométricos

4.2.1. Espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro Perkin Elmer, modelo FT-IR Spectrum 100, utilizando UATR (Universal Attenuated Total Reflectance Accessory), na região de freqüência de 400 a 4000 cm^{-1}, pertencente ao Laboratório de Espectrometria de Massa do Nordeste da Universidade Federal do Ceará (LEMANOR-UFC).

As amostras sólidas foram colocadas diretamente sobre o cristal de seleneto de zinco do suporte UATR, enquanto as amostras resinosas foram dissolvidas em clorofórmio e, posteriormente, colocadas sobre o cristal através de um capilar.

4.2.2. Espectrometria de massa

Os espectros de massa de alta resolução das substâncias isoladas de *H. carvalhoi* Harley e de *H. crassifolia* Mart. ex Benth foram obtidos no modo positivo e negativo usando um espectrômetro de massa modelo LCMS-IT-TOF (225-07100-34) – SHIMADZU, equipado com fonte de ionização por electrospray (ESI) e ionização química à pressão atmosférica (APCI) pertencente ao Laboratório de Espectrometria de Massa do Nordeste da Universidade Federal do Ceará (LEMANOR-UFC).

4.2.3. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^{1}H) e de carbono-13 (RMN de ^{13}C)

Os espectros de RMN de ^{1}H e RMN de ^{13}C 1D e 2D foram obtidos em espectrômetros Bruker, modelo Avance DRX-500 e DPX-300, pertencente ao Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal do Ceará (CENAUREMN-UFC), operando na freqüência do hidrogênio a 500 e 300 MHz, e na freqüência do carbono a 125 e 75 MHz, respectivamente. Os experimentos unidimensionais de ^{1}H e de ^{13}C foram efetuados em sonda multinuclear de 5 mm com detecção inversa ou em sonda dual de 5 mm com detecção direta. O número de transientes variou de acordo com as quantidades das amostras.

Os experimentos bidimensionais de correlação homonuclear (COSY e NOESY) e heteronuclear (HSQC e HMBC), realizados em aparelho Bruker Avance DRX-500 e DRX-300, foram efetuados em sonda multinuclear de 5 mm, com detecção inversa ou direta, empregando-se gradiente de campo.

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados, no caso dos espectros de prótio, pelos picos dos hidrogênios pertencentes às moléculas residuais não-deuteradas dos solventes deuterados utilizados: clorofórmio (δ 7,27), metanol (δ 3,31) e piridina (δ 8,74; 7,58; 7,22). Nos espectros de carbono-13, os deslocamentos químicos foram referenciados pelos picos centrais dos carbonos-13 dos solventes: clorofórmio (δ 77,23), metanol (δ 49,15) e piridina (δ 150,35; 135,91; 123,87).

As multiplicidades dos sinais de hidrogênios nos espectros de RMN ^{1}H foram indicadas segundo a convenção: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (dupleto), dd (duplo dupleto), t (tripleto), q (quarteto), quint (quinteto), sept (septeto) e m (multipleto).

Os microprogramas utilizados para a aquisição dos dados foram: ^{1}H (zg), ^{13}C-CPD (zgpg30), ^{13}C-DEPT135 (dept135), APT (jmod), COSY (cosygpqf), NOESY (noesygpph), HSQC (hsqcgpph) e HMBC (hmbcgplpndqf).

A técnica DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer), com ângulos de nutação de 135º, CH e CH_3 com amplitude positiva em oposição aos CH_2, foi utilizada na determinação do padrão de hidrogenação dos carbonos em RMN ^{13}C, descrevendo os carbonos segundo a convenção: C (carbono não hidrogenado), CH (carbono metínico), CH_2 (carbono metilênico) e CH_3 (carbono metílico). Os carbonos não hidrogenados foram caracterizados pela subtração do espectro DEPT 135º do espectro de ^{13}C-CPD.

A técnica APT (Attached Proton Test) foi utilizada na determinação do padrão de hidrogenação dos carbonos, obtendo-se CH_2 e C com amplitudes opostas a CH_3 e CH.

4.3. Outros dados físicos

4.3.1. Rotação óptica

As rotações ópticas foram obtidas num polarímetro Jasco, modelo P-2000, pertencente ao Laboratório de Espectrometria de Massa do Nordeste, da Universidade Federal do Ceará (LEMANOR-UFC), operando com lâmpada de Tungstênio, em comprimento de onda de 589 nm e temperatura de 20ºC. Utilizou-se uma cubeta de 2,5 mm de diâmetro por 100 mm de caminho óptico. As medições foram feitas em triplicatas e o tempo de duração de

cada análise foi de 15 segundos. Antes de cada análise foi obtido o branco do solvente para a correção dos valores. Foram considerados aceitáveis valores de desvios padrões menores que 1 (um).

4.4. Material vegetal

Para realização deste trabalho foram estudadas as raízes de duas espécimes do gênero *Hyptis*, coletadas no município de Mucujê, na Chapada Diamantina-BA, pelo Prof. Edilberto Rocha Silveira e identificada pela Profa. Maria Lenise Silva Guedes, botânica do Instituto de Biologia, Departamento de Botânica da Universidade Federal da Bahia (UFBA). As exsicatas referentes à coleta das plantas estudadas encontram-se depositada no Herbário Alexandre Leal Costa, no Departamento de Biologia da UFBA. As plantas investigadas estão descritas na Tabela 30, indicando o número de registro, local e período de coleta.

Tabela 30 – Espécies estudadas pertencentes ao gênero *Hyptis*

Espécie	Número da exsicata	Local de coleta	Período
Hyptis carvalhoi Harley	78091	Estrada de Mucugê, Chapada Diamantina - BA	07/2010
Hyptis crassifolia Mart. ex Benth.	95183	Estrada de Mucugê para Abaíra, Chapada Diamantina - BA	07/2010

4.5. Isolamento dos constituintes de *Hyptis crassifolia* Mart. ex Benth

4.5.1. Obtenção dos extratos

As raízes (875g) de *Hyptis crassifolia* Mart. ex Benth, secas à temperatura ambiente e trituradas foram submetidas à maceração com hexano (3 x 15 L) por 72 horas. A solução foi rotoevaporada sob pressão reduzida. O extrato hexânico obtido, de coloração marrom, foi denominado HCrRH (7,88 g, rendimento = 0,9%). O mesmo procedimento foi

realizado, utilizando etanol como solvente extrator, obtendo um extrato etanólico sólido de coloração verde, denominado HCrRE (25,96 g, rendimento = 2,97%).

4.5.2. Fracionamento do extrato etanólico das raízes de H. crassifolia (HCrRE)

Uma alíquota (21,73 g) do extrato etanólico das raízes de *H. crassifolia* foi adsorvida em 48,0 g de gel de sílica, pulverizada em gral de porcelana e disposta sobre 43,6 g de gel de sílica em coluna de 8 cm de diâmetro. O fracionamento cromatográfico foi realizado por eluições sucessivas com hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, puros ou em misturas binárias, resultando nas cinco frações sumarizadas na Tabela 31, ilustrada a seguir.

Tabela 31 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico do extrato etanólico das raízes de *H. crassifolia* (HCrRE).

Frações	Solvente extrator	Pesos	Sigla
1	Hexano: Diclorometano [1:1]	674,4 mg	HCrRE-H/D
2	Diclorometano	1,26 g	HCrRE-D
3	Diclorometano: Acetato de etila [1:1]	5,86 g	HCrRE-D/A
4	Acetato de etila	2,01 g	HCrRE-A
5	Metanol	4,92 g	HCrRE-M

As frações foram submetidas a uma análise prévia por RMN de ^{1}H, na qual observou-se alguns sinais na região de hidrogênios pertencentes a anéis benzênicos e ainda vários sinais na região de hidrogênios de carbonos saturados. Observando o perfil do espectro, juntamente com uma metila dupleto intensa acoplando com um septeto, concluiu-se que se tratavam de sinais característicos de grupamento isopropílico, os quais estão presentes nos espectros de diterpenos, especialmente do tipo abietano, principalmente nas frações 1 e 2, sendo por isso selecionadas para fracionamento posterior.

4.5.3. Tratamento cromatográfico da fração hexano/diclometano do extrato etanólico das raízes de H. crassifolia (HCrRE-H/D) e isolamento de HCRE-9

674,4 mg da fração hexano/diclorometano (HCrRE-H/D) foram misturados a 2 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e dispostos sobre 18,8 g de gel de sílica em coluna de 2 cm de diâmetro. O fracionamento foi conduzido utilizado os solventes: hexano;

hexano/diclorometano (9:1); hexano/diclorometano (7:3); hexano/diclorometano (1:1) e diclorometano/metanol (1:1). Foram obtidas 36 frações de 100 mL cada, que após análise por cromatografia em camada delgada (CCD), reuniu-se as que apresentaram perfins semelhantes, obtendo-se ao final 9 frações (Tabela 32).

Tabela 32 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração hexano/diclorometano do extrato etanólico de *H. crassifolia* (HCrRE-H/D).

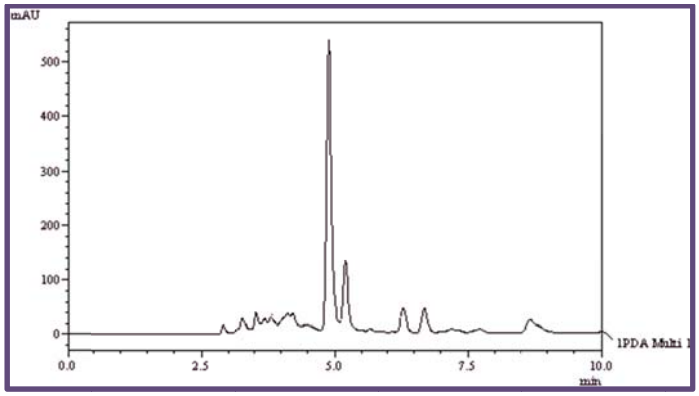
Frações resultantes	Solvente extrator	Pesos	Sigla
1	100% hexano	25,5 mg	HCrRE-H/D-(1)
2	100% hexano	10,4 mg	HCrRE-H/D-(2)
3	Hexano/diclorometano[(9:1]	178,4 mg	HCrRE-H/D-(3)
4	Hexano/diclorometano[(7:3]	52,8 mg	HCrRE-H/D-(4)
5	Hexano/diclorometano[(7:3]	5,1 mg	HCrRE-H/D-(5)
6	Hexano/diclorometano[(7:3]	60,2 mg	HCrRE-H/D-(6)
7	Hexano/diclorometano[(7:3]	45,7 mg	HCrRE-H/D-(7)
8	Hexano/diclorometano[(1:1]	85,0 mg	HCrRE-H/D-(8)
9	Diclorometano/metanol[(1:1]	71,9 mg	HCrRE-H/D-(9)

A fração HCrRE-H/D-(6) (60,2 mg), obtida da eluição com hexano/diclorometano 30% apresentou um precipitado, o qual foi recristalizado utilizando 20 mL de metanol a quente, que após filtração resultou em 18,5 mg de **HCRE-9**.

4.5.3.1. Fracionamento cromatográfico por CLAE de HCrRE-H/D-(4) e isolamento de HCRE-1

52,8 mg da fração HCrRE-H/D-(4), obtida da eluição com hexano/diclorometano 30%, foi purificada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, utilizando um detector de fotodiodo (PDA). O fracionamento foi realizado utilizando uma coluna semi-preparativa de gel de sílica (10,0 x 250 mm, 5 μm) e como fase móvel, hexano/acetato de etila (9:1 v/v) grau HPLC, com fluxo de 4,0 mL/minuto, 200 μL de volume injetado em cada análise e temperatura de forno da coluna de 40ºC. Nestas condições foi obtido o cromatograma abaixo (Figura 293, p. 345).

Figura 293 – Cromatograma obtido da fração HCrRE-H/D-(4) para isolamento de HCRE-1.

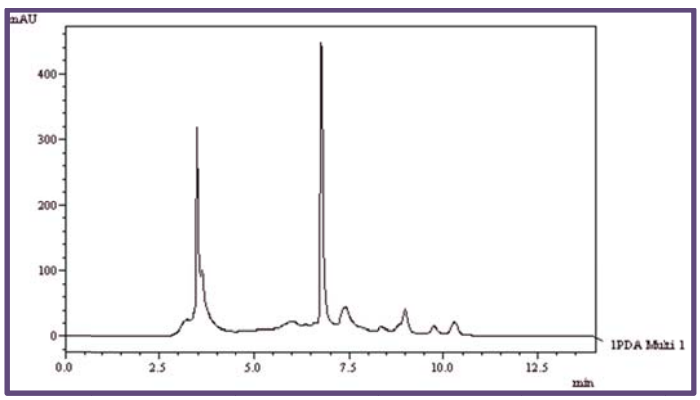


O pico com tempo de retenção de 4,886 min foi coletado, utilizando uma faixa de comprimento de onda de 266-400 nm, que após rotoevaporação levou ao isolamento de **HCRE-1** (6,0 mg).

4.5.3.2. Fracionamento Cromatográfico por CLAE de HCrRE-H/D-(8) e isolamento de HCRE-7

85,0 mg da fração HCrRE-H/D-(8), obtida da eluição com hexano/diclorometano 50%, foi submetida a CLAE, utilizando um detector de fotodiodo (PDA). A análise foi realizada utilizando coluna de gel de sílica semi-preparativa (10,0 x 250 mm, 5 µm), e a amostra foi eluída com hexano/isopropanol (98:2 v/v) grau HPLC, com fluxo de 4,0 mL/minuto, 200 µL de volume injetado em cada análise e temperatura de forno da coluna de 40ºC. Nestas condições e utilizando uma faixa de comprimento de onda de 266-400 nm foi obtido o cromatograma abaixo (Figura 294).

Figura 294 – Cromatograma obtido da fração HCrRE-H/D-(8) para isolamento de HCRE-7.



O pico com tempo de retenção de 6,762 min foi coletado e rotoevaporado, levando ao isolamento de **HCRE-7** (6,2 mg).

4.5.4. Tratamento cromatográfico da fração diclorometano do extrato etanólico das raízes de H. crassifolia (HCrRE-D) e isolamento de HCRE-5

1,26 g da fração diclorometano (HCrRE-D) foram misturados a 3g de gel de sílica, pulverizadas em gral de porcelana e dispostas sobre 34,73 g de gel de sílica em coluna de 2,5 cm de diâmetro. O fracionamento foi conduzido utilizando como eluentes: hexano/diclorometano (1:1); hexano/diclorometano (3:7); diclorometano; diclorometano/acetato de etila (1:1), rendendo 32 frações de 50 mL cada, que após análise em CCD, reuniu-se as semelhantes de acordo com o perfil cromatográfico, obtendo-se ao final 9 frações (Tabela 33).

Tabela 33 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração diclorometano (HCrRE-D).

Frações resultantes	Solvente extrator	Pesos	Sigla
1	Hexano/diclorometano [1:1]	30,4 mg	HCrRE-D-(1)
2	Hexano/diclorometano [1:1]	181,1 mg	HCrRE-D-(2)
3	Hexano/diclorometano [1:1]	16,3 mg	HCrRE-D-(3)
4	Hexano/diclorometano [3:7]	110,5 mg	HCrRE-D-(4)
5	Hexano/diclorometano [3:7]	62,5 mg	HCrRE-D-(5)
6	Hexano/diclorometano [3:7]	195,8 mg	HCrRE-D-(6)
7	Hexano/diclorometano [3:7]	33,7 mg	HCrRE-D-(7)
8	100% diclorometano	429,7 mg	HCrRE-D-(8)
9	Diclorometano/acetato de etila [1:1]	180,1 mg	HCrRE -D-(9)

A fração HCrRE-D-(7) (33,7 mg) rendeu pequenos cristais amarelados, os quais foram coletados por filtração comum, removendo o líquido sobrenadante, utilizando uma solução de diclorometano/metanol (1:1), obtendo 4,6 mg de cristais amarelados, denominado de **HCRE-5**.

4.5.4.1. Fracionamento cromatográfico de HCrRE-D-(6) e isolamento de HCRE-8 e da mistura de esteroides

195,8 mg da fração HCrRE-D-(6) foram misturados a 2 g de gel de sílica pulverizados em gral de porcelana e dispostos sobre 14,8 g de gel de sílica em coluna de 2 cm

de diâmetro. O fracionamento foi conduzido utilizando como eluentes: hexano/diclorometano (9:1); hexano/diclorometano (8:2); hexano/diclorometano (7:3); hexano/diclorometano (1:1); diclorometano, rendendo 34 frações de 50 mL cada, que após análise por CCD, reuniu-se as que apresentaram o mesmo Rf, obtendo-se ao final 7 frações (Tabela 34).

Tabela 34 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração HCrRE-D-(6).

Frações resultantes	Solvente extrator	Pesos	Sigla
1	Hexano/diclorometano [9:1]	23,4 mg	HCrRE-D-(6)-(1)
2	Hexano/diclorometano [8:2]	2,5 mg	HCrRE-D-(6)-(2)
3	Hexano/diclorometano [7:3]	5,2 mg	HCrRE-D-(6)-(3)
4	Hexano/diclorometano [7:3]	41,0 mg	HCrRE-D-(6)-(4)
5	Hexano/diclorometano [7:3]	76,9 mg	HCrRE-D-(6)-(5)
6	Hexano/diclorometano [1:1]	30,3 mg	HCrRE-D-(6)-(6)
7	Diclorometano	49,2 mg	HCrRE-D-(6)-(7)

Após análise por RMN ^{1}H e ^{13}C da fração HCrRE-D-(6)-(4) verificou-se que tratava-se de um diterpeno denominado de **HCRE-8**.

