



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

CARLOS JOSÉ ALVES DA SILVA FILHO

**OBTENÇÃO DE COMPOSTOS SEMISSINTÉTICOS DO TRITERPENO 3 β ,6 β ,16 β -
TRI-HIDROXILUP-20(29)-ENO ISOLADO DE *Combretum leprosum* E AVALIAÇÃO
DA ATIVIDADE CITOTÓXICA**

FORTALEZA

2024

CARLOS JOSÉ ALVES DA SILVA FILHO

OBTENÇÃO DE COMPOSTOS SEMISSINTÉTICOS DO TRITERPENO $3\beta,6\beta,16\beta$ -TRI-
HIDROXILUP-20(29)-ENO ISOLADO DE *Combretum leprosum* E AVALIAÇÃO DA
ATIVIDADE CITOTÓXICA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do Título de Doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica; Linha de pesquisa: Química de Produtos Naturais.

Orientador: Prof. Dr. Jair Mafezoli.

Coorientador: Prof. Dr. Francisco G. Barbosa.

FORTALEZA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- S579o Silva Filho, Carlos José Alves da.
Obtenção de compostos semissintéticos do triterpeno 3b,6b,16b-tri-hidroxilup-20(29)-eno isolado de *Combretum leprosum* e avaliação da atividade citotóxica / Carlos José Alves da Silva Filho. – 2024.
208 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2024.
Orientação: Prof. Dr. Jair Mafezoli.
Coorientação: Prof. Dr. Francisco Geraldo Barbosa.
1. *Combretum leprosum*. 2. triterpeno lupano. 3. semissíntese. 4. atividade citotóxica. I. Título.
CDD 540
-

CARLOS JOSÉ ALVES DA SILVA FILHO

OBTENÇÃO DE COMPOSTOS SEMISSINTÉTICOS DO TRITERPENO 3 β ,6 β ,16 β -TRI-
HIDROXILUP-20(29)-ENO ISOLADO DE *Combretum leprosum* E AVALIAÇÃO DA
ATIVIDADE CITOTÓXICA

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade
Federal do Ceará, como requisito parcial à
obtenção do título de Doutor em Química.
Área de concentração: Química Orgânica.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jair Mafezoli (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Francisco Geraldo Barbosa (Coorientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Marcos Carlos de Mattos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dr. Mary Anne Sousa Lima
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Aluísio Marques da Fonseca
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB)

Profa. Dr. Valéria Regina de Souza Moraes
Universidade Federal de Sergipe (UFS)

A Deus.

Aos meus pais, aos meus irmãos e aos meus
melhores amigos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me presentear com este caminho e por me levar tão longe na carreira acadêmica.

À Universidade Federal do Ceará e ao Programa de Pós-Graduação em Química pela oportunidade.

À FUNCAP pela concessão da bolsa e fomento à pesquisa.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Jair Mafezoli e Prof. Dr. Francisco Geraldo Barbosa, pelos ensinamentos e por me proporcionarem aprendizados imensuráveis. Além do aprimoramento profissional ao longo desses anos de doutorado, tive a honra de compor um ambiente de trabalho que sempre valorizou o diálogo amigável, a organização, a autonomia, a alegria e a criatividade. Levo tudo isso como um tesouro pessoal para a minha vida, e os agradeço por serem pessoas tão incríveis.

Ao Laboratório de Biotecnologia e Síntese Orgânica (LABS) e ao Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), que contribuíram com os resultados apresentados neste trabalho.

Ao Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica da Universidade Federal de Minas Gerais (GECOB-UFMG), sob a excelente orientação dos professores Adão A. Sabino e Ângelo de Fátima, pela colaboração e oportunidade de desenvolver um pouco mais a minha pesquisa.

Ao Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal do Ceará (CENAUREMN-UFC) e ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução da Universidade Federal de Minas Gerais (LAREMAR-UFMG) pela obtenção dos espectros.

Ao Centro Regional para o Desenvolvimento Tecnológico e Inovação de Goiânia (CRTI - Goiânia-GO) e ao Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG pela parceria e contribuição na obtenção dos espectros de massas de alta resolução.

A meus irmãos, Carla e Daniel, e à minha mãe, Ana, pela companhia em todos os momentos.

À minha amada Darling, Yana Letícia, pelo companheirismo, apoio e amor imensuráveis.

A todos os amigos participantes do meu grupo de pesquisa (Laboratório de Fitoquímica Aplicada - LABFITO) e a todos os amigos que fiz na UFC durante essa trajetória.

Aos meus amigos do Clube da Química - CluQui e do Laboratório de Biotecnologia e Síntese Orgânica (LABS), pelo apoio e conversas animadas.

RESUMO

O triterpeno 3 β ,6 β ,16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno (**4**) é o principal metabólito secundário isolado de *Combretum leprosum*, uma planta amplamente dispersa no Nordeste do Brasil e com diversos usos etnofarmacológicos. Para esta substância são descritas as atividades anticancerígena, antimicrobiana, antinociceptiva, leishmanicida, anti-inflamatória e cicatrizante. Neste trabalho, descreve-se a obtenção de 42 derivados químicos de **4** obtidos por meio de reações de acilação, oxidação, oximação, desidratação, formação de hidrazona e sais de imidazol, os quais foram planejados com base nos reagentes disponíveis e em informações da literatura. Dos 42 derivados obtidos, sete já foram descritos (**21**, **23**, **24**, **25**, **26**, **27** e **31**), sendo os compostos **25**, **26**, **27** e **31** obtidos previamente por nosso grupo de pesquisa. A atividade citotóxica de 23 derivados foi avaliada contra três linhagens de células tumorais humanas, HCT-116 (Cólon humano), PC-3 (Próstata) e SNB-19 (Glioblastoma), e uma linhagem não tumoral, HEK293T (células epiteliais de rim humano). Destes, os mais ativos foram o triterpeno **4** (CI₅₀ 9,10-16,56 μ g/mL) e os derivados 3 β ,16 β -di-hidroxi-6-oxolup-20(29)-eno (**23**) (CI₅₀ 6,14-13,99 μ g/mL) e 3 β ,6 β -di-hidroxi-16 β -propioniloxilup-20(29)-eno (**53**) (CI₅₀ 8,75-15,26 μ g/mL) para as linhagens de células tumorais PC-3, SNB-19 e HCT-116. Os dois compostos semissintéticos apresentaram melhor atividade biológica em comparação com o produto natural **4**. Todavia, apresentaram toxicidade frente às células sadias de HEK293T, com variação de CI₅₀ de 5,343 e 14,55 μ g/mL. Desta forma, a estratégia de semissíntese na obtenção de compostos bioativos a partir de produtos naturais demonstrou ser uma ferramenta importante na busca por moléculas com potencial farmacológico.

Palavras-chave: *Combretum leprosum*; triterpeno lupano; semissíntese; atividade citotóxica.

ABSTRACT

The triterpene 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxylup-20(29)-ene (**4**) is the main secondary metabolite isolated from *Combretum leprosum*, a plant widely dispersed in Northeast Brazil and with diverse ethnopharmacological uses. For this substance, anticancer, antimicrobial, antinociceptive, leishmanicidal, anti-inflammatory and healing activities are described. In this work, we describe the obtaining of 42 chemical derivatives of **4** obtained through reactions of acylation, oxidation, oximation, dehydration, formation of hydrazone and imidazole salts, which were planned based on our available reagents and information from the literature. Of the 42 results obtained, seven have already been described (**21**, **23**, **24**, **25**, **26**, **27** and **31**), with compounds **25**, **26**, **27** and **31** previously obtained by our research group. The cytotoxic activity of 23 results was evaluated against three human tumor cell lines, HCT-116 (Human Colon), PC-3 (Prostate) and SNB-19 (Glioblastoma), and one non-tumor cell line, HEK293T (kidney epithelial cells human). Of these, the most active were triterpene **4** (IC₅₀ 9.10-16.56 μ g/mL) and the results 3 β ,16 β -dihydroxy-6-oxolup-20(29)-ene (**23**) (IC₅₀ 6.14-13.99 μ g/mL) and 3 β ,6 β -dihydroxy-16 β -propionyloxylup-20(29)-ene (**53**) (IC₅₀ 8.75-15.26 μ g/mL) for tumor cell lines PC-3, SNB-19 and HCT-116. The two semi-synthetic compounds showed better biological activity compared to the natural product **4**. However, they showed toxicity towards healthy HEK293T cells, with an IC₅₀ variation of 5.343 and 14.55 μ g/mL. In this way, a semi-synthesis strategy for providing bioactive compounds from natural products has been demonstrated to be an important tool in the search for molecules with pharmacological potential.

Keywords: *Combretum leprosum*; lupane triterpene; semi-synthesis; cytotoxic activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Estrutura do (20S)-camptotecina (1) e de seus derivados tocotecano (2) e ironotecano (3).....	18
Figura 2	– Imagem das folhas e flores de <i>Combretum leprosum</i> Mart. & Eiche	19
Figura 3	– Substâncias isoladas de <i>C. leprosum</i>	21
Figura 4	– Estrutura química dos precursores dos triterpenos: difosfato de isopentenila (FFI) (17) e difosfato de dimetilalila (FFDMA) (18).....	23
Figura 5	– Estrutura química dos derivados triterpênicos pentacíclicos Metil Bardoxolona (RTA 402) (19) e Omaveloxolona (RTA 408) (20).....	24
Figura 6	– Subgrupos mais comuns de triterpenos pentacíclicos, nomeação de seus anéis e numeração.....	25
Figura 7	– Biossíntese de triterpenos em plantas pela via do mevalonato (MVA)*.....	26
Figura 8	– Etapas envolvidas na biossíntese do esqualeno e diversificação estrutural dos triterpenos*.....	28
Figura 9	– Estruturas e cátions triterpênicos gerados pela ciclização via conformação CBC (em verde) e CCC (em roxo) mediada por enzimas OECs.....	29
Figura 10	– Estrutura química do triterpeno 4 numerada e na conformação cadeira.....	30
Figura 11	– Derivados 21 a 24 obtidos por Facundo e col. (1993) a partir do triterpeno 4	31
Figura 12	– Derivados obtidos por Silva-Filho (2020) a partir de 4	34
Figura 13	– Esquema reacional para obtenção de 25 a partir da reação de desidratação de 4	39
Figura 14	– Esquema reacional de obtenção de 34 a partir da reação de oxidação de	

	25	40
Figura 15	– Esquema reacional de obtenção de 35 e 36 a partir da reação de oxidação parcial de 33	41
Figura 16	– Esquema reacional de obtenção de 37 a partir da reação de acilação de 25	41
Figura 17	– Esquema reacional de obtenção de 38 a partir da reação de acilação de 25	42
Figura 18	– Esquema reacional de obtenção de 39 a partir da reação de acilação de 25	43
Figura 19	– Esquema reacional de obtenção de 40 a partir da reação de acilação de 25	43
Figura 20	– Esquema reacional de obtenção de 41 e 42 a partir da reação de acilação de 25	44
Figura 21	– Esquema reacional de obtenção de 24 , 44 e 23 a partir da reação de oxidação de 4	45
Figura 22	– Esquema reacional de obtenção de 46 a partir da reação de 24 com isoniazida.....	45
Figura 23	– Esquema reacional de obtenção de 31 a partir da reação de oximação de 24	46
Figura 24	– Esquema reacional de obtenção de 48 a partir da reação de acilação de 31	47
Figura 25	– Esquema reacional de obtenção de 49 a partir da reação de acilação de 31	47
Figura 26	– Esquema reacional de obtenção de 50 a partir da reação de acetilação de 31	48
Figura 27	– Esquema reacional de obtenção de 26 , 27 , 53 , 54 a partir da reação de acilação de 4	49
Figura 28	– Esquema reacional de obtenção de 55 a partir da reação de oxidação de 26	50

Figura 29	– Esquema reacional de obtenção de 56 a partir da reação de acilação de 26	50
Figura 30	– Esquema reacional de obtenção de 57 a partir da reação de acilação de 26	51
Figura 31	– Esquema reacional de obtenção de 58 a partir da reação de acetilação de 26	51
Figura 32	– Esquema reacional de obtenção de 59 , 60 e 61 a partir da reação de acilação de 4	52
Figura 33	– Esquema reacional de obtenção de 62 , 63 e 64 a partir da reação de acilação de 4	53
Figura 34	– Esquema reacional de obtenção de 21 , 66 e 67 a partir da reação de acilação de 4	54
Figura 35	– Esquema reacional de obtenção de 68 a partir da reação de acilação de 4 ..	54
Figura 36	– Esquema reacional de obtenção de 69 a partir da reação de acilação de 33	55
Figura 37	– Esquema reacional de obtenção de 72 a partir da reação de acilação de 4 ..	56
Figura 38	– Esquema reacional de obtenção de 74 a partir de 69	56
Figura 39	– Esquema reacional de obtenção de 74 a partir de 68	57
Figura 40	– Esquema reacional de obtenção de 75 a partir de 69	58
Figura 41	– Esquema reacional de obtenção de 76 a partir de 69	59
Figura 42	– Esquema reacional para o ensaio MTT.....	65
Figura 43	– Otimização do método de extração do triterpeno 4 das inflorescências de <i>C. leprosum</i>	68
Figura 44	– Espectro de infravermelho de 4	69
Figura 45	– Espectro de RMN ¹ H de 4 (CDCl ₃ /300 MHz).....	70
Figura 46	– Espectro de RMN 2D COSY ¹ H- ¹ H de 4 (CDCl ₃ /500 MHz).....	70
Figura 47	– Principais correlações do espectro COSY ¹ H- ¹ H de 4 (CDCl ₃ /300 MHz)..	71
Figura 48	– Espectro de RMN ¹³ C - BBD de 4 (CDCl ₃ /75 MHz).....	72
Figura 49	– Espectro de RMN ¹³ C-APT de 4 (CDCl ₃ /75 MHz).....	72
Figura 50	– Espectro de RMN 2D HSQC ¹ H- ¹³ C de 4 (CDCl ₃ , 300/75 MHz).....	73

Figura 51	– Espectro de RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C de 4 (CDCl_3 , 300/75 MHz).....	74
Figura 52	– Espectro de massa de alta resolução de 25	76
Figura 53	– Espectro de infravermelho de 25	76
Figura 54	– Espectro de RMN ^1H de 25 (CDCl_3 /300 MHz).....	77
Figura 55	– Espectro de RMN ^{13}C - BBD de 25 (CDCl_3 /75 MHz).....	78
Figura 56	– Espectro de RMN 2D HSQC ^1H - ^{13}C de 25 (CDCl_3 , 300/75 MHz).....	78
Figura 57	– Estrutura química do derivado 25	79
Figura 58	– Espectro de RMN ^1H de 34 (CDCl_3 /500 MHz).....	80
Figura 59	– Espectro de RMN ^{13}C de 34 (CDCl_3 /125 MHz).....	80
Figura 60	– Estrutura química do derivado 34	81
Figura 61	– Espectro de infravermelho do derivado 35	82
Figura 62	– Espectro de RMN ^1H de 35 (CDCl_3 /500 MHz).....	82
Figura 63	– Estrutura química do derivado 35	83
Figura 64	– Espectro de RMN ^1H de 36 (CDCl_3 /500 MHz).....	83
Figura 65	– Estrutura química do derivado 36	85
Figura 66	– Espectro de massa de alta resolução de 37	86
Figura 67	– Espectro de infravermelho de 37	86
Figura 68	– Espectro de RMN ^1H de 37 (CDCl_3 /500 MHz).....	87
Figura 69	– Espectro de RMN ^{13}C de 37 (CDCl_3 /125 MHz).....	87
Figura 70	– Estrutura química do derivado 3	88
Figura 71	– Espectro de massa de alta resolução de 38	89
Figura 72	– Espectro de infravermelho de 38	89
Figura 73	– Espectro de RMN ^1H de 38 (CDCl_3 /500 MHz).....	90
Figura 74	– Espectro de RMN ^{13}C -BBD de 38 (CDCl_3 /125 MHz)	90
Figura 75	– Estrutura química do derivado 38	91

Figura 76	– Espectro de massa de alta resolução de 39	92
Figura 77	– Espectro de infravermelho de 39	92
Figura 78	– Espectro de RMN ¹ H de 39 (CDCl ₃ /500 MHz).....	93
Figura 79	– Espectro de RMN ¹³ C-BBD de 39 (CDCl ₃ /125 MHz).....	93
Figura 80	– Estrutura química do derivado 39	94
Figura 81	– Espectro de massa de alta resolução de 40	95
Figura 82	– Espectro de infravermelho de 40	95
Figura 83	– Espectro de RMN ¹ H de 40 (CDCl ₃ /500 MHz).....	96
Figura 84	– Espectro de RMN ¹³ C-BBD de 40 (CDCl ₃ /125 MHz).....	96
Figura 85	– Estrutura química do derivado 40	97
Figura 86	– Espectro de massa de alta resolução de 41	98
Figura 87	– Espectro de infravermelho de 41	98
Figura 88	– Espectro de RMN ¹ H de 41 (CDCl ₃ /500 MHz).....	99
Figura 89	– Espectro de RMN ¹³ C-BBD de 41 (CDCl ₃ /125 MHz).....	99
Figura 90	– Estrutura química do derivado 41	100
Figura 91	– Espectro de massa de alta resolução de 42	101
Figura 92	– Espectro de infravermelho de 42	101
Figura 93	– Espectro de RMN ¹ H de 42 (CDCl ₃ /500 MHz).....	102
Figura 94	– Espectro de RMN ¹³ C-BBD de 42 (CDCl ₃ /125 MHz).....	102
Figura 95	– Estrutura química do derivado 42	103
Figura 96	– Espectro de massa de alta resolução de 24	104
Figura 97	– Espectro de infravermelho de 24	104
Figura 98	– Espectro de RMN ¹ H de 24 (CDCl ₃ /300 MHz).....	105
Figura 99	– Espectro de RMN ¹³ C - BBD de 24 (CDCl ₃ /75 MHz).....	105
Figura 100	– Estrutura química do derivado 24	106

Figura 101 – Espectro de massa de alta resolução de 44	107
Figura 102 – Espectro de infravermelho de 44	107
Figura 103 – Espectro de RMN ^1H de 44 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	108
Figura 104 – Espectro de RMN ^{13}C de 44 ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).....	108
Figura 105 – Estrutura química do derivado 44	109
Figura 106 – Espectro de RMN ^1H de 23 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	110
Figura 107 – Espectro de RMN ^{13}C de 23 ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).....	110
Figura 108 – Estrutura química do derivado 23	111
Figura 109 – Espectro de RMN ^1H de 46 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	112
Figura 110 – Espectro de RMN ^{13}C de 46 ($\text{CDCl}_3, 125\text{ MHz}$).....	112
Figura 111 – Estrutura química do derivado 46	113
Figura 112 – Espectro de RMN ^1H de 31 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	114
Figura 113 – Espectro de RMN ^{13}C de 31 ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).....	115
Figura 114 – Espectro de RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C de 31 ($\text{CDCl}_3, 500/125\text{ MHz}$).....	115
Figura 115 – Estrutura química do derivado 31	116
Figura 116 – Espectro de RMN ^1H de 48 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	117
Figura 117 – Espectro de RMN ^{13}C de 48 ($\text{CDCl}_3, 125\text{ MHz}$).....	118
Figura 118 – Estrutura química do derivado 48	118
Figura 119 – Espectro de infravermelho de 49	119
Figura 120 – Espectro de RMN ^1H de 49 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	120
Figura 121 – Espectro de RMN ^{13}C de 49 ($\text{CDCl}_3, 125\text{ MHz}$).....	120
Figura 122 – Estrutura química do derivado 49	121
Figura 123 – Espectro de RMN ^1H de 50 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	122
Figura 124 – Espectro de RMN ^{13}C de 50 ($\text{CDCl}_3, 125\text{ MHz}$).....	122
Figura 125 – Estrutura química do derivado 50	123

Figura 126 – Espectro de massa de alta resolução de 27	124
Figura 127 – Espectro de infravermelho de 27	124
Figura 128 – Espectro de RMN ¹ H de 27 (CDCl ₃ /300 MHz).....	125
Figura 129 – Espectro de RMN ¹³ C - BBD de 27 (CDCl ₃ /75 MHz).....	125
Figura 130 – Estrutura química do derivado 27	126
Figura 131 – Espectro de massa de alta resolução de 26	127
Figura 132 – Espectro de infravermelho de 26	127
Figura 133 – Espectro de RMN ¹ H de 26 (CDCl ₃ /300 MHz).....	128
Figura 134 – Espectro de RMN ¹³ C - BBD de 26 (CDCl ₃ /75 MHz).....	128
Figura 135 – Estrutura química do derivado 26	129
Figura 136 – Espectro de RMN ¹ H de 53 (CDCl ₃ /500 MHz).....	130
Figura 137 – Espectro de RMN ¹³ C de 53 (CDCl ₃ /125 MHz).....	131
Figura 138 – Estrutura química do derivado 53	131
Figura 139 – Espectro de RMN ¹ H de 54 (CDCl ₃ /500 MHz).....	132
Figura 140 – Espectro de RMN ¹³ C de 54 (CDCl ₃ /125 MHz).....	133
Figura 141 – Estrutura química do derivado 54	133
Figura 142 – Espectro de infravermelho de 55	134
Figura 143 – Espectro de RMN ¹ H de 55 (CDCl ₃ /500 MHz).....	135
Figura 144 – Espectro de RMN ¹³ C de 55 (CDCl ₃ /125 MHz).....	135
Figura 145 – Estrutura química do derivado 55	136
Figura 146 – Espectro de infravermelho de 56	137
Figura 147 – Espectro de RMN ¹ H de 56 (CDCl ₃ /500 MHz).....	137
Figura 148 – Espectro de RMN ¹³ C de 56 (CDCl ₃ , 125 MHz).....	138
Figura 149 – Estrutura química do derivado 56	138
Figura 150 – Espectro de RMN ¹ H de 57 (CDCl ₃ /500 MHz).....	139

Figura 151 – Espectro de RMN ^{13}C de 57 ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).....	140
Figura 152 – Estrutura química do derivado 57	140
Figura 153 – Espectro de RMN ^1H de 58 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	142
Figura 154 – Espectro de RMN ^{13}C de 58 ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).....	142
Figura 155 – Estrutura química do derivado 58	143
Figura 156 – Espectro de RMN ^1H de 59 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	144
Figura 157 – Espectro de RMN ^{13}C de 59 ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).....	144
Figura 158 – Estrutura química do derivado 59	145
Figura 159 – Espectro de RMN ^1H de 60 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	146
Figura 160 – Espectro de RMN ^{13}C de 60 ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).....	146
Figura 161 – Estrutura química do derivado 60	147
Figura 162 – Espectro de RMN ^1H de 61 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	148
Figura 163 – Espectro de RMN ^{13}C -BBD de 61 ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).....	148
Figura 164 – Estrutura química do derivado 61	148
Figura 165 – Espectro de RMN ^1H de 62 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	149
Figura 166 – Espectro de RMN ^{13}C -BBD de 62 ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).....	150
Figura 167 – Espectro de RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C de 62 ($\text{CDCl}_3, 500/125\text{ MHz}$).....	151
Figura 168 – Estrutura química do derivado 62	151
Figura 169 – Espectro de RMN ^1H de 63 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	152
Figura 170 – Espectro de RMN ^{13}C de 63 ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).....	153
Figura 171 – Estrutura química do derivado 63	153
Figura 172 – Espectro de RMN ^1H de 64 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	154
Figura 173 – Espectro de RMN ^{13}C de 64 ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).....	155
Figura 174 – Estrutura química do derivado 64	155
Figura 175 – Espectro de RMN ^1H de 21 ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).....	156

Figura 176 – Espectro de RMN ¹³ C de 21 (CDCl ₃ /125 MHz).....	157
Figura 177 – Estrutura química do derivado 21	157
Figura 178 – Espectro de RMN ¹ H de 66 (CDCl ₃ /500 MHz).....	158
Figura 179 – Espectro de RMN ¹³ C-BBD de 66 (CDCl ₃ /125 MHz).....	159
Figura 180 – Estrutura química do derivado 66	159
Figura 181 – Espectro de RMN ¹ H de 67 (CDCl ₃ /500 MHz).....	160
Figura 182 – Espectro de RMN ¹³ C de 67 (CDCl ₃ /125 MHz).....	161
Figura 183 – Estrutura química do derivado 67	161
Figura 184 – Espectro de RMN ¹ H de 68 (CDCl ₃ /400 MHz).....	162
Figura 185 – Espectro de RMN ¹³ C 68 (CDCl ₃ , 100 MHz).....	163
Figura 186 – Estrutura química do derivado 68	163
Figura 187 – Espectro de RMN ¹ H de 69 (CDCl ₃ /400 MHz).....	164
Figura 188 – Espectro de RMN ¹³ C de 69 (CDCl ₃ , 100 MHz).....	165
Figura 189 – Estrutura química do derivado 69	165
Figura 190 – Espectro de RMN ¹ H de 72 (DMSO- <i>d</i> ₆ /400 MHz).....	166
Figura 191 – Espectro de RMN ¹³ C de 72 (DMSO- <i>d</i> ₆ , 100 MHz).....	167
Figura 192 – Estrutura química do derivado 72	167
Figura 193 – Espectro de RMN ¹ H de 73 (DMSO- <i>d</i> ₆ /400 MHz).....	169
Figura 194 – Espectro de RMN ¹³ C de 73 (DMSO- <i>d</i> ₆ /100 MHz).....	169
Figura 195 – Estrutura química do derivado 73	170
Figura 196 – Espectro de RMN ¹ H de 74 (DMSO- <i>d</i> ₆ /400 MHz).....	171
Figura 197 – Espectro de RMN ¹³ C de 74 (DMSO- <i>d</i> ₆ /100 MHz).....	172
Figura 198 – Estrutura química do derivado 74	172
Figura 199 – Espectro de RMN ¹ H de 75 (DMSO- <i>d</i> ₆ /400 MHz).....	173
Figura 200 – Espectro de RMN ¹³ C de 75 (DMSO- <i>d</i> ₆ /100 MHz).....	174

Figura 201 – Estrutura química do derivado 75	174
Figura 202 – Espectro de RMN ¹ H de 76 (DMSO- <i>d</i> ₆ /400 MHz).....	176
Figura 203 – Espectro de RMN ¹³ C de 76 (DMSO- <i>d</i> ₆ /100 MHz).....	176
Figura 204 – Estrutura química do derivado 76	177
Figura 205 – Reação de desidratação de 4 e análise dos percentuais de inibição com base em derivados semelhantes estruturalmente.....	180
Figura 206 – Reações de oxidação de 4 e análise dos percentuais de inibição com base em derivados semelhantes estruturalmente.....	182
Figura 207 – Modificações estruturais realizadas em 4 (acilação) e nos derivados 26 e 53 e seus efeitos no percentual de inibição.....	184

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Atividades biológicas já estudadas de <i>C. leprosum</i> (2003 - 2023) e número de publicações relacionadas	20
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estrutura química de todos os derivados obtidos a partir de 4	60
Tabela 2 – Dados espectrais de RMN ¹ H e ¹³ C de 4 (CDCl ₃ , 300/75 MHz) e comparação com dados da literatura.....	75
Tabela 3 – Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) com desvio padrão (DP) frente às linhagens tumorais em concentrações únicas de 25 µg/mL....	178
Tabela 4 – CI ₅₀ das amostras em linhagens de células tumorais nas concentrações de 0,195 µg/mL a 25 µg/mL.....	179

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

J	Constante de Acoplamento
s	Simpleto
t	Tripleto
q	Quarteto
dd	Dupleto de dupleto
dq	Dupleto de quarteto
m	Multipleteo
APT	<i>Attached Proton Test</i>
BBD	<i>Broad Band Decoupling</i>
CC	Cromatografia em Coluna
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CENAUREMN	Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear
CI ₅₀	Concentração Inibitória 50%
CL-1	3 β ,6 β ,16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
DP	Desvio Padrão
EM	Espectrometria de Massa
EMAR	Espectrometria de Massa de Alta Resolução
EMBR	Espectrometria de Massa de Baixa Resolução
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
LAREMAR	Laboratório de Ressonância Magnética de Alta Resolução
IV	Infravermelho
MTT	Brometo de 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono - 13
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio - 1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	A importância dos produtos naturais como fonte de novos fármacos.....	14
1.2	O câncer e a semissíntese na obtenção de anticancerígenos.....	16
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1	A espécie <i>Combretum leprosum</i> e seu potencial biológico.....	19
2.2	Terpenoides: classificações e rotas biossintéticas.....	23
2.1.1	<i>Triterpenos pentacíclicos: definição, importância e biossíntese</i>	23
2.3	O triterpeno 3 β ,6 β ,16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno (4) isolado de <i>C. leprosum</i>	30
2.3.1	<i>Características estruturais, obtenção e caracterização</i>	30
2.3.2	<i>Atividades biológicas, semissínteses e outros estudos</i>	31
3	OBJETIVOS.....	35
3.1	Geral.....	35
3.2	Específicos.....	35
4	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	36
4.1	Métodos cromatográficos.....	36
4.2	Métodos espectrométricos.....	36
4.2.1	<i>Ressonância Magnética Nuclear (RMN)</i>	36
4.2.2	<i>Espectroscopia de Absorção na Região do infravermelho (IV)</i>	37
4.2.3	<i>Espectrometria de Massa de Alta Resolução (EMAR)</i>	37
4.4	Solventes e reagentes.....	38
4.5	Coleta das inflorescências de <i>Combretum leprosum</i>	38
4.6	Isolamento do 3 β ,6 β ,16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno (4).....	38
4.7	Preparação dos derivados do triterpeno 3 β , 6 β , 16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno (4).....	39
4.7.1	<i>Obtenção do derivado 33</i>	39
4.7.2	<i>Obtenção do derivado 34</i>	39
4.7.3	<i>Obtenção dos derivados 35 e 36</i>	40
4.7.4	<i>Obtenção do derivado 37</i>	41
4.7.5	<i>Obtenção do derivado 38</i>	42
4.7.6	<i>Obtenção do derivado 39</i>	42
4.7.7	<i>Obtenção do derivado 40</i>	43

4.7.8	<i>Obtenção dos derivados 41 e 42</i>	43
4.7.9	<i>Obtenção dos derivados 43, 44 e 45</i>	44
4.7.10	<i>Obtenção do derivado 46</i>	45
4.7.11	<i>Obtenção do derivado 47</i>	46
4.7.12	<i>Obtenção do derivado 48</i>	46
4.7.13	<i>Obtenção do derivado 49</i>	47
4.7.14	<i>Obtenção do derivado 50</i>	48
4.7.15	<i>Obtenção dos derivados 51, 52, 53 e 54</i>	48
4.7.16	<i>Obtenção do derivado 55</i>	49
4.7.17	<i>Obtenção do derivado 56</i>	50
4.7.18	<i>Obtenção do derivado 57</i>	51
4.7.19	<i>Obtenção do derivado 58</i>	51
4.7.20	<i>Obtenção dos derivados 59, 60 e 61</i>	52
4.7.21	<i>Obtenção dos derivados 62, 63 e 64</i>	53
4.7.22	<i>Obtenção dos derivados 65, 66 e 67</i>	53
4.7.23	<i>Obtenção do derivado 68</i>	54
4.7.24	<i>Obtenção do derivado 69</i>	55
4.7.25	<i>Obtenção do derivado 72</i>	55
4.7.26	<i>Obtenção do derivado 73</i>	56
4.7.27	<i>Obtenção do derivado 74</i>	57
4.7.28	<i>Obtenção do derivado 75</i>	57
4.7.29	<i>Obtenção do derivado 76</i>	58
4.8	Ensaio de atividade biológica do 3β,6β,16β-tri-hidroxilup-20(29)-eno e derivados	65
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	67
5.1	Obtenção e caracterização estrutural do triterpeno 3β,6β,16β-tri-hidroxilup-20(29)-eno (4)	67
5.2	Determinação estrutural dos derivados semissintéticos de 4	76
5.2.1	<i>Caracterização estrutural do derivado 33</i>	76
5.2.2	<i>Caracterização estrutural do derivado 34</i>	79
5.2.3	<i>Caracterização estrutural do derivado 35</i>	81
5.2.4	<i>Caracterização estrutural do derivado 36</i>	83
5.2.5	<i>Caracterização estrutural do derivado 37</i>	85

5.2.6	<i>Caracterização estrutural do derivado 38</i>	88
5.2.7	<i>Caracterização estrutural do derivado 39</i>	91
5.2.8	<i>Caracterização estrutural do derivado 40</i>	94
5.2.9	<i>Caracterização estrutural do derivado 41</i>	97
5.2.10	<i>Caracterização estrutural do derivado 42</i>	100
5.2.11	<i>Caracterização estrutural do derivado 43</i>	103
5.2.12	<i>Caracterização estrutural do derivado 44</i>	106
5.2.13	<i>Caracterização estrutural do derivado 45</i>	109
5.2.14	<i>Caracterização estrutural do derivado 46</i>	111
5.2.15	<i>Caracterização estrutural do derivado 47</i>	113
5.2.16	<i>Caracterização estrutural do derivado 48</i>	116
5.2.17	<i>Caracterização estrutural do derivado 49</i>	119
5.2.18	<i>Caracterização estrutural do derivado 50</i>	121
5.2.19	<i>Caracterização estrutural do derivado 51 (triacilado)</i>	123
5.2.20	<i>Caracterização estrutural do derivado 52</i>	126
5.2.21	<i>Caracterização estrutural do derivado 53</i>	129
5.2.22	<i>Caracterização estrutural do derivado 54</i>	132
5.2.23	<i>Caracterização estrutural do derivado 55</i>	134
5.2.24	<i>Caracterização estrutural do derivado 56</i>	136
5.2.25	<i>Caracterização estrutural do derivado 57</i>	139
5.2.26	<i>Caracterização estrutural do derivado 58</i>	141
5.2.27	<i>Caracterização estrutural do derivado 59</i>	142
5.2.28	<i>Caracterização estrutural do derivado 60</i>	145
5.2.29	<i>Caracterização estrutural do derivado 61</i>	147
5.2.30	<i>Caracterização estrutural do derivado 62</i>	149
5.2.31	<i>Caracterização estrutural do derivado 63</i>	152
5.2.32	<i>Caracterização estrutural do derivado 64</i>	154
5.2.33	<i>Caracterização estrutural do derivado 65</i>	156
5.2.34	<i>Caracterização estrutural do derivado 66</i>	158
5.2.35	<i>Caracterização estrutural do derivado 67</i>	160
5.2.36	<i>Caracterização estrutural do derivado 68</i>	162
5.2.37	<i>Caracterização estrutural do derivado 69</i>	164
5.2.38	<i>Caracterização estrutural do derivado 72</i>	166

5.2.39	<i>Caracterização estrutural do derivado 73</i>	168
5.2.40	<i>Caracterização estrutural do derivado 74</i>	170
5.2.41	<i>Caracterização estrutural do derivado 75</i>	173
5.2.42	<i>Caracterização estrutural do derivado 76</i>	175
5.3	Ensaio Biológico	177
5.3.1	<i>Teste de atividade citotóxica</i>	177
5.3.2	<i>Estudo da relação estrutura atividade</i>	179
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	186
	REFERÊNCIAS	188

1 INTRODUÇÃO

1.1. A importância dos produtos naturais como fonte de novos fármacos

A utilização dos produtos naturais para o tratamento de inúmeras doenças é descrita desde os primórdios das civilizações. A fonte desse conhecimento para o uso dos referidos produtos foi solidificada, durante centenas de anos, pela experimentação baseada na tentativa e erro. Por meio desta, remédios, óleos, poções e outros materiais consagrados foram desenvolvidos e muitos são utilizados ainda hoje (ZHANG, *et al.*, 2020).

O compartilhamento, de forma oral ou documentada, das práticas relacionadas a formulações provindas de produtos naturais, em especial as plantas, construíram e perpetuaram o conhecimento da medicina popular. Por volta de 4000 A.C., os sumérios já documentavam em placas de argila a utilização do alho (*Allium sativum*) no tratamento de problemas cardíacos/circulatórios e os egípcios, por volta de 1500 A.C., já possuíam mais de 1000 preparações medicinais com diferentes plantas no livro “Papiro Erbes” (MUSHTAQ *et al.*, 2018; EL-SEEDI *et al.*, 2021; ELKORDY *et al.*, 2021).

Os produtos naturais podem ser definidos, de uma forma mais restrita, como moléculas provenientes do metabolismo secundário ou não essencial (SOROKINA E STEINBECK, 2020). Quando as células vegetais são expostas a estresses bióticos ou abióticos, como escassez de água, salinidade, metais pesados, radiação-UV, patógenos e herbicidas, são desencadeadas uma série de reações envolvendo espécies reativas de oxigênio que, por sua vez, podem inativar enzimas e causar danos ao DNA. Para contornar esse “desequilíbrio” metabólico, as plantas adotam mecanismos alternativos que envolvem a síntese de metabólitos secundários, os quais funcionarão como ferramentas de proteção contra vírus, bactérias, herbívoros, fungos e outras plantas competidoras (KHARE *et al.*, 2020; YANG *et al.*, 2018).

A grande diversidade estrutural, geralmente associada a uma arquitetura molecular complexa, que pode apresentar diferentes grupos funcionais e heteroátomos, grande número de centros estereogênicos e atrativas atividades biológicas, faz com que os produtos naturais sejam de grande relevância para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. Todavia, produtos naturais inalterados podem possuir algumas propriedades indesejáveis, tais como alta toxicidade, farmacocinética insatisfatória, rápido metabolismo, baixa solubilidade e instabilidade química (LI *et al.*, 2020; YÑIGEZ-GUTIERREZ e BACHMANN, 2019; MAJHI e DAS, 2021).

Nesse sentido, algumas estratégias tais como a derivatização química (semissíntese), a simplificação de estruturas complexas e biotransformação podem ser adotadas para otimizar e permitir o uso terapêutico dos produtos naturais (WANG, DONG e SHENG, 2019; WINAND, SESTER e NETT, 2021).

A semissíntese ou derivatização química, que se baseia na realização de pequenas modificações químicas na estrutura de metabólitos secundários, é uma potente ferramenta utilizada para contornar algumas das desvantagens físico-químicas e farmacocinéticas de metabólitos secundários bioativos candidatos a fármacos (WANG, DONG e SHENG, 2019; WINAND, SESTER e NETT, 2021). Das 1881 drogas aprovadas no período de 1981 a 2019, apenas 3,8% são produtos naturais inalterados, enquanto 18,9 % são derivados de produtos naturais. Os números são ainda mais impactantes quando o enfoque são os medicamentos anticancerígenos. Aproximadamente 50% das drogas antitumorais lançadas entre os anos 1940 e 2014 são baseadas em produtos naturais ou são derivados destes, o que reforça a importância da derivatização na otimização de compostos bioativos (NEWMAN E CRAGG, 2020; MAJHI e DAS, 2021).

No início do século XX, dificuldades como o elevado tempo necessário para o isolamento e caracterização de compostos bioativos, re-isolamento de substâncias conhecidas e aumento dos custos relacionados à obtenção de produtos naturais fizeram com que as indústrias farmacêuticas direcionassem o foco para a modelagem molecular, a química combinatória e a síntese orgânica (BALUNAS e KINGHORN, 2005; LI *et al.*, 2019; WOLFENDER *et al.*, 2019).

Uma das formas para resolver este problema foi a implementação de protocolos analíticos avançados para evitar o re-isolamento de substâncias conhecidas. Nesse sentido, técnicas analíticas hifenizadas e softwares de pesquisa de dados, bem como a metabolômica, surgem como ferramentas para fornecer informações estruturais totais ou parciais acerca de vários compostos bioativos presentes em extratos. Outros desafios estão relacionados a características físico-químicas que os produtos naturais podem apresentar, como a baixa solubilidade, instabilidade, baixa atividade e efeitos colaterais, sendo necessária a utilização de modificações seletivas com a finalidade de melhorar tais parâmetros (LI *et al.*, 2019; WOLFENDER *et al.*, 2019).

Apesar desses fatores, os produtos naturais apresentam características vantajosas únicas que os fazem desempenhar um importante papel na descoberta de novos fármacos. Tais características incluem menores coeficientes de partição octanol-água (valores de cLogP), maior rigidez molecular e possibilidade de serem a base para o desenvolvimento de novos

compostos semissintéticos ou sintéticos com potenciais atividades biológicas (ATANASOV *et al.*, 2021).

1.2. O câncer e a semissíntese na obtenção de anticancerígenos

O câncer é um termo genérico para um conjunto de doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células anormais catalisado por desordens genéticas complexas. Este problema de saúde pública global é uma das maiores causas de morte e representa um dos maiores desafios para a saúde humana. De acordo com a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), 17 milhões de novos casos de câncer foram diagnosticados e 9,5 milhões de mortes associadas foram reportadas em 2018 (HUSSEIN *et al.*, 2024; LIU *et al.*, 2021).

Fatores de risco externos e estilos de vida não saudável estão associados ao surgimento do câncer, como a radiação, poluição, dieta desbalanceada, falta de atividade física, consumo de cigarro e estresse. Estima-se que somente 5-10% dos casos de câncer sejam ligados a fatores genéticos hereditários. As formas de tratamento convencional utilizadas incluem cirurgia, terapia por radiação, terapia alvo, imunoterapia e terapia hormonal, onde cada uma dessas formas apresenta suas vantagens e desvantagens (GAVAS, QUAZI e KARPINSKI, 2021).

A quimioterapia destaca-se como o principal tratamento para a maioria dos pacientes com câncer. Todavia, apesar de suas habilidades citotóxicas, esta geralmente está associada a efeitos colaterais agudos provindos da falta de especificidade, como distúrbios gastrointestinais e de pele, fadiga, cardiotoxicidade e toxicidade pulmonar. Além disso, a quimiorresistência, que pode ser adquirida durante e após a administração quimioterápica, também se destaca como fator preocupante. Nessa perspectiva, a pesquisa esforça-se em reduzir a toxicidade, superar a quimiorresistência e aumentar a eficiência dos medicamentos anticancerígenos (LIU, *et al.*, 2021; GAVAS, QUAZI e KARPINSKI, 2021).

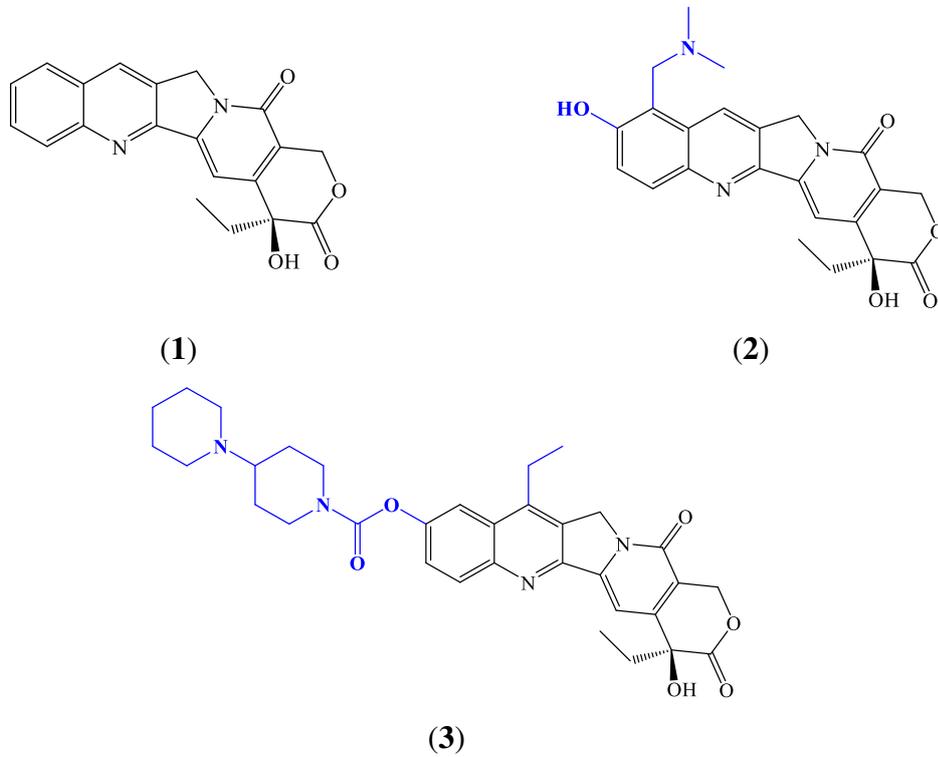
Muitos quimioterápicos derivados de fontes naturais, que incluem os fitoquímicos, minerais e vitaminas, apresentam resultados promissores contra tumores malignos através de vários mecanismos, como indução da morte celular, restrição da proliferação celular, inibição direta ou indireta de alvos causadores do câncer, dentre outros. Os produtos naturais, embora possam apresentar baixa seletividade às células cancerígenas, podem ser otimizados por meio de semissíntese para gerar derivados que apresentem maior potência, menores efeitos colaterais e resistência frente às células tumorais em comparação com os produtos naturais de

partida (HASHEM *et al.*, 2022; DENG, *et al.*, 2020; JIN-JIAN e YI-TAO, 2020; WANG, DONG e SHENG, 2019).

Um dos primeiros exemplos marcantes que mostraram o emprego dos produtos naturais e da derivatização na obtenção de anticancerígenos foi a descoberta da 20-*S*-camptotecina (**1**) e a obtenção de seus derivados. A atividade anticancerígena dessa substância, isolada do caule e das cascas de *Camptotheca acuminata*, foi inicialmente percebida no início dos anos 1960, mas sua toxicidade impediu que esta fosse prontamente utilizada (HUANG, LU e DING, 2021).

Foi somente após a descoberta do seu mecanismo de ação, que se baseia na captura da enzima topoisomerase I e formação de complexos topoisomerase-DNA, que o interesse no desenvolvimento de análogos da camptotecina ressurgiu com o objetivo de melhorar a solubilidade e reduzir a toxicidade. Por volta de 1990, dois análogos da camptotecina, topotecano (**2**) e irinotecano (**3**), foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento do câncer de ovário, mama, pulmão e cólon (HUANG, LU e DING, 2021). A estrutura química da (20*S*)-camptotecina (**1**) e de seus derivados (**2** e **3**) são mostradas na Figura 1.

Figura 1 - Estrutura do (20*S*)-camptotecina (**1**) e de seus derivados tocotecano (**2**) e ironotecano (**3**).



O autor, 2024.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. A espécie *Combretum leprosum* e seu potencial biológico

Combretum leprosum Mart. & Eiche (Combretaceae), conhecida popularmente como mofumbo, mufumbo ou cipoaba (Figura 2), é uma espécie de arbusto encontrada em regiões áridas no Nordeste do Brasil, como a caatinga. Em regiões mais pobres e isoladas, que carecem de sistemas de saúde, essa planta carrega grande importância, uma vez que é utilizada como alternativa no tratamento de doenças (PESSOA *et al.*, 2006; PIETROVSKY *et al.*, 2006; TELES *et al.*, 2011).

Figura 2 - Imagem das folhas e flores de *Combretum leprosum* Mart. & Eiche.



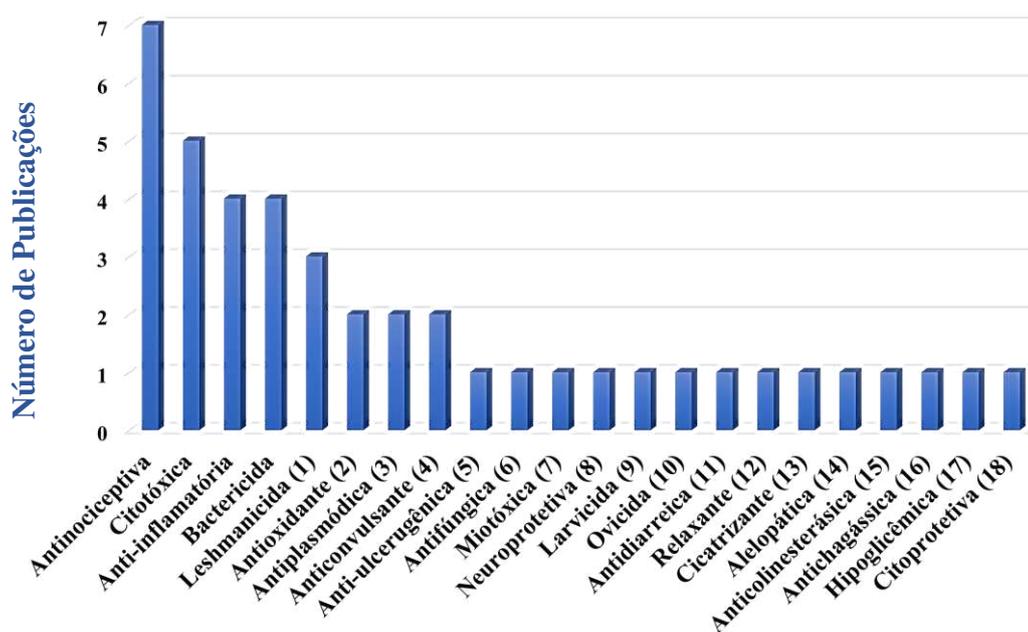
O autor, 2024.

De fato, tanto as raízes quanto as partes aéreas (caule, folhas e flores) de *C. leprosum* já foram utilizadas, geralmente na forma de xaropes, infusões ou decocções, pela medicina popular, no tratamento de várias doenças e condições, como dor (FREIRE *et al.*, 1992; LIRA *et al.*, 2002; FACUNDO *et al.*, 2005), bronquite, transpiração, azia, sangramento (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007; MATOS, 1996), tosse, expectorante, coqueluche (FREIRE *et al.*, 1992; AGRA, *et al.*, 2007; ALBUQUERQUE *et al.*, 2007), asma e calmante (AGUIAR E BARROS, 2012).

A ampla utilização etnofarmacológica de *C. leprosum* conduziu à investigação científica de suas propriedades, que assegurou a utilização dessa planta no tratamento de dores, sangramentos, bronquite, azia, tosse e coqueluche. Tais investigações comprovaram a presença de atividades antinociceptiva (LIRA *et al.*, 2002; PIETROVSKI *et al.*, 2006; LONGHI-BALBINOT *et al.*, 2009; LONGHI-BALBINOT *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2020;

LOPES *et al.*, 2010; LOPES *et al.*, 2012), hemostática (FERNANDES *et al.*, 2014), anti-inflamatória (HORINOUCI *et al.*, 2013; FACUNDO *et al.*, 2005; LONGHI-BALBINOT *et al.*, 2012; HORINOUCI *et al.*, 2017), gastroprotetiva (NUNES *et al.*, 2009) e bactericida (EVARISTO *et al.*, 2014). Das várias atividades apresentadas pelos extratos de *C. leprosum* e seus constituintes, as mais exploradas incluem as atividades citotóxica (PASSARINI *et al.*, 2017; LACOUTH-SILVA *et al.*, 2015; VIAU *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2012; SILVA-FILHO *et al.*, 2020), antinociceptiva (LIRA *et al.*, 2002; PIETROVSKI *et al.*, 2006; LONGHI-BALBINOT *et al.*, 2009; LONGHI-BALBINOT *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2020; LOPES *et al.*, 2010; LOPES *et al.*, 2012) e bactericida (EVARISTO, *et al.*, 2014; EVARISTO, *et al.*, 2017; CRUZ *et al.*, 2019 e TEIXEIRA *et al.*, 2023). Essas e outras atividades estudadas (2002 a 2023) encontram-se organizadas no Gráfico 1 abaixo.

Gráfico 1 - Atividades biológicas já estudadas de *C. leprosum* (2002 - 2023) e número de publicações relacionadas.

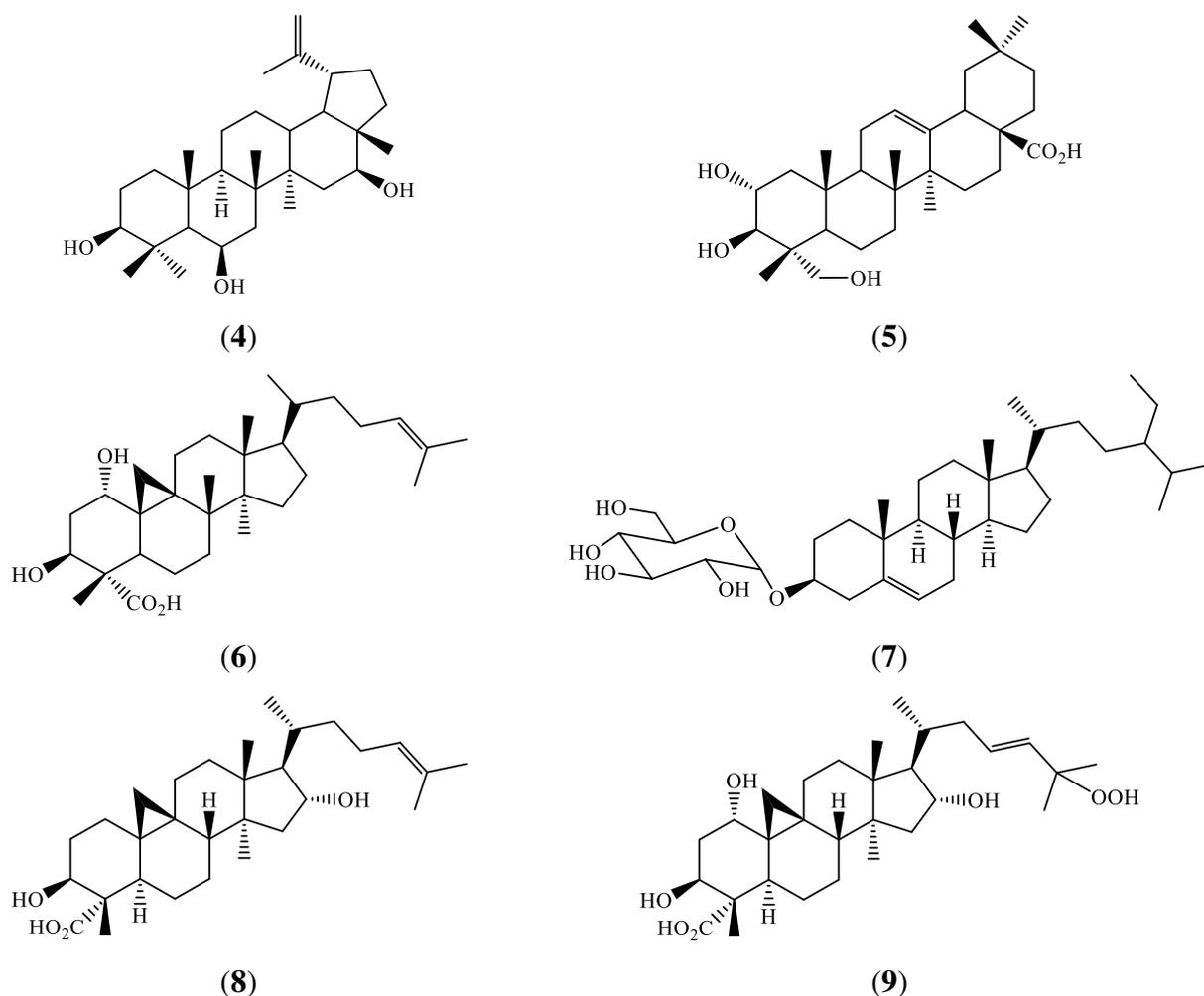


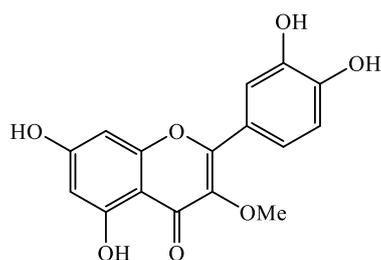
Atividades estudadas (2002 a 2023)*

* (1) TELES *et al.*, 2011; TELES *et al.*, 2015; BARROS *et al.*, 2013; (2) EVARISTO *et al.*, 2017; SOUSA *et al.*, 2021; (3) PASSARINI *et al.*, 2017; PASSARINI *et al.*, 2022; (4) DELLA-PACE *et al.*, 2013; DELLA-PACE *et al.*, 2019; (5) NUNES *et al.*, 2009; (6) SANTOS *et al.*, 2012; (7) FERNANDES *et al.*, 2014; (8) MORAES *et al.*, 2016; (9) SILVA *et al.*, 2018; (10) SILVA *et al.*, 2018; (11) CAVALCANTI *et al.*, 2019; (12) ALVES FILHO *et al.*, 2015; (13) NASCIMENTO-NETO *et al.*, 2015; (14) PEREIRA *et al.*, 2021; (15) FACUNDO *et al.*, 2005; (16) ARAÚJO *et al.*, 2022; (17) COUTINHO *et al.*, 2022; (18) CAMPELO *et al.*, 2023.

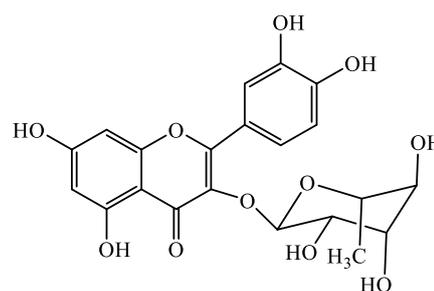
A análise fitoquímica das folhas, flores, raízes e cascas de *C. leprosum* revelou que a espécie é majoritariamente composta por triterpenos e flavonoides. Dentre os 13 compostos reportados até o momento, seis são pertencentes à classe dos triterpenos: 3 β ,6 β ,16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno (4), ácido arjunólico (5), ácido mólico (6), α -D-glicopiranosídeo-(3 β)-estigmast-5-en-3-ila (7), 4- α -carboxi-3 β ,16 α -di-hidroxi-24-cicloarteno (8) e 4- α -carboxi-1 α ,3 β -di-hidroxi-25-hidroperoxi-*trans*-23(24)-cicloarteno (9) e seis pertencentes à classe dos flavonoides: scoparol (10), quercitrina (11), 5,7,3',4'-tretrahidroxi-3-metoxiflavona (12), 5,3',4'-tri-hidroxi-3,7-dimetoxiflavona (13), 5,3'-di-hidroxi-3,7,4'-trimetoxiflavona (14) e (-)-epicatequina (15). Outra substância isolada foi a combrestatina A-4 (16), pertencente à classe dos estilbenos (FACUNDO *et al.*, silva 1993; FACUNDO *et al.*, 2008, LOPES *et al.*, 2010). A estrutura química desses compostos é mostrada na Figura 3.

Figura 3 - Substâncias isoladas de *C. leprosum*.

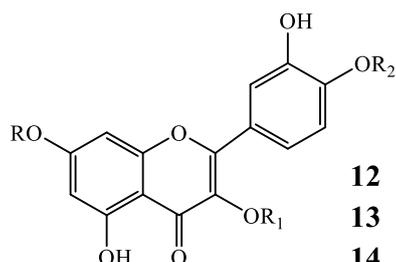




(10)



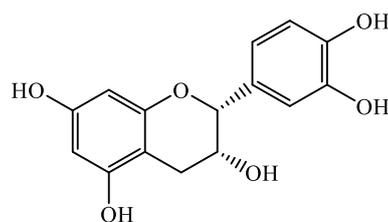
(11)



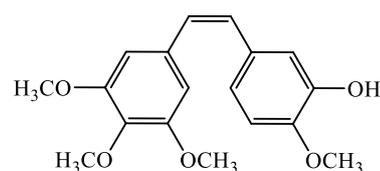
12 R=R₂=H, R₁=CH₃

13 R₂=H, R=R₁=CH₃

14 R=R₁=R₂=CH₃



(15)



(16)

O autor, 2024.

O ácido arjunólico (**5**) é um metabólico secundário extensivamente investigado que pode ser encontrado em várias espécies diferentes, inclusive outras do gênero *Combretum*, como *C. quadrangulare* e *C. nelsonii* (DAWE *et al.*, 2013). Este produto natural apresenta mais de 16 atividades biológicas reportadas (GHOSH e SIL, 2013), das quais são exemplos as atividades antidiabética (MANNA *et al.*, 2010), antifúngica (MASOKO *et al.*, 2008) e bactericida (DJOUKENG *et al.*, 2005). Dos compostos isolados de *C. leprosum*, são também bastante mencionados na literatura a (-)-epicatequina (**15**) e a quercitrina (**11**).

O triterpeno 3β,6β,16β-tri-hidroxilup-20(29)-eno (**4**), embora pouco investigado, é o principal metabólito secundário encontrado em *C. leprosum*, sendo biossintetizado em grande quantidade. A facilidade de obtenção desse material e as várias atividades biológicas já relatadas vêm despertando o interesse da comunidade científica para a investigação de novas ações farmacológicas e otimização das já existentes (COUTINHO *et al.*, 2022).

2.2. Terpenoides: classificações e rotas biossintéticas

Os terpenoides constituem uma classe de produtos naturais com mais de 80.000 estruturas distribuídas nos organismos vivos, onde as plantas são as principais representantes. Os precursores dessa classe de compostos são os blocos de cinco carbonos difosfato de isopentenila (FFI, **17**) e seu isômero difosfato de dimetilalila (FFDMA, **18**) (Figura 4), os quais são agrupados biossinteticamente para originar diferentes tipos de terpenoides. Estes podem ser classificados de acordo com o número de unidades de isopreno que os formam e, conseqüentemente, pelo número de carbonos no esqueleto base em monoterpênicos (C10), sesquiterpênicos (C15); diterpênicos (C20); sesterterpênicos (C25), triterpênicos (C30), sesquaterpênicos (C35), tetraterpênicos (C40) e politerpênicos (>C40) (DINDAY e GHOSH, 2023).

Figura 4 - Estrutura química dos precursores dos triterpenos: difosfato de isopentenila (FFI) (**17**) e difosfato de dimetilalila (FFDMA) (**18**).



O autor, 2024.

2.2.1 Triterpenos pentacíclicos: definição, importância e biossíntese

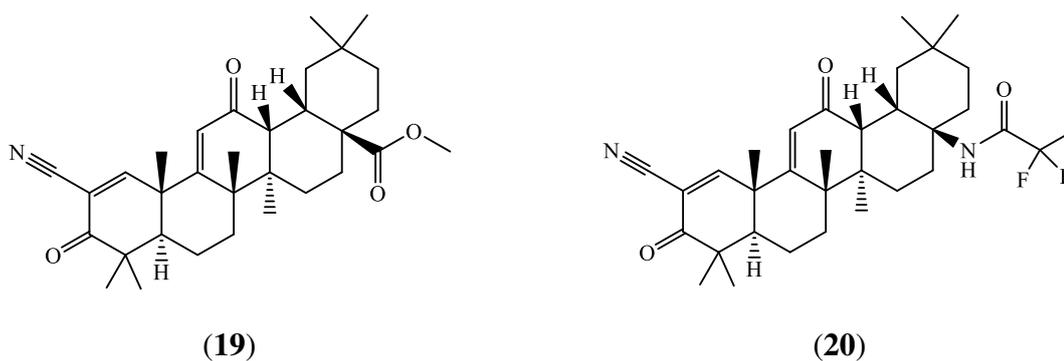
Os triterpenos são espécies químicas formadas por seis unidades isoprênicas e apresentam em seu esqueleto base 30 átomos de carbono. De acordo com suas características estruturais, estes podem ser divididos em acíclicos, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos e pentacíclicos (NOUSHAHI *et al.*, 2022; CAMARGO *et al.*, 2022).

Nas plantas, esses compostos desempenham vários papéis fisiológicos e ecológicos relacionados ao seu desenvolvimento, proteção e reprodução (ZHONG *et al.*, 2022; BAI *et al.*, 2021; HUANG, *et al.*, 2019). Já na indústria, suas propriedades e diversidade encontram aplicação na composição de suplementos nutricionais, adjuvantes químicos, agentes aromatizantes e aditivos em cosméticos (DINDAY e GHOSH, 2023).

Além dessas aplicações, os triterpenos e seus derivados têm atraído bastante atenção por conta de suas inúmeras propriedades farmacológicas, como efeitos anti-inflamatório, anticâncer, antiulcerogênico, antimicrobiano, antiviral e analgésico (BORELLA

et al., 2019; YASIN *et al.*, 2021). Neste sentido, os derivados triterpênicos omaveloxolone (RTA 408) e metil bardoxolone (RTA 402) são exemplos de compostos que estão em testes clínicos para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar, doença crônica dos rins em diabetes tipo 2 e melanoma (ATANASOV *et al.*, 2021). A estrutura desses derivados está mostrada na Figura 5.

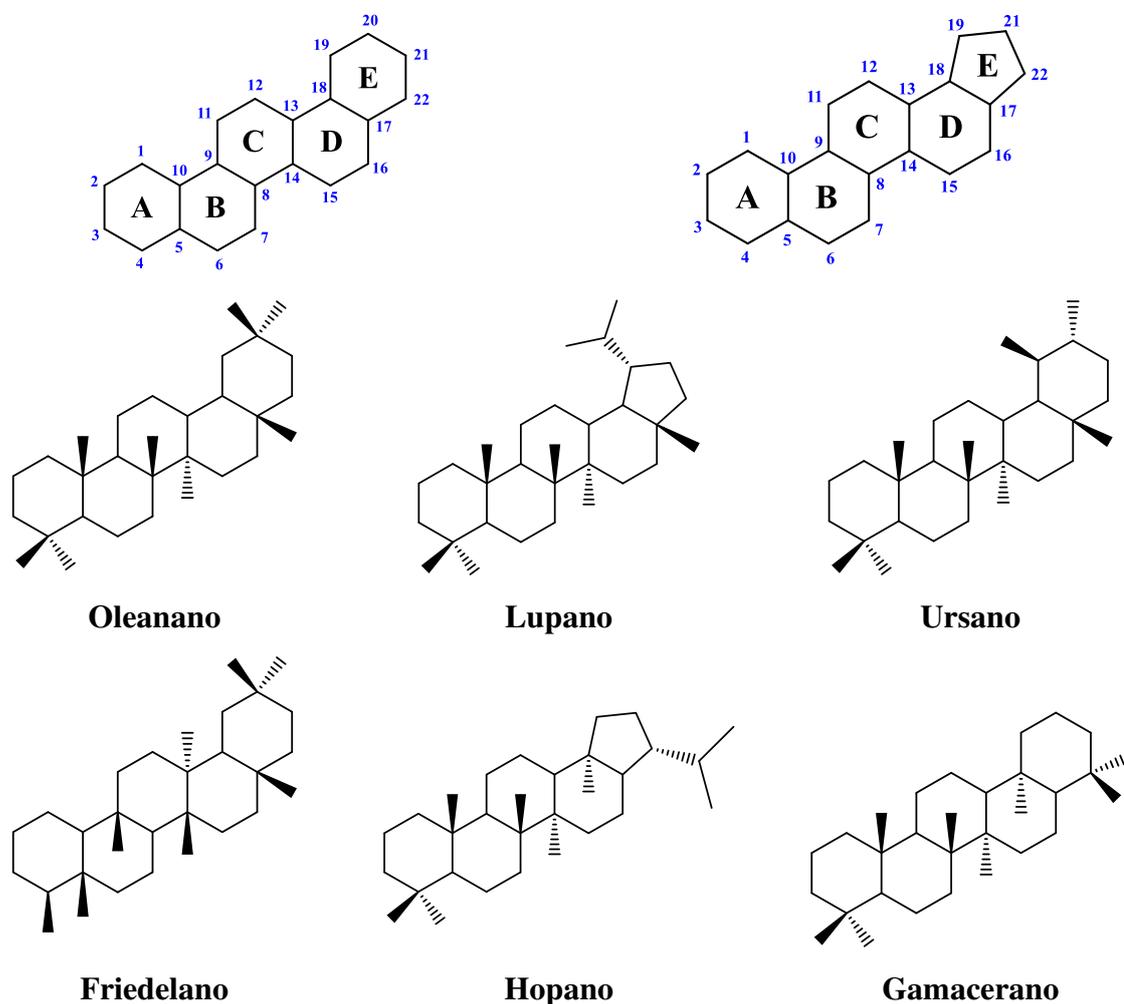
Figura 5 - Estrutura química dos derivados triterpênicos pentacíclicos Metil Bardoxolona (RTA 402) (**19**) e Omaveloxolona (RTA 408) (**20**).



O autor, 2024.

Os triterpenos pentacíclicos, classe a qual pertence o triterpeno $3\beta,6\beta,16\beta$ -trihidroxilup-20(29)-eno (**4**) investigado nesse trabalho, apresentam 4 anéis condensados de seis membros nomeados A, B, C, D e um quinto anel, nomeado E, de 5 ou 6 membros. Baseado nos tipos de anéis presentes e na forma de como estão condensados, os triterpenos pentacíclicos podem ser divididos em 6 subgrupos mais comuns: lupano, oleanano, ursano, hopano, friedelano e gamacerano (XIAO *et al.*, 2018; CAMARGO *et al.*, 2022). Estes esqueletos estruturais, bem como a numeração que recebem, estão representados na Figura 6.

Figura 6 - Subgrupos mais comuns de triterpenos pentacíclicos, nomeação de seus anéis e numeração.

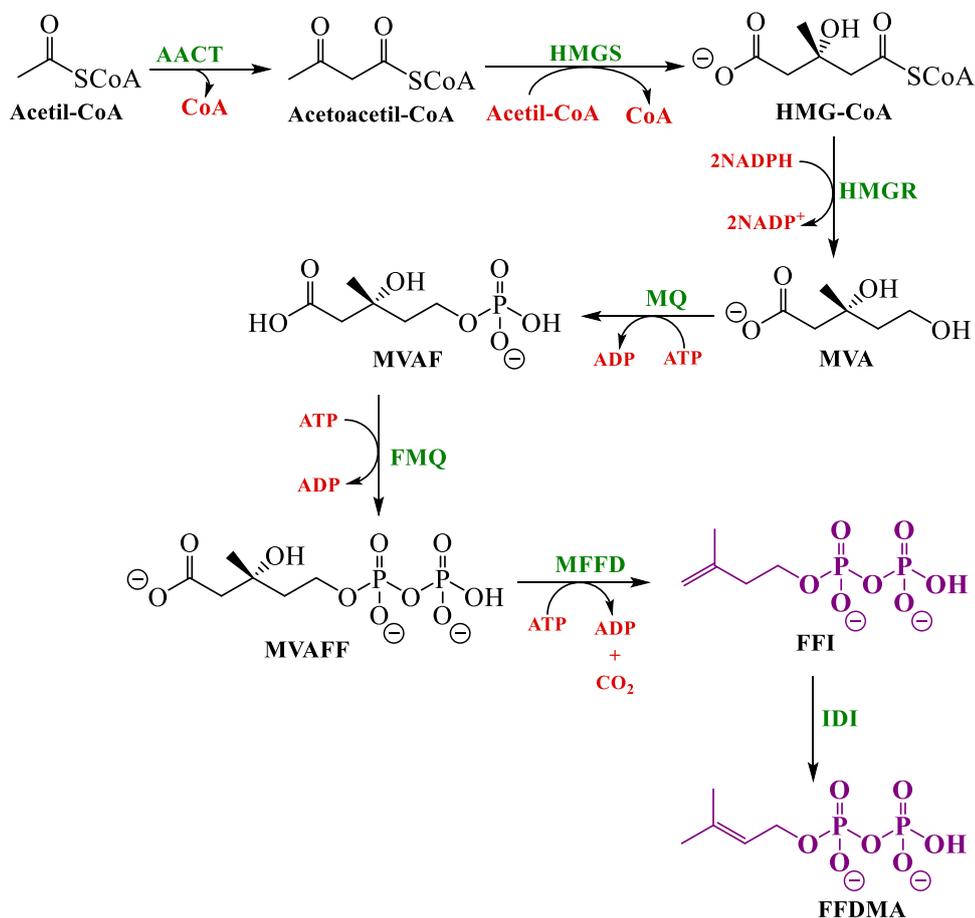


O autor, 2024.

Todos os triterpenos são formados biologicamente pelos precursores FFI (difosfato de isopentenila, **17**) e seu isômero FFDMA (difosfato de dimetilalila, **18**) pelas vias do metileritritol-4-fosfato (MEF) ou pela via do mevalonato (MVA). Na via MVA das plantas, 6 etapas enzimáticas envolvendo moléculas de acetil-CoA, NADPH e ATP são necessárias para produzir uma molécula de FFI. Na primeira etapa, uma reação de condensação do tipo Claisen de duas moléculas de acetil-CoA, mediada pela enzima acetoacetil-CoA tiolase (AACT), gera uma molécula de acetoacetil-CoA. Esta, na etapa seguinte, participa de uma nova reação de condensação com uma molécula de acetil-CoA mediada pela enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintase (HMGS) para formar uma molécula de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). Após, a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase

(HMGR) catalisa uma reação de desacilação redutiva na molécula de HMG-CoA para formar, no retículo endoplasmático (RE), uma molécula de ácido mevalônico, que se encontra na sua forma desprotonada (MVA). A molécula de MVA é sequencialmente fosforilada pelas enzimas mevalonato quinase (MQ) e fosomevalonato quinase (FMQ) para formar o mevalonato-5-difosfato (MVAFF). A enzima mevalonato difosfato descarboxilase (MFFD) por fim catalisa a reação de descarboxilação de MVAFF para gerar uma molécula de FFI. A molécula de FFDMA é produzida pela isomerização de FFI mediada pela enzima isopentenila difosfato isomerase (IDI) (BERGMAN *et al.*, 2019; SANDEEP e GHOSH, 2020; POTT, OSORIO e VALLARINO, 2019). O esquema geral mostrado na Figura 7 resume as etapas envolvidas na biossíntese de terpenos pela via do mevalonato.

Figura 7 - Biossíntese de triterpenos em plantas pela via do mevalonato (MVA)*.



*AACT: acetoacetil-CoA tiolase; FFDMA: difosfato de dimetilalila; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA; HMGS: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintase; HMGR: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase; IDI: isopentenila difosfato isomerase; FFI: difosfato de isopentenila; MVA: mevalonato; MQ: mevalonato quinase; MVAF: mevalonato 5-fosfato; MVAFF: mevalonato-5-difosfato; FMQ: fosomevalonato quinase; MFFD: mevalonato difosfato descarboxilase;

O autor, 2024.