A fração HCrRE-D-(6)-(5) (76,9 mg) foram misturados a 1,17 g de gel de sílica pulverizados em gral de porcelana e dispostos sobre 11,7 g de gel de sílica em coluna de 2 cm de diâmetro. O fracionamento foi conduzido utilizando como eluentes: hexano/diclorometano (8:2); hexano/diclorometano (7:3); hexano/diclorometano (6:4); hexano/diclorometano (1:1), rendendo 20 frações de aproximadamente 50 mL cada, que após análise por CCD, reuniu-se as que apresentaram o mesmo Rf, obtendo-se ao final 5 frações (Tabela 35).

Tabela 35 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração HCrRE-D-(6)-(5).

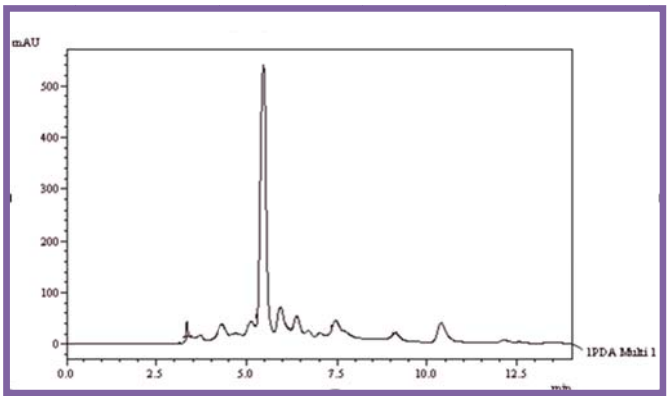
Frações resultantes	Solvente extrator	Pesos	Sigla
1	Hexano/diclorometano [8:2]	13,5 mg	HCrRE-D-(6)-(5)-(1)
2	Hexano/diclorometano [7:3]	2,5 mg	HCrRE-D-(6)-(5)-(2)
3	Hexano/diclorometano [7:3]	6,3 mg	HCrRE-D-(6)-(5)-(3)
4	Hexano/diclorometano [6:4]	49,6 mg	HCrRE-D-(6)-(5)-(4)
5	Hexano/diclorometano [1:1]	10,9 mg	HCrRE-D-(6)-(5)-(5)

Após análise por RMN de ^{1}H e de ^{13}C da fração HCrRE-D-(6)-(5)-(4) (49,6 mg), verificou-se que tratava-se de uma mistura de esteroides, conhecidos como β-sitosterol e estigmasterol.

4.5.4.2. Fracionamento Cromatográfico por CLAE de HCrRE-D-(4) e isolamento de HCRE-2

110,5 mg da fração HCrRE-D-(4), obtida da eluição com hexano/diclorometano 50%, foram submetidas a fracionamento por CLAE utilizando CLAE com detector de fotodiodo (PDA). A análise foi realizada utilizando coluna de gel de sílica semi-preparativa (10,0 x 250 mm, 5 μm), e eluída com hexano/acetato de etila (8:2 v/v) grau HPLC, com fluxo de 4,0 mL/minuto, 200 μL de volume injetado em cada análise e temperatura de forno da coluna de 40ºC. Nestas condições e utilizando uma faixa de comprimento de onda de 266-400 nm foi obtido o cromatograma abaixo (Figura 295).

Figura 295 – Cromatograma obtido da fração HCrRE-D-(4) para isolamento de HCRE-2.



O pico com tempo de retenção de 5,462 min foi coletado e rotoevaporado, levando ao isolamento de **HCRE-2** (19,0 mg).

4.5.4.3. Fracionamento cromatográfico de HCrRE-D-(8) e isolamento de HCRE-3, HCRE-4 e HCRE-6.

429,7 mg da fração HCrRE-D-(8) foram misturados a 2,0 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e dispostos sobre 31,15 g de gel de sílica em coluna de 5 cm de diâmetro. O fracionamento foi conduzido utilizando como eluentes: diclorometano; diclorometano/metanol (98:2); diclorometano/metanol (1:1), rendendo 22 frações de 50 mL

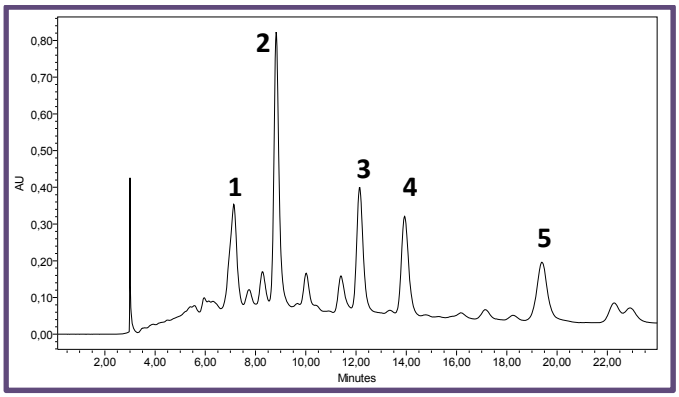
cada, que após análise em CCD, reuniu-se as semelhantes de acordo com o perfil cromatográfico e o Rf, obtendo-se ao final 6 frações (Tabela 36).

Tabela 36 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração HCrRE-D-(8).

Frações resultantes	Solvente extrator	Pesos	Sigla
1	Diclorometano	12,4 mg	HCrRE-D-(8)-(1)
2	Diclorometano	12,4 mg	HCrRE-D-(8)-(2)
3	Diclorometano	52,4 mg	HCrRE-D-(8)-(3)
4	Diclorometano: metanol [98:2]	118,8 mg	HCrRE-D-(8)-(4)
5	Diclorometano: metanol [98:2]	208,8 mg	HCrRE-D-(8)-(5)
6	Diclorometano: metanol [1:1]	34,8 mg	HCrRE-D-(8)-(6)

Após fracionamento cromatográfico descrito acima 208,8 mg da fração HCrRE-D-(8)-(4), obtida da eluição com hexano:diclorometano (1:1), foram submetidas a análise por CLAE, utilizando detector PDA. O experimento foi realizado utilizando coluna de gel de sílica semi-preparativa (10,0 x 250 mm, 5 μm), e eluída com hexano/acetato de etila (8:2 v/v) grau HPLC, com fluxo de 4,0 mL/minuto, 200 μL de volume injetado em cada análise e temperatura de forno da coluna de 40ºC. Nestas condições e utilizando um comprimento de onda de 294,9 nm obteve-se o cromatograma, abaixo (Figura 296).

Figura 296 – Cromatograma obtido da fração HCrRE-D-(8)-(4) para isolamento de HCRE-3, HCRE-4 e HCRE-6.



De acordo com o cromatograma mostrado acima, foram coletados 5 picos (Tabela 37, p. 350).

Tabela 37 – Dados referentes aos picos coletados no fracionamento por CLAE da fração HCRE-D-(8)-(4)

	Tempo de retenção (min)	% Area
1	7,136	17,44
2	8,821	32,70
3	12,141	18,51
4	13,932	19,02
5	19,397	12,33

Todos os picos coletados foram analisados por RMN de ^{1}H, mas apenas os picos com tempo de retenção igual a 12,14; 13,93 e 19,39 min estavam puros e foram denominados de **HCRE-4** (3,7 mg), **HCRE-3** (3,9 mg) e **HCRE-6** (3,2 mg), respectivamente.

4.5.5. Tratamento cromatográfico da fração diclorometano/acetato de etila do extrato etanólico das raízes de H. crassifolia (HCrRE-D/A) e isolamento de HCRE-10

2,58 g da fração diclorometano/acetato de etila (HCrRE-D/A) foram misturados a 5,54 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e realizado uma filtração a vácuo, utilizando kitassato e um funil de Buchner, contendo 26,8 g de gel de sílica. O fracionamento foi conduzido utilizando os solventes: clorofórmio; acettato de etila e metanol. Foram obtidas 3 frações de 300 mL cada (Tabela 38).

Tabela 38 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração diclorometano/acetato de etila do extrato etanólico de *H. crassifolia* (HCrRE-D/A).

Frações resultantes	**Solvente extrator**	**Pesos**	**Sigla**
1	100% clorofórmio	145,1 mg	HCrRE-D/A-C
2	100% aetato de etila	1,57 g	HCrRE- D/A -A
3	100% metanol	700 mg	HCrRE- D/A -M

1,57 g da fração HCrRE-D/A-A, obtida da eluição com 100% acetato de etila foi submetida a cromatografia sob pressão “flash”, onde a amostra foi misturado a 3,10 g de gel de sílica “flash”, pulverizadas em gral de porcelana e dispostas sobre 32,0 g de gel de sílica em coluna de 2,5 cm de diâmetro. O fracionamento foi conduzido utilizando como eluentes: clorofórmio, clorofórmio/acetato de etila (7:3) e metanol, rendendo 49 frações de 10 mL cada,

que após análise em CCD, reuniu-se as semelhantes de acordo com o perfil cromatográfico, obtendo-se ao final 11 frações (Tabela 39).

Tabela 39 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração HCrRE-D/A-A.

Frações resultantes	Solvente extrator	Pesos	Sigla
1	100% clorofórmio	24,6 mg	HCrRE-D/A-A-(1)
2	100% clorofórmio	8,7 mg	HCrRE-D/A-A-(2)
3	100% clorofórmio	11,5 mg	HCrRE-D/A-A-(3)
4	100% clorofórmio	238,7 mg	HCrRE-D/A-A-(4)
5	100% clorofórmio	59,0 mg	HCrRE-D/A-A-(5)
6	100% clorofórmio	28,8 mg	HCrRE-D/A-A-(6)
7	100% clorofórmio	523,0 mg	HCrRE-D/A-A-(7)
8	clorofórmio/acetato de etila [7:3]	242,2 mg	HCrRE-D/A-A-(8)
9	clorofórmio/acetato de etila [7:3]	253,7 mg	HCrRE-D/A-A-(9)
10	clorofórmio/acetato de etila [7:3]	82,1 mg	HCrRE-D/A-A-(10)
11	100% metanol	224,0 mg	HCrRE-D/A-A-(11)

238,7 mg da fração HCrRE-D/A-A-(4), obtida da eluição com 100% clorofórmio foi submetida a cromatografia sob pressão "flash", onde a amostra foi misturada a 1,52 g de gel de sílica "flash", pulverizadas em gral de porcelana e dispostas sobre 28,5 g de gel de sílica em coluna de 2,5 cm de diâmetro. O fracionamento foi conduzido utilizando como eluentes: clorofórmio, clorofórmio/metanol (99:1), clorofórmio/metanol (1:1) e metanol, rendendo 39 frações, em que as duas primeiras foram coletadas 100 mL cada e as demais foram coletadas com um volume de 10 mL cada, que após análise em CCD, reuniu-se as semelhantes de acordo com o perfil cromatográfico, obtendo-se ao final 6 frações (Tabela 40).

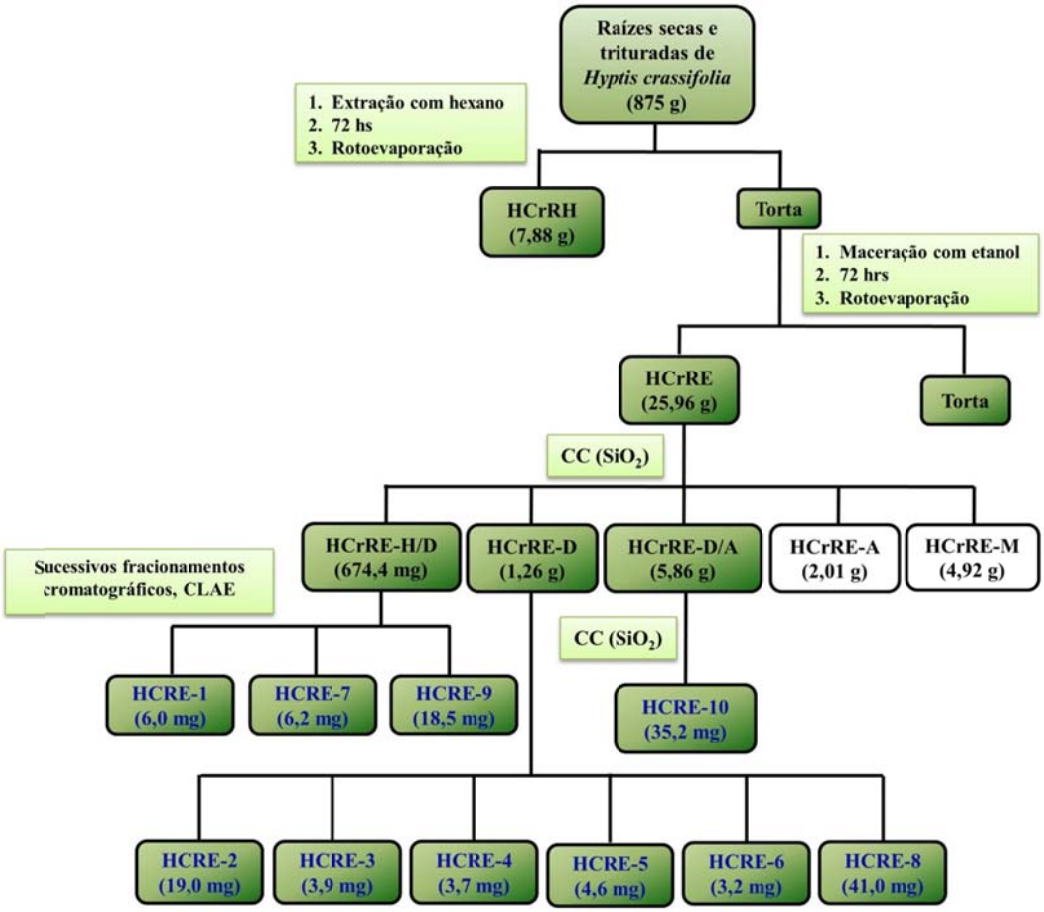
Tabela 40 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração HCrRE-D/A-A-(4).

Frações resultantes	Solvente extrator	Pesos	Sigla
1	100% clorofórmio	7,3 mg	HCrRE-D/A-A-(1)
2	clorofórmio/metanol [99:1]	4,7 mg	HCrRE-D/A-A-(2)
3	clorofórmio/metanol [99:1]	190,0 mg	HCrRE-D/A-A-(3)
4	clorofórmio/metanol [1:1]	4,5 mg	HCrRE-D/A-A-(5)
5	clorofórmio/metanol [1:1]	6,3 mg	HCrRE-D/A-A-(6)
6	100% metanol	22,4 mg	HCrRE-D/A-A-(7)

A fração HCrRE-D/A-A-(3) (190,0 mg) rendeu um sólido branco em forma de agulhas, o qual foi separado do restante da fração por filtração comum, removendo o líquido sobrenadante, utilizando uma solução de 100% diclorometano, obtendo 35,2 mg de **HCRE-10**, este composto também foi encontrado em frações posteriores, verificando que esta

substância é o componente majoritário da fração diclorometano/acetato de etila do extrato etanólico das raízes de *H. crassifolia* (HCrRE-D/A).

Figura 297 – Fluxograma mostrando os compostos obtidos do fracionamento cromatográfico do extrato etanólico das raízes de *H. crassifolia.*



4.6. Isolamento dos constituintes de *Hyptis carvalhoi* Harley

4.6.1. Obtenção dos extratos

As raízes (2755g) de *Hyptis carvalhoi* Harley, secas à temperatura ambiente e trituradas foram submetidas à maceração hexano (3 x 18 L) por 72 horas. A extração foi realizada em triplicata e a solução foi rotoevaporada sob pressão reduzida. O extrato hexânico, de coloração amarelada, foi obtido e denominado HCRH (23,06 g, rendimento = 0,84 %). O mesmo procedimento descrito acima foi realizado utilizando 18 L etanol como solvente extrator, obtendo-se o extrato etanólico resinoso de coloração avermelhada, denominado HCRE (101,67 g, rendimento = 3,69 %).

4.6.2. Fracionamento do extrato hexânico das raízes de H. carvalhoi (HCRH)

Uma alíquota (19,25 g) do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi* foi adsorvida em 50,4 g de gel de sílica, pulverizada em gral de porcelana e disposta sobre 42,0 g de gel de sílica em uma coluna de 8 cm de diâmetro. O fracionamento cromatográfico foi realizado por eluições sucessivas com hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, puros ou em misturas binárias, resultando em seis frações, que após análise por CCD, reuniram-se as que apresentaram o mesmo Rf, obtendo-se ao final seis frações (Tabela 41).

Tabela 41 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi* (HCRH).

Frações	Solvente extrator	Pesos	Sigla
1	Hexano	2,32 g	HCRH-H
2	Hexano:Diclorometano [1:1]	6,35 g	HCRH-H/D
3	Diclorometano	4,51 g	HCRH-D
4	Diclorometano:Acetato de etila [1:1]	6,26 g	HCRH-D/A
5	Acetato de etila	49,6 mg	HCRH-A
6	Metanol	302,5 mg	HCRH-M

As frações foram submetidas a uma análise prévia por RMN de ^{1}H para caracterização química inicial dos compostos presentes, onde observou-se sinais semelhantes aos observados nas frações obtidas de *H. crassifólia*, principalmente nas frações 2, 3 e 4, sendo estas selecionadas para fracionamento posterior.

4.6.3. Tratamento cromatográfico da fração diclorometano do extrato hexânico das raízes de H. carvalhoi (HCRH-D)

2,15 g da fração diclorometano (HCRH-D) foram misturados a 3,5 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e dispostos sobre 29,32 g de gel sílica em coluna aberta de 4,5 cm de diâmetro. O fracionamento foi conduzido utilizando como fase móvel: hexano, hexano/diclorometano (1:1), hexano/diclorometano (1:7), diclorometano, diclorometano/acetato de etila (1:1) e metanol. Foram obtidas 27 frações de 50 mL cada, que após análise por CCD foram reunidas em oito frações (Tabela 42), de acordo com o Rf.

Tabela 42 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração diclorometano do extrato hexânico de *H. carvalhoi* (HCRH-D).

Frações resultantes	Solvente extrator	Pesos	Sigla
(1-2)	Hexano	11,9 mg	HCRH-D-1
(3)	Hexano:diclorometano [1:1]	214,0 mg	HCRH-D-2
(4-5)	Hexano:diclorometano [1:1]	532,6 mg	HCRH-D-3
(6-12)	Hexano:diclorometano [1:1]	840,0 mg	HCRH-D-4
(13-19)	Hexano:diclorometano [1:7]	249,2 mg	HCRH-D-5
(20-22)	Diclorometano	126,4 mg	HCRH-D-6
(23-26)	Diclorometano:acetato de etila	446,0 mg	HCRH-D-7
(27)	Metanol	54,0 mg	HCRH-D-8

4.6.3.1. Fracionamento cromatográfico de HCRH-D-(3)

532,6 mg da fração HCRH-D-(3) foram misturados a 1,0 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e dispostos sobre 38,2 g de gel de sílica em coluna gravitacional de 4,5 cm de diâmetro. O fracionamento foi conduzido utilizando como eluentes: hexano; hexano/diclorometano (7:3) e hexano/diclorometano (1:1), rendendo 16 frações de 50 mL cada, que após análise por CCD, reuniu-se as que apresentaram o mesmo Rf, obtendo-se ao final 5 frações (Tabela 43, p. 355).

Tabela 43 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de HCRH-D-(3).

Frações resultantes	Solvente extrator	Pesos	Sigla
(1-2)	Hexano	5,0 mg	HCRH-D-(3)-1
(3-5)	Hexano/diclorometano [7:3]	184,1 mg	HCRH-D-(3)-2
(6-8)	Hexano/diclorometano [7:3]	166,5 mg	HCRH-D-(3)-3
(9-10)	Hexano/diclorometano [7:3]	49,4 mg	HCRH-D-(3)-4
(11-14)	Hexano/diclorometano [1:1]	180,7 mg	HCRH-D-(3)-5

4.6.3.1.1. Fracionamento cromatográfico de HCRH-D-(3)-(2) e isolamento de HCH-10

184,1 mg da fração HCRH-D-(3)-(2), obtida da eluição com hexano/diclorometano 30%, foram misturados a 1,0 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e dispostos sobre 10,73 g de gel de sílica em coluna gravitacional de 5,0 cm de diâmetro. O fracionamento foi conduzido utilizando como eluentes: hexano/diclorometano (1:1); hexano/diclorometano (2:8) e metanol, rendendo 44 frações de 10 mL cada, que após análise por CCD, reuniu-se as semelhantes, de acordo com o Rf, obtendo-se ao final 6 frações (Tabela 44).

Tabela 44 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração HCRH-D-(3)-(2).

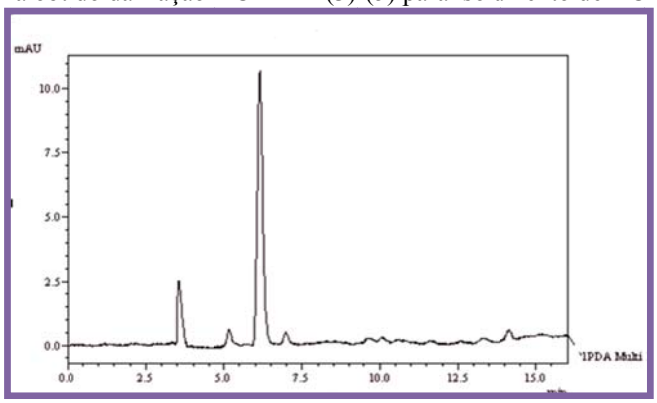
Frações resultantes	Solvente extrator	Pesos	Sigla
(1-5)	Hexano/diclorometano [1:1]	8,4 mg	HCRH-D-(3)-(2)-(1)
(6-8)	Hexano/diclorometano [1:1]	2,4 mg	HCRH-D-(3)-(2)-(2)
(9-10)	Hexano/diclorometano [1:1]	3,2 mg	HCRH-D-(3)-(2)-(3)
(11-23)	Hexano/diclorometano [1:1]	38,5 mg	HCRH-D-(3)-(2)-(4)
(24-43)	Hexano/diclorometano [2:8]	65,3 mg	HCRH-D-(3)-(2)-(5)
(44)	Metanol	71,7 mg	HCRH-D-(3)-(2)-(6)

A fração HCRH-D-(3)-(2)-(4) (38,5 mg) rendeu pequenos cristais incolores, os quais foram recristalizados com uma solução de hexano/acetato de etila (92:8), obtendo 3,8 mg de **HCH-10**. O mesmo composto foi isolado de outras frações de HCRH-D, resultando um total em massa de 12,0 mg.

4.6.3.1.2. Fracionamento cromatográfico por CLAE de HCRH-D-(3)-(5) e isolamento de HCH-1

180,7 mg da fração HCRH-D-(3)-(5), obtida da eluição com hexano/diclorometano 50%, foram submetidas a fracionamento por CLAE, utilizando um detector de fotodiodo (PDA). A análise foi realizada utilizando uma coluna semi-preparativa de gel de sílica (10,0 x 250 mm, 5 µm) e como fase móvel hexano/acetato de etila (9:1 v/v) grau HPLC, com fluxo de 4,7 mL/minuto, 200 µL de volume injetado em cada análise e temperatura de forno da coluna de 40ºC. Nestas condições e utilizando uma faixa de comprimento de onda de 266-400 nm foi obtido o cromatograma abaixo (Figura 298).

Figura 298 – Cromatograma obtido da fração HCRH-D-(3)-(5) para isolamento de HCH-1.



O pico com tempo de retenção de 6,149 min foi coletado e rotoevaporado, levando ao isolamento de **HCH-1** (22,0 mg).

4.6.3.2. Fracionamento cromatográfico de HCRH-D-(4)

840,0 mg da fração HCRH-D-(4) foram misturados a 1,5 g de gel de sílica pulverizados em gral de porcelana e dispostos sobre 36,2 g de gel de sílica em coluna gravitacional de 4,5 cm de diâmetro. O fracionamento foi conduzido utilizando como eluentes os seguintes solventes em ordem crescente de polaridade: hexano, hexano/diclorometano (1:1); hexano/diclorometano (1:7), diclorometano e metanol, rendendo 20 frações de 50 mL cada, que após análise por CCD foram reunidas em 8 frações (Tabela 45, p. 357).

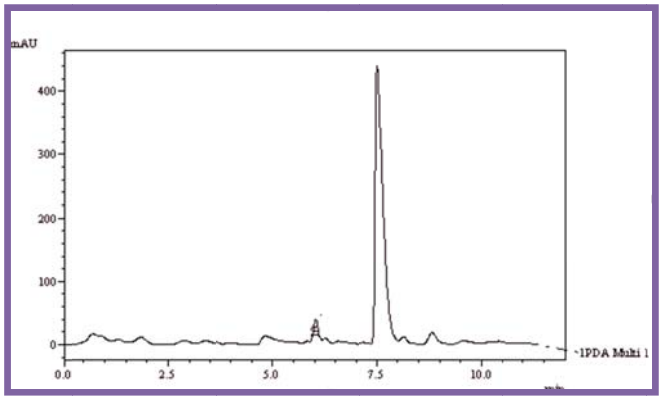
Tabela 45 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de HCRH-D-(4)

Frações resultantes	Solvente extrator	Pesos	Sigla
(1)	Hexano	4,5 mg	HCRH-D-(4)-1
(2-3)	Hexano/diclorometano [1:1]	16,2 mg	HCRH-D-(4)-2
(4-6)	Hexano/diclorometano [1:1]	5,3 mg	HCRH-D-(4)-3
(7)	Hexano/diclorometano [1:1]	4,4 mg	HCRH-D-(4)-4
(8-9)	Hexano/diclorometano [1:1]	12,6 mg	HCRH-D-(4)-5
(10-15)	Hexano/diclorometano [3:7]	519,0 mg	HCRH-D-(4)-6
(16-19)	Diclorometano	190,5 mg	HCRH-D-(4)-7
(20)	Metanol	100,0 mg	HCRH-D-(4)-8

4.6.3.2.1. Fracionamento cromatográfico de HCRH-D-(4)-6 e isolamento de HCH-7 e purificação por CLAE de HCRH-D-(4)-6-LM e isolamento de mais HCH-1

210,2 mg da fração HCRH-D-(4)-6, obtida da eluição com hexano/diclorometano 70%, foi submetida à CLAE, utilizando um detector de fotodiodo (PDA). A análise foi realizada utilizando coluna de gel de sílica semi-preparativa (10,0 x 250 mm, 5 µm), como fase móvel hexano/acetato de etila (92:8 v/v) grau HPLC, com fluxo de 4,7 mL/minuto, 200 µL de volume injetado em cada análise e temperatura de forno da coluna de 40ºC. A amostra foi solubilizada na mesma fase móvel e com isso obteve-se um precipitado amarelo que foi separado da solução mãe por filtração, o qual foi denominado de **HCH-7** (20,5 mg), este composto foi isolado de outras frações de HCRH-D obtendo-se um total de 30,4 mg. A solução sobrenadante (HCRH-D-(4)-6-LM) foi injetada, utilizando uma faixa de comprimento de onda de 266-400 nm, obtendo o cromatograma (Figura 299).

Figura 299 – Cromatograma obtido da fração HCRH-D-(4)-6-LM para isolamento de HCH-1.

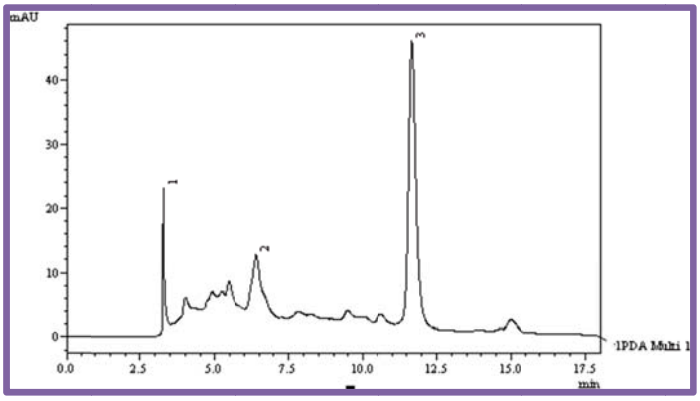


O pico com tempo de retenção de 7,803 min foi coletado e rotoevaporado, levando ao isolamento de mais HCH-1 (50,8 mg). Este composto (HCH-1) foi isolado de outras frações de HCRH-D, obtendo-se um total de 201,7 mg, provavelmente sendo este o composto majoritário na fração diclorometano do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi*.

4.6.3.3. Fracionamento por CLAE de HCRH-D-(6) e isolamento de HCH-11

126,4 mg da fração HCRH-D-(6), obtida da eluição com diclorometano, foi submetida à CLAE, utilizando um detector de fotodiodo (PDA). A análise foi realizada utilizando coluna de gel de sílica semi-preparativa (10,0 x 250 mm, 5 μm), hexano/acetato de etila (8:2 v/v) grau HPLC como fase móvel, fluxo de 4,7 mL/minuto, 200 μL de volume injetado em cada análise e temperatura de forno da coluna de 40ºC. Nestas condições e utilizando uma faixa de comprimento de onda de 270-400 nm foi obtido o cromatograma abaixo (Figura 300).

Figura 300 – Cromatograma obtido da fração HCRH-D-(6) para isolamento de HCH-11.



De acordo com o cromatograma foi coletado o pico 3 com tempo de retenção em 11,66 min e rotoevaporado, onde foi obtido 5,1 mg de uma resina amarela denominada de **HCH-11**.

4.6.4. Tratamento cromatográfico de uma alíquota da fração diclorometano do extrato hexânico das raízes de H. carvalhoi (HCRH-D2)

2,36 g da fração diclorometano (HCRH-D2) foram misturados a 3,7 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e dispostos sobre 29,23 g de gel sílica (30-70 mesh) em coluna aberta de 4,5 cm de diâmetro. O adsorbato foi obtido misturando a massa da amostra, juntamente com 3,5 g de gel de sílica. O fracionamento foi obtido utilizando como fase móvel os solventes na seguinte ordem eluotrópica: hexano, hexano/diclorometano (1:1), hexano/diclorometano (1:7), diclorometano, diclorometano/acetato de etila (1:1) e metanol. As frações foram coletadas em volumes de 50 mL cada, obtendo-se 25 frações, que após análise por CCD foram reunidas em sete frações (Tabela 46).

Tabela 46 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de outra alíquota de HCRH-D2

Frações resultantes	Fase móvel	Pesos	Sigla
(1-2)	Hexano	14,2 mg	HCRH-D2-1
(3)	Hexano/diclorometano [1:1]	77,1 mg	HCRH-D2-2
(4-6)	Hexano/diclorometano [1:1]	481,7 mg	HCRH-D2-3
(7-11)	Hexano/diclorometano [1:1]	543,7 mg	HCRH-D2-4
(12-17)	Hexano/diclorometano [1:7]	680,8 mg	HCRH-D2-5
(18-22)	Diclorometano	409,5 mg	HCRH-D2-6
(23-25)	Diclorometano/acetato de etila	34,7 mg	HCRH-D2-7

4.6.4.1. Fracionamento cromatográfico de HCRH-D2-3

481,7 mg da fração HCRH-D2-3 foram misturados a 1,4 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e dispostos sobre 38,1 g de gel de sílica em coluna aberta de 4,5 cm de diâmetro. O fracionamento foi realizado utilizando como eluentes: hexano/diclorometano (7:3), hexano/diclorometano (1:1), hexano/diclorometano (3:7) e metanol, rendendo 15 frações de 50 mL cada, que após análise por CCD foram reunidas em 8 frações (Tabela 47, p. 360).

Tabela 47 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de outra alíquota de HCH-D2-3

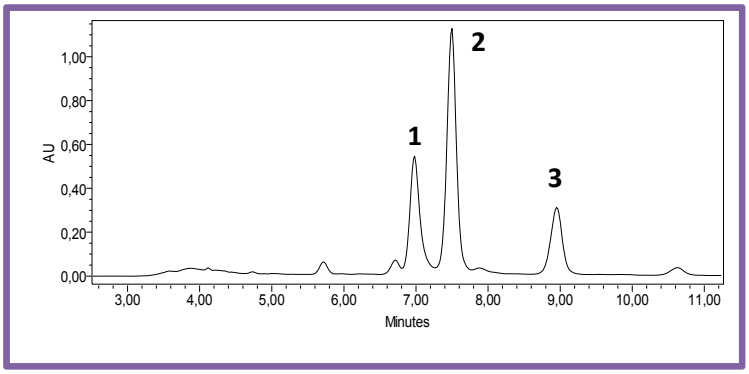
Frações resultantes	Fase móvel	Pesos	Sigla
(1-2)	Hexano/diclorometano [7:3]	37,9 mg	HCH-D2-3-(1)
(3)	Hexano/diclorometano [1:1]	6,2 mg	HCH-D2-3-(2)
(4)	Hexano/diclorometano [1:1]	5,9 mg	HCH-D2-3-(3)
(5)	Hexano/diclorometano [1:1]	5,1 mg	HCH-D2-3-(4)
(6-9)	Hexano/diclorometano [1:1]	43,7 mg	HCH-D2-3-(5)
(10-11)	Hexano/diclorometano [3:7]	41,0 mg	HCH-D2-3-(6)
(12-14)	Hexano/diclorometano [3:7]	74,0 mg	HCH-D2-3-(7)
(15)	Metanol	200,9 mg	HCH-D2-3-(8)

A fração HCH-D2-3-(6) (41,0 mg) foi solubilizada com hexano/acetato de eila 8%, mas uma parte da fração não foi solúvel, então separou-se o sobrenadamente e a parte não solúvel foi denominada de HCH-10 (8,6 mg). O mesmo procedimento foi realizado com a fração HCRH-D2-3-(7) (74,0 mg), a qual rendeu mais de HCH-10 (3,4 mg).

4.6.4.1.1. Fracionamento por CLAE de HCRH-D2-3-(5) e isolamento de HCH-5 e HCH-6

43,7 mg da fração HCRH-D2-3-(5), obtida da eluição com hexano/diclorometano 50%, foram submetidas à CLAE com detector de fotodiodo (PDA), utilizando coluna de SiO_2 como fase estacionária e um fluxo de 4,72 mL/min. Como fase móvel foi utilizada uma mistura binária de hexano/acetato de etila (92:8 v/v). Nestas condições e utilizando uma faixa de comprimento de onda de 266,7 nm obteve-se o cromatograma abaixo (Figura 301).

Figura 301 – Cromatograma obtido da fração HCRH-D2-3-(5) para isolamento de HCH-5 e HCH-6.



De acordo com o cromatograma mostrado acima, foram coletados 3 picos, em que os dados estão apresentados na Tabela 48, p. 361.

Tabela 48 – Dados referentes aos picos coletados no fracionamento por CLAE da fração HCRH-D2-3-(5)

	Tempo de retenção (min)	% Area
1	6,979	24,07
2	7,496	57,87
3	8,952	18,06

Todos os picos coletados foram analisados por RMN de ^{1}H, mas apenas os picos com tempo de retenção igual a 7,496 e 8,952 min estavam puros e foram denominados de **HCH-5** (5,1 mg) e **HCH-6** (4,0 mg), respectivamente.

4.6.4.2. Fracionamento cromatográfico de HCRH-D2-4

543,7 mg da fração HCRH-D2-4 foram misturados a 1,0 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e dispostos sobre 36,0 g de gel de sílica em coluna aberta de 4,5 cm de diâmetro. O fracionamento foi realizado utilizando como eluentes: hexano, hexano/diclorometano (1:1), hexano/diclorometano (3:7), diclorometano e metanol, rendendo 26 frações de 50 mL cada, que após análise por CCD foram reunidas em 5 frações (Tabela 49).