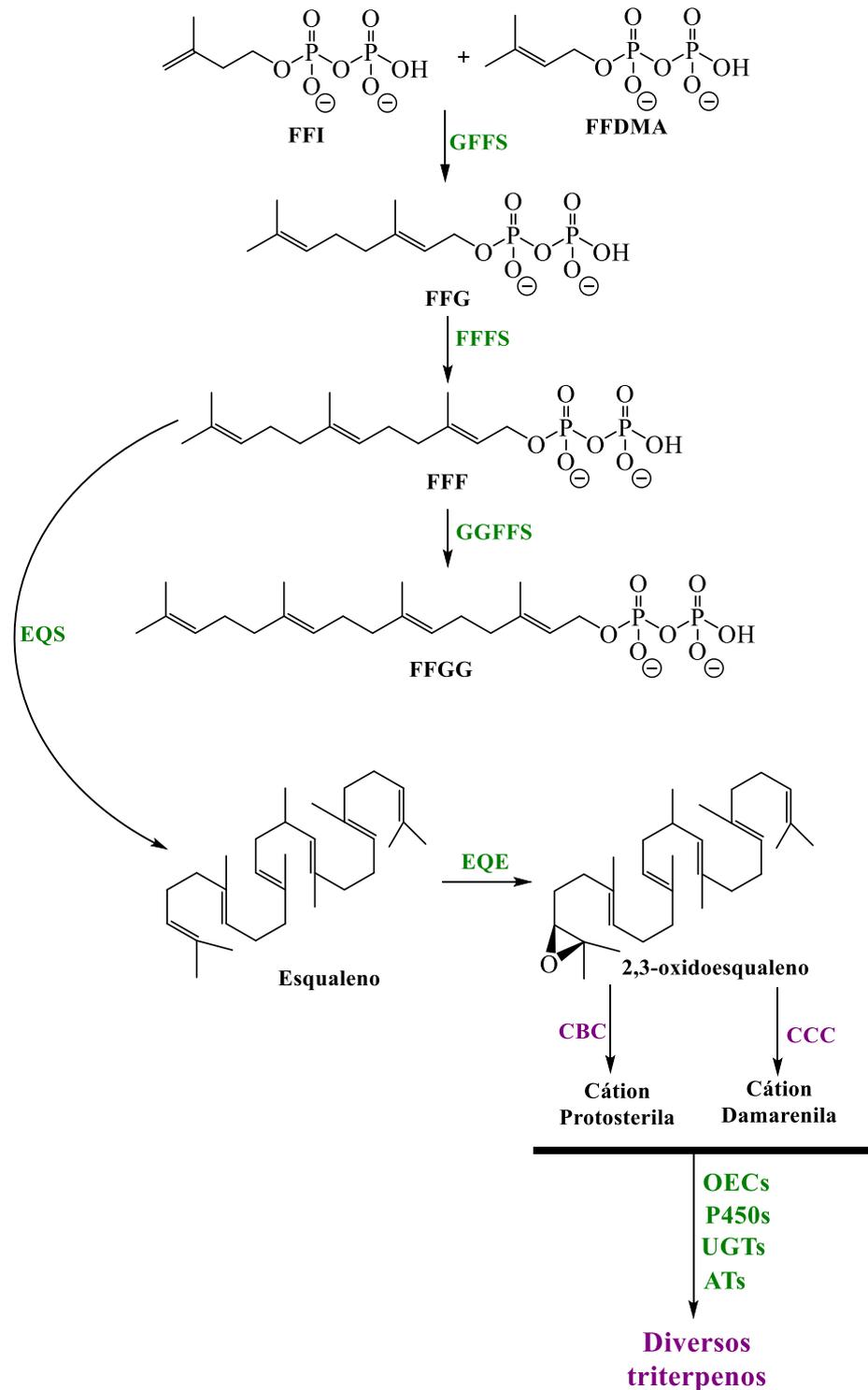
No citosol, duas moléculas de FFI e uma molécula de FFDMA reagem mediante catálise da enzima farnesil difosfato sintase (FFFS) para produzir uma molécula de pirofosfato de farnesila (15 carbonos), que é convertida subsequentemente a uma estrutura acíclica de 30 carbonos, o esqualeno, pela enzima esqualeno sintase (EQS). Finalmente, esse composto é convertido a 2,3-oxidoesqualeno por meio de reação de epoxidação catalisada pela enzima esqualeno epoxidase (EQE) (THIMMAPPA *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2022). As etapas relacionadas à formação do 2,3-oxidoesqualeno estão representadas na Figura 8.

A ciclização do 2,3-oxidoesqualeno, um precursor para a biossíntese de inúmeros triterpenos cíclicos, é catalisada pela enzima oxidoesqualeno ciclase (OEC). Uma vez que as plantas podem possuir múltiplos OECs, essa etapa inicial é responsável em grande parte pela diversificação estrutural dos triterpenos. Além disso, outras enzimas, como monooxigenases, aciltransferases e glicosiltransferases podem mediar reações adicionais de oxidação, acetilação e glicosilação, respectivamente, nos produtos obtidos pela catálise das OECs (GHOSH, 2016; DINDAY e GHOSH, 2023).

De acordo com a literatura, a ciclização do 2,3-oxidoesqualeno inicia-se com sua protonação seguida pela formação do anel, rearranjos de intermediários carbocátions e vários outros processos bioquímicos (ABE, 2007). Os tipos de estruturas cíclicas resultantes dependem de como o 2,3-oxidoesqualeno se liga e se dobra no sítio ativo da OEC. Se este é ciclizado via conformação cadeira-barco-cadeira (CBC), estruturas triterpênicas como o cicloartenol e parqueol são formadas. Todavia, se a ciclização acontece via conformação cadeira-cadeira-cadeira (CCC), estruturas como o lupeol, β e α -amirina são produzidas (DINDAY e GHOSH, 2023).

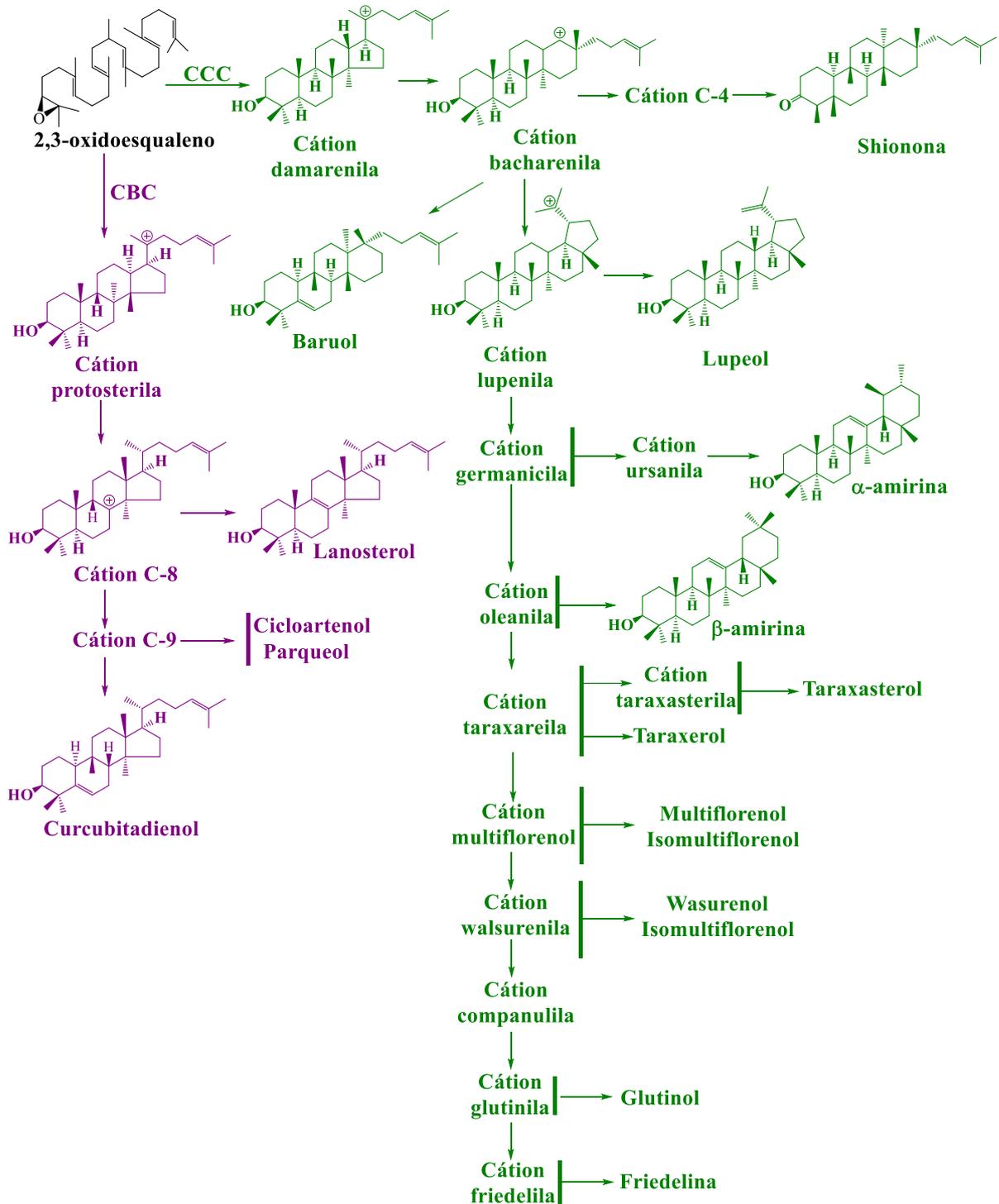
Um das principais etapas na biossíntese dos triterpenos pentacíclicos é a produção do cátion damarenila. Este se rearranja para o cátion bacharenila, o qual dá origem ao cátion lupanila. Este último, após uma sequência de rearranjos de carbocátions envolvendo a migração de hidreto, metila e abertura de anel, dá origem aos inúmeros esqueletos de triterpenos pentacíclicos conhecidos. Na Figura 9 são apresentados alguns tipos de cátions e esqueletos triterpênicos formados a partir de ciclizações via conformação CBC ou CCC do 2,3-oxidoesqualeno (WANG *et al.*, 2022).

Figura 8 - Etapas envolvidas na biossíntese do esqualeno e diversificação estrutural dos triterpenos. *



*GFFS: geranyl difosfato sintase; FFG: difosfato de geranila; FFFS: farnesila difosfato sintase; FFF: difosfato de farnesila; GGFFS: geranylgeranyl difosfato sintase; FFGG: difosfato de geranylgeranila; EQS: esqualeno sintase; EQE: esqualeno epoxidase; CBC: cadeira-barco-cadeira; CCC: cadeira-cadeira-cadeira; OEC: oxidoesqualeno ciclase; P450: citocromo P450 monooxigenase; UGT: UDP-glicosiltransferase; AT: aciltransferase.

Figura 9 - Estruturas e cátions triterpênicos gerados pela ciclização via conformação CBC (em verde) e CCC (em roxo) mediada por enzimas OECs.



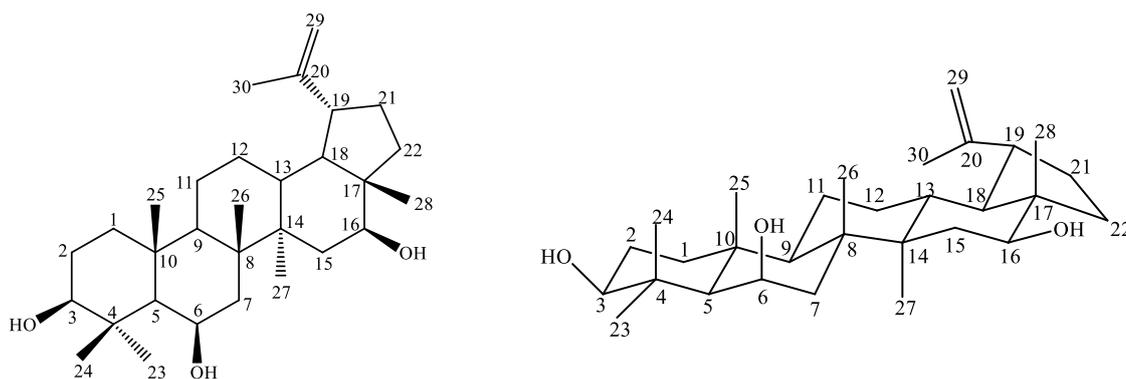
Adaptado de DINDAY e GHOSH, 2023.

2.3. Derivados estruturais do triterpeno 3 β ,6 β ,16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno (**4**) e atividades biológicas

2.3.1 Características estruturais, obtenção e caracterização de **4**

O produto natural 3 β ,6 β ,16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno (**4**) isolado de *C. leprosum* é pertencente à classe dos triterpenos lupanos pentacíclicos. Sua estrutura química é caracterizada pela presença de quatro anéis fundidos de 6 membros (A, B, C, D) e um quinto anel (E) de 5 membros, vários centros estereogênicos e quatro regiões funcionalizadas. Os carbonos C-3, C-6 e C16 encontram-se funcionalizados com hidroxilas em posição beta, e uma ligação dupla exocíclica terminal é evidenciada entre os carbonos C-20 e C-29. A estrutura química numerada e na conformação cadeira de **4** está representada na Figura 10.

Figura 10 - Estrutura química do triterpeno **4** numerada e na conformação cadeira.



(**4**)

O autor, 2024.

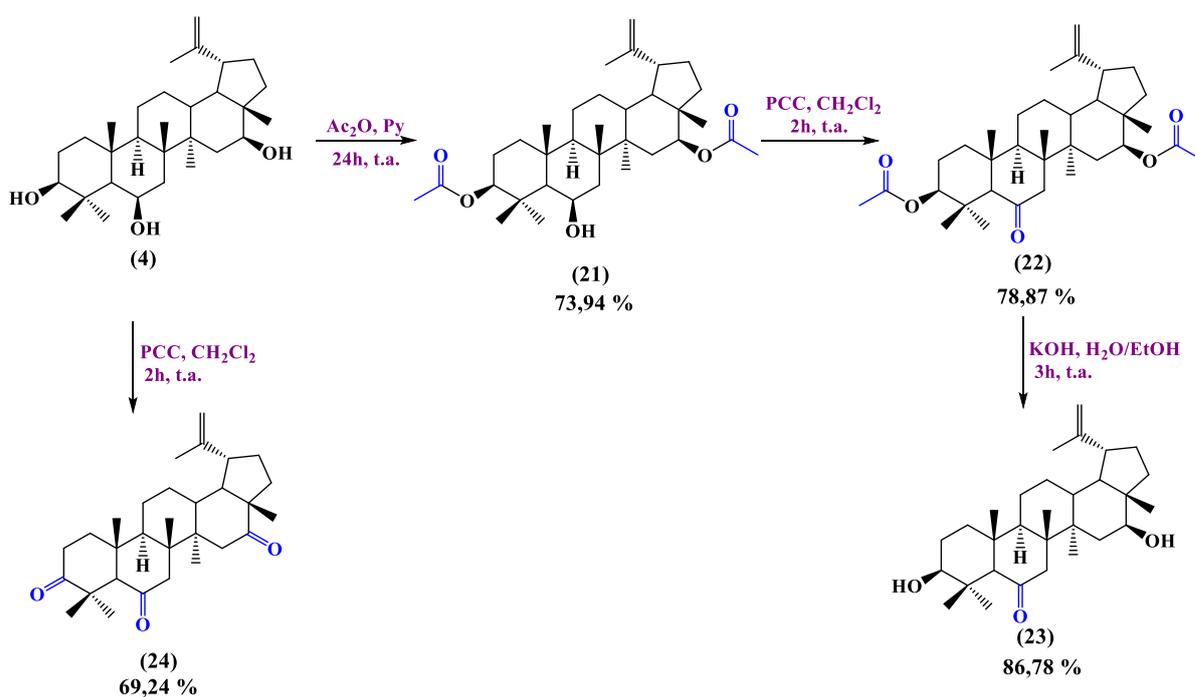
Facundo e colaboradores (1993) isolaram pela primeira vez o triterpeno lupano **4** das folhas de *C. leprosum*, obtendo um rendimento total de 0,22%. Em contraste, Teixeira e colaboradores (2023) obtiveram um rendimento de apenas 0,0025% da mesma parte da planta (EVARISTO, *et al.*, 2014; TEIXEIRA, *et al.*, 2023). A literatura relata ainda o isolamento do triterpeno **4** das flores (FACUNDO *et al.*, 2008; PIETROVISKI *et al.*, 2006) e dos frutos (TELES, *et al.*, 2011) com rendimentos de 0,009% e 0,16%, respectivamente. Apesar dessas variações de rendimento observadas, devido a diferenças nas regiões de coleta, período ou partes da planta, nosso grupo de pesquisa obteve ótimos resultados a partir da utilização das inflorescências de *C. leprosum*, com rendimento de 0,58% (SILVA-FILHO, 2020).

A caracterização do triterpeno 3 β ,6 β ,16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno (**4**) foi realizada por Facundo e colaboradores em 1993, utilizando técnicas de Ressonância Magnética Nuclear uni (RMN ^1H e ^{13}C) e bidimensionais (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HETCOR e

INADEQUATE), Infravermelho (IV) e Espectrometria de Massa de Baixa Resolução (EMBR).

Para determinar qual grupo funcional estava presente na estrutura, dentre as possibilidades (álcool ou éter), os autores também se utilizaram de modificações químicas na estrutura do produto natural e na análise das mudanças de deslocamento químico observadas nos espectros de RMN. Reações de acetilação, oxidação e hidrólise foram utilizadas para a formação dos derivados **21** a **24** (Figura 11).

Figura 11 - Derivados **21** a **24** obtidos por Facundo e col. (1993) a partir do triterpeno **4**.



O autor, 2024.

2.3.2 Atividades biológicas, semissínteses e outros estudos

Investigações realizadas com o triterpeno $3\beta,6\beta,16\beta$ -tri-hidroxilup-20(29)-eno (**4**) demonstraram que esse produto natural apresenta diversas atividades biológicas, tais como atividade antimicrobiana (EVARISTO *et al.*, 2014), anticancerígena (VIAU *et al.*, 2014), antinociceptiva (PIETROVSKI *et al.*, 2006; BALBINOT-LONGHI *et al.*, 2009), leishmanicida (TELES *et al.*, 2011), anti-inflamatória (BALBINOT-LONGHI *et al.*, 2012; PIETROVSKI *et al.*, 2006) e cicatrizante (NASCIMENTO-NETO *et al.*, 2015).

No que se refere à atividade citotóxica, alvo deste trabalho, um dos primeiros estudos foi realizado por Viau e colaboradores (2014). Neste, a atividade citotóxica do triterpeno **4** foi confirmada contra as linhagens de células cancerígenas MCF-7

(adenocarcinoma mamário), HepG2 (hepatoma), T24 (câncer de bexiga), HCT116 (carcinoma colorretal), HT29 (adenocarcinoma colorretal) e CACO-2 (adenocarcinoma coloretal). A maior atividade foi obtida frente as células cancerígenas de mama MCF-7, com valores de IC_{50} $1,36 \mu\text{g.mL}^{-1}$ após 24 horas de tratamento. O controle positivo utilizado foi a mitoxantrona, que apresentou um valor de IC_{50} de $0,87 \mu\text{g.mL}^{-1}$.

Em investigações sobre o mecanismo de ação, Lacouth-Silva e colaboradores (2015) mostraram que **4** não interage com componentes celulares responsáveis pela produção das citocinas TNF- α e IL-10, relacionadas a respostas inflamatórias, nem interferem no mecanismo de ação das enzimas topoisomerase I e II, que participam na manutenção e replicação do DNA. A expressão destas é maior em células cancerígenas, de modo que medicamentos que agem sobre elas são bastante utilizados no tratamento de vários tipos de câncer. Os autores também concluíram que nas concentrações de 0,3 a $1,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$, o triterpeno lupano não apresenta toxicidade para as células mononucleares periféricas sanguíneas.

Nosso grupo de pesquisa e colaboradores, na tentativa de melhorar a atividade citotóxica de **4** e implementar características relacionadas à terapia alvo, investigaram o efeito de seu nanoencapsulamento baseado no polímero policaprolactona. Neste estudo, foi evidenciada a melhoria no índice de seletividade e potencialização da atividade citotóxica contra as linhagens de células cancerígenas HCT116, PC3 e SNB19, onde observou-se, para o material nanoencapsulado, valores de IC_{50} de 0,26; 0,15 e $0,11 \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente. Para o triterpeno não encapsulado, os valores de IC_{50} para estas linhagens foram de 1,07, 1,20 e $1,44 \mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente (SILVA-FILHO *et al.*, 2020).

Apenas dois estudos, até o presente momento, relatam a utilização da derivatização química para a otimização das propriedades farmacológicas de **4** (TELES *et al.*, 2011; SILVA-FILHO *et al.*, 2020). Teles e colaboradores (2011) utilizaram-se dos compostos obtidos por Facundo e col., 1993 (Figura 11) para investigar as atividades leishmanicida (formas promastigotas de *Leishmania amazonenses*) e compará-las com àquelas apresentadas pelo extrato etanólico dos frutos (EE) de *C. leprosum* e do próprio produto natural (**4**). Os autores constataram que tanto **4** ($CI_{50} = 3,3 \mu\text{g.mL}^{-1}$), quanto os derivados (**24**) ($CI_{50} = 3,48 \mu\text{g.mL}^{-1}$) e (**23**) ($CI_{50} = 5,8 \mu\text{g.mL}^{-1}$), eram inibidores mais potentes em comparação com o extrato etanólico ($CI_{50} = 24,8 \mu\text{g.mL}^{-1}$). O derivado (**21**) não apresentou atividade sobre as promastigotas de *L. amazonenses* e o derivado (**22**) não foi solúvel em etanol, de modo que não foi testado.

A busca pela potencialização das atividades analgésica e cancerígena de **4** por meio de semissíntese, realizada previamente por Silva-Filho (2020), resultou na obtenção de derivados promissores e contribuiu para o entendimento da relação estrutura atividade. Neste estudo, foram obtidos 8 compostos (**25-32**; Figura 12) por meio de reações de desidratação, acilação, oxidação, oximação, hidrogenação, reação com 2,4-dinitrofenilhidrazina e avaliados quanto às suas atividades citotóxica e analgésica.

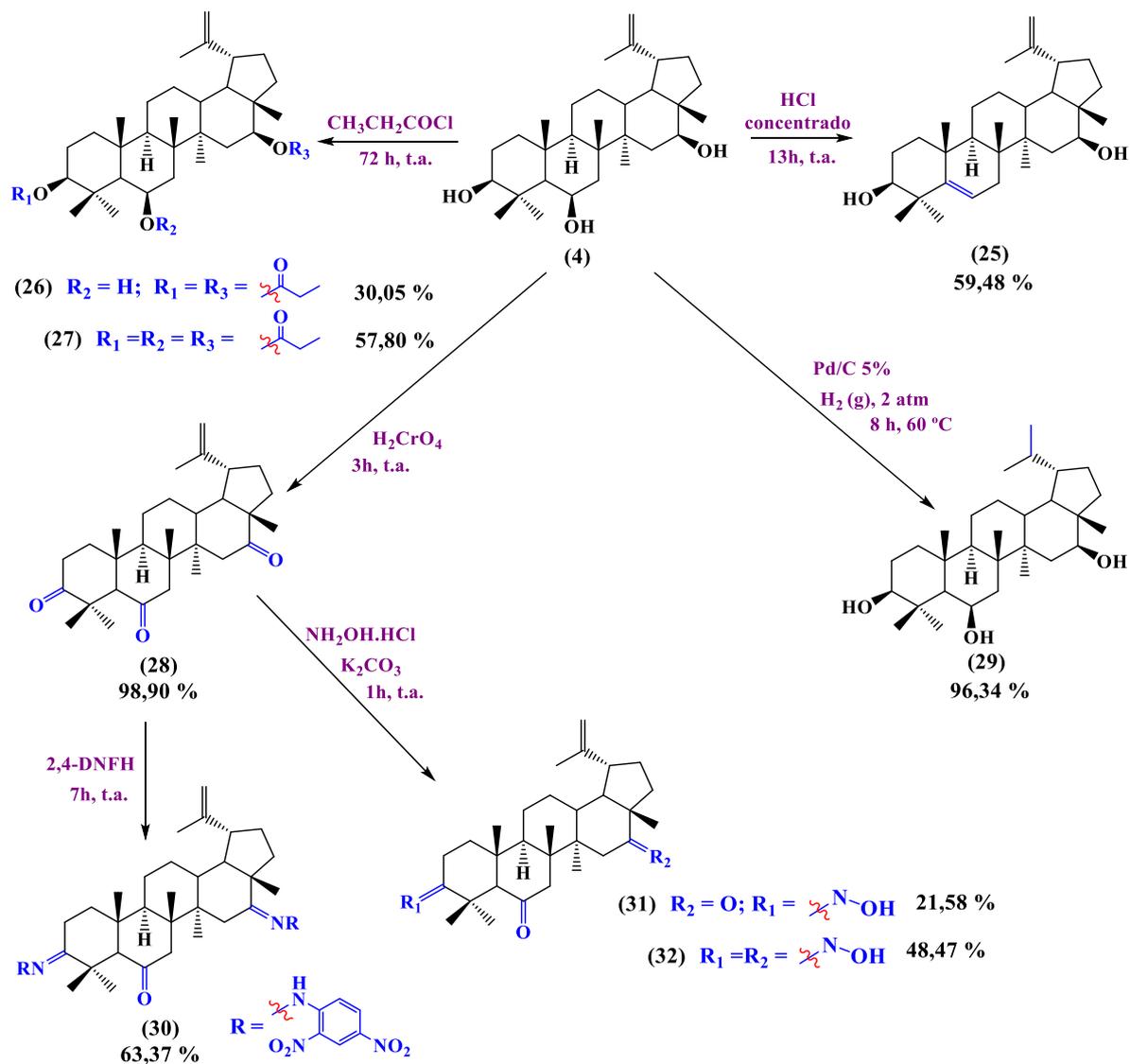
Dentre as substâncias avaliadas quanto a sua atividade citotóxica (**25, 28, 29 e 30**; Figura 12), os compostos **25** e **29** foram os que apresentaram os melhores percentuais de inibição de crescimento celular contra as linhagens de células cancerígenas testadas (HCT116, SNB19, PC3 e HL60), de modo que tiveram seus valores de CI_{50} determinados. Destes, o derivado **29** foi o que apresentou os melhores valores de CI_{50} , que variaram entre 3,78 a 13,61 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Para o produto natural (**4**), a faixa de valores foi de 4,70 a 8,93 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ e para a doxorrubicina, utilizada como controle positivo, foi de 0,02 a 2,06 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (SILVA-FILHO, 2020).

Os testes de atividade analgésica *in vivo* foram iniciados com os derivados **27** e **29**, todavia, a toxicidade de **29** fez com que este não avançasse nesse ensaio. Os resultados obtidos com o composto **27** mostraram que este reduziu as contorções abdominais induzidas por zymosan já em uma concentração de 0,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, com efeito dependente da concentração. A maior concentração testada (10 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) acarretou uma melhoria analgésica de 80%. Os ótimos resultados obtidos por este composto e pelo derivado **26** (analisado posteriormente) fizeram com que estes fossem patenteados (SILVA-FILHO, 2020; PINTO *et al.*, 2020; MORAES *et al.*, 2020).

Os derivados **26, 31, 32** não foram testados. Cabe destacar que os derivados **31** e **32** foram obtidos posteriormente na Universidade Federal de Minas Gerais, no Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GECOB-UFMG), sob orientação do professor Adão Aparecido Sabino. A obtenção dos derivados mencionados e as condições reacionais estão apresentadas na Figura 12 (SILVA-FILHO, 2020).

Desta forma, uma abordagem simples foi adotada para a escolha das modificações químicas realizadas na estrutura de **4** apresentadas nesse trabalho. Estas foram baseadas em estudos da literatura que relatam a melhoria das propriedades antitumorais de triterpenos pentacíclicos a partir da derivatização química ou a partir de características estruturais evidenciadas em outros produtos naturais da mesma classe que apresentam boas atividades anticancerígenas (LI *et al.*, 2022; KHWAZA *et al.*, 2021; ULICI *et al.*, 2020; KOZUBEK *et al.*, 2022).

Figura 12 - Derivados obtidos por Silva-Filho (2020) a partir de 4.



O autor, 2024.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Obter novos compostos a partir da derivatização química do triterpeno $3\beta,6\beta,16\beta$ -trihidroxilup-20(29)-eno (**4**) isolado de *Combretum leprosum*.

3.2 Específicos

- Isolar e purificar o triterpeno **4** das inflorescências de *C. leprosum*;
- Obter produtos semissintéticos do triterpeno **4** por meio de reações de acilação, oxidação, oximação, desidratação, formação de hidrazona e sais de imidazol.
- Avaliar a atividade citotóxica dos derivados preparados nas linhagens de células tumorais humanas, HCT-116 (Cólon humano), PC-3 (Próstata) e SNB-19 (Glioblastoma), e uma linhagem não tumoral, HEK293T (células epiteliais de rim humano).
- Avaliar a relação estrutura-atividade dos derivados preparados.

4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 Métodos cromatográficos

Os procedimentos cromatográficos foram realizados em coluna aberta utilizando sílica *flash* (0,040-0,063 mm) ou sílica comum (0,063-0,200 mm) (Aldrich®). O comprimento, diâmetro das colunas e a quantidade de adsorvente utilizados foram ajustados de acordo com a massa das amostras a serem purificadas.

O isolamento do produto natural, as reações de derivatização e a purificação dos produtos obtidos foram acompanhados por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando cromatofolhas de alumínio recobertas com gel de sílica 60 ALUGRAM® SIL G/UV₂₅₄ (espessura de 0,2 mm). O processo de revelação foi realizado através da imersão das placas em solução de vanilina (C₈H₈O₃, 5,0 g) e ácido perclórico (HClO₄, 0,75 mol/L, 100 mL) em etanol (C₂H₆O, 100 mL), seguida de aquecimento com pistola aquecedora da marca STEINEL® modelo HL 500.

Para a eluição das amostras nas colunas e placas cromatográficas foram utilizados os solventes (PA) hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol puros ou em mistura entre eles de acordo com a polaridade mais adequada. Os solventes (ou mistura de solventes) presentes nos extratos após os processos de extração ou os resultantes de processos cromatográficos para isolamento ou purificação de substâncias foram evaporados sob pressão reduzida em rotoevaporador BUCHI Labortechnik AG modelo R-3 HB com sistema de refrigeração circulatório e temperatura do banho de 40 °C.

4.2 Métodos espectrométricos

4.2.1 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear unidimensionais de Hidrogênio (RMN ¹H) e de Carbono-13 (RMN ¹³C), bem como os espectros bidimensionais (¹H-¹H COSY; ¹H-¹³C HSQC e ¹H-¹³C HMBC) foram obtidos em espectrômetros Bruker, modelo Advance DRX-500 ou DRX-300, pertencente ao Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear da Universidade Federal do Ceará (CENAUREMN-UFC) ou em espectrômetro Bruker Avance DRX-400, pertencente ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução da Universidade Federal de Minas Gerais (LAREMAR-UFGM).

Os espectros foram obtidos na frequência do hidrogênio a 300, 400 ou 500 MHz e na frequência do carbono a 75, 100 ou 125 MHz. Para tanto, as amostras foram dissolvidas

nos seguintes solventes de acordo com a solubilidade: metanol deuterado (MeOD), clorofórmio deuterado (CDCl₃) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*6) e analisadas em tubos de ressonância de 5 mm (WilmadLabglass, New Jersey, EUA).

Os deslocamentos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados da seguinte maneira para os espectros de RMN ¹H: clorofórmio (δ 7,27), metanol (δ 3,31) e dimetilsulfóxido (δ 3,33). Nos espectros de RMN ¹³C, os deslocamentos químicos foram referenciados da seguinte maneira: clorofórmio (δ 77,23), metanol (δ 49,01) e dimetilsulfóxido (δ 39,52).

A multiplicidade referente aos padrões de acoplamento dos hidrogênios nos espectros RMN ¹H foi indicada segundo a forma: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), q (quarteto), dd (duplete de duplete) e m (multiplete).

Os padrões de hidrogenação dos carbonos em RMN ¹³C foram determinados através do emprego da técnica DEPT 135° (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) e descritos da seguinte forma: C (carbono não hidrogenado), CH (carbono metínico), CH₂ (carbono metilênico) e CH₃ (carbono metílico). Além da comparação dos espectros de RMN ¹³C *BB-decoupled* (BBD) e DEPT 135°, as correlações observadas nos espectros de HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*) e HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Correlation*) também foram utilizadas para caracterizar carbonos não hidrogenados.

4.2.2 Espectroscopia de Absorção na Região do infravermelho (IV)

Espectros de absorção na região do infravermelho dos derivados foram obtidos em espectrofotômetro SHIMADZU®, modelo IRTracer-100, pertencente ao Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará (DQOI/UFC).

4.2.3 Espectrometria de Massa de Alta Resolução (EMAR)

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em espectrômetros de Massas de Alta Resolução Q-Exacte, ThermoScientific, com fonte H-ESI, pertencente ao Centro Regional para o Desenvolvimento Tecnológico e Inovação de Goiânia (CRTI), Goiânia-GO e IT-TOF da Shimadzu, pertencente ao Laboratório de Cromatografia e Espectrometria de Massas do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG.

4.3. Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em equipamento de Microquímica modelo MQAPF - 302, a uma taxa de 2°C/min.

4.4 Solventes e reagentes

Os reagentes utilizados para a produção dos derivados semissintéticos foram: reagente de Jones ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$), trietilamina (Et_3N), anidrido acético ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$), cloretos de propanoíla ($\text{C}_3\text{H}_5\text{ClO}$), hexanoíla ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClO}$) e decanoíla ($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ClO}$), 4-dimetilaminopiridina ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$), ácido clorídrico (HCl), carbonato de potássio (K_2CO_3), cloridrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH.HCl}$), isoniazida ($\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$), brometo de bromoacetila ($\text{C}_2\text{H}_2\text{Br}_2\text{O}$), 1-metil-1H-imidazol ($\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2$), 1,2-dimetil-imidazol ($\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2$) e cloreto de 4-bromobutirila ($\text{C}_4\text{H}_6\text{ClBrO}$). Todos os solventes utilizados (hexano, diclorometano, acetato de etila e álcool metílico) foram adquiridos da SIGMA-ALDRICH®.

4.5 Coleta das inflorescências de *Combretum leprosum*

As inflorescências de *C. leprosum* foram coletadas no Sítio São Bento, localizado no município de Mombaça-Ce (S 5° 49' 57,10" W 39° 52' 09,40").

4.6 Isolamento do 3β,6β,16β-tri-hidroxilup-20(29)-eno (4)

As inflorescências de *C. leprosum* (350 g) foram secas em estufa à 50 °C por 48 horas e trituradas. Em seguida, foram extraídas com diclorometano (4 x 500 mL) a frio em intervalos de 24 horas entre cada extração. Após a evaporação do solvente sob pressão reduzida, obteve-se o extrato bruto denominado MBFD-1 (37,48 g). Uma parte deste extrato (10 g) foi adsorvida em 16 g de sílica gel e submetida à cromatografia em coluna aberta ($\Phi = 4,0$ cm, $m_{\text{SiO}_2} = 40$ g, eluente hexano/acetato de etila 1:1). Todas as frações foram concentradas sob pressão reduzida e analisadas por CCD. As frações contendo o triterpeno 3β,6β,16β-tri-hidroxilup-20(29)-eno (4) foram reunidas e secas, fornecendo uma fração única de 2,67 g de material contendo o triterpeno impuro. Esta fração foi adsorvida em 2 g de sílica flash e submetida à cromatografia em coluna aberta ($\Phi = 2,5$ cm, $m_{\text{SiO}_2} = 35$ g; eluente

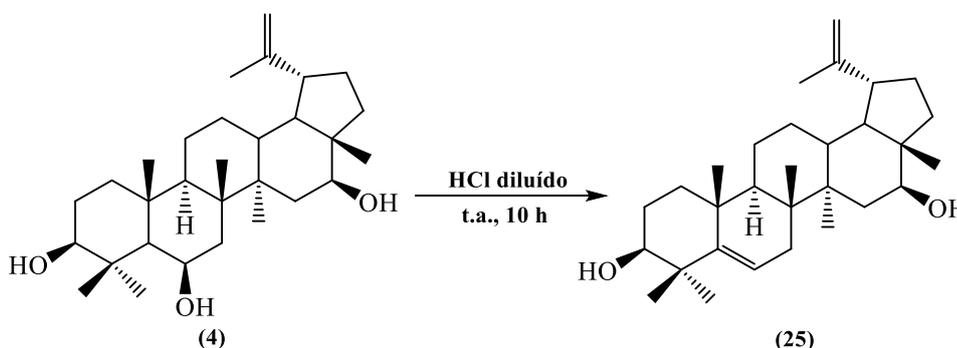
hexano/acetato de etila 1:1), fornecendo 541,62 mg de **4** puro (0,58%) na forma de um sólido branco amorfo.

4.7 Preparação dos derivados do triterpeno 3 β , 6 β , 16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno (**4**)

4.7.1 Obtenção do derivado **25**

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 150 mg (0,327 mmol) de **4** dissolvido em 3 mL de CH₂Cl₂ e 2 mL de HCl diluído (esquema abaixo). A reação foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por 10 horas e, após, foi neutralizada com solução de NaOH 0,5 mol/L e extraída com CH₂Cl₂ (5 x 5 mL). A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e purificada em cromatografia de adsorção em sílica flash (Φ = 1,5 cm, h = 17 cm, eluente diclorometano:acetato 8:2), fornecendo 90,36 mg de **25** (62,70%) na forma de um sólido branco cristalino. A Figura 13 representa o esquema reacional de obtenção **25** a partir da desidratação de **4**.

Figura 13 - Esquema reacional para obtenção de **25** a partir da reação de desidratação de **4**.

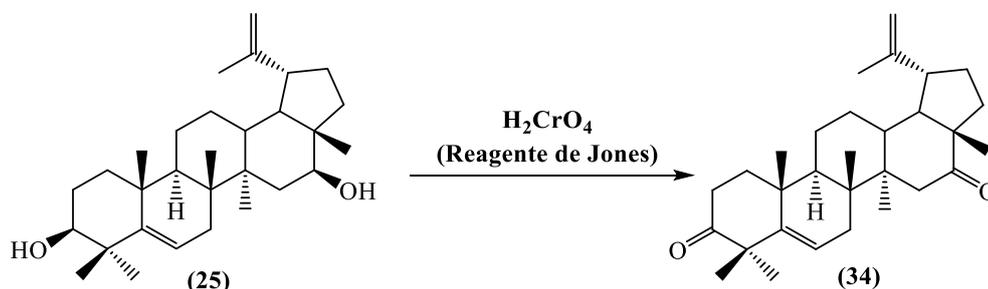


Fonte: O autor, 2024.

4.7.2 Obtenção do derivado **34**

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 15,0 mg (0,034 mmol) de **25** em 3 mL de acetato de etila, seguido pela adição de 1,0 mL do reagente de Jones. A reação foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por 3 horas e, em seguida, interrompida com a adição de 20 mL de água destilada e extraída com AcOEt (3x5 mL). A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, Φ = 1,4 cm, h = 21 cm, eluente hexano/acetato de etila 2:1), obtendo-se 13,6 mg de **34** (91,50%) como um sólido branco cristalino. A Figura 14 representa o esquema reacional para a oxidação de **25**.

Figura 14 - Esquema reacional de obtenção de **34** a partir da reação de oxidação de **25**.

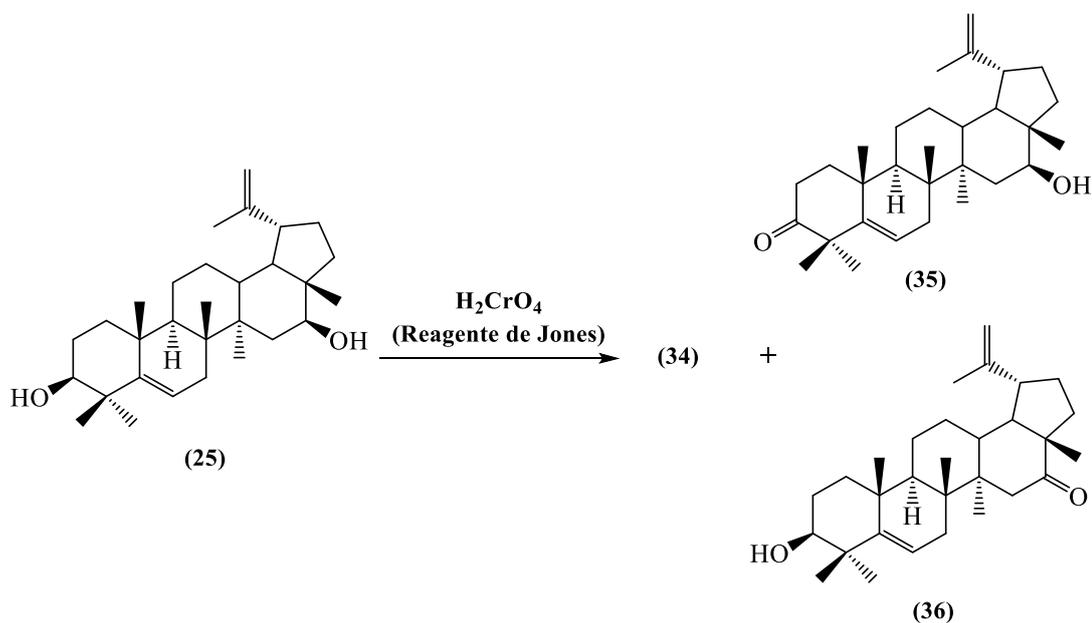


O autor, 2024.

4.7.3 Obtenção dos derivados **35** e **36**

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 66,4 mg (0,15 mmol) de **25** em 3 mL de acetato de etila. Em seguida, foram adicionados 0,2 mL do reagente de Jones em intervalos de 30 minutos. Decorridas 3 horas sob agitação constante à temperatura ambiente, interrompeu-se a reação com a adição de 20 mL de água destilada, seguida de extração com acetato de etila (3x5 mL). A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,7$ cm, h = 5 cm, eluente hexano/acetato de etila 2:0,5), fornecendo 37,7 mg de **34** (57,30%), 5,0 mg de **35** (7,56%) e 3,2 mg de **36** (4,84 %). A Figura 15 representa o esquema reacional para a obtenção dos derivados **35** e **36**.

Figura 15 - Esquema reacional de obtenção de **35** e **36** a partir da reação de oxidação parcial de **33**.

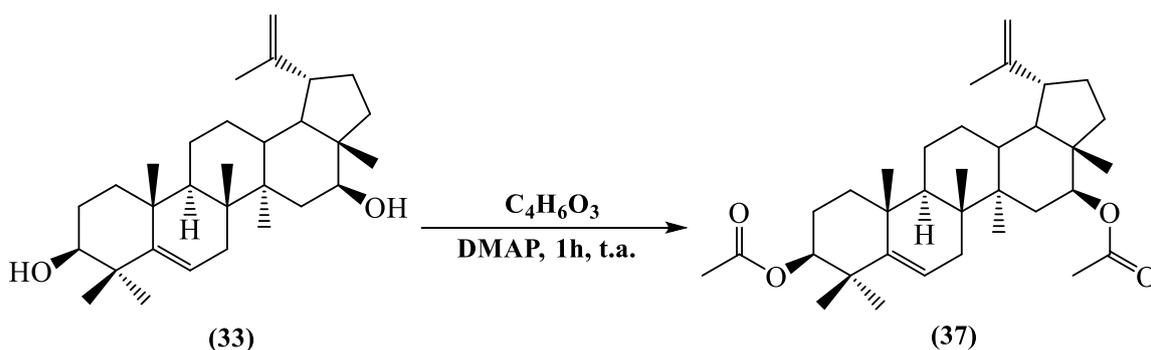


O autor, 2024.

4.7.4 Obtenção do derivado **37**

Foram dissolvidos 20 mg (0,045 mmol) de **25** em 3 mL de CH_2Cl_2 em balão de 25 mL. Em seguida, foram adicionados 42,54 μL (0,45 mmol) de $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$ (anidrido acético) e 1,40 mg (0,0115 mmol) de DMAP. A reação foi mantida sob agitação constante e refluxo à temperatura ambiente por 1 hora. Após evaporação do solvente, a fase orgânica foi submetida à cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,7$ cm, $h = 5$ cm, eluente diclorometano/acetato de etila 7:1), fornecendo **37** como uma resina esbranquiçada (17,4 mg) com rendimento de 73,07%. O esquema reacional é mostrado na Figura 16.

Figura 16 - Esquema reacional de obtenção de **37** a partir da reação de acilação de **25**.

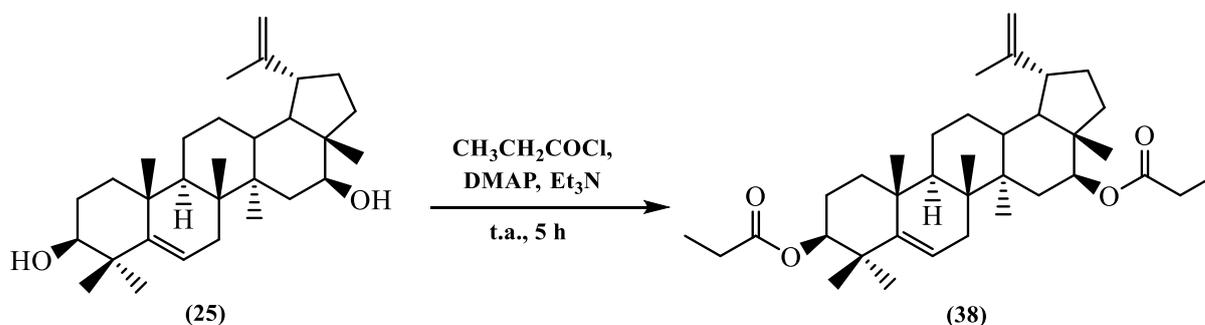


O autor, 2024.

4.7.5 Obtenção do derivado 38

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 20,0 mg (0,045 mmol) de **25** em 3 mL de CH₂Cl₂. Em seguida, foram adicionados 0,549 mg (0,0045 mmol) de DMAP, 29,70 μL (0,34 mmol) de C₃H₅OCl (cloreto de propanoíla) e 13,79 μL (0,099 mmol) de Et₃N. A reação foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por 5 horas e finalizada com a adição de 10 mL de água, a qual foi em seguida extraída com diclorometano (3x5 mL). O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, Φ = 1,7 cm, h = 5 cm, eluente hexano/acetato de etila 2:1), fornecendo 18,4 mg de **38** (73,33%). O esquema reacional é mostrado na Figura 17.

Figura 17 - Esquema reacional de obtenção de **38** a partir da reação de acilação de **25**.

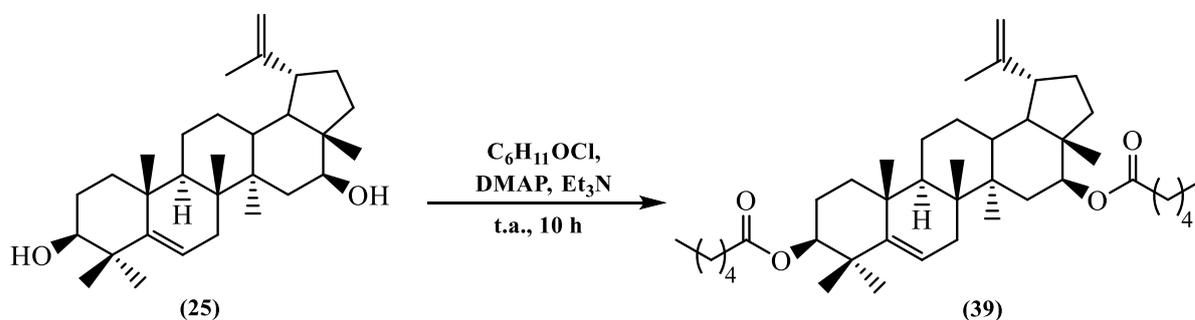


Fonte: O autor, 2024.

4.7.6 Obtenção do derivado 39

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 20 mg (0,045 mmol) de **25** em 3 mL de CH₂Cl₂. Em seguida, foram adicionados 31,45 μL (0,225 mmol) de C₆H₁₁OCl (cloreto de hexanoíla), 0,55 mg (0,0045 mmol) de DMAP e 13,79 μL (0,099 mmol) de Et₃N. A reação foi mantida sob agitação constante à temperatura ambiente por 10 horas e finalizada com a adição de 10 mL de água, a qual foi em seguida extraída com diclorometano (3x5 mL). O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, Φ = 1,7 cm, h = 5 cm, eluente hexano/acetato de etila 2:1) fornecendo 9 mg de **39** (31,13%). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 18.

Figura 18 - Esquema reacional de obtenção de **39** a partir da reação de acilação de **25**.

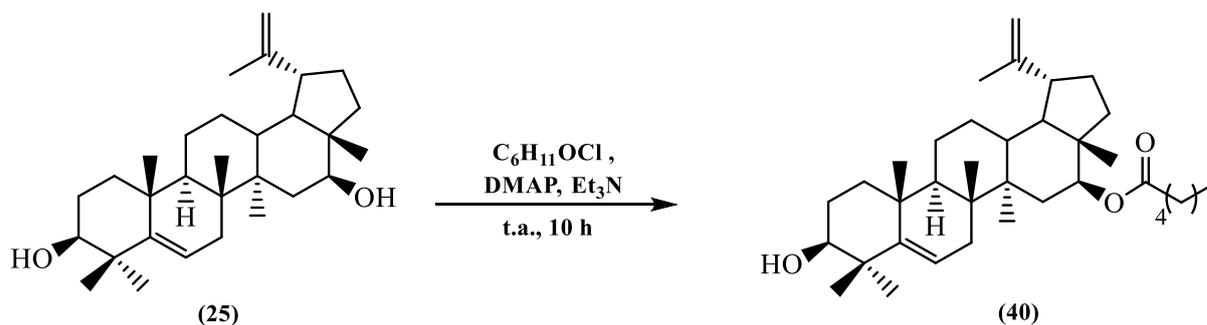


Fonte: O autor, 2024.

4.7.7 Obtenção do derivado **40**

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 20 mg (0,045 mmol) de **25** em 3 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, adicionou-se 18,87 μL (0,135 mmol) de $C_6H_{11}OCl$ (cloreto de hexanoíla), 0,549 mg (0,0045 mmol) de DMAP e 9,39 μL (0,0675 mmol) de Et_3N . A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente por 10 horas e, após, finalizada com a adição de 10 mL de água, a qual foi extraída com diclorometano (3x5 mL). O produto reacional foi purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,7$ cm, $h = 5$ cm, eluente hexano/acetato de etila 2:1), fornecendo 12,9 mg de **40** (52,76%). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 19.

Figura 19 - Esquema reacional de obtenção de **40** a partir da reação de acilação de **25**.



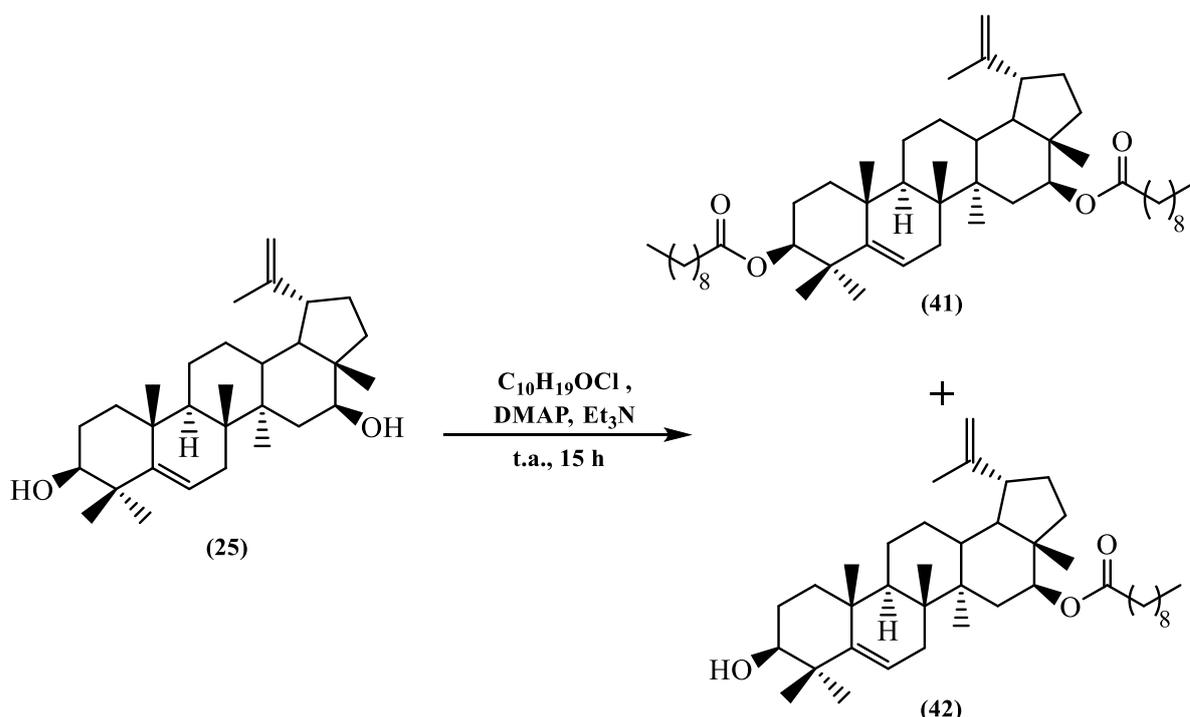
Fonte: O autor, 2024.

4.7.8 Obtenção dos derivados **41** e **42**

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 30 mg (0,0675 mmol) de **25** em 3 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, adicionou-se 70,035 μL (0,337 mmol) de $C_{10}H_{19}OCl$ (cloreto de

decanofila), 0,823 mg (0,0067 mmol) de DMAP e 20,68 μL (0,1485 mmol) de Et_3N . A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente por 15 horas e, após, finalizada com a adição de 10 mL de água, a qual foi extraída com diclorometano (3x5 mL). O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,7$ cm, $h = 5$ cm, eluente hexano/acetato de etila 2:1), fornecendo 15,2 mg **41** (44,71%) e 13,4 mg de **42** (49,63%). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 20.

Figura 20 - Esquema reacional de obtenção de **41** e **42** a partir da reação de acilação de **25**.

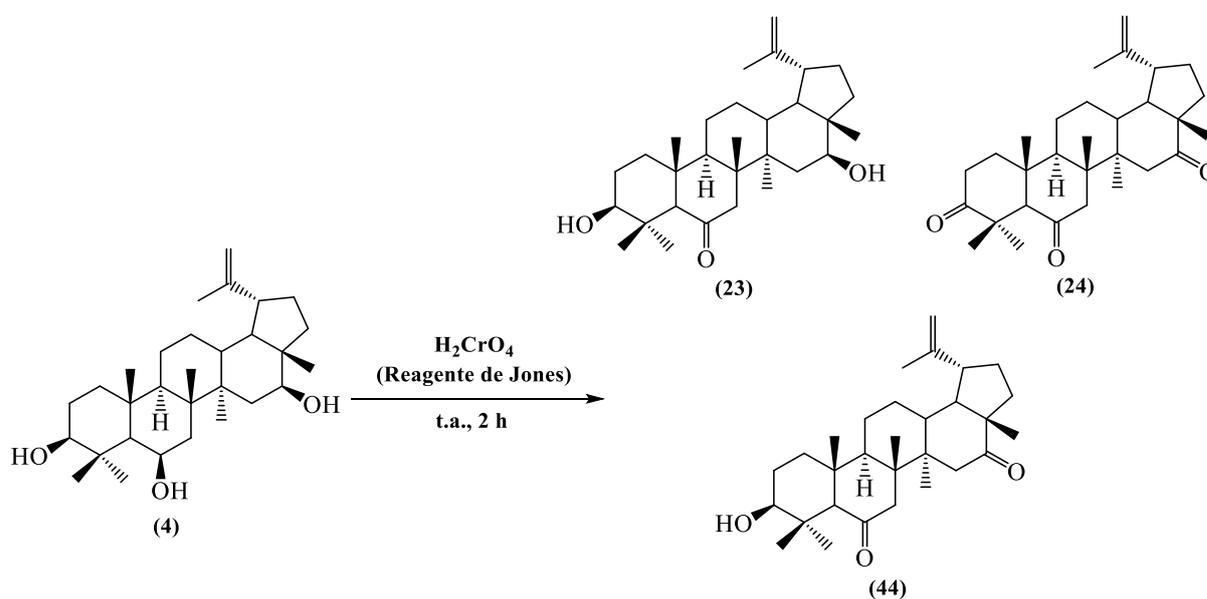


Fonte: O autor, 2024.

4.7.9 Obtenção dos derivados **23**, **24** e **44**

Em um balão de 50 mL foi adicionado 0,218 mmol (100 mg) de **4** dissolvidos em 5 mL de acetato de etila e, em seguida, adicionados 2 mL do reagente de Jones (ácido crômico). A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente e monitorada por CCD. Após 2 horas, foram adicionados 10 mL de água destilada e realizada a extração da fase aquosa com CH_2Cl_2 (5x5 mL). O produto reacional foi purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,5$ cm, $h = 19$ cm, eluente hexano/acetato de etila 1:1), fornecendo 30,1 mg de **23** (30,23 %), 9,3 mg de **24** (9,42%) e 36,7 mg de **44** (37,02%). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 21.

Figura 21 - Esquema reacional de obtenção de **24**, **44** e **23** a partir da reação de oxidação de **4**.

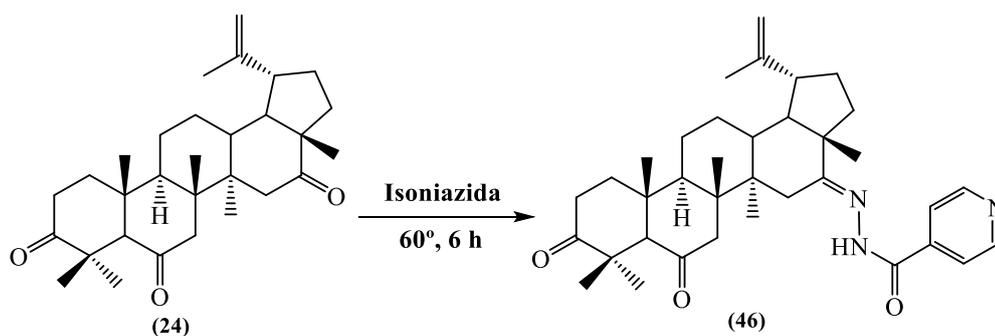


Fonte: O autor, 2024.

4.7.10 Obtenção do derivado **46**

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 50,0 mg (0,11mmol) de **24** em uma mistura MeOH/ CHCl_3 4:1. Em seguida, adicionou-se 48,27 mg (0,353 mmol) de isoniazida. A reação foi mantida sob agitação constante e refluxo a 60 °C por 6 horas. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,4$ cm, h = 22 cm, eluente clorofórmio/acetato de etila/metanol 9,5:0,25:0,25), fornecendo 35,5 mg de **46** (46,52%). A Figura 22 apresenta o esquema reacional para a reação de **24** com isoniazida.

Figura 22 - Esquema reacional de obtenção de **46** a partir da reação de **24** com isoniazida.

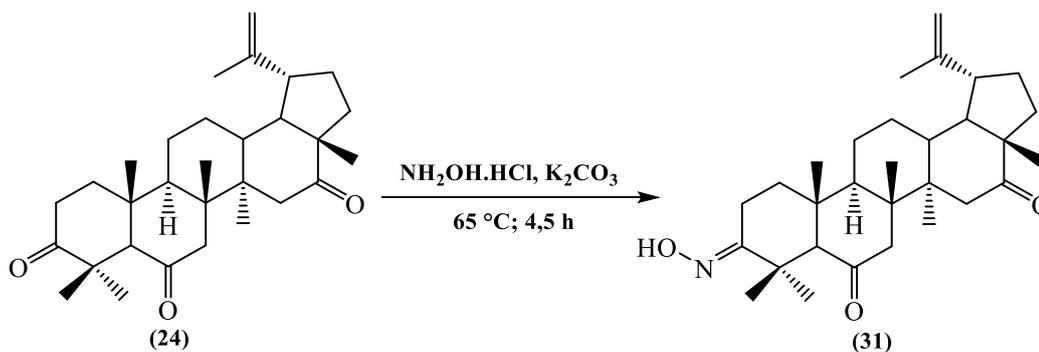


O autor, 2024.

4.7.11 Obtenção do derivado 31

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 150 mg (0,331 mmol) de **24**, 23,03 mg (0,331 mmol) de cloridrato de hidroxilamina e 137,24 mg (0,9923 mmol) de K_2CO_3 em 3 mL de uma mistura $CHCl_3/MeOH$ 2:1. A reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo a 60 °C por 4,5 horas. Após a retirada do excesso de K_2CO_3 por filtração simples, o produto reacional foi purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,4$ cm; $h = 22$ cm, eluente hexano/acetato de etila 2:0,8), fornecendo 90,0 mg de **31** (58,07%). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 23.

Figura 23 - Esquema reacional de obtenção de **31** a partir da reação de oximação de **24**.

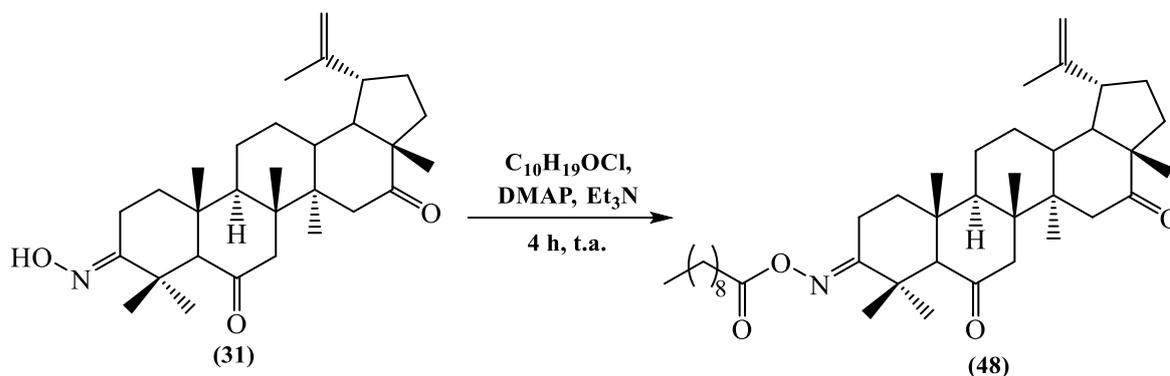


O autor, 2024.

4.7.12 Obtenção do derivado 48

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 20,0 mg (0,043 mmol) de **31** e 0,5 mg (0,0043 mmol) de DMAP em 3 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, foram adicionados 26,62 μL (0,13 mmol) de $C_{10}H_{19}OCl$ (cloreto de decanoíla) e 7,15 μL (0,05 mmol) de Et_3N . A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente por 4 horas e, após, finalizada com a adição de 10 mL de água, a qual foi extraída com diclorometano (3x5 mL). O solvente da fase orgânica foi evaporado sob pressão reduzida e o produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,4$ cm; $h = 21$ cm, eluente hexano/acetato de etila 2:0,5), fornecendo 13,6 mg de **48** (51,13%). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 24.

Figura 24 - Esquema reacional de obtenção de **48** a partir da reação de acilação de **31**.

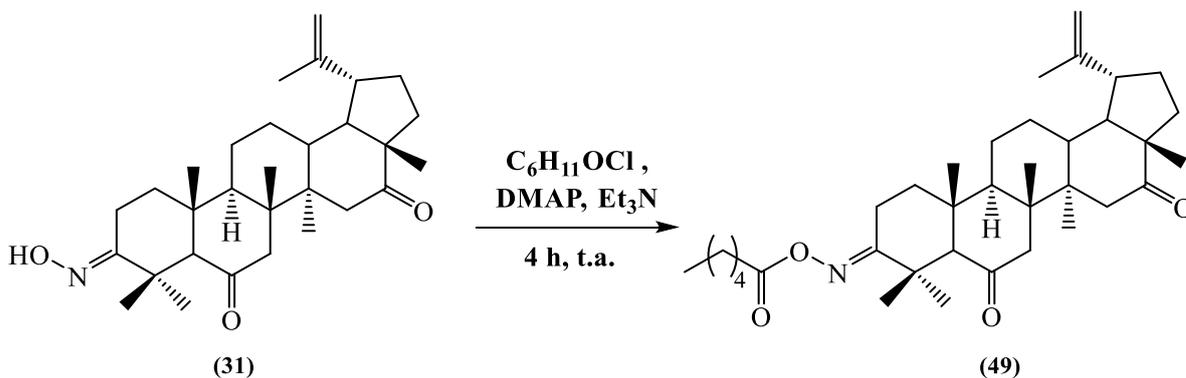


O autor, 2024.

4.7.13 Obtenção do derivado 49

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 20,0 mg (0,043 mmol) de **31** e 0,5 mg (0,0043 mmol) de DMAP em 3 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, foram adicionados 18,17 μL (0,13 mmol) de $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OCl}$ (cloreto de hexanoíla) e 7,15 μL (0,05 mmol) de Et_3N . A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente por 4 horas e, após, finalizada com a adição de 10 mL de água, a qual foi extraída com diclorometano (3x5 mL). O produto reacional foi purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,4$ cm; $h = 21$ cm, eluente hexano/acetato de etila 2:0,4), obtendo-se 14,9 mg de **49** (61,58 %). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 25.

Figura 25 - Esquema reacional de obtenção de **49** a partir da reação de acilação de **31**.

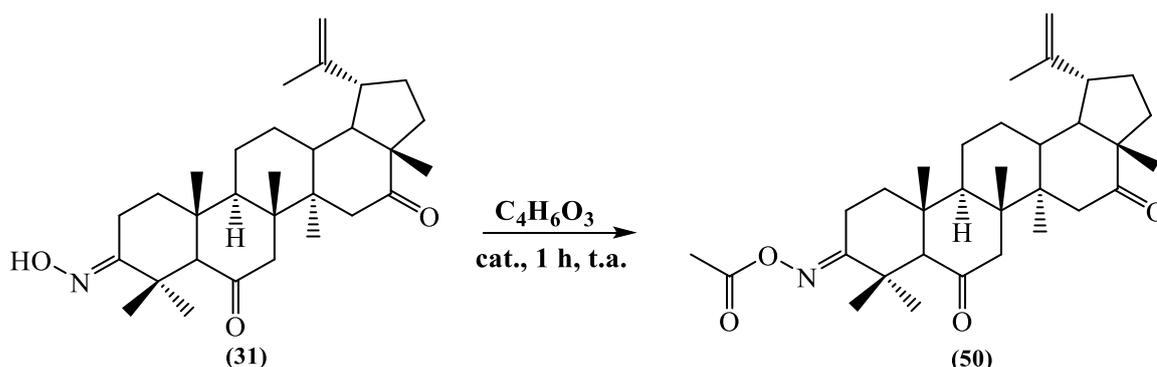


O autor, 2024.

4.7.14 Obtenção do derivado 50

Em um tubo de ensaio ($\Phi = 0,5$ cm) foram adicionados 20,0 mg (0,043 mmol) de **31**, 0,4 mL de $C_4H_6O_3$ (anidrido acético) e quantidade catalítica de HCl (10 % mol/mol). A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente por 1 hora e, após, finalizada com a adição de 10 mL de água, a qual foi extraída com diclorometano (3x5 mL). O solvente da fase orgânica foi evaporado sob pressão reduzida e o produto obtido purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,4$ cm; $h = 21$ cm, eluente hexano/acetato de etila 2:0,8), obtendo-se 20,1 mg de **50** (92,21 %). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 26.

Figura 26 - Esquema reacional de obtenção de **50** a partir da reação de acetilação de **31**.

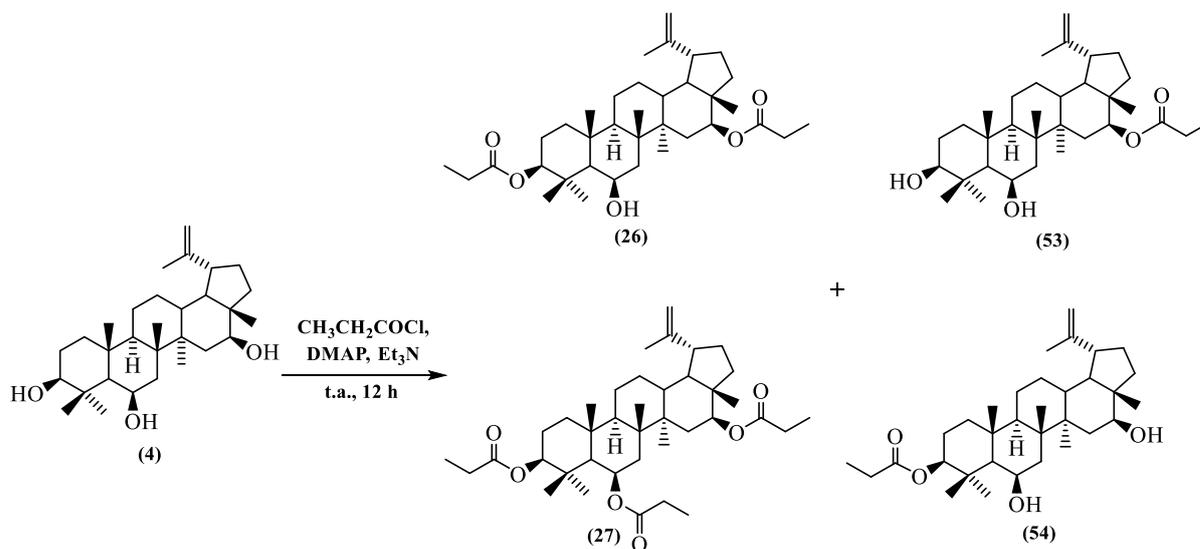


O autor, 2024.

4.7.15 Obtenção dos derivados 26, 27, 53, 54

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 100 mg (0,218 mmol) de **4** em 3 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, foram adicionados 189,38 μ L (2,18 mmol) de C_3H_5OCl (cloreto de propanoíla), 26,63 mg (0,218 mmol) de DMAP e 91,07 μ L (0,654 mmol) de Et_3N . A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente por 12 horas e, após, finalizada com a adição de 10 mL de água, a qual foi extraída com diclorometano (3x5 mL). O produto reacional foi purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,5$ cm, $h = 20$ cm, eluente hexano/acetato de etila/metanol 9:0,5:0,5) fornecendo 56,1 mg de **26** (45,08%), 27,5 mg de **27** (20,64%), 10,4 mg de **53** (9,27%) e 14,2 mg de **54** (12,65). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 27.

Figura 27 - Esquema reacional de obtenção de **26**, **27**, **53**, **54** a partir da reação de acilação de **4**.

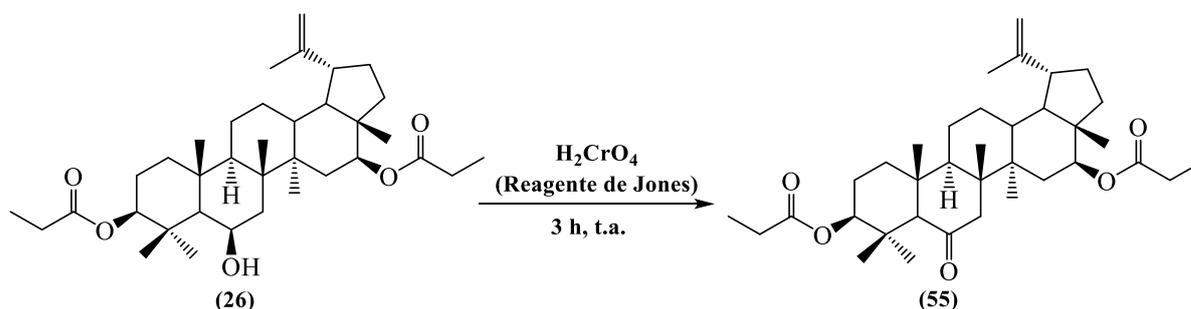


O autor, 2024.

4.7.16 Obtenção do derivado **55**

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 20,0 mg (0,035 mmol) de **26** em 3 mL de acetato de etila. Em seguida, adicionou-se 1,0 mL do reagente de Jones. A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente por 3 hora e, após, foi interrompida com a adição de 10 mL de água destilada, a qual foi extraída com AcOEt (3x5 mL). O solvente da fase orgânica foi evaporado sob pressão reduzida e o produto reacional purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,4$ cm, $h = 22$ cm, eluente diclorometano/acetato de etila 5%), fornecendo 19,2 mg de **55** (96,34%). A Figura 28 apresenta o esquema reacional para a oxidação de **26**.

Figura 28 - Esquema reacional de obtenção de **55** a partir da reação de oxidação de **26**.

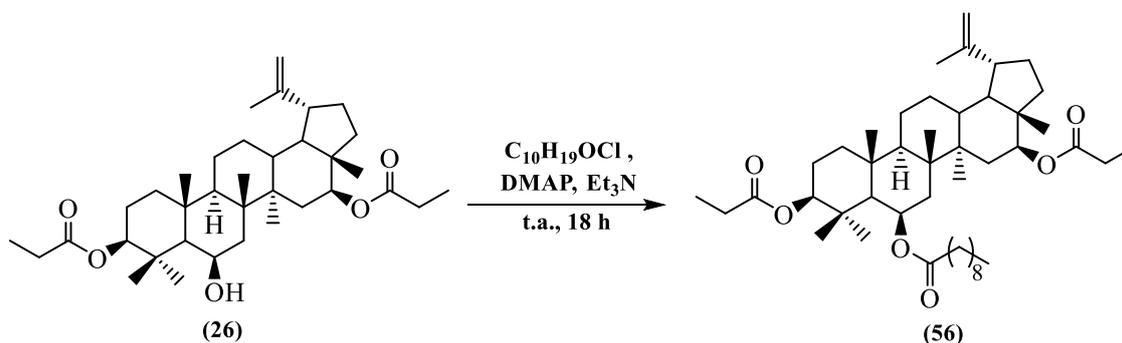


O autor, 2024.