Tabela 49 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de HCRH-D2-4

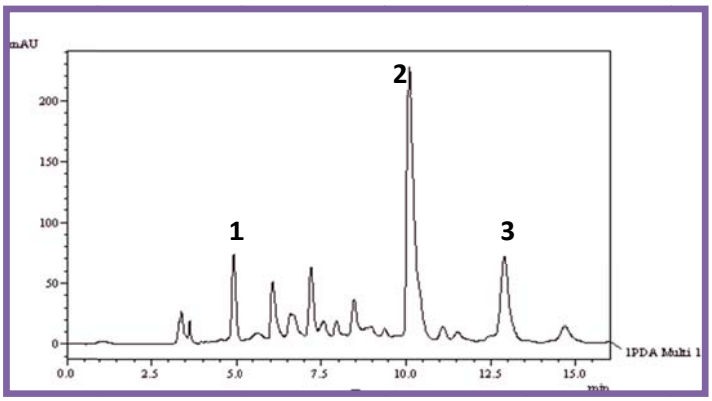
Frações reunidas	Fase móvel	Pesos	Sigla
(1-11)	Hexano/diclorometano [1:1]	16,2 mg	HCRH-D2-(4)-1
(12-17)	Hexano/diclorometano [3:7]	143,7 mg	HCRH-D2-(4)-2
(18-22)	Hexano/diclorometano [3:7]	138,6 mg	HCRH-D2-(4)-3
(23-25)	Diclorometano	106,3 mg	HCRH-D2-(4)-4
(26)	Metanol	52 mg	HCRH-D2-(4)-5

Das frações HCRH-D2-(4)-3 e HCRH-D2-(4)-4 foi obtido por CLAE, no intuito de isolar outros compostos, mais de HCH-1 (18,3 mg).

4.6.4.2.1. Fracionamento por CLAE de HCRH-D2-(4)-2 e isolamento de HCH-8

143,7 mg da fração HCRH-D-(4)-(2), obtida da eluição com hexano/diclorometano 70%, foram submetidas à CLAE com detector de fotodiodo (PDA), utilizando coluna de SiO_2 como fase estacionária em um fluxo de 4,7 mL/min e temperatura do forno da coluna de 40ºC. Como fase móvel foi utilizada uma mistura binária de hexano/acetato de etila (92:8 v/v). Nestas condições e utilizando uma faixa de comprimento de onda de 266-400 nm obteve-se o cromatograma (Figura 302).

Figura 302 – Cromatograma obtido da fração HCH-D-(4)-(2) para isolamento de HCH-8.



De acordo com o cromatograma foram coletados três picos com tempos de retenção em 4,90; 10,09 e 12,89 min, mas apenas o pico 2 (Tr = 10,09 min) apresentou-se como uma única substância, de acordo com os espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C obtidos. Então o pico 2 foi denominado de **HCH-8** (12,7 mg).

4.6.5. Tratamento cromatográfico da fração diclorometano-acetato de etila do extrato hexânico das raízes de H. carvalhoi (HCRH-D/A)

2,84 g de HCRH-D/A foram misturados a 4,1 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e dispostos sobre 27,42 g de gel sílica em uma coluna de vidro aberta de 6,0 cm de diâmetro. O fracionamento foi obtido utilizando como fase móvel os solventes na seguinte ordem eluotrópica: hexano/diclorometano (1:1), diclorometano, diclorometano/metanol 2% e metanol. As frações foram coletadas em volumes de 10 mL

cada, obtendo-se 23 frações, que após análise por CCD foram reunidas em 9 frações (Tabela 50, p. 363).

Tabela 50 – Frações obtidas do fracionamento cromatográfico de HCRH-D/A.

Frações resultantes	Fase móvel	Pesos	Sigla
(1)	Hexano:CH_2Cl_2 [1:1]	14,5 mg	HCH-D/A-1
(2-3)	Hexano:CH_2Cl_2 [1:1]	21,5 mg	HCH-D/A-2
(4-5)	100% CH_2Cl_2	31,5 mg	HCH-D/A-3
(6-9)	100% CH_2Cl_2	536,8 mg	HCH-D/A-4
(10-13)	100% CH_2Cl_2	517,4 mg	HCH-D/A-5
(14-17)	CH_2Cl_2: MeOH 2%	308,9 mg	HCH-D/A-6
(18)	CH_2Cl_2: MeOH 2%	159,8 mg	HCH-D/A-7
(19-20)	CH_2Cl_2: MeOH 2%	1,27 g	HCH-D/A-8
(21-23)	100% MeOH	242,6 mg	HCH-D/A-9

4.6.5.1. Fracionamento de HCRH-D/A-(5) e isolamento do ácido betulínico (HCH-12)

A fração HCRH-D/A-(5) apresentava uns cristais brancos em meio a uma resina alaranjada. Então a amostra foi solubilizada em uma mistura de hexano/diclorometano (1:1) verificando que os cristais foram insolúveis nesta mistura e por fim realizou-se a filtração da solução, obtendo-se 20,1 mg de cristais brancos, depois analisando os espectro verificou-se que tratava-se do ácido betulínico e 497,3 mg de uma fração resinosa denominada de HCRH-D/A-(5)-SB.

A fração HCRH-D/A-(5)-SB (497,3 mg) foi misturada com 1,5 g de gel de sílica, pulverizada em gral de porcelana e disposta sobre 35,2 g de gel de sílica, utilizando-se uma coluna de vidro aberta de 2,5 cm de diâmetro. A eluição da fração ocorreu utilizando fase móvel isocrática de diclorometano/metanol 2% e metanol ao final da coluna. Obteve-se 35 frações de 10 mL cada, que após análise por CCD foram reunidas em 8 frações (Tabela 51, p. 364).

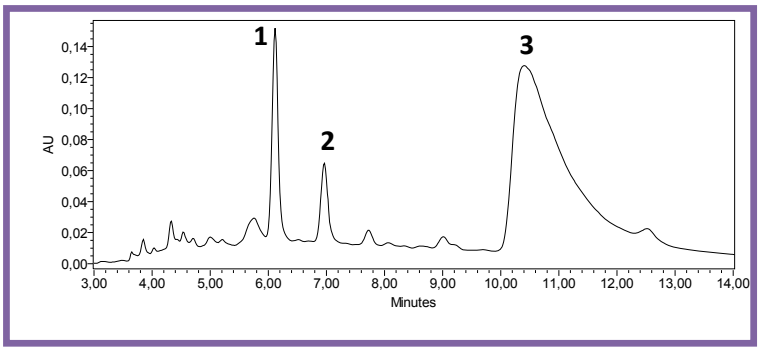
Tabela 51 – Frações obtidas do fracionamento cromatográfico de HCRH-D/A-(5)-SB.

Frações reunidas	Fase móvel	Pesos	Sigla
(1-2)	CH_2Cl_2: MeOH 2%	7,1 mg	HCRH-D/A-(5)SB-1
(3-12)	CH_2Cl_2: MeOH 2%	8,2 mg	HCRH-D/A(5)SB-2
(13-20)	CH_2Cl_2: MeOH 2%	46,1 mg	HCRH-D/A-(5)SB-3
(21-27)	CH_2Cl_2: MeOH 2%	225,5 mg	HCRH-D/A-(5)SB -4
(28-29)	CH_2Cl_2: MeOH 2%	96,5 mg	HCRH-D/A-(5)SB -5
(30-32)	CH_2Cl_2: MeOH 2%	97,5 mg	HCRH-D/A-(5)SB -6
(33)	CH_2Cl_2: MeOH 2%	11,7 mg	HCRH-D/A-(5)SB -7
(34-35)	100% MeOH	27,7 mg	HCRH-D/A-(5)SB -8

4.6.5.1.1. Fracionamento por CLAE de HCRH-D/A-(5)SB-(4) e isolamento de HCH-2 e HCH-3

225,5 mg de HCRH-D/A-(5)SB-(4), obtidas da eluição com diclorometano/ metanol 2%, foram submetida à CLAE, utilizando SiO_2 como fase estacionária em um fluxo de 4,72 mL/min, temperatura de 40ºC e comprimento de onda de 282,1 nm. Como fase móvel foi utilizado hexano:ACOEt (8:2 v/v). Nestas condições obteve-se o cromatograma seguinte (Figura 303).

Figura 303 – Cromatograma obtido da fração HCH-D/A-(5)SB-(4) para isolamento de HCH-2 e HCH-3.



De acordo com o cromatograma foram coletados 3 picos, em que os dados estão apresentados na Tabela 52.

Tabela 52 – Dados referentes aos picos coletados no fracionamento por CLAE da fração HCRH-D/A-(5)SB-(4)

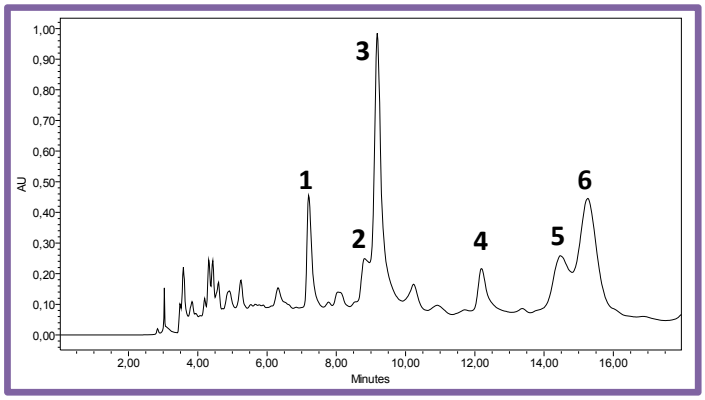
	Tempo de retenção (min)	% Area
1	6,116	12,73
2	6,962	5,40
3	10,405	81,88

Todos os picos coletados foram analisados por RMN de ^{1}H, mas apenas os picos com tempo de retenção igual a 6,116 e 10,405 min estavam puros e foram denominados de **HCH-2** (6,3 mg) e **HCH-3** (96,6 mg), respectivamente.

4.6.5.2. Fracionamento por CLAE da fração HCRH-D/A-(8) e isolamento de HCH-4

1,27 g de HCRH-D/A-(8), obtida da eluição com diclorometano/ metanol 2%, foram submetidos à CLAE, após filtração simples com uma pipeta de Pasteur e um chumaço de algodão na ponta para a separação da solução de cristais brancos. A fração HCRH-D/A-(8)-SB (455 mg) foi submetida a CLAE, utilizando SiO_2 como fase estacionária em um fluxo de 4,72 mL/min, temperatura de 40ºC e comprimento de onda de 294,9 nm. Como fase móvel foi utilizado hexano:ACOEt (8:2 v/v). Nestas condições obteve-se o cromatograma seguinte (Figura 304).

Figura 304 – Cromatograma obtido da fração HCH-D/A-(8)SB para isolamento de HCH-4.



De acordo com o cromatograma (Figura 304) foram coletados 6 picos, em que os dados estão apresentados na Tabela 53.

Tabela 53 – Dados referentes aos picos coletados no fracionamento por CLAE da fração HCRH-D/A-(8)SB

	Tempo de retenção (min)	% Area
1	7,206	14,14
2	8,817	2,47
3	9,183	32,6
4	12,194	6,99
5	14,47	9,11
6	15,265	34,69

Todos os picos coletados foram analisados por RMN de ^1H, mas apenas o pico com tempo de retenção igual a 7,206 min estava puro e foi denominado de **HCH-4** (6,0 mg).

4.6.6. Partição do extrato etanólico das raízes de H. carvalhoi (HCRE)

O extrato etanólico das raízes de *H. carvalhoi* (53,0 g) foi submetido a uma partição líquido-líquido, onde o material foi dissolvido na mistura CH_3OH/H_2O (1:1). A solução hidrometanólica foi extraída (5 x 150 mL) com os solventes hexano, $CHCl_3$ e ACOEt,, obedecendo a ordem de polaridade. As frações obtidas foram reunidas, secas com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida, fornecendo as frações indicadas na Tabela 54.

Tabela 54 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico do extrato etanólico das raízes de *H. carvalhoi* (HCRE).

Eluente	Sigla	Pesos
Hexano	HCRE-H	5,5 g
$CHCl_3$	HCRE-C	9,5 g
ACOEt	HCRE-A	32,1 g
Resíduo	HCRE-R	504,0 mg
ppt	HCRE-PPT	1,14 g

4.6.6.1. Tratamento cromatográfico da fração hexânica do extrato etanólico das raízes de H. carvalhoi (HCRE-H)

5,3 g da fração hexânica (HCRE-H) foram misturados a 18,0 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e dispostos sobre 29,24 g de gel sílica (30-70 mesh) em coluna aberta de 5,5 cm de diâmetro. O fracionamento foi conduzido utilizando como fase móvel: hexano, hexano/clorofórmio (8:2), hexano/clorofórmio (1:1), hexano/clorofórmio (2:8), clorofórmio 100%, clorofórmio/acetato de etila (1:1) e metanol. Foram obtidas 21 frações de 100 mL cada, que após análise por CCD foram reunidas em onze frações (Tabela 55, p. 367), de acordo com o Rf.

Tabela 55 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração hexânica do extrato etanólco de *H. carvalhoi* (HCRE-H).

Frações resultantes	Solvente extrator	Pesos	Sigla
(1-2)	Hexano	383,8 mg	HCRE-H-1
(2-6)	Hexano	473,3 mg	HCRE-H-2
(7-9)	Hexano:clorofórmio [8:2]	296,8 mg	HCRE-H-3
(10-11)	Hexano:clorofórmio [1:1]	884,0 mg	HCRE-H-4
(12-13)	Hexano:clorofórmio [1:1]	1,03 g	HCRE-H-5
(14)	Hexano:clorofórmio [2:8]	720,0 mg	HCRE-H-6
(15-16)	Hexano:clorofórmio [2:8]	536,0 mg	HCRE-H-7
(17-18)	Clorofórmio	297,0 mg	HCRE-H-8
(19)	Clorofórmio:acetato de etila [1:1]	502,0 mg	HCRE-H-9
(20)	Clorofórmio:acetato de etila [1:1]	61,0 mg	HCRE-H-10
(21)	Metanol	185,8 mg	HCRE-H-11

4.6.6.1.2. Tratamento cromatográfico da fração HCRE-H-(4) e isolamento por CLAE de HCH-9

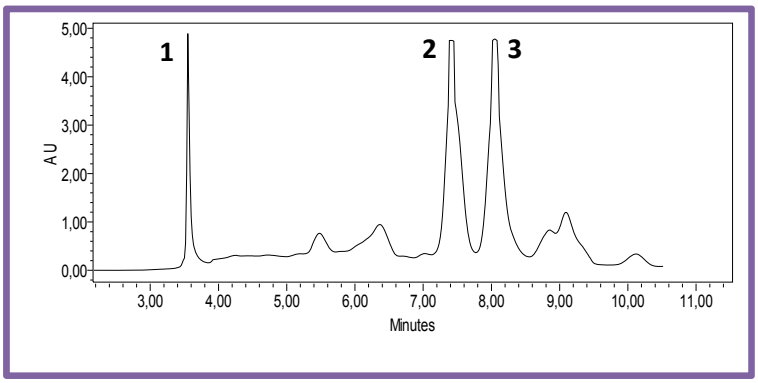
884,0 mg da fração HCRE-H-(4) foram misturados a 2,30 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e dispostos sobre 26,40 g de gel sílica (30-70 mesh) em coluna aberta de 3,0 cm de diâmetro. O fracionamento foi conduzido utilizando como fase móvel: hexano/clorofórmio (9:1), hexano/clorofórmio (7:3), hexano/clorofórmio (1:1) e metanol. Foram obtidas 48 frações de 100 mL para as primeiras quatro frações e de 10 mL para as demais frações, que após análise por CCD foram reunidas em onze frações (Tabela 56), de acordo com o Rf.

Tabela 56 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico da fração HCRE-H-(4).

Frações resultantes	Solvente extrator	Pesos	Sigla
(1)	Hexano:clorofórmio [9:1]	4,3 mg	HCRE-H-(4)-1
(2-3)	Hexano:clorofórmio [9:1]	3,7 mg	HCRE-H-(4)-2
(4)	Hexano:clorofórmio [9:1]	3,0 mg	HCRE-H-(4)-3
(5)	Hexano:clorofórmio [7:3]	8,5 mg	HCRE-H-(4)-4
(6-7)	Hexano:clorofórmio [7:3]	56,5 mg	HCRE-H-(4)-5
(8)	Hexano:clorofórmio [7:3]	16,0 mg	HCRE-H-(4)-6
(9-32)	Hexano:clorofórmio [7:3]	85,5 mg	HCRE-H-(4)-7
(33-37)	Hexano:clorofórmio [7:3]	42,0 mg	HCRE-H-(4)-8
(38-43)	Hexano:clorofórmio [7:3]	81,3 mg	HCRE-H-(4)-9
(44-47)	Hexano:clorofórmio [1:1]	368,2 mg	HCRE-H-(4)-10
(48)	Metanol	105,0 mg	HCRE-H-(4)-11

56,5 mg da fração HCRE-H-(4)-(5), obtida da eluição com hexano/clorofórmio 30%, foram submetidos a fracionamento por CLAE, utilizando um detector de fotodiodo (PDA). A análise foi realizada utilizando uma coluna semi-preparativa de gel de sílica (10,0 x 250 mm, 5 μm) e como fase móvel hexano/acetato de etila (95:5 v/v) grau HPLC, com fluxo de 4,7 mL/minuto e 200 μL de volume injetado em cada análise. Nestas condições e utilizando uma faixa de comprimento de onda de 273,8 nm foi obtido o cromatograma abaixo (Figura 305).

Figura 305 – Cromatograma obtido da fração HCRE-H-(4)-(5) para isolamento de HCH-9.



De acordo com o cromatograma foram coletados três picos, em que os dados estão apresentados na Tabela 57.

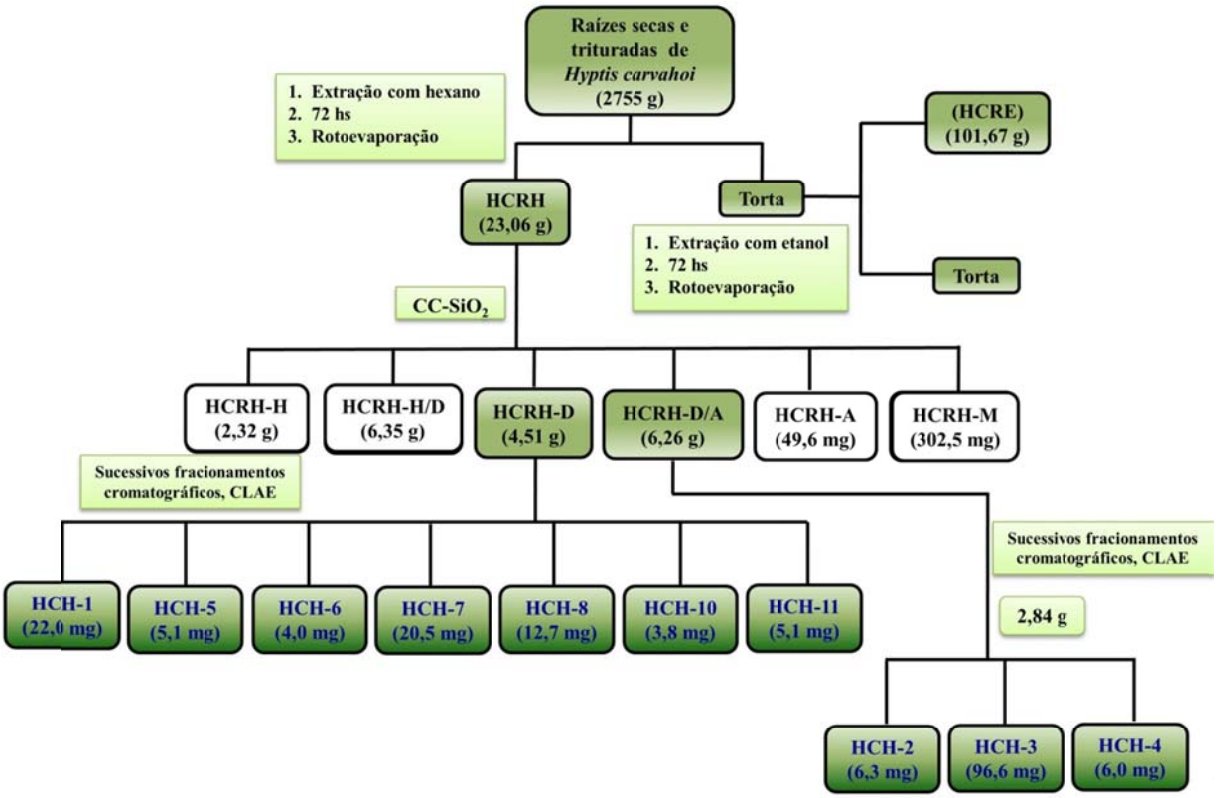
Tabela 57 – Dados referentes aos picos coletados no fracionamento por CLAE da fração HCRE-H-(4)-(5)

	Tempo de retenção (min)	% Area
1	3,55	11,66
2	7,41	44,10
3	8,05	44,24

Todos os picos coletados foram analisados por RMN de ^{1}H, mas apenas o pico com tempo de retenção igual a 7,41 min estava puro e foi denominado de **HCH-9** (6,7 mg).

Então, observou-se, através de análise por CCD e RMN de ^{1}H que no extrato etanólico das raízes de *H. carvalhoi* tinha as mesmas substâncias anteriormente isoladas. Como por exemplo, HCH-9 (ferruginol) e também ácido betulínico. Com isso, não foi dado continuidade ao estudo fitoquímico deste extrato.

Figura 306 – Fluxograma mostrando os compostos obtidos do fracionamento cromatográfico do extrato hexânico das raízes de *H. carvalhoi*



4.7. Avaliação anticâncer dos compostos isolados

4.7.1. Ensaio de citotoxicidade *in vitro* das substâncias isoladas

Os testes de citotoxicidade foram realizados pela aluna Ana Jérsia Araújo do Laboratório de Oncologia Experimental (LOE) da Universidade Federal do Ceará (UFC), tendo como responsáveis os professores, Dr. Manoel Odorico de Moraes, Dra. Letícia Veras Costa Lotufo e Dra. Cláudia do Ó Pessoa, em que o procedimento encontra-se descrito abaixo.

4.7.1.1. Linhagens e modelos celulares

As linhagens tumorais utilizadas para avaliação da atividade antiproliferativa foram obtidas a partir de doação pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (US-NCI), enquanto a linhagem 3T3-L1 foi obtida a partir do banco de células do Rio de Janeiro (BCRJ). As células mononucleadas de sangue periférico (CMSP) obtidas de voluntários sadios foram utilizadas como modelo para avaliação da citotoxicidade sobre células humanas normais (Tabela 58, p. 371).

4.7.1.2. Manutenção das linhagens celulares

As linhagens celulares foram manuseadas em ambiente estéril de câmara de fluxo laminar vertical (VECO, modelo Biosafe 12, classe II) e mantidas em incubadora de CO_2 a 37 °C com atmosfera de 5% de CO_2 (NUAIRE, modelo TS Autoflow).

As linhagens celulares foram cultivadas em frascos plásticos para cultura (25 cm2, volume de 50 mL ou 75 cm², volume de 250 mL, Corning), utilizando o meio de cultura (Gibco) adequado para cada linhagem (Tabela 58, p. 371) suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos (para uma concentração final de 100 U/mL penicillina e 100 µg/mL estreptomicina). As culturas tiveram seu crescimento acompanhado sob microscópio óptico de inversão (ZEISS, modelo Axiovert 40C) a cada 24 horas. Quando necessário, as células foram repicadas em meio de cultura novo, numa concentração de 0,5-1,0 x 10^6

células/mL. Para o desprendimento das células aderidas foi utilizado solução de tripsina-EDTA 0,5% (Gibco) diluída 10X em PBS.

Tabela 58 – Linhagens celulares utilizadas no ensaio de MTT

Linhagem celular	**Doença**	**Origem**
HCT-116	Carcinoma colorretal	Humana
COLO 205	Adenocarcinoma colorretal	Humana
SW 620	Adenocarcinoma colorretal	Humana
HL-60	Leucemia promielocítica aguda	Humana
K562	Leucemia mielóide crônica	Humana
MALME-3M	Melanoma	Humana
M14	Melanoma	Humana
MCF-7	Adenocarcinoma mamário	Humana
MDAMB-231	Adenocarcinoma mamário	Humana
OVCAR-8	Carcinoma ovariano	Humana
PC-3M	Adenocarcinoma de próstata	Humana
SF-295	Glioblastoma	Humana
CMSP	Células mononucleadas de sangue periférico	Humana
3T3-L1	Fibroblastos não transformados	Murino
V 79	Fibroblastos não transformados	Hamster chinês

4.7.1.2.1. Obtenção das células mononucleadas do sangue periférico (CMSP)

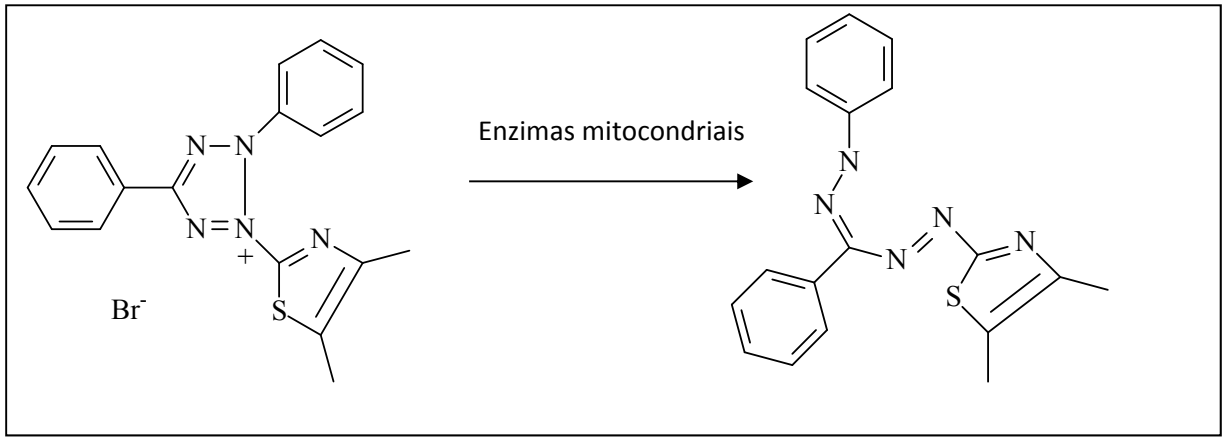
As células mononucleadas foram obtidas do sangue periférico de voluntários sadios coletado em tubos tipo *Vacutainer* contendo solução de EDTA K2 (BD Vacutainer®) como anticoagulante. Após a coleta, 5mL de sangue total foram diluídos em PBS (1:1) e vagarosamente depositados sobre 2 mL de Ficoll®-Hypaque (Sigma). Posteriormente foi realizada a centrifugação por 30 minutos a 1500 rpm para separação das fases da solução. As células mononucleadas concentram-se na camada localizada na interface entre o plasma (fase clara) e os eritrócitos (fase escura). As CMSP foram transferidas para outro tubo ao qual foram acrescido PBS até o volume final de 11 mL, sendo então centrifugado por 20 minutos a 1000 rpm. Esse procedimento foi repetido e o pellet de CMSP foram ressuspendido em meio RPMI 1640 suplementado com 20% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos (para uma concentração final de 100 U/mL penicillina, 100 □g/mL estreptomicina). Para estimular a proliferação dos linfócitos, foi adicionado ao meio 2% do agente mitogênico fito-hemaglutinina (Sigma). As células foram contadas e diluídas para uma concentração final de 1 x 106 células /mL.

4.7.1.3. Teste de citotoxicidade - Teste do MTT

4.7.1.3.1. Princípio do Teste

O ensaio consiste em uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazólio (MTT) para formazan, (Figura 307, p. 373) pela atividade da enzima succinil-desidrogenase presente nas mitocôndrias de células viáveis (MOSMANN, 1983), permitindo, dessa maneira, quantificar indiretamente a porcentagem de células vivas.

Figura 307 – Esquema mostrando a reação de redução do MTT a formazan por enzimas mitocondriais



4.7.1.3.2. Procedimento Experimental

As células foram distribuídas em multiplacas de 96 cavidades em densidade de 0,1 x 106 células/mL para células aderidas e 0,3 x 106 células/mL para células em suspensão. As células foram incubadas por 69 horas juntamente com a amostra testada em concentrações seriadas (0,39 - 25μg/mL). Após o período de incubação, as placas foram centrifugadas (1500 rpm/15 min), e o sobrenadante foi descartado. Cada cavidade recebeu 150 μL da solução de MTT (10% em meio RPMI 1640) e foi reincubada por mais 3 horas em estufa a 37°C e a 5% CO2. Após esse período, as placas foram novamente centrifugadas (3000 rpm/10 min), o sobrenadante foi desprezado, e o precipitado foi ressuspendido em 150μL de DMSO para a quantificação do sal reduzido (formazan) pelas células vivas. As absorbâncias foram obtidas com o auxílio do espectrofotômetro de placa (Beckman Coulter Inc., modelo DTX-880) utilizando o programa Multimode Detection Software (Beckman Coulter Inc.) no comprimento de onda de 595 nm.

Para a análise do efeito tempo-dependente, este método também foi realizado após 24 e 48 horas de tratamento com o diterpeno HCH-7 na linhagem HCT-116.

4.7.1.3.3. Análise dos Dados

Os experimentos foram analisados segundo suas médias e respectivos erros-padrão. O gráfico absorbância x concentração foi registrado e determinado a sua concentração inibitória média capaz de provocar 50% do efeito máximo (CI50) e seus respectivos intervalos

de confiança de 95 % (IC 95 %) realizado a partir de regressão não-linear no programa GraphPad Prism Software versão 5.0.

4.7.2. Estudo do Mecanismo de Ação

Para os experimentos de determinação do mecanismo de ação do diterpeno **HCRH** foram utilizadas as células tumorais humana de carcinoma colorretal da linhagem HCT-116. As células foram plaqueadas na concentração de 0,1 x 106 células/mL e avaliadas quanto a diversos efeitos celulares. Os protocolos aplicados neste estudo examinaram os efeitos concentração e tempo dependentes. As concentrações de **HCRH** testadas foram estimadas a partir do valor da CI50 encontrada no método do MTT para esta mesma linhagem celular após 48 horas de incubação. Assim as concentrações escolhidas foram de 3,0; 6,0 e 12,0 μM. Os grupos do controle negativo receberam a mesma quantidade de DMSO dos tratados, enquanto a doxorrubicina (0,5 μM) foi utilizada como controle positivo.

4.7.2.1. Citometria de Fluxo

A citometria de fluxo é uma técnica utilizada para se determinar diferentes características das partículas biológicas. Os citômetros analisam as células ou partículas em meio líquido que passam através de uma fonte de luz. O desvio da luz, que está relacionado diretamente com a estrutura e morfologia das células, e a fluorescência são determinados para cada partícula que passa pela fonte de excitação. Após a aquisição do desvio da luz e fluorescência de cada partícula, a informação resultante pode ser analisada utilizando-se um computador com programa específico acoplado ao citômetro (SHAPIRO, 1995).

Para todos os parâmetros avaliados pela técnica de citometria de fluxo, cinco mil eventos foram adquiridos por experimento e os debris celulares foram omitidos da análise. A fluorescência de células HCT-116 foi então determinada por citômetro de fluxo Guava EasyCyte Mine usando o software Guava Express Plus após o tempo de incubação adequado para cada metodologia. Todos os experimentos foram feitos em triplicata em três experimentos independentes.

4.7.2.2. Determinação da Externalização da Fosfatidilserina – Anexina V

Princípio do Teste

A translocação da fosfatidilserina (PS), um fosfolipídeo normalmente localizado na face interna da membrana plasmática, para a face externa da célula é um evento associado aos primeiros estágios do processo de apoptose. Este ensaio permite diferenciar células viáveis, apoptóticas e necróticas pela coloração diferencial por fluorescência. Anexina-V é uma proteína com alta afinidade por PS e que, conjugada à ficoetrina (PE), emite fluorescência verde quando ligada, distinguindo, assim, as células em apoptose. O corante 7-AAD penetra as membranas celulares desintegradas e se liga ao núcleo, emitindo fluorescência vermelha. A estratégia da coloração dupla fornecida pelo reagente Guava® Nexin permite a identificação de 4 populações distintas: células sem marcação são consideradas normais (ou viáveis); células com coloração verde são tidas como em apoptose inicial; células vermelhas são necróticas; e células reconhecidas pelos dois corantes são entendida como em apoptose tardia, pois, nos estágios finais, as membranas das células apoptóticas perdem a integridade (VERMES *et al*., 1995).

Procedimento Experimental

Após tratadas por 24 ou 48 horas, uma alíquota de 50µL de suspensão de células tratadas e não tratadas foi incubada com 50µL da solução de Guava Nexin® (Guava Technologies). Após 20 minutos de incubação a temperatura ambiente no escuro, as amostras foram adquiridas no citômetro de fluxo. A fluorescência da anexina V conjugada com a ficoeritrina foi mensurada por fluorescência amarela-583nm e o 7AAD na fluorescência vermelha a 680nm. A percentagem de células viáveis e de células apoptóticas inicial e tardia foi calculada.

4.7.2.3. Determinação da geração de espécies reativas de oxigênio intracelulares

Princípio do Teste

As espécies reativas de oxigênio intracelulares foram monitoradas utilizando o diacetato de 2’7’-diclorohidrofluoresceina (H2-DCF-DA), que é convertido em um produto altamente fluorescente denominado de diclorofluoresceina (DCF) na presença de espécies reativas de oxigênio intracelulares (LEBEL; ISCHIROPOULOS; BONDY, 1992).

Procedimento Experimental

No final do tratamento de 1 hora com o diterpeno **HCRH**, as células foram incubadas H2-DCF-DA (20 μM) e mantidas a 37°C por 30 minutos no escuro. Ao final do período total de incubação as células foram centrifugadas por duas vezes, lavadas e ressuspendidas em tampão PBS e analisadas imediatamente utilizando citometria de fluxo com comprimento de onda de excitação e emissão de 490 e 530 nm, respectivamente. H_2O_2 (peróxido de hidrogênio) 100 μM foi utilizado como controle positivo com tratamento de 30 minutos.

4.7.2.4 Detecção e quantificação de células autofágicas por coloração com laranja de acridina

Princípio do Teste

A laranja de acridina é um corante acidotrópico que se acumula em organelas ácidas de maneira dependente de pH. Em pH neutro, a laranja de acridina é uma molécula verde fluorescente hidrofóbica que cora o citoplasma e núcleo das células emitindo fluorescência verde. Em ambientes ácidos, a laranja de acridina sofre modificações físico-químicas e passa a emitir fluorescência no espectro laranja.

Procedimento Experimental

Como um marcador de autofagia, o volume do compartimento ácido (organelas vesiculares ácidas - AVOs) da célula foi visualizado por coloração de laranja de acridina (PAGLIN et al, 2001). Após tratadas por 48 horas com a amostra teste na concentração de 12 μM, as células foram coradas com uma solução de laranja de acridina (1 μg/mL) e mantidas a 37°C por 15 minutos no escuro. Após o período de incubação, as células foram lavadas duas vezes com tampão PBS e analisadas em microscópio confocal com comprimentos de onda de excitação e emissão de 543 e 560-620 nm, respectivamente (ZEISS, modelo LSM 710). O núcleo foi marcado com uma solução de Hoechst 33342 (10 μg/mL) com comprimento de onda de excitação e emissão de 350 e 461nm, respectivamente.