4.7.17 Obtenção do derivado 56

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 20 mg (0,039 mmol) de **26** em 3 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, foram adicionados 72,70 μL (0,3503 mmol) de $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{OCl}$ (cloreto de decanoíla), 0,86 mg (0,007 mmol) de DMAP e 9,76 μL (0,07 mmol) de Et_3N . A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente por 18 horas e, após, foi interrompida com a adição de 10 mL de água destilada, a qual foi extraída com diclorometano (3x5 mL). O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,4$ cm; $h = 21$ cm, eluente hexano/acetato de etila 2:0,3), obtendo-se 16,4 mg de **56** (64,55%). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 29.

Figura 29 - Esquema reacional de obtenção de **56** a partir da reação de acilação de **26**.

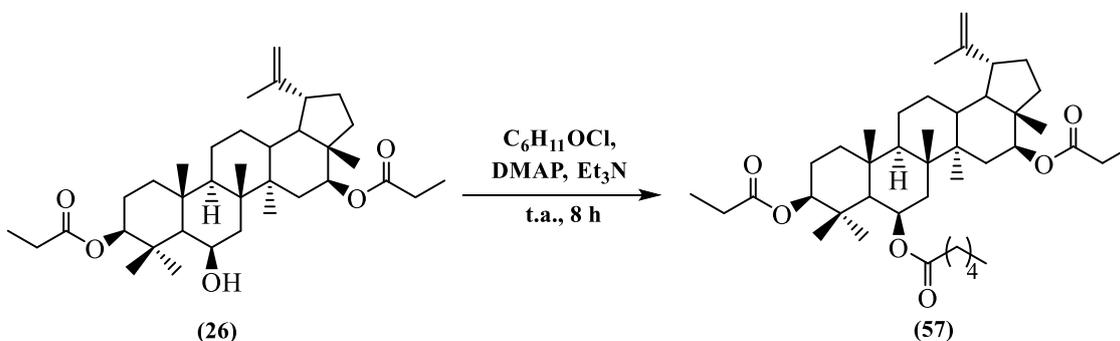


O autor, 2024.

4.7.18 Obtenção do derivado 57

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 20 mg (0,039 mmol) de **26** em 3 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, foram adicionados 48,67 μL (0,3503 mmol) de $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OCl}$ (cloreto de hexanoíla), 0,86 mg (0,007 mmol) de DMAP e 9,76 μL (0,07 mmol) de Et_3N . A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente por 8 horas e, em seguida, interrompida com a adição de 10 mL de água destilada, a qual foi extraída com diclorometano (3x5 mL). O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,4$ cm; $h = 21$ cm, eluente hexano/acetato de etila 2:0,3), obtendo-se 18,2 mg de **57** (77,65%). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 30.

Figura 30 - Esquema reacional de obtenção de **57** a partir da reação de acilação de **26**.

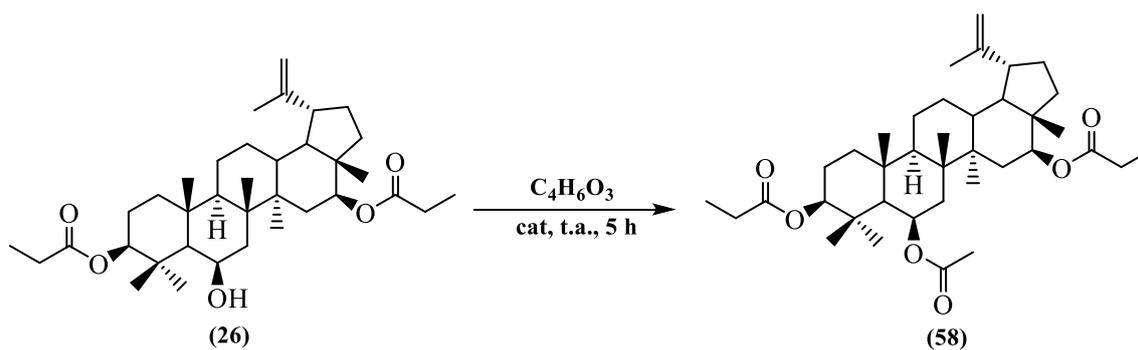


O autor, 2024.

4.7.19 Obtenção do derivado 58

Em um tubo de ensaio ($\Phi = 0,5$ cm) foram adicionados 10,2 mg de **26** (0,032 mmol), 0,4 mL de anidrido acético e quantidade catalítica de HCl (10% mol/mol). A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente por 5 horas e, em seguida, interrompida com a adição de 10 mL de água destilada, a qual foi extraída com diclorometano (3x5 mL). A solvente da fase orgânica foi evaporada em rotoevaporador sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,4$ cm; $h = 21$ cm, eluente hexano/acetato de etila/metanol 7,9:2,0:0,1), obtendo-se 8,8 mg de **58** (80,36 %). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 31.

Figura 31 - Esquema reacional de obtenção de **58** a partir da reação de acetilação de **26**.

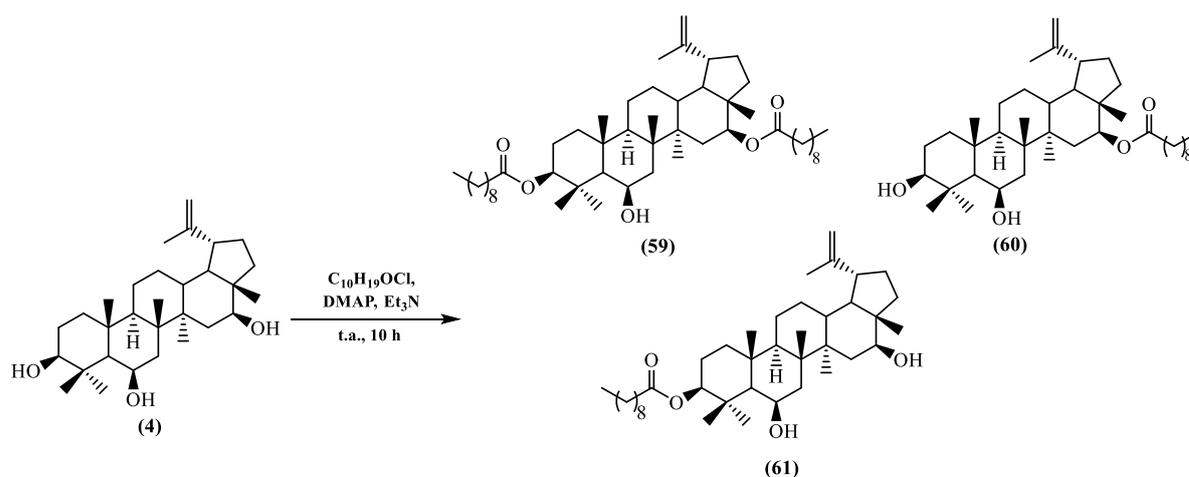


O autor, 2024.

4.7.20 Obtenção dos derivados 59, 60 e 61

Em balão de 25 mL foram dissolvidos 60 mg (0,13 mmol) de **4** em 3 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, foram adicionados 75,57 μL (0,326 mmol) de $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{OCl}$ (cloreto de decanoíla), 0,79 mg (0,0065 mmol) de DMAP e 13,60 μL (0,0977 mmol) de Et_3N . A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente por 10 horas e, em seguida, interrompida com a adição de 10 mL de água destilada, a qual foi extraída com diclorometano (3x5 mL). O produto reacional foi purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,4$ cm, $h = 22$ cm, eluente hexano/acetato de etila 2:0,7), obtendo-se 43,9 mg de **59** (43,75%), 11 mg de **60** (13,72%) e 5 mg de **61** (6,25%). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 32.

Figura 32 - Esquema reacional de obtenção de **59**, **60** e **61** a partir da reação de acilação de **4**.

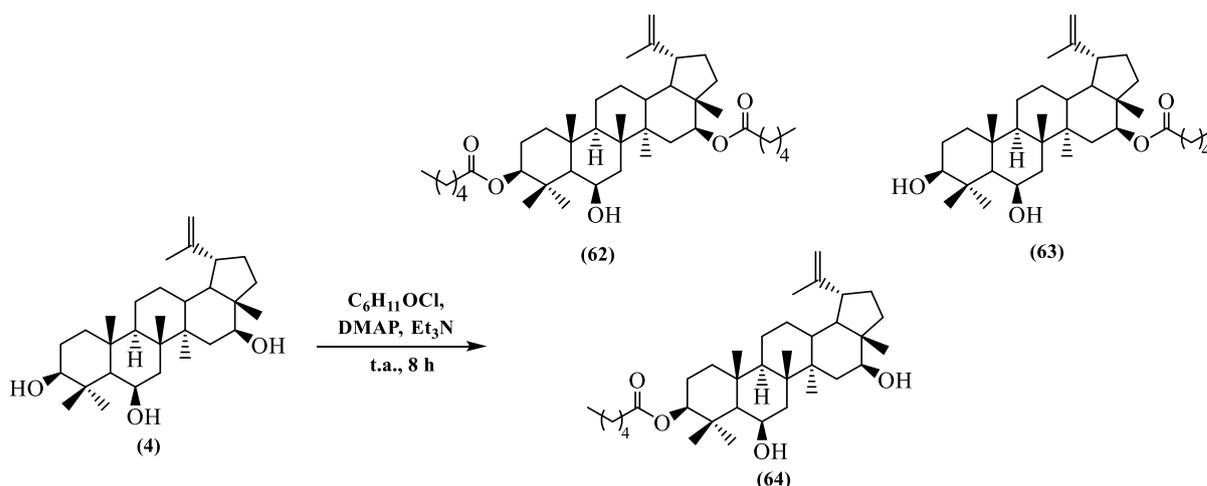


O autor, 2024.

4.7.21 Obtenção dos derivados 62, 63 e 64

Em balão de 25 mL foram dissolvidos 60 mg (0,13 mmol) de **4** em 3 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, foram adicionados 127,96 μL (0,916 mmol) de $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OCl}$ (cloreto de hexanoíla), 3,19 mg (0,026 mmol) de DMAP e 91,066 μL (0,6539 mmol) de Et_3N . A reação foi mantida sob agitação constante, à temperatura ambiente por 8 horas e, após, interrompida com a adição de 10 mL de água destilada, a qual foi extraída com diclorometano (3x5 mL). O produto reacional obtido foi purificado por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,4$ cm, $h = 21$ cm, eluente hexano/acetato de etila 2:0,8), fornecendo 48,4 mg de **62** (56,49%), 12,7 mg de **63** (17,47%) e 7,1 mg de **64** (9,74%). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 33.

Figura 33 - Esquema reacional de obtenção de **62**, **63** e **64** a partir da reação de acilação de **4**.

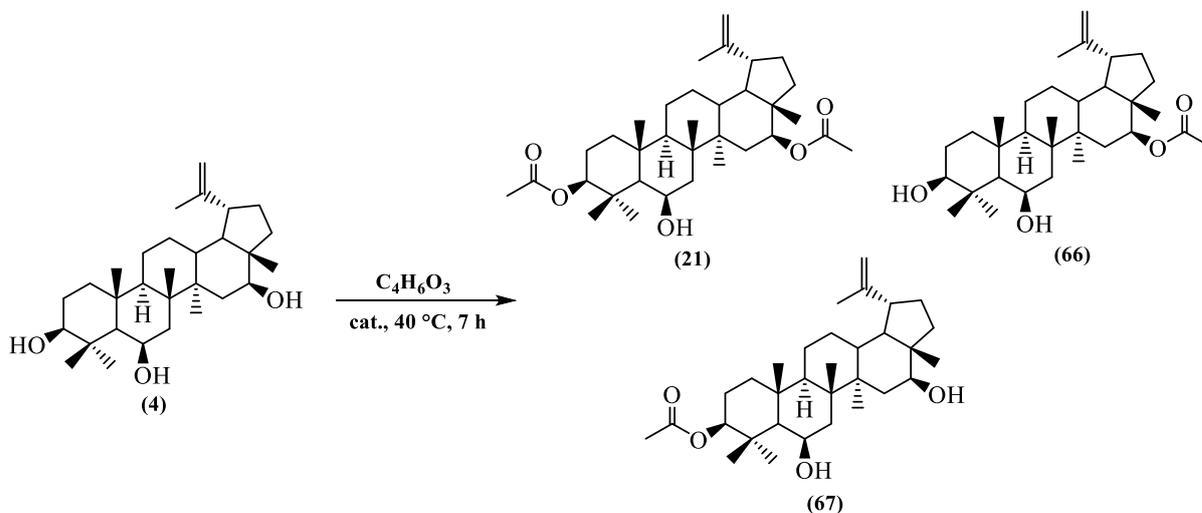


O autor, 2024.

4.7.22 Obtenção dos derivados 21, 66 e 67

Em um balão de 25 mL foram dissolvidos 60 mg (0,065 mmol) de **4** em 3 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, foram adicionados 221,6 μL (2,34 mmol) de anidrido acético e quantidade catalítica de HCl concentrado (10% mol/mol). A reação foi mantida sob agitação constante e refluxo a 40 °C por 7 horas. Após, foi interrompida com a adição de 10 mL de água destilada, a qual foi extraída com diclorometano (3x5 mL). Os produtos reacionais foram purificados por cromatografia em coluna aberta (sílica flash, $\Phi = 1,4$ cm, $h = 21$ cm, eluente hexano/acetato de etila 2:0,8) fornecendo 7,5 mg de **21** (10,56%), 12,7 mg de **66** (19,39%) e 8,5 mg de **67** (12,98%). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 34.

Figura 34 - Esquema reacional de obtenção de **21**, **66** e **67** a partir da reação de acilação de **4**.

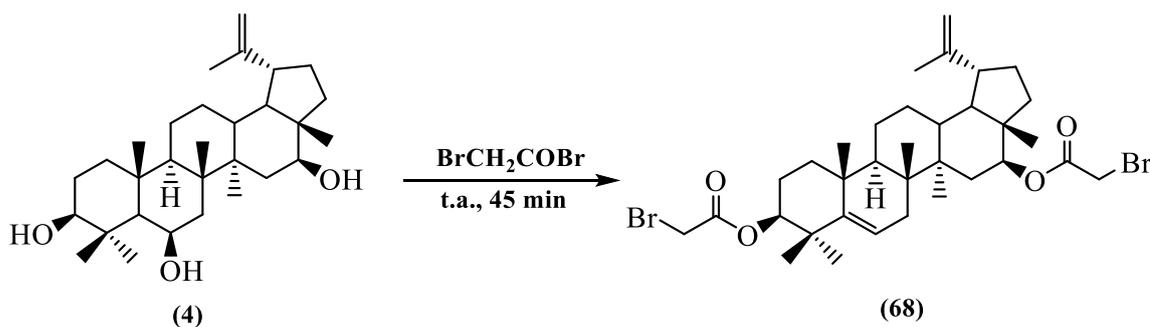


O autor, 2024.

4.7.23 Obtenção do derivado **68**

Em um frasco reacional de 10 mL inertizado com argônio foram dissolvidos 200 mg de **4** (0,4359 mmol) em 3 mL de diclorometano seco. Em seguida, foram adicionados 132,93 μL de brometo de bromoacetila (1,526 mmol). A reação foi mantida sob agitação constante durante 45 min à temperatura ambiente e, a análise por CCD evidenciou a formação de 4 produtos, sendo um deles o majoritário. A reação foi interrompida pela adição de 2 mL de água, a qual foi extraída com diclorometano (5x3 mL), e o solvente da fase orgânica resultante foi evaporado em rotoevaporador sob pressão reduzida. A massa reacional foi submetida à cromatografia em coluna aberta ($m_{\text{SiO}_2 \text{ comum}} = 26,48\text{g}$, $\Phi = 2,2\text{ cm}$, $h = 20\text{ cm}$, eluentes hexano/acetato de etila 5 %, 15 % e 25 % em gradiente) para fornecer 254,50 mg de **68** (85,52%). O esquema reacional desta reação é mostrado na Figura 35.

Figura 35 - Esquema reacional de obtenção de **68** a partir da reação de acilação de **4**.

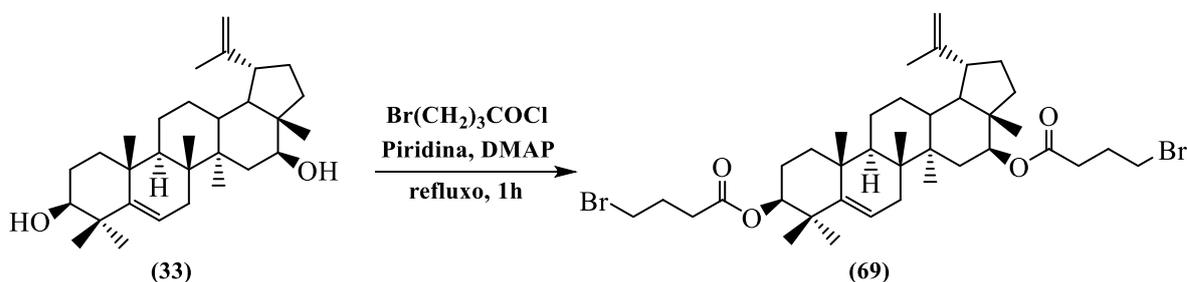


O autor, 2024.

4.7.24 Obtenção do derivado 69

Em um frasco reacional de 10 mL inertizado com argônio foram adicionados 3 mL de THF anidro, 216,43 μL de cloreto de 4-bromobutirila (1,8696 mmol), 165,67 μL de piridina (2,0566 mmol) e 5,71 mg de DMAP (0,04674 mmol). Após 10 minutos de agitação à temperatura ambiente, foram adicionados 206,0 mg de **33** (0,4674 mmol) dissolvido em 3 mL de THF seco. Decorrida 1 hora sob refluxo, interrompeu-se a reação com a adição de 2 mL de água e evaporou-se o solvente orgânico em rotoevaporador sob pressão reduzida. A fase aquosa residual foi extraída com diclorometano (5 x 3 mL), o qual foi seco com Na_2SO_4 anidro e após removido em rotoevaporador à vácuo. A massa reacional foi submetida à cromatografia em coluna ($m_{\text{SiO}_2 \text{ comum}} = 28 \text{ g}$, $\Phi = 2 \text{ cm}$, $h = 19 \text{ cm}$, eluente hexano/acetato de etila 2:0,1) fornecendo 290,71 mg **69** (84,21%). O esquema reacional para a formação deste composto está representado na Figura 36.

Figura 36 - Esquema reacional de obtenção de **69** a partir da reação de acilação de **33**.



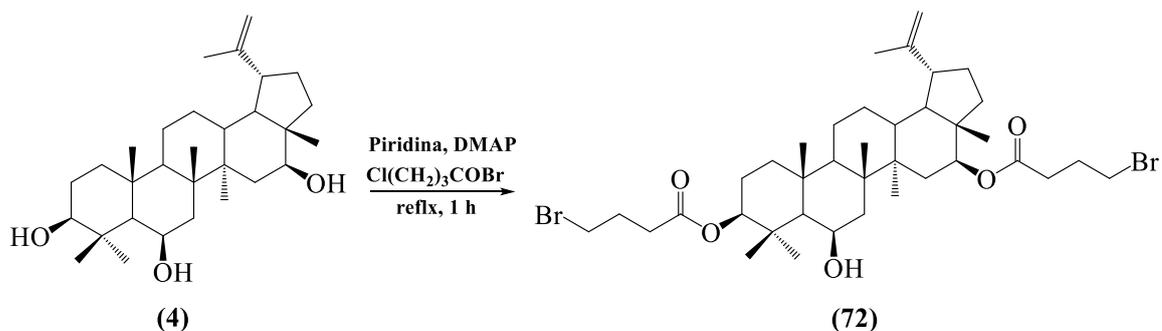
Fonte: O autor, 2024.

4.7.25 Obtenção do derivado 72

Em um frasco reacional de 10 mL inertizado com argônio foram adicionados 3 mL de THF seco, 50,43 μL de cloreto de 4-bromobutirila (0,4356 mmol), 38,60 μL de piridina (0,4792 mmol) e 1,33 mg de DMAP (0,01089 mmol). Após 10 minutos de agitação à temperatura ambiente, foram adicionados 50 mg (0,1089 mmol) de **4** dissolvidos em 2 mL de THF seco. Após 1h à temperatura sob refluxo, 4 produtos foram evidenciados por CCD. A reação foi interrompida com a adição de 2 mL de água e o solvente orgânico foi evaporado em rotoevaporador sob pressão reduzida. A fase aquosa residual foi extraída com diclorometano (3 x 5 mL), o qual foi seco com Na_2SO_4 anidro, filtrado e, após, removido em rotoevaporador à vácuo. A massa reacional obtida foi submetida à cromatografia em coluna ($\Phi = 1 \text{ cm}$, m_{SiO_2}

comum = 6g, h = 11 cm, eluente hexano/acetato de etila 2:0,4). O produto majoritário **72** (55,4 mg) foi obtido com rendimento de 67,23%. O esquema reacional está representando na Figura 37.

Figura 37 - Esquema reacional de obtenção de **72** a partir da reação de acilação de **4**.

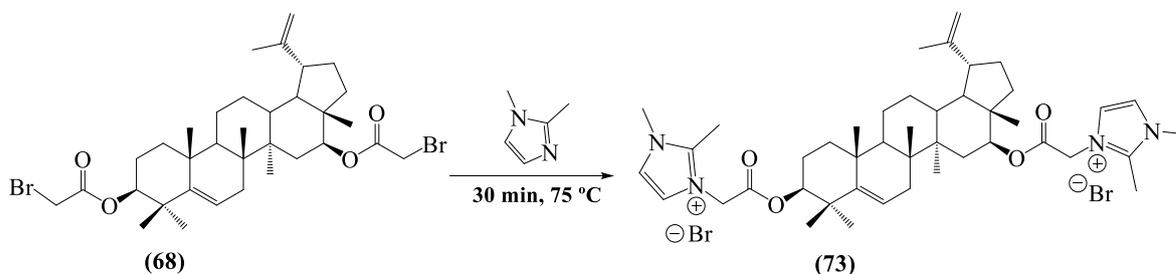


Fonte: O autor, 2024.

4.7.26 Obtenção do derivado 73

Em um frasco reacional de 4 mL foram adicionados 20 mg do produto **68** (0,02930 mmol), 10 μL de 1,2-dimetilimidazol (0,1129 mmol) e 2 mL de tolueno. A reação foi mantida sob agitação à 75 °C durante 30 min, onde evidenciou-se completo consumo do material de partida e formação de um precipitado resinoso de coloração bege. O solvente foi removido com auxílio de uma pipeta de Pasteur e o precipitado lavado com Et_2O (3 x 2 mL). O produto **73** (22,1 mg) foi obtido com rendimento de 86,22%. O esquema reacional está representando na Figura 38.

Figura 38 - Esquema reacional de obtenção de **74** a partir de **69**.

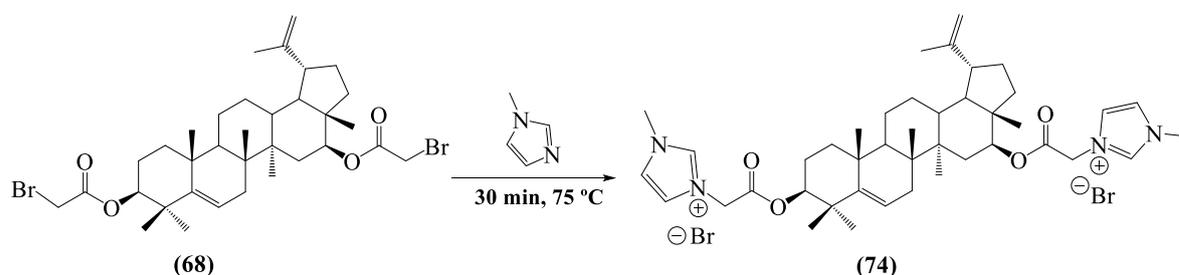


Fonte: O autor, 2024.

4.7.27 Obtenção do derivado 74

Em um frasco reacional de 4 mL foram adicionados 20 mg do produto **68** (0,02930 mmol; item 4.7.23), 10 μ L de 1-metilimidazol (0,1254 mmol) e 2 mL de tolueno. A reação foi mantida sob agitação à 75 °C durante 30 min, onde evidenciou-se completo consumo do material de partida e formação de um precipitado resinoso de coloração bege. O solvente foi removido com auxílio de uma pipeta de Pasteur e o precipitado lavado com Et₂O (3 x 2 mL). O produto **74** foi obtido puro (20,3 mg) com rendimento de 81,52%. O esquema reacional está representando na Figura 39.

Figura 39 - Esquema reacional de obtenção de **74** a partir de **68**.

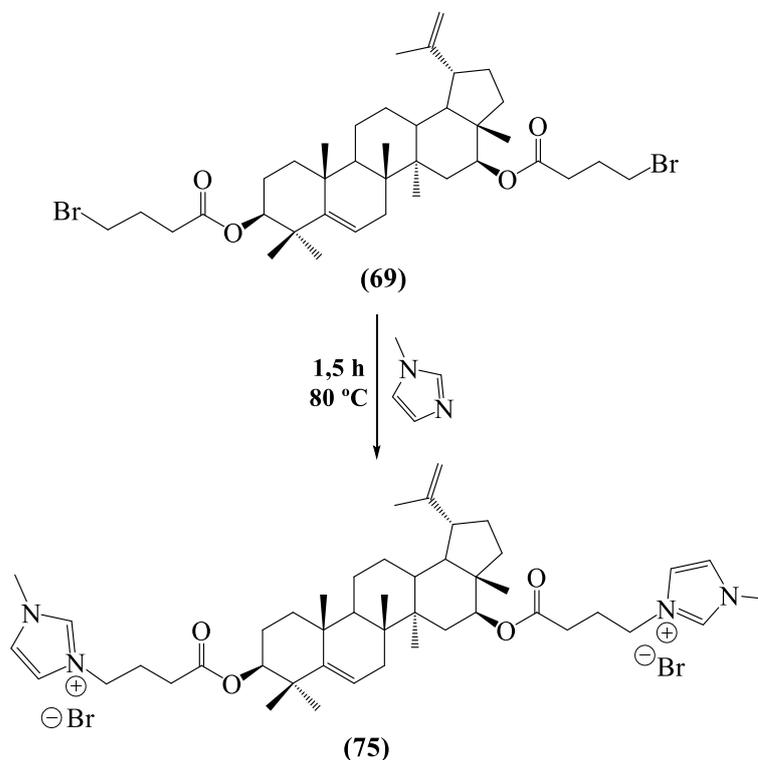


Fonte: O autor, 2024.

4.7.28 Obtenção do derivado 75

Em um frasco reacional de 4 mL foram adicionados 26,0 mg de **69** (0,03519 mmol) dissolvido em 2 mL de tolueno anidro e 11,22 μ L de 1-metilimidazol (0,1408 mmol). A reação foi mantida sob agitação à 80 °C durante 1,5 horas, onde evidenciou-se completo consumo do material de partida e formação de um precipitado resinoso. O solvente foi removido com auxílio de uma pipeta de Pasteur e o precipitado lavado com Et₂O (3 x 2 mL). O produto **75** (29,6 mg) foi obtido com rendimento de 93,14%. O esquema reacional está representando na Figura 40.

Figura 40 - Esquema reacional de obtenção de **75** a partir de **69**.

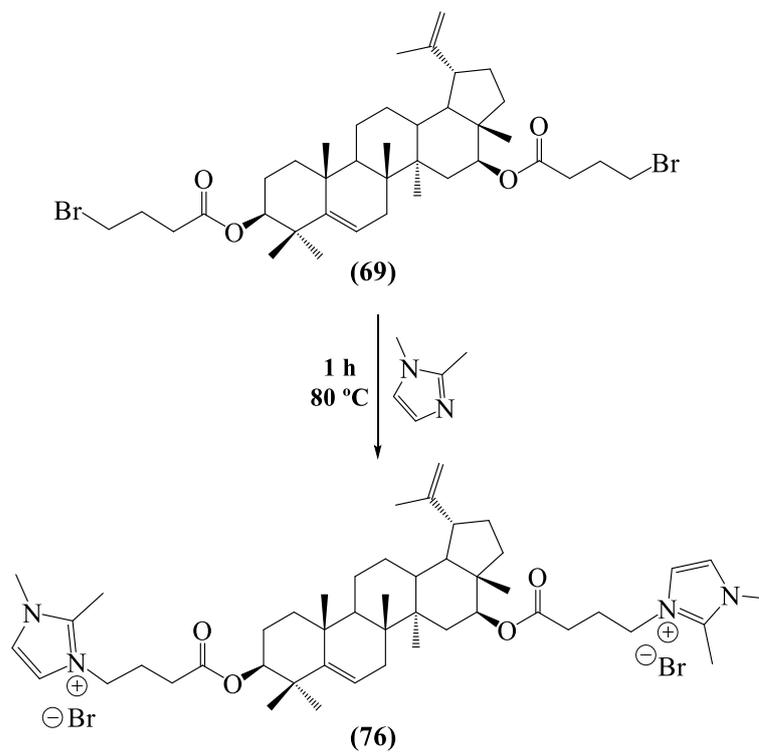


Fonte: O autor, 2024.

4.7.29 Obtenção do derivado **76**

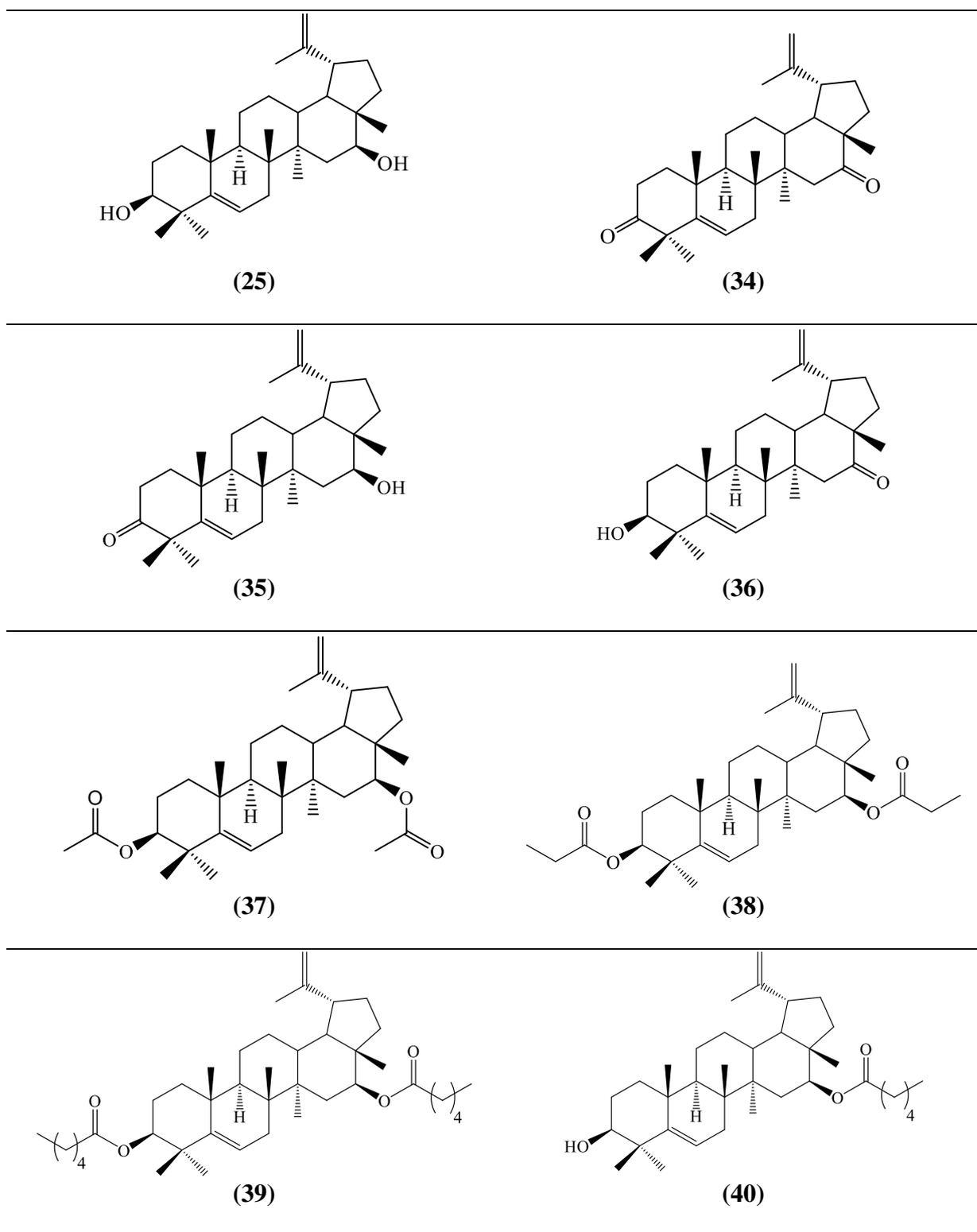
Em um frasco reacional de 4 mL foram adicionados 30,3 mg de **69** (0,0410 mmol) dissolvido em 2 mL de tolueno anidro e 13,11 μ L de 1,2-dimetil-imidazol (0,1478 mmol). A reação foi mantida sob agitação à 80 °C durante 1 hora, onde evidenciou-se completo consumo do material de partida e formação de um precipitado resinoso. O solvente foi removido com auxílio de uma pipeta de Pasteur e o precipitado lavado com Et₂O (3 x 2 mL). O produto **76** (30,2 mg) foi obtido com rendimento de 79,09%. O esquema reacional está representando na Figura 41.

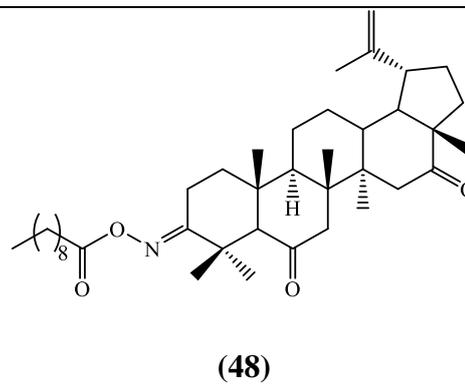
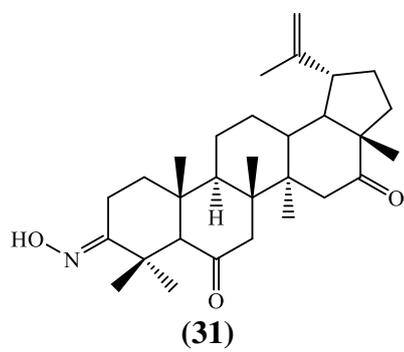
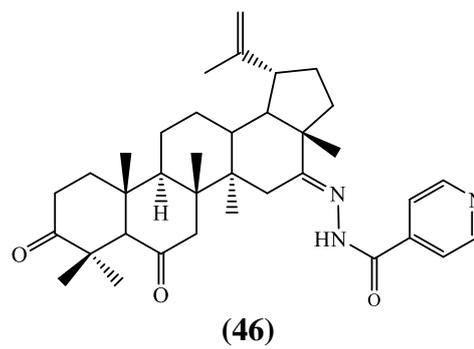
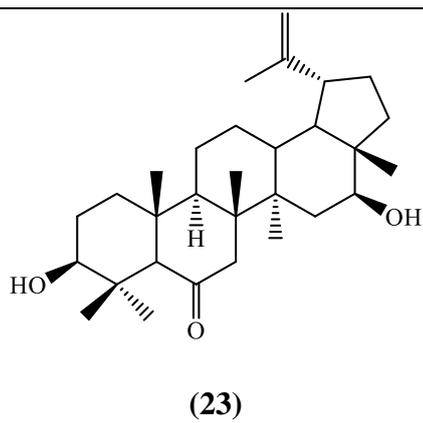
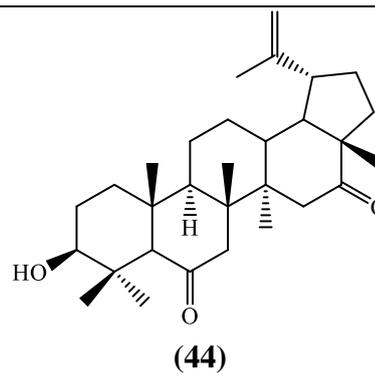
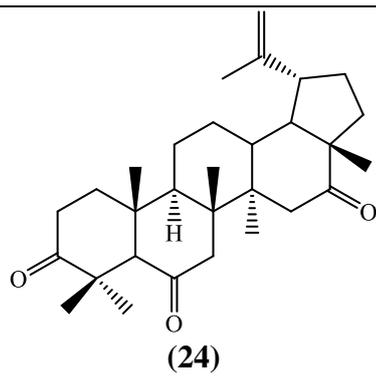
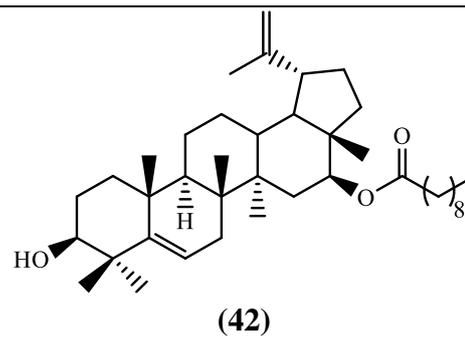
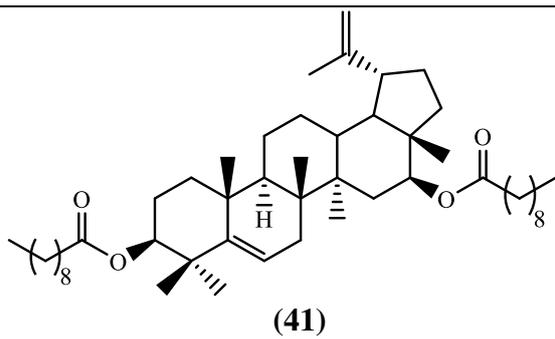
Figura 41 - Esquema reacional de obtenção de **76** a partir de **69**.

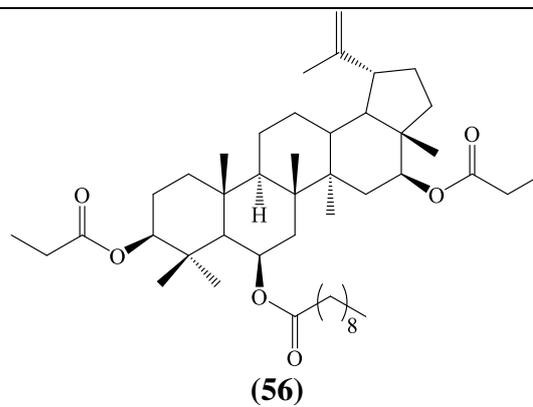
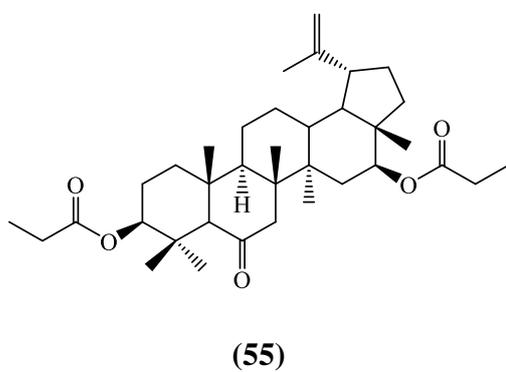
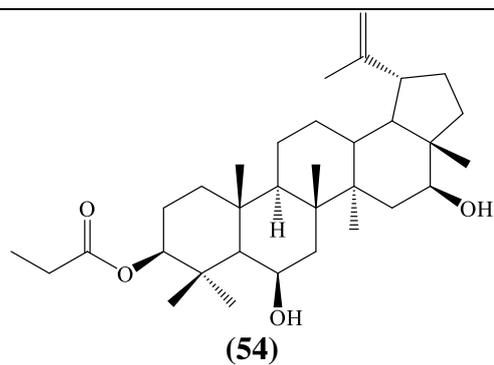
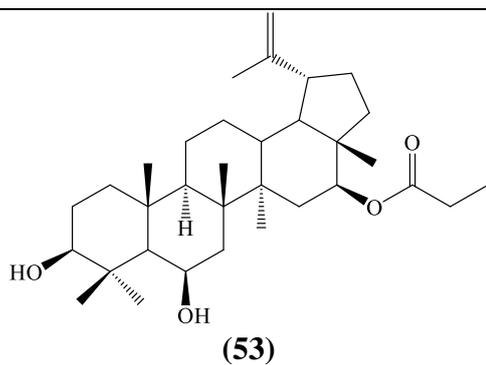
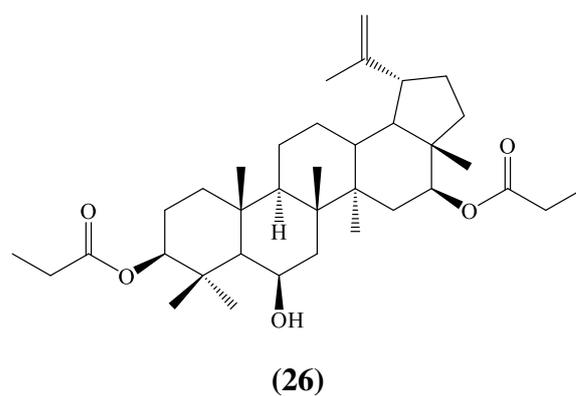
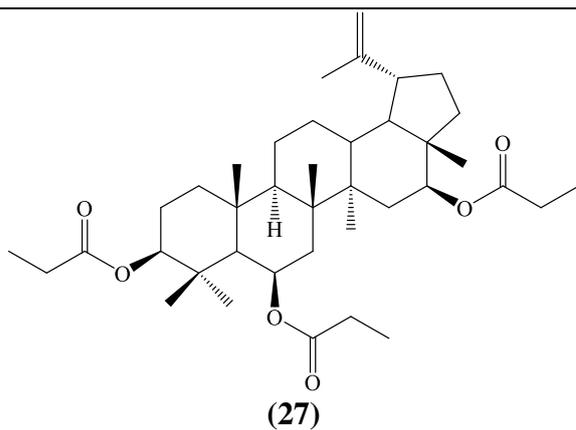
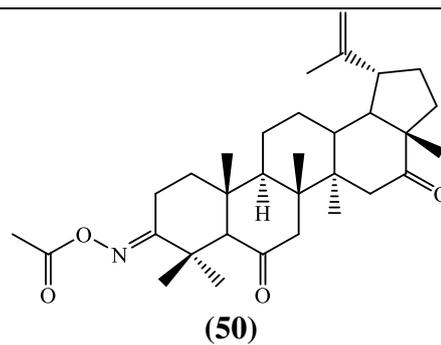
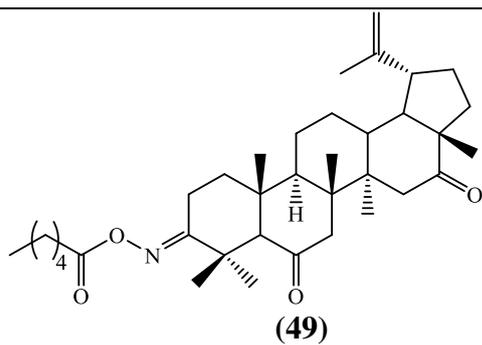


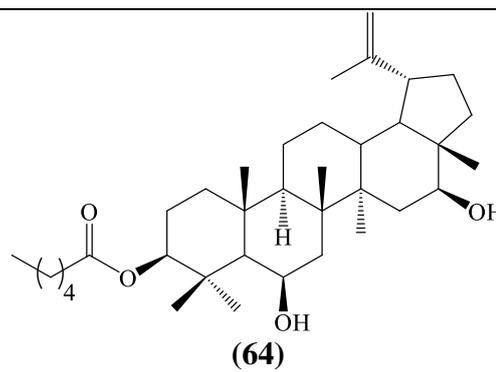
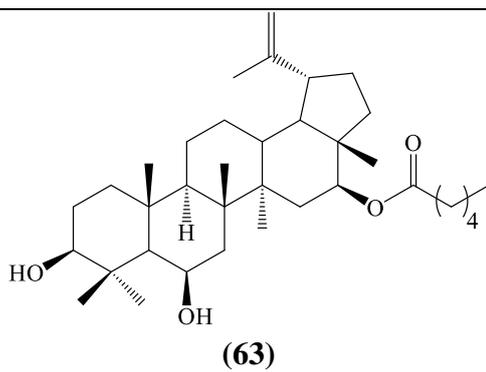
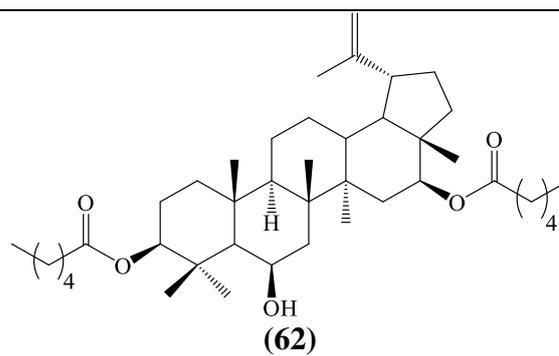
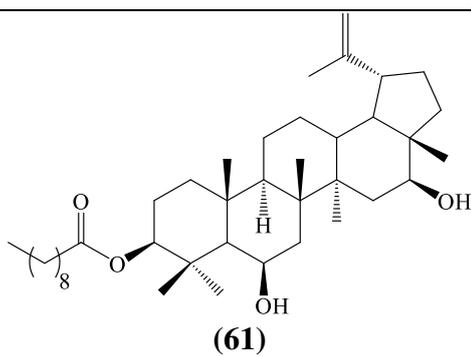
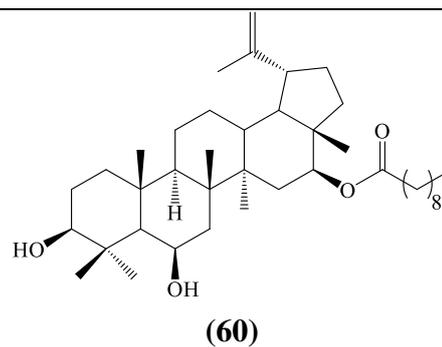
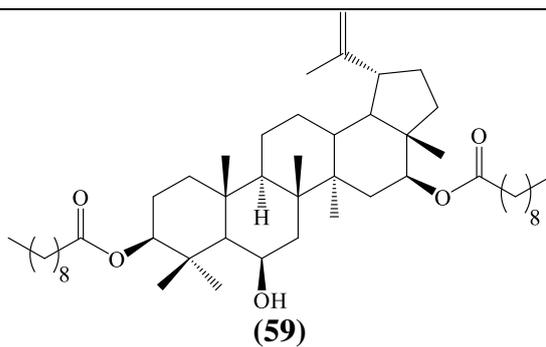
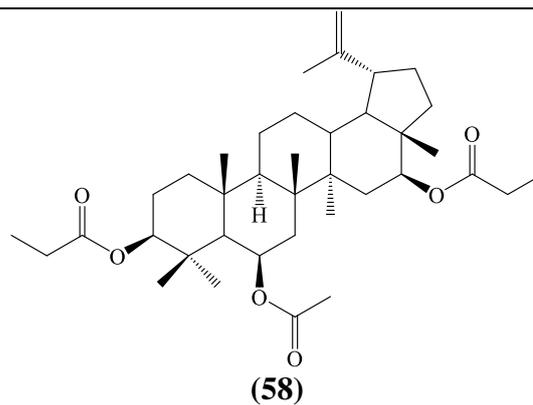
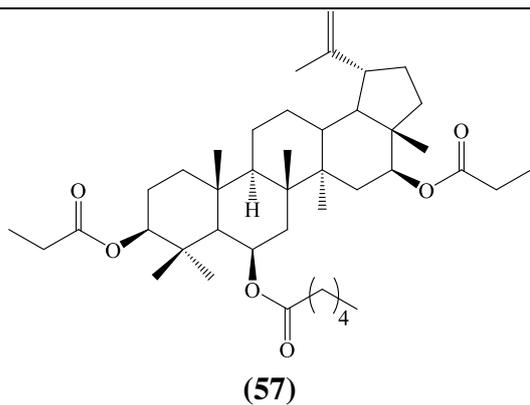
Fonte: O autor, 2024.

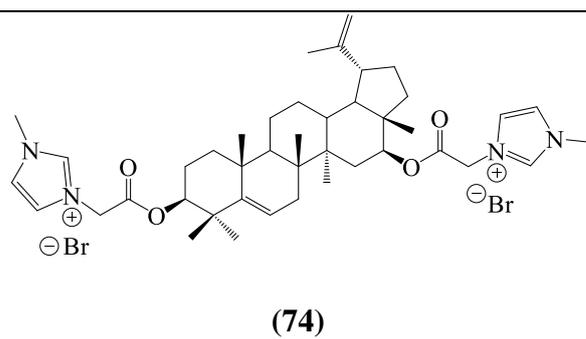
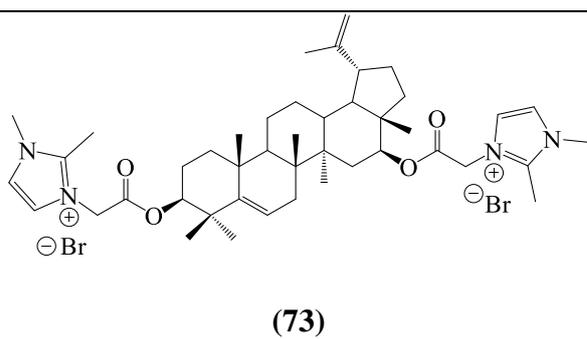
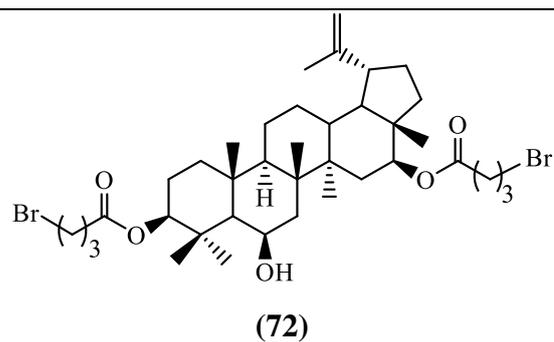
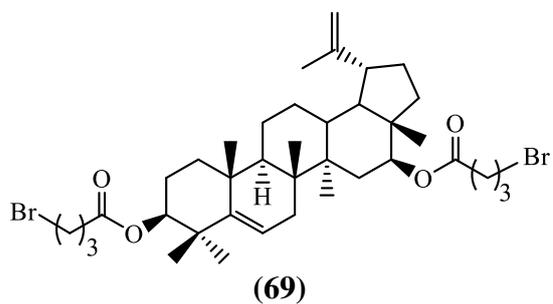
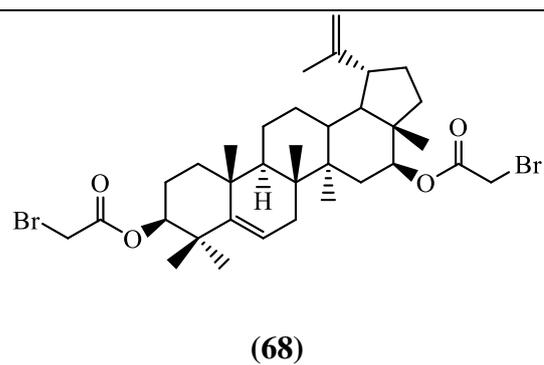
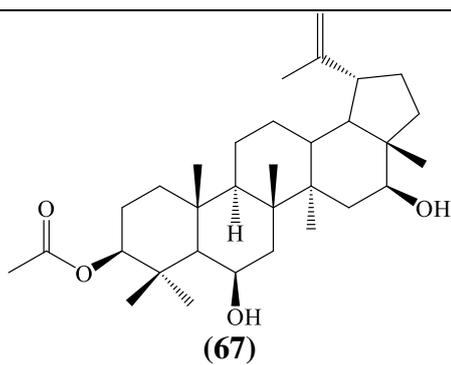
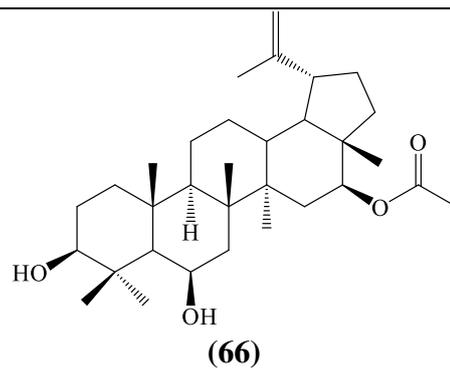
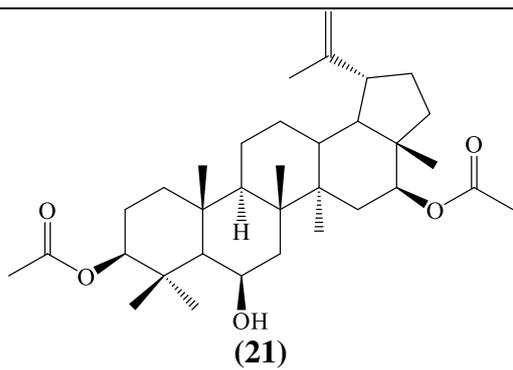
A Tabela 1 apresenta a estrutura química de todos os compostos obtidos através das modificações químicas de **4**.

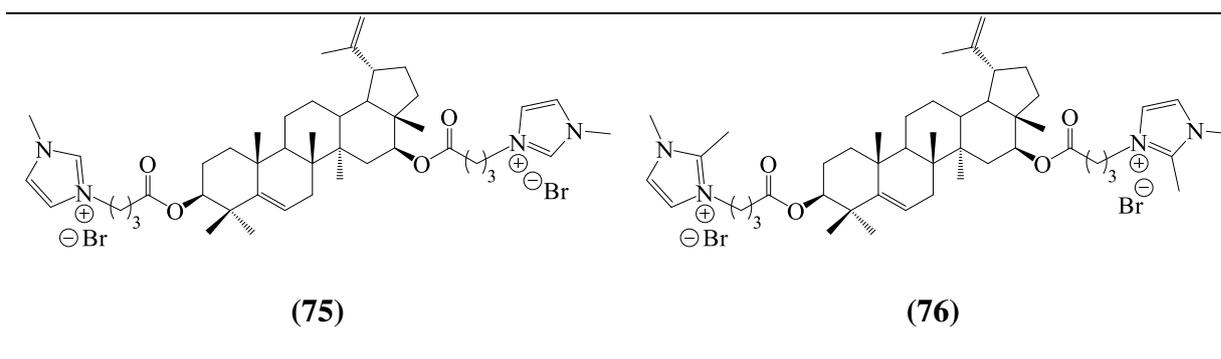
Tabela 1 - Estrutura química de todos os derivados obtidos a partir de 4.









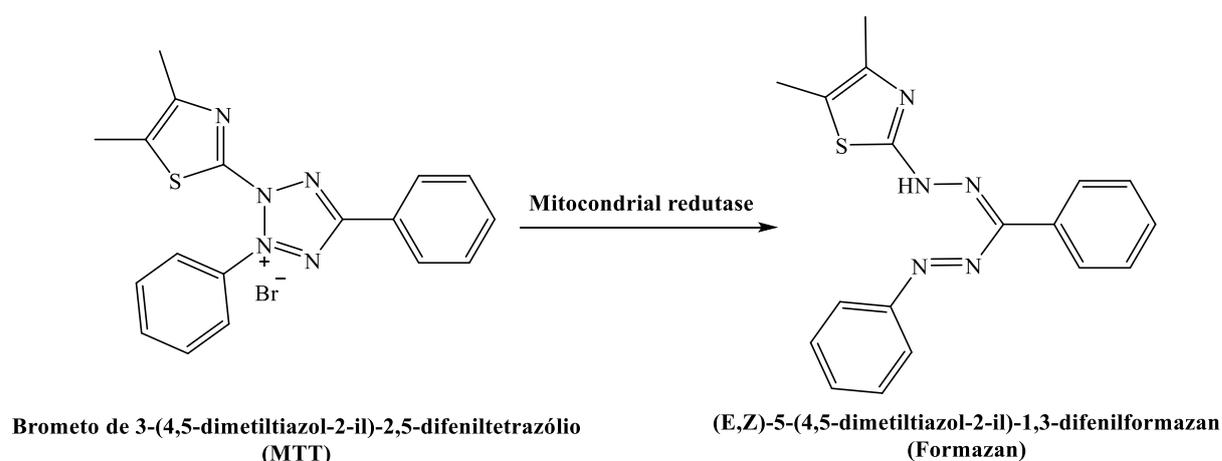


Fonte: O autor, 2024.

4.8 Ensaios de atividade biológica do 3 β ,6 β ,16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno e derivados

Os testes de atividade citotóxica foram realizados no Laboratório Nacional de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará. A análise de citotoxicidade foi obtida pelo método MTT, o qual baseia-se na análise colorimétrica da conversão do sal brometo de 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) (Figura 42) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas. Desta forma, é possível analisar a viabilidade e o estado metabólico das células, e conseqüentemente a citotoxicidade, embora o mecanismo de ação não seja definido (BERRIDGE *et al.*, 1996).

Figura 42 - Esquema reacional para o ensaio MTT.



Fonte: O autor, 2024.

O triterpeno 3 β ,6 β ,16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno (4) e os derivados **23**, **24**, **25**, **26**, **27**, **31**, **34**, **37**, **38**, **39**, **40**, **41**, **42**, **44**, **46**, **48**, **49**, **50**, **53**, **56**, **57**, **60** e **63** foram avaliados

contra as linhagens de células tumorais HCT-116 (Carcinoma de cólon - humano), SNB-19 (Glioblastoma), PC-3 (Carcinoma de próstata) e HEK293T (Células do epitélio renal - não tumorais) cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA).

As células HCT-116, SNB-19 e PC-3 foram cultivadas em meio RPMI 1640 e a linhagem não tumoral HEK-293T foi cultivada em meio DMEM. Todas elas foram suplementadas com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibiótico, mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO₂. As amostras foram dissolvidas em DMSO puro para fornecer concentrações estoque de 5 mg mL⁻¹, sendo a doxorrubicina usada como controle positivo na concentração de 1 mM. A amostra CL-P1-P não dissolveu, de modo que não foi testada.

As células foram plaqueadas nas concentrações de 0,7 x 10⁵ céls mL⁻¹ (HCT-116 e HEK293T) e 0,1 x 10⁶ céls mL⁻¹ (SNB-19 e PC-3). Estas foram tratadas com as substâncias testadas na concentração única de 25 µg mL⁻¹ em triplicata, onde permaneceram por 72 horas sob incubação em estufa a 5% de CO₂ a 37° C. Após o término do cultivo, as placas foram centrifugadas a 1500 rpm por 15 minutos e o sobrenadante foi removido. Em seguida, foram adicionados 100 µL da solução de MTT (sal de tetrazolium), sendo as placas incubadas por 3 horas. A absorbância foi lida após a dissolução do precipitado com 100 µL de DMSO puro em espectrofotômetro de placa, no comprimento de onda de 595 nm.

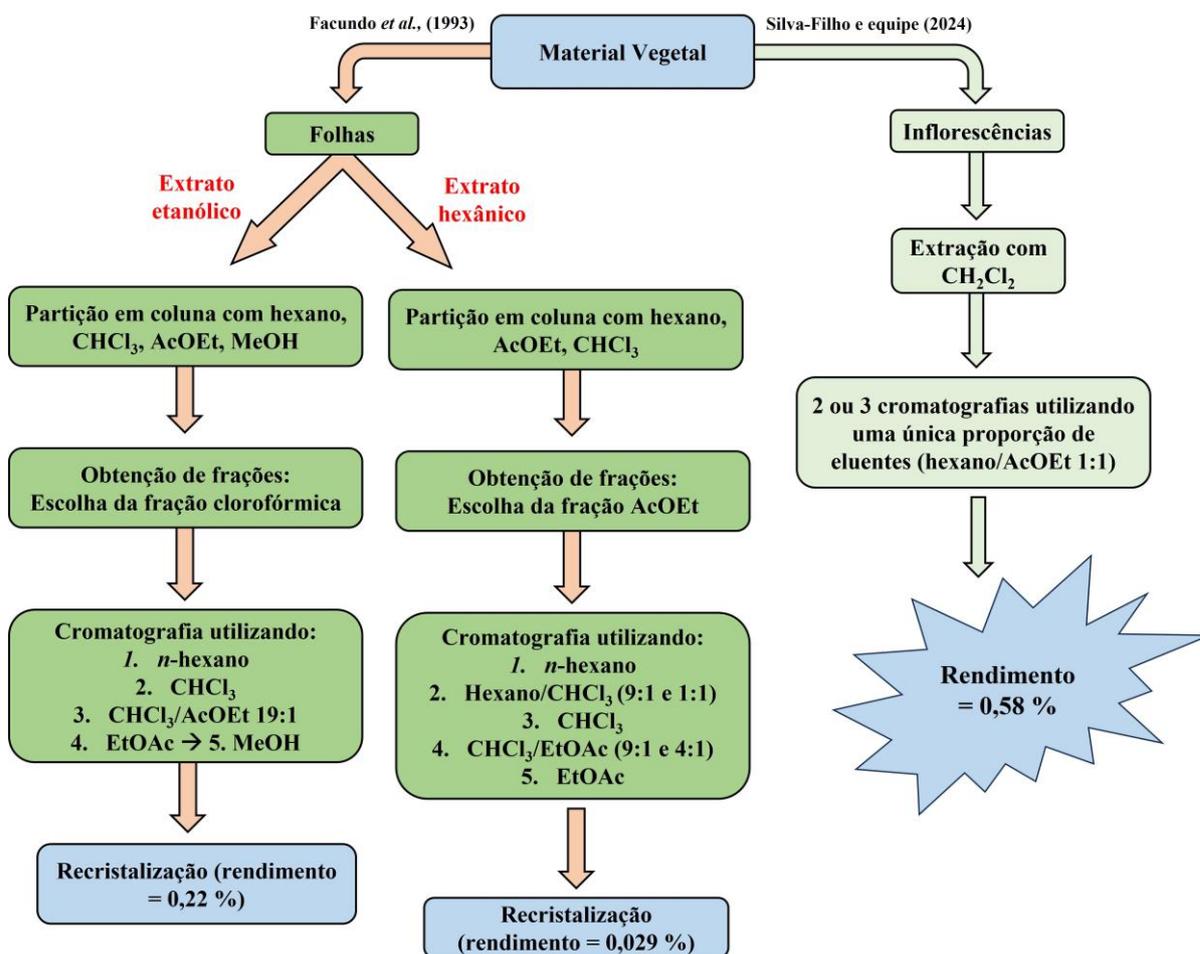
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Obtenção e caracterização estrutural do triterpeno 3 β ,6 β ,16 β -tri-hidroxiup-20(29)-eno (4)

Conforme item 4.6, o triterpeno (4) foi isolado das inflorescências de *C. leprosum* (350 g) com 0,58 % de rendimento (541,62 mg). Este rendimento é melhor do que àqueles encontrados por Facundo *et al.*, (1993) a partir das folhas e por Teles *et al.*, (2011) a partir dos frutos, de 0,22 % e 0,16 %, respectivamente.

O procedimento descrito por Facundo e colaboradores (1993) serviu como base para que nosso grupo otimizasse o método de extração, o qual consistiu na utilização das inflorescências (que apresentam uma menor quantidade de clorofila), da realização do processo de extração apenas com CH₂Cl₂ e utilização de apenas uma proporção binária de eluentes em todos os processos cromatográficos necessários. Além disso, boa parte da mistura de solventes utilizada é recuperada e reutilizada em processos volumosos de cromatografia. Um esquema comparativo entre o método de extração proposto por Facundo e colaboradores (1993) e o realizado neste trabalho está representado na Figura 43.

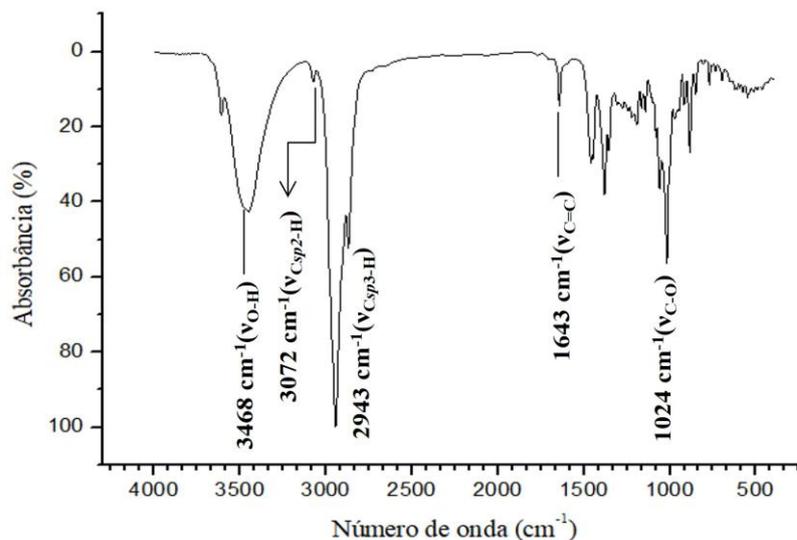
Figura 43 - Otimização do método de extração do triterpeno **4** das inflorescências de *C. leprosum*.



Fonte: O autor, 2024.

O composto **4** apresentou-se como um sólido branco amorfo com ponto de fusão entre 270-272 °C. O espectro de massa de baixa resolução deste produto natural apresentou um pico de íon molecular em m/z 458 $[M]^+$, confirmando a fórmula molecular $C_{30}H_{50}O_3$ (FACUNDO *et al.*, 1993). A Figura 44 apresenta o espectro de infravermelho de **4**, onde se destacam as bandas em 3468 cm^{-1} (ν_{O-H}), 3072 cm^{-1} ($\nu_{C_{sp^2-H}}$), 2943 cm^{-1} ($\nu_{C_{sp^3-H}}$) e 1643 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$) de alceno.

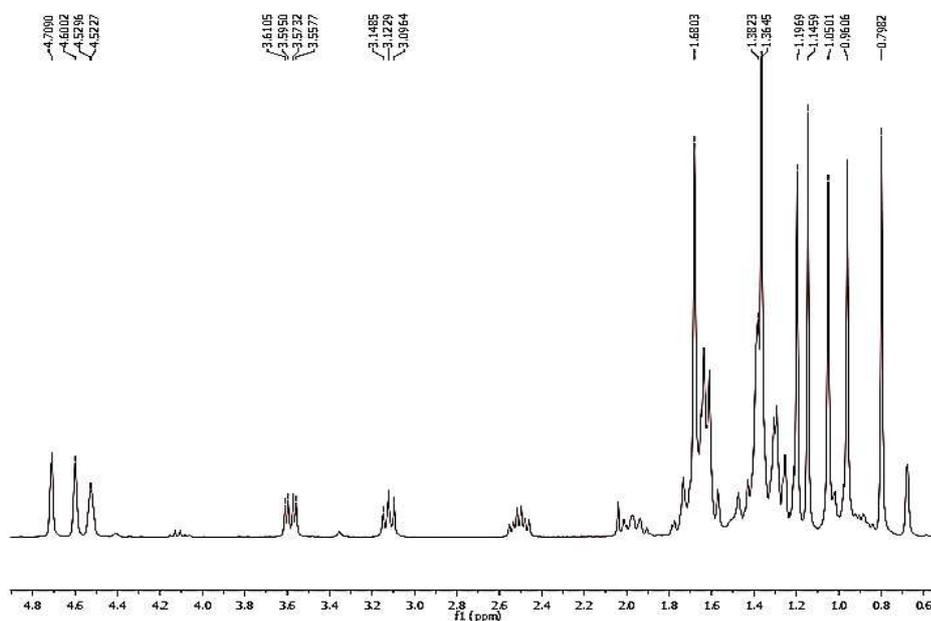
Figura 44 - Espectro de infravermelho de **4**.



Fonte: O autor, 2024.

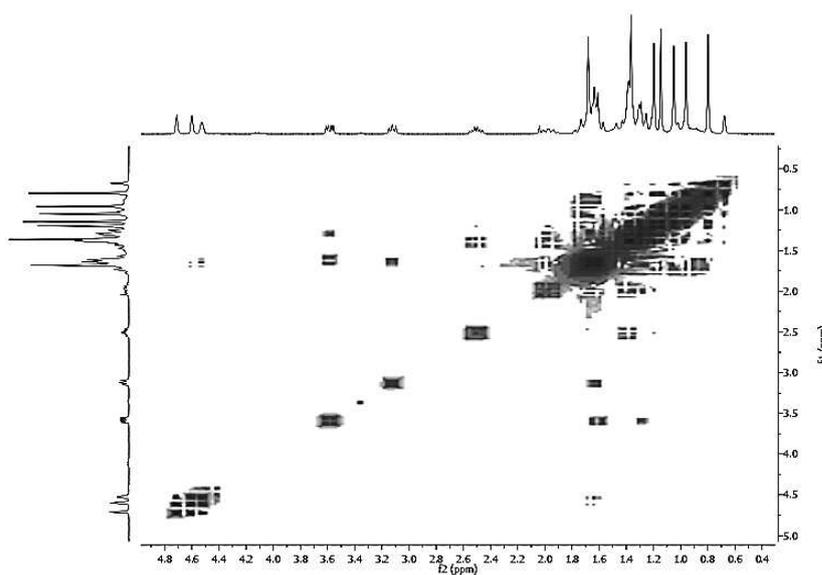
O espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) de **4**, mostrado na Figura 45, apresentou sinais característicos de deslocamento em δ_{H} 4,72 (H-29, s) e δ_{H} 4,61 (H-29, s), referentes a uma ligação dupla. Tal atribuição foi confirmada pelos deslocamentos δ_{C} 150,13 (C-20) e δ_{C} 110,04 (C-29) no espectro de RMN ^{13}C . O índice de deficiência de hidrogênio calculado a partir da fórmula indica 6 graus de insaturação, sendo 5 graus correspondentes aos 5 anéis da molécula e 1 grau referente à presença de uma ligação dupla. A presença das hidroxilas secundárias foi confirmada pelos deslocamentos dos hidrogênios ligados aos carbonos hidroxilados em δ_{H} 3,16 (dd, H-3, $J = 11$ e 4 Hz), $\delta_{\text{H}} = 3,59$ (dd, H-16, $J = 16$ Hz e 4 Hz) e $\delta_{\text{H}} = 4,53$ (m, H-6) no espectro de RMN ^1H e pelos deslocamentos δ_{C} 79,31 (C-3), 77,22 (C-16) e 69,05 (C-6) no espectro de RMN ^{13}C . O padrão de acoplamento dos hidrogênios foi confirmado através do espectro bidimensional ^1H - ^1H -COSY (Figura 46). As principais correlações obtidas deste espectro são mostradas na Figura 47.

Figura 45 - Espectro de RMN ^1H de **4** ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$).



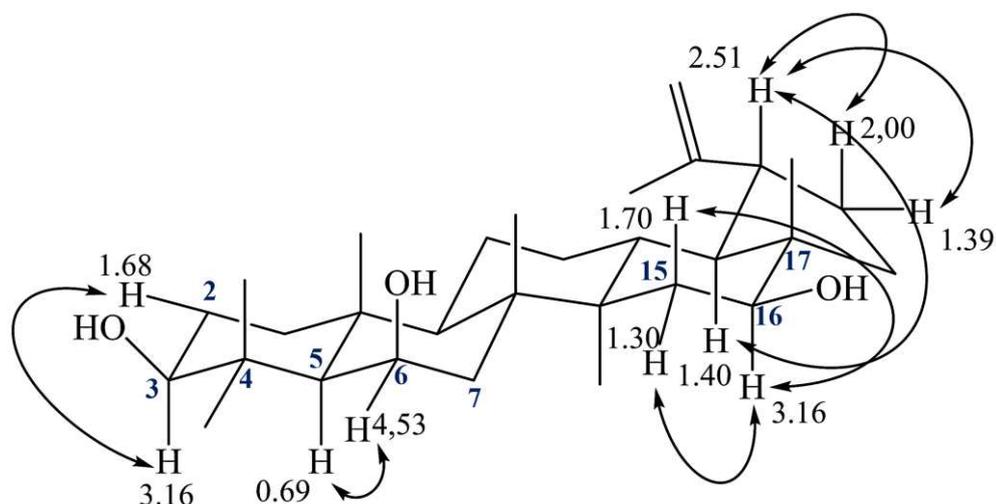
Fonte: O autor, 2024.

Figura 46 - Espectro de RMN 2D COSY ^1H - ^1H de **4** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).



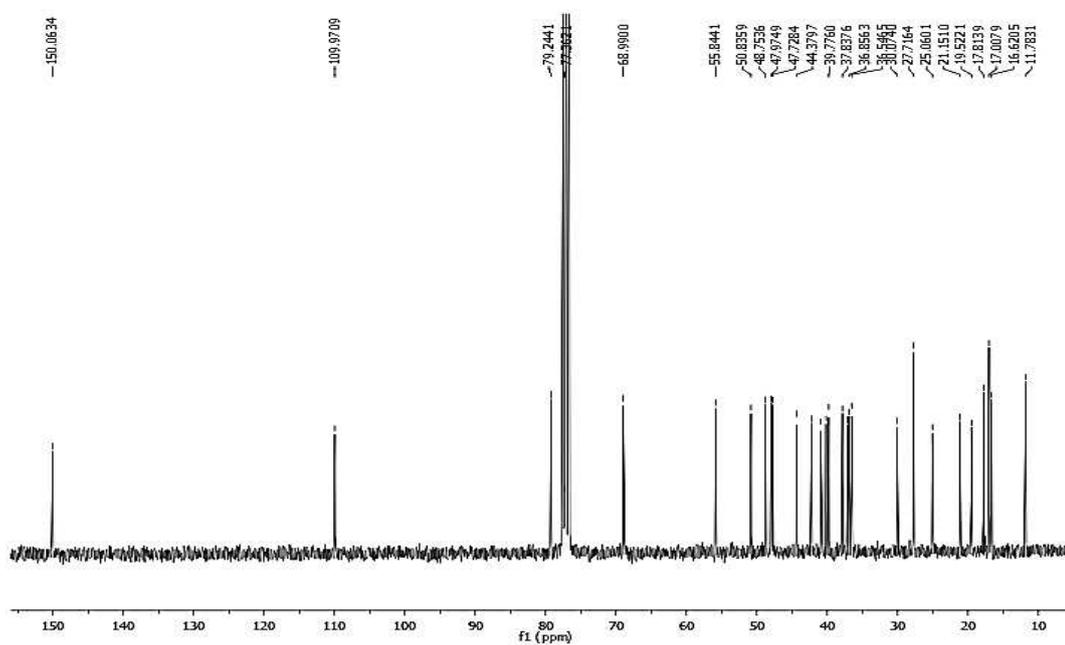
Fonte: O autor, 2024.