Para a quantificação das AVOs, após o tratamento de 48 horas com a amostra teste na concentração de 12 μM, as células foram tripsinizadas, incubadas com uma solução de laranja de acridina (1 μg/mL) e mantidas a 37°C por 15 minutos no escuro. Após o período de incubação, as células foram lavadas e ressuspendidas em tampão PBS e analisadas imediatamente utilizando citometria de fluxo com comprimento de onda de excitação e emissão de 488 e 530 nm, respectivamente.

Análise dos dados

Todas as imagens obtidas no microscópio confocal foram processadas utilizando o programa ZEN 2008, sendo apresentadas com a mesma ampliação. Para os experimentos utilizando a citometria de fluxo foram contados 5000 eventos. Os dados foram expressos como a média ± erro padrão da média de três experimentos independentes realizados em triplicata. Para verificação da ocorrência de diferenças significativas entre os diferentes grupos, os dados foram comparados por análise de variância (ANOVA) seguida por Teste Student Newman Keuls, com nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

CONCLUSÕES

A prospecção química do extrato etanólico de *H. crassifolia* e do extrato hexânico de *H. carvalhoi* resultou no isolamento e caracterização estrutural de 18 diterpenos, um composto de biossíntese mista e um triterpeno.

De *H. crassifolia* foram isolados quatro diterpenos abietanos, sendo a 11,12,15-tri-hidroxi-8,11,13-abietatrien-7-ona e a 6*α*,11,12,15-tetra-hidroxi-8,11,13-abietatrien-7-ona inéditas na literatura. Quatro diterpenos abietanos rearranjados, dos quais a 11,12,16-tri-hidroxi-17$(15\rightarrow16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-ona também é inédita e para a (16*S*)-12,16-*epoxi*-11,14-di-hidroxi-17$(15\rightarrow16)$-abeo-abieta-8,11,13-trien-7-ona está se propondo uma revisão dos dados de RMN de ^{1}H e de ^{13}C relatados na literatura.

De *H. carvalhoi*, foram isolados e identificados cinco diterpenos abietanos e um *nor*-diterpeno inédito na literatura. Um diterpeno pimarano, o 11-cetosandaracopimar-15-en-8*β*-ol, inédito na família Lamiaceae. Três tanshinonas, sendo o 7*α*-hidroxi-11,14-di-oxoabieta-8,13-dieno inédito e uma substância de biossíntese mista, a 3*β*-[4'-acetoxiangeloiloxi]-tremetona, inédita na família Lamiaceae.

A grande quantidade de diterpenos, principalmente do tipo abietano, revelou que estes compostos podem ser considerados marcadores quimiotaxonômicos de *Hyptis*.

Todos os compostos isolados foram testados contra o crescimento celular de quatro linhagens de células cancerígenas humanas (HL-60 – leucemia; OVCAR-8 – ovário; HCT-116 – cólon; SF-295 – glioblastoma), dos quais dez apresentaram alguma atividade.

Dos compostos isolados de *H. crassifolia*, o ferruginol (HCRE-1) e a incanona (HCRE-5) apresentaram atividade citotóxica moderada contra uma linhagem de células cancerígenas de leucemia humana, com CI_{50} = 33,05 e 43,16 μM, respectivamente. O sugiol (HCRE-2) apresentou atividade citotóxica moderada e seletiva contra a linhagem de células cancerígenas também de leucemia humana (CI_{50} = 31,64 μM).

Dos compostos isolados de *H. carvalhoi*, todos os diterpenos abietanos apresentaram atividade citotóxica. Dentre os abietanos os mais ativos foram as tanshinonas, 7*β*-hidroxi-11,14-di-oxoabieta-8,13-dieno (HCH-5), 7*α*-hidroxi-11,14-di-oxoabieta-8,13-dieno (HCH-6) e 12-di-hidroxi-8,12-abietadien-11,14-di-oxo-20-al (HCH-7). HCH-5 e HCH-6 apresentaram CI_{50} = 0,38 e 26,15 μM contra uma linhagem de células cancerígenas de leucemia humana, já o 12-di-hidroxi-8,12-abietadien-11,14-di-oxo-20-al (HCH-7) apresentou

CI_{50} = 3,38 e 4,59 μM contra uma linhagem de células de câncer de ovário e de cólon, respectivamente.

A avaliação da atividade citotóxica de 7,12-di-hidroxi-8,12-abietadien-11,14-di-oxo-20-al (HCH-7) mostrou que este composto possui uma potente atividade anticâncer *in vitro* em diversas linhagens de células tumorais, sendo pouco ativo em células não tumorais. Em células tumorais colorretal humana (HCT-116), o diterpeno 7,12-di-hidroxi-8,12-abietadien-11,14-di-oxo-20-al (HCH-7) inibiu a proliferação celular de maneira tempo dependente. Em adição podemos concluir que os efeitos iniciais observados nas células tumorais pelo HCH-7 foram à geração de espécies reativas de oxigênio e o dano ao DNA. Estes efeitos podem induzir a morte das células primariamente por autofagia seguida da ativação secundária de vias apoptóticas.

Podemos concluir, diante dos resultados apresentados, que o 7,12-di-hidroxi-8,12-abietadien-11,14-di-oxo-20-al mostrou potente atividade antitumoral *in vitro* de maneira seletiva, no entanto estudos em modelos animais devem ser realizados para uma avaliação do potencial terapêutico desta molécula.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, A. A.; MOHAMED, A. E. H.; KARCHESY, J.; ASAKAWA, Y. Salvidorol, a *nor*-abietane diterpene with a rare carbon skeleton and two abietane diterpene derivatives from *Salvia dorrii*. **Phytochemistry**, v. 67, p. 424-428, 2006.

ALBUQUERQUE, R. L.; KENTOPFF, M. R.; MACHADO, M. I. L.; SILVA, M. G. V.; MATOS, F. J. A.; MORAIS, S. M.; BRAZ-FILHO, R. Diterpenos tipo abietano isolados de *Plectranthus barbatus* Andrews. **Química Nova**, v. 30, p. 1882-1886, 2007.

AL-HAZIMI, H. M. G.; MIANA, G. A.; DEEP, M. S. H. Terpenoids from *Salvia lanigera*. **Phytochemistry**, v. 26, p.1091-1093, 1987.

ALMTORP, G. T.; HAZELL, A. C.; TORSSELL, K. B. G. A lignan and pyrone and other constituents from *Hyptis capitata*. **Phytochemistry**, v. 30, p. 2753-2756, 1991.

ALVARENGA, S. A. V.; GASTMANS, J. P.; RODRIGUES, G. V.; MORENO, P. R. H.; MERENCIANO, V. P. A computer-assisted approach for chemotaxonomic studies – diterpenes in Lamiaceae. **Phytochemistry**, v. 56, p. 583-595, 2001.

ARAÚJO, E. C. C.; LIMA, M. A. S.; SILVEIRA, E. R. Spectral assignments of new diterpenes from *Hyptis martiusii* Benth. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 42, p. 1049-1052, 2004.

ARAÚJO, E. C. C.; LIMA, M. A. S.; NUNES, E. P.; SILVEIRA, E. R. Abietane diterpenes from *Hyptis platanifolia*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, p. 1336-1341, 2005.

ARAÚJO, E.C.C.; LIMA, M.A.S.; MONTENEGRO, R.C.; NOGUEIRA, M.; COSTA-LOTUFO, L. V.; PESSOA, C.; MORAES, M.O.; SILVEIRA, E.R. Cytotoxic abietane diterpenes from *Hyptis martiusii* Benth, From Zeitschrift fuer Naturforschung, C: **Journal of Biosciences**, v. 61, p. 177-183, 2006.

BAJPAI, V. K.; KANG, S. C. Isolation and characterization of biologically active secondary metabolites from *Metasequoia glyptostroboides* Miki ex Hu, **Journal of Food Safety**, v. 31 p. 276-283, 2011.

BANERJEE, A. K.; LAYA, M. S.; MORA, H.R.; CABRERA, E. V. The Chemistry of Bioactive Diterpenes. **Current Organic Chemistry**, v. 12, p. 1050-1070, 2008.

BARBOSA, P. P. P.; RAMOS, C. P. Studies on the antiulcerogenic activity of the essential oil of *Hyptis mutabilis* Briq in rats. **Phytotherapy Research**, v. 6, p. 114-115, 1992.

BARROS, M. C. P.; LIMA, M. A. S.; BRAZ-FILHO, R.; SILVEIRA, E. R. ^{1}H and ^{13}C NMR assignments of abietane diterpenes from *Aegiphila lhotzkyana*. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 41, p. 731-734, 2003.

BIGGS, D. A. C.; PORTER, R. B. R.; REYNOLDS, W. F.; WILLIAMS, L. A. D. A new hyptadienic acid derivative from *Hyptis verticillata* (Jacq.) with insecticidal activity. **Natural Product Communications**, v. 3, p. 1759-1762, 2008.

BOALINO, D. M.; CONNOLLY, J. D.; MCLEAN, S.; REYNOLDS, W. F.; TINTO, W. F. *α*-Pyrones and a 2(5H)-furanone from *Hyptis pectinata*. **Phytochemistry**, v. 64, p. 1303-1307, 2003.

BOHLMANN, F.; JAKUPOVIC, J.; ROBINSON, H.; KING, R. M. Diterpenes and other constituents of *Morzthamnus crassus*. **Phytochemistry**, v. 19. p. 2769-2771, 1980.

BOHLMANN, F.; KNOLL, K; ZDERO, C.; MAHANTA, P. K.; GRENZ, M.; SUWITA, A.; EHLERS, D.; VAN, N. L.; ABRAHAN, W.; NATU, A. A. Terpen-derivate aus *Senecio*-arten. **Phytochemistry**, v. 16, p. 965-985, 1977.

BOTREL, P. P.; PINTO, J. E. B. P.; ARAÚJO, A. C. C.; BERTOLUCCI, S. K. V.; FIGUEIREDO, F. C.; FERRI, P. H.; COSTA, D. P. Variações no teor e na composição volátil de *Hyptis marrubioides* epl. cultivada no campo e em casa de vegetação, **Química Nova**, v. 33, p. 33-37, 2010.

BRINGMANN, G.; SAEB, W.; ASSI, L. A.; FRANÇOIS, G.; SANKARA NARAYANAN, A. S.; PETERS, K.; PETERS, E. M. Betulinic acid: isolation from *Triphyophyllum peltatum* and *Ancistrocladus heyneanus,* antimalarial activity, and crystal structure of the benzyl ester. **Planta Medica,** v. 63, p. 255-257, 1997.

BRUNO, M.; DE LA TORRE, M. C.; SAVONA, G.; PIOZZI, F.; RODRIGUEZ, B. A rearranged abietane diterpenoid from the root of *Teucrium fruticans*, **Phytochemistry**, v. 29, p. 2710-2712, 1990.

BUCKWALTER, B. L.; BURFITT, I. R.; FELKIN, H.; JOLY-GOUDKET, M.; NAEMURA, K.; SALOMON, M. F.; WENKERT, E.; WOVKULICH, P. M. Stereoselective conversion of keto groups into methyl vinyl quaternary carbon centers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 100, p. 6445-6450, 1978.

BUENO, A. X.; MOREIRA, A. T. S.; SILVA, F. T.; ESTEVAM, C. S.; MARCHIORO, M. Effects of the aqueous extract from *Hyptis pectinata* leaves on rodent central nervous system. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 317-323, 2006.

CAÑIGUERAL, S.; IGLESIAS, J.; SÁNCHEZ-FERRANDO, F.; VIRGILI, A. Candelabrone, a new abietane diterpene from the leaves of *Salvia candelabrum*. **Phytochemistry**. v. 27, p. 221-224, 1988.

CANTRELL, C. L.; RICHHEIMER, S. L.; NICHOLAS, G. M.; SCHMIDT, B. K.; BAILEY, D. T. *seco*-Hinokiol, a new abietane diterpenoid from *Rosmarinus officinalis*. **Journal of Natural Products**, v. 68, p. 98-100, 2005.

CARDENAS, J.; RODRIGUEZ-HANH, L. Abietane and icetexane diterpenoids from *Salvia candicans*. **Phytochemistry**, v. 38, p. 199-204, 1995.

CARVALHO, M. S.; BAPTISTELLA, L. H. B.; IMAMURA, P. M. ^{13}C and ^{1}H NMR signal assignments of some new synthetic dehydroabietic acid derivatives, **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 46, p. 381-386, 2008.

CERQUEIRA, F.; CORDEIRO-DA-SILVA, A.; GASPAR-MARQUES, C; SIMÕES, F.; PINTO, M. M. M.; NASCIMENTO, M. S. J. Effect of abietane diterpenes from *Plectranthus grandidentatus* on T- and B-lymphocyte proliferation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, p.217-223, 2004.

CHEN, J.; WU, H.; PENG, C.; CHEN, I.; CHU, S. *seco*-Abietane diterpenoids, a phenylethanoid derivative, and antitubercular constituents from *Callicarpa pilosissima*. **Journal of Natural Products**, v. 72, p. 223-228, 2009.

CHEN, X.; DING, J.; YE, Y.; ZHANG, J. Bioactive abietane and seco-abietane diterpenoids from *Salvia prionitis*. **Journal of Natural Products**, v. 65, p. 1016-1020, 2002.

CHEN, Z. Y.; QIU, P. Y.; WANG, Y. X.; BAI, S. P.; YAN, F. L.; ZHANG, J. X.; SUN, H. D. A new ent-abietane diterpenoid from *Isodon macrophyllus*. **Chinese Chemical Letters**, v. 19, p. 849-851, 2008.

CHOUDHARY, M. I.; HUSSAIN, A.; ADHIKARI, A.; MARASINI, B. P.; SATTAR, S. A.; WAHAB, A.; HUSSAIN, N.; AYATOLLAHI, S. A. M.; RAHMAN, A. Anticancer and α-chymotrypsin inhibiting diterpenes and triterpenes from *Salvia leriifolia*. **Phytochemistry Letters**, v. 6, p. 139-143, 2013.

CHRISTENSEN, K. B.; JORGENSEN, M.; KOTOWSKA, D.; PETERSEN, R. K.; KRISTIANSEN, K.; CHRISTENSEN, L. P. Activation of the nuclear receptor PPAR_ by metabolites isolated from sage (*Salvia officinalis* L.). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 132, p. 127-133, 2010.

CHUKWUJEKWU, J. C.; SMITH, P.; COOMBES, P. H.; MULHOLLAND, D. A.; VAN STADEN, J. Antiplasmodial diterpenoid from the leaves of *Hyptis suaveolens*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 102, p. 295-297, 2005.

CORRÊA, M. P.; **Dicionário das Plantas Úteis e das Exóticas Cultivadas**, Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1931.747 p.

COSTA, J. G. M.; RODRIGUES, F. F. G.; ANGÉLICO, E. C.; SILVA, M. R.; MOTA, M. L.; SANTOS, N. K. A.; CARDOSO, A. L. H.; LEMOS, T. L. G. Estudo químico-biológico dos óleos essenciais de *Hyptis martiusii*, *Lippia sidoides* e *Syzigium aromaticum* frente às larvas do *Aedes aegypti*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15 (4), p. 304-309, 2005.

COSTA-LOTUFO, L. V.; CAVALCANTI, B. C.; MOURA, D. J.; ROSA, R. M.; MORAES, M. O.; ARAÚJO, E. C. C.; LIMA, M. A. S.; SILVEIRA, E. R.; SAFFI, J.; HENRIQUES, J.

A. P.; PESSOA, C. Genotoxic effects of tanshinones from *Hyptis martiusii* in V79 cell line. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, p. 388-392, 2008.

CUI, L.; KIM, M. O.; SEO, J. H.; KIM, S. I.; KIM, N. Y.; LEE, S. H.; PARK, J.; KIM, J.; LEE, H. S. Abietane diterpenoids of *Rosmarinus officinalis* and their diacylglycerol acyltransferase-inhibitory activity. **Food Chemistry**, v. 132, p. 1775-1780, 2012.

DELLAR, J. E.; COLE, M. D.; WATERMAN, P. G. An Antimicrobial Abietane Diterpene from *Dauphinea brevilabra* (Lamiaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 24, p. 83-84, 1996.

DENG, Y. E.; BALUNAS, M. J.; KIM, J.; LANTVIT, D. D.; CHIN, Y.; CHAI, H.; SUGIARSO, S.; KARDONO, L. B. S.; FONG, H. H. S.; PEZZUTO, J. M.; SWANSON, S. M.; CARCACHE, E. J. DE B.; KINGHORN, A. D. Bioactive 5,6-dihydro-r-pyrone derivatives from *Hyptis brevipes*. **Journal of Natural Products**, v. 72, p. 1165-1169, 2009.

DJERASSI, C; EGGERT, H.; VANANTWERP, C. L.; BHACCA, N. S. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra of hydroxy steroids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 41, p. 71-78, 1976.

DOU, H.; LIAO, X.; PENG, S.; PAN, Y.; DING, L. Chemical constituents from the roots of *Schnabelia tetradonta*. **Helvetica Chimica Acta**, v. 86, 2003.

DREW, B. T.; SYTSMA, K. J. Phylogenetics, Biogeography, and staminal evolution in the tribe Mentheae (Lamiaceae). **American Journal of Botany**, v. 99, p. 933-953, 2012.

EL-LAKANY A. M. ^{13}C-NMR assignment and antimicrobial activity of desacetylnemorone; a major diterpene quinone from *Salvia lanigera* Poir. **Alexandria Journal Pharmaceutical Sciences**, v. 8, p. 175, 1994.