Figura 47 - Principais correlações do espectro COSY ^1H - ^1H de **4** ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$).

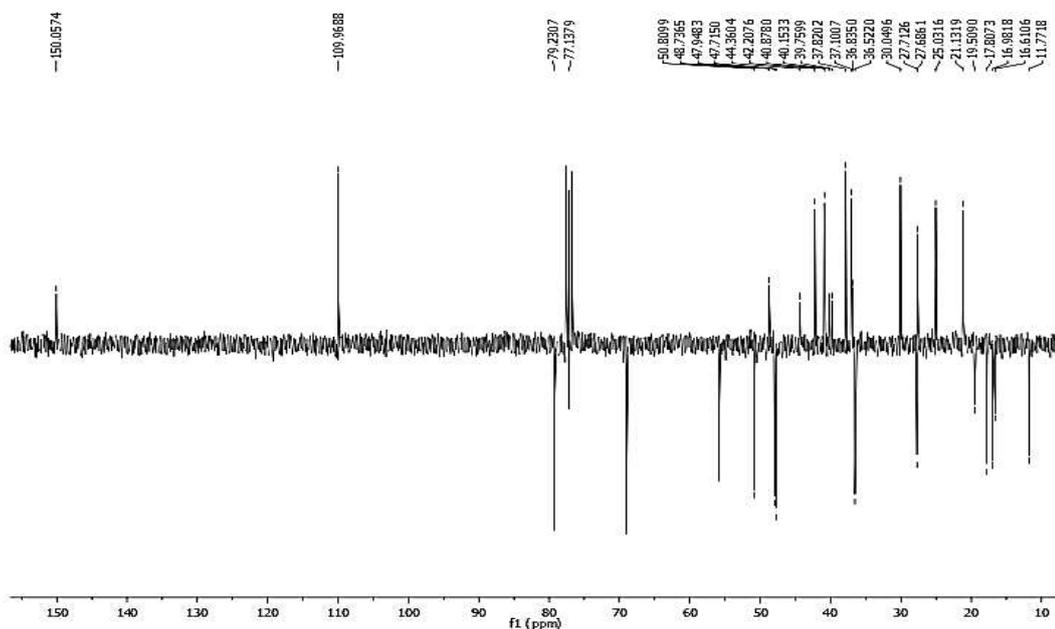


Fonte: O autor, 2024.

No espectro de RMN ^{13}C BB-decoupled (BBD) ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$) de **4** (Figura 48) foram observados 28 linhas espectrais, sendo que duas destas apresentam-se superpostas (δ_{C} C-24/C-26 e δ_{C} C-17/C-18). Desses 28 sinais, 2 são referentes a carbonos sp^2 e os outros 26 atribuídos a carbonos sp^3 . O espectro de RMN ^{13}C -APT de **4**, mostrado na Figura 49, permitiu observar os padrões de hidrogenação, onde se verificou a presença de 7 carbonos metílicos em $\delta_{\text{C}} = 27,79$ (C-23), 17,08 (C-24), 17,89 (C-25), 17,08 (C-26), 17,69 (C-27), 11,85 (C-28), 19,59 (C-30); 9 carbonos metilênicos em $\delta_{\text{C}} = 40,96$ (C-1), 27,76 (C-2), 42,30 (C-7), 21,21 (C-11), 25,13 (C-12), 37,20 (C-15), 30,13 (C-21), 37,90 (C-22) e 110,04 (C-29), onde este último deslocamento é referente a um grupo metilênico terminal de uma ligação dupla; 8 sinais correspondentes a carbonos metínicos em $\delta_{\text{C}} = 79,31$ (C-3), 55,89 (C-5), 69,05 (C-6), 50,89 (C-9), 36,91 (C-13), 77,22 (C-16), 48,81 (C-18), 48,03 (C-19) e mais 6 linhas espectrais correspondentes a carbonos não-hidrogenados em $\delta_{\text{C}} = 39,84$ (C-4), 40,23 (C-8), 36,92 (C-10), 44,44 (C-14), 48,81 (C-17) e 150,13 (C-20), onde este último deslocamento corresponde a um carbono não hidrogenado de ligação dupla e confirma a presença de um alceno dissubstituído.

Figura 48 - Espectro de RMN ^{13}C - BBD de **4** ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$).

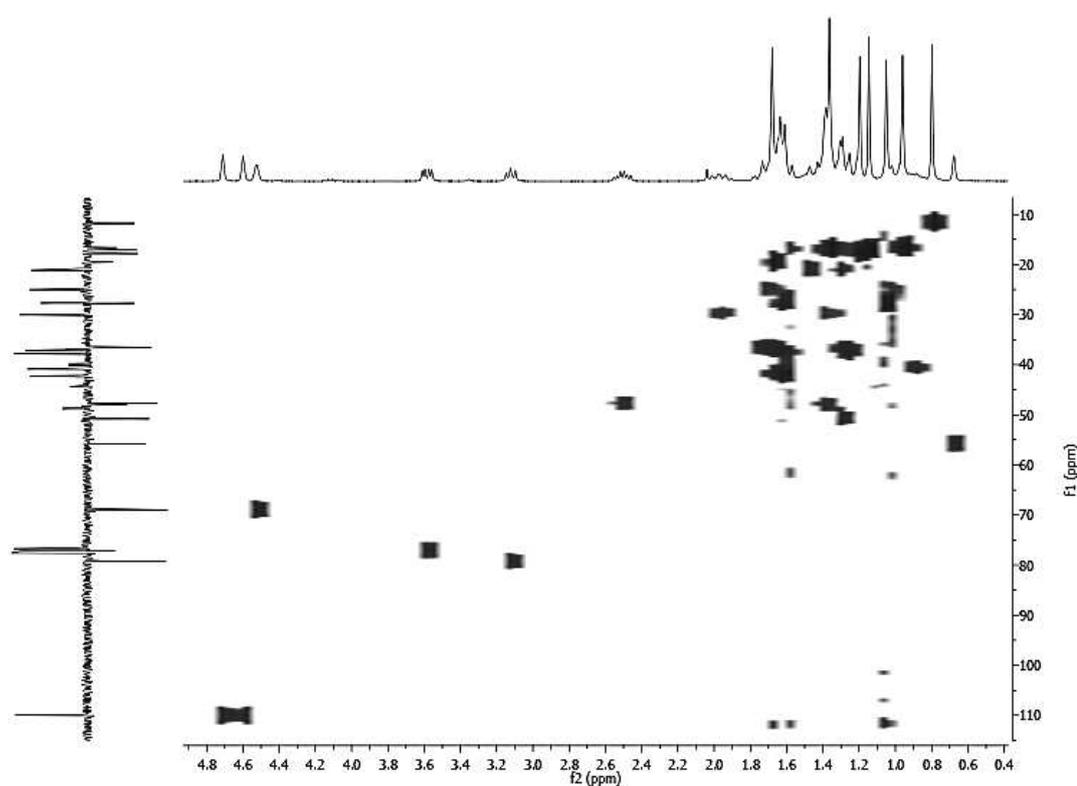
Fonte: O autor, 2024.

Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C -APT de **4** ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$).

Fonte: O autor, 2024.

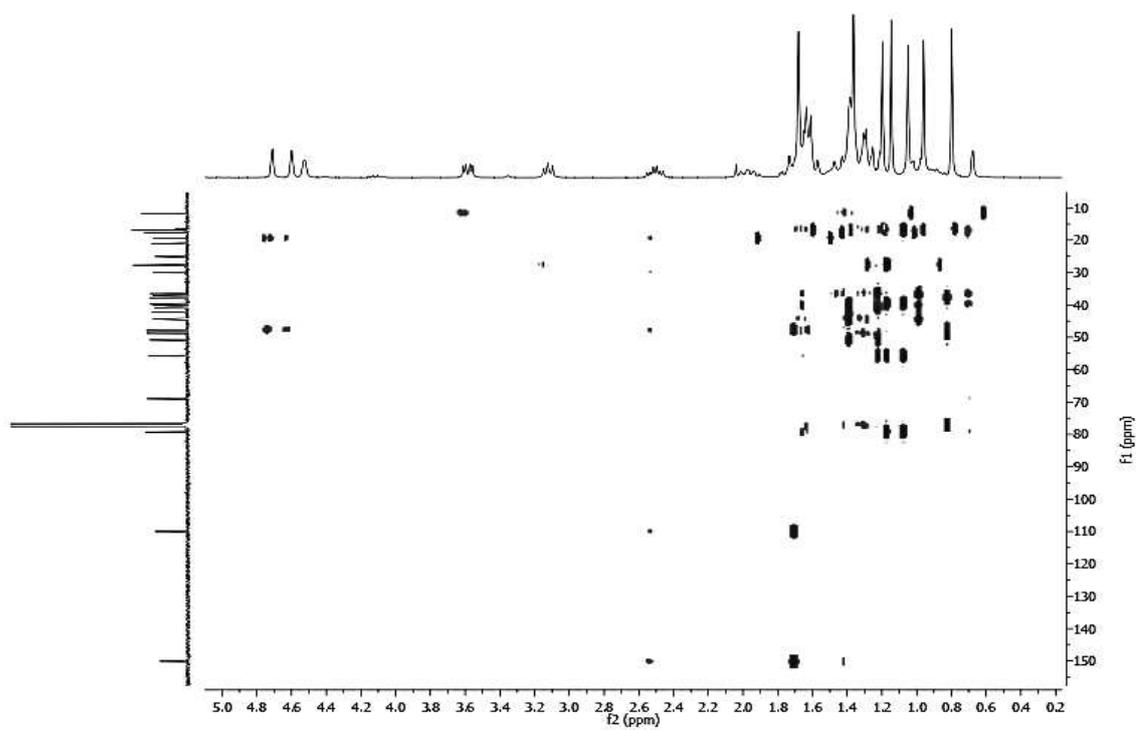
Através da análise dos espectros bidimensionais de RMN ^1H - ^{13}C -HSQC (Figura 50) e ^1H - ^{13}C -HMBC (Figura 51), correlacionou-se os sinais dos hidrogênios aos carbonos correspondentes a uma ligação (1J) (HSQC), e a duas (2J) e três (3J) ligações (HMBC). A partir dos dados espectrais e com base na literatura (FACUNDO, *et al.*, 1993), caracterizou-se o composto **4** como sendo o composto 3 β ,6 β ,16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno. As correlações feitas por HSQC e HMBC, bem como a comparação entre os valores espectrais de RMN ^1H e ^{13}C encontrados com os valores da literatura são mostrados na Tabela 2.

Figura 50 - Espectro de RMN 2D HSQC ^1H - ^{13}C de **4** (CDCl_3 , 300/75 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 51 - Espectro de RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C de **4** (CDCl_3 , 300/75 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

Tabela 2 - Dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C de **4** (CDCl_3 , 300/75 MHz) e comparação com dados da literatura.

	CDCl_3					
	HSQC		HMBC		FACUNDO <i>et al.</i> , 1993, piridina- d_5	
	δ_{C}	δ_{H}	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$	δ_{C}	δ_{H}
C						
4	39,84	-	3H-23; 3H-24		40,6	-
8	40,23	-	3H-26	3H-27	40,7	-
10	36,92	-	3H-25		37,3	-
14	44,44	-	3H-27	3H-26	44,5	-
17	48,81	-	3H-28		49,4	-
20	150,13	-	3H-30		150,9	-
CH						
3	79,31	3,16 (dd) ^a		3H-23; 3H-24	78,7	3,43 (dd; 11,2; 4,0)
5	55,89	0,69 (d, 1.5)		3H-23; 3H-24; 3H-25	56,7	0,87 (s)
6	69,05	4,53 (s)			67,8	4,75 (s)
9	50,89	1,32		3H-25; 3H-26	51,4	1,4
13	36,91	1,74		3H-27	37,1	1,86
16	77,22	3,59 (dd) ^a		3H-28	76,3	3,88 (dd, 11,3; 4,8)
18	48,81	1,40		3H-28	48,4	1,52
19	48,03	2,51 (m)		2H-29; 3H-30	48,3	2,66 (td, 9,9; 3,9)
CH₂						
1	40,96	1,68, 0,90		3H-5	41,5	1,73; 1,00
2	27,76	1,68			28,9	2,15; 1,73
7	42,30	1,68		3H-26	42,6	1,9; 1,6
11	21,21	1,50; 1,32			21,6	1,5
12	25,13	1,78			25,7	1,80; 1,13
15	37,20	1,70; 1,30			37,7	1,94; 1,52
21	30,13	2,00; 1,39			30,5	1,98; 1,42
22	37,90	1,70; 1,30		3H-28	38,5	1,84; 1,45
29	110,04	4,72 (s), 4,61 (s)		3H-30	109,9	4,92 (s); 4,75 (s)
CH₃						
23	27,79	1,05 (s)		3H-24	27,9	1,37 (s)
24	17,08	1,15 (s)		3H-23	17,3	1,68 (s)
25	17,89	1,20 (s)			17,9	1,50 (s)
26	17,08	1,36 (s)			16,8	1,65 (s)
27	16,69	0,96 (s)			16,7	1,08 (s)
28	11,85	0,80 (s)			12,0	1,07 (s)
30	19,59	1,68		2H-29	19,4	1,77 (s)

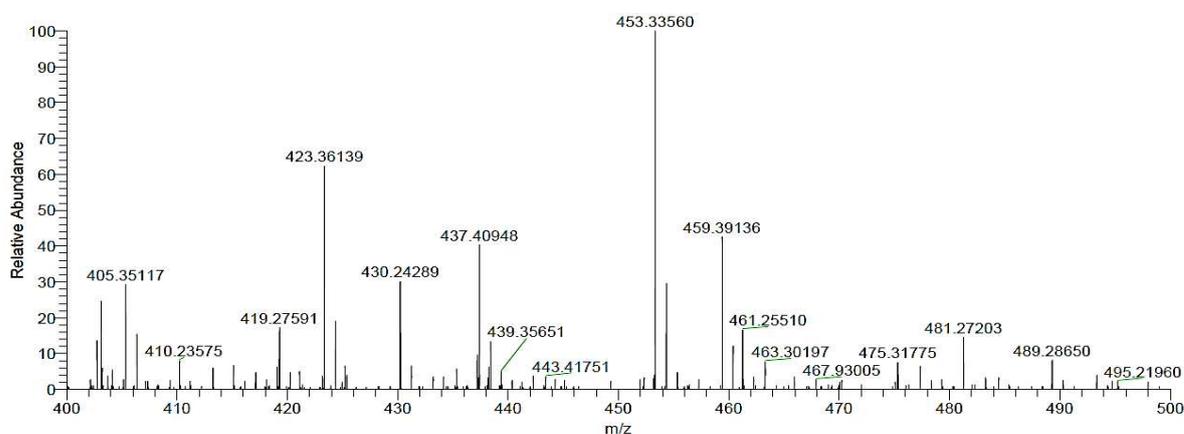
Fonte: O autor, 2024.

5.2 Determinação estrutural dos derivados semissintéticos de 4

5.2.1 Caracterização estrutural do derivado 25

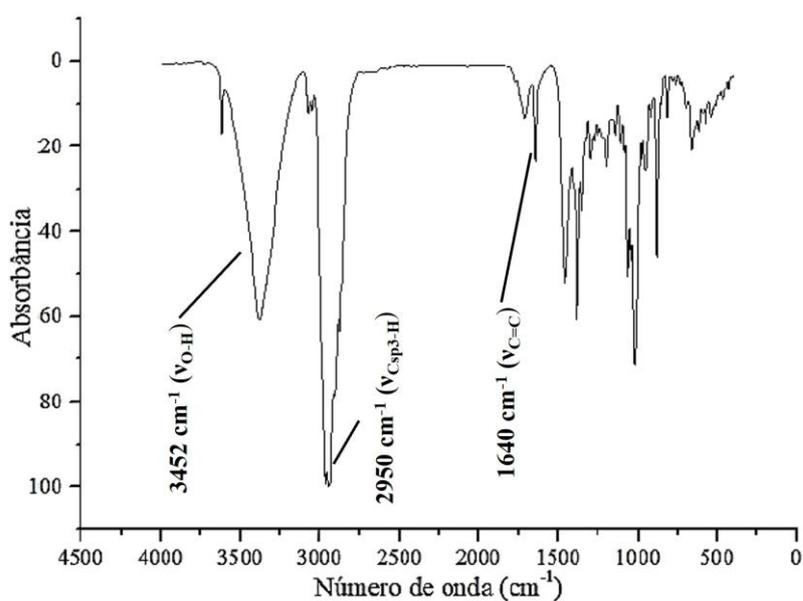
O derivado **25**, um sólido branco cristalino, apresentou ponto de fusão entre 104-105 °C. O espectro de massa de **25** (Figura 52) exibiu o pico de aduto em m/z 453,25560 [$M+Na$]⁺ (calculado m/z 453,23266), confirmando a fórmula $C_{30}H_{48}O_2$. A Figura 53, exibe o espectro de infravermelho do derivado **25**, que apresenta as bandas 3452 cm^{-1} (ν_{O-H}), 3071 cm^{-1} ($\nu_{C_{sp2}-H}$), 2950 cm^{-1} ($\nu_{C_{sp3}-H}$) e 1640 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$) de ligação dupla carbono-carbono.

Figura 52 - Espectro de massa de alta resolução de **25**.



Fonte: O autor, 2024.

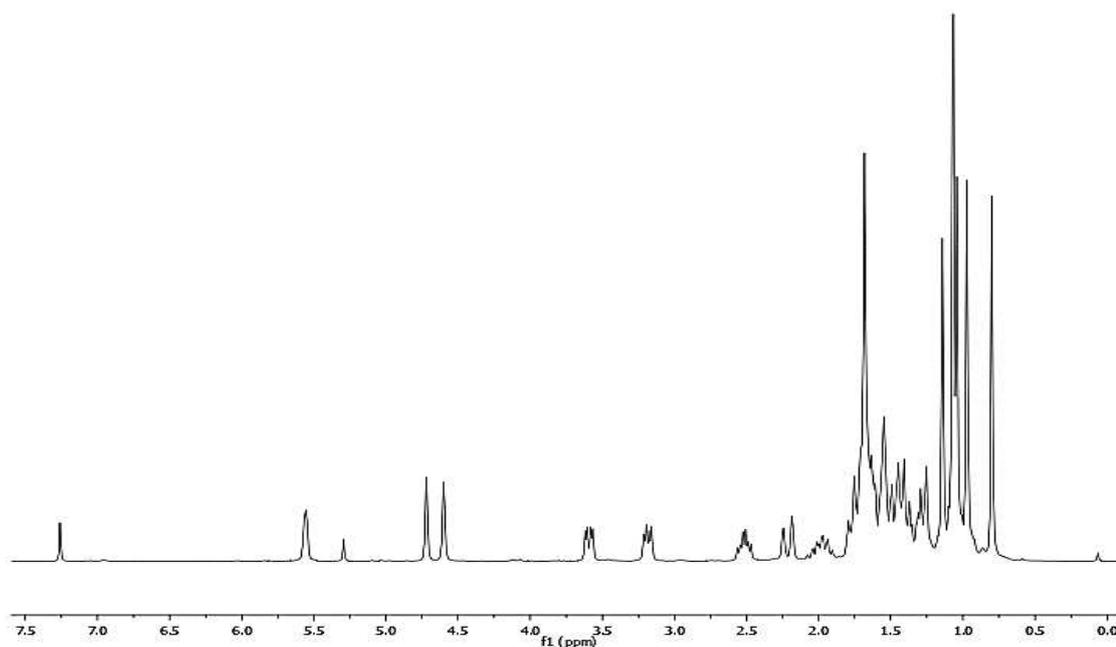
Figura 53 - Espectro de infravermelho de **25**.



Fonte: O autor, 2024.

No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) de **25** (Figura 54) verificou-se a ausência do sinal $\delta_{\text{H}} 0,88$ (H-5) e o deslocamento do sinal em $\delta_{\text{H}} 4,51$ (H-6) presente em **4** para $\delta_{\text{H}} 5,55$ (s), característico de hidrogênio ligado a carbono de ligação dupla. Isso sugere que a reação de eliminação tenha ocorrido no segundo anel da estrutura do triterpeno pentacíclico entre os carbonos C-5 e C-6.

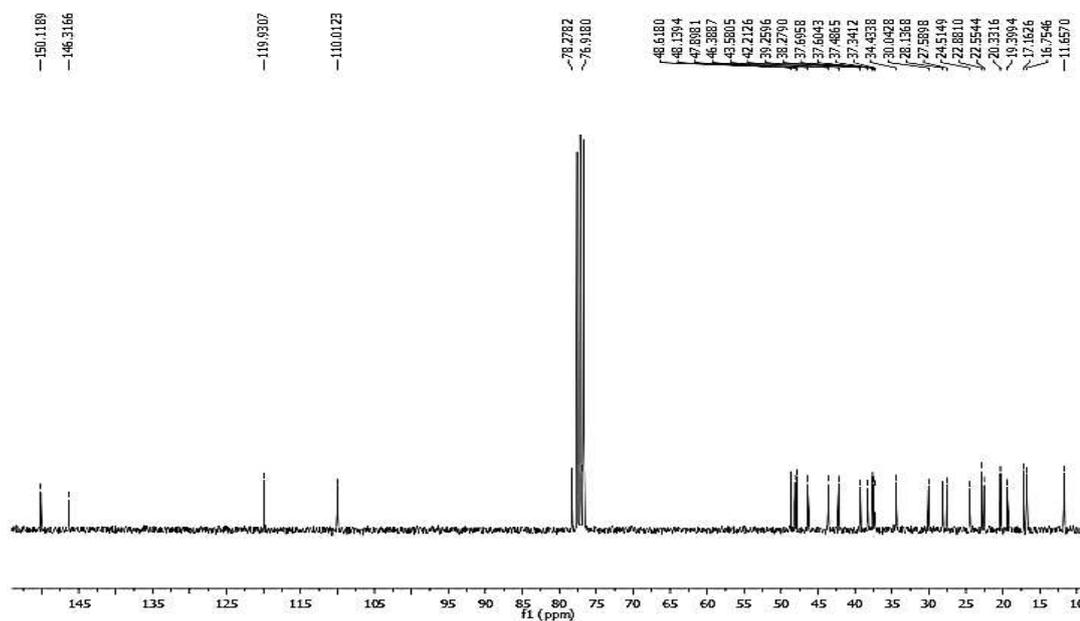
Figura 54 - Espectro de RMN ^1H de **25** ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$).



Fonte: O autor, 2024.

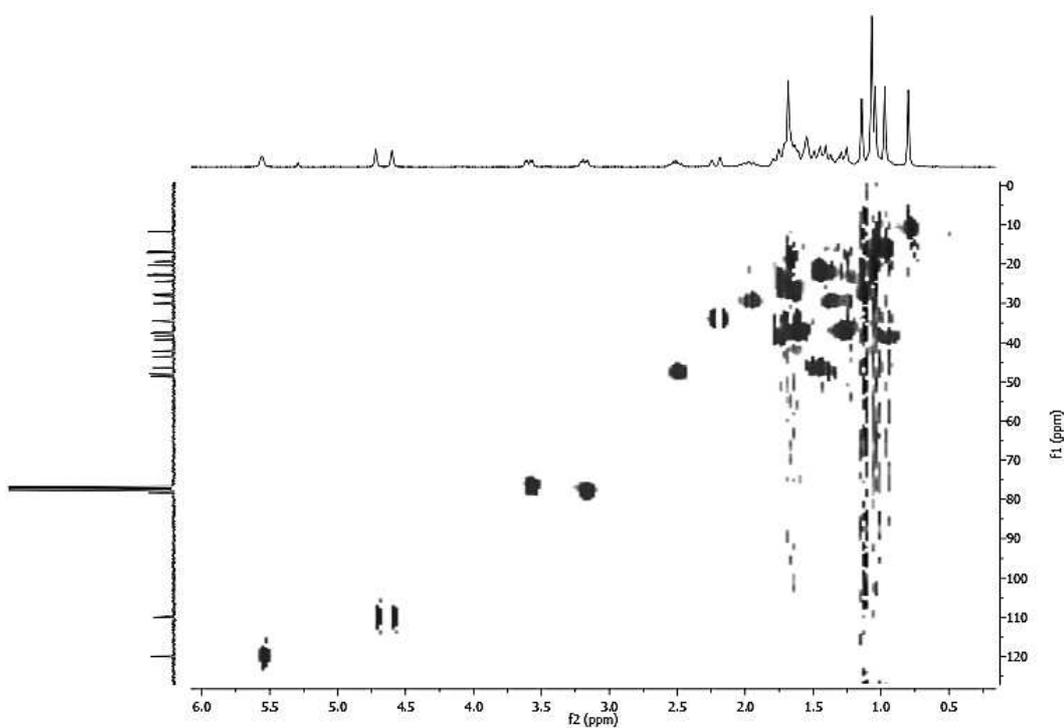
O espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$) de **25**, mostrado na Figura 55, confirmou a reação de eliminação regioseletiva, através da ausência dos sinais de carbonos sp^3 em $\delta_{\text{C}} 69,05$ (C-6) e $55,84$ (C-5) presentes em **4** e surgimento dos sinais em $\delta_{\text{C}} 119,9$ (C-6) e $146,3$ (C-5) relativos a carbonos sp^2 . Através da análise do espectro bidimensional de RMN ^1H - ^{13}C -HSQC (Figura 56) correlacionou-se o sinal de hidrogênio em $\delta_{\text{H}} 5,55$ com o carbono em $\delta_{\text{C}} 119,9$ (1J). Desta forma, pode-se concluir que a reação de eliminação (desidratação) foi regioseletiva e termodinamicamente dirigida, levando a formação do alceno mais substituído, conforme estrutura química mostrada na Figura 57.

Figura 55 - Espectro de RMN ^{13}C - BBD de **25** ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$).



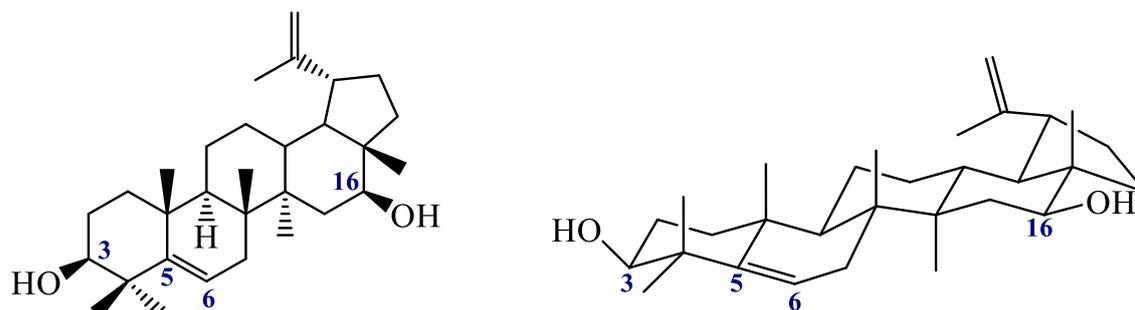
Fonte: O autor, 2024.

Figura 56 - Espectro de RMN 2D HSQC ^1H - ^{13}C de **25** (CDCl_3 , 300/75 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 57 - Estrutura química do derivado **25**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -di-hidroxilup-5(6),20(29)-dieno (25)** (CDCl_3 , 75 MHz): δ 11,66 (C-28); 16,75 (C-27); 17,16 (C-24); 19,39 (C-26); 20,33 (C-25); 22,55 (C-30); 22,88 (C-11); 24,51 (C-12); 27,59 (C-2); 28,14 (C-23); 30,04 (C-21); 34,43 (C-4); 37,34 (C-10); 37,49 (C-15); 37,60 (C-22); 37,69 (C-4); 38,28 (C-8); 39,26 (C-1); 42,21 (C-7); 43,58 (C-14); 46,39 (C-19); 47,89 (C-17); 48,14 (C-18); 48,62 (C-9); 76,92 (C-16); 78,28 (C-3); 110,01 (C-29); 119,93 (C-6); 146,32 (C-5); 150,12 (C-20).

Dados de RMN ^1H **3 β ,16 β -di-hidroxilup-5(6),20(29)-dieno (25)** (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0,79 (3H, s, H-28); 0,97 (3H, s, H-27); 1,04 (3H, s, H-23); 1,14 (3H, s, H-24); 1,68 (3H, s, H-30); 3,59 (1H, dd, $J = 11$ e 4 Hz, H-16); 3,19 (1H, dd, $J = 11$ e 4 Hz, H-3); 4,60 (1H, s, H-29); 4,72 (1H, s, H-29); 5,55 (1H, s, H-6).

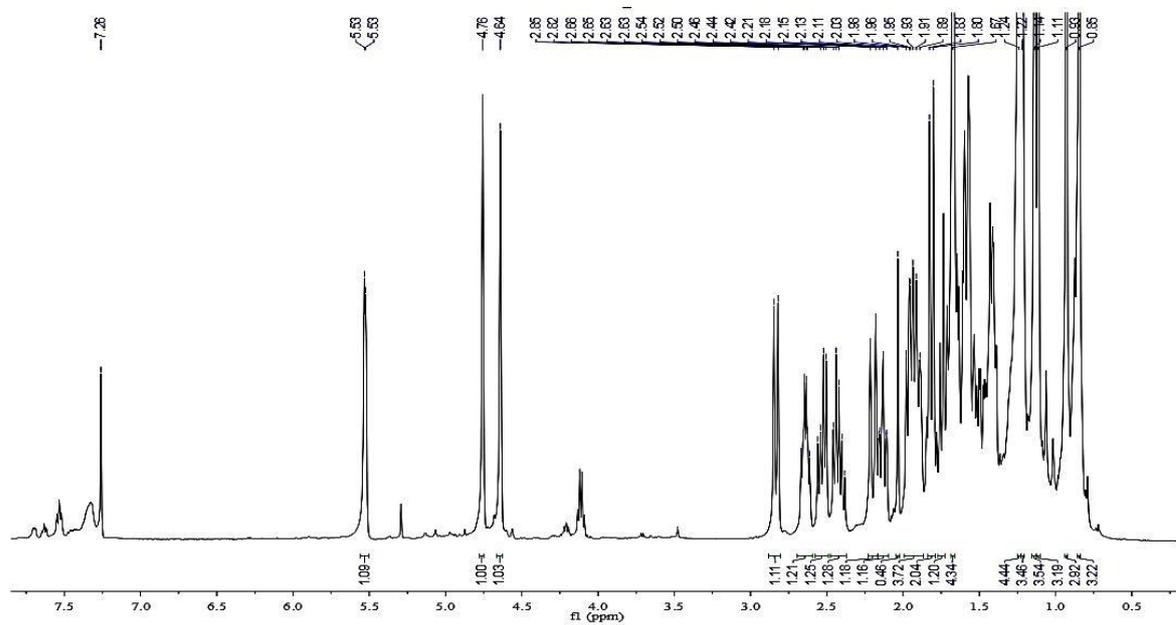
5.2.2 Caracterização estrutural do derivado **34**

O derivado **34** apresentou-se como um sólido branco cristalino. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **34** (Figura 58) foi verificada a ausência dos sinais em δ_{H} 3,19 (H-3) e 3,59 (H-16), referentes aos hidrogênios ligados a carbonos oxigenados presentes no derivado **25**. Além disso, a ausência do sinal em δ_{H} 4,53 (H-6) e a presença do duplete em δ_{H} 5,53 (H-6) sugerem a presença de ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6 ou C-6 e C-7.

No espectro de RMN ^{13}C BB-*decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) (Figura 59) de **34** observou-se a presença dos sinais em δ_{C} 215,39 e 217,02 referentes a carbonilas de cetona, a ausência dos sinais em δ_{C} 79,24 (C-3), 68,99 (C-6) e 77,36 (C-16) relativos a carbonos sp^3 oxigenados, bem como a presença dos sinais em δ_{C} 118,92 (C-6), 147,53 (C-5), 110,85 (C-29) e 148,88 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . O deslocamento do sinal em δ_{C} 55,89 ppm (C-5) para 147,53 (C-5) confirma a formação da ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6 e a

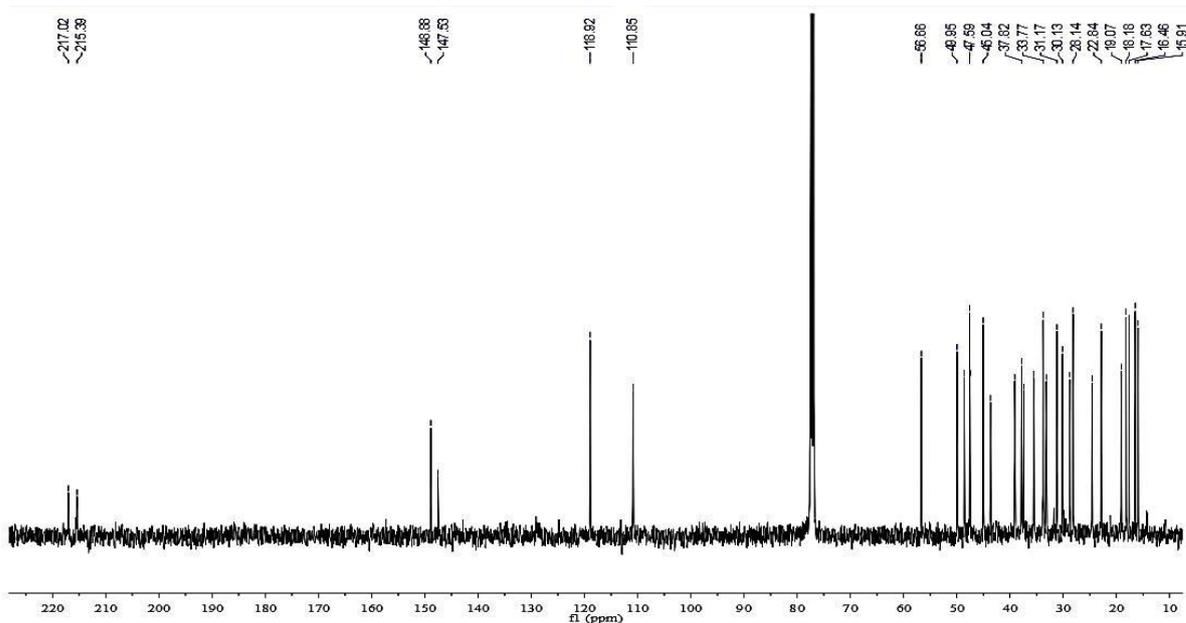
presença dos sinais de carbonilas cetônicas indicam a oxidação nos carbonos C-6 e C-16. A estrutura química de **34** é mostrada na Figura 60.

Figura 58 - Espectro de RMN ^1H de **34** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).



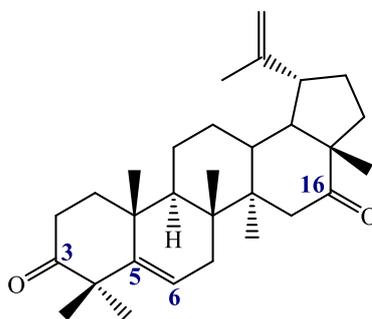
Fonte: o autor, 2024.

Figura 59 - Espectro de RMN ^{13}C de **34** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 60 - Estrutura química do derivado **34**.



Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3β,16β-di-oxolup-5(6),20(29)-dieno (34)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 15,91 (C-28); 16,46 (C-27); 17,63 (C-24); 18,18 (C-26); 19,07 (C-30); 22,84 (C-11); 24,57 (C-12); 28,14 (C-23); 37,41 (C-10); 37,82 (C-23); 39,09 (C-4); 43,65 (C-19); 47,49 (C-17); 47,59 (C-9); 49,95 (C-18); 110,85 (C-29); 118,92 (C-6); 147,53 (C-5); 148,88 (C-20); 215,39 (C-16); 217,02 (C-3).

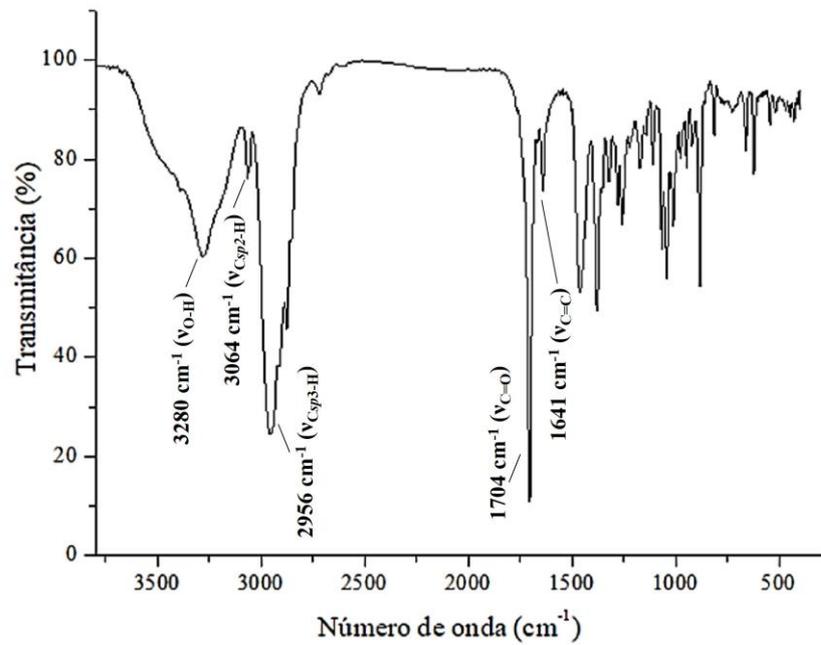
RMN ^1H de **3β,16β-di-oxolup-5(6),20(29)-dieno (34)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,85 (3H, s, H-28); 0,93 (3H, s, H-27); 1,11 (3H, s, H-23); 1,14 (3H, s, H-24); 1,22 (3H, s, H-25); 1,24 (3H, s, H-26); 1,67 (3H, s, H-30); 4,64 (1H, s, H-29); 4,76 (1H, s, H-29); 5,53 (1H, d, $J = 3,61$ Hz, H-6).

5.2.3 Caracterização estrutural do derivado 35

O derivado **35** apresentou-se como um sólido branco amorfo. O espectro de infravermelho deste derivado (Figura 61) exibiu bandas características em 3280 cm^{-1} ($\nu_{\text{O-H}}$), 3064 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}_{sp^2}\text{-H}}$), 2956 e 2875 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}_{sp^3}\text{-H}}$), 1704 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) de cetona, 1639 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) de ligação dupla carbono-carbono e 1108 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$).

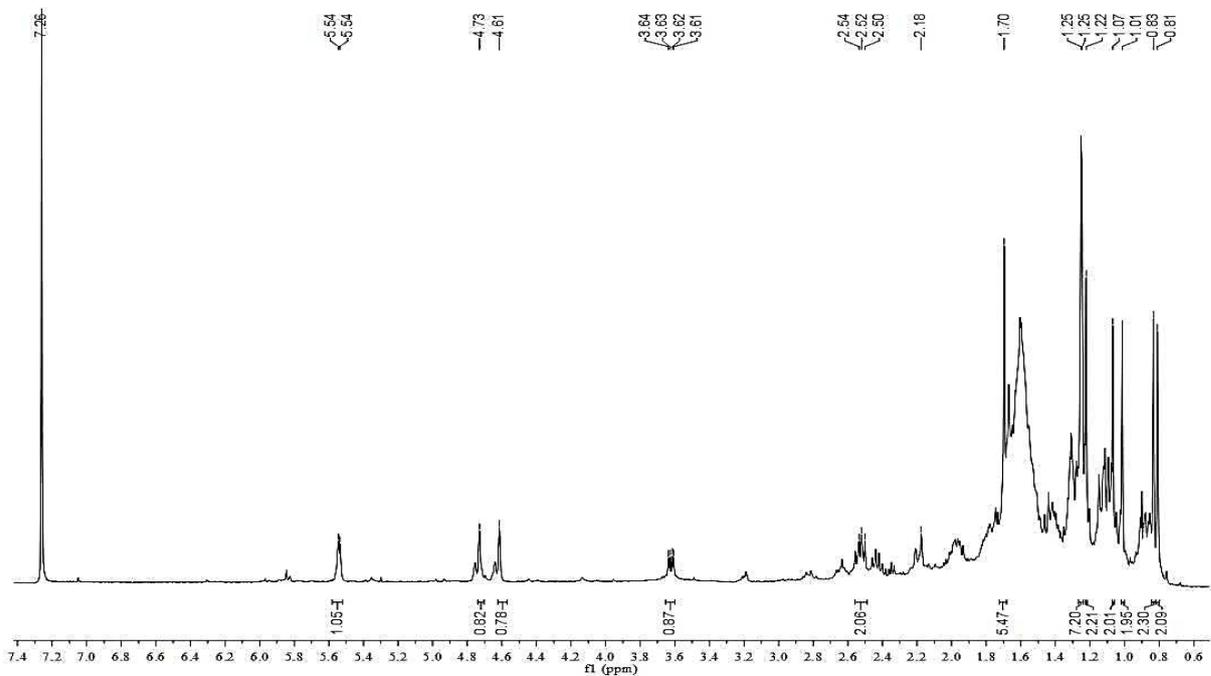
No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **35** (Figura 62), observou-se a presença do sinal em δ_{H} 3,62 (C-16) e a ausência do sinal em δ_{H} 3,16 (C-3), referentes a hidrogênios ligados a carbonos sp^3 oxigenados em **25**, o que sugere a oxidação em C-3. Além disso, observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 4,53 (H-6) para δ_{H} 5,55 (s), referente à ligação dupla entre C-5 e C-6 presente no derivado **25**. A estrutura química do derivado **35** é mostrada na Figura 63.

Figura 61 - Espectro de infravermelho do derivado **35**.



Fonte: o autor, 2024.

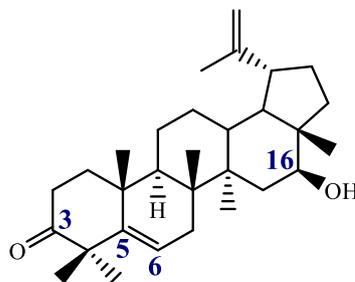
Figura 62 - Espectro de RMN ¹H de **35** (CDCl₃/500 MHz).



Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **16 β -hidroxi-3-oxolup-5(6),20(29)-dieno (35)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 1,70 (3H, s, H-30); 2,53 (1H, m, H-19); 3,62 (1H, dd, $J = 4,58$ e $11,47$ Hz, H-16); 4,61 (1H, s, H-29); 4,73 (1H, s, H-29); 5,54 (1H, s, H-6).

Figura 63 - Estrutura química do derivado **35**.

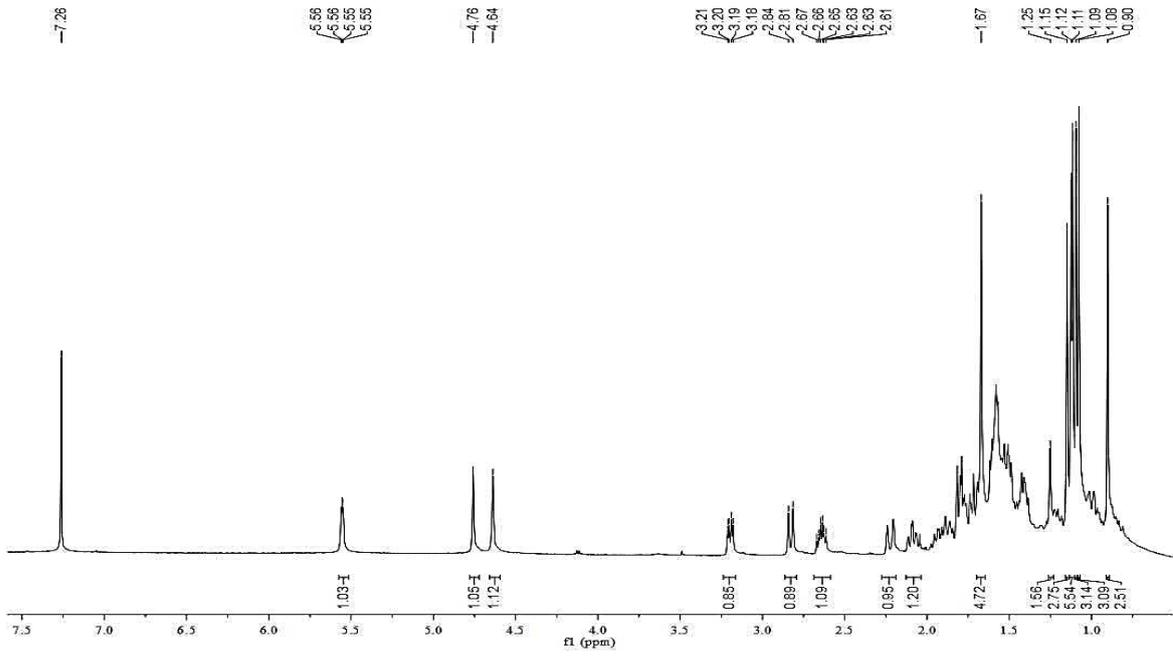


Fonte: o autor, 2024.

5.2.4 Caracterização estrutural do derivado **36**

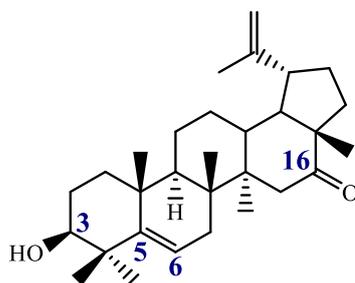
O derivado **36** apresentou-se como um sólido branco amorfo. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **36** (Figura 64), observou-se a presença do sinal em δ_{H} 3,19 (H-3) e a ausência do sinal em δ_{H} 3,59 (C-16), referentes a hidrogênios ligados a carbonos sp^3 oxigenados em **25**, o que sugere a oxidação em C-16. Além disso, observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 4,53 (H-6) para δ_{H} 5,55 (s), o que sugere a presença da ligação dupla entre C-5 e C-6. A estrutura química do derivado **36** é mostrada na Figura 65.

Figura 64 - Espectro de RMN ^1H de **36** ($\text{CDCl}_3/500$ MHz).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 65 - Estrutura química do derivado **36**.



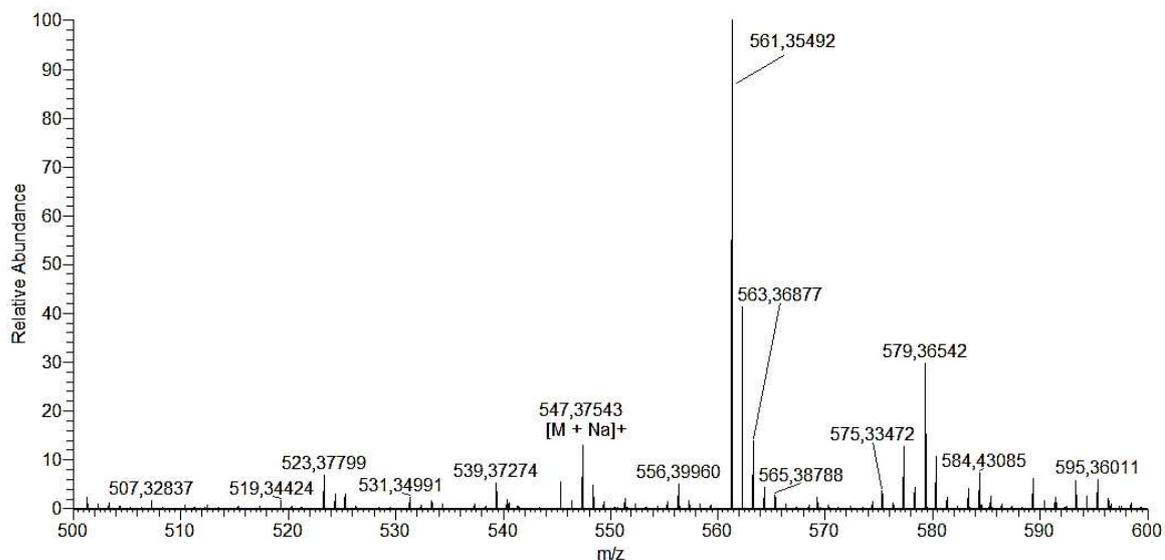
Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β -hidroxi-16-oxolup-5(6),20(29)-dieno (36)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 1,15 (3H, s, C-24); 1,67 (3H, s, H-30); 2,64 (1H, m, H-19); 3,19 (1H, dd, $J = 4,59$ e $11,62$ Hz, H-3); 4,64 (1H, s, H-29); 4,76 (1H, s, H-29).

5.2.5 Caracterização estrutural do derivado 37

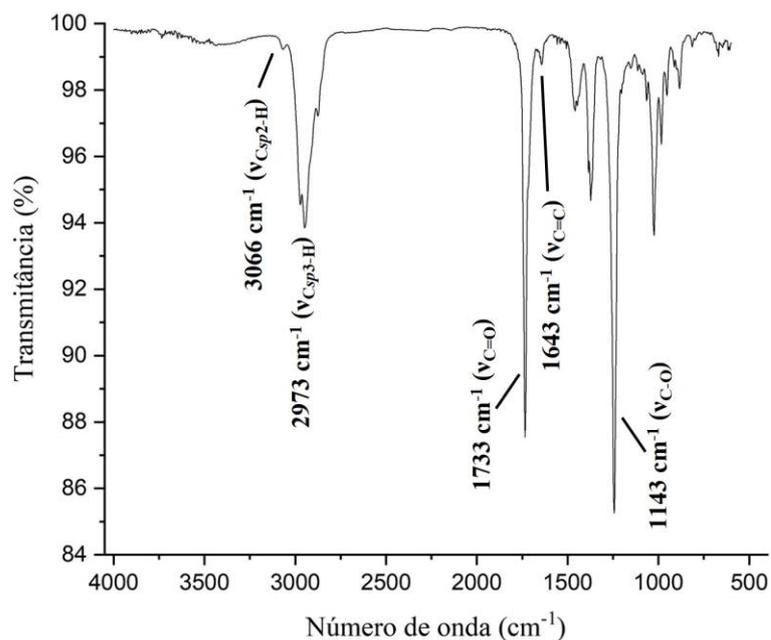
O derivado **37** apresentou-se como um sólido branco. O espectro de massa de **37** (Figura 66) exibe um pico de íon de aduto em m/z 547,37543 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado m/z 547,37627), confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_4$. A Figura 67 apresenta o espectro de infravermelho de **37**, que exibe as bandas 3066 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}_{sp2}\text{-H}}$), 2973 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}_{sp3}\text{-H}}$), 1733 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) de éster, 1643 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) de ligação dupla carbono-carbono e 1243 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$).

Figura 66 - Espectro de massa de alta resolução de **37**.



Fonte: o autor, 2024.

Figura 67 - Espectro de infravermelho de **37**.

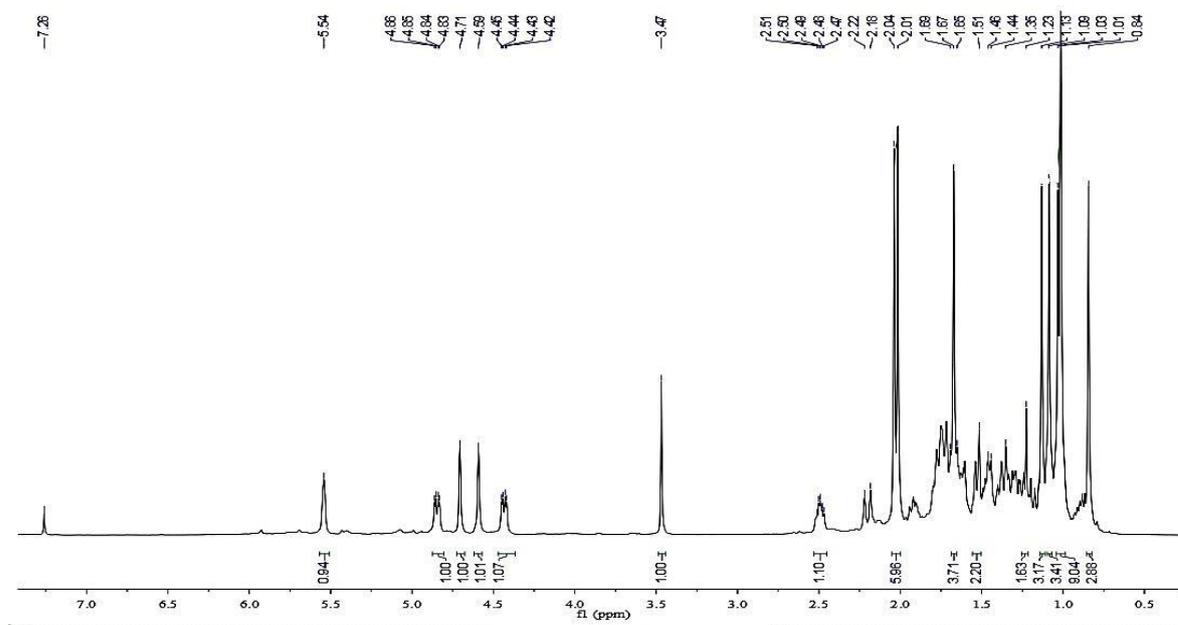


Fonte: o autor, 2024.

No espectro de RMN ¹H (CDCl₃/500 MHz) de **37** (Figura 68) observou-se o deslocamento dos sinais em δ_H 3,19 (H-3) e 3,59 (H-16) em **25** para δ_H 4,44 (H-3) e 4,85 (H-16) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico dos grupos acila, sugerindo a diacilação do material. A ausência do sinal em δ_H 4,51 (H-6) de **4** e a presença do singlete em δ_H 5,54 (H-6) no derivado **37** sugerem a presença da ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6 ou C-6

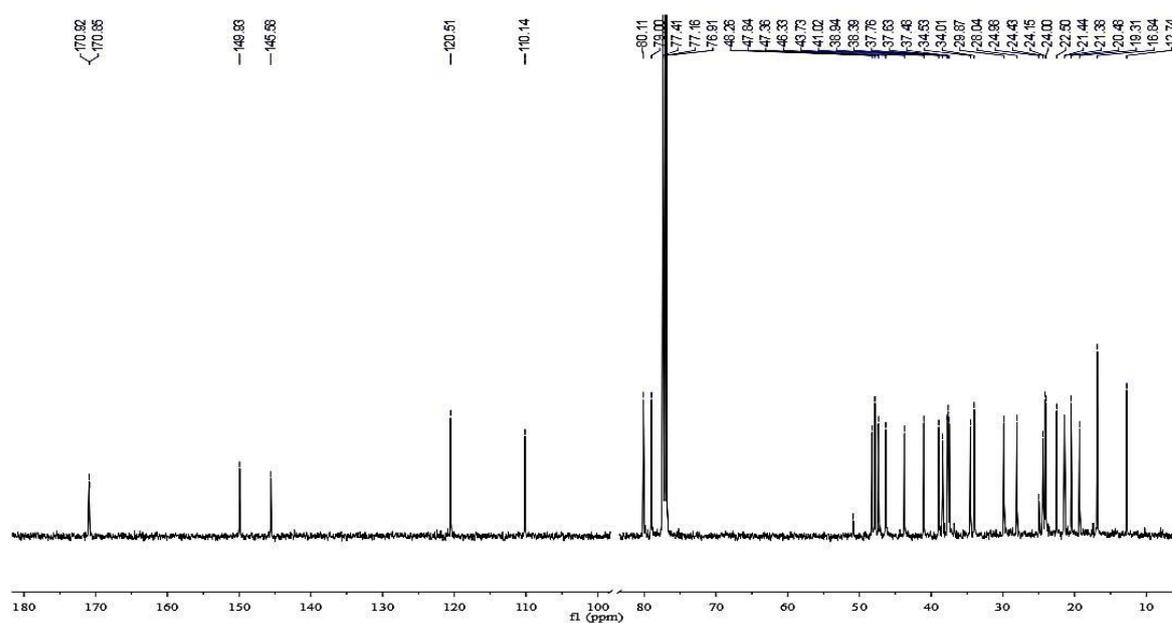
e C-7. No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$) de **37** (Figura 69), foi possível observar a presença de dois sinais referentes às duas carbonilas de éster em δ_{C} 170,92 e 170,85 e os sinais em δ_{C} 120,51 (C-6), 145,58 (C-5), 110,14 (C-29) e 149,93 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . O deslocamento do sinal em δ_{C} 55,89 ppm (C-5) no produto natural para δ_{C} 145,68 (C-5) no derivado confirma a formação da ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6. A Figura 70 apresenta a estrutura química do derivado **37**.

Figura 68 - Espectro de RMN ^1H de **37** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).



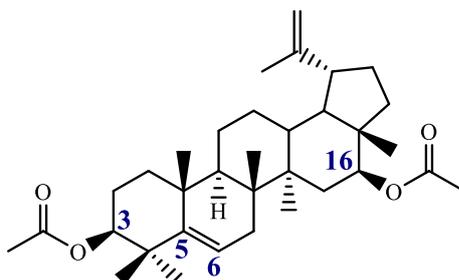
Fonte: o autor, 2024.

Figura 69 - Espectro de RMN ^{13}C de **37** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 70 - Estrutura química do derivado **37**.



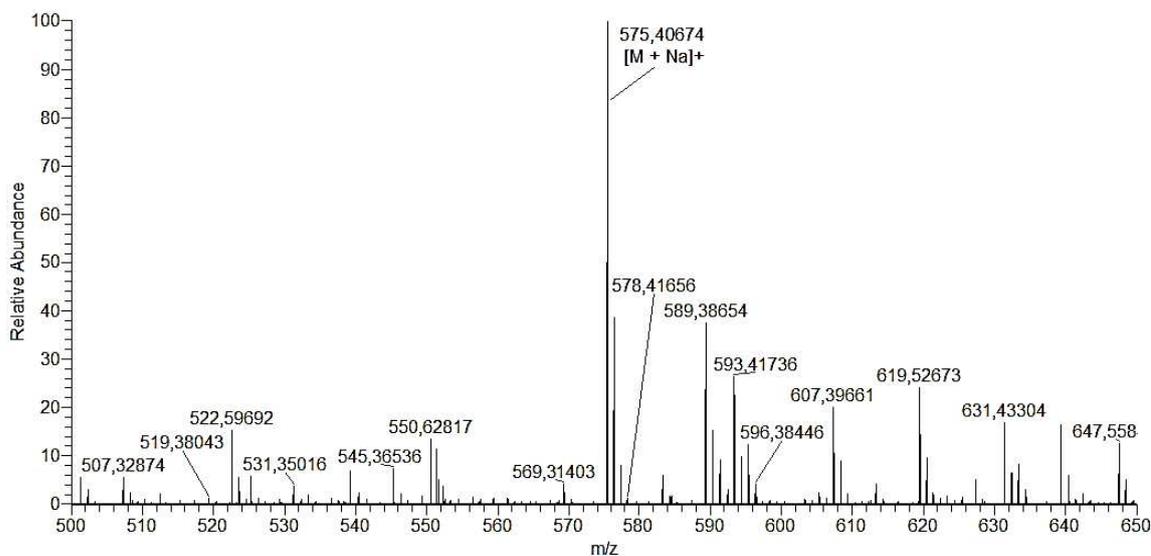
Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -di-acetiloxilup-5(6),20(29)-dieno (37)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 12,74 (C-28); 19,31 (C-30); 22,50 (C-11); 24,43 (C-12); 28,04 (C-23); 29,87 (C-21); 37,48 (C-10); 37,63 (C-22); 37,76 (C-13); 38,39 (C-4); 38,94 (C-1); 41,02 (C-8); 43,73 (C-14); 46,33 (C-19); 47,36 (C-17); 47,84 (C-18); 48,26 (C-9); 79,00 (C-16); 80,11 (C-3); 110,14 (C-29); 120,51 (C-6); 145,58 (C-5); 149,93 (C-10); 16,84; 170,85; 170,92 (acetila).

Dados de RMN ^1H de **3 β ,16 β -di-acetiloxilup-5(6),20(29)-dieno (37)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 2,01 (3H, s, acetil); 2,04 (3H, s, acetil); 2,50 (1H, m, H-19); 4,44 (1H, dd, $J = 4,06$ e $11,94$ Hz, H-3); 4,59 (1H, s, H-29); 4,72 (1H, s, H-29); 4,85 (1H, dd, $J = 11,80$ Hz, H-16); 5,54 (1H, s, H-6).

5.2.6 Caracterização estrutural do derivado 38

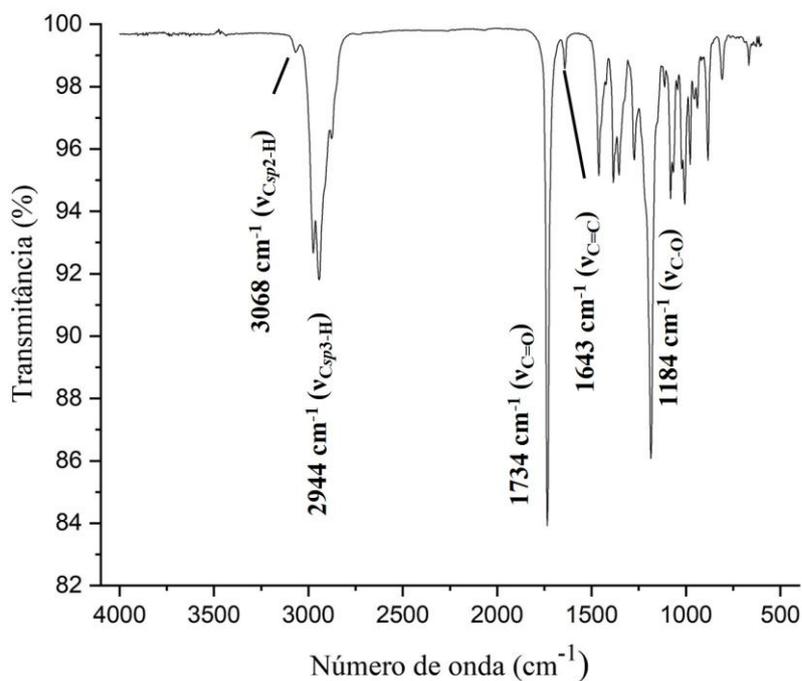
O derivado **38** apresentou-se como um sólido branco. O espectro de massa de **38** (Figura 71) exibe um pico de aduto em m/z 575,40674 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado m/z 575,40763), confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{O}_4$. A Figura 72 apresenta o espectro de infravermelho de **38**, que exibe as bandas 3068 cm^{-1} ($\nu_{\text{Csp}2-\text{H}}$), 2944 cm^{-1} ($\nu_{\text{Csp}3-\text{H}}$), 1734 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) de éster, 1643 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) de ligação dupla carbono-carbono e 1184 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$).

Figura 71 - Espectro de massa de alta resolução de **38**.



Fonte: o autor, 2024.

Figura 72 - Espectro de infravermelho de **38**.

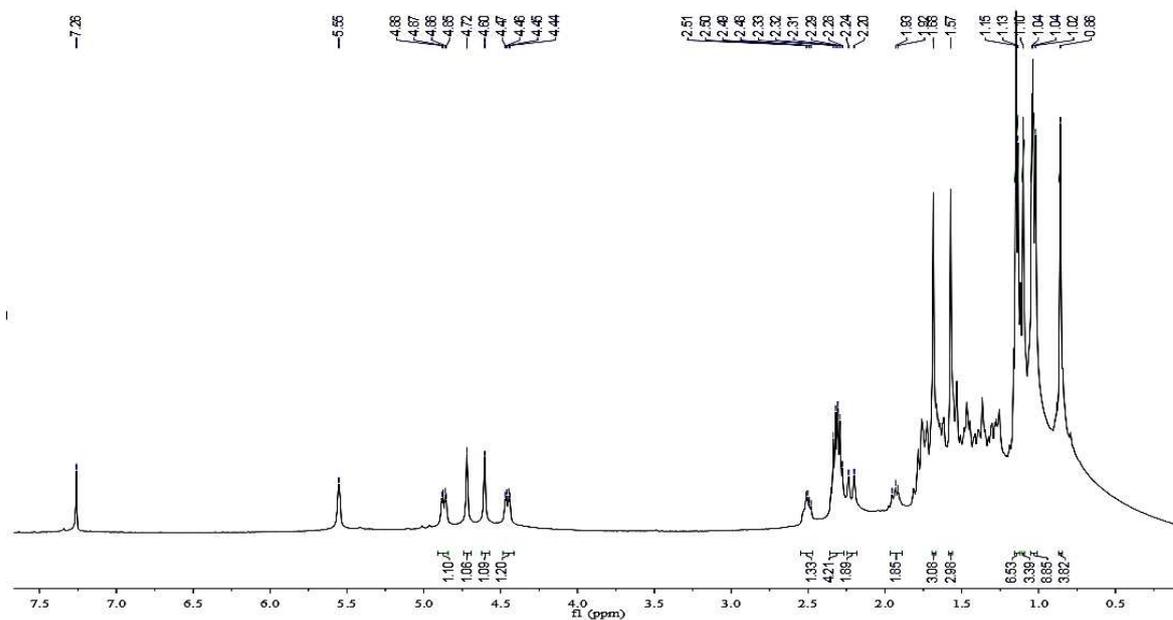


Fonte: o autor, 2024.

No espectro de RMN 1H ($CDCl_3/500$ MHz) de **38** (Figura 73) observou-se o deslocamento dos sinais em δ_H 3,19 (H-3) e 3,59 (H-16) em **25** para δ_H 4,46 (H-3) e 4,87 (H-16) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico dos grupos acila, sugerindo a diacilação do material. A ausência do sinal em δ_H 4,51 (H-6) de **4** e a presença do singlete em δ_H 5,55 (H-6) no espectro do derivado **38** sugerem a presença da ligação dupla entre os carbonos C-5

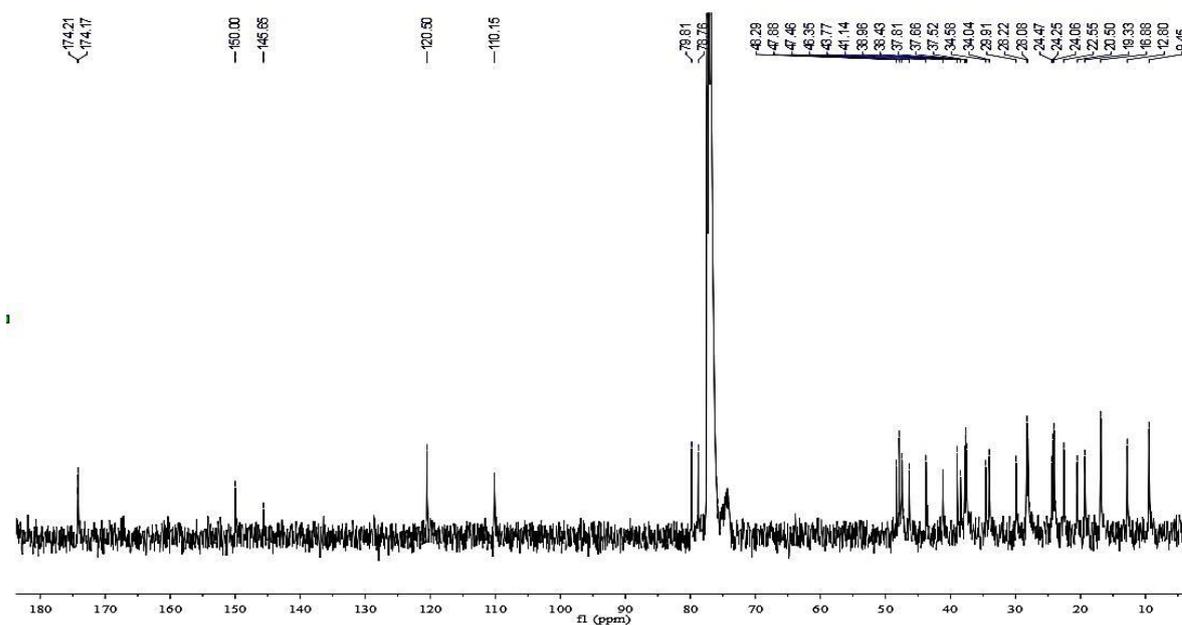
e C-6 ou C-6 e C-7. No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$) de **38** (Figura 74) foi possível observar a presença de dois sinais referentes às duas carbonilas de éster em δ_{C} 174,21 e 174,17, bem como os sinais em δ_{C} 120,50 (C-6), 145,65 (C-5), 110,15 (C-29) e 150,00 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . O deslocamento do sinal em δ_{C} 55,89 ppm no produto natural (C-5) para δ_{C} 145,65 (C-5) confirma a formação da ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6. A Figura 75 apresenta a estrutura química do derivado **38**.

Figura 73 - Espectro de RMN ^1H de **38** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).

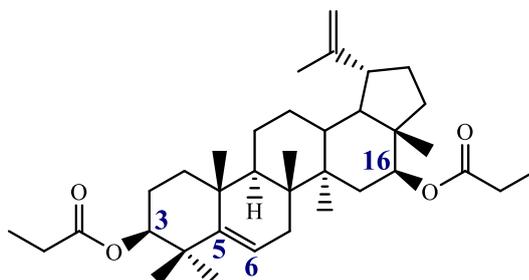


Fonte: o autor, 2024.

Figura 74 - Espectro de RMN ^{13}C -BBD de **38** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 75 - Estrutura química do derivado **38**.

Fonte: o autor, 2024

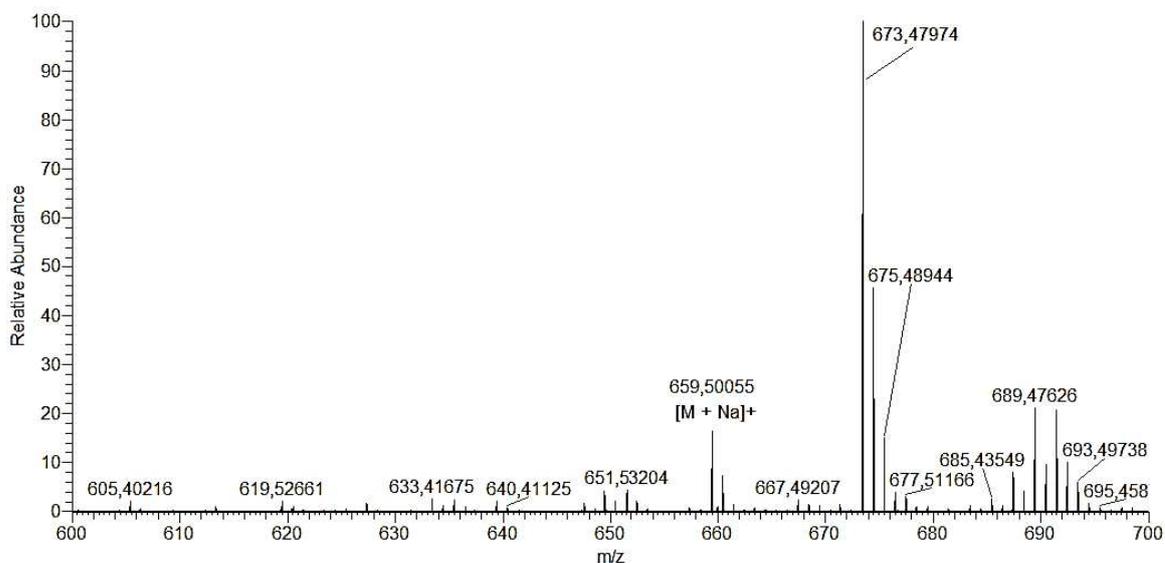
Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -di-propioniloxilup-5(6),20(29)-dieno (38)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 19,33 (C-30); 22,55 (C-11); 24,47 (C-12); 28,08 (C-23); 28,22 (C-2); 29,91 (C-21); 37,52 (C-10); 37,66 (C-22); 37,81 (C-13); 38,43 (C-4); 38,96 (C-1); 41,14 (C-8); 43,77 (C-14); 46,35 (C-19); 47,46 (C-17); 47,88 (C-18); 48,29 (C-9); 78,76 (C-16); 79,81 (C-3); 110,15 (C-29); 120,50 (C-6); 145,65 (C-5); 150,00 (C-10); 9,45; 174,17; 174,21 (propila).

Dados de RMN ^1H de **3 β ,16 β -di-propioniloxilup-5(6),20(29)-dieno (38)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 1,15 (3H, s, H-24); 1,68 (3H, s, H-30); 2,50 (1H, m, H-19); 4,46 (1H, dd, $J = 4,26$ e $11,85$ Hz); 4,60 (1H, s, H-29); 4,72 (1H, s, H-29); 4,87 (1H, dd, $J = 4,36$ e $11,60$ Hz, H-16); 5,55 (1H, s, H-6).

5.2.7 Caracterização estrutural do derivado 39

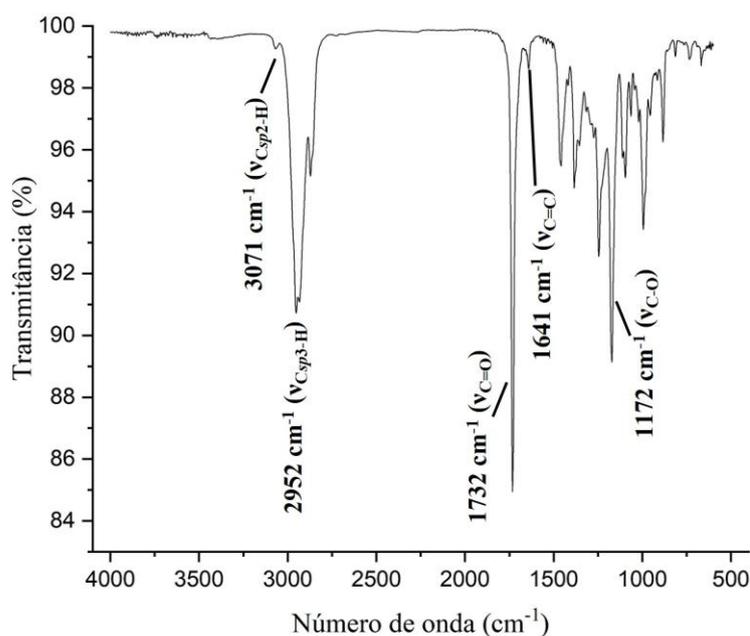
O derivado **39** apresentou-se como uma resina incolor. O espectro de massa de **39** (Figura 76) exibe um pico de aduto em m/z 659,50055 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado m/z 659,50153), confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{42}\text{H}_{68}\text{O}_4$. A Figura 77 apresenta o espectro de infravermelho de **39**, que exibe as bandas 3071 cm^{-1} ($\nu_{\text{Csp}2-\text{H}}$), 2952 cm^{-1} ($\nu_{\text{Csp}3-\text{H}}$), 1732 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) de éster, 1641 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$) de ligação dupla carbono-carbono e 1172 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}-\text{O}}$).

Figura 76 - Espectro de massa de alta resolução de **39**.



Fonte: o autor, 2024.

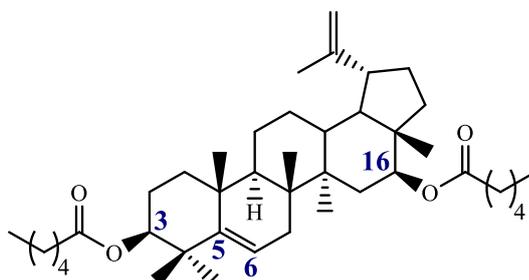
Figura 77 - Espectro de infravermelho de **39**.



Fonte: o autor, 2024.

No espectro de RMN ¹H (CDCl₃/500 MHz) de **39** (Figura 78) observou-se o deslocamento dos sinais em δ_{H} 3,19 (H-3) e 3,59 (H-16) em **25** para δ_{H} 4,45 (H-3) e 4,87 (H-16) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico dos grupos acila, sugerindo a diacilação do material. A ausência do sinal em δ_{H} 4,51 (H-6) de **4** e a presença do singlete em δ_{H} 5,55 (H-6) de **39** sugerem a presença da ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6 ou C-6 e C-7. No espectro de RMN ¹³C *BB-decoupled* (BBD) (CDCl₃/125 MHz) de **39** (Figura 79), foi

Figura 80 - Estrutura química do derivado **39**.



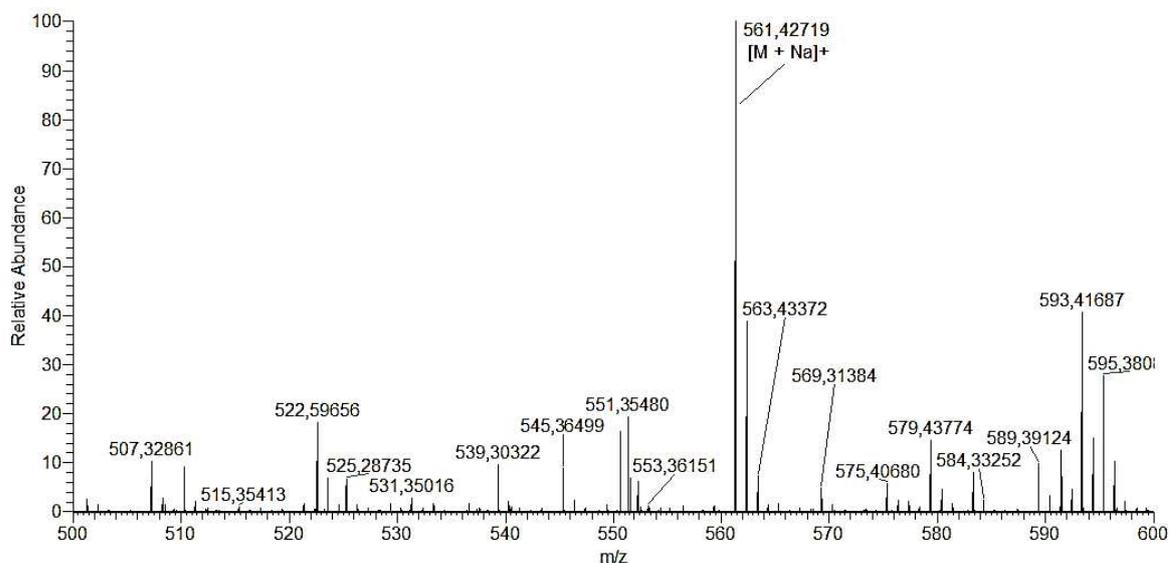
Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -hexanoiloxilup-5(6),20(29)-dieno (39)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 12,85 (C-27); 19,33 (C-30); 25,01 (C-12); 28,10 (C-23); 29,93 (C-21); 37,53 (C-10); 37,71 (C-22); 37,83 (C-13); 38,44 (C-4); 38,98 (C-1); 41,10 (C-8); 43,78 (C-14); 46,38 (C-19); 47,44 (C-17); 47,90 (C-18); 48,32 (C-9); 78,71 (C-16); 79,79 (C-3); 110,15 (C-29); 120,51 (C-6); 145,68 (C-5); 150,01 (C-10); 14,02; 173,57 (hexanoíla).

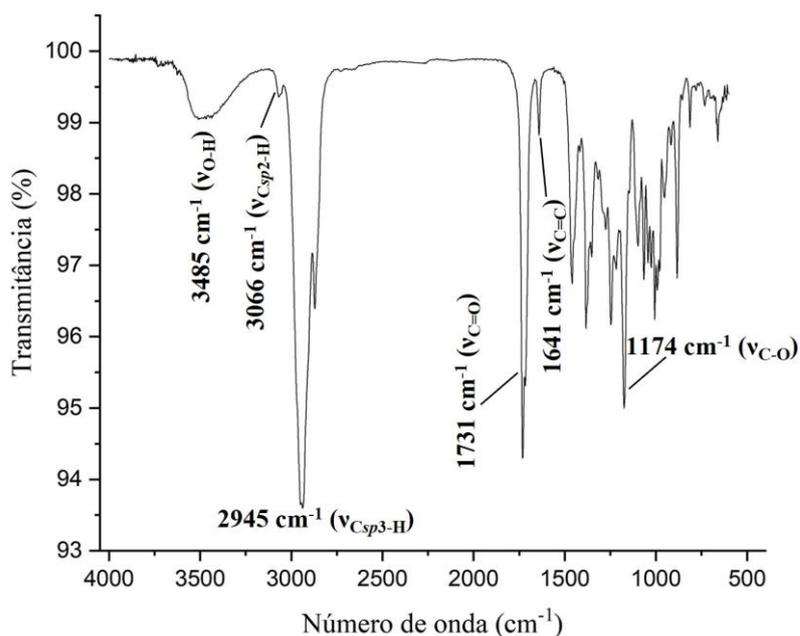
Dados de RMN ^1H de **3 β ,16 β -di-hexanoiloxilup-5(6),20(29)-dieno (39)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,86 (3H, s, H-28); 0,90 (3H, s, H-27); 1,15 (3H, s, H-24); 1,26 (3H, s, H-25); 1,31 (3H, s, H-26); 1,69 (3H, s, H-30); 2,50 (1H, m, H-19); 4,45 (1H, dd, $J = 4,39$ e $11,80$ Hz, H-3); 4,60 (1H, s, H-29); 4,72 (1H, s, H-29); 4,87 (1H, dd, $J = 4,15$ e $11,67$ Hz); 5,55 (1H, s, H-6).

5.2.8 Caracterização estrutural do derivado 40

O derivado **40** apresentou-se como uma resina amarela. O espectro de massa de **40** (Figura 81) exibe um pico de aduto em m/z 561,42719 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado m/z 561,42837), confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{O}_3$. A Figura 82 apresenta o espectro de infravermelho de **40**, que exibe as bandas 3485 ($\nu_{\text{O-H}}$) de álcool, 3066 cm^{-1} ($\nu_{\text{Csp}^2\text{-H}}$), 2945 cm^{-1} ($\nu_{\text{Csp}^3\text{-H}}$), 1731 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) de éster, 1641 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) de ligação dupla carbono-carbono e 1174 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$).

Figura 81 - Espectro de massa de alta resolução de **40**.

Fonte: o autor, 2024.

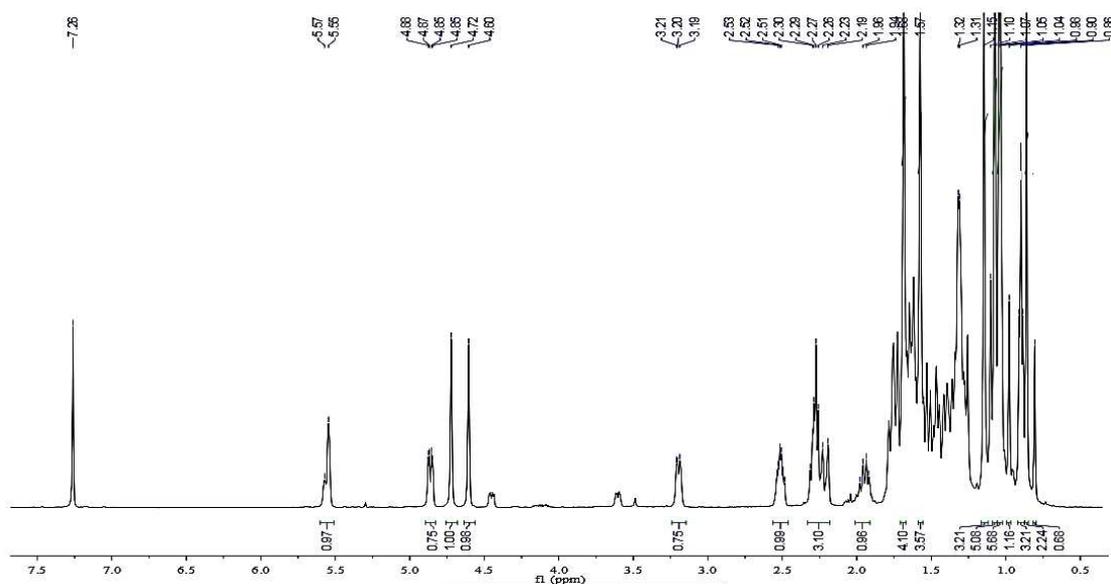
Figura 82 - Espectro de infravermelho de **40**.

Fonte: o autor, 2024.

No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$) de **40** (Figura 83) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,59 (H-16) de **4** para δ_{H} 4,86 (H-16) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico dos grupos acila, e a presença do sinal em δ_{H} 3,20 (H-3), sugerindo a monoacilação do material em C-16. A ausência do sinal em δ_{H} 4,51 (H-6) do produto natural e a presença do singlete em δ_{H} 5,55 (H-6) no derivado **40** sugerem a formação da ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6 ou C-6 e C-7.

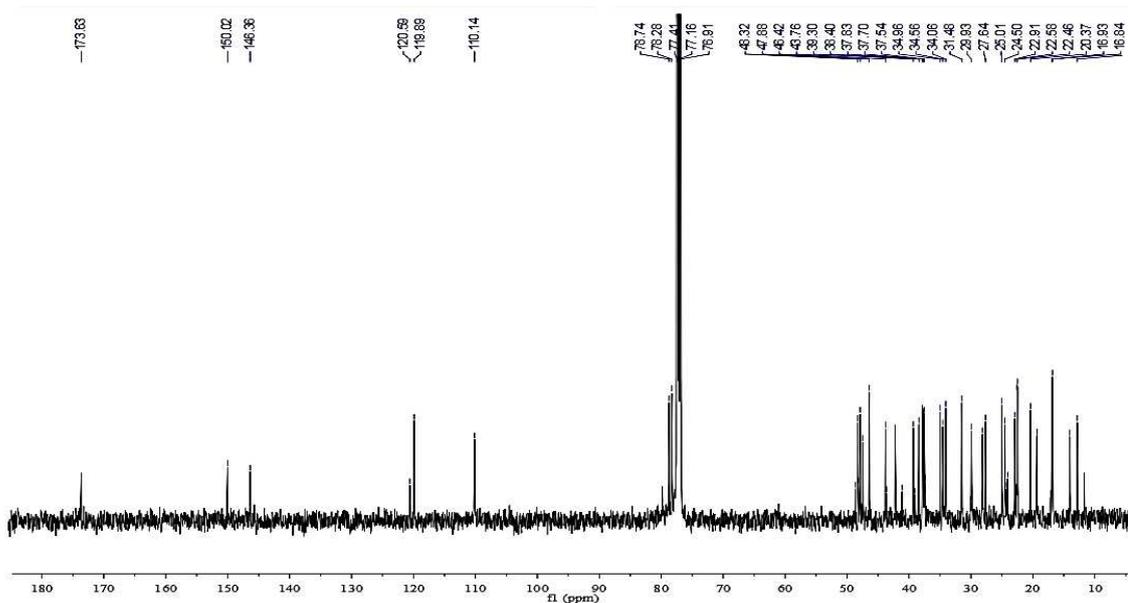
No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$) de **40** (Figura 84), foi possível observar a presença de apenas um sinal referente à carbonila de éster em δ_{C} 173,63 e os sinais em δ_{C} 119,89 (C-6), 146,36 (C-5), 110,14 (C-29) e 150,02 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . O deslocamento do sinal em δ_{C} 55,89 ppm (C-5) em **4** para 146,36 (C-5) no produto **40** confirma a ligação dupla formada entre os carbonos C-5 e C-6. A Figura 85 apresenta a estrutura química do derivado **40**.

Figura 83 - Espectro de RMN ^1H de **40** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).



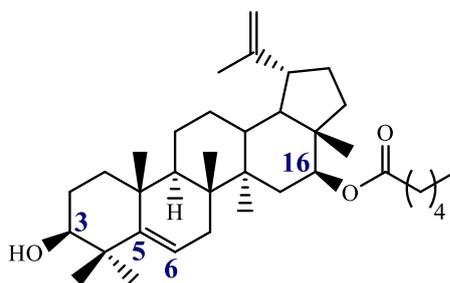
Fonte: o autor, 2024.

Figura 84 - Espectro de RMN ^{13}C -BBD de **40** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 85 - Estrutura química do derivado **40**.



Fonte: o autor, 2024.

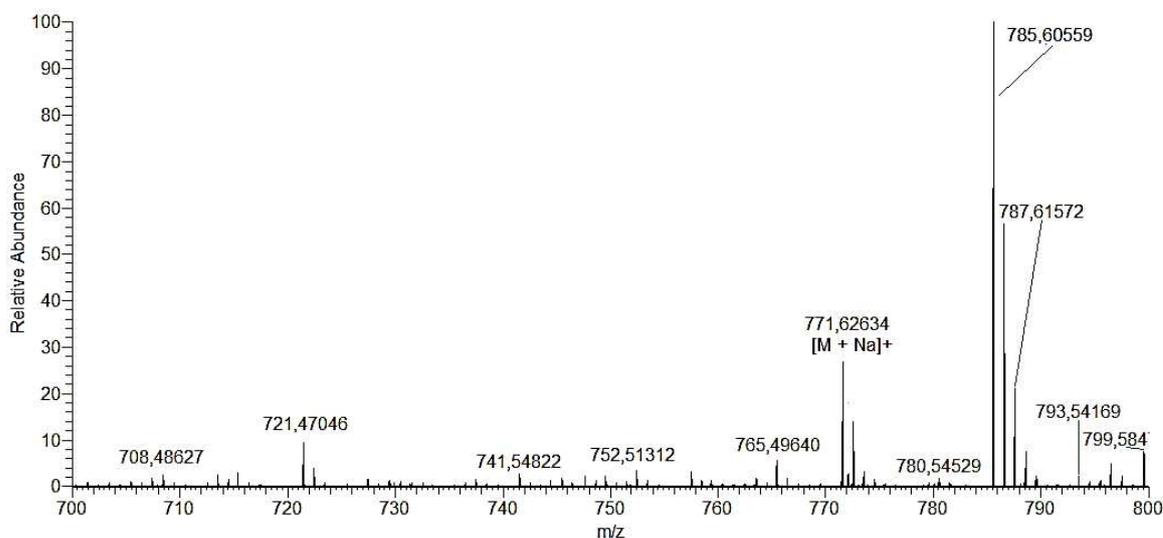
Dados de RMN ^{13}C de **3 β -hidroxi-16 β -hexanoiloxilup-5(6),20(29)-dieno (40)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 19,34 (C-30); 25,01 (C-12); 27,64 (C-2); 28,15 (C-23); 29,93 (C-21); 37,41 (C-15); 37,54 (C-10); 37,83 (C-13); 38,40 (C-4); 39,30 (C-1); 41,11 (C-8); 43,76 (C-14); 46,42 (C-19); 47,43 (C-17); 47,88 (C-18); 48,32 (C-9); 78,28 (C-16); 78,74 (C-3); 110,14 (C-29); 119,89 (C-6); 146,36 (C-5); 150,02 (C-10); 14,04; 22,46; 34,06; 31,48; 173,63 (hexanoíla).

Dados de RMN ^1H de **3 β -hidroxi-16 β -hexanoiloxilup-5(6),20(29)-dieno (40)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,80 (3H, s, H-28); 0,98 (3H, s, H-27); 1,15 (3H, s, H-24); 1,68 (3H, s, H-30); 2,52 (1H, m, H-19); 3,20 (1H, dd, $J = 3,82$ e $11,66$ Hz, H-3); 4,60 (1H, s, H-29); 4,72 (1H, s, H-29); 4,86 (1H, dd, $J = 4,20$ e $11,64$ Hz); 5,55 (1H, s, H-6).

5.2.9 Caracterização estrutural do derivado **41**

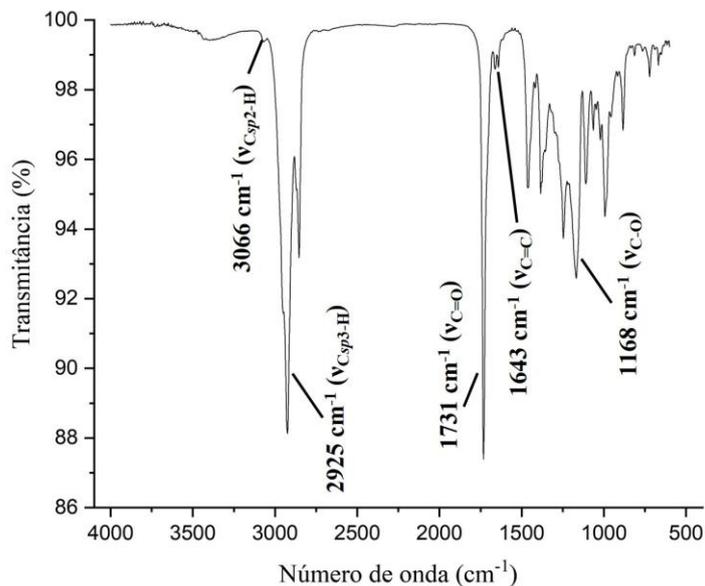
O derivado **41** apresentou-se como um material resinoso incolor. O espectro de massa de **41** (Figura 86) exibe um pico de aduto em m/z 771,62634 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado m/z 771,62673), confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{50}\text{H}_{84}\text{O}_4$. A Figura 87 apresenta o espectro de infravermelho de **41**, que exibe as bandas 3066 cm^{-1} ($\nu_{\text{Csp}2-\text{H}}$), 2925 cm^{-1} ($\nu_{\text{Csp}3-\text{H}}$), 1731 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) de éster, 1664 e 1641 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) de ligação dupla carbono-carbono e 1168 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$).

Figura 86 - Espectro de massa de alta resolução de **41**.



Fonte: O autor, 2024.

Figura 87 - Espectro de infravermelho de **41**.



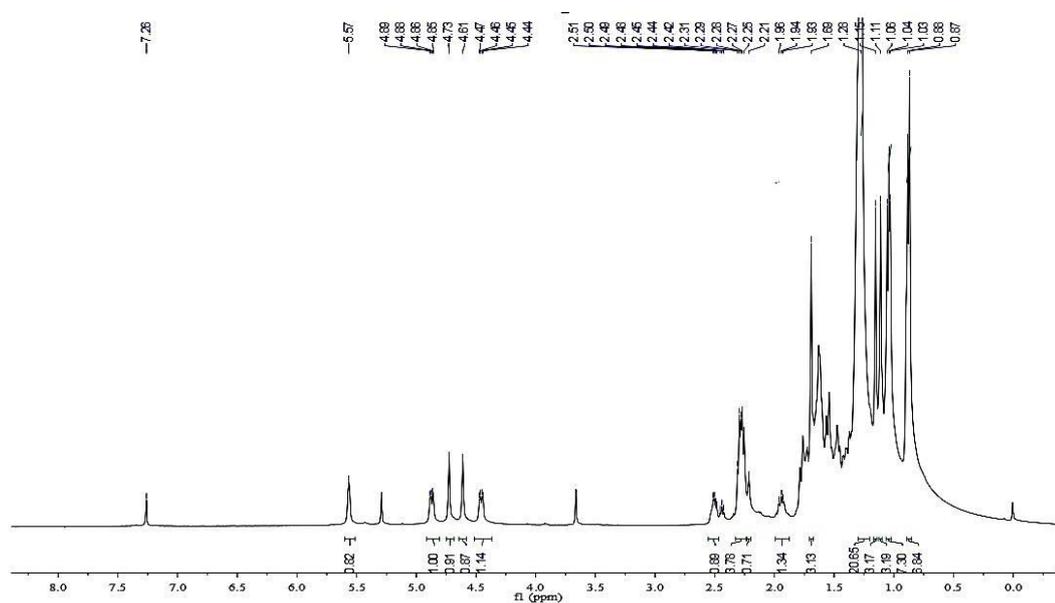
Fonte: O autor, 2024.

No espectro de RMN ¹H (CDCl₃/500 MHz) de **41** (Figura 88) observou-se o deslocamento dos sinais em δ_H 3,19 (H-3) e 3,59 (H-16) em **25** para δ_H 4,46 (H-3) e 4,87 (H-16) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico dos grupos acila, sugerindo a diacilação do material. A ausência do sinal em δ_H 4,51 (H-6) de **4** e a presença do singlete em δ_H 5,57

(H-6) no produto **41** sugerem a formação da ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6 ou C-6 e C-7.

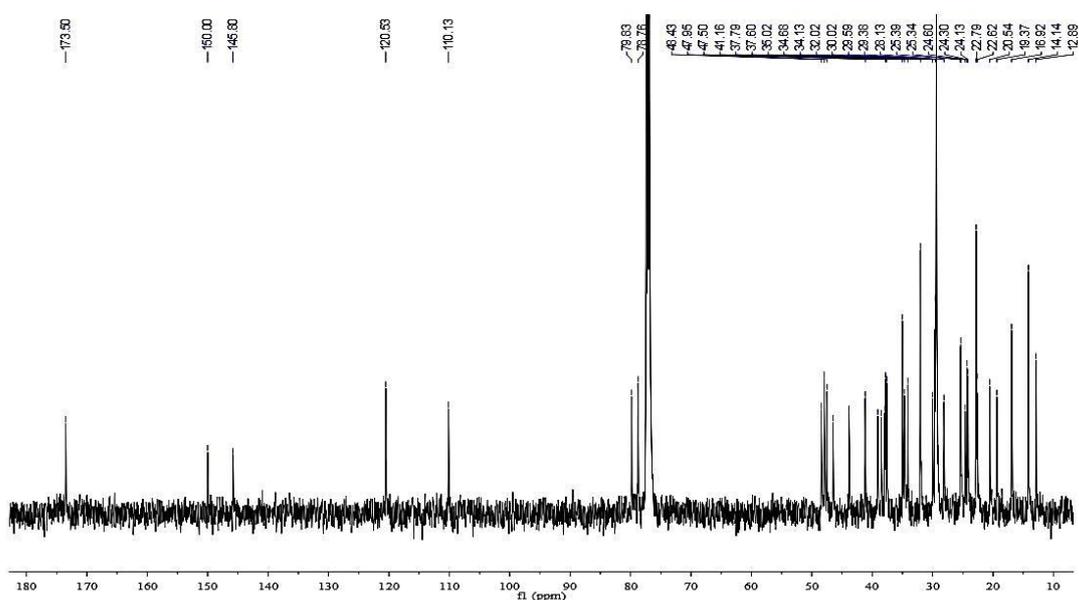
No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$) de **41** (Figura 89, foi possível observar a presença de apenas um sinal referente às duas carbonilas de éster em δ_{C} 173,50 e os sinais em δ_{C} 120,53 (C-6), 145,80 (C-5), 110,13 (C-29) e 150,00 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . O deslocamento do sinal em δ_{C} 55,89 ppm (C-5) de **4** para 145,80 (C-5) em **41** confirma a formação da ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6. A Figura 90 apresenta a estrutura química do derivado **41**.

Figura 88 - Espectro de RMN ^1H de **41** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).



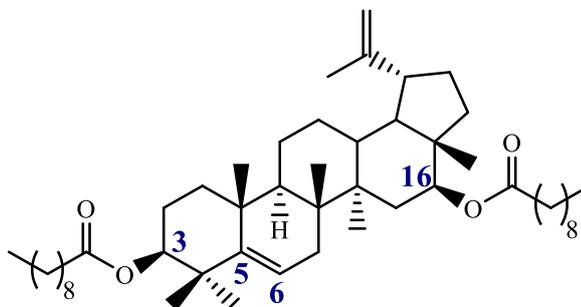
Fonte: o autor, 2024.

Figura 89 - Espectro de RMN ^{13}C -BBD de **41** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 90 - Estrutura química do derivado **41**.



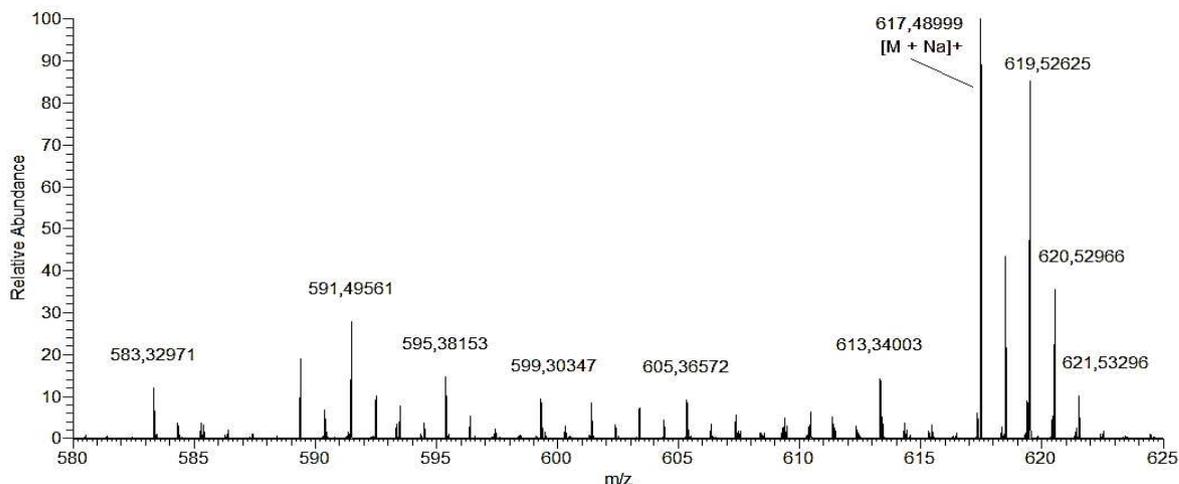
Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -di-decanoiloxilup-5(6),20(29)-dieno (41)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 12,89 (C-28); 19,37 (C-30); 25,34 (C-12); 28,13 (C-23); 30,02 (C-21); 37,60 (C-10); 37,79 (C-22); 37,92 (C-13); 38,52 (C-4); 39,07 (C-1); 41,16 (C-8); 43,85 (C-14); 46,49 (C-19); 47,50 (C-17); 47,95 (C-18); 48,43 (C-9); 78,76 (C-16); 79,83 (C-3); 110,13 (C-29); 120,53 (C-6); 145,80 (C-5); 150,00 (C-10); 14,14; 22,79; 25,39; 29,38; 29,59; 34,13; 173,50 (decanoíla).

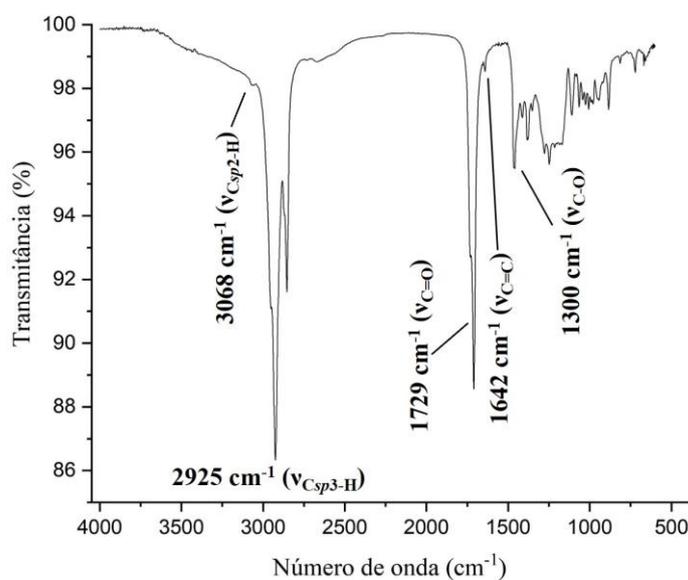
Dados de RMN ^1H de **3 β ,16 β -di-decanoiloxilup-5(6),20(29)-dieno (41)** (CDCl_3 , 500 MHz): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1,06 (3H, s, H-23); 1,15 (3H, s, H-24); 1,69 (3H, s, H-30); 4,46 (1H, *dd*, $J = 4,07$ e $11,65$ Hz, H-3); 4,61 (1H, s, H-29); 4,73 (1H, s, H-29); 4,87 (1H, *dd*, $J = 4,14$ e $11,78$ Hz, H-16); 5,57 (1H, s, H-6).

5.2.10 Caracterização estrutural do derivado **42**

O derivado **42** apresentou-se como um material resinoso incolor. O espectro de massa de **42** (Figura 91) exibe um pico de aduto em m/z 617,48999 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado m/z 617,49097), confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{O}_3$. A Figura 92 apresenta o espectro de infravermelho de **42**, que exibe as bandas 3068 cm^{-1} ($\nu_{\text{Csp}2\text{-H}}$), 2925 cm^{-1} ($\nu_{\text{Csp}3\text{-H}}$), 1729 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) de éster, 1642 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) de ligação dupla carbono-carbono e 1109 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$).

Figura 91 - Espectro de massa de alta resolução de **42**.

Fonte: o autor, 2024.

Figura 92 - Espectro de infravermelho de **42**.

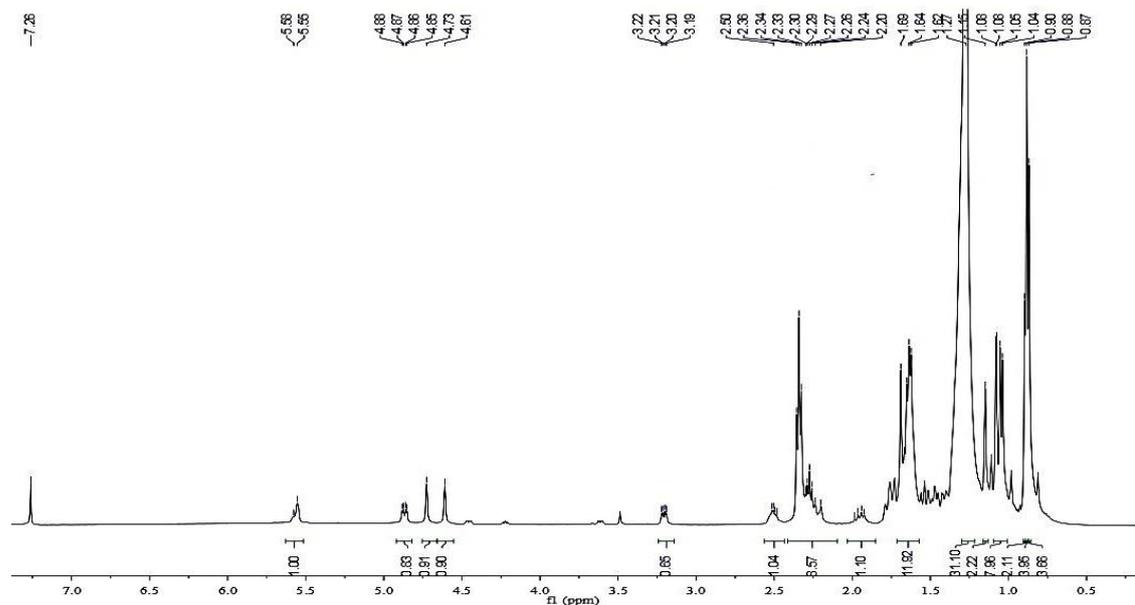
Fonte: o autor, 2024.

No espectro de RMN 1H ($CDCl_3/500$ MHz) de **42** (Figura 93) observou-se a permanência do sinal em δ_H 3,20 (H-3) de **4** e o deslocamento do sinal em δ_H 3,59 (H-16) do produto natural para δ_H 4,87 (H-16) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico do grupo acila, sugerindo a monoacilação do material. A ausência do sinal em δ_H 4,51 (H-6) de **4** e a presença do singlete em δ_H 5,55 (H-6) no produto **42** sugerem a presença da ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6 ou C-6 e C-7.

No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($CDCl_3/125$ MHz) de **42** (Figura 94) foi possível observar a presença de apenas um sinal referente à carbonila de éster em δ_C

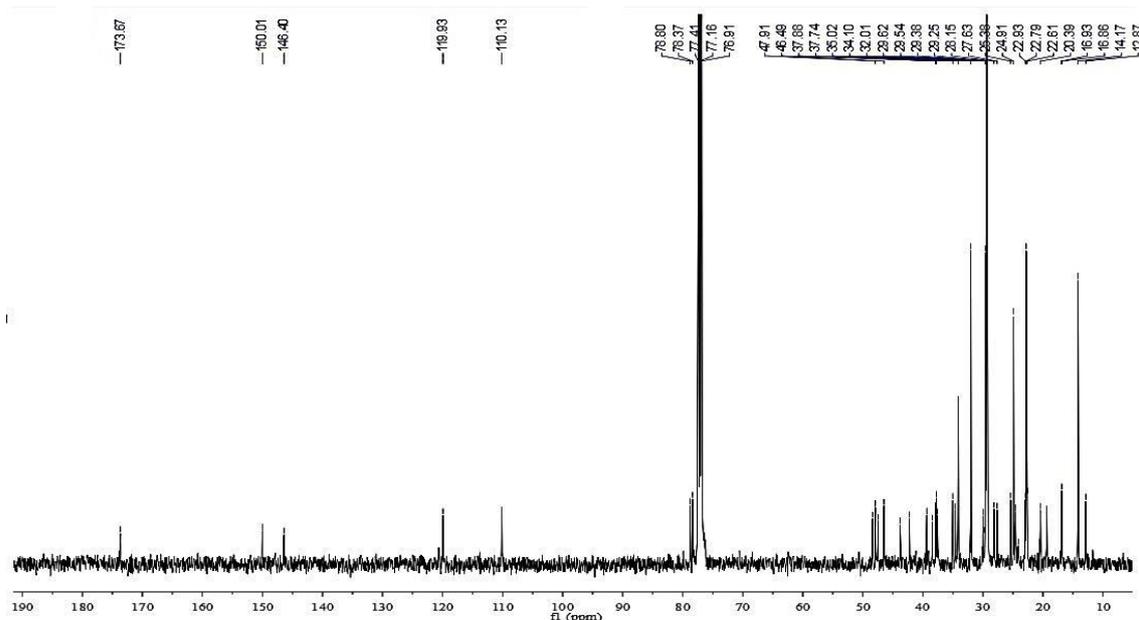
173,67 e os sinais em δ_c 119,93 (C-6), 146,40 (C-5), 110,13 (C-29) e 150,01 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . O deslocamento do sinal em δ_c 55,89 ppm (C-5) de **4** para 146,40 (C-5) em **42** confirma a presença da ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6. A Figura 95 apresenta a estrutura química do derivado **42**.

Figura 93 - Espectro de RMN 1H de **42** ($CDCl_3/500$ MHz).



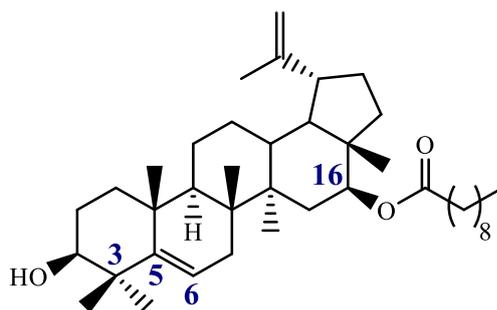
Fonte: o autor, 2024.

Figura 94 - Espectro de RMN ^{13}C -BBD de **42** ($CDCl_3/125$ MHz).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 95 - Estrutura química do derivado **42**.



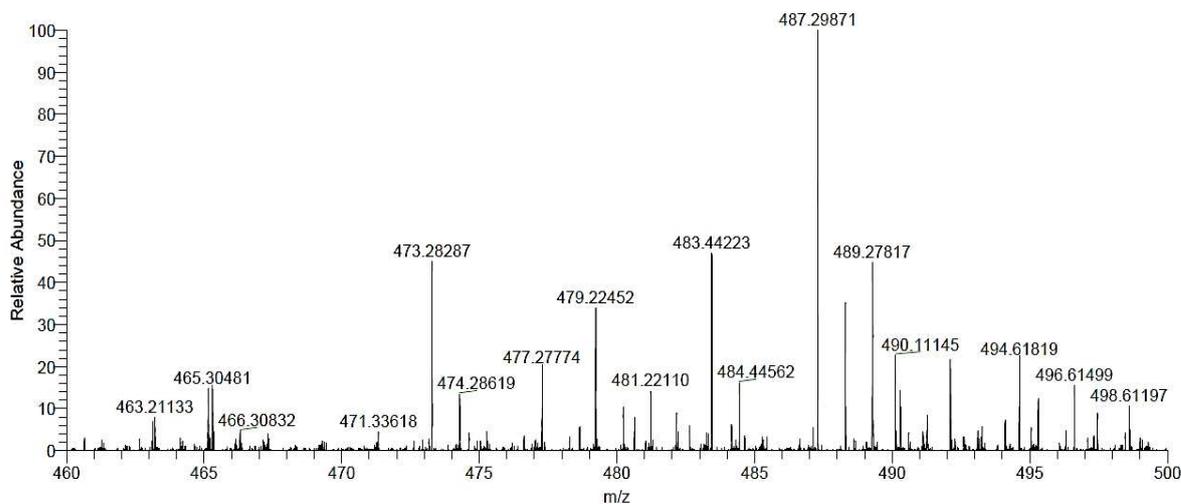
Dados de RMN ^{13}C de **3 β -hidroxi-16 β -decanoiloxilup-5(6),20(29)-diene (42)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 12,87 (C-28); 19,36 (C-30); 24,91 (C-12); 27,63 (C-2); 28,15 (C-23); 29,98 (C-21); 37,58 (C-10); 37,74 (C-22); 37,88(C-13); 38,45 (C-4); 39,35 (C-1); 42,26 (C-8); 43,81 (C-14); 46,49 (C-19); 47,47 (C-17); 47,91 (C-18); 48,38 (C-9); 78,37 (C-3); 78,80 (C-16); 110,13 (C-29); 119,93 (C-6); 146,40 (C-5); 150,01 (C-10); 14,17; 25,38; 29,25; 29,38; 29,54; 32,01; 34,10; 173,67; 179,16 (decanoíla).

Dados de RMN ^1H de **3 β -hidroxi-16 β -decanoiloxilup-5(6),20(29)-diene (42)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 1,15 (3H, s, H-24); 1,69 (3H, s, H-30); 2,51 (1H, m, H-19); 3,20 (1H, dd, $J = 4,48$ e 11,46 Hz, H-3); 4,61 (1H, s, H-29); 4,73 (1H, s, H-29); 4,87 (1H, dd, $J = 4,37$ e 11,73 Hz, H-16); 5,55 (1H, s, H-6).

5.2.11 Caracterização estrutural do derivado 24

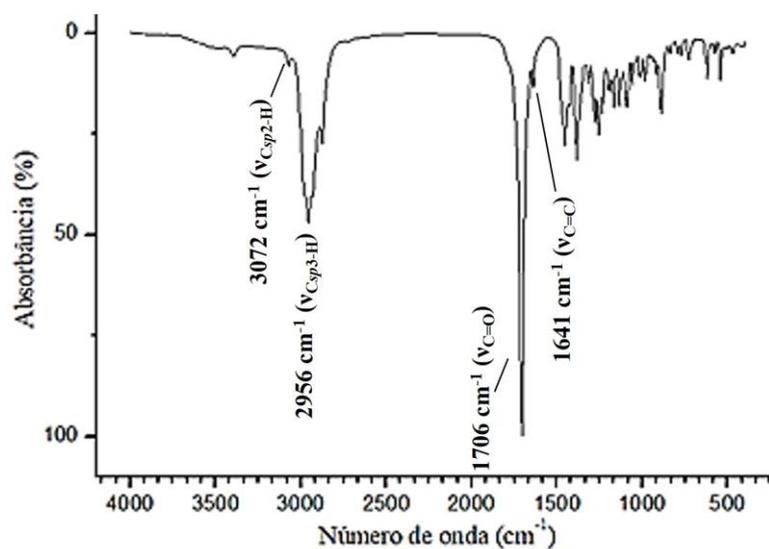
O derivado **24** apresentou-se como um sólido amarelado e cristalino, com ponto de fusão entre 175-177 °C. O espectro de massa deste derivado (Figura 96) apresenta um pico de aduto em m/z 487,29871 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ (calculado m/z 487,29845), confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_3$. A Figura 97 mostra o espectro de infravermelho do derivado oxidado, onde são observadas bandas em 3072 cm^{-1} ($\nu_{\text{Csp}2\text{-H}}$), 2956 cm^{-1} ($\nu_{\text{Csp}3\text{-H}}$), 1706 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) de cetona e 1641 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) de ligação dupla carbono-carbono.

Figura 96 - Espectro de massa de alta resolução de **24**.



Fonte: O autor, 2024.

Figura 97 - Espectro de infravermelho de **24**.

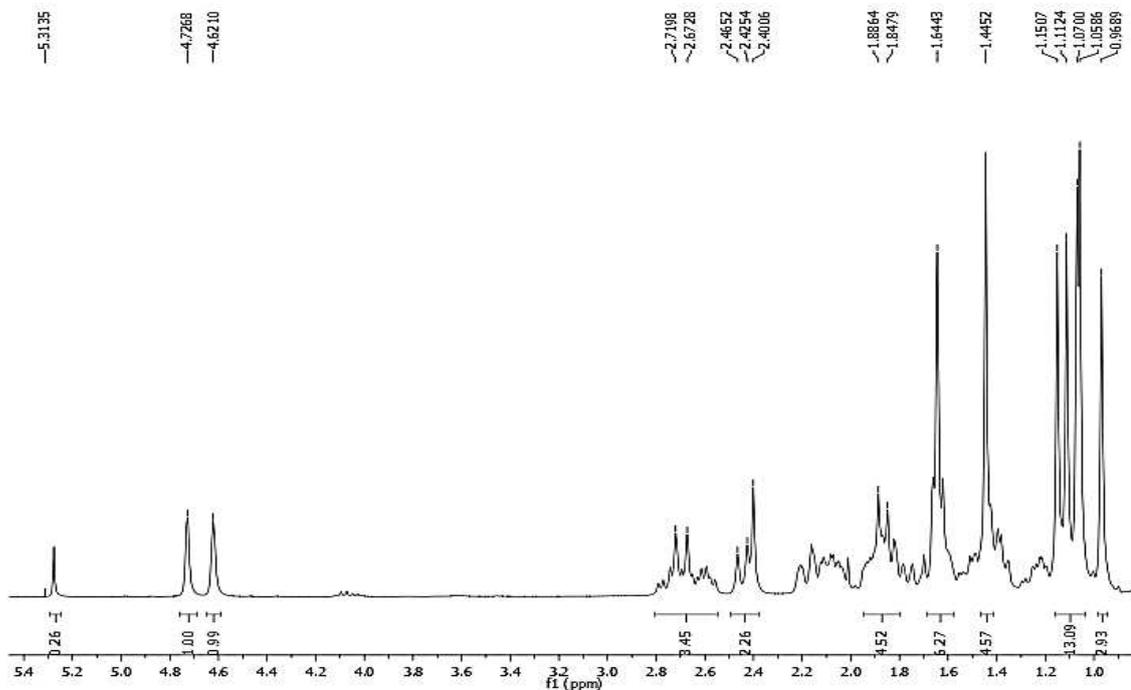


Fonte: O autor, 2024.

No espectro de RMN ¹H (CDCl₃/300 MHz) de **24** (Figura 98) foi verificada a ausência dos sinais em δ_H 3,16 (H-3), 3,59 (H-16) e 4,53 (H-6) referentes aos hidrogênios ligados a carbonos oxigenados presentes no produto natural. Este resultado sugere a oxidação dos três carbonos metínicos hidroxilados do triterpeno **4** para carbonila. A confirmação ocorreu pela análise do espectro de RMN ¹³C *BB-decoupled* (BBD) (CDCl₃/75 MHz) de **24** (Figura 99), onde verificou-se a ausência dos sinais característicos de carbono sp³ oxigenado em δ_C 79,31 (C-3), 77,22 (C-16) e 69,05 (C-6) de **4** e a presença dos sinais característicos de

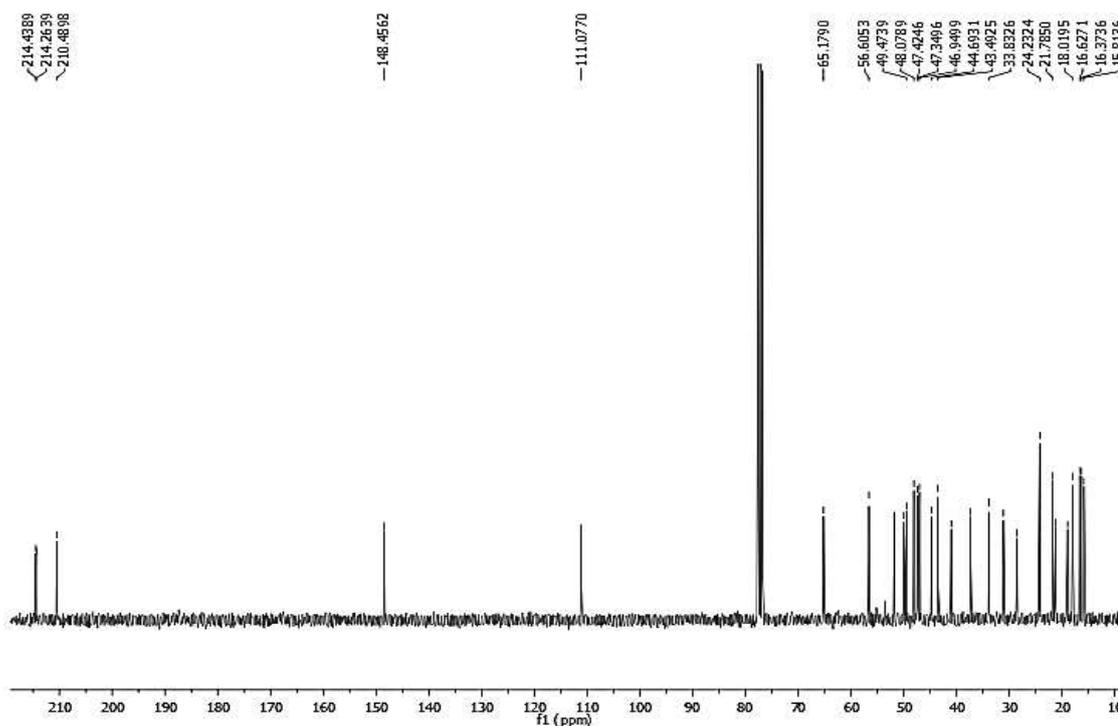
carbonos carbonílicos de cetona em δ_C 210,5, 214,3 e 214,4 no produto **24**. A Figura 100 mostra a estrutura química do derivado **24**.

Figura 98 - Espectro de RMN ^1H de **24** ($\text{CDCl}_3/300$ MHz).



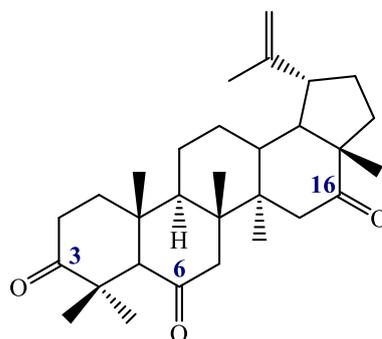
Fonte: O autor, 2024.

Figura 99 - Espectro de RMN ^{13}C - BBD de **24** ($\text{CDCl}_3/75$ MHz).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 100 - Estrutura química do derivado **24**.



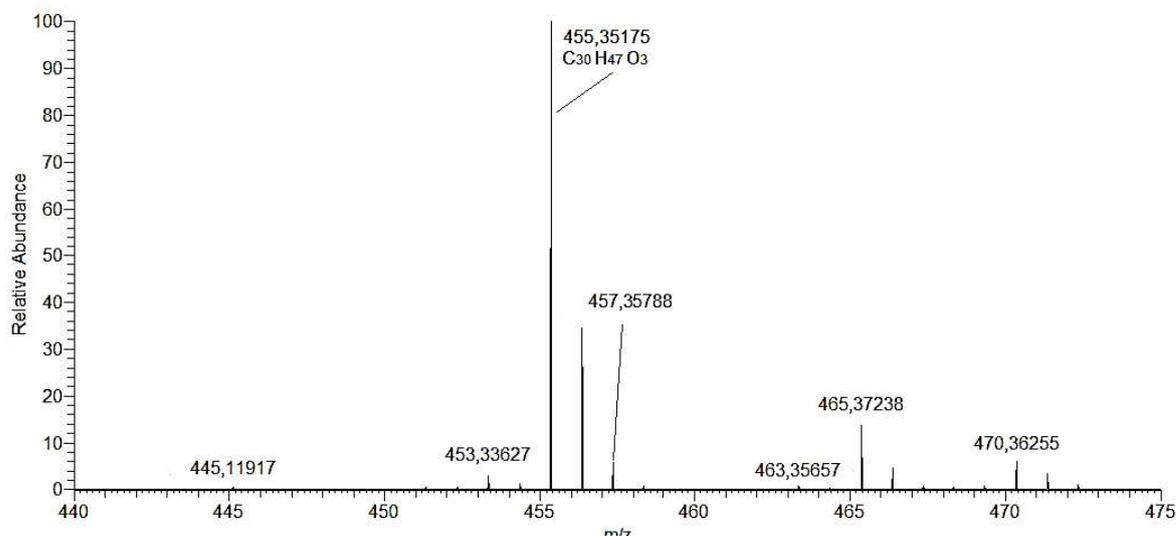
Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3,6,16-trioxolup-20(29)-eno (24)** (CDCl_3 , 75 MHz): δ_{C} 15,81 (C-28); 16,37 (C-27); 16,63 (C-24); 16,23 (C-26); 18,10 (C-25); 18,97 (C-30); 21,26 (C-11); 21,78 (C-12); 24,23 (C-2); 28,50 (C-23); 31,09 (C-21); 33,83 (C-13); 37,31 (C-10); 41,00 (C-15); 43,49 (C-22); 44,69 (C-4); 46,95 (C-8); 47,35 (C-1); 47,42 (C-7); 48,08 (C-14); 49,47 (C-19); 49,93 (C-17); 51,79 (C-18); 56,60 (C-9); 65,18 (C-5); 111,08 (C-29); 148,46 (C-20); 210,49 (C-6); 214,26 (C-16); 214,44 (C-3).

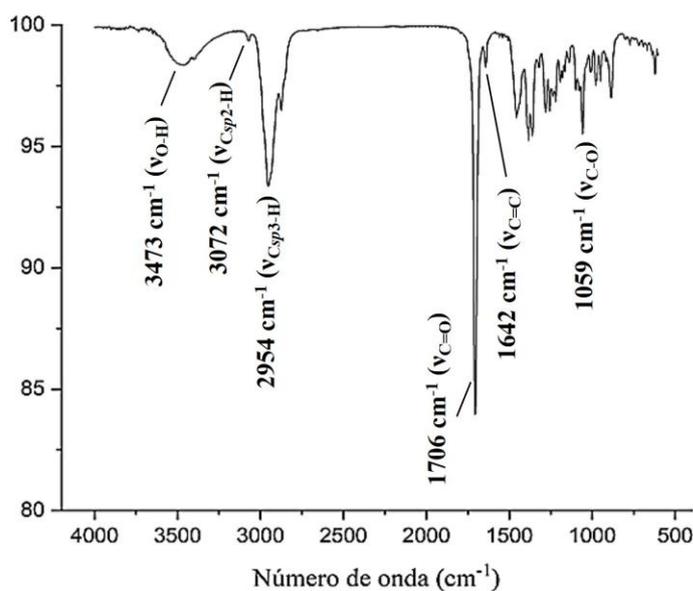
Dados de RMN ^1H de **3,6,16-trioxolup-20(29)-eno (24)** (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{H} 0,97 (3H, s, H-28); 1,06 (3H, s, H-27); 1,07 (3H, s, H-23); 1,11 (3H, s, H-24); 1,15 (3H, s, H-25); 1,44 (3H, s, H-26); 1,64 (3H, s, H-30); 4,62 (1H, s, H-29); 4,73 (1H, s, H-29).

5.2.12 Caracterização estrutural do derivado **44**

O derivado **44** apresentou-se como um sólido branco e amorfo. O espectro de massa deste derivado (Figura 101) apresenta um pico de aduto em m/z 455,35175 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calculado m/z 455,35252), confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_3$. A Figura 102 mostra o espectro de infravermelho deste derivado, onde são observadas bandas em 3473 cm^{-1} ($\nu_{\text{O-H}}$) referente à hidroxila de álcool, 3072 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}_{\text{sp}2\text{-H}}}$), 2954 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}_{\text{sp}3\text{-H}}}$), 1706 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) de cetona, 1642 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) de ligação dupla e 1059 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$).

Figura 101 - Espectro de massa de alta resolução de **44**.

Fonte: o autor, 2024.

Figura 102 - Espectro de infravermelho de **44**.

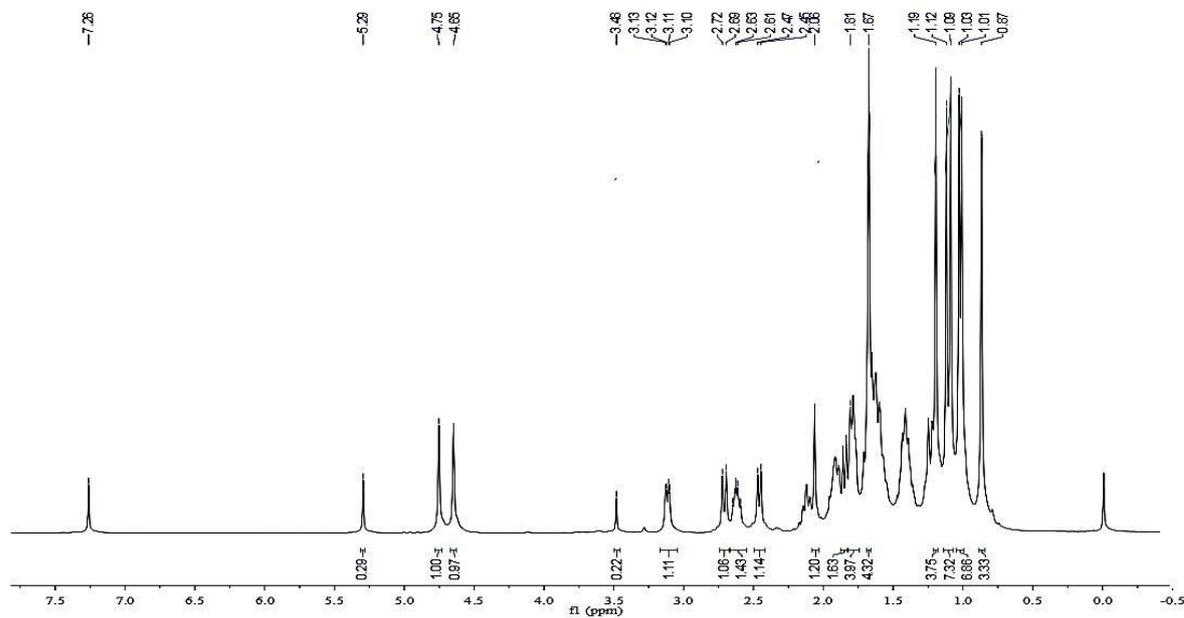
Fonte: o autor, 2024.

No espectro de RMN ¹H (CDCl₃/500 MHz) de **44** (Figura 103) foi verificada a ausência dos sinais em δ_H 4,53 (H-6) e 3,59 (H-16) e a presença do sinal em 3,12 (H-3) referentes aos hidrogênios ligados a carbonos oxigenados presentes no produto natural. Tal resultado sugere a oxidação nos carbonos C-6 e C-16.

No espectro de RMN ¹³C BB-*decoupled* (BBD) (CDCl₃/125 MHz) (Figura 104) de **44** observou-se a presença dos sinais em δ_C 211,17 e 214,56 referente a carbonilas de

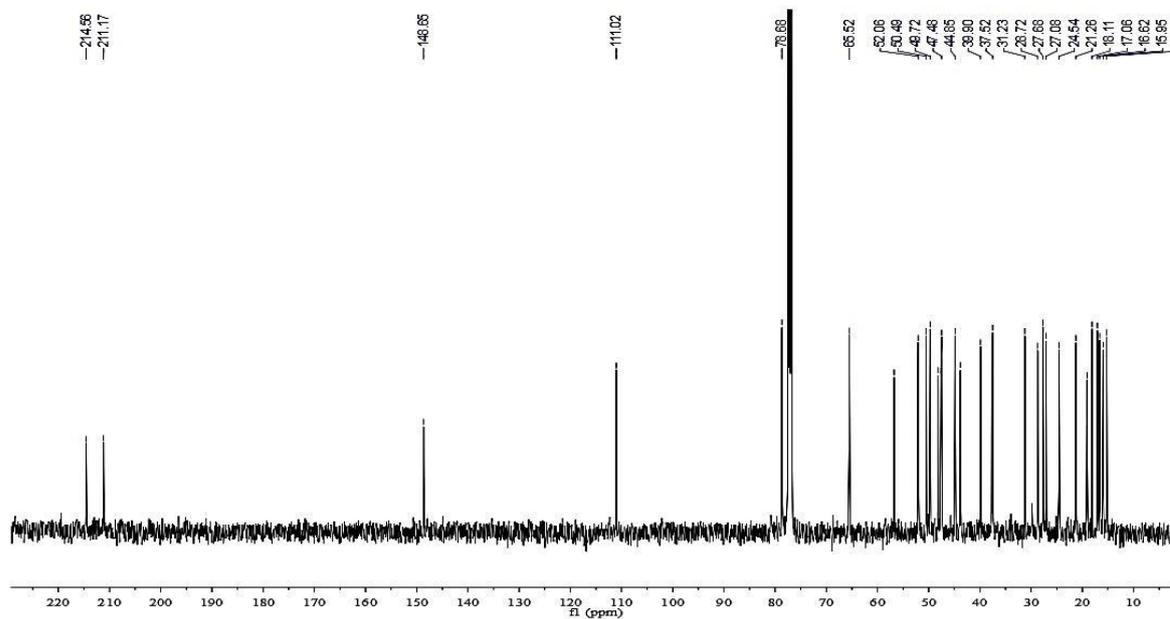
cetona, e a presença do sinal em δ_C 78,68 (C-3) referente a carbono sp^3 oxigenado. A estrutura química de **44** é mostrada na Figura 105.

Figura 103 - Espectro de RMN 1H de **44** ($CDCl_3/500$ MHz).



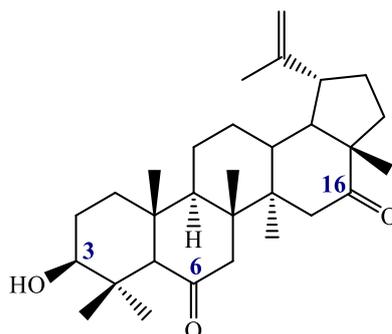
Fonte: o autor, 2024.

Figura 104 - Espectro de RMN ^{13}C de **44** ($CDCl_3/125$ MHz).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 105 - Estrutura química do derivado **44**.



Dados de RMN ^{13}C de **3 β -hidroxi-6,16-di-oxolup-20(29)-eno (44)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 15,95 (C-28); 16,62 (C-27); 18,11 (C-25); 19,10 (C-30); 21,26 (C-11); 24,54 (C-12); 28,72 (C-23); 31,23 (C-21); 37,52 (C-10); 39,90 (C-8); 43,83 (C-22); 44,85 (C-1); 47,48 (C-7); 48,19 (C-14); 50,49 (C-17); 52,06 (C-18); 56,76 (C-9); 65,52 (C-5); 78,68 (C-3); 111,02 (C-29); 148,65 (C-20); 211,17 (C-6); 214,56 (C-16).

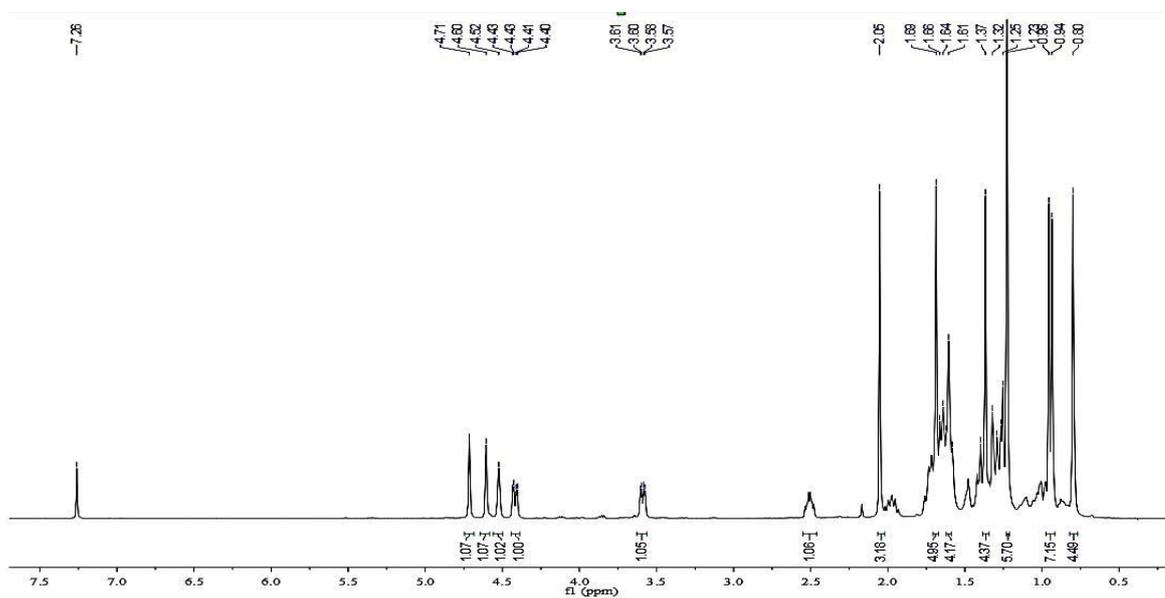
Dados de RMN ^1H de **3 β -hidroxi-6,16-di-oxolup-20(29)-eno (44)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 1,03 (3H, s, H-23); 1,12 (3H, s, H-24); 1,19 (3H, s, H-25); 1,67 (3H, s, H-30); 2,63 (1H, m, H-19); 3,12 (dd, $J = 4,08$ e $11,44$ Hz, H-3); 4,65 (1H, s, H-29); 4,75 (1H, s, H-29).

5.2.13 Caracterização estrutural do derivado **23**

O derivado **23** apresentou-se como um sólido branco amorfo. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **23** (Figura 106) foi verificada a ausência do sinal em δ_{H} 4,53 (H-6) e a presença dos sinais em δ_{H} 3,11 (H-3) e 3,60 (H-6) referentes aos hidrogênios ligados a carbonos oxigenados presentes em **4**, o que sugere a oxidação do carbono metínico na posição 6 presente no produto natural para carbonila.

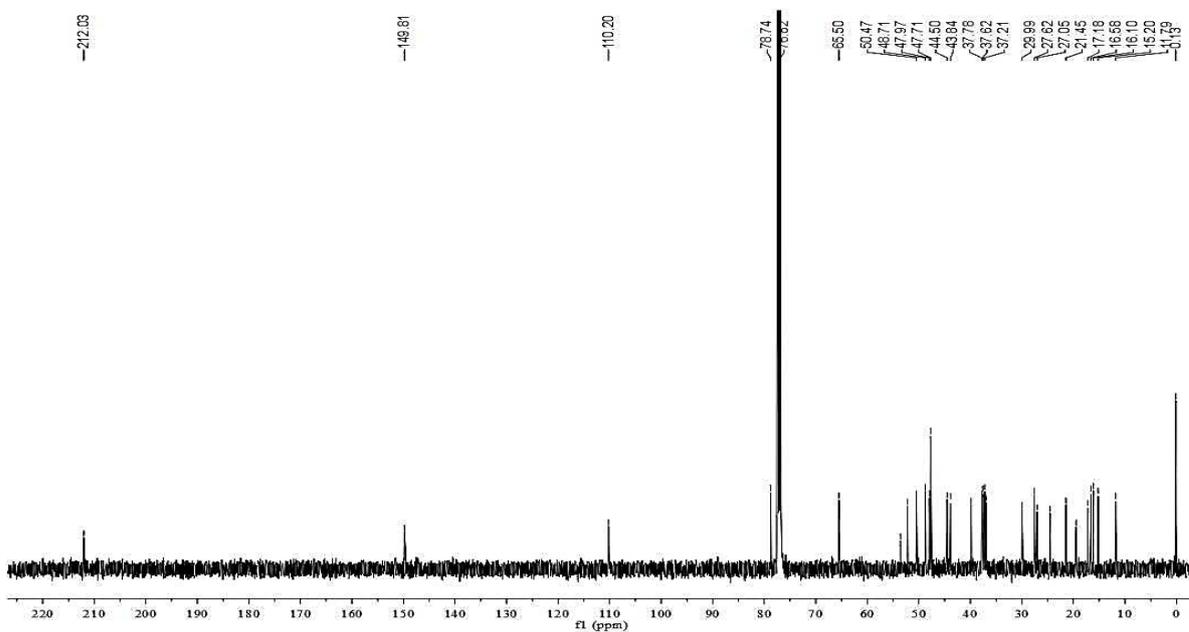
A confirmação ocorreu pela análise do espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) de **23** (Figura 107), onde verificou-se a presença de apenas um sinal característico de carbonila de cetona em δ_{C} 212,03 (C-6) e a presença dos sinais em 78,74 (C-3) e 76,82 (C-16), característicos de carbonos sp^3 oxigenados presentes em **4**. A Figura 108 mostra a estrutura química do derivado **23**.

Figura 106 - Espectro de RMN ^1H de **23** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).



O autor, 2024.

Figura 107 - Espectro de RMN ^{13}C de **23** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



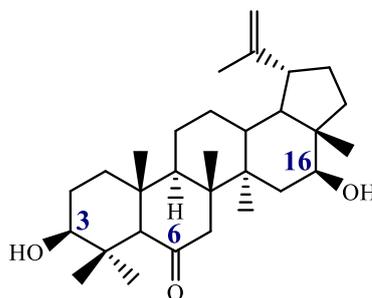
O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -hidroxi-6-oxolup-20(29)-eno (23)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,79 (C-28); 16,58 (C-27); 19,47 (C-30); 21,45 (C-11); 24,52 (C-12); 27,05 (C-23); 27,62 (C-2); 29,99 (C-21); 36,95 (C-13); 37,21 (C-15); 37,62 (C-10); 43,84 (C-1); 47,97 (C-14);

52,22 (C-18); 50,47 (C-17); 52,22 (C-18); 53,56 (C-9); 65,50 (C-5); 76,82 (C-16); 78,74 (C-3); 110,20 (C-29); 149,81 (C-20); 212,03 (C-6).

Dados de RMN ^1H de **3 β ,16 β -hidroxi-6-oxolup-20(29)-eno (23)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,78 (3H, s, H-28); 0,85 (3H, s H-27); 1,04 (3H, s, H-23); 1,10 (3H, s, H-24); 1,19 (3H, s, H-25); 1,69 (3H, s, H-30); 2,50 (1H, m, H-19); 3,11 (1H, dd, $J = 4,42$ e $11,47$ Hz, H-3); 3,60 (1H, dd, $J = 4,6$ e $11,32$ Hz, H-16); 4,61 (1H, s, H-29); 4,72 (1H, s, H-29).

Figura 108 - Estrutura química do derivado **23**.



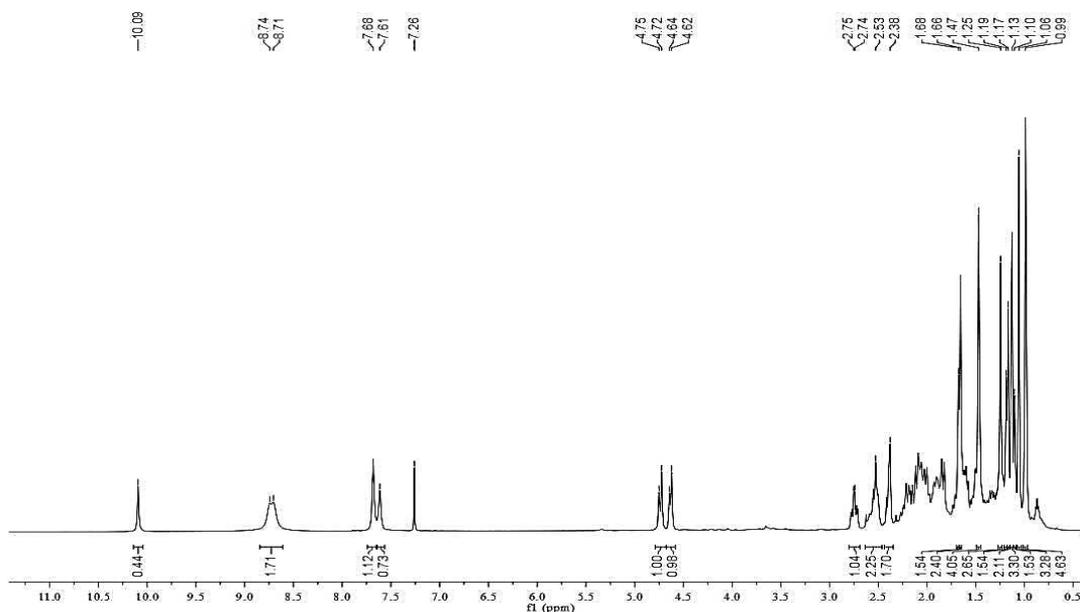
Fonte: o autor, 2024.

5.2.14 Caracterização estrutural do derivado **46**

O derivado **46** apresentou-se como sólido marrom amorfo. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **46** (Figura 109) foi verificada a ausência dos sinais em δ_{H} 3,16 (H-3), 4,53 (H-6) e 3,59 (H-16), referentes aos hidrogênios ligados a carbonos oxigenados presentes no produto natural, e o aparecimento de sinais em δ_{H} 7,26, 7,68, 8,71 e 8,74 ppm referentes a hidrogênios ligados a carbonos sp^2 do substituinte isoniazida.

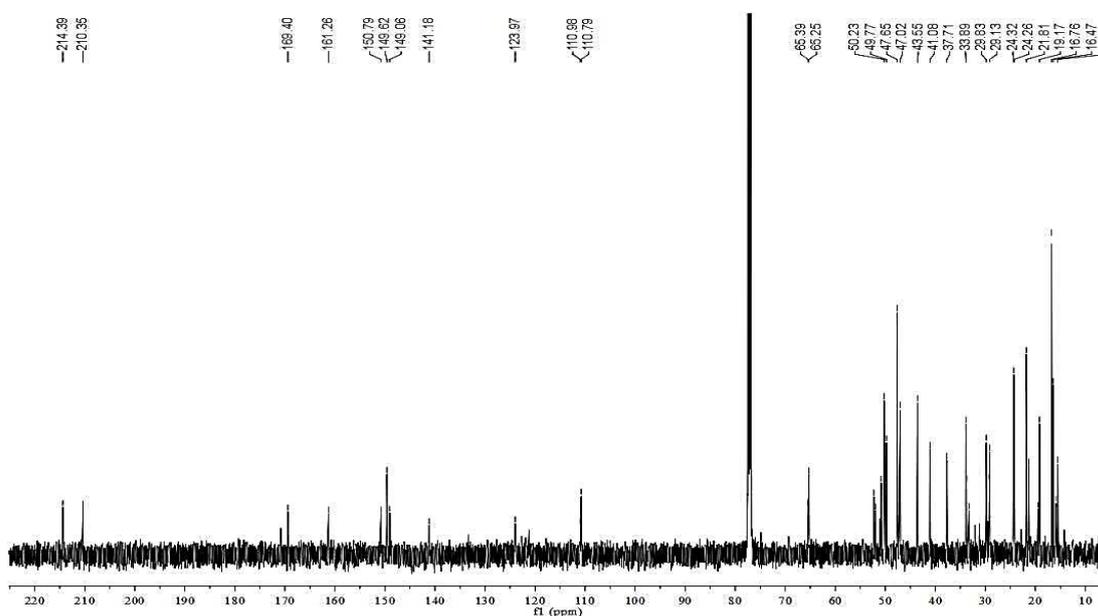
No espectro de RMN ^{13}C BB-*decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) (Figura 110) de **46**, observou-se a presença dos sinais em δ_{C} 210,35 (C-6) e 214,39 (C-3) referentes a carbonilas de cetona, presentes no material de partida (**24**). Observou-se ainda a diminuição dos valores de deslocamento de C-15 e C-17 vizinhos a C-16 de δ_{C} 44,69 e 56,60 em **24** para δ_{C} 33,27 e 50,82, respectivamente, em **46**, e o aparecimento dos sinais em δ_{C} 169,40 referente à carbonila de amida e em δ_{C} 161,26 referente ao carbono da hidrazona formada. Tais resultados sugerem a formação da hidrazona na posição C-16.