ESQUIVEL, B.; FLORES, M.; HERNÁNDEZ-ORTEGA, S.; TOSCANO, R. A.; RAMAMOORTHY, T. P. Abietane and icetexane diterpenoids from the roots of Salvia aspera, **Phytochemistry**, v. 39, p. 139-143, 1995.

ESQUIVEL, B.; SÁNCHEZ, A. A.; VERGARA, F.; MATUS, W.; HERNANDEZ-ORTEGA, S.; RAMÍREZ-APAN, M. T. Abietane diterpenoids from the roots of some Mexican *Salvia* species (Labiatae): Chemical diversity, phytogeographical significance, and cytotoxic activity. **Chemistry & Biodiversity**, v. 2, 2005.

EVERS, M.; POUJADE, C.; SOLER, F.; RIBEILL,Y.; JAMES, C.; LELIÈVRE, Y.; GUEGUEN, J. C.; REISDORF, D.; MORIZE, I.; PAUWELS, R.; DE CLERCQ, E.; HÉNIN, Y.; BOUSSEAU, A.; MAYAUX, J. F; LE PECQ, J. B.; DEREU, N. Betulinic acid derivatives: a new class of human immunodeficiency virus type 1 specific inhibitors with a new mode of action. **Journal of Medicinal Chemistry,** v. 39, p. 1056-1068, 1996.

FALCÃO, D. Q; MENEZES, F. S., Revisão etnofarmacológica, farmacológica e química do gênero *Hyptis*, **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 84, p. 69-74, 2003.

FERNANDES, J.; CASTILHO, R. O.; COSTA, M. R.; SOUZA, K. W.; KAPLAN, M. A. C.; GATTASS, C. R. Pentacyclic triterpenes from Chrysobalanaceae species: cytotoxicity on multidrug resistant and sensitive leukaemia cell lines. **Cancer Letters,** v. 190, p. 165-169, 2003.

FIORENTINO, A.; D'ABROSCA, B.; PACIFICO, S.; SCOGNAMIGLIO, M.; D'ANGELO, G.; MONACO, P. abeo-Abietanes from *Teucrium polium* roots as protective factors against oxidative stress. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 8530-8536, 2010.

FRAGA, B. M.; DIAAZ, C. E.; GUADAÑO, A.; GONZÁLEZ-COLOMA, A. Diterpenes from *Salvia broussonetii* transformed roots and their insecticidal activity, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, p. 5200-5206, 2005.

FRONZA, M.; MURILLO, R.; SLUSARCZYK, S.; ADAMS, M.; HAMBURGER, M.; HEINZMANN, B.; LAUFER, S.; MERFORT, I. In vitro cytotoxic activity of abietane diterpenes from *Peltodon longipes* as well as *Salvia miltiorrhiza* and *Salvia sahendica*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 4876-4881, 2011.

FRONZA, M.; LAMY, E.; GUNTHER, S.; HEINZMANN, B.; LAUFER, S.; MERFORT, I. Abietane diterpenes induce cytotoxic effects in human pancreatic cancer cell line MIA PaCa-2 through different modes of action. **Phytochemistry**, v. 78, p. 107-119, 2012.

FUJIOKA, T.; KASHIWADA, Y.; KILKUSKIE, R. E.; COSENTINO, L.M.; BALLAS, L. M.; JIANG, J. B.; JANZEN, W. P.; CHEN, I. S.; LEE, K. H. Anti-aids agents,11.Betulinic acid and platanic acid as anti-HIV principles from *Syzigium claviflorum,* and the anti-HIV activity of structurally related triterpenoids. **Journal of Natural Products,** v. 57, p. 243-247, 1994.

FULDA, S.; FRIESEN, C.; LOS, M.; SCAFFIDI, C.; MIER, W.; BENEDICT, M.; NUNEZ, G.; KRAMMER, P. H.; PETER, M. E.; DEBATIN, K. M. Betulinic acid triggers CD95 (APO-1/Fas) and p53-independent apoptosis via activation of caspases in neuroectodermal tumors. **Cancer Research**, v. 57, p. 4956-4964, 1997.

FURUKAWA, M.; MAKINO, M.; OHKOSHI, E.; UCHIYAMA, T.; FUJIMOTO, Y. Terpenoids and phenethyl glucosides from *Hyssopus cuspidatus* (Labiatae). **Phytochemistry**, v. 72, p. 2244-2252, 2011.

GALICIA, M. A. et al. Abietane diterpenoids from *Salvia pubescens*. **Phytochemistry**, v. 27, p. 217-219, 1988.

GAO, J.; HAN, G. Citotoxic abietane diterpenoids from *Caryopteris incana*, **Phytochemistry**, v. 44, p. 759-761, 1997.

GASPAR-MARQUES, C.; SIMÕES, M. F.; RODRÍGUEZ, B. A trihomoabietane diterpenoid from *Plectranthus grandidentatus* and an unusual addition of acetone to the ortho-quinone system of cryptotanshinone. **Journal of Natural Products**, v. 68, p. 1408-1411, 2005.

GRASSI, P.; REYES, T. S. U.; SOSA, S.; TUBARO, A.; HOFER, O.; ZITTERL-EGLSEER, K. Anti-inflammatory activity of two diterpenes of *Hyptis suaveolens* from El Salvador. **Journal of Biosciences**, v. 61, p. 165-170, 2006.

GUERRERO, I. C.; ANDRÉS, L. S.; LEÓN, L. G.; MACHÍN, R. P.; PADRÓN, J. M.; LUIS, J. G.; DELGADILLO, J. Abietane diterpenoids from *Salvia pachyphylla* and *S. clevelandii* with cytotoxic activity against human cancer cell lines. **Journal of Natural Products**, v. 69, p. 1803-1805, 2006.

HAN, Q.; LI, R.; ZHANG, J.; SUN, H. New *ent*-Abietanoids from *Isodon rubescens*. **Helvetica Chimica Acta**, v. 87, 2004.

HANSON, J. R. Diterpenoids of terrestrial origin**. Natural Products Reports**, v. 29, p. 890, 2012.

HARLEY, R. M.; VANZOLINI, P. E.; HEYER, W. R. Evolution and distribution of *Eriope* (Labiatae) and its relatives in Brasil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, p. 71-120, 1988.

HARLEY, R.; M. Checklist and key of genera and species of the Lamiaceae of the Brazilian Amazon. **Rodriguésia**, v. 63, p. 129-144, 2012.

HATA, K.; HORI, K.; OGASAWARA, H.; TAKAHASHI, S. Anti-leukemia activities of lup-28-al-20(29)-en-3-one, a lupine triterpene. **Toxicology Letters,** v. 143, p. 1-7, 2003.

HORVATH, T.; LINDEN, A.; YOSHIZAKI, F.; EUGSTER, C. H.; RUEDI, P. Abietanes and a novel 20-norabietanoid from *Plectranthus cyaneus* (Lamiaceae). **Helvetica Chimica Acta**, v. 87, 2004.

HUANG, S.; PU, J.; XIAO, W.; LI, L.; WENG, Z.; ZHOU, Y.; HAN, Q.; PENG, S.; DING, L.; LOU, L.; SUN, H. *ent*-Abietane diterpenoids from *Isodon rubescens* var. rubescens. **Phytochemistry**, v. 68, p. 616-622, 2007.

INDANE, A.; CHATURVEDI, A. Lignan and other compounds from the Indian medicinal plant, *Hyptis suaveolens*. **Indian Journal Natural Products**, v. 3, p. 159-165, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. ESTIMATIVAS PARA 2014: **Incidência de Câncer no Brasil.** Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf. Acesso em: 06 de junho de 2014.

JANG, T.; ZHANG, H.Y.; KIM, G. J.; KIM, D. W.; MIN, B.; KANG, W.; SON, K. H.; NA, M. K.; LEE, S. H. Bioassay-guided isolation of fatty acid synthase inhibitory diterpenoids from the roots of *Salvia miltiorrhiza* Bunge. **Archives of Pharmacal Research**, v. 35, p. 481-486, 2012.

JASSBI, A. R.; MEHRDAD, M.; EGHTESADI, F.; EBRAHIMI, S. N.; BALDWIN, I. T. Novel rearranged abietane diterpenoids from the roots of *Salvia sahendica*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 3, 2006.

JIANG, H.; WANG, X.; XIAO, J.; LUO, X.; YAO, X.; ZHAO, Y.; CHEN, Y.; CREWS, P.; WU, Q. New abietane diterpenoids from the roots of *Salvia przewalskii*. **Tetrahedron**, v. 69, p. 6687-6692, 2013.

JIMENEZ, M. E.; PORTUGAL, E. M.; LIRA-ROCHA, A.; SORIANO-GARCIA, M.; TOSCANO, R. A. A new royleanone-type diterpene from *Salvia sessei*. **Journal of Natural Products**, v. 51, p. 243-248, 1988.

JOLAD, S. D.; HOFFMANN, J. J.; SCHRAM, K. H.; COLE, J. R.; BATES, R. B.; TEMPESTA, M. S. A new diterpene from *Cupressus goveniana* var. *abramasiana*: 5*β*-hydroxy-6-oxasugiol (cupresol), **Journal of Natural Products**, v. 47, p. 983-987, 1984.

JONATHAN, L.T.; CHE, C.; PEZZUTO, J. M.; FONG, H. H. S.; FARNSWORTH, N. R. 7-O-Methylhorminone and Other Cytotoxic Diterpene Quinones from *Lepechinia bullata*. **Journal of Natural Products**, v. 52, p. 571-575, 1989.

JUDD, W. S.; CAMPBELL, C. S.; KELLOGG, E. A.; STEVENS, P. F.; DONOGHUE, M. J. **Plant Systematics:** A Phylogenetic Approach. 2. ed. Estados Unidos: Sinauer Associates, 2002. 576 p.

KABOUCHE, A.; KABOUCHE, Z.; ÖZTÜRK, M.; KOLAK, U.; TOPÇU, G. Antioxidant abietane diterpenoids from *Salvia barrelieri*. **Food Chemistry**, v. 102, p. 1281-1287, 2007.

KAWAZU, K.; INABA, M.; MITSUI, T. **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 31, p. 498, 1967.

KEIICHI, T.; MYONGJUN, K.; MITSUKO, M.; MITSURU, S.; YOSHIO, S.; TAKASHI, S. Phenolic diterpenes derived from *Hyptis incana* induce apoptosis and G2/M arrest of neuroblastoma cells. **Anticancer Research**, v. 32, p. 4781-4789, 2012.

KELECON, A.; SANTOS, T. C. Cariocal, a new seco-abietane diterpene from the Labiatae *Coleus barbatus*. **Tetrahedron Letters**, v. 26, p. 3659-3662, 1985.

KINGHORN, D.; O'NEIL, M. O.; **ACS Symposium Series**, v. 179, p. 647, 1996.

KINGHORN, A D.; PAN, L.; FLETCHER, J. N.; CAHI, H. The relevance of higher plants in lead compound discovery programs. **Journal of Natural Products**, v.74, p.1539-1555, 2011.

KOFUJITA, H.; OTA, M.; TAKAHASHI, K.; KAWAI, Y.; HAYASHI, Y. A diterpene quinone from the bark of *Cryptomeria japonica*. **Phytochemistry**, v. 61, p. 895-898, 2002.

KOLAK, U.; KABOUCHE, A.; ÖZTÜRK, M.; KABOUCHE, Z.; TOPÇU, G.; ULUBELEN, A. Antioxidant diterpenoids from the roots of *Salvia barrelieri*. **Phytochemical Analysis**, v. 20, p. 320-327, 2009.

LEBEL, C. P.; ISCHIROPOULOS, H.; BONDY, S. C. Evaluation of the probe 2',7'dichlorofluorescin as an indicator of reactive oxygen species formation and oxidative stress. **Chemical Research in Toxicology**, v. 5, p. 227-231, 1992.

LEE, A.; WU, W.; CHANG, W.; LIN, H.; KING, M. Isolation and bioactivity of new tanshinones. **Journal of Natural Products**, v. 50, p. 157-160. 1987.

LEE, C.; HONG, S. S.; HAN, X. H.; JIN, Q.; LI, D.; KIM, T. O.; KIM, H.; LEE, J.; KWON, S.; KIM, Y.; LEE, M. K.; HWANG, B. Y. A New Abietane diterpenoid from *Isodon inflexus*. **Archives of Pharmacal Research**, v. 31, p. 1381-1384, 2008.

LI, L.; HUANG, S.; PENG, L.; LI, G.; XIAO, W.; ZHOU, Y.; HAN, Q.; DING, L.; SUN, H. *ent*-Abietane and *ent*-labdane diterpenoids from *Isodon parvifolius*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 54, p. 1050-1052, 2006.

LI, L. M.; PU, J. X.; XIAO, W. L.; SUN, H. D. *ent*-abietane diterpenoids from *Isodon xerophilus*. **Archives of Pharmacal Research**, v. 34, p. 875-879, 2011.

LIMA, K. S. B.; PIMENTA, A. T. A.; GUEDES, M. L. S.; LIMA, M. A. S.; SILVEIRA, E. R. Abietane diterpenes from *Hyptis carvalhoi* Harley. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 44, p. 240-242, 2012.

LIN, C.; ZHANG, C.; XIONG, T.; FENG, Y.; ZHAO, Z.; LIAO, Q.; FENG, X.; LI, H.; ZHU, S. K. C. Gerardianin A, a new abietane diterpenoid from *Isodon lophanthoides* var. gerardianus. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 10, p. 841-844, 2008.

LIN, C.; ZHU, C.; ZHAO, Z.; XIAO-HUI LI; XIONG, T.; XIA, Y.; NING, Y. Two new abietane diterpenoids from the caulis and leaves of *Callicarpa kochiana*. **Fitoterapia**, v. 83, p. 1-5, 2012.

LIN, Y. L.; LEE, H. P.; HUANG, R. L.; OU, J.C.; KUO, Y.H. Studies on the constituents of *Hyptis rhomboides*. ***ScienceFinder***. 1993.

LIU, Y. H.; CHIA, L. S.; DING, J. K.; SHEN, Y. H., LI, R. T.; GOH, N. K.; SUN, H. D. Two new rearranged abietane diterpenoids from tropical *Isodon coetsa*. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 8, p. 671–675, 2006.

LIU, S.; ZHU, H.; ZHANG, S.; ZHANG, X.; YU, Q.; XUAN, L. Abietane diterpenoids from *Clerodendrum bungei*. **Journal of Natural Products**, v. 71, p. 755–759, 2008.

LIU, Y.; CHENG, Y.; LIAW, C.; CHEN, C.; GUH, J.; HWANG, T.; TSAI, J.; WANG, W.; SHEN, Y. Bioactive Diterpenes from *Callicarpa longissima*. **Journal of Natural Products**, v. 75, p. 689−693, 2012.

LIU, X.; ZHAN, R.; WANG, W.; DU, X.; LI, X.; YANG, J.; ZHANG, P.; LI, Y.; PU, J.; WU, J.; SUN, H. New *ent*-abietane and *ent*-kaurane diterpenoids from *Isodon rubescens*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 61, p. 90-95, 2013.

MAHMOUD, A. A.; AL-SHIHRY, S. S.; SON, B. W. Diterpenoid quinones from Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.). **Phytochemistry**, v. 66, p. 1685-1690, 2005.

MAHMOUT, Y; BESSIERE, J; DOLMAZON, R. Composition of the essential oil from *Kyllinga erecta* S., **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 41, p. 277-279, 1993.

MARCOS, I. S.; BENEITEZ, A.; MORO, R. F.; BASABE, P.; DÍEZ, D.; URONES, J. G. Lateral lithiation in terpenes: synthesis of (+)-ferruginol and (+)-sugiol, **Tetrahedron**, v. 66, p. 7773-7780, 2010.

MARQUES, C. C.; PEDRO, M.; SIMÕES, M. F. A.; NASCIMENTO, M. S. J.; PINTO, M. M. M.; RODRIGUEZ, B. Effect of abietane diterpenes from *Plectranthus grandidentatus* on the growth of human cancer cell lines. **Planta Medica**, v. 68, p. 839-840, 2002.

MEHROTRA R.; VISHWAKARMA R. A.; THAKUR R. S. Abietane diterpenoids from *Coleus zeylanicus*. **Phytochemistry**, v. 28, p. 3135-3137, 1989.

MEI, S.; JIANG, B.; NIU, X.; LI, M.; YANG, H.; NA, Z.; LIN, Z.; LI, C.; SUN, H. Abietane diterpenoids from *Coleus xanthanthus*. **Journal of Natural Products**, v. 65, p. 633-637, 2002.

MELZIG, M. F.; BORMANN, H. Betulinic acid inhibits aminopeptidase N activity. **Planta Medica,** v.64, p. 655-657, 1998.

MIYAICHI, Y.; SEGAWA, A.; TOMIMORI, T. Studies on nepalese crude drugs. Chemical constituents of dronapuspi, the whole herb of *Leucas cephalotes* SPRENG. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v.54, p. 1370-1379, 2006.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v.65, p.55-63, 1983.

MOUJIR, L.; GUTIÉRREZ-NAVARRO, A. M.; ANDRÉS, L. S.; LUIS, J. G. Bioactive diterpenoids isolated from *Salvia mellifera*. **Phytotherapy Research**, v. 10, p. 172-174, 1996.

MUKHERJEE, K. S.; GHOSH, P. K. e BADRUDDOZA, S. Diterpenoid quinines of *Salvia lanata*. **Phytochemistry**, v. 20, p. 1441, 1981.

MUKHERJEE; PATI, L. C. Stereocontrolled total synthesis of (±)-pisiferol and (±)-pisiferal, **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 9451-9453, 2004.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. **Journal of Natural Products**, v.75, p.311-335, 2012.

NIETO, M.; GARCÍA, E. E.; GIORDANO, O. S.; TONN, C. E. Icetexane and abietane diterpenoids from *Salvia gilliessi*. **Phytochemistry**, v. 53, p. 911-915, 2000.