Figura 109 - Espectro de RMN ^1H de **46** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).



Fonte: O autor, 2024.

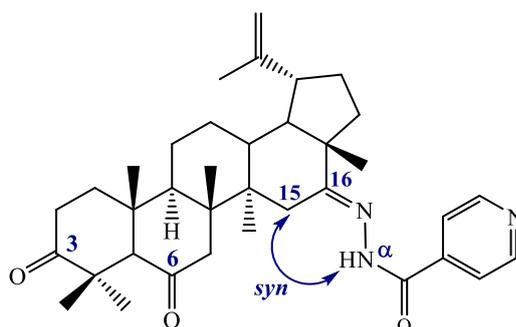
Figura 110 - Espectro de RMN ^{13}C de **46** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

A mudança de deslocamento químico de aproximadamente 12 ppm em C-15 sugere que o nitrogênio α -carbonílico está em posição *syn* a este carbono, exercendo um maior efeito de proteção quando comparada com C-17 ($\Delta \delta_{\text{C}} = 6\text{ ppm}$). Isso permite inferir que a hidrazona apresenta estereoquímica *E*. A estrutura química do derivado **46** é mostrada na Figura 111 abaixo.

Figura 111 - Estrutura química do derivado **46**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3,6-dioxo-16-[2-(piridina-4-carbonil)hidrazinilideno]-lup-20(29)-eno (46)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 15,88 (C-28); 16,47 (C-27); 16,76 (C-26); 21,31 (C-11); 21,81 (C-24); 24,26 (C-12); 24,32 (C-24); 33,27 (C-15); 33,78 (C-22); 33,89 (C-2); 37,71 (C-13); 41,08 (C-4); 43,55 (C-10); 47,02 (C-8); 47,08 (C-14); 47,65 (C-19); 49,77 (C-9); 50,23 (C-18); 50,82 (C-17); 52,28 (C-7); 65,25 (C-5); 110,79 (C-29); 149,06 (C-20); 161,26 (C-16); 210,35 (C-6); 214,39 (C-3); 169,40; 141,18; 149,62; 123,97.

Dados de RMN ^1H de **(3,6-dioxo-16-[2-(piridina-4-carbonil)hidrazinilideno]-lup-20(29)-eno (46)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,99 (3H, s, H-28); 1,06 (3H, s, H-23); 1,13 (3H, s, H-25); 1,17 (3H, s, H-26); 1,47 (3H, s, H-24); 1,66 (3H, s, H-30); 4,63 (1H, d, $J = 11,23$ Hz, H-29); 4,74 (1H, d, $J = 13,73$ Hz, H-29); 7,26 (1H, s, isoniazida); 7,68 (1H, s, isoniazida); 8,71 (1H, s, isoniazida); 8,74 (1H, s, isoniazida).

5.2.15 Caracterização estrutural do derivado **31**

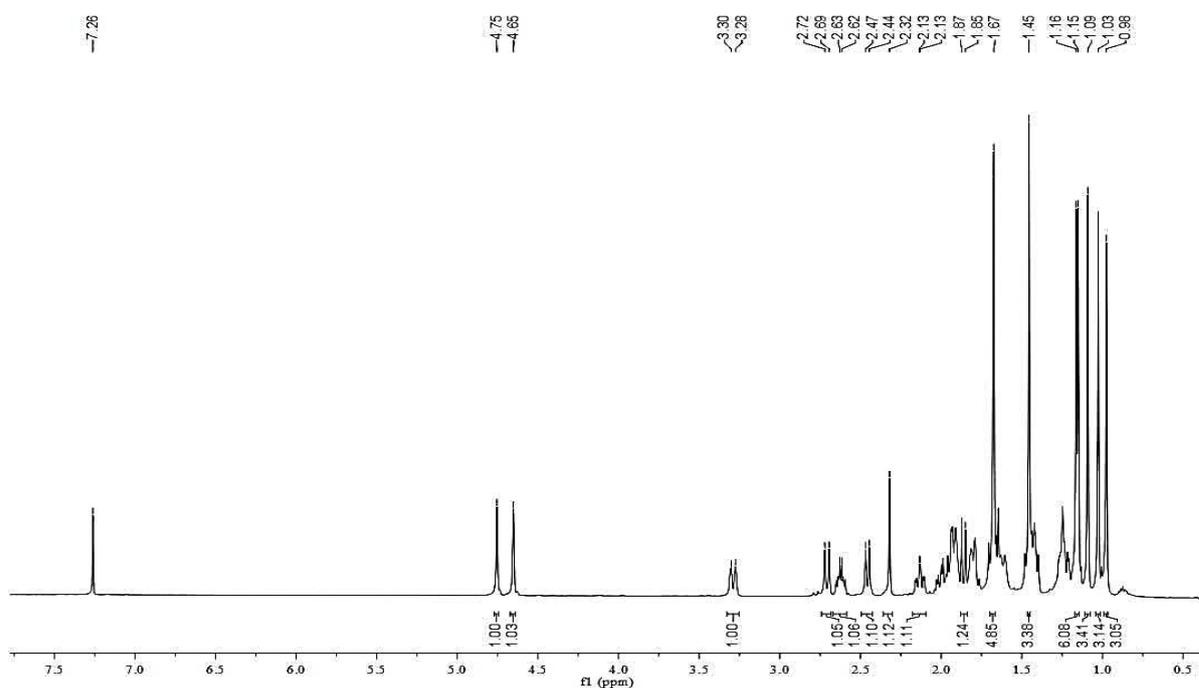
O derivado **31** apresentou-se como um sólido branco amorfo. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **31** (Figura 112) foi verificada a ausência dos sinais em δ_{H} 3,16 (H-3), 4,53 (H-6) e 3,59 (H-16), referentes aos hidrogênios ligados a carbonos oxigenados presentes no produto natural (**4**).

No espectro de RMN ^{13}C BB-*decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) (Figura 113) de **31** observou-se a presença dos sinais em δ_{C} 211,29 e 214,23 referentes a carbonilas de cetona nas posições 6 e 16, respectivamente, presentes no composto oxidado de partida (**24**). Observou-se ainda o aparecimento do sinal em δ_{C} 165,47 (C-3) referente a carbono de oxima,

bem como a diminuição dos valores de deslocamento de C-2 e C-4 de δ_C 33,83 e 46,95 ppm em **24** para δ_C 16,62 e 39,98 ppm em **31**, respectivamente.

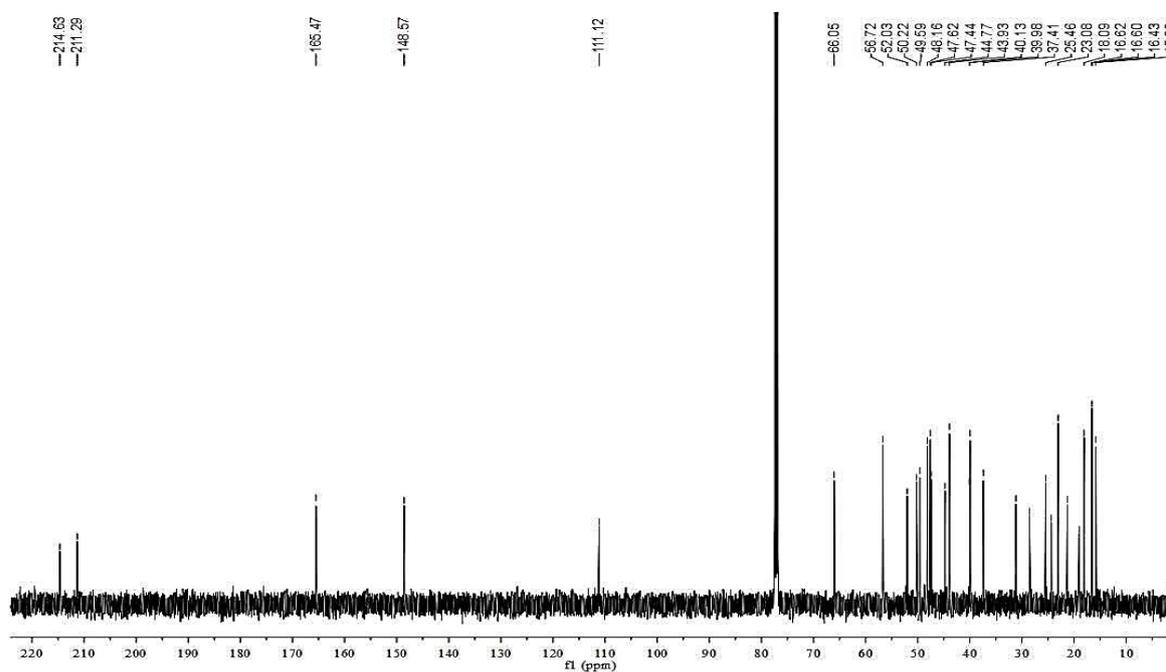
A confirmação da estrutura ocorreu através da análise do espectro de RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C de **31** (CDCl_3 , 500/125 MHz) (Figura 114), a qual mostrou as correlações a longa distância (J^3) do sinal em δ_C 165,85 (C-3) com os hidrogênios metílicos em δ_H 1,45 (3H, s, H-24) e 1,16 (3H, s, H-23). A estrutura química de **31** é mostrada na Figura 115.

Figura 112 - Espectro de RMN ^1H de **31** (CDCl_3 /500 MHz).



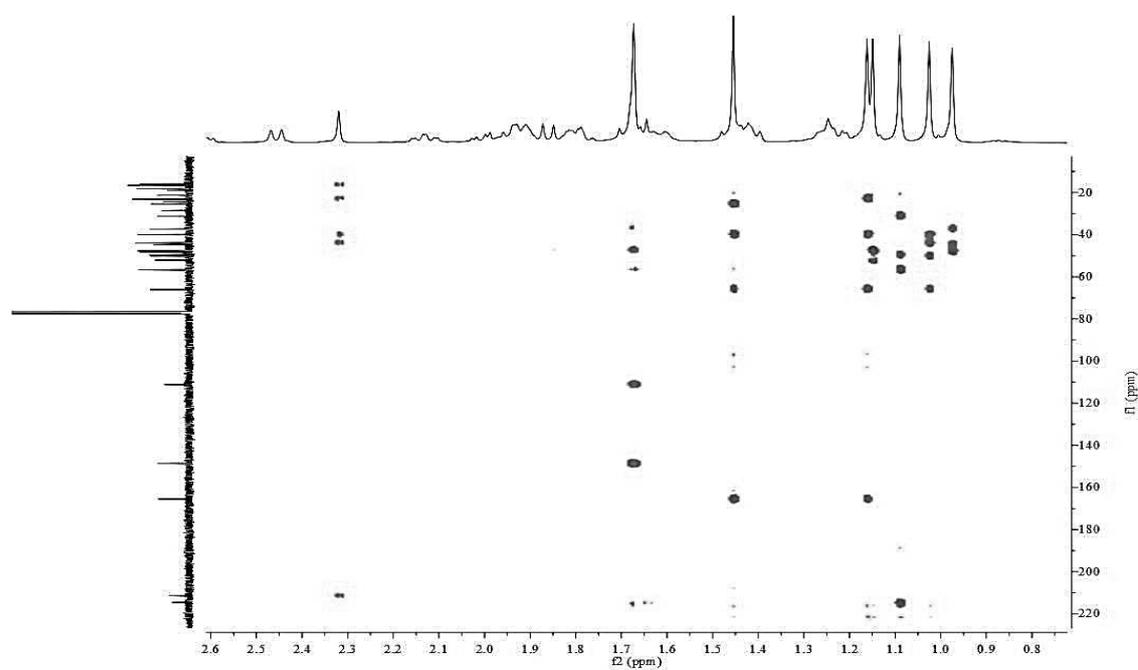
Fonte: O autor, 2024.

Figura 113 - Espectro de RMN ^{13}C de **31** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 114 - Espectro de RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C de **31** (CDCl_3 , 500/125 MHz).

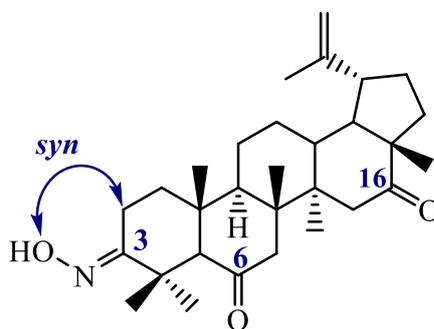


Fonte: O autor, 2024.

Tais resultados estão de acordo com a transformação da carbonila na posição C-3 em oxima. A diminuição dos valores de deslocamento de C-2 e C-4 em **31** pode ser justificada

pelo efeito de proteção da hidroxila presente na oxima. Estes resultados apontam a obtenção de uma mono-oxima localizada em C-3 para **31**. A estereoquímica foi elucidada através dos valores de deslocamento observados nos carbonos C-2 e C-4. A mudança de deslocamento químico de aproximadamente 17 ppm em C-2 sugere a hidroxila da oxima em posição *syn* a este carbono, exercendo um maior efeito de proteção quando comparada com C-4 ($\Delta \delta_C = 7$ ppm). Isso permite inferir que a oxima apresenta estereoquímica *E*. A estereosseletividade observada é decorrente da presença dos grupos metílicos em C-4, que causam um impedimento estérico e impedem a formação da oxima de configuração *Z* como produto.

Figura 115 - Estrutura química do derivado **31**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de (*E*)-**3-oxima,6,16-dioxolup-20(29)-eno (31)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_C 15,83 (C-28); 16,43 (C-27); 16,60 (C-26); 16,62 (C-2); 18,09 (C-25); 19,05 (C-30); 21,30 (C-11); 23,08 (C-24); 24,37 (C-12); 25,46 (C-23); 28,60 (C-21); 31,18 (C-22); 37,41 (C-13); 39,98 (C-4); 40,13 (C-1); 43,93 (C-10); 44,77 (C-15); 47,44 (C-19); 47,62 (C-14); 48,16 (C-8); 49,59 (C-9); 50,22 (C-18); 52,03 (C-7); 56,72 (C-17); 66,05 (C-5); 111,12 (C-29); 148,57 (C-20); 165,47 (C-3); 211,29 (C-6); 214,63 (C-16).

Dados de RMN ^1H de (*E*)-**3-oxima,6,16-dioxolup-20(29)-eno (31)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_H 0,98 (3H, s, H-27); 1,03 (3H, s, H-25); 1,09 (3H, s, H-28); 1,15 (3H, s, H-26); 1,16 (3H, s, H-23); 1,45 (3H, s, H-24); 1,67 (3H, s, H-30); 2,32 (1H, s, H-5); 4,65 (1H, s, H-29); 4,75 (3H, s, H-29).

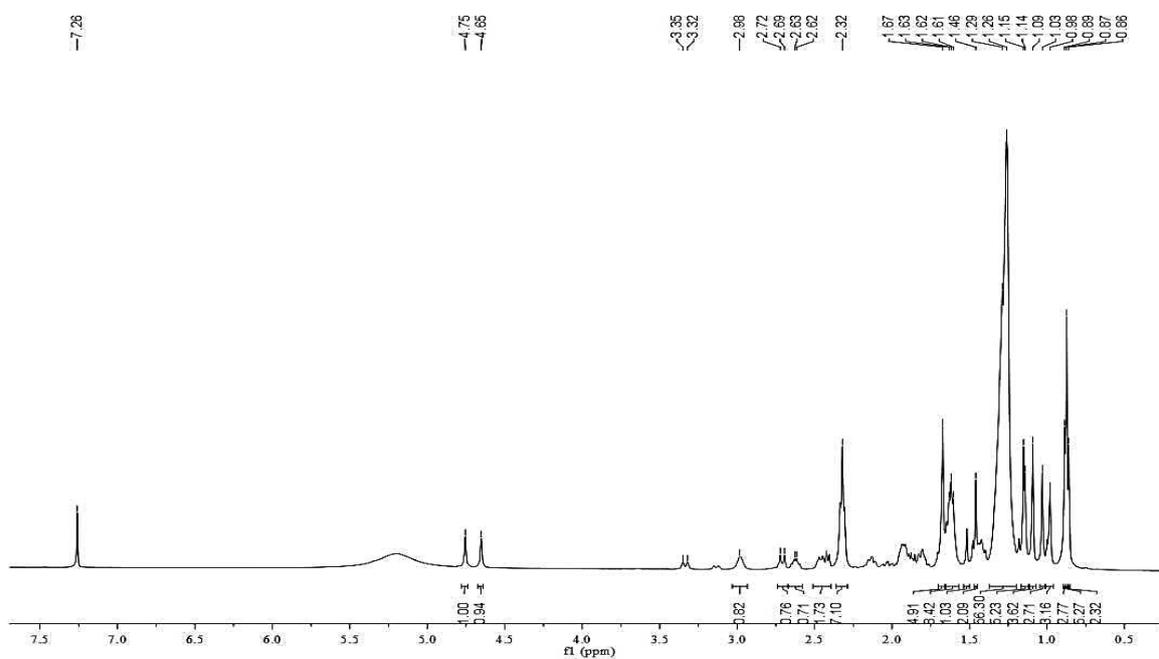
5.2.16 Caracterização estrutural do derivado **48**

O derivado **48** apresentou-se como uma resina amarelada. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **48** (Figura 116) foi verificada a ausência dos sinais em δ_H 3,16 (H-3), 4,53 (H-6) e 3,59 (H-16), referentes aos hidrogênios ligados a carbonos oxigenados presentes

no produto natural, sugerindo as modificações químicas nos carbonos C-3, C-6 e C-16 e a presença de sinais referentes aos hidrogênios do substituinte decanoíla em δ_H 2,32, 1,29, 1,26 e 0,87 ppm.

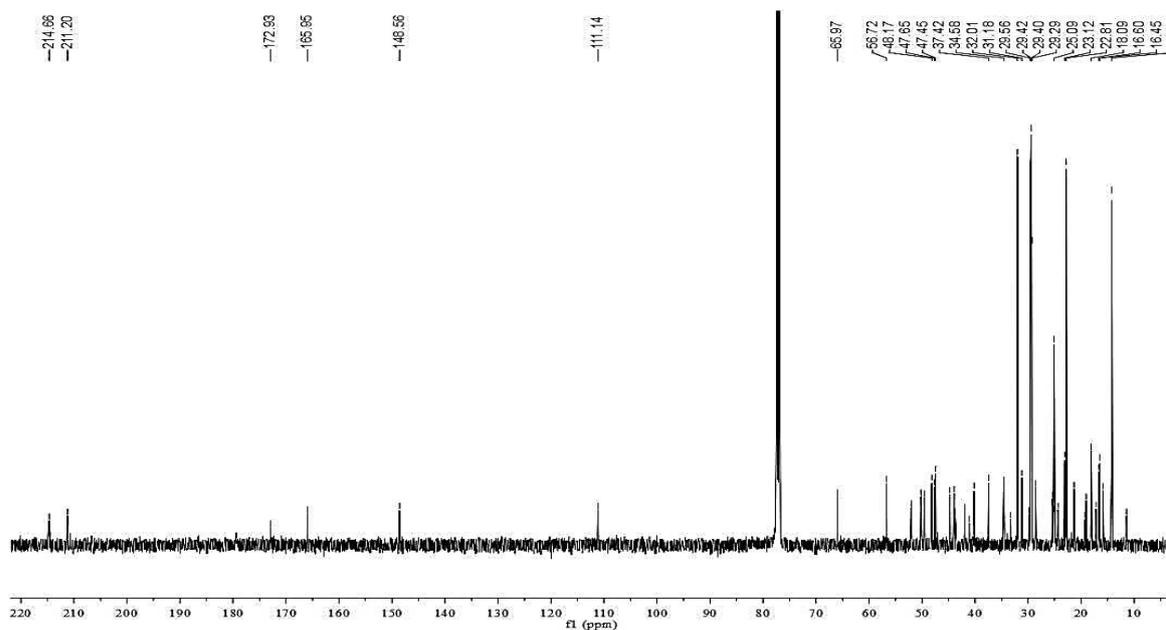
No espectro de RMN ^{13}C BB-*decoupled* (BBD) ($CDCl_3/125$ MHz) (Figura 117) de **48**, observou-se a presença dos sinais em δ_C 211,20 (C-6) e 214,66 (C-16), referentes a carbonilas de cetona, presentes na oxima de partida (**31**). Observou-se ainda o aparecimento do sinal em δ_C 165,95 (C-3) relacionado a carbono de oxima, a diminuição dos valores de deslocamento de C-2 e C-4 de δ_C 33,83 e 46,95 em **24** para δ_C 17,19 e 40,17, respectivamente, e o aparecimento do sinal em δ_C 172,93 referente à carbonila de éster. Tais resultados sugerem a acilação da hidroxila da oxima, que se encontra em C-3.

Figura 116 - Espectro de RMN 1H de **48** ($CDCl_3/500$ MHz).



Fonte: O autor, 2024.

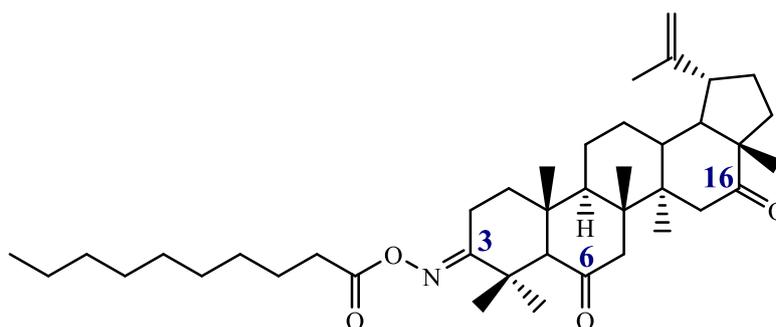
Figura 117 - Espectro de RMN ^{13}C de **48** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

A mudança de deslocamento químico de aproximadamente 17 ppm em C-2 sugere que o oxigênio ligado ao nitrogênio da oxima está em posição *syn* a este carbono, exercendo um maior efeito de proteção quando comparada com C-4 ($\Delta \delta_{\text{C}} = 7$ ppm). Isso permite inferir que a oxima apresenta estereoquímica *E*. A estrutura química de **48** é mostrada na Figura 118.

Figura 118 - Estrutura química do derivado **48**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de (*E*)-3-decanoiloxima,6,16-dioxolup-20(29)-eno (**48**) (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 15,85 (C-28); 16,45 (C-27); 16,60 (C-26); 17,19 (C-2); 18,09 (C-25); 19,04 (C-30); 21,31 (C-11); 23,12 (C-24); 24,35 (C-12); 25,39 (C-23); 28,60 (C-21); 31,18 (C-22); 37,42 (C-13); 40,13 (C-1); 40,17 (C-4); 43,93 (C-10); 44,76 (C-15); 47,45 (C-19); 47,65 (C-14); 48,17 (C-8); 49,58 (C-9); 50,22 (C-18); 52,04 (C-7); 56,72 (C-17); 65,97 (C-5); 111,14 (C-29);

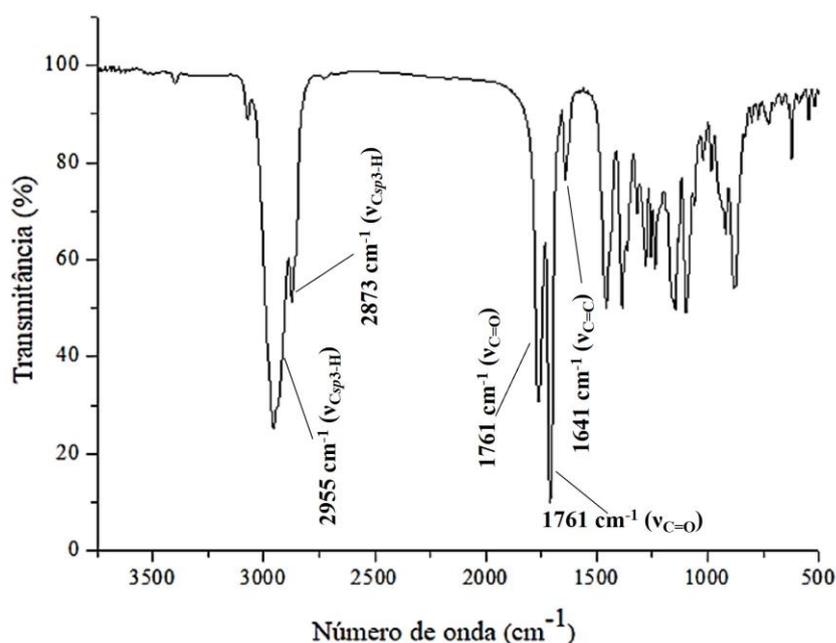
148,56 (C-20); 165,95 (C-3); 211,20 (C-6); 214,66 (C-16); 172,93; 33,30; 32,01; 29,56; 29,42; 29,40; 29,29; 25,09; 22,81; 11,44 (decanoíla).

Dados de RMN ^1H de (*E*)-3-decanoiloxima,6,16-dioxolup-20(29)-eno (**48**) (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,98 (3H, s, H-27); 1,03 (3H, s, H-25); 1,09 (3H, s, H-28); 1,14 (3H, s, H-26); 1,15 (3H, s, H-23); 1,46 (3H, s, H-24); 1,67 (3H, s, H-30); 4,65 (1H, s, H-29); 4,75 (3H, s, H-29); 2,32; 1,29; 1,26; 0,87 (decanoíla).

5.2.17 Caracterização estrutural do derivado **49**

O derivado **49** apresentou-se como uma resina amarelada. O espectro de infravermelho deste derivado (Figura 119) exibiu bandas características em 2955 e 2873 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}_{\text{sp}^3\text{-H}}}$), 1761 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) de éster, 1708 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) de cetona e 1156 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}-\text{O}}$).

Figura 119 - Espectro de infravermelho de **49**.



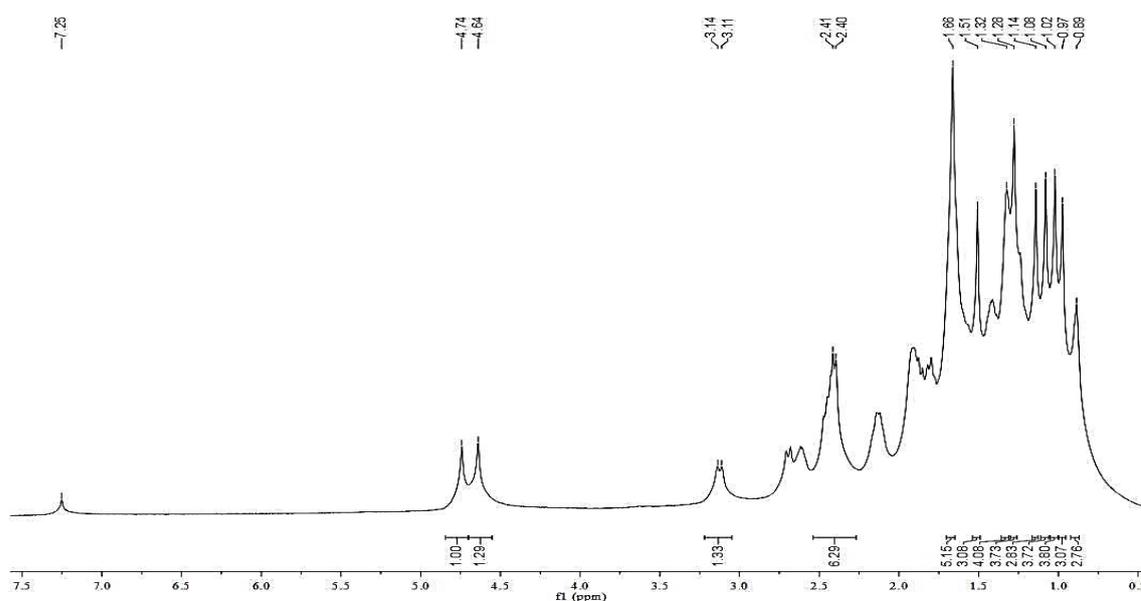
Fonte: O autor, 2024.

No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **49** (Figura 120) foi verificada a ausência dos sinais em δ_{H} 3,16 (H-3), 4,53 (H-6) e 3,59 (H-16), referentes aos hidrogênios ligados a carbonos oxigenados presentes no produto natural e a presença de sinais em δ_{H} 2,41, 2,42 e 0,89 ppm referentes à presença do grupamento hexanoíla.

No espectro de RMN ^{13}C BB-decoupled (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) (Figura 121) de **49**, observou-se a presença dos sinais em δ_{C} 211,20 (C-6) e 214,66 (C-16) referentes a

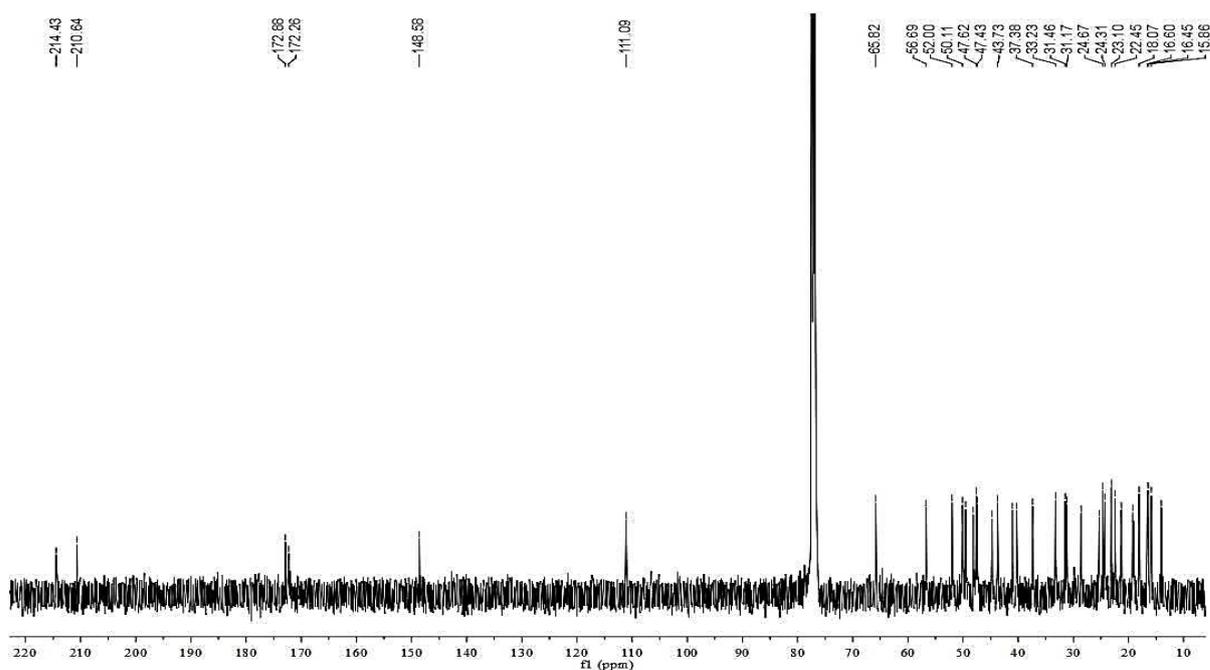
carbonilas de cetona, presentes na oxima de partida (**31**). Observou-se ainda a diminuição dos valores de deslocamento de C-2 e C-4 de δ_C 33,83 e 46,95 em **24** para δ_C 19,24 e 41,05 em **49**, respectivamente, bem como o aparecimento do sinal em δ_C 172,88 referente à carbonila de éster. Tais resultados sugerem a acilação da hidroxila da oxima, que se encontra em C-3.

Figura 120 - Espectro de RMN ^1H de **49** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).



Fonte: O autor, 2024.

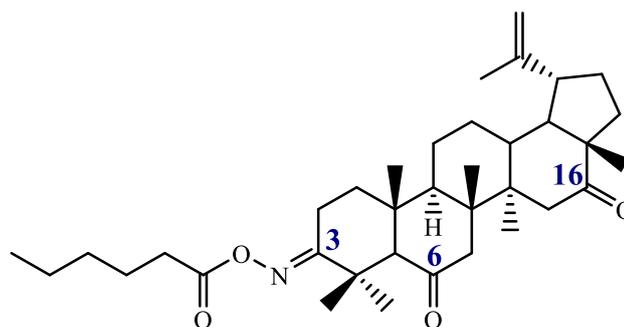
Figura 121 - Espectro de RMN ^{13}C de **49** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

A mudança de deslocamento químico de aproximadamente 15 ppm em C-2 sugere que o oxigênio ligado ao nitrogênio da oxima está em posição *syn* a este carbono, exercendo um maior efeito de proteção quando comparada com C-4 ($\Delta \delta_C = 6$ ppm). Isso permite inferir que a oxima apresenta estereoquímica *E*. A estrutura química de **49** é mostrada na Figura 122.

Figura 122 - Estrutura química do derivado **49**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de (*E*)-3-hexanoiloxima,6,16-dioxolup-20(29)-eno (**49**) (CDCl_3 , 125 MHz): δ_C 15,86 (C-28); 16,45 (C-27); 16,60 (C-26); 18,07 (C-25); 19,05 (C-30); 19,24 (C-2); 21,30 (C-11); 23,10 (C-24); 24,31 (C-12); 25,31 (C-23); 28,58 (C-21); 31,17 (C-22); 37,38 (C-13); 40,26 (C-1); 41,05 (C-4); 43,73 (C-10); 44,72 (C-15); 47,43 (C-19); 47,62 (C-14); 48,14 (C-8); 49,52 (C-9); 50,11 (C-18); 52,00 (C-7); 56,69 (C-17); 65,82 (C-5); 111,09 (C-29); 148,58 (C-20); 210,64 (C-6); 214,43 (C-16); 172,88; 33,23; 31,46; 24,76; 22,45; 14,04 (hexanoíla).

Dados de RMN ^1H de (*E*)-3-hexanoiloxima,6,16-dioxolup-20(29)-eno (**49**) (CDCl_3 , 500 MHz): δ_H 0,97 (3H, s, H-27); 1,02 (3H, s, H-25); 1,08 (3H, s, H-28); 1,66 (3H, s, H-30); 4,64 (1H, s, H-29); 4,74 (1H, s, H-29); 2,41, 2,42; 0,89 (hexanoíla).

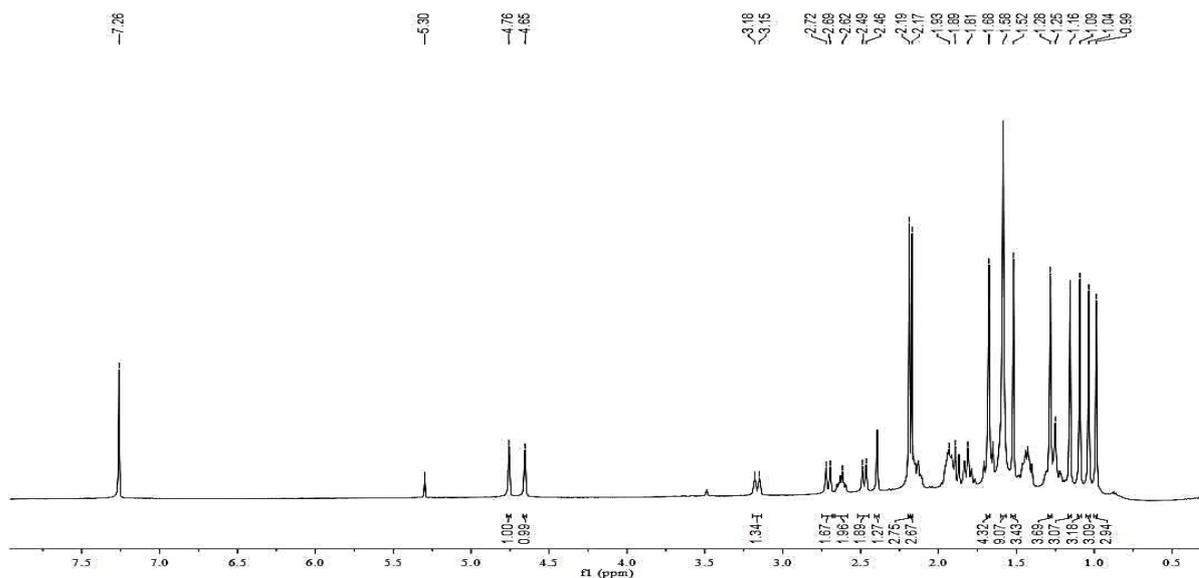
5.2.18 Caracterização estrutural do derivado **50**

O derivado **50** apresentou-se como sólido amarelo amorfo. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **50** (Figura 123) foi verificada a ausência dos sinais em δ_H 3,16 (H-3), 4,53 (H-6) e 3,59 (H-16), referentes aos hidrogênios ligados a carbonos oxigenados presentes no produto natural, sugerindo as modificações químicas nos carbonos C-3, C-6 e C-16.

No espectro de RMN ^{13}C BB-*decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) (Figura 124) de **50**, observou-se a presença dos sinais em δ_C 211,62 (C-6) e 214,44 (C-16) referentes a

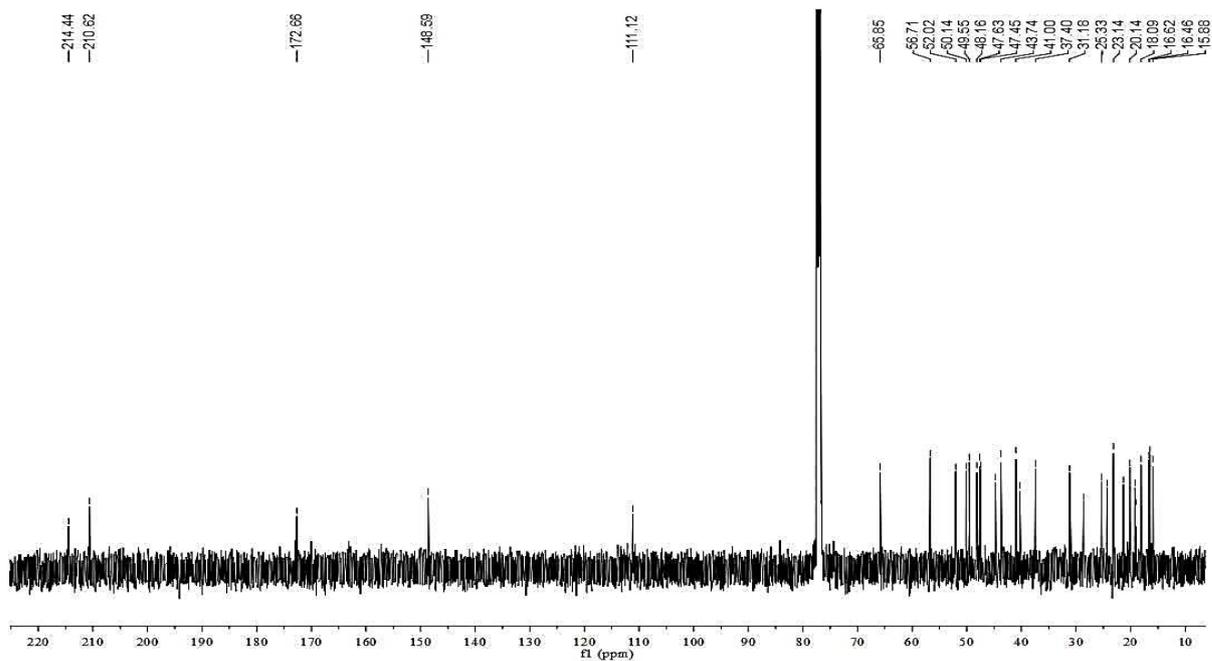
carbonilas de cetona, presentes na oxima de partida (**31**). Observou-se ainda a diminuição dos valores de deslocamento de C-2 e C-4 de δ_C 33,83 e 46,95 em **24** para δ_C 19,22 e 41,00, respectivamente, em **50**, e o aparecimento do sinal em δ_C 172,66 referente à carbonila de éster. Tais resultados sugerem a acilação da hidroxila da oxima, que se encontra em C-3.

Figura 123 - Espectro de RMN ^1H de **50** ($\text{CDCl}_3/500$ MHz).



Fonte: O autor, 2024.

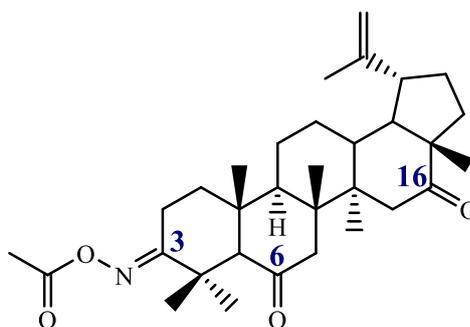
Figura 124 - Espectro de RMN ^{13}C de **50** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

A mudança de deslocamento químico de aproximadamente 15 ppm em C-2 sugere que o oxigênio ligado ao nitrogênio da oxima está em posição *syn* a este carbono, exercendo um maior efeito de proteção quando comparada com C-4 ($\Delta \delta_C = 6$ ppm). Isso permite inferir que a oxima apresenta estereoquímica *E*. A estrutura química de **50** é mostrada na Figura 125.

Figura 125 - Estrutura química do derivado **50**.



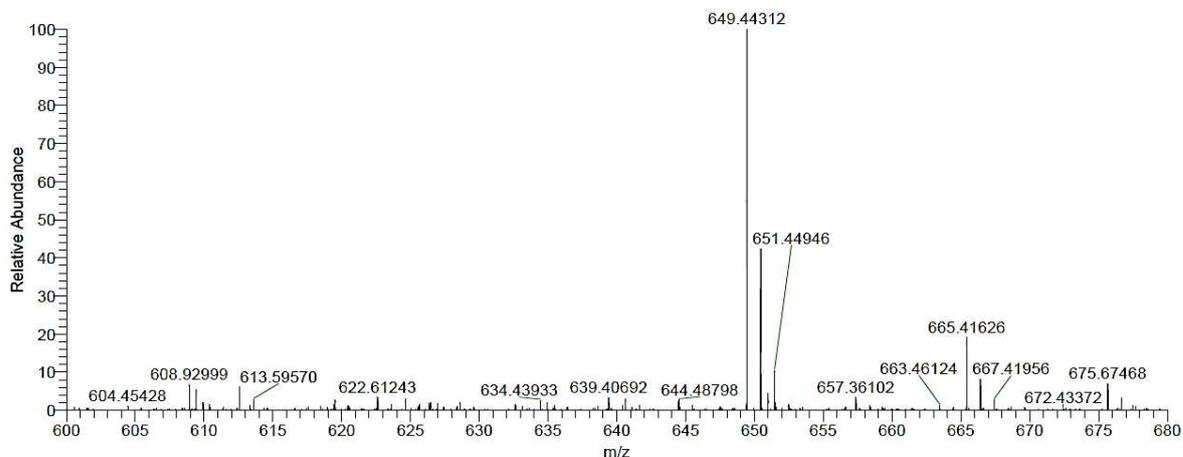
Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de (*E*)-3-acetiloxima,6,16-dioxolup-20(29)-eno (**50**) (CDCl_3 , 125 MHz): δ_C 15,88 (C-28); 16,46 (C-27); 16,62 (C-26); 18,09 (C-25); 19,05 (C-30); 19,22 (C-2); 21,32 (C-11); 23,14 (C-24); 24,32 (C-12); 25,33 (C-23); 28,60 (C-21); 31,18 (C-22); 37,40 (C-13); 40,27 (C-1); 41,00 (C-4); 43,74 (C-10); 44,74 (C-15); 47,45 (C-19); 47,63 (C-14); 48,16 (C-8); 49,55 (C-9); 50,14 (C-18); 52,02 (C-7); 56,71 (C-17); 65,85 (C-5); 111,12 (C-29); 148,59 (C-20); 210,62 (C-6); 214,44 (C-16); 172,66; 20,14 (acetila);

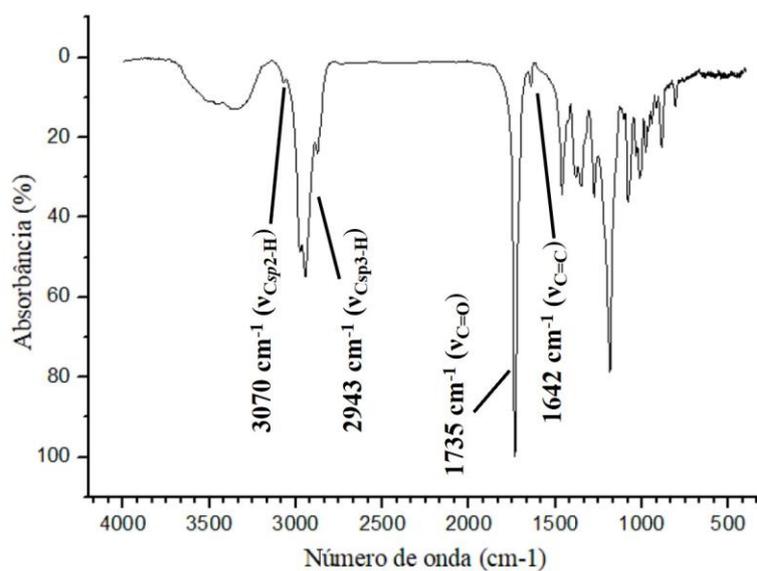
Dados de RMN ^1H de (*E*)-3-acetiloxima,6,16-dioxolup-20(29)-eno (**50**) (CDCl_3 , 500 MHz): δ_H 0,99 (3H, s, H-27); 1,04 (3H, s, H-25); 1,09 (3H, s, H-28); 1,68 (3H, s, H-30); 4,65 (1H, s, H-29); 4,76 (1H, s, H-29).

5.2.19 Caracterização estrutural do derivado **27** (triacilado)

O derivado triacilado (**27**) apresentou-se como uma resina incolor. O espectro de massa de **27** (Figura 126) exibe um pico de aduto em m/z 649,44312 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado m/z 649,89579), confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{39}\text{H}_{62}\text{O}_6$. A Figura 127, apresenta o espectro de infravermelho de **27**, que exibe as bandas 3070 cm^{-1} ($\nu_{\text{Csp}2-\text{H}}$), 2943 cm^{-1} ($\nu_{\text{Csp}3-\text{H}}$), 1735 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$) de éster e 1642 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$) de ligação dupla carbono-carbono.

Figura 126 - Espectro de massa de alta resolução de **27**.

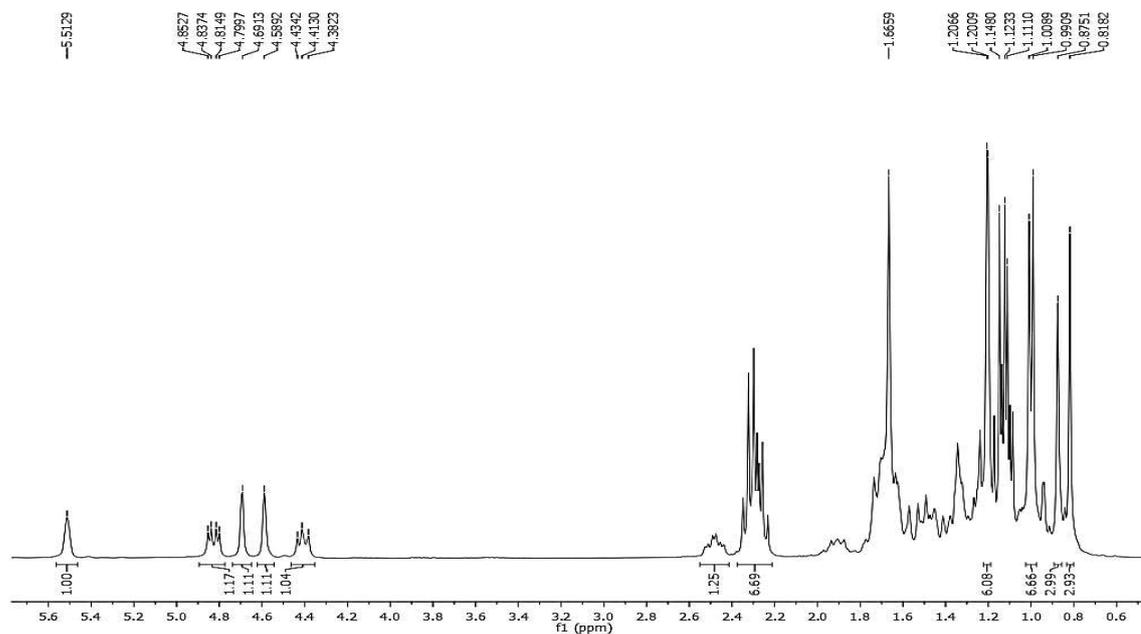
Fonte: O autor, 2024.

Figura 127 - Espectro de infravermelho de **27**.

Fonte: O autor, 2024.

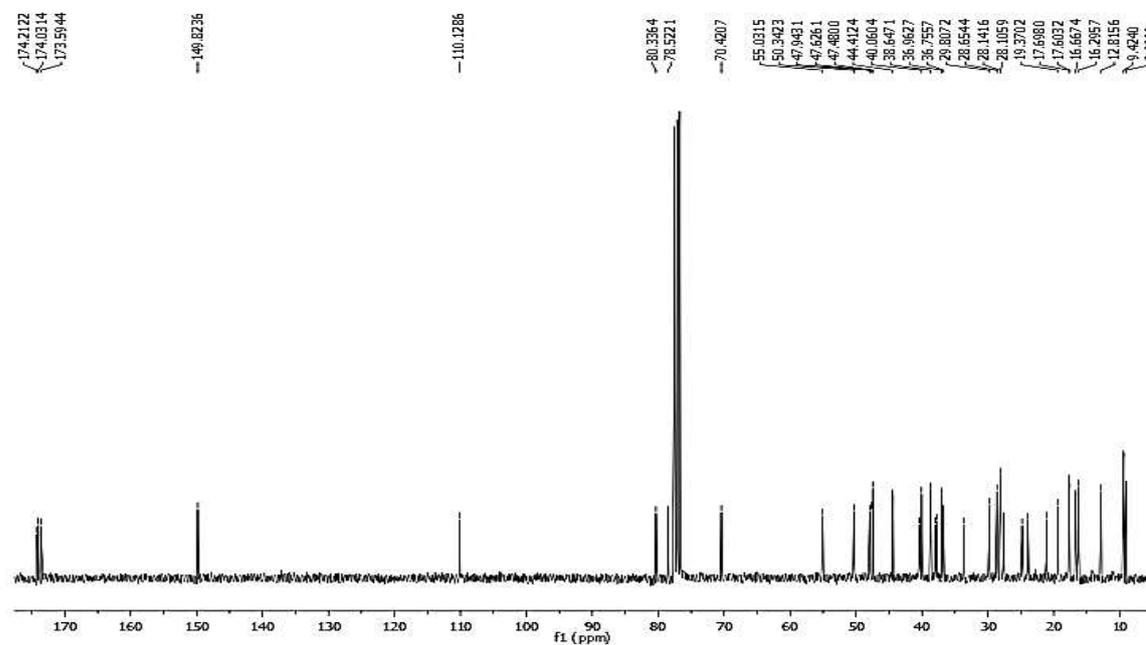
No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) de **27** (Figura 128) observou-se o deslocamento dos sinais em δ_{H} 3,16 (H-3), 3,59 (H-16) e 4,53 (H-6) no produto natural (**4**) para δ_{H} 4,41 (H-3), 4,83 (H-16) e 5,51 (H-6) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico dos grupos acila, sugerindo a triacilação do material de partida. A confirmação ocorreu através do espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$) (Figura 129) de **27**, onde observou-se a presença de três sinais em δ_{C} 173,6; 174,0 e 174,2, característicos de carbonilas de ésteres. A Figura 130 mostra a estrutura química do produto reacional **27**.

Figura 128 - Espectro de RMN ^1H de **27** ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$).



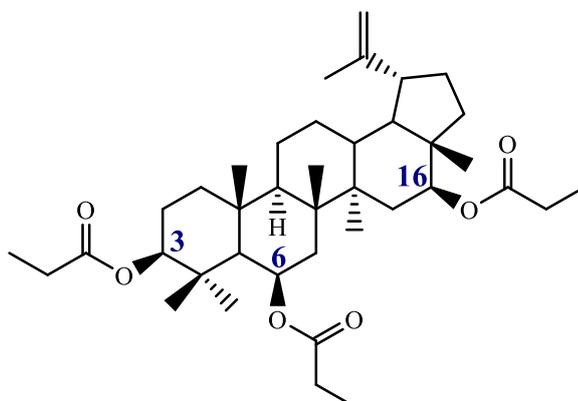
Fonte: O autor, 2024.

Figura 129 - Espectro de RMN ^{13}C - BBD de **27** ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 130 - Estrutura química do derivado **27**.



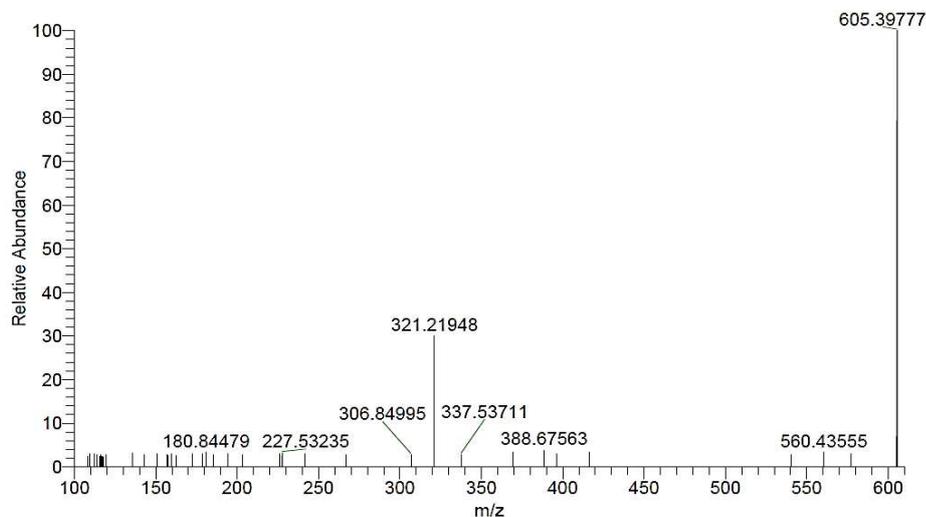
Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,6 β ,16 β -tripropioniloxilup-20(29)-eno (27)** (CDCl_3 , 75 MHz): δ_{C} 12,82 (C-28); 16,30 (C-27); 16,67 (C-26); 17,60 (C-24); 17,70 (C-25); 19,37 (C-30); 21,11 (C-11); 23,92 (C-12); 24,82 (C-2); 27,60 (C-23); 29,81 (C-21); 33,66 (C-10); 36,76 (C-13); 36,96 (C-15); 37,69 (C-22); 37,98 (C-4); 38,65 (C-8); 40,06 (C-1); 40,42 (C-7); 44,41 (C-14); 47,48 (C-17); 47,63 (C-18); 47,94 (C-19); 50,34 (C-9); 55,03 (C-5); 70,42 (C-6); 78,52 (C16); 80,34 (C-3); 110,13 (C-29); 149,82 (C-20); 9,09; 28,11; 173,59 (propanoíla); δ_{H} 9,40; 28,14; 174,03 (propanoíla); δ_{H} 9,42; 28,65; 174,21 (propanoíla).

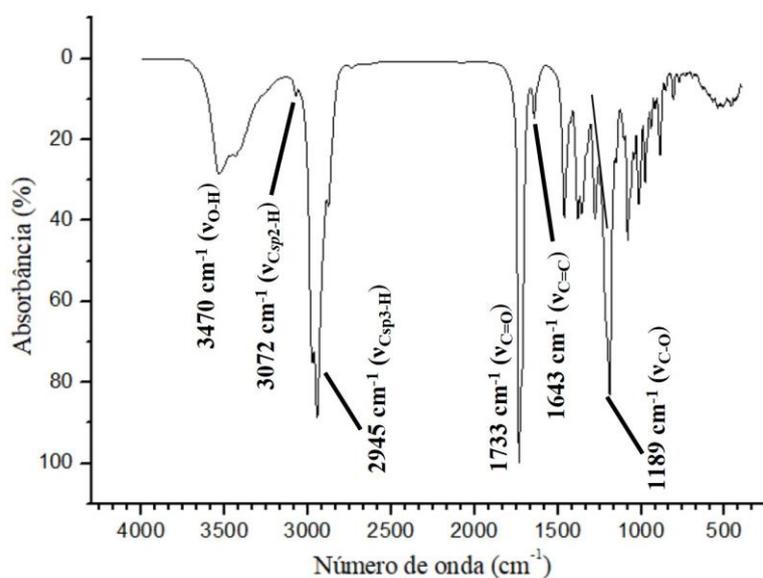
Dados de RMN ^1H de **3 β ,6 β ,16 β -tripropioniloxilup-20(29)-eno (27)** (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{H} 0,81 (3H, s, H-28); 0,87 (3H, s, H-27); 0,99 (3H, s, H-23); 1,00 (3H, s, H-24); 1,13 (9H, m, propanoíla); 1,20 (3H, s, H-25); 1,21 (3H, s, H-26); 1,66 (3H, s, H-30); 2,30 (6H, m, propanoíla); 4,41 (1H, *dd*, $J = 11,3$ e $4,5$ Hz, H-16); 4,59 (1H, s, H-29); 4,69 (1H, s, H-29); 4,83 (1H, *dd*, $J = 9,5$ e $4,5$ Hz, H-3), 5,51 (1H, s, H-6).

5.2.20 Caracterização estrutural do derivado **26**

O derivado **26** apresentou-se como uma resina incolor. O espectro de massa de **26** (Figura 131) exibe um pico de aduto em m/z 605,39759 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ (calculado m/z 605,39783), confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{O}_5$. A Figura 132 apresenta o espectro de infravermelho de **26**, que exibe as bandas 3470 cm^{-1} ($\nu_{\text{O-H}}$), 3072 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}_{sp2}\text{-H}}$), 2945 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}_{sp3}\text{-H}}$), 1733 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) de éster, 1643 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) de ligação dupla carbono-carbono e 1189 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$).

Figura 131 - Espectro de massa de alta resolução de **26**.

Fonte: O autor, 2024.

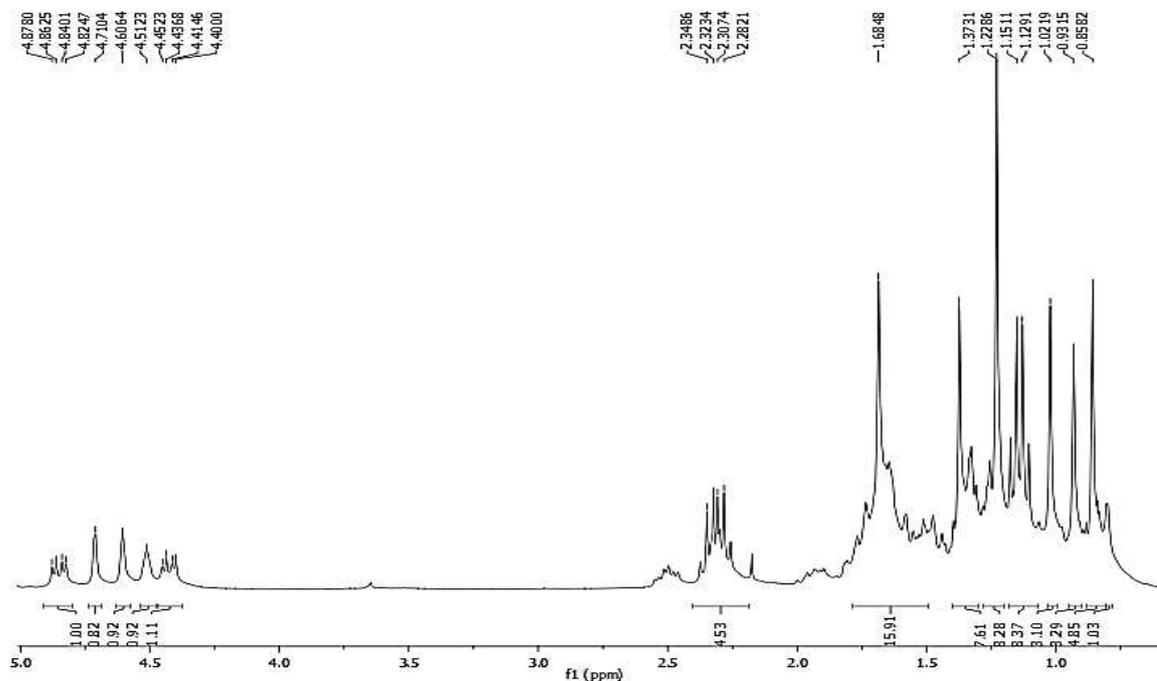
Figura 132 - Espectro de infravermelho de **26**.

Fonte: O autor, 2024.

No espectro de RMN ¹H (CDCl₃/300 MHz) de **26** (Figura 133) observou-se o deslocamento dos sinais em δ_{H} 3,16 (H-3) e 3,59 (H-16) de **4** para δ_{H} 4,42 (H-3) e 4,85 (H-16) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico dos grupos acila. No entanto, o sinal referente a H-6 em δ_{H} 4,51 em **4** manteve-se inalterado, sugerindo uma diacilação. A confirmação ocorreu através do espectro de RMN ¹³C *BB-decoupled* (BBD) (CDCl₃/75 MHz) de **26** (Figura 134), onde foi possível observar a presença de dois sinais em δ_{C} 174,2 e 174,3,

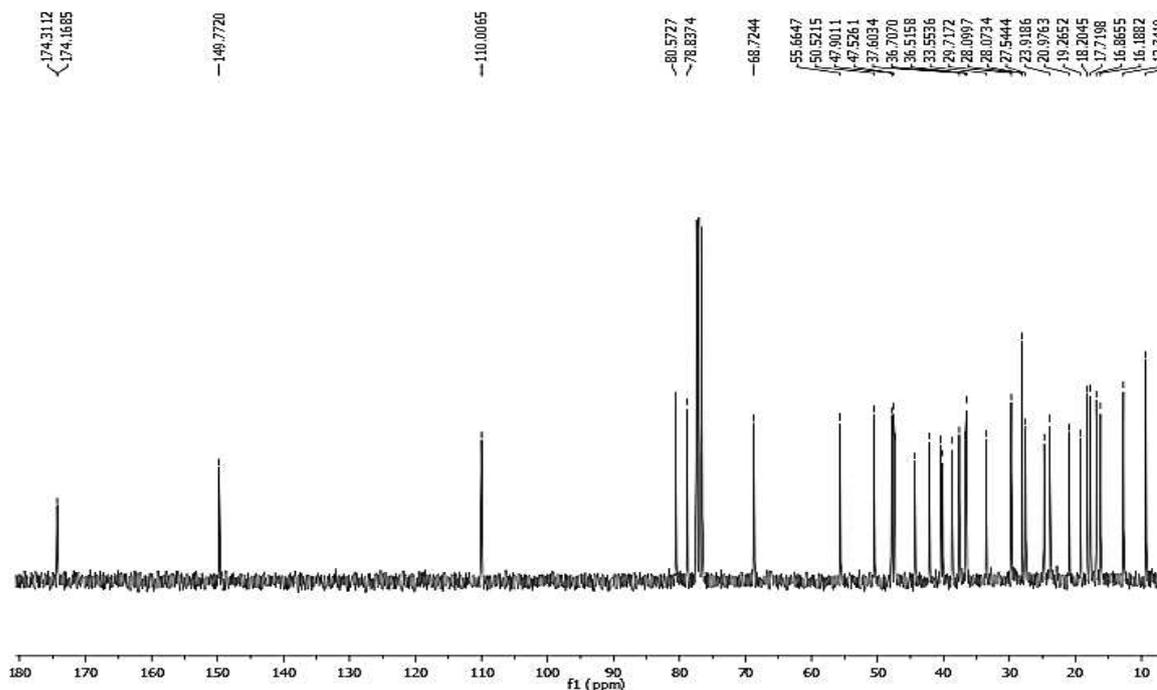
característicos de carbonilas de éster. A Figura 135 apresenta a estrutura química do derivado **26**.

Figura 133 - Espectro de RMN ^1H de **26** ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$).



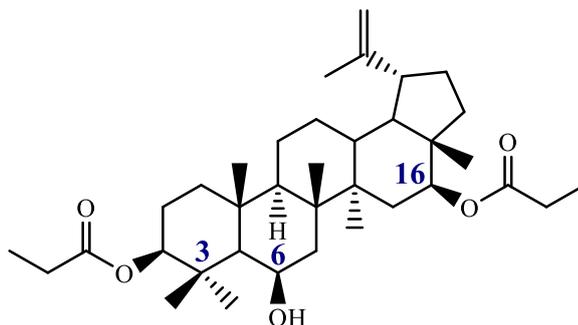
Fonte: O autor, 2024.

Figura 134 - Espectro de RMN ^{13}C - BBD de **26** ($\text{CDCl}_3/75\text{ MHz}$).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 135 - Estrutura química do derivado **26**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **6 β -hidroxi-3 β ,16 β -dipropioniloxilup-20(29)-eno (26)** (CDCl_3 , 75 MHz): δ_{C} 12,74 (C-28); 16,19 (C-27); 16,87 (C-26); 17,72 (C-24); 18,20 (C-25); 19,27 (C-30); 20,98 (C-11); 23,92 (C-12); 24,75 (C-2); 27,54 (C-23); 29,72 (C-21); 33,55 (C-10); 36,52 (C-13); 36,71 (C-15); 37,60 (C-22); 38,75 (C-4); 40,11 (C-1); 40,40 (C-7); 42,14 (C-8); 44,32 (C-14); 47,36 (C-17); 47,53 (C-18); 47,90 (C-19); 50,52 (C-9); 55,66 (C-5); 68,72 (C-6); 78,84 (C-16); 80,57 (C-3); 110,01 (C-29); 149,77 (C-20); 9,35; 28,10; 174,31, (propanoíla); 9,34, 28,07; 174,17 (propanoíla).

Dados de RMN ^1H de **6 β -hidroxi-3 β ,16 β -dipropioniloxilup-20(29)-eno (26)** (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{H} 0,85 (3H, s, H-28); 0,93 (3H, s, H-27); 1,02 (3H, s, H-23); 1,14 (6H, m, propanoíla); 1,22 (6H, s, H-24 e H-25); 1,37 (3H, s, H-26); 1,68 (3H, s, H-30); 2,30 (4H, m, propanoíla); 4,43 (1H, dd, $J = 11,2$ e $4,5$ Hz, H-16); 4,60 (1H, s, H-29); 4,71 (1H, s, H-29); 4,85 (1H, dd, $J = 11,2$ e $4,5$ Hz, H-3), 4,51 (1H, s, H-6).

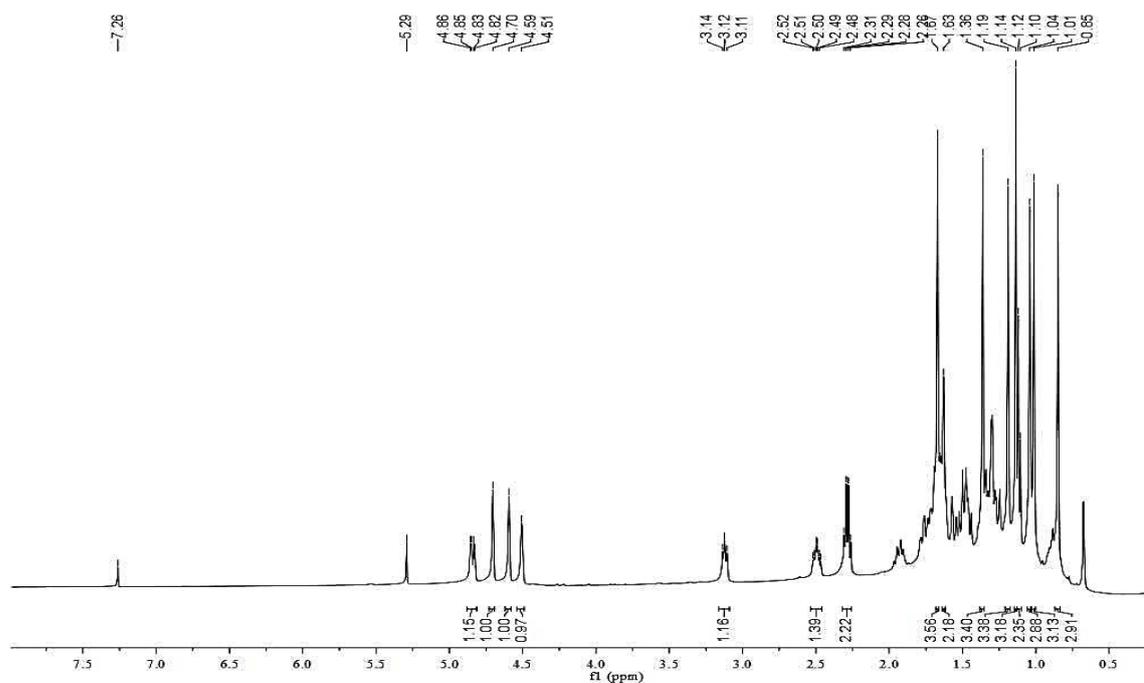
5.2.21 Caracterização estrutural do derivado 53

O derivado **53** apresentou-se como um sólido amarelo. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **53** (Figura 136) observou-se a presença dos sinais em δ_{H} 3,12 (H-3) e 4,51 (H-6) referentes a hidrogênios ligados a carbonos sp^3 oxigenados no produto natural, e o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,59 (C-16) de **4** para δ_{H} 4,84 no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico do grupo acila. Tais resultados sugerem a acilação em C-16.

No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) de **53** (Figura 137), foi possível observar a presença de apenas um sinal referente à carbonila de éster em δ_{C} 174,31 e a presença dos sinais em δ_{C} 68,93 (C-6) e 79,16 (C-3) presentes em **4** referentes a

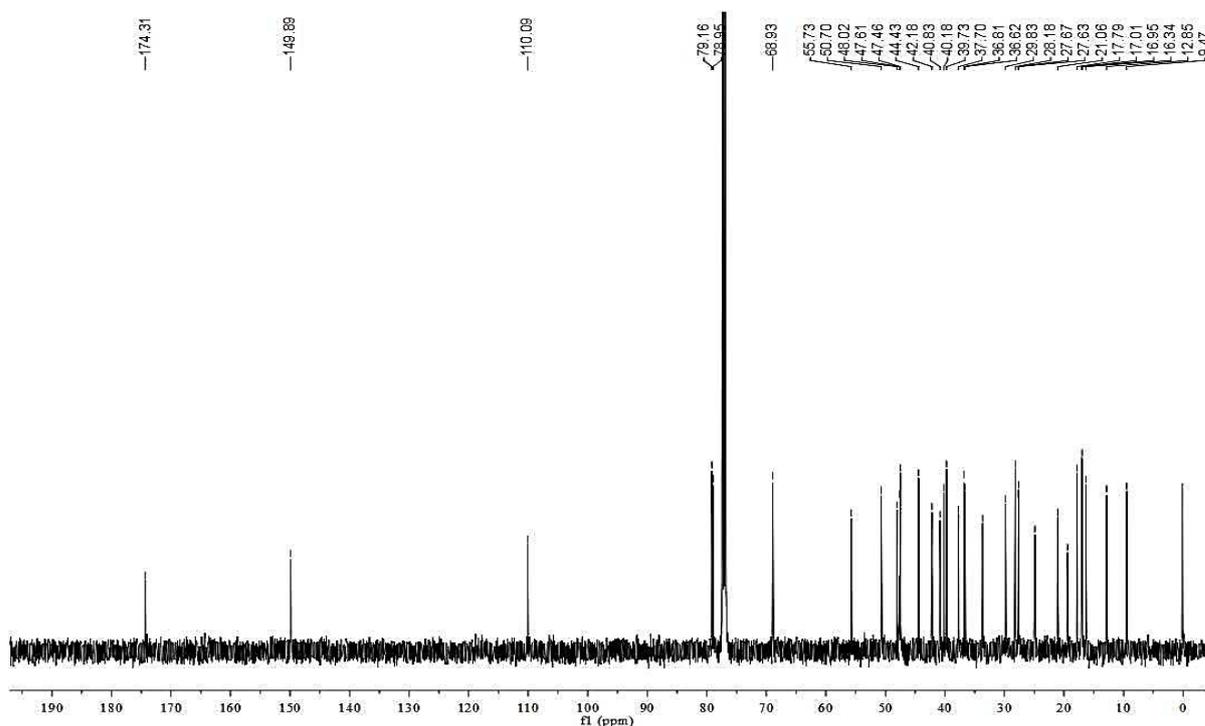
carbonos hidroxilados. Observou-se ainda o deslocamento do sinal em δ_C 77,36 (C-16) de **4** para δ_C 78,95 ppm no produto **53**, devido à desproteção causada pelo grupo acila, além dos sinais em δ_C 110,09 (C-29) e 149,89 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . A estrutura química do derivado **53** é mostrada na Figura 138.

Figura 136 - Espectro de RMN 1H de **53** ($CDCl_3/500$ MHz).



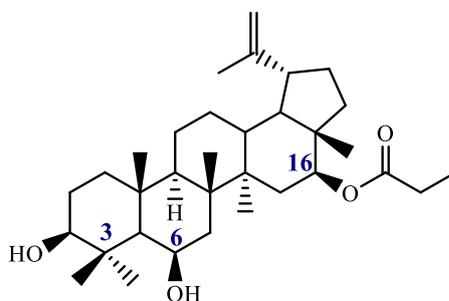
O autor, 2024.

Figura 137 - Espectro de RMN ^{13}C de **53** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 138 - Estrutura química do derivado **53**.



Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3β,6β-di-hidroxi-16β-propioniloxilup-20(29)-eno (53)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 12,85 (C-28); 17,79 (C-25); 19,39 (C-30); 21,06 (C-11); 24,88 (C-12); 29,83 (C-21); 36,62 (C-13); 36,81 (C-10); 37,70 (C-22); 39,73 (C-4); 40,18 (C-8); 40,83 (C-1); 42,18 (C-7); 44,43 (C-14); 47,46 (C-19); 47,61 (C-18); 48,02 (C-17); 50,70 (C-9); 55,73 (C-5); 68,93 (C-6); 78,95 (C-16); 79,16 (C-3); 110,09 (C-29); 149,89 (C-20); 174,31; 9,17 (propanoíla).

Dados de RMN ^1H de **3β,6β-di-hidroxi-16β-propioniloxilup-20(29)-eno (53)** CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 1,04 (3H, s, H-23); 1,14 (3H, s, H-24); 1,36 (3H, s, H-26); 1,67 (3H, s, H-30); 2,50

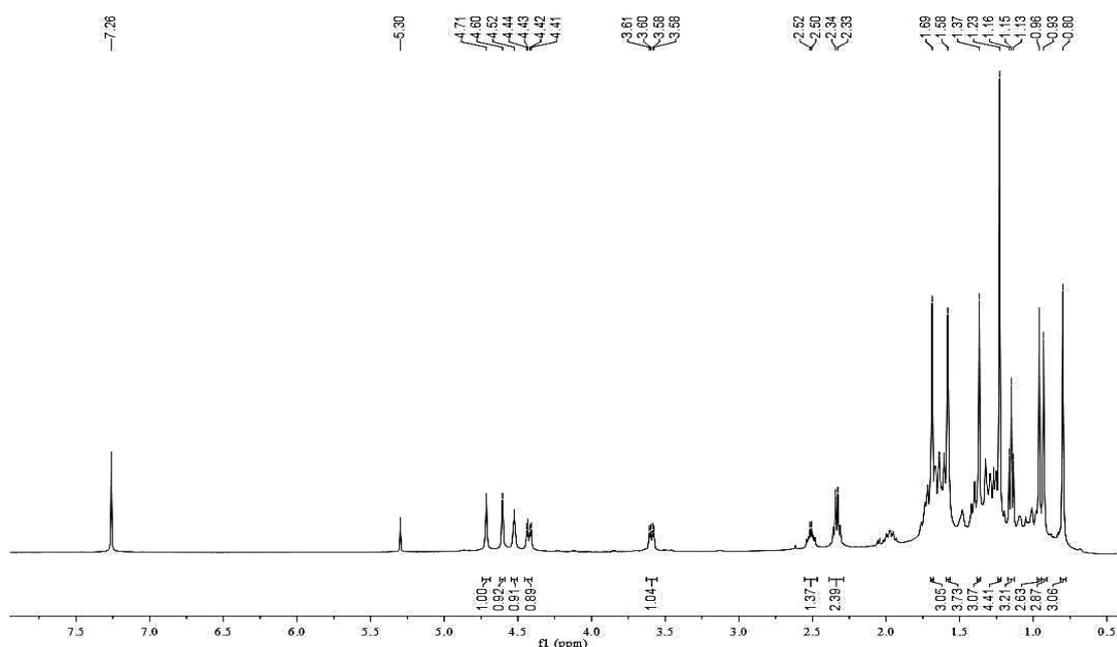
(1H, m, H-19); 3,12 (1H, t, H-3); 4,51 (1H, s, H-6); 4,59 (1H, s, H-29); 4,70 (1H, s, H-29); 4,84 (dd, $J = 4,63$ e $11,58$ Hz, H-16); 2,29 (2H, q, propanoíla).

5.2.22 Caracterização estrutural do derivado **54**

O derivado **54** apresentou-se como um sólido amarelo resinoso. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **54** (Figura 139) observou-se a presença dos sinais em δ_{H} 3,59 (C-16) e 4,53 (H-6) referentes a hidrogênios ligados a carbonos sp^3 oxigenados em **4**, e o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,16 (H-3) de **4** para δ_{H} 4,42 ppm no produto **54**, devido ao efeito anisotrópico dos grupos acila. Tais resultados sugerem a acilação em C-3.

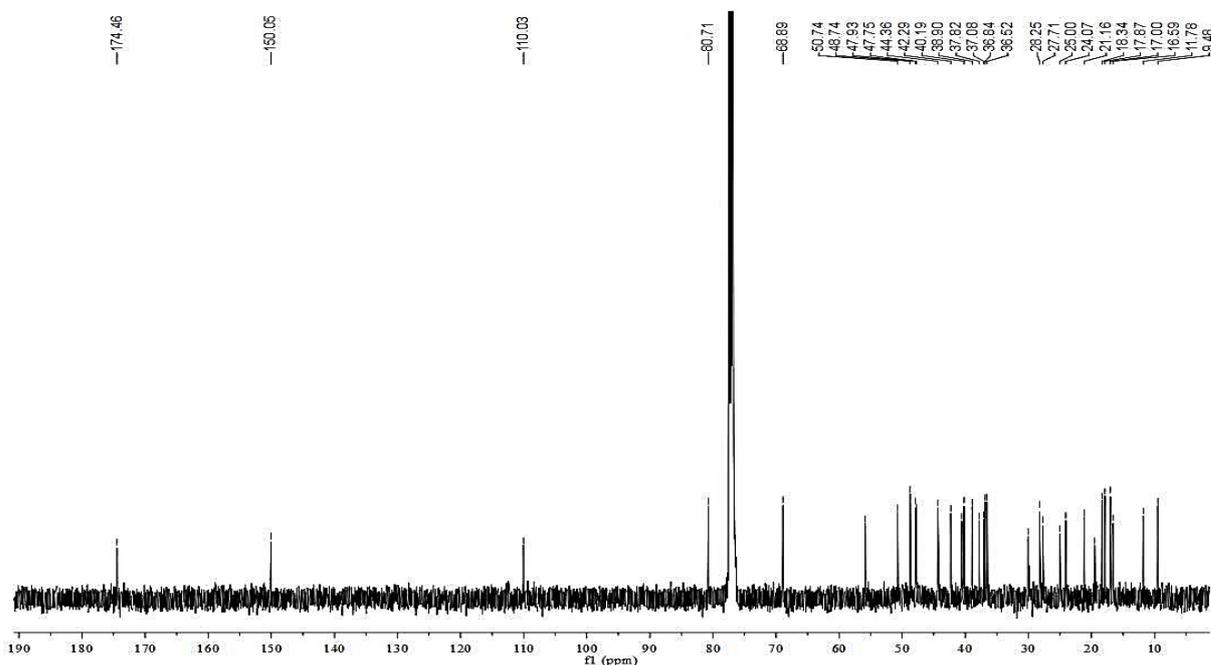
A monoacilação de **4** foi evidenciada através da presença, no espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) de **54** (Figura 140), de apenas um sinal referente à carbonila de éster em δ_{C} 174,46 e presença dos sinais em δ_{C} 68,89 (C-6) e 77,22 (C-16) presentes no produto natural (**4**) referentes a carbonos hidroxilados, bem como do deslocamento do sinal em δ_{C} 79,31 (C-3) de **4** para δ_{C} 80,71 ppm em **54**. Observaram-se ainda os deslocamentos em 110,03 (C-29) e 150,05 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . A estrutura química do derivado **54** é mostrada na Figura 141.

Figura 139 - Espectro de RMN ^1H de **54** ($\text{CDCl}_3/500$ MHz).



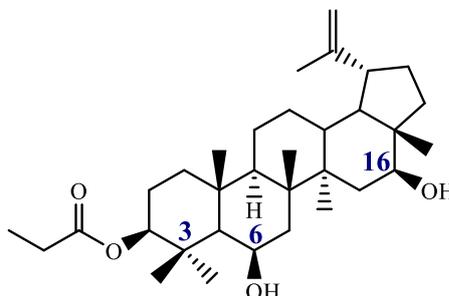
Fonte: o autor, 2024.

Figura 140 - Espectro de RMN ^{13}C de **54** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 141 - Estrutura química do derivado **54**.



Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **6β,16β-di-hidroxi-3β-propioniloxilup-20(29)-eno (54)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,78 (C-28); 16,59 (C-27); 17,87 (C-25); 19,49 (C-30); 21,16 (C-11); 25,00 (C-12); 30,04 (C-21); 36,52 (C-13); 36,84 (C-10); 37,08 (C-15); 37,82 (C-22); 40,19 (C-8); 40,56 (C-1); 42,29 (C-7); 44,36 (C-14); 47,75 (C-19); 47,93 (C-18); 48,74 (C-17); 50,74 (C-9); 55,85 (C-5); 68,89 (C-6); 80,71 (C-3); 110,03 (C-29); 150,05 (C-20); 174,46; 9,48 (propanoíla).

Dados de RMN ^1H de **6β,16β-di-hidroxi-3β-propioniloxilup-20(29)-eno (54)** CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,80 (3H, s, H-28); 0,96 (3H, s, H-27); 1,13 (3H, s, H-24); 1,23 (3H, s, H-25); 1,69 (3H, s H-30); 2,51 (1H, m, H-19); 3,59 (1H, dd, $J = 4,44$ e $11,37$ Hz, H-16); 4,43 (1H, dd, $J =$

4,17 e 11,59 Hz, H-3); 4,52 (1H, s, H-6); 4,60 (1H, s, H-29); 4,71 (1H, s, H29); 1,15 (3H, t); 2,31 (2H, q) (propanoíla).

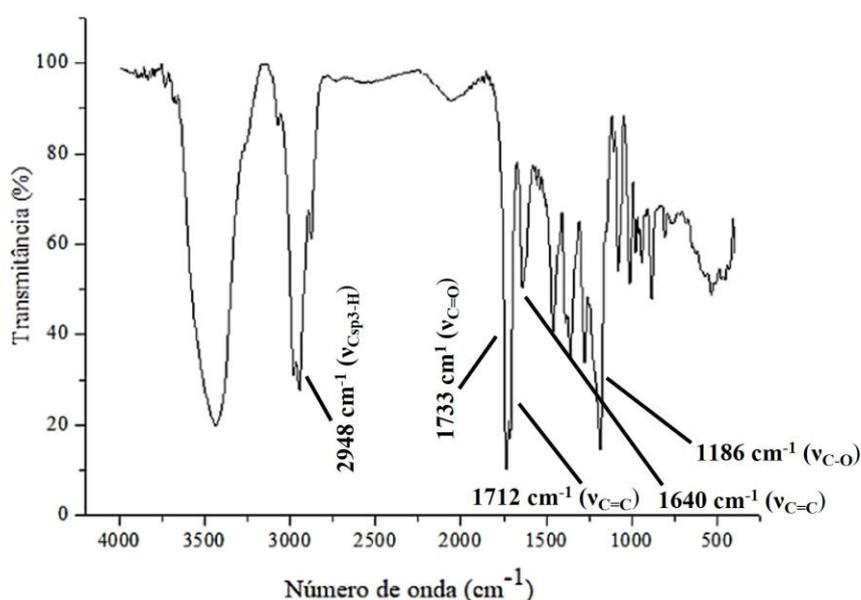
5.2.23 Caracterização estrutural do derivado 55

O derivado **55** apresentou-se como uma resinosa branca. O espectro de infravermelho deste derivado (Figura 142) exibiu bandas características em 3438 cm^{-1} ($\nu_{\text{O-H}}$), 2948 e 2875 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}_{\text{sp}^3\text{-H}}}$), 1733 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) de éster, 1712 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) de cetona, 1640 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) de ligação dupla carbono-carbono e 1186 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$).

No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$) de **55** (Figura 143) observou-se a presença dos sinais em δ_{H} 4,36 (H-3) e 4,84 (H-16) referentes aos hidrogênios desprotegidos pelos grupos acila presentes em **26** e a ausência do sinal em δ_{H} 4,51 (H-6) relativo ao hidrogênio ligado ao carbono hidroxilado de **26**, sugerindo a oxidação do material de partida em C-6.

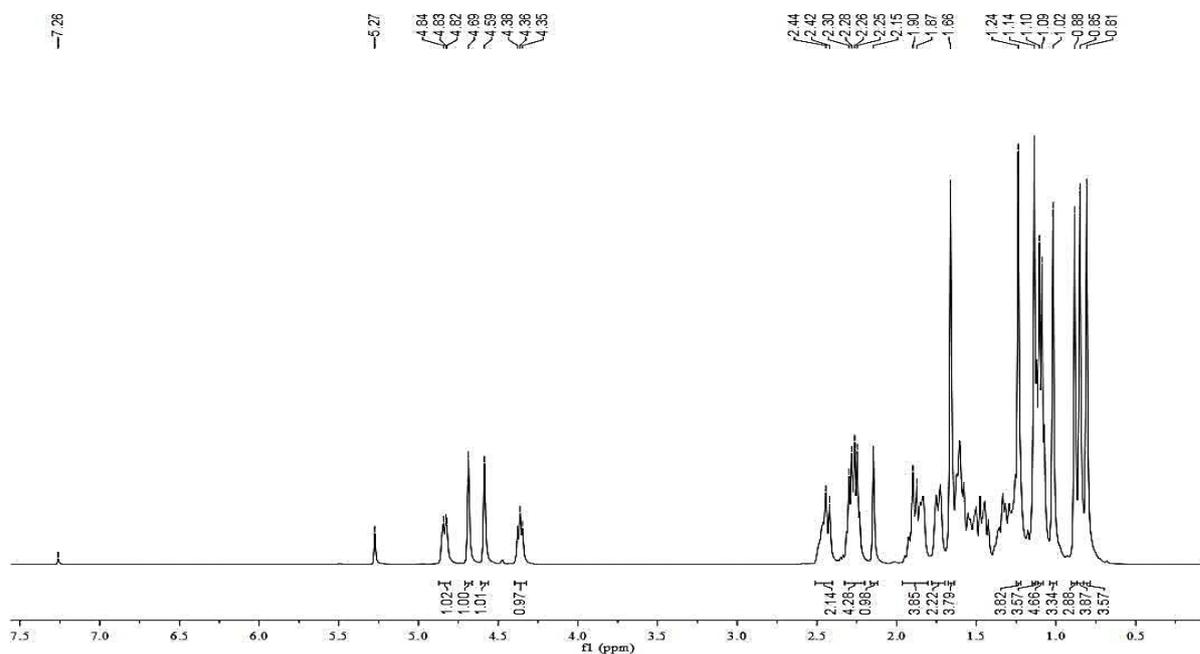
A confirmação ocorreu através do espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$) de **55** (Figura 144), onde foi possível observar a presença de dois sinais característicos de carbonila de éster em δ_{C} 174,27 e 174,09 ppm e o deslocamento do sinal em δ_{C} 68,72 (C-6) de **26** para δ_{C} 211,31 (C-6) no derivado **55** referente à carbonila de cetona. A Figura 145 apresenta a estrutura química do derivado **55**.

Figura 142 - Espectro de infravermelho de **55**.



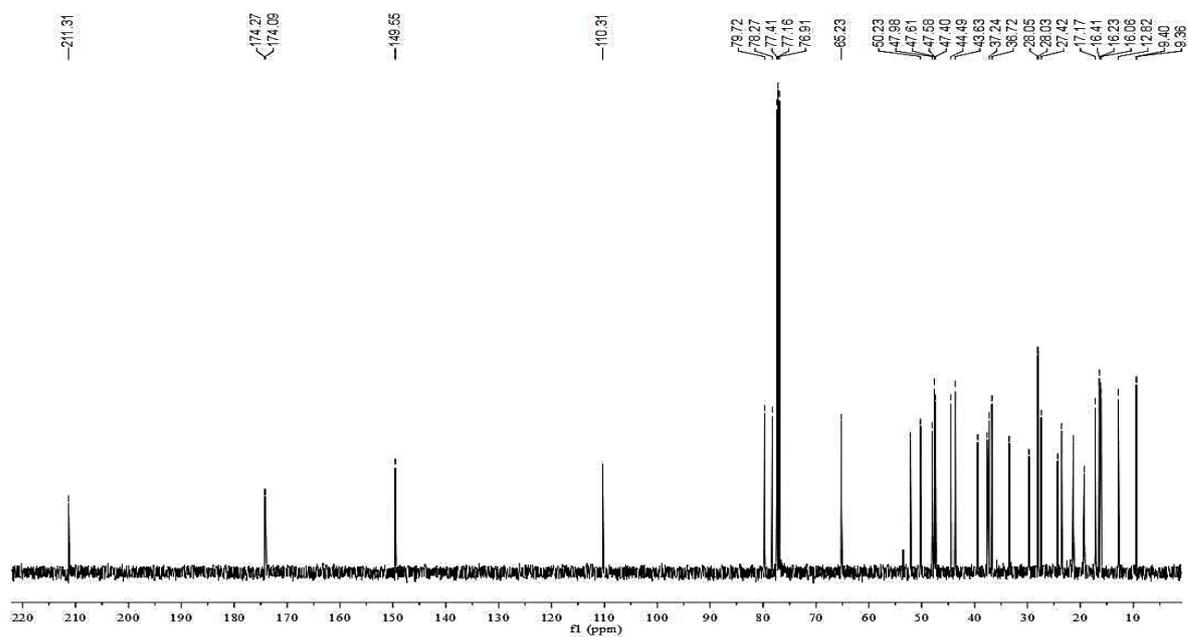
Fonte: o autor, 2024.

Figura 143 - Espectro de RMN ^1H de **55** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).



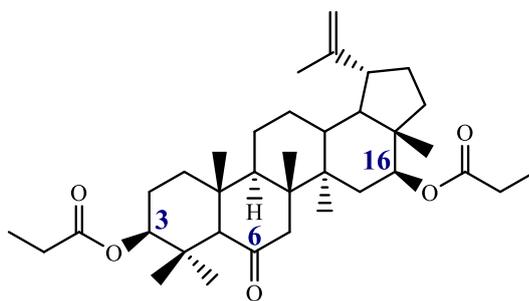
Fonte: o autor, 2024.

Figura 144 - Espectro de RMN ^{13}C de **55** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 145 - Estrutura química do derivado **55**.



Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -dipropioniloxi-6-oxolup-20(29)-eno (55)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 12,82 (C-28); 16,41 (C-27); 19,28 (C-30); 24,30 (C-12); 27,42 (C-23); 29,71 (C-21); 36,72 (C-10); 37,24 (C-13); 37,60 (C-22); 39,42 (C-15); 44,49 (C-14); 47,58 (C-19); 47,61 (C-17); 47,98 (C-18); 50,23 (C-9); 52,13 (C-7); 65,23 (C-5); 78,27 (C-16); 79,72 (C-3); 110,31 (C-29); 149,55 (C-20); 211,31 (C-6); 174,09; 174,27; 28,05; 28,03 (propanoíla); 9,40; 9,36 (propanoíla).

Dados de RMN ^1H de **3 β ,16 β -dipropioniloxi-6-oxolup-20(29)-eno (55)** (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{H} 0,81 (3H, s, H-28); 1,02 (3H, s, H-23); 1,09 (6H, m, propanoyl); 1,14 (3H, s, H-24); 1,24 (3H, s, H-25); 1,66 (3H, s, H-30); 2,26 (4H, m propanoyl); 4,36 (1H, t, H-3); 4,59 (1H, s, H-29); 4,69 (1H, s, H-29); 4,84 (1H, dd, $J = 3,56$ e $11,58$ Hz, H-16).

5.2.24 Caracterização estrutural do derivado **56**

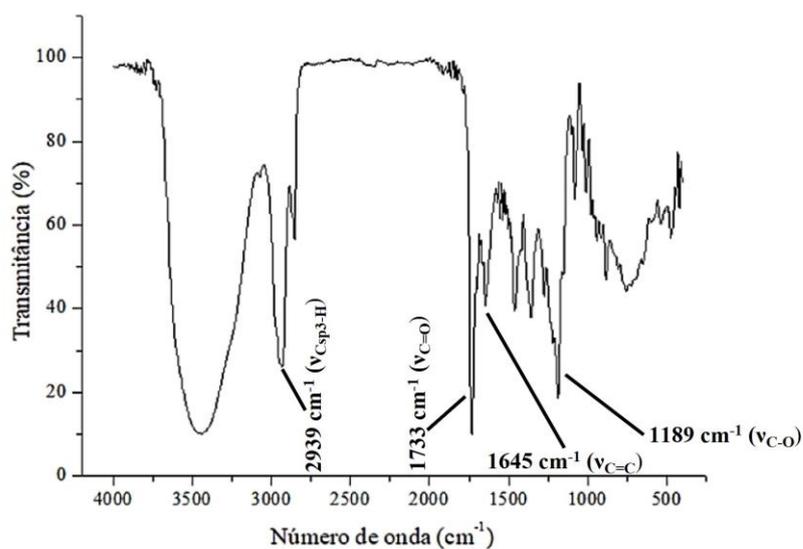
O derivado **56** apresentou-se como um material amarelado resinoso. O espectro de infravermelho deste derivado (Figura 146) exibiu bandas características em 2939 e 2854 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-sp}^3\text{-H}}$), 1733 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) de éster, 1645 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) de ligação dupla carbono-carbono e 1187 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O}}$).

No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **56** (Figura 147) observou-se a presença dos sinais em δ_{H} 4,41 (H-3) e 4,84 (H-16) relativos aos hidrogênios desprotegidos pelos grupos acila no derivado **26** e o deslocamento do sinal em δ_{H} 4,51 (H-6) de **26** para δ_{H} 5,51 (H-6) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico do grupo acila, sugerindo a acilação do material de partida em C-6.

A confirmação ocorreu através do espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) (Figura 148) de **56**, onde observou-se a presença de três sinais em δ_{C}

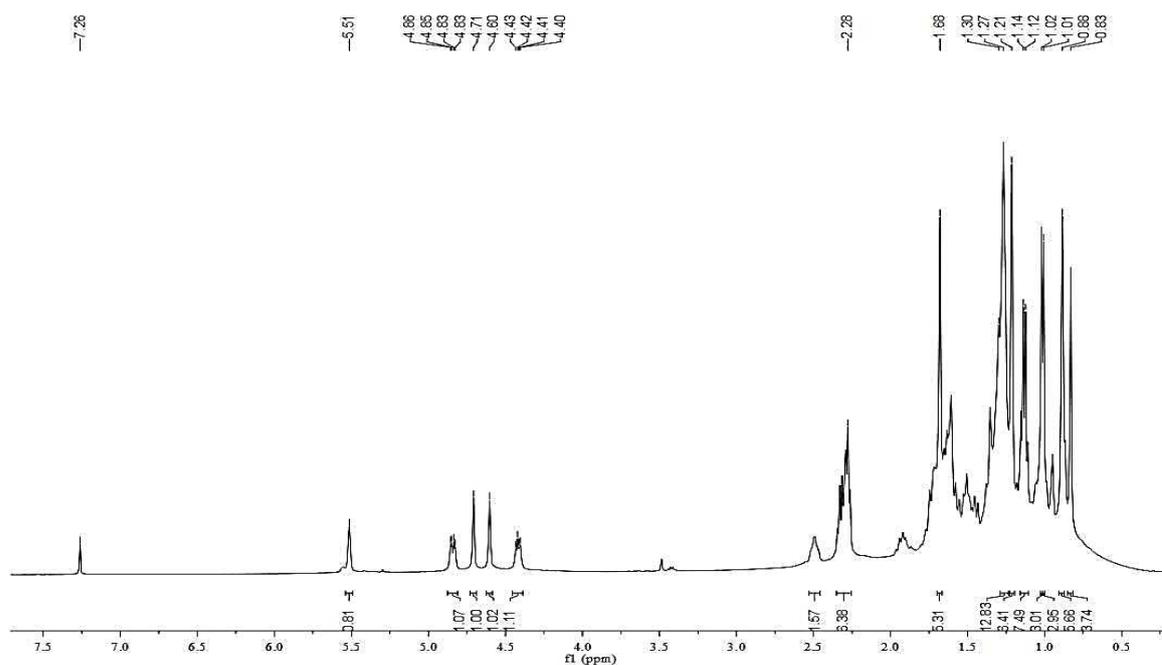
174,28; 174,09 e 173,14, característicos de carbonilas de ésteres, a presença dos sinais em δ_C 80,38 (C-3) e 78,54 (C-16) relativos aos carbonos esterificados presentes em **26** e o deslocamento do sinal em δ_C 68,72 (C-6), referente ao carbono sp^3 hidroxilado de **26**, para δ_C 70,37 (C-6) no derivado **56**. A Figura 149 mostra a estrutura química do derivado **56**.

Figura 146 - Espectro de infravermelho de **56**.



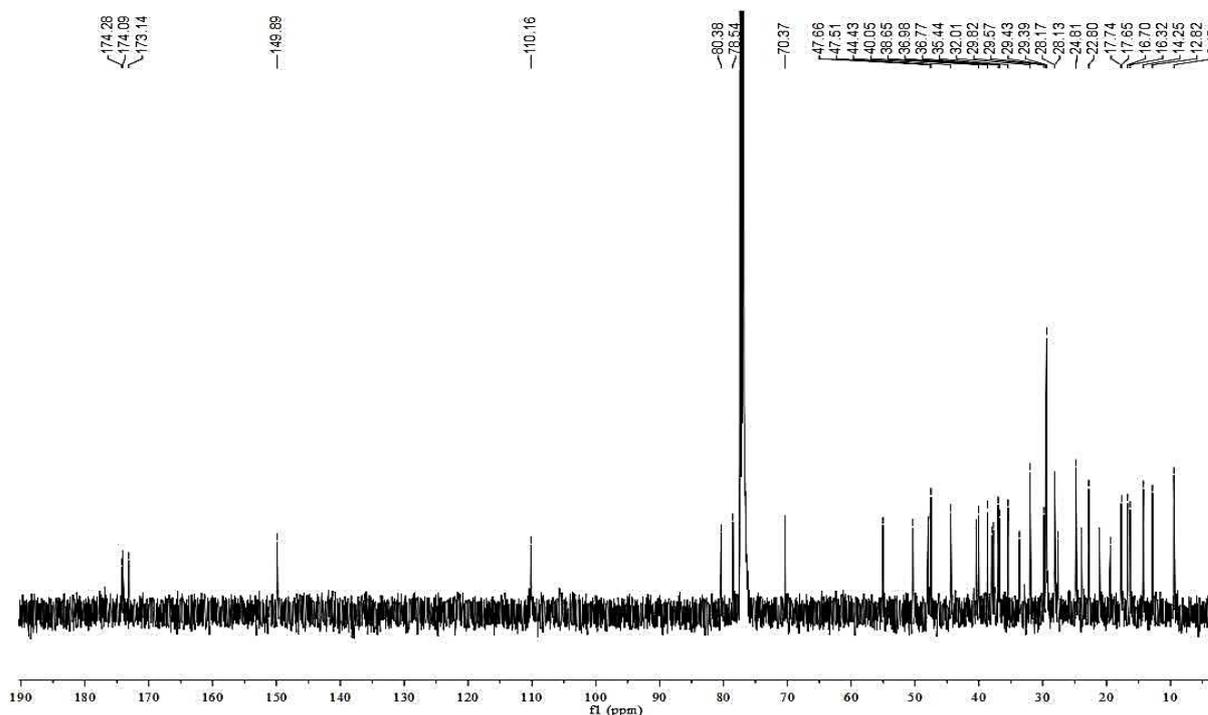
Fonte: O autor, 2024.

Figura 147 - Espectro de RMN 1H de **56** ($CDCl_3/500$ MHz).



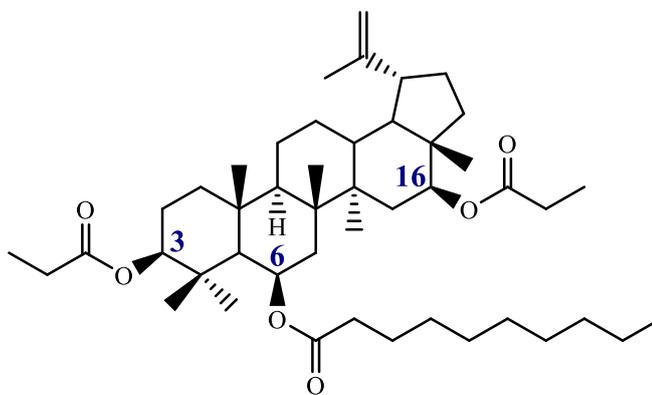
Fonte: O autor, 2024.

Figura 148 - Espectro de RMN ^{13}C de **56** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 149 - Estrutura química do derivado **56**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -dipropioniloxi-6 β -decanoiloxi-20(29)-eno (56)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 12,82 (C-28); 16,32 (C-27); 16,70 (C-26); 17,65 (C-24); 17,74 (C-25); 19,39 (C-30); 21,11 (C-11); 24,81 (C-12); 27,61(C-23); 29,82 (C-21); 33,66 (C-10); 36,77 (C-13); 37,71(C-22); 38,00 (C-4); 38,65 (C-8); 40,05 (C-1); 40,43 (C-7); 44,43 (C-14); 47,51 (C-17); 47,66 (C-19); 47,96 (C-18); 50,35 (C-9); 55,03 (C-5); 70,37 (C-6); 78,54 (C-16); 80,38 (C-3); 110,16 (C-29); 149,89 (C-20); 9,45; 14,25; 22,80; 23,95; 28,17; 29,39; 29,43; 29,57; 32,01; 35,44; 173,14; 174,09; 174,28 (acila).

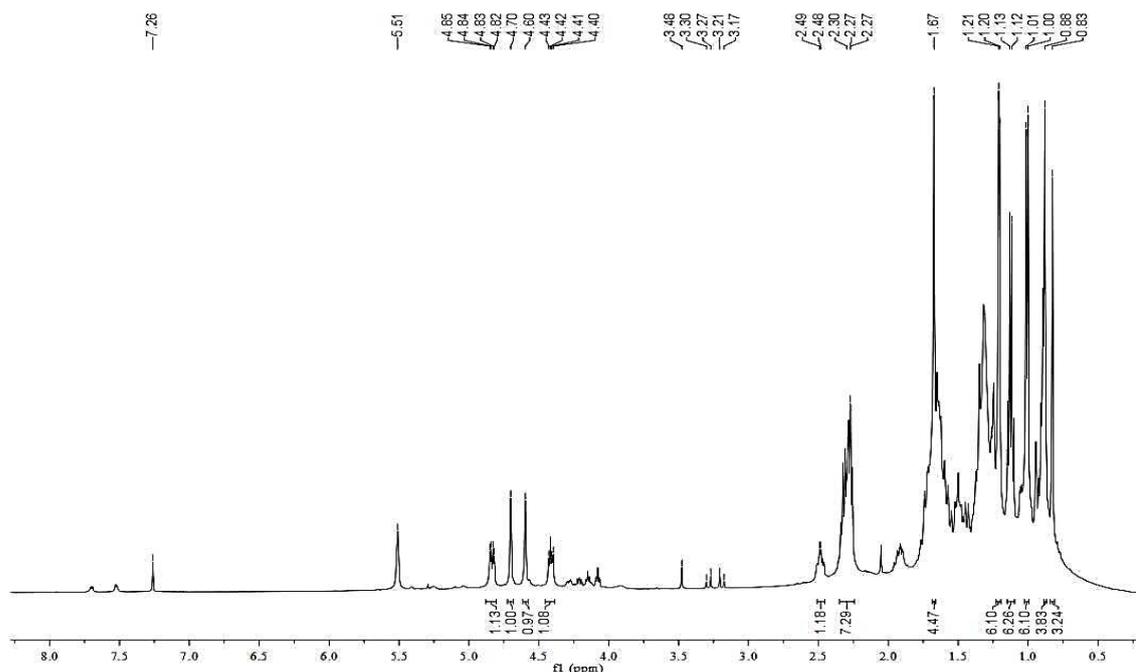
Dados de RMN ^1H de **3 β ,16 β -dipropioniloxi-6 β -decanoiloxi-20(29)-eno (56)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,83 (3H, s, H-28); 1,02 (3H, s, H-23); 1,14 (3H, s, H-24); 1,27 (13H, m, decanoíla); 2,30 (6H, m, acila); 1,68 (3H, s, H-30); 4,42 (1H, dd, $J = 5,73$ e $10,95$ Hz, H-3); 4,60 (1H, s, H-29); 4,71 (1H, s, H-29); 4,84 (1H, dd, $J = 4,21$ e $11,68$ Hz, H-16); 5,51 (1H, s, H-6).

5.2.25 Caracterização estrutural do derivado 57

O derivado **57** apresentou-se como uma resina amarelada. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **57** (Figura 150) observou-se a presença dos sinais em δ_{H} 4,41 (H-3) e 4,84 (H-16) relativos aos hidrogênios desprotegidos pelos grupos acila presentes em **26** e o deslocamento do sinal em δ_{H} 4,51 (H-6) do derivado **26** para δ_{H} 5,51 (H-6) no produto acilado (**57**), devido ao efeito anisotrópico da carbonila de éster, sugerindo a acilação do material de partida em C-6.

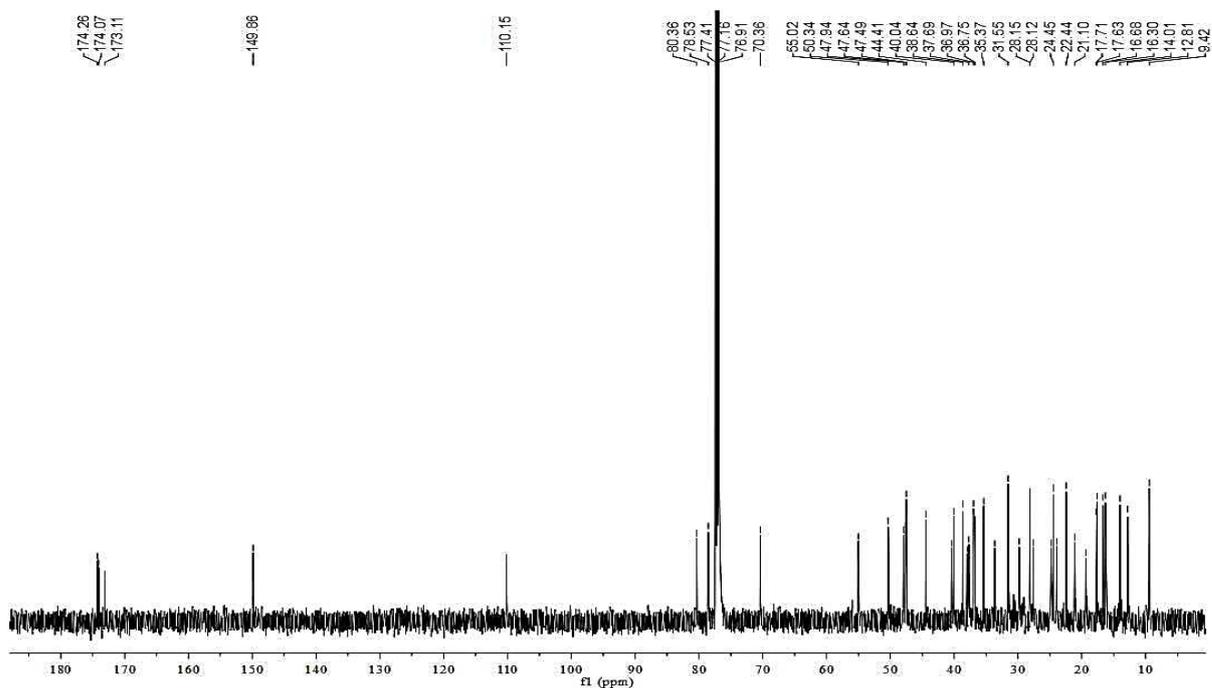
A confirmação ocorreu através do espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) (Figura 151) de **57**, onde observou-se a presença de três sinais em δ_{C} 174,31; 174,13 e 170,41, característicos de carbonilas de ésteres, a presença dos sinais em δ_{C} 80,38 (C-3) e 78,57 (C-16) relativos aos carbonos esterificados presentes em **26** e o deslocamento do sinal em δ_{C} 68,72 (C-6) referente ao carbono hidroxilado em **26** para δ_{C} 70,60 (C-6) no derivado **57**. A Figura 152 mostra a estrutura química do produto reacional **57**.

Figura 150 - Espectro de RMN ^1H de **57** ($\text{CDCl}_3/500$ MHz).



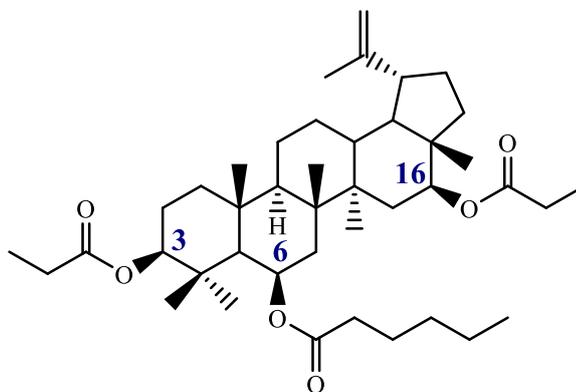
Fonte: O autor, 2024.

Figura 151 - Espectro de RMN ^{13}C de **57** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 152 - Estrutura química do derivado **57**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -dipropioniloxi-6 β -hexanoiloxi-20(29)-eno (57)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 12,81 (C-28); 16,30 (C-27); 16,68 (C-26); 17,63 (C-24); 17,71 (C-25); 19,37 (C-30); 21,10 (C-11); 24,81 (C-12); 27,60 (C-23); 29,80 (C-21); 33,65 (C-10); 36,75 (C-13); 37,69 (C-22); 37,98 (C-4); 38,64 (C-8); 40,04 (C-1); 40,42 (C-7); 44,41 (C-14); 47,49 (C-17); 47,64 (C-19); 47,94 (C-18); 50,34 (C-9); 55,02 (C-5); 70,36 (C-6); 78,53 (C-16); 80,36 (C-3); 110,15 (C-29); 149,86 (C-20); 9,42; 14,01; 28,15; 18,12; 174,26; 174,07; 173,11 (hexanoíla).

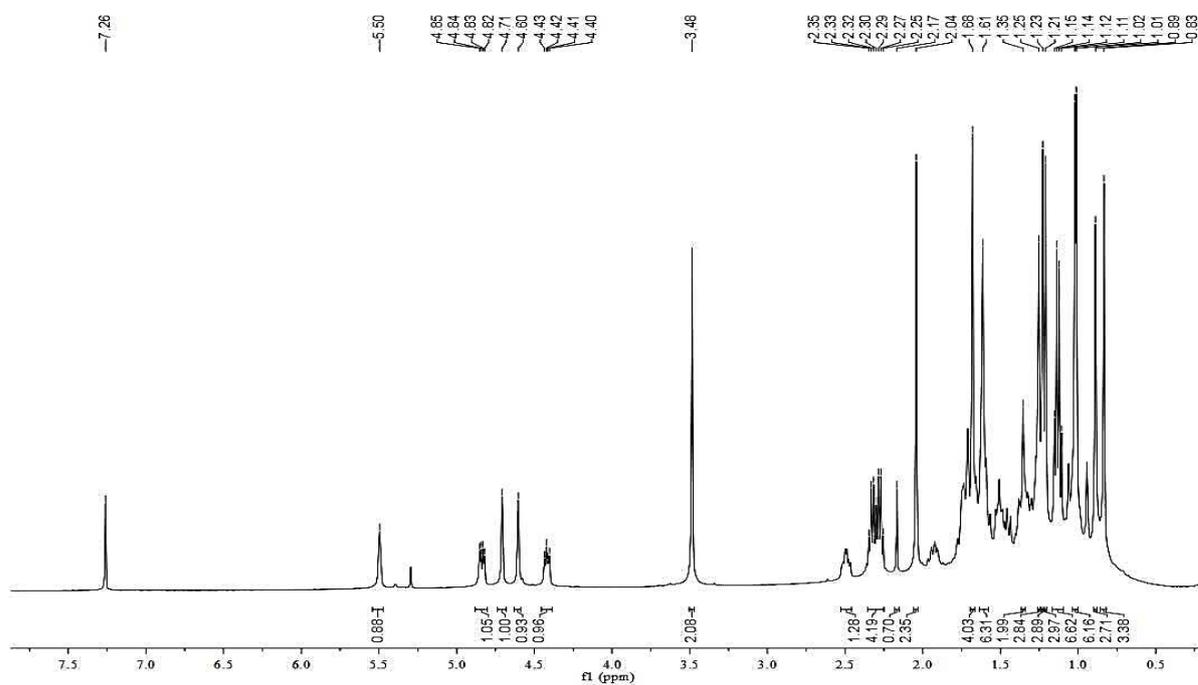
Dados de RMN ^1H de **3 β ,16 β -dipropioniloxi-6 β -hexanoiloxi-20(29)-eno (57)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,83 (3H, s, H-28); 0,89 (3H, s, H-27); 1,67 (3H, s, H-30); 2,49 (1H, m, H-19); 4,41 (1H, dd, $J = 5,50$ e $10,80$ Hz, H-3); 4,60 (1H, s, H-29); 4,70 (1H, s, H-29); 4,84 (1H, dd, $J = 4,58$ e $11,72$ Hz); 5,51 (1H, s, H-6).

5.2.26 Caracterização estrutural do derivado 58

O derivado **58** apresentou-se como uma resina amarelada. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **58** (Figura 153) observou-se a presença dos sinais em δ_{H} 4,42 (H-3) e 4,84 (H-16) relativos aos hidrogênios ligados a carbonos esterificados em **26** e o deslocamento do sinal em δ_{H} 4,51 (H-6) do derivado **26** para δ_{H} 5,51 (H-6) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico da carbonila de éster adicionada, sugerindo a acilação do material de partida em C-6.

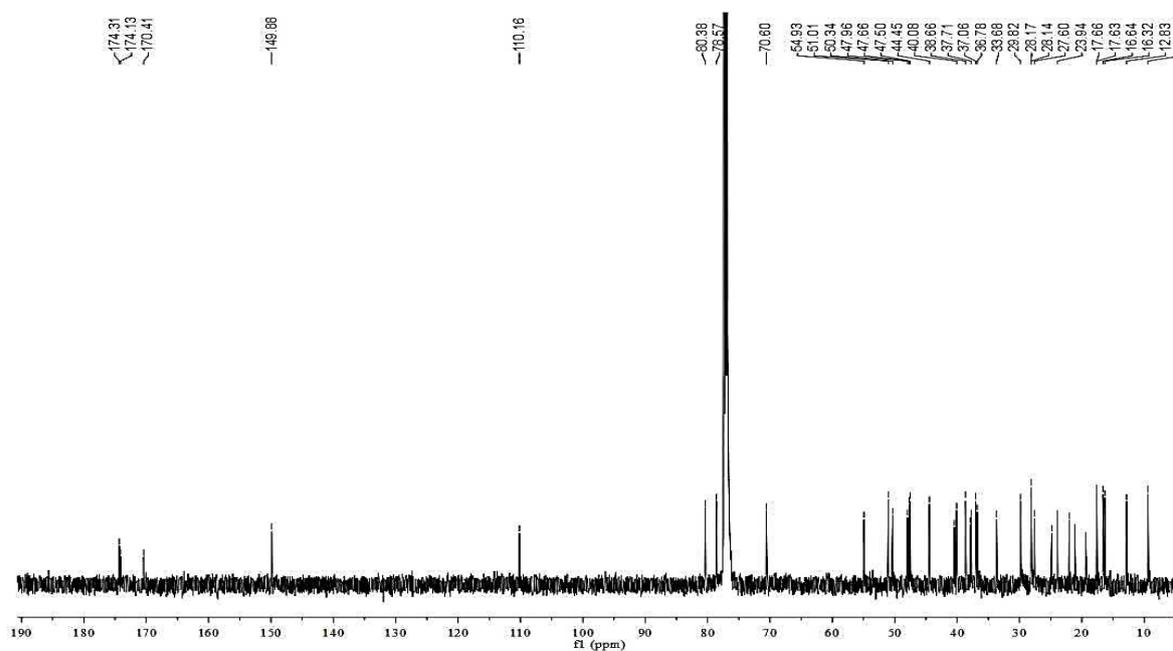
A confirmação ocorreu através do espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) (Figura 154) de **58**, onde observou-se a presença de três sinais em δ_{C} 174,31; 174,13 e 170,41 ppm, característicos de carbonilas de ésteres, a presença dos sinais em δ_{C} 80,38 (C-3) e 78,57 (C-16) relativos aos carbonos esterificados presentes em **26** e o deslocamento do sinal em δ_{C} 68,72 (C-6) referente ao carbono hidroxilado de **26** para δ_{C} 70,60 (C-6) no derivado **58**. A Figura 155 mostra a estrutura química do produto reacional **58**.

Figura 153 - Espectro de RMN ^1H de **58** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).



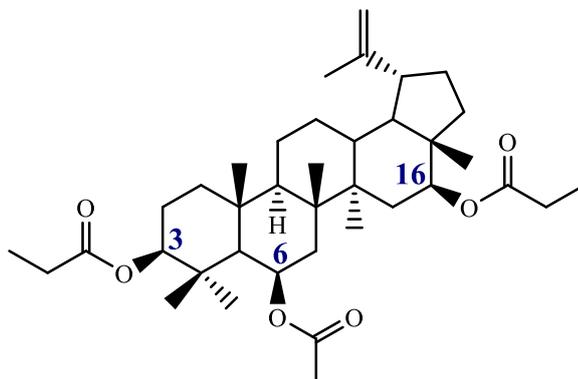
Fonte: o autor, 2024.

Figura 154 - Espectro de RMN ^{13}C de **58** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 155 - Estrutura química do derivado **58**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -dipropioniloxi-6 β -acetiloxi-20(29)-eno (58)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 12,83 (C-28); 16,32 (C-27); 16,64 (C-26); 17,63 (C-24); 17,66 (C-25); 19,39 (C-30); 21,14 (C-11); 24,82 (C-12); 27,60 (C-23); 29,82 (C-21); 33,68 (C-10); 36,78 (C-13); 37,71 (C-22); 37,92 (C-4); 38,66 (C-8); 40,08 (C-1); 40,45 (C-7); 44,45 (C-14); 47,50 (C-17); 47,66 (C-19); 47,96 (C-18); 50,34 (C-9); 54,93 (C-5); 70,60 (C-6); 78,57 (C-16); 80,38 (C-3); 110,16 (C-29); 149,88 (C-20); 174,31; 174,13; 170,41; 28,17; 28,14; 9,43 (acetila).

Dados de RMN ^1H de **3 β ,16 β -dipropioniloxi-6 β -acetiloxi-20(29)-eno (58)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,83 (3H, s, H-28); 0,89 (3H, s, H-27); 1,68 (3H, s, H-30); 2,30 (4H, m, propanoyl); 4,42 (1H, dd, $J = 5,52$ e $10,70$ Hz); 4,60 (1H, s, H-29); 4,71 (1H, s, H-29); 4,84 (1H, dd, $J = 4,68$ e $11,61$ Hz); 5,50 (1H, s, H-6).

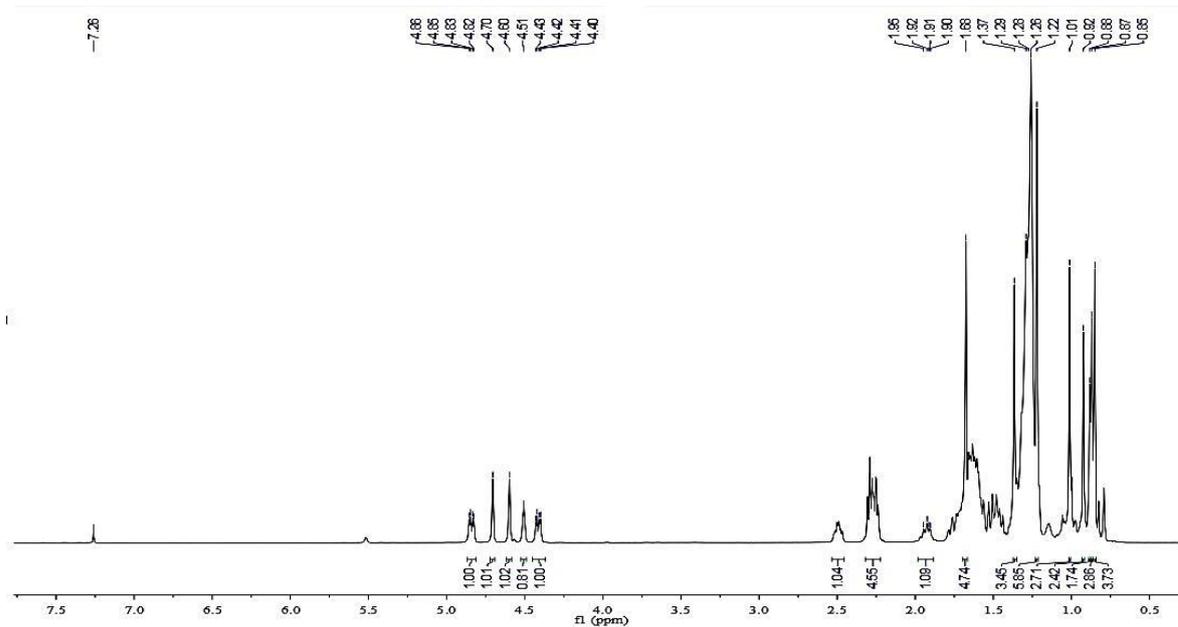
5.2.27 Caracterização estrutural do derivado 59

O derivado **59** apresentou-se como uma resina incolor. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **59** (Figura 156) observou-se o deslocamento dos sinais em δ_{H} 3,16 (H-3) e 3,59 (H-16) em **4** para δ_{H} 4,42 (H-3) e 4,84 (H-16) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico dos grupos acila, sugerindo a diacilação do material. A presença do sinal em δ_{H} 4,51 (H-6) sugere a presença de uma hidroxila em C-6.

No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) de **59** (Figura 157), foi possível observar a presença de apenas um sinal referente às duas carbonilas de éster em δ_{C} 173,53, o deslocamento dos sinais em δ_{C} 79,24 (C-3) e 77,36 (C-16) relacionados a carbonos sp^3 oxigenados presentes no material de partida **4** para δ_{C} 80,70 (C-3) e 78,94 (C-16)

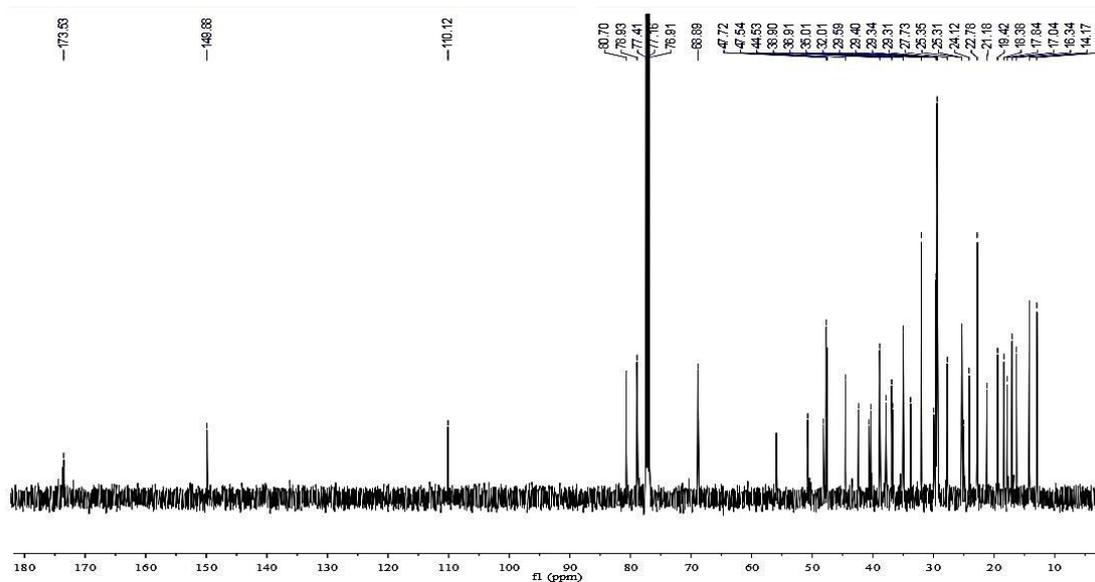
no produto **59**, a presença do sinal em δ_C 68,99 relativo à hidroxila livre em C-6, bem como os sinais em δ_C 110,12 (C-29) e 149,88 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . A estrutura química de **59** é mostrada na Figura 158.

Figura 156 - Espectro de RMN 1H de **59** ($CDCl_3/500$ MHz).



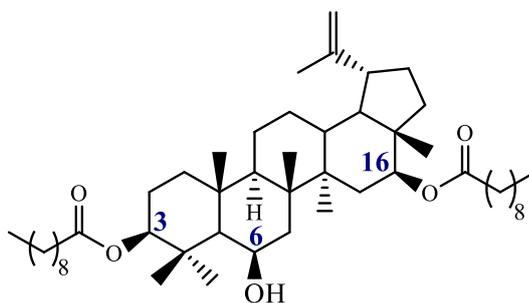
O autor, 2024.

Figura 157 - Espectro de RMN ^{13}C de **59** ($CDCl_3/125$ MHz).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 158 - Estrutura química do derivado **59**.



Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -di-decanoiloxi-6 β -hidroxi-20(29)-eno (59)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 16,35 (C-27); 19,43 (C-30); 21,18 (C-11); 25,01 (C-12); 29,95 (C-21); 36,75 (C-13); 36,91 (C-10); 37,83 (C-22); 38,90 (C-4); 40,32 (C-8); 42,37 (C-7); 44,53 (C-14); 47,54 (C-17); 47,72 (C-19); 48,15 (C-18); 50,75 (C-9); 55,92 (C-5); 68,90 (C-6); 78,94 (C-16); 80,70 (C-3); 110,12 (C-29); 149,89 (C-20); 34,98; 34,95; 33,78; 31,52; 31,48; 24,98; 24,13; 22,45; 173,56; 173,71 (decanoíla).

Dados de RMN ^1H de **3 β ,16 β -di-decanoiloxi-6 β -hidroxi-20(29)-eno (59)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,85 (3H, s, H-28); 0,92 (3H, s, H-23); 1,01 (3H, s, H-27); 1,22 (3H, s, H-24); 1,22 (3H, s, H-25); 1,36 (3H, s, H-26); 1,68 (3H, s, H-30); 2,50 (1H, s, H-19); 4,41 (1H, dd, $J = 4$ e 12 Hz, H-3); 4,51 (1H, s, H-6); 4,60 (2H, s, H-29); 4,70 (2H, s, H-29); 4,85 (1H, dd, $J = 4$ e 11 Hz, H-16).

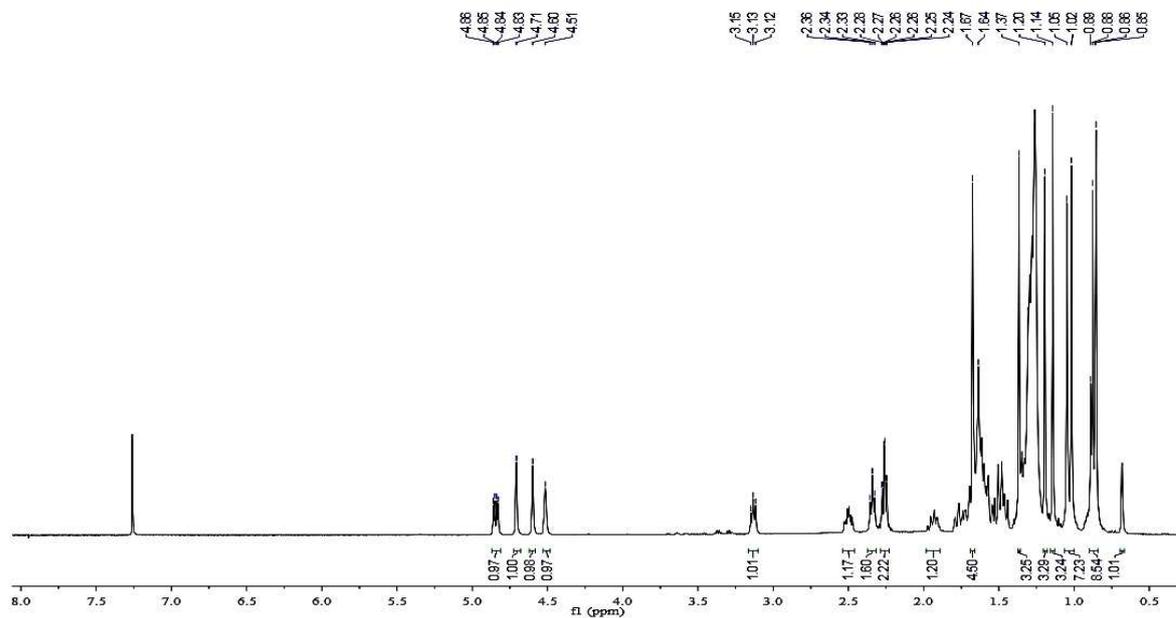
5.2.28 Caracterização estrutural do derivado **60**

O derivado **60** apresentou-se como uma resina incolor. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **60** (Figura 159) observou-se a presença dos sinais em δ_{H} 3,13 (H-3) e 4,51 (H-6) referentes a hidrogênios ligados a carbonos sp^3 oxigenados no material de partida (**4**), e o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,59 (C-16) de **4** para δ_{H} 4,85 em **60**, devido ao efeito anisotrópico do grupo acila. Tais resultados sugerem a monoacilação em C-16.

No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) de **60** (Figura 160), foi possível observar a presença de apenas um sinal referente à carbonila de éster em δ_{C} 173,72 e a presença dos sinais em δ_{C} 69,00 (C-6) e em 79,22 (C-3) presentes no produto natural referentes a carbonos hidroxilados. Além disso, observou-se o deslocamento do sinal em δ_{C} 77,36 (C-16) de **4** para 78,89 (C-16) no derivado **60**, devido à desproteção causada pelo

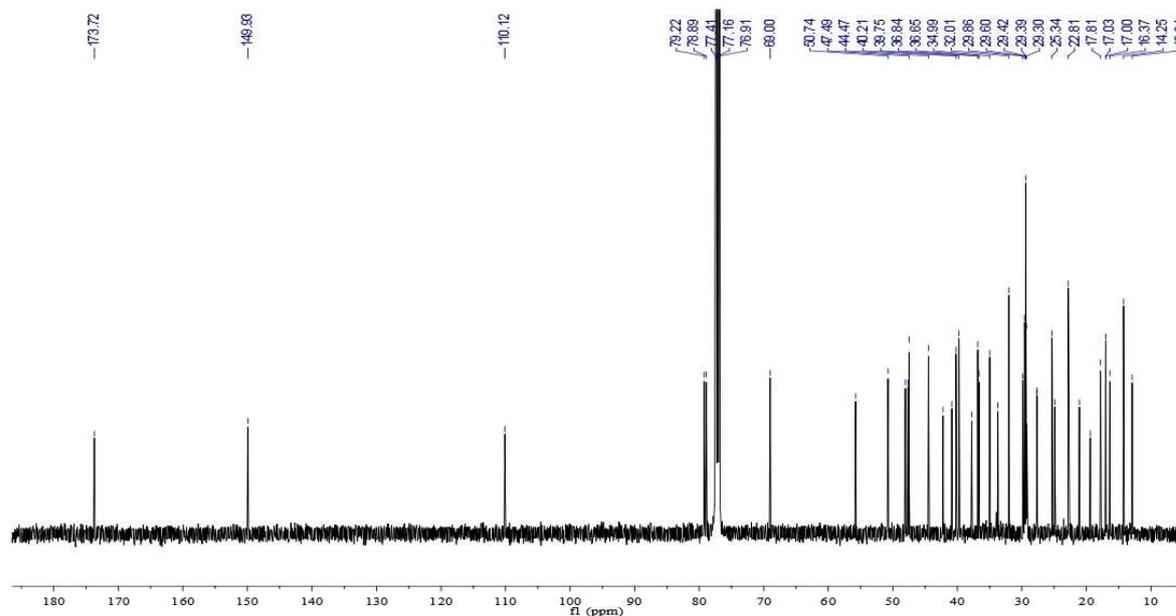
grupo acila, e os sinais em 110,12 (C-29) e 149,93 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . A estrutura química do derivado **60** é mostrada na Figura 161.

Figura 159 - Espectro de RMN 1H de **60** ($CDCl_3/500$ MHz).



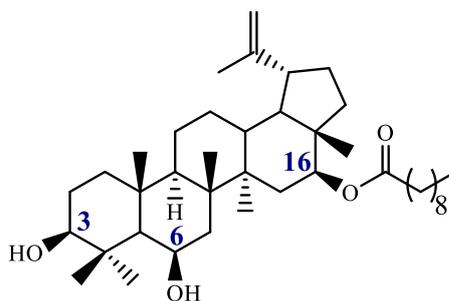
O autor, 2024.

Figura 160 - Espectro de RMN ^{13}C de **60** ($CDCl_3/125$ MHz).



O autor, 2024.

Figura 161 - Estrutura química do derivado **60**.



Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -di-hidroxi-16 β -dacanoiloxilup-20(29)-eno (60)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 17,81 (C-25); 19,41 (C-30); 21,09 (C-11); 27,65 (C-2); 29,86 (C-21); 36,65 (C-13); 36,84 (C-10); 37,77 (C-22); 40,85 (C-1); 42,22 (C-7); 44,47 (C-14); 47,49 (C-17); 47,66 (C-19); 48,05 (C-18); 50,74 (C-9); 55,76 (C-5); 69,00 (C-6); 78,89 (C-16); 79,22 (C-3); 110,12 (C-29); 149,93 (C-20); 34,99; 33,72; 32,01; 29,60; 29,54; 29,42; 29,39; 29,30; 29,22; 25,34; 22,81; 173,72 (decanoíla).

Dados de RMN ^1H de **3 β ,16 β -di-hidroxi-16 β -dacanoiloxilup-20(29)-eno (60)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,85 (3H, s, H-28); 1,02 (3H, s, H-27); 1,05 (3H, s, H-23); 1,14 (3H, s, H-24); 1,20 (3H, s, H-25); 1,37 (3H, s, H-26); 1,67 (3H, s, H-30); 2,50 (1H, m, H-19); 3,13 (1H, dd, $J = 4$ e 12 Hz, H-3); 4,51 (1H, s, H-6); 4,60 (1H, s, H-29); 4,71 (1H, s, H-29); 4,85 (1H, dd, $J = 4$ e 12 Hz, H-16).

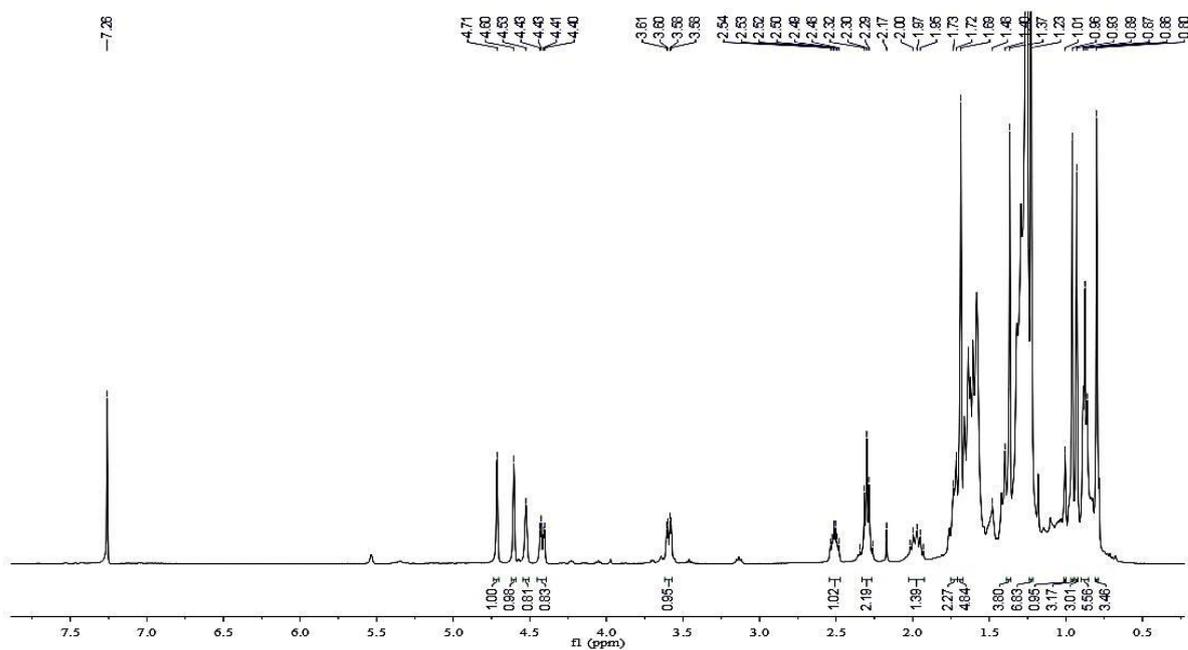
5.2.29 Caracterização estrutural do derivado **61**

O derivado **61** apresentou-se como uma resina incolor. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **61** (Figura 162) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,16 (H-3) de **4** para δ_{H} 4,42 (H-3) em **61**, devido ao efeito anisotrópico dos grupos acila, e a presença dos sinais em 3,59 (H-16) e 4,53 (H-6) referentes a hidrogênios ligados a carbonos sp^3 oxigenados presentes no produto natural. Tais resultados sugerem uma acilação em C-3.

No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) de **61** (Figura 163), foi possível observar a presença de apenas um sinal referente a carbonila de éster em δ_{C} 173,75, a presença do sinal em δ_{C} 150,02 (C-20) relativo a carbono sp^2 , a presença do sinal em δ_{C} 68,93 (C-6) referente ao carbono hidroxilado presente em **4** e o deslocamento do sinal em δ_{C} 79,24 (C-3), relativo ao carbono hidroxilado de **4**, para δ_{C} 80,71 (C-3) no derivado acilado (**26**). O sinal em 77,36 (C-16) presente em **4**, que geralmente se encontra visível

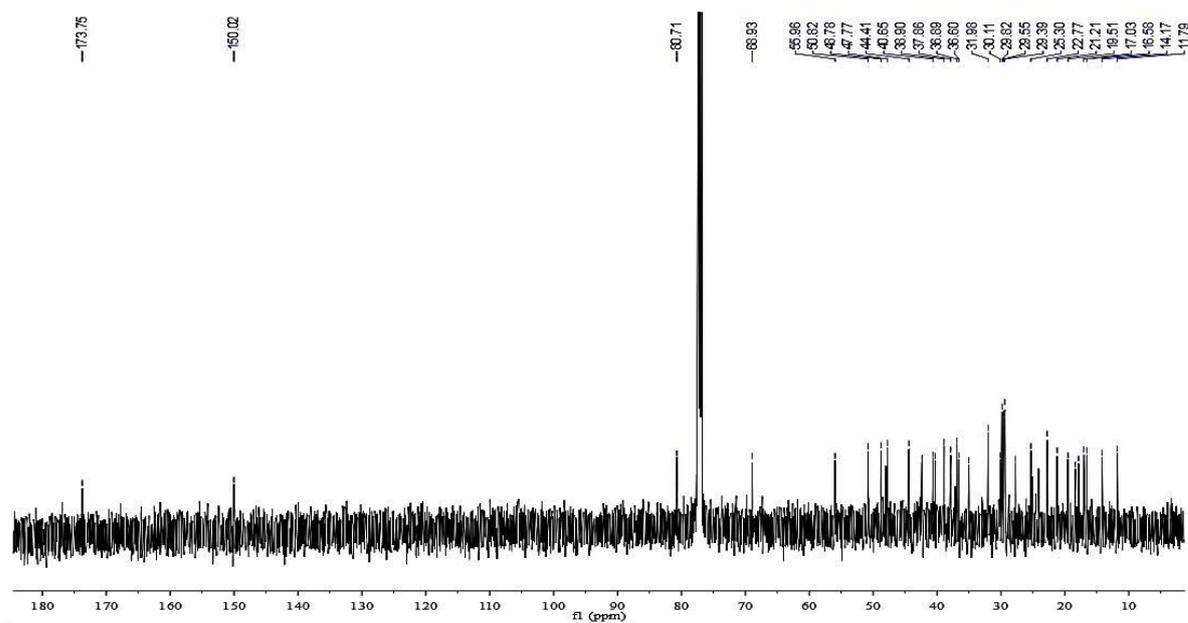
dentro do sinal do clorofórmio, não foi visualizado no derivado e, provavelmente, se encontra sobreposto pelo sinal do solvente. A estrutura química do derivado **61** é mostrada na Figura 164.

Figura 162 - Espectro de RMN ^1H de **61** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).



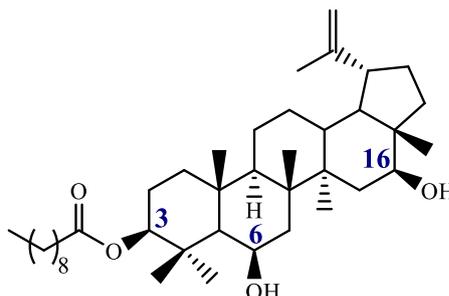
Fonte: o autor, 2024.

Figura 163 - Espectro de RMN ^{13}C -BBD de **61** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 164 - Estrutura química do derivado **61**.



Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β -decanoiloxi-6 β ,16 β -di-hidroxilup-20(29)-eno (61)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,79 (C-28); 16,58 (C-27); 17,84 (C-25); 25,10 (C-12); 29,82 (C-2); 30,11 (C-21); 36,60 (C-13); 36,89 (C-10); 37,86 (C-22); 38,90 (C-4); 40,26 (C-8); 40,65 (C-1); 42,36 (C-7); 44,41 (C-14); 47,77 (C-19); 48,78 (C-17); 50,82 (C-9); 55,96 (C-5); 68,93 (C-6); 80,71 (C-3); 150,02 (C-20); 31,98; 25,30; 24,13; 22,77; 19,51; 18,36; 14,17; 173,75 (decanoíla).

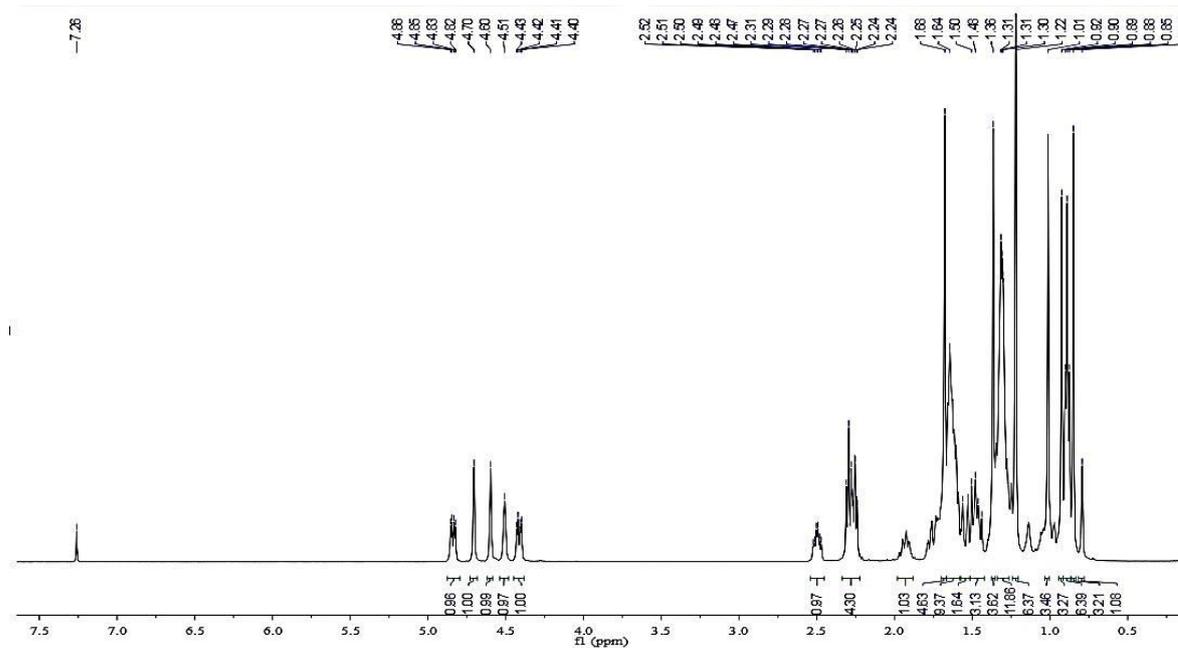
Dados de RMN ^1H de **3 β -decanoiloxi-6 β ,16 β -di-hidroxilup-20(29)-eno (61)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,80 (3H, s, H-28); 1,69 (3H, s, H-30); 2,50 (1H, m, H-19); 3,59 (1H, dd, $J = 4$ e 11 Hz, H-16); 4,42 (1H, dd, $J = 4$ e 12 Hz, H-3); 4,55 (1H, s, H-6); 4,60 (1H, s, H-29); 4,71 (1H, s, H-29).

5.2.30 Caracterização estrutural do derivado 62

O derivado **62** apresentou-se como uma resina amarela. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **62** (Figura 165) observou-se o deslocamento dos sinais em δ_{H} 3,16 (H-3) e 3,59 (H-16) do triterpeno **4** para δ_{H} 4,42 (H-3) e 4,84 (H-16) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico dos grupos acila, sugerindo a diacilação do material. A presença do sinal em δ_{H} 4,51 (H-6) sugere a presença de uma hidroxila em C-6.