OHSAKI, A.; KAWAMATA, S.; OZAWA, M.; KISHIDA, A.; GONG, X.; KURODA, C. Salviskinone A, a diterpene with a new skeleton from *Salvia przewalskii*. **Tetrahedron Letters**, v. 52, p. 1375-1377, 2011.

OLIVEIRA, C. M. A.; SILVA, M. R. R.; KATOA, L.; Da SILVA, C. C.; FERREIRA, H. D.; SOUZA, L. K. H. Chemical Composition and Antifungal Activity of the Essential Oil of *Hyptis ovalifolia* Benth. (Lamiaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 15, p. 756-759, 2004.

OLUWATUYI, M.; KAATZ, G. W.; GIBBONS, S. Antibacterial and resistance modifying activity of *Rosmarinus officinalis*. **Phytochemistry**, v. 65, p. 249-3254, 2004.

ONO, M.; CHIKUBA, T.; MISHIMA, K.; YAMASAKI, T.; IKEDA, T.; YOSHIMITSU, H.; NOHARA, T. A new diterpenoid and a new triterpenoid glucosyl ester from the leaves of *Callicarpa japonica* Thunb. var. luxurians Rehd. **Journal of Natural Medicines**, v. 63, p. 318-322, 2009.

ONO, M.; SAWAMURA, H.; ITO, Y.; MIZUKI, K.; NOHARA, T. Diterpenoids from the fruits of *Vitex trifolia*. **Phytochemistry**, v. 55, p. 873-877, 2000.

OZTEKIN, N.; BASKAN, S.; S. KEPEKÇI, E.; ERIM, F. B.; TOPÇU, G. Isolation and analysis of bioactive diterpenoids in *Salvia* species (*Salvia chionantha* and *Salvia kronenburgii*) by micellar electrokinetic capillary chromatography. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 51, p. 439-442, 2010.

PAN, Z.; HE, J.; LI, Y.; ZHAO, Y.; WU, X.; WANG, K.; PENG, L.; XU, G.; ZHAO, Q. Castanolide and epi-castanolide, two novel diterpenoids with a unique seco-norabietane skeleton from *Salvia castanea* Diels f. pubescens Stib. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 5083-5085, 2010.

PHILLIPSON, J. D.; ANDERSON, A. L.; Ethnopharmacology and western medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 25, p. 61-72, 1989.

PINTO, A.C.; SILVA, D.H.S.; BOLZANI, V.S.; LOPES, N.P.; EPIFANIO, R.A. Produtos Naturais: Atualidade, desafio e Perspectivas. **Química Nova**, v. 25, p. 45-61, 2002.

PISHA, E.; CHAI, H.; LEE, I. S.; CHAGGWEDERA, T. E.; FARNSWORTH, N. R.; CORDELL, G. A.; BEECHER, C. W.; FONG, H. H.; KINGHORN, A. D.; BROWN, D. M. Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. **Nature Medicine**, v. 1, p. 1046-1051, 1995.

PORTER, R. B. R.; BIGGS, D. A. C.; REYNOLDS, W. F. Abietane diterpenoids from *Hyptis verticillata*. **Natural Products Communications**, v. 4, p. 15-18, 2009.

PORTER, R. B.; BIGGS, D. A.; WILLIAMS, L. A. Insecticidal and antioxidant activities of abietane diterpeniods from *Hyptis verticillata* Jacq *In:* 240th ACS NATIONAL MEETING, 2010, Boston. **Anais**…2010, United States, p. 22-26.

PRAWATSRI, S.; SUKSAMRARNA, A.; CHINDADUANGA, A.; RUKACHAISIRIKUL, T. Abietane diterpenes from *Hyptis suaveolens*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 10, 2013.

QIN, S.; CHEN, S.; GUO, Y.; GU, Y. Diterpenoids of *Isodon macrophylla*. **Helvetica Chimica Acta**, v. 90, 2007.

RADULOVIC, N.; DENIC, M.; STOJANOVIC-RADIC, Z. Antimicrobial phenolic abietane diterpene from *Lycopus europaeus* L. (Lamiaceae). **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, p. 4988-4991, 2010.

RAO, C. B.; VIJAYAKUMAR, E. K. S. ^{13}C NMR Spectra of some Diterpenes of *Premna latifolia* Roxb. **Organic Magnetic Resonance**, v. 14, 1980.

RIJO, P.; GASPAR-MARQUES, C.; SIMÕES, M. F.; JIMENO, M. L.; RODRÍGUEZ, B. Further diterpenoids from *Plectranthus ornatos* and *P. grandidentatus*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 35, p. 215-221, 2007.

RODRÍGUEZ, B.; BRUNO, M.; LA TORRE, M.C.; SAVONA, G.; PROZZR, F.; A rearranged abietane diterpenoid from the root of *Teucrium fruticans*. **Phytochemistry**, v. 29, p. 2710-2712, 1990.

RODRÍGUEZ, B.; ROBLEDO, A.; PASCUAL-VILLALOBOS, M. J. Rearranged abietane diterpenoids from the root of *Teucrium lanigerum*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 37, p. 76–79, 2009.

ROMANOVA, A. S.; PRIBYLOVA, G. F.; ZAKHAROV, P. I.; SCHEICHENKO, V. I.; BAN`KOVSKII, A. I. New quinone from *Salvia nemorosa*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 7, p. 199-200, 1971.

SABRI, N. N. et al. Abietane Diterpene Quinones from the Roots of *Salvia verbenaca* and *S. lanigera*. **Planta Medica**, v. 55, p. 582, 1989.

SAIRAFIANPOUR, M.; CHRISTENSEN, J.; STAERK, D.; BUDNIK, B. A.; KHARAZMI, A.; BAGHERZADEH, K.; JAROSZEWSKI, J. Leishmanicidal, antiplasmodial, and cytotoxic activity of novel diterpenoid 1,2-quinones from *Perovskia abrotanoides*: new source of tanshinones. **Journal of Natural Products**, v. 64, p. 1398-1403, 2001.

SCHIMIDT, M. L.; KUZMANOFF, K. L.; LING-INDECK, L.; PEZZUTO, J. M. Betulinic acid induces apoptosis in human neuroblastoma cell lines. **European Journal of Cancer**, v. 33, p. 2007-2010, 1997.

SHAPIRO, H. M. **Practical Flow Cytometry**. New York: Ed Wiley-Liss, 1995.

SIEGEL, D.; YAN, C.; ROSS, D. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) in the sensitivity and resistance to antitumor quinones. **Biochemical Pharmacology**, v. 83, p. 1033-1040, 2012.

SIMÕES, M. F.; RIJO, P.; DUARTE, A.; BARBOSA, D.; MATIAS, D.; DELGADO, J.; CIRILO, N.; RODRÍGUEZ, B. Two new diterpenoids from *Plectranthus* species. **Phytochemistry Letters**, v. 3, p. 221-225, 2010.

SON, K. H.; OH, H. M.; CHOI, S. K.; HAN, D. C.; KWON, B. M. Anti-tumor abietane diterpenes from the cones of *Sequoia sempervirens*, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, p. 2019-2021, 2005.

SOUZA, C. V.; LORENZI, H. **Botânica Sistemática**. 2. ed. São Paulo: Instituto Plantarum, 2008.

SOUZA, L. K. H.; OLIVEIRA, C. M. A.; FERRI, P. H.; OLIVEIRA JÚNIOR, J. G.; SOUZA JÚNIOR, A. H.; FERNANDES, O. F. L.; SILVA, M. R. R. Antimicrobial activity of *Hyptis ovalifolia* towards dermatophytes. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz,** v. 98, p. 963-965, 2003.

SYAMASUNDAR, K. V.; VINODH, G.; SRINIVAS, K. V. N. S.; SRINIVASULU, B. A new abietane diterpenoid from *Plectranthus bishopianus* Benth. **Helvetica Chimica Acta**, v. 95, 2012.

TAKAHIKO, I.; DOE, M.; MORINOTO, Y.; NAGATA, K.; OHSAKI, A. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**,v. 29, p. 1039, 2006.

TAN, N.; KALOGA, M.; RADTKE, O. A.; KIDERLEN, A. F.; OKSUZ, S.; ULUBELEN, A.; KOLODZIEJ, H. Abietane diterpenoids and triterpenoids acids from *Salvia cilicica* and their antileishmanial activities. **Phytochemistry**, v. 61, p. 881-884, 2002.

TAYARANI-NAJARAN, Z.; MOUSAVI, S.; TAJFARD, F.; ASILI, J.; SOLTANI, S.; HATAMIPOUR, M.; EMAMI, S. A. Cytotoxic and apoptogenic properties of three isolated diterpenoids from *Salvia chorassanica* through bioassay-guided fractionation. **Food and Chemical Toxicology**, v. 57, p. 346–351, 2013.

TOPÇU, G.; KOLAK, U.; ÖZTÜRK, M.; BOGA, M.; HATIPOGLU, S. D.; BAHADORI, F.; ÇULHAOGLU, B.; DIRMENCI, T. Investigation of Anticholinesterase Activity of a Series of *Salvia* Extracts and the Constituents of *Salvia staminea*. **Journal of Natural Products**, v. 3, p. 3-9, 2013.

TOPCU, G.; TAN, N; ULUBELEN, A; SUN, D; WATSON, W. H. Terpenoids and flavonoids from the aerial parts of *Salvia candidíssima*. **Phytochemistry**, v. 40, p. 501-504, 1995

TRINDADE, R. C.; BARBOSA JÚNIOR, A. M.; SANTOS, P. O.; COSTA, M. J. C.; ALVES, J. A. B.; NASCIMENTO, P. F. C.; MELO, D. L. F. M.; BLANK, A. F.; ARRIGONI-BLANK, M. F.; ALVES, P. B.; NASCIMENTO, M. P. F. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Hyptis pectinata* (L.) Poit. **Química Nova**, v. 31, p. 1648-1652, 2008.

ULUBELEN, A.; TOPCU, G.; JOHANSSON, C. B. Norditerpenoids and diterpenoids from *Salvia multicalis* with antituberculous activity. **Journal of Natural Products**, v. 60, p. 1275-1280, 1997.

ULUBELEN, A.; TOPCU, G.; OLÇAL, S. Rearranged abietane diterpenes from *Teucrium divaricatum* Subsp. *villosum*, **Phytochemistry**, v. 37, p. 1371-1375, 1994.

URONES, J. G.; MARCOS, I. S.; DIEZ, D.; CUBILLA, L. R. Tricyclic diterpenes from *Hyptis dilatata*. **Phytochemistry**, v. 48, p. 1035-1038, 1998.

VAN ZYL, R. L.; KHAN, F.; EDWARDS, T. J.; DREWES, S. E. Antiplasmodial activities of some abietane diterpenes from the leaves of five *Plectranthus* species. **South African Journal of Science**, v. 104, p. 62-64, 2008.

VERMES, I. et al. A novel assay for apoptosis. Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled Annexin V. **Journal of Immunological Methods**, v. 184, p. 39-51, 1995.

VIVAR, A. R.; VIDALES, P.; PEREZ, A. L. An aliphatic *δ*-lactone from *Hyptis urticoides*. **Phytochemistry**, v. 30, p. 2417-2418, 1991.

WANG, B.; WANG, X.; SHEN, T.; WANG, S.; GUO, D.; LOU, H. Rearranged abietane diterpenoid hydroquinones from aerial parts of *Ajuga decumbens* Thunb. **Phytochemistry Letters**, v. 5, p. 271-275, 2012.

WANG, W.; XIONG, J.; TANG, Y.; ZHU, J.; LI, M.; ZHAO, Y.; YANG, G.; XIA, G.; HU, J. Rearranged abietane diterpenoids from the roots of *Clerodendrum trichotomum* and their cytotoxicities against human tumor cells. **Phytochemistry**, v. 89, p. 89-95, 2013a.

WANG, W.; DU, X.; LI, X.; YAN, B.; ZHOU, M.; WU, H.; ZHAN, R.; DONG, K.; PU, J.; SUN, H. Four new diterpenoids from *Isodon eriocalyx* var. laxiflora. **Natural Products and Bioprospecting**, v. 3, p. 145-149, 2013b.

WANG, X.; MORRIS-NATSCHKE, S. L.; LEE, K. H. New developments in the chemistry and biology of the bioactive constituents of Tanshen. **Medicinal Research Reviews**, v. 27, p. 133-148, 2007.

WITTAYALAI, S.; SATHALALAI, S.; THORROAD, S.; WORAWITTAYANON, P.; RUCHIRAWAT, S.; THASANA, N. Lycophlegmariols A–D: Cytotoxic serratene triterpenoids from the club moss *Lycopodium phlegmaria* L. **Phytochemistry**, v. 76, p. 117-123, 2012.

XIE, W.; LI, X.; ZHAO, J.; LIU, Y.; ROW, K. H. Abietane diterpenoids from *Isodon inflexus*. **Phytochemistry**, v. 81, p. 153-158, 2012.

XIONG, Y.; QUA, W.; SUN, J.; WANG, M.; LIANG, J. Eudesmane sesquiterpenoid lactones and abietane diterpenoids from *Ajuga forrestii* Diels. **Phytochemistry Letters**, v. 6, p. 457-460, 2013.

XU, G.; YANG, J.; WANG, Y.; PENG, L.; YANG, X.; PAN, Z.; LIU, E.; LI, Y.; ZHAO, Q. Diterpenoid constituents of the roots of *Salvia digitaloides*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, p. 12157-12161, 2010.

XU, G.; PENG, L.; TU, L.; LI, X.; ZHAO, Y.; ZHANG, P.; ZHAO, Q. Three new diterpenoids from *Salvia przewalskii* Maxim. **Helvetica Chimica Acta**, v. 92, 2009.

XU, M.; SHEN, L.; WANG, K.; DU, Q.; WANG, N. A new rearranged abietane diterpenoid from *Clerodendrum kaichianum* Hsu. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 13, p. 260-264, 2011a.

XU, M.; SHEN, L.; WANG, K.; DU, Q. Two new abietane diterpenoids from the stems of *Clerodendrum kaichianum* P. S. Hsu. **Helvetica Chimica Acta**, v. 94, 2011b.

YAMAGISHI, T.; COSENTINO, L. M.; KOZUKA, M.; OKABE, H.; IKESHIRO, Y.; HU, C.; YEH, E.; LEE, K. Anti-AIDS agents. 30. Anti-HIV activity of oleanolic acid, pomolic acid, and structurally related triterpenoids. **Journal of Natural Products**, v. 61, p. 1090-1095, 1998.

YANG, J.; DU, X.; HE, F.; ZHANG, H.; LI, X.; SU, J.; LI, Y.; PU, J.; SUN, H. Bioactive abietane and *ent*-kaurane diterpenoids from *Isodon tenuifolius*. **Journal of Natural Products**, v. 76, p. 256-264, 2013.

YANG, L.; LI, L.; HUANG, S.; PU, J.; ZHAO, Y.; MA, Y.; CHEN, J.; LENG, C.; TAO, Z.; SUN, H. Anti-hepatitis B virus and cytotoxic diterpenoids from *Isodon lophanthoides* var. gerardianus. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 59, p. 1102-1105, 2011.

YATAGAI, M.; TAKAHASHI, T. Diterpenes of the ferruginol type from *Chamaecyparis pisifera*. P**hytochemistry**, v. 18, p. 176, 1979.

YATAGAI, M.; TAKAHASHI, T. New diterpenes from *Chamaecyparis pisifera*. **Phytochemistry**, v. 19, p. 1149-1151, 1980.

YOGEESWARI, P.; SRIRAM, D. Betulinic acid and its derivatives: a review on their biological properties. **Current Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 763-771, 2005.

ZHANG, Y.; JIANG, P.; YE, M.; KIM, S.; JIANG, C.; LU, J. Tanshinones: Sources, Pharmacokinetics and Anti-Cancer Activities. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, p. 13621-13666, 2012.

ZHANG, K. Q.; BAO, Y.; WU, P.; ROSEN, R. T.; HO, C. T. Antioxidative components of Tanshen (*Salvia multiorrhiza* Bung). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 38, p. 1194-1197, 1990.

ZHAO W.; PU, J.; DU, X.; SU, J.; LI, X.; YANG, J.; XUE, Y.; LI, Y.; SUN, H. Cytotoxic Diterpenoids from *Isodon adenolomus*. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 9, p. 253-258, 2011.

ZHENG, C.; HUANG, B.; WANG, Y.; YE, Q.; HAN, T.; ZHANG, Q.; ZHANG, H.; QIN, L. Anti-inflammatory diterpenes from the seeds of *Vitex negundo*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 175-181, 2010.

ZHENG, H.; ZHANG, T.; ROW, K.; XIE, W. Tricuspone, a rearranged diterpenoid from *Salvia tricuspis*. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v. 33, 2012.

ZHOU, W.; XIE, H.; WUA, P.; WEI, X. Abietane diterpenoids from *Isodon lophanthoides* var. graciliflorus and their cytotoxicity. **Food Chemistry**, v. 136, p. 1110-1116, 2013.

ZIEGLER, H. L.; JENSEN, T. H.; CHRISTENSEN, J.; STAERK, D.; HAGERSTRAND, H.; SITTIE, A. A.; OLSEN, C. E.; STAALSO, T.; EKPE, P.; JAROSZEWSKI, J. W. Possible artefacts in the in vitro determination of antimalarial activity of natural products that incorporate into lipid bilayers: apparent antiplasmodial activity of dehydroabietinol, a constituent of *Hyptis suaveolens*. **Planta Medica,** v. 68, p. 547-549, 2002.

ZOU, J.; PAN, L.; LI, Q.; PU, J.; YAO, P.; ZHU, M.; BANAS, J. A.; ZHANG, H.; SUN, H. Rubesanolides C–E: abietane diterpenoids isolated from *Isodon rubescens* and evaluation of their anti-biofilm activity. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, p. 5039, 2012.