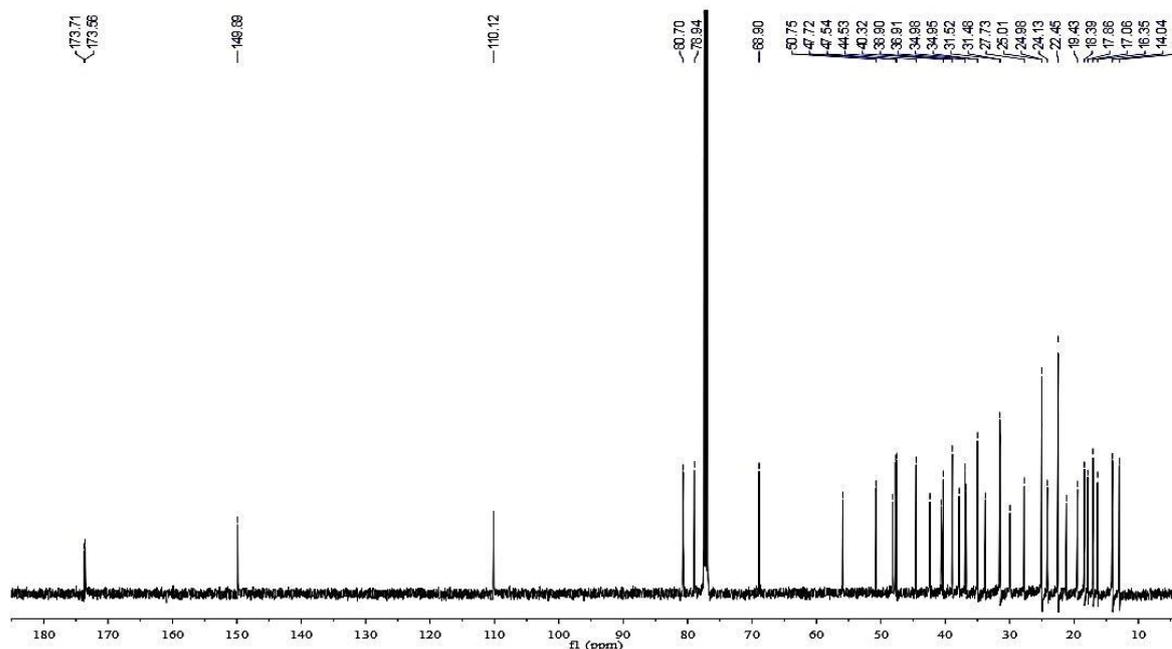
No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) de **62** (Figura 166) foi possível observar a presença de dois sinais referentes a carbonilas de éster em δ_{C} 173,71 e 173,56, o deslocamento dos sinais em δ_{C} 79,24 (C-3) e 77,36 (C-16) relacionados a carbonos sp^3 oxigenados presentes no material de partida **4** para δ_{C} 80,70 (C-3) e 78,94 (C-16) no derivado, e os sinais em δ_{C} 110,12 (C-29) e 149,89 (C-20) relativos a carbonos sp^2 .

Figura 165 - Espectro de RMN ^1H de **62** ($\text{CDCl}_3/500$ MHz).



Fonte: o autor, 2024.

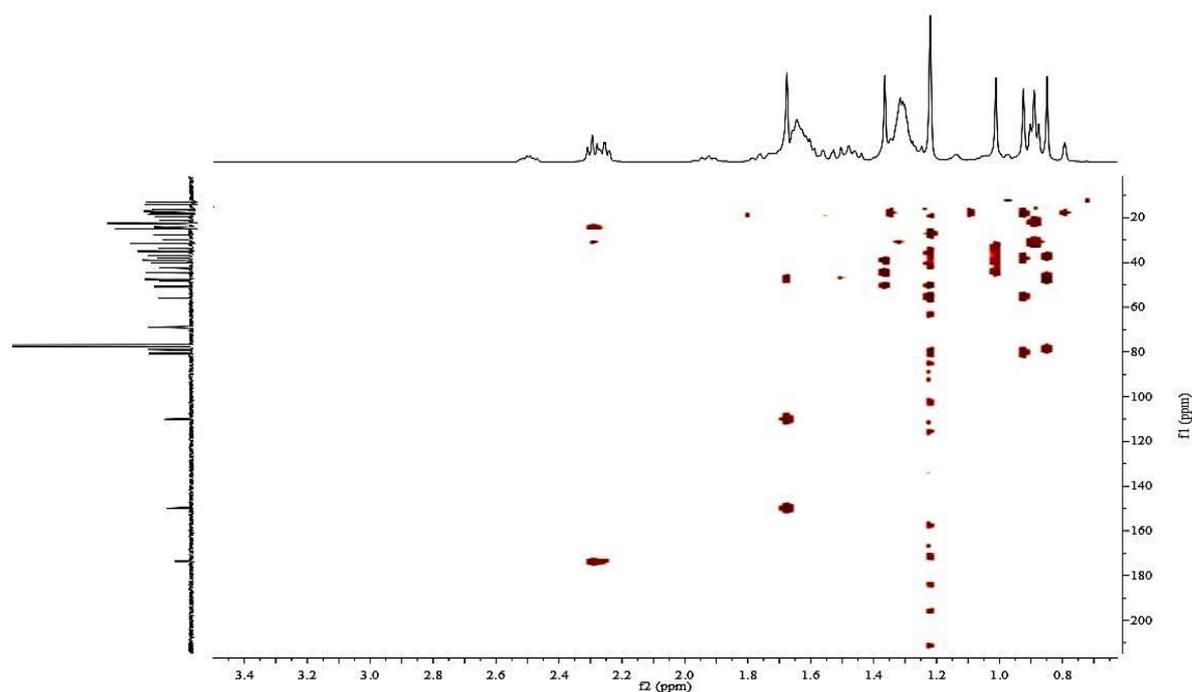
Figura 166 - Espectro de RMN ^{13}C -BBD de **62** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



Fonte: o autor, 2024.

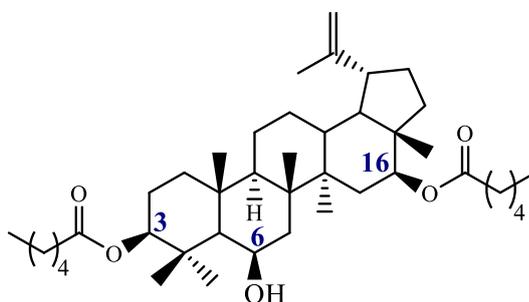
A confirmação da estrutura ocorreu através da análise do espectro de RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C de **62** (CDCl_3 , 500/125 MHz) (Figura 167), o qual mostrou as correlações a longa distância (J^3) do sinal em δ_{C} 80,70 (C-3) com os hidrogênios metílicos em δ_{H} 1,22 (3H, s, H-24) e 0,92 (3H, s, H-23), e do sinal em δ_{C} 78,94 (C-16) com o hidrogênio metílico em δ_{H} 0,85 (3H, s, H-28). A estrutura química de **62** é mostrada na Figura 168.

Figura 167 - Espectro de RMN 2D HMBC ^1H - ^{13}C de **62** (CDCl_3 , 500/125 MHz).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 168 - Estrutura química do derivado **62**.



Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -di-hexanoiloxi-6-hidroxilup-20(29)-eno (62)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 16,35 (C-27); 19,43 (C-30); 21,18 (C-11); 25,01 (C-12); 27,73 (C-23); 29,95 (C-21); 36,91 (C-10); 36,75 (C-13); 37,83 (C-22); 38,90 (C-4); 40,32 (C-8); 42,37 (C-7); 44,53 (C-14); 47,54 (C-17); 47,72 (C-19); 48,15 (C-18); 50,75 (C-9); 55,92 (C-5); 68,90 (C-6); 78,94 (C-16); 80,70 (C-3); 110,12 (C-29); 149,89 (C-20); 34,98; 34,95; 33,78; 31,52; 31,48; 24,98; 24,13; 22,45; 173,1; 174,56 (hexanoíla).

Dados de RMN ^1H de **3 β ,16 β -di-hexanoiloxi-6-hidroxilup-20(29)-eno (62)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,85 (3H, s, C-28); 0,92 (3H, s, H-23); 1,01 (3H, s, H-27); 1,22 (3H, s, H-24); 1,22 (3H, s, H-25); 1,36 (3H, s, H-26); 1,68 (3H, s, H-30); 2,50 (1H, m, H-19); 4,41 (1H, dd, $J = 4$

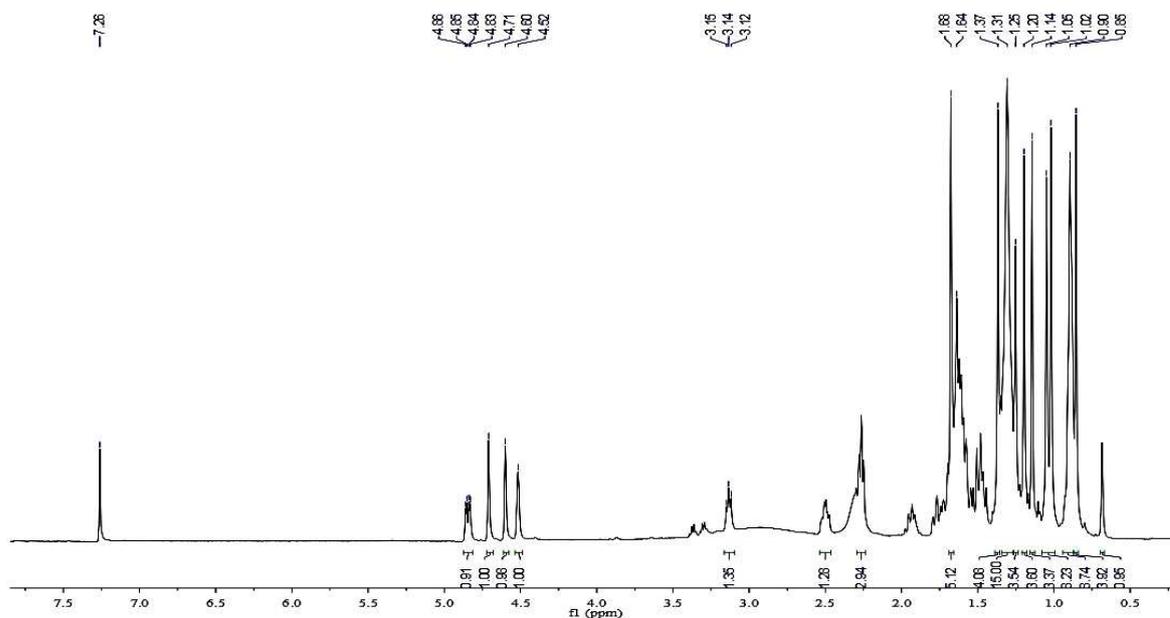
e 12 Hz, H-3); 4,51 (1H, s, H-6); 4,60 (1H, s, H-29); 4,70 (1H, s, H-29); 4,85 (1H, dd, $J = 4$ e 12 Hz, H-16).

5.2.31 Caracterização estrutural do derivado 63

O derivado **63** apresentou-se como uma resina amarela. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **63** (Figura 169) observou-se a presença dos sinais em δ_{H} 3,14 (H-3) e 4,52 (H-6) referentes a hidrogênios ligados a carbonos sp^3 oxigenados em **4**, e o deslocamento em **4** do sinal em δ_{H} 3,59 (C-16) para δ_{H} 4,85 em **63**, devido ao efeito anisotrópico do grupo acila. Tais resultados sugerem a acilação em C-16.

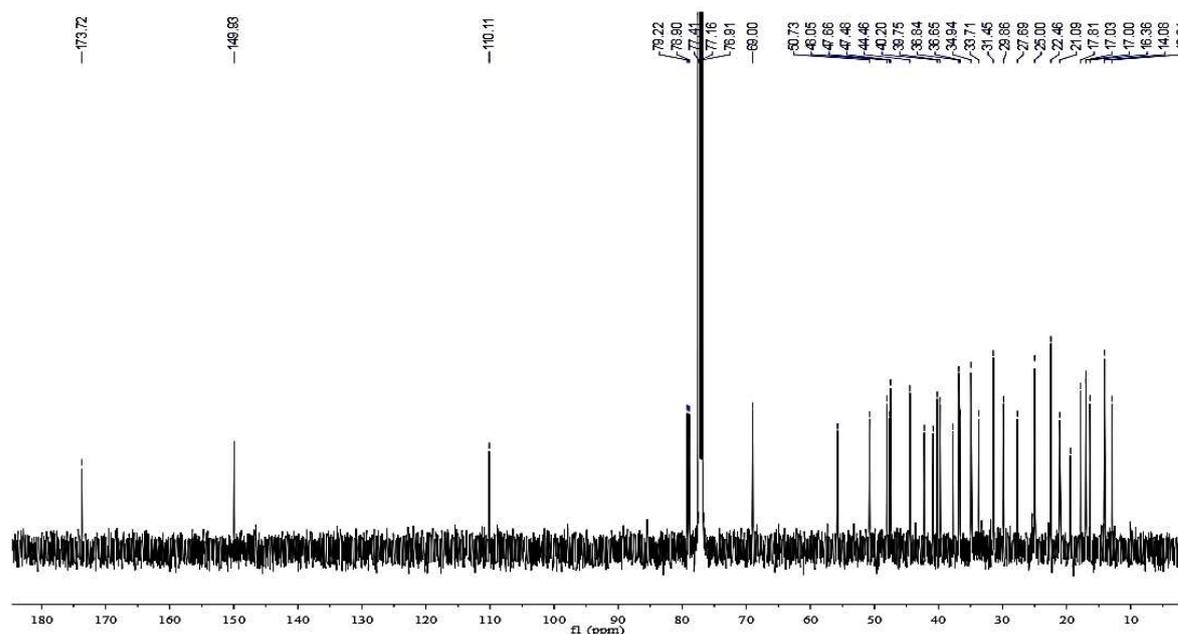
No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) de **63** (Figura 170), foi possível observar a presença de apenas um sinal referente à carbonila de éster em δ_{C} 173,72 e a presença dos sinais em δ_{C} 69,00 (C-6) e em 79,22 (C-3) presentes em **4** referentes a carbonos hidroxilados. Além disso, observou-se o deslocamento do sinal em δ_{C} 77,36 (C-16) de **4** para 78,90 ppm no derivado **63**, devido à desproteção causada pelo grupo acila, e a presença dos sinais em 110,11 (C-29) e 149,93 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . A estrutura química de **63** é mostrada na Figura 171.

Figura 169 - Espectro de RMN ^1H de **63** ($\text{CDCl}_3/500$ MHz).



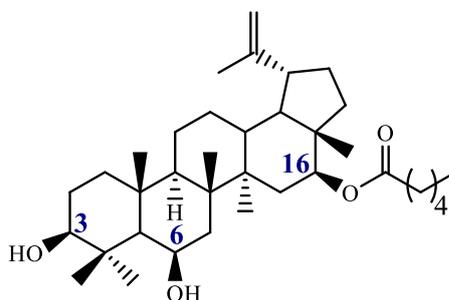
O autor, 2024.

Figura 170 - Espectro de RMN ^{13}C de **63** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



O autor, 2024.

Figura 171 - Estrutura química do derivado **63**.



Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3β,6β-di-hidroxi-16β-hexanoiloxilup-20(29)-eno (63)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 16,36 (C-27); 17,81 (C-25); 19,41 (C-30); 21,09 (C-11); 25,00 (C-12); 29,86 (C-21); 36,65 (C-13); 36,84 (C-10); 37,77 (C-22); 39,75 (C-4); 40,20 (C-8); 40,85 (C-1); 42,21 (C-7); 44,46 (C-14); 47,66 (C-19); 48,05 (C-18); 50,73 (C-9); 55,75 (C-5); 69,00 (C-6); 78,90 (C-16); 79,22 (C-3); 110,11 (C-29); 149,93 (C-20); 34,94; 33,71; 31,45; 22,46; 173,72 (hexanoíla).

Dados de RMN ^1H de **3β,6β-di-hidroxi-16β-hexanoiloxilup-20(29)-eno (63)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{H} 0,85 (3H, s, H-28); 0,90 (3H, s, H-23); 1,37 (3H, s, H-26); 1,68 (3H, s, H-30); 3,14

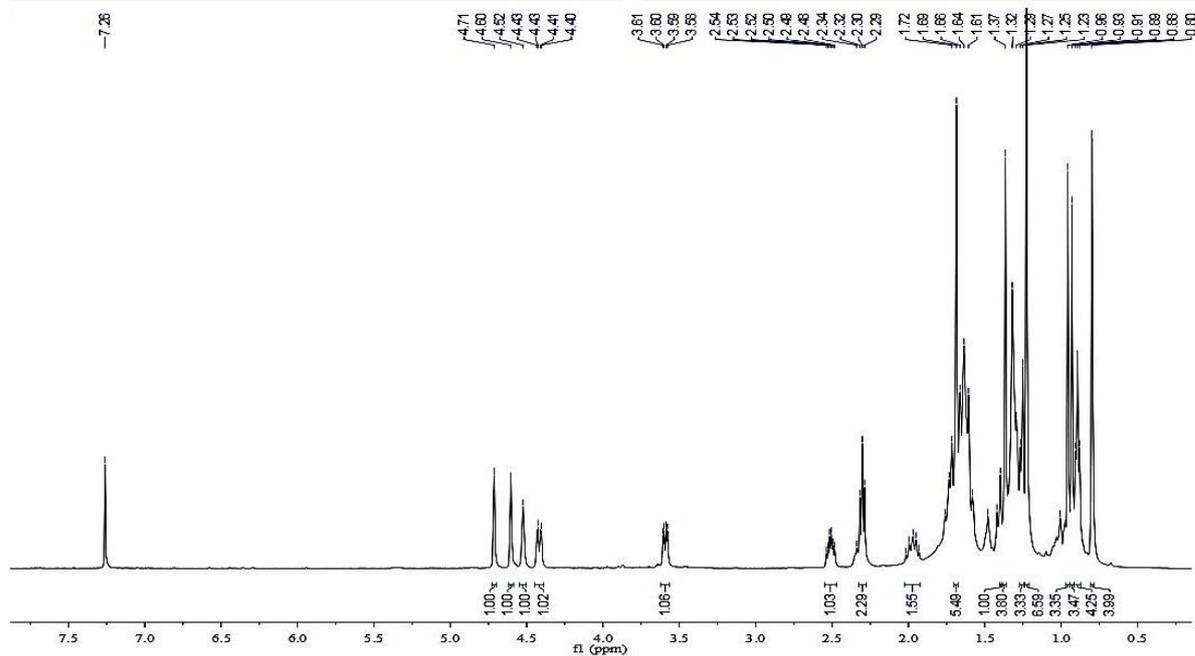
(1H, t, H-3); 4,52 (1H, s, H-6); 4,60 (1H, s, H-29); 4,71 (1H, s, H-29); 4,85 (1H, dd, $J = 4$ e 12 Hz, H-16).

5.2.32 Caracterização estrutural do derivado **64**

O derivado **64** apresentou-se como uma resina incolor. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **64** (Figura 172) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,16 (H-3) em **4** para δ_{H} 4,42 (H-3) no derivado (**64**), devido ao efeito anisotrópico dos grupos acila, e a presença dos sinais em δ_{H} 3,60 (H-16) e 4,52 (H-6) referentes a hidrogênios ligados a carbonos sp^3 oxigenados presentes no produto natural. Tais resultados sugerem uma acilação em C-3.

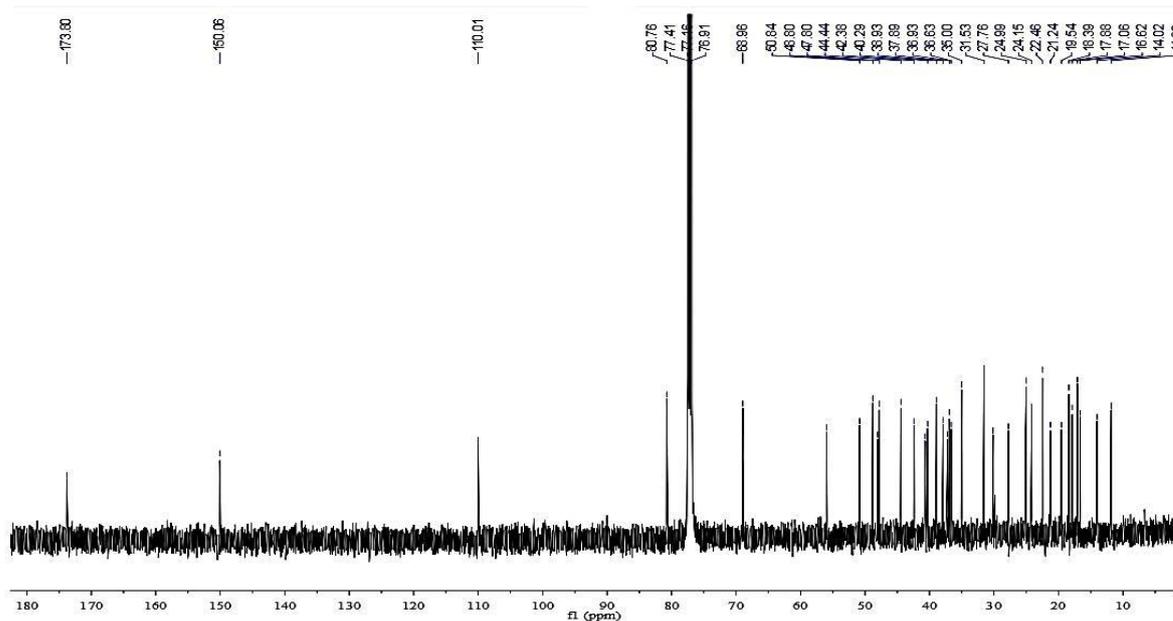
No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) de **64** (Figura 173), foi possível observar a presença de apenas um sinal referente a carbonila de éster em δ_{C} 173,80, e os sinais em δ_{C} 110,01 (C-29) e 150,06 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . A estrutura química de **64** é mostrada na Figura 174.

Figura 172 - Espectro de RMN ^1H de **64** ($\text{CDCl}_3/500$ MHz).



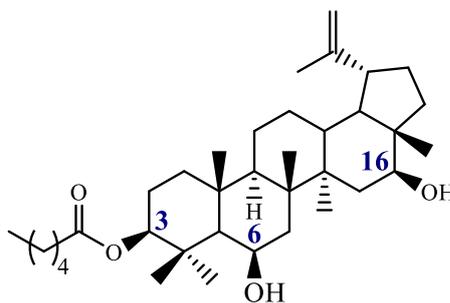
Fonte: o autor, 2024.

Figura 173 - Espectro de RMN ^{13}C de **64** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



Fonte: o autor, 2024.

Figura 174 - Estrutura química do derivado **64**.



Dados de RMN ^{13}C de **3 β -hexanoiloxi-6 β ,16 β -di-hidroxi-20(29)-eno (64)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,82 (C-28); 16,62 (C-27); 17,88 (C-25); 19,54 (C-30); 27,76 (C-23); 30,14 (C-21); 36,63 (C-13); 36,93 (C-10); 37,20 (C-15); 37,89 (C-22); 38,93 (C-4); 40,29 (C-8); 40,68 (C-1); 42,38 (C-7); 44,44 (C-14); 47,80 (C-19); 48,06 (C-18); 48,80 (C-17); 50,84 (C-9); 55,98 (C-5); 68,96 (C-6); 80,76 (C-3); 110,01 (C-29); 150,06 (C-20); 35,00; 31,53; 173,80 (hexanoíla).

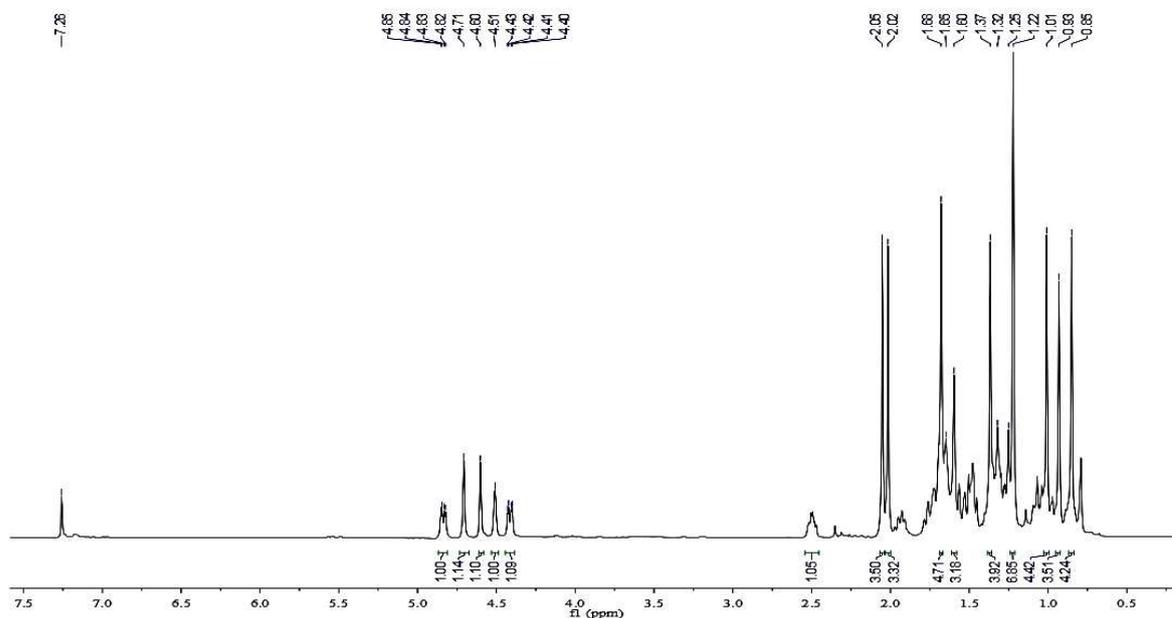
Dados de RMN ^1H de **3 β -hexanoiloxi-6 β ,16 β -di-hidroxi-20(29)-eno (64)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 1,69 (3H, s, H-30); 2,51 (1H, m, H-19); 3,59 (1H, dd, $J = 4$ e 12 Hz, H-16); 4,42 (1H, dd, $J = 4$ e 12 Hz, H-3); 4,60 (1H, s, H-29); 4,71 (1H, s, H-29).

5.2.33 Caracterização estrutural do derivado 21

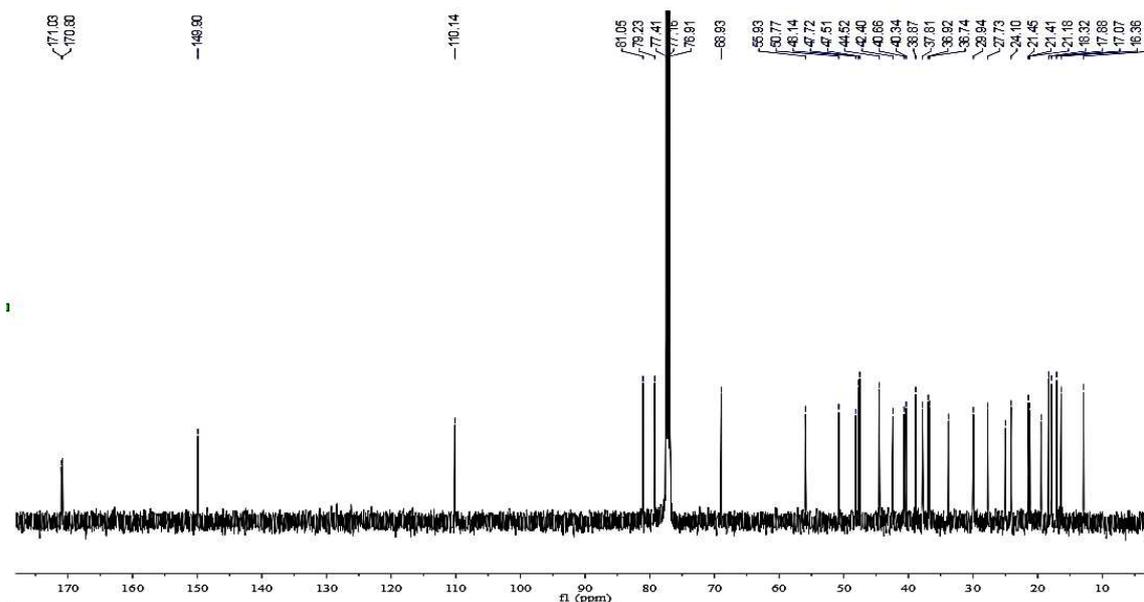
O derivado **21** apresentou-se como uma resina incolor. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$) de **21** (Figura 175) observou-se o deslocamento dos sinais em δ_{H} 3,16 (H-3) e 3,59 (H-16) do triterpeno **4** para δ_{H} 4,42 (H-3) e 4,84 (H-16) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico dos grupos acila, sugerindo a diacilação do material. A presença do sinal em δ_{H} 4,51 (H-6) sugere a presença de uma hidroxila em C-6.

No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$) de **21** (Figura 176), foi possível observar a presença de dois sinais referentes a carbonilas de éster em δ_{C} 170,08 e 171,03 ppm, o deslocamento dos sinais em δ_{C} 79,24 (C-3) e 77,36 (C-16), dos carbonos sp^3 oxigenados presentes em **4**, para δ_{C} 81,05 (C-3) e 79,23 (C-16), no derivado acilado, a presença do sinal em δ_{C} 68,93 relativo ao carbono hidroxilado C-6 e os sinais em δ_{C} 110,14 (C-29) e 149,90 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . A estrutura química de **21** é mostrada na Figura 177.

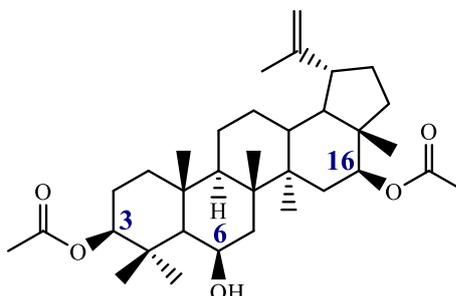
Figura 175 - Espectro de RMN ^1H de **21** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).



O autor, 2024.

Figura 176 - Espectro de RMN ^{13}C de **21** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).

O autor, 2024.

Figura 177 - Estrutura química do derivado **21**.

Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -diacetiloxi-6 β -hidroxilup-20(29)-eno (21)** (CDCl_3 , 125 MHz):
 δ_{C} 12,90 (C-28); 16,36 (C-27); 17,88 (C-25); 19,46 (C-30); 21,18 (C-11); 24,10 (C-2); 25,00 (C-12); 27,73 (C-23); 29,94 (C-21); 33,79 (C-15); 36,92 (C-10); 36,74 (C-13); 37,81 (C-22); 38,87 (C-4); 40,66 (C-1); 40,34 (C-8); 42,40 (C-7); 44,52 (C-14); 47,51 (C-17); 47,72 (C-19); 48,14 (C-18); 50,77 (C-9); 55,93 (C-5); 68,93 (C-6); 79,23 (C-16); 81,05 (C-3); 110,14 (C-29); 149,90 (C-20); δ 21,41; 171,03 (acetil); 21,45; 170,80 (acetila).

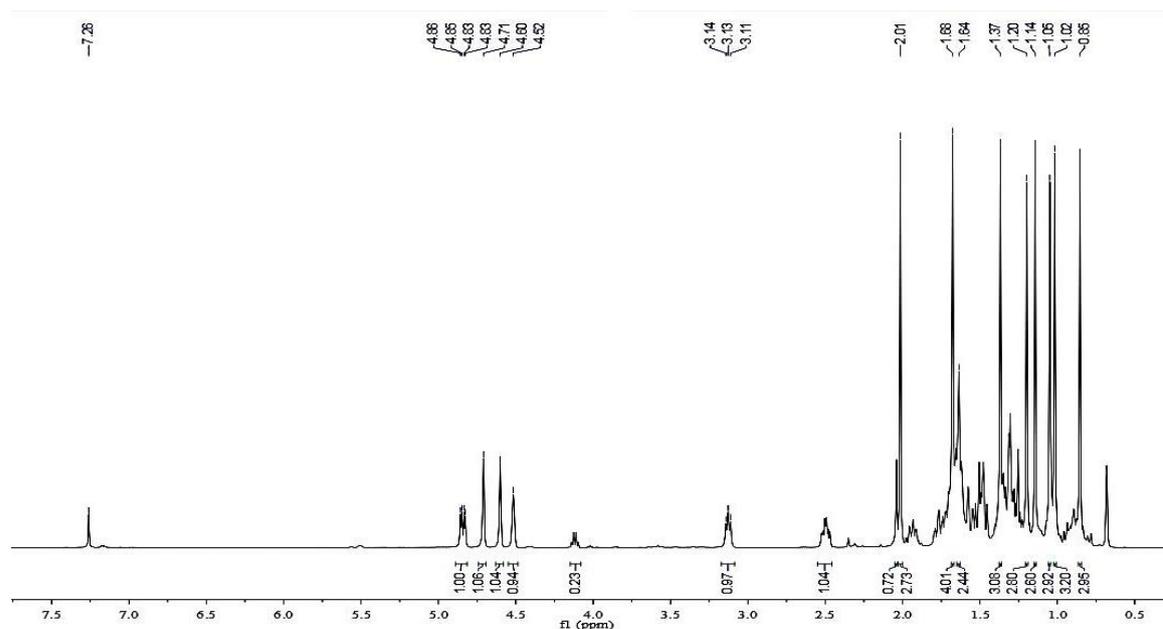
Dados de RMN ^1H de **3 β ,16 β -diacetiloxi-6 β -hidroxilup-20(29)-eno (21)** (CDCl_3 , 500 MHz):
 δ_{H} 0,93 (3H, s, H-27); 1,01 (3H, s, H-23); 1,22 (3H, s, H-25); 1,37 (3H, s, H-26); 1,68 (3H, s, H-30); 2,50 (1H, s, H-19); 4,41 (1H, dd, $J = 11$ e 4 Hz, H-3); 4,51 (1H, s, H-6); 4,60 (1H, s, H-29); 4,71 (1H, s, H-29); 4,84 (1H, dd, $J = 12$ e 4 Hz, H-16).

5.2.34 Caracterização estrutural do derivado 66

O derivado **66** apresentou-se como uma resina incolor. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$) de **66** (Figura 178) observou-se a presença dos sinais em δ_{H} 3,13 (H-3) e 4,51 (H-6) referentes a hidrogênios ligados a carbonos sp^3 oxigenados do produto natural (**4**), e o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,59 (C-16) do triterpeno **4** para δ_{H} 4,84 no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico do grupo acila. Tais resultados sugerem a acilação em C-16.

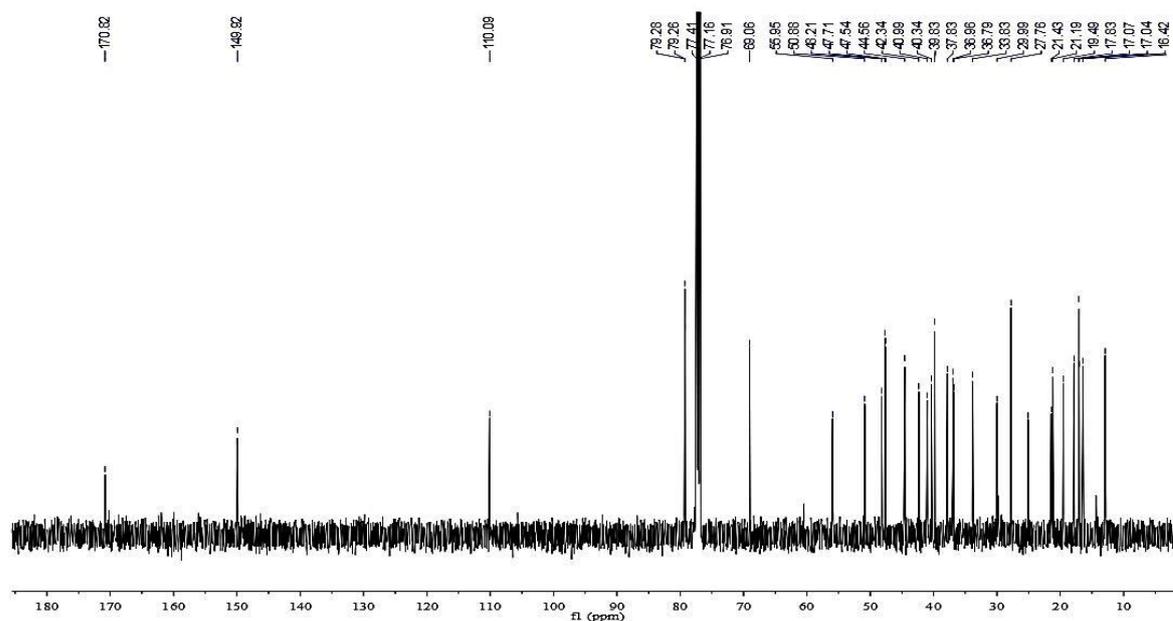
No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$) de **66** (Figura 179), foi possível observar a presença de apenas um sinal referente à carbonila de éster em δ_{C} 170,82 ppm e a presença dos sinais em δ_{C} 69,06 (C-6) e 79,26 (C-3) presentes em **4** referentes a carbonos hidroxilados. Além disso, observou-se a presença dos sinais em δ_{C} 110,09 (C-29) e 149,92 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . A estrutura química de **66** é mostrada na Figura 180.

Figura 178 - Espectro de RMN ^1H de **66** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).



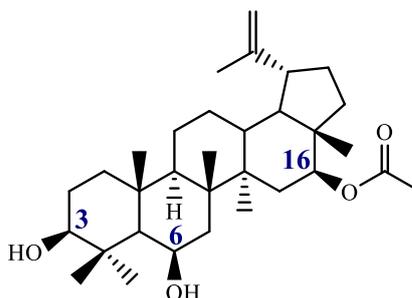
O autor, 2024.

Figura 179 - Espectro de RMN ^{13}C -BBD de **66** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



O autor, 2024.

Figura 180 - Estrutura química do derivado **66**.



Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **16 β -acetiloxi-3 β ,6 β -di-hidroxilup-20(29)-eno (66)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 12,91 (C-28); 16,42 (C-27); 17,83 (C-25); 19,49 (C-30); 21,19 (C-11); 25,08 (C-12); 27,76 (C-2); 29,99 (C-21); 36,96 (C-10); 36,79 (C-13); 37,83 (C-22); 39,83 (C-4); 40,99 (C-1); 40,34 (C-8); 42,34 (C-7); 44,56 (C-14); 47,54 (C-17); 47,71 (C-19); 50,88 (C-9); 55,95 (C-5); 69,06 (C-6); 79,26 (C-3); 79,28 (C-16); 110,09 (C-29); 149,92 (C-20); 21,43, 170,82 (acetila).

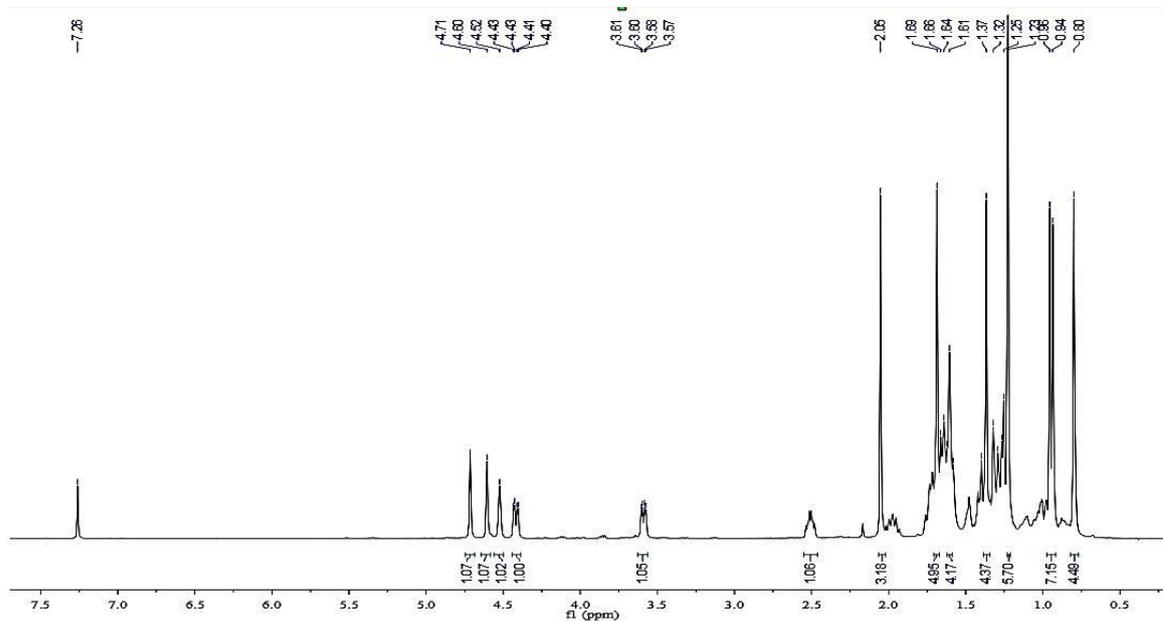
Dados de RMN ^1H de **16 β -acetiloxi-3 β ,6 β -di-hidroxilup-20(29)-eno (66)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,85 (3H, s, H -28); 1,02 (3H, s, H -27); 1,05 (3H, s, H -23); 1,14 (3H, s, H -24); 1,37 (3H, s, H-26); 1,68 (3H, s, H-30); 2,50 (1H, m, H -19); 3,13 (1H, t, H-3); 4,52 (1H, s, H-6); 4,60 (1H, s, H -29); 4,71 (1H, s, H -29); 4,84 (1H, dd, $J = 4$ e 12 Hz, H-16).

5.2.35 Caracterização estrutural do derivado 67

O derivado **67** apresentou-se como um sólido branco cristalino. No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$) de **67** (Figura 181) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,16 (H-3) do triterpeno **4** para δ_{H} 4,42 (H-3) no derivado (**64**), devido ao efeito anisotrópico dos grupos acila, e a presença dos sinais em 3,59 (H-16) e 4,53 (H-6) referentes a hidrogênios ligados a carbonos sp^3 oxigenados presentes no produto natural. Tais resultados sugerem uma acilação em C-3.

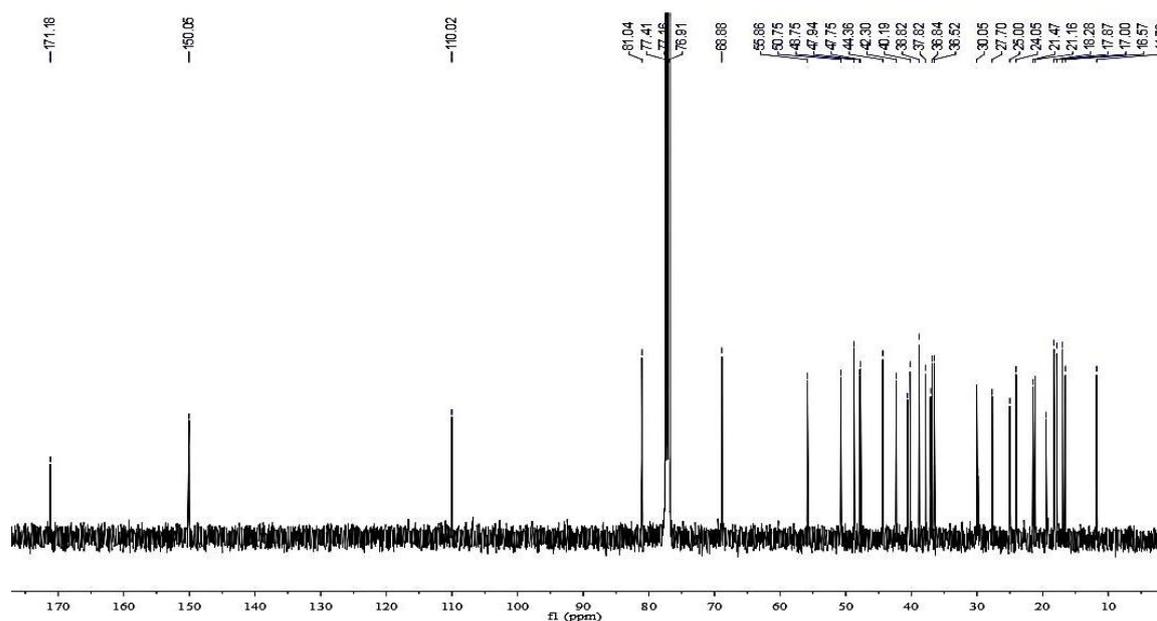
No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$) de **67** (Figura 182), foi possível observar a presença de apenas um sinal referente à carbonila de éster em δ_{C} 171,18, a presença dos sinais de hidrogênios ligados a carbonos hidroxilados em δ_{C} 68,88 (C-6) e 77,13 (C-16) presentes em **4** e o deslocamento do sinal em δ_{C} 79,24 (C-3) em **4** para δ_{C} 81,04 ppm no derivado, devido à desproteção causada pelo grupo acila. A estrutura química do derivado **67** é mostrada na Figura 183.

Figura 181 - Espectro de RMN ^1H de **67** ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$).



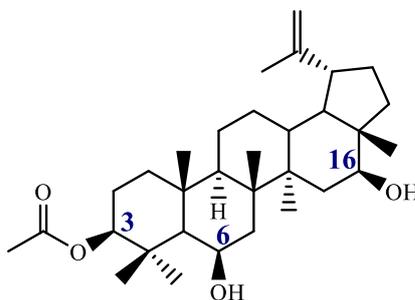
O autor, 2024.

Figura 182 - Espectro de RMN ^{13}C de **67** ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$).



O autor, 2024.

Figura 183 - Estrutura química do derivado **67**.



Fonte: o autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β -acetiloxi-6 β ,16 β -di-hidroxilup-20(29)-eno (67)** (CDCl_3 , 125 MHz): δ_{C} 11,78 (C-28); 16,57 (C-27); 17,87 (C-25); 19,50 (C-30); 21,16 (C-11); 24,05 (C-2); 25,00 (C-12); 27,70 (C-23); 30,05 (C-21); 36,84 (C-10); 36,52 (C-13); 37,82 (C-22); 38,82 (C-4); 40,58 (C-1); 40,19 (C-8); 42,30 (C-7); 44,36 (C-14); 47,94 (C-18); 47,75 (C-19); 50,75 (C-9); 55,86 (C-5); 68,88 (C-6); 77,13 (C-16); 81,04 (C-3); 110,02 (C-29); 150,05 (C-20); 21,47, 171,18 (acetila).

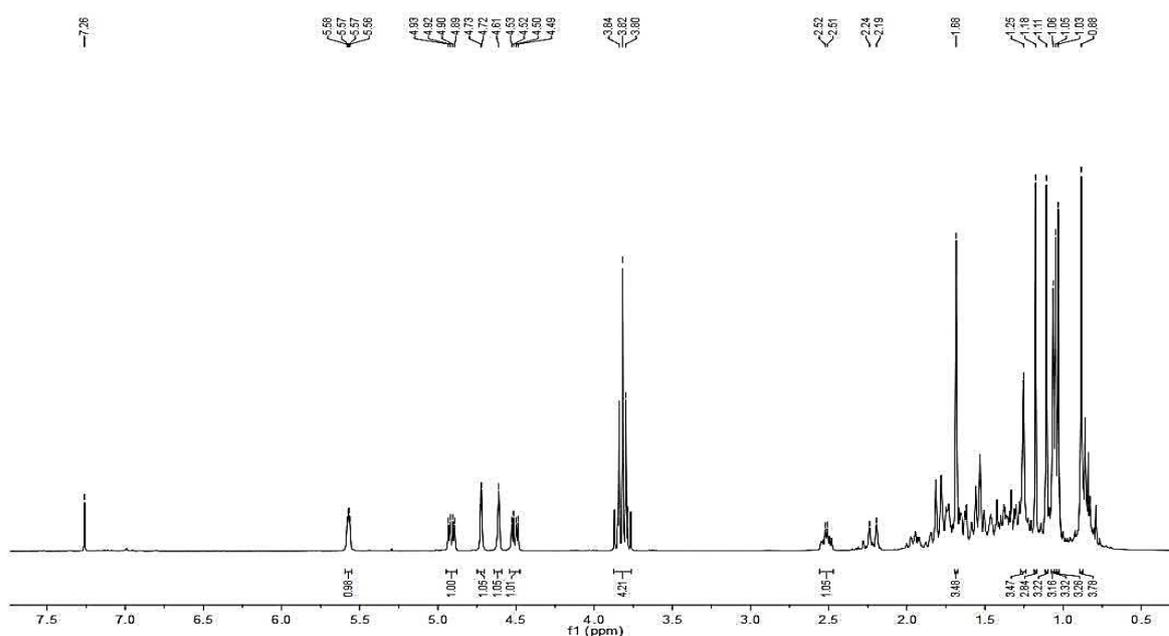
Dados de RMN ^1H de **3 β -acetiloxi-6 β ,16 β -di-hidroxilup-20(29)-eno (66)** (CDCl_3 , 500 MHz): δ_{H} 0,85 (3H, s, H -28); 1,02 (3H, s, H -27); 1,05 (3H, s, H -23); 1,14 (3H, s, H -24); 1,37 (3H, s, H-26); 1,68 (3H, s, H-30); 2,50 (1H, m, H -19); 3,13 (1H, t, H-3); 4,52 (1H, s, H-6); 4,60 (1H, s, H -29); 4,71 (1H, s, H -29); 4,84 (1H, dd, $J = 4$ e 12 Hz, H-16).

5.2.36 Caracterização estrutural do derivado 68

No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500\text{ MHz}$) de **68** (Figura 184) observou-se o deslocamento dos sinais em δ_{H} 3,16 (H-3) e 3,59 (H-16) em **4** para δ_{H} 4,51 (H-3) e 4,91 (H-16) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico provocado pelos grupos acila, sugerindo a diacilação do material. A ausência do sinal em δ_{H} 4,53 (H-6) e a presença do singlete em δ_{H} 5,57 (H-6) sugerem a presença da ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6 ou C-6 e C-7.

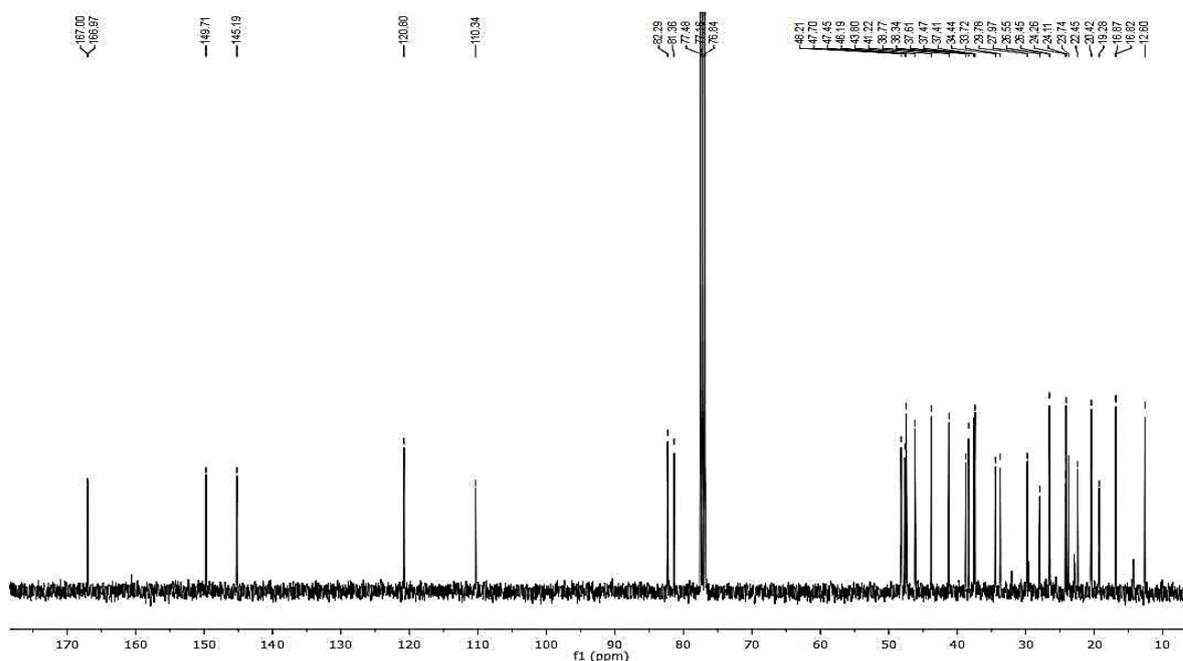
No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125\text{ MHz}$) de **68** (Figura 185), foi possível observar a presença de dois sinais referentes a duas carbonilas de éster em δ_{C} 166,97 e 167,00 ppm e os sinais em δ_{C} 120,80 (C-6), 145,19 (C-5), 110,34 (C-29) e 149,71 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . O deslocamento do sinal em δ_{C} 55,89 ppm (C-5) no triterpeno **4** para 145,19 (C-5) em **68** confirma a formação da ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6. A Figura 186 apresenta a estrutura química do derivado **68**.

Figura 184 - Espectro de RMN ^1H de **68** ($\text{CDCl}_3/400\text{ MHz}$).



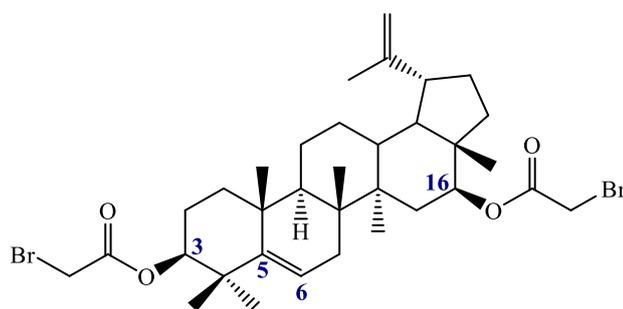
Fonte: O autor, 2024.

Figura 185 - Espectro de RMN ^{13}C **68** (CDCl_3 , 100 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 186 - Estrutura química do derivado **68**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3 β ,16 β -bis(2-bromoetanoiloxi)-lup-5(6),20(29)-diene (68)** (CDCl_3 , 100 MHz): δ_{C} 12,60 (C-28); 16,82 (C-27); 16,87 (C-24); 19,28 (C-26); 20,42 (C-25); 22,45 (C-11); 24,26 (C-12); 26,45 e 26,55 (C-2' e C-2''); 27,97 (C-2); 29,78 (C-21); 37,41 (C-10); 37,47 (C-22); 38,34 (C-4); 38,77 (C-1); 41,22 (C-8); 43,80 (C-14); 46,19 (C-19); 47,45 (C-17); 47,70 (C-9); 48,21 (C-18); 81,36 (C-16); 82,29 (C-3); 110,34 (C-29); 120,80 (C-6); 145,19 (C-5); 149,71 (C-20); 166,97 e 167,00 (C-1' e C-1'').

Dados de RMN ^1H de **3 β ,16 β -bis(2-bromoetanoiloxi)-lup-5(6),20(29)-diene (68)** (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} 1,11 (3H, s, H-24); 1,18 (3H, s, H-25); 1,25 (3H, s, H-26); 1,68 (3H, s, H-30); 2,52 (1H, m, H-19); 3,82 (4H, t, $J = 9$ Hz, H-2' e H-2''); 4,61 (1H, s, H-29); 4,73 (1H, s, H-

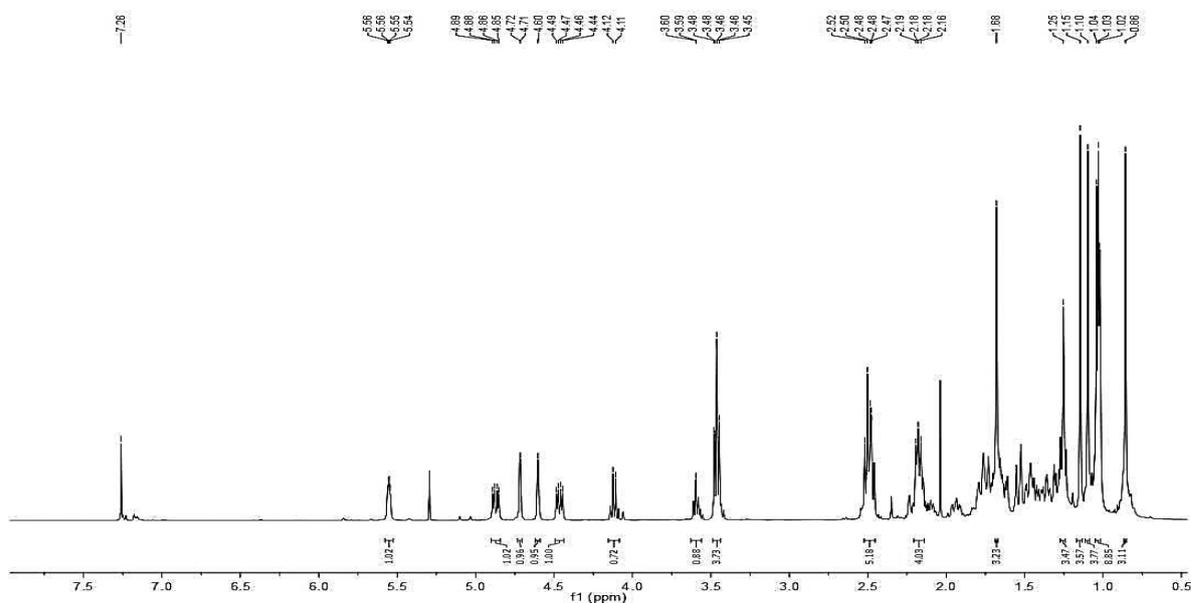
29); 4,51 (1H, dd, $J = 4,62$ e $11,30$ Hz, H-3); 4,91 (1H, dd, $J = 4,58$ e $11,62$ Hz, H-16); 5,57 (1H, m, H-6).

5.2.37 Caracterização estrutural do derivado 69

No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/500$ MHz) de **69** (Figura 187) observou-se o deslocamento dos sinais em δ_{H} 3,16 (H-3) e 3,59 (H-16) em **4** para δ_{H} 4,47 (H-3) e 4,87 (H-16) no produto acilado, devido ao efeito anisotrópico provocado pela carbonila presente nos grupos adicionados, sugerindo a diacilação do material. A ausência do sinal em δ_{H} 4,53 (H-6) e a presença do singlete em δ_{H} 5,57 (H-6) sugerem a presença da ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6 ou C-6 e C-7.

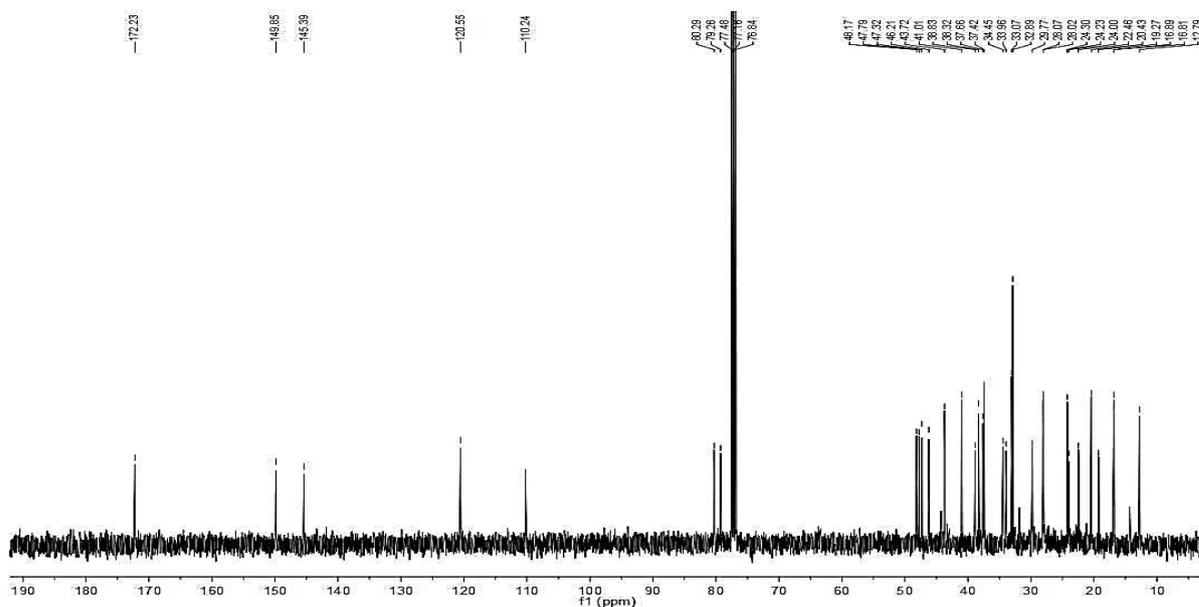
No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/125$ MHz) de **69** (Figura 188), foi possível observar a presença de apenas um sinal referente a duas carbonilas de éster em δ_{C} 172,23 ppm e os sinais em δ_{C} 120,55 (C-6), 145,39 (C-5), 110,24 (C-29) e 149,85 (C-20) relativos a carbonos sp^2 . O deslocamento do sinal em δ_{C} 55,89 ppm (C-5) no triterpeno **4** para 145,39 (C-5) em **68** confirma a formação da ligação dupla entre os carbonos C-5 e C-6. A Figura 189 apresenta a estrutura química do derivado **69**.

Figura 187 - Espectro de RMN ^1H de **69** ($\text{CDCl}_3/400$ MHz).



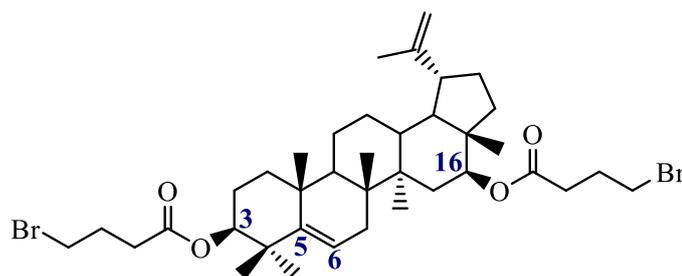
Fonte: O autor, 2024.

Figura 188 - Espectro de RMN ^{13}C de **69** (CDCl_3 , 100 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 189 - Estrutura química do derivado **69**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3β,16β-bis(4-bromobutanoiloxi)-lup-5(6),20(29)-diene (69)** (CDCl_3 , 100 MHz): δ_{C} 12,79 (C-28); 16,81 (C-27); 16,89 (C-24); 19,27 (C-26); 20,43 (C-25); 22,46 (C-11); 24,30 (C-12); 29,77 (C-21); 32,82 e 33,07 (C-2' e C-2''; C-4' e C-4''); 37,42 (C-10); 37,63 (C-22); 38,32 (C-4); 38,83 (C-1); 41,01 (C-8); 43,72 (C-14); 46,21 (C-19); 47,32 (C-17); 47,79 (C-9); 48,17 (C-18); 79,26 (C-16); 80,29 (C-3); 110,24 (C-29); 120,55 (C-6); 145,39 (C-5); 149,85 (C-20); 172,23 (C-1' e C-1'').

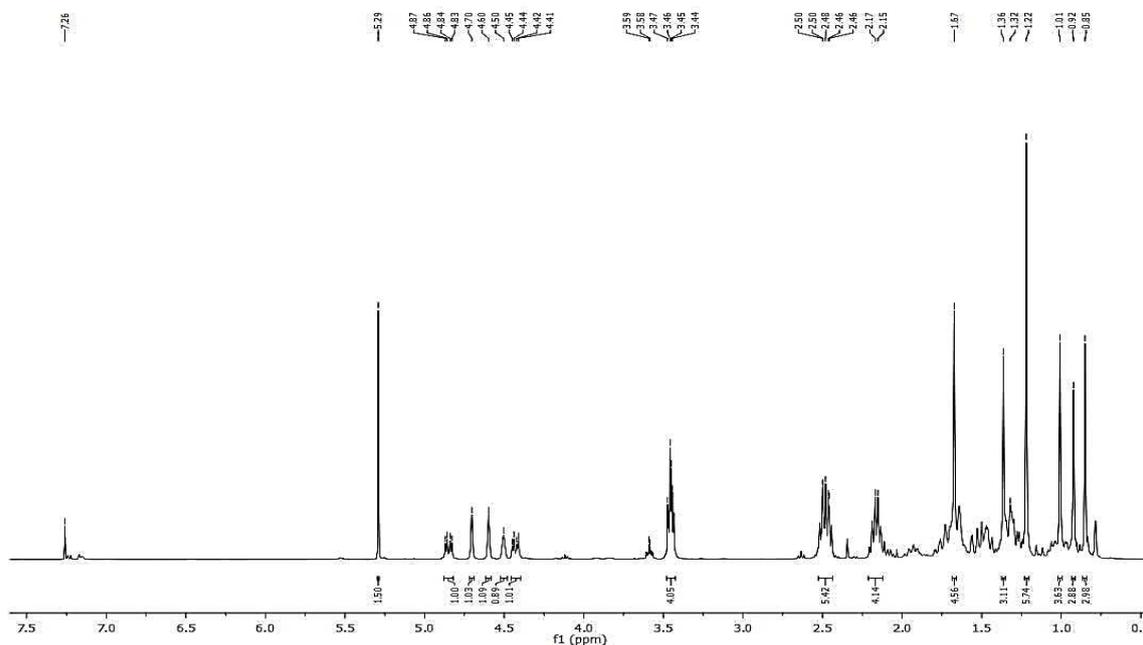
Dados de RMN ^1H de **3β,16β-bis(4-bromobutanoiloxi)-lup-5(6),20(29)-diene (69)** (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} 1,04 (3H, s, H-24); 1,25 (3H, s, H-26); 1,68 (3H, s, H-30); 2,17 (4H, m, H-3' e H-3''); 2,49 (4H, m, H-2' e H-2''); 3,46 (4H, m, H-4' e H-4''); 4,47 (dd, $J = 4,44$ e $11,53$ Hz, H-3); 4,60 (1H, s, H-29); 4,72 (1H, s, H-29); 4,87 (1H, dd, $J = 4,61$ e $11,53$ Hz, H-16); 5,55 (1H, m, H-6).

5.2.38 Caracterização estrutural do derivado 72

No espectro de RMN ^1H ($\text{CDCl}_3/400\text{ MHz}$) de **72** (Figura 190) observou-se o deslocamento dos sinais em δ_{H} 3,16 (H-3) e 3,59 (H-16) presentes em **4** para δ_{H} 4,43 (H-3) e 4,85 (H-16) no produto derivado, devido ao efeito anisotrópico provocado pelos grupos acila, e a presença do sinal em δ_{H} 4,50 ppm (H-6), sugerindo a diacilação do material em C-3 e C-16.

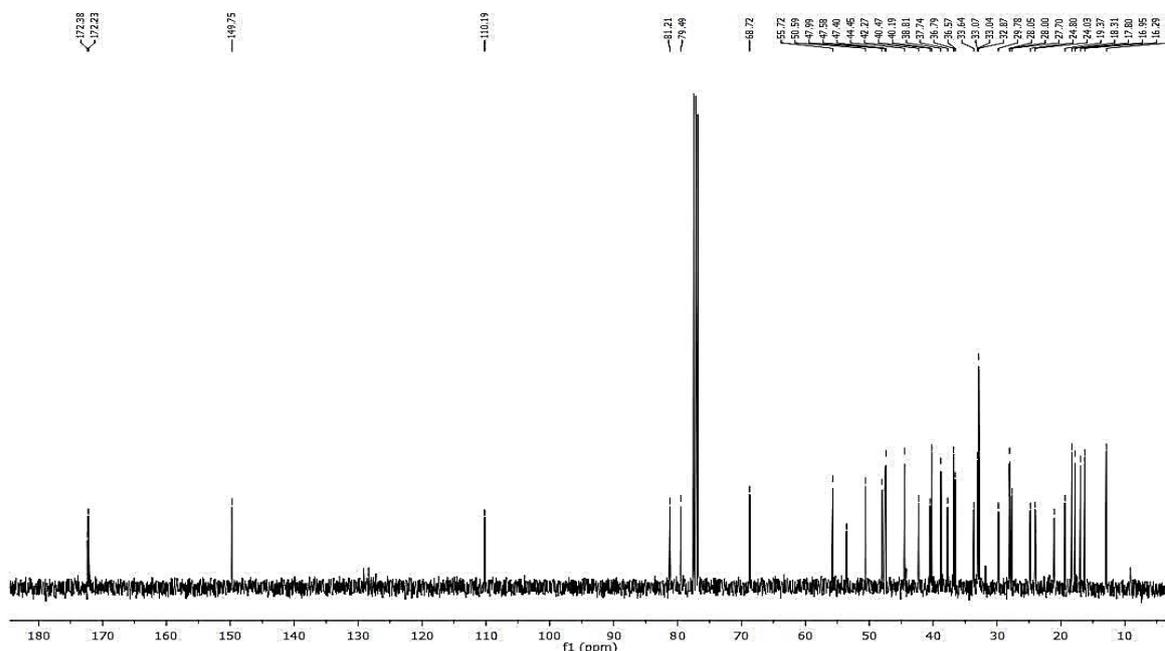
No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) ($\text{CDCl}_3/100\text{ MHz}$) de **72** (Figura 191), foi possível confirmar as modificações estruturais por meio do surgimento de sinais referentes a carbonilas de éster em δ_{C} 172,23 e 172,38 ppm, do deslocamento dos sinais em 79,24 (C-3) e 77,36 (C-16) em **4** para δ_{C} 81,21 e 79,49 ppm no derivado **72** e pela presença do sinal em C-6 (δ_{C} 68,72 ppm), o que mostra que a hidroxila em C-6 permanece livre. A Figura 192 apresenta a estrutura química do derivado **72**.

Figura 190 - Espectro de RMN ^1H de **72** ($\text{DMSO}-d_6/400\text{ MHz}$).



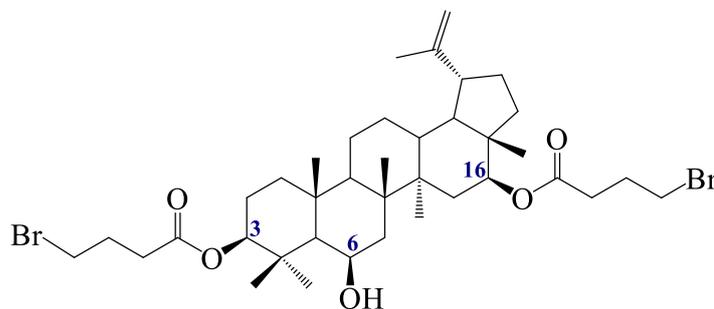
Fonte: O autor, 2024.

Figura 191 - Espectro de RMN ^{13}C de **72** (DMSO, 100 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 192 - Estrutura química do derivado **72**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3β,16β-bis(4-bromobutanoiloxi)-6β-hidroxiulup-20(29)-eno (72)** (100 MHz, CDCl_3): δ_{C} 12,89 (C-28); 17,80 (C-25); 19,37 (C-30); 21,06 (C-11); 24,03 (C-12); 24,80 (C-2); 27,70 (C-23); 29,78 (C-21); 36,57 (C-23); 36,79 (C-10); 37,74 (C-22); 38,81 (C-4); 40,19 (C-8); 40,47 (C-17); 42,27 (C-7); 44,45 (C-14); 47,40 (C-17); 47,58 (C-18); 47,99 (C-19); 50,59 (C-9); 55,72 (C-5); 68,72 (C-6); 79,49 (C-16); 81,21 (C-3); 110,19 (C-29); 149,75 (C-20); 172,23 e 172,38 (C-1 e C-1'); 28,00, 28,05, 32,87, 33,04, 33,07, 33,64 (butanoíla).

Dados de RMN ^1H de **3β,16β-bis(4-bromobutanoiloxi)-6β-hidroxiulup-20(29)-eno (72)** (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0,85 (3H, s, H-28); 0,92 (3H, s, H-27); 1,01 (3H, s, H-23); 1,22 (6H, s, H-

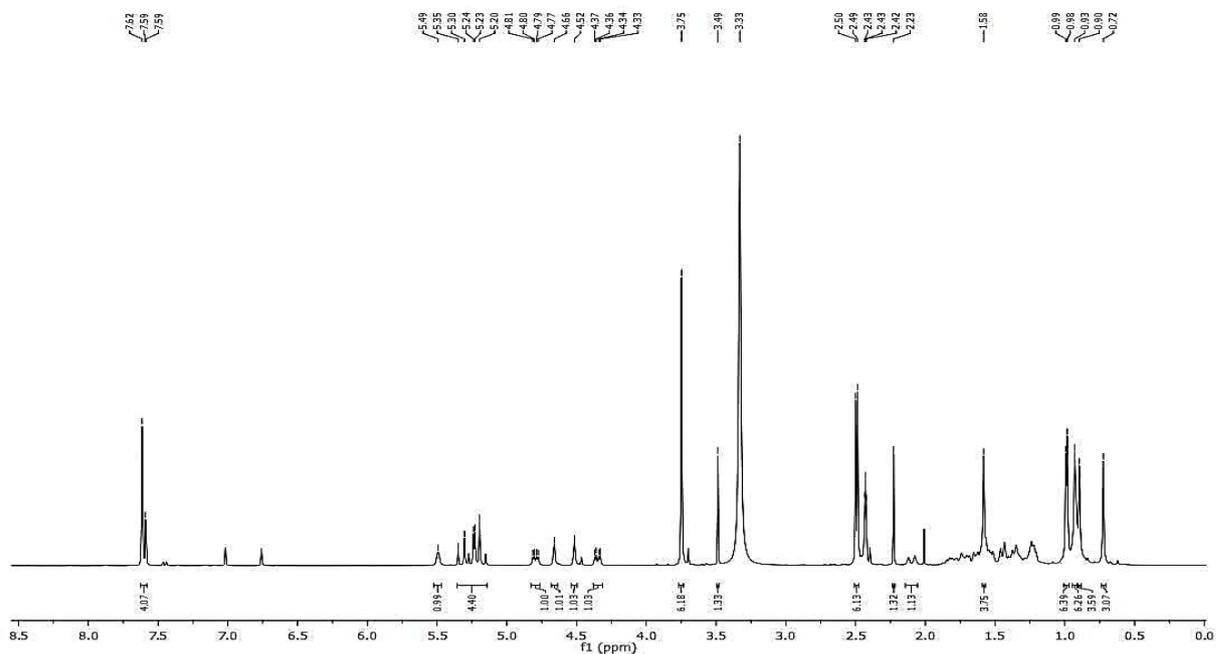
24 e H-25); 1,36 1,37 (3H, s, H-26); 1,67 (3H, s, H-30); 2,16 (4H, m, H-3'). 2,49 (4H, m, H-2'); 3,45 (4H, m, H-4'); 4,43 (1H, dd, $J = 11,60$ e $4,34$ Hz, H-16); 4,50 (1H, s, H-6); 4,60 (1H, s, H-29); 4,70 (1H, s, H-29); 4,85 (1H, dd, $J = 11,48$ e $4,74$ Hz, H-3).

5.2.39 Caracterização estrutural do derivado 73

No espectro de RMN ^1H (DMSO-*d*6/400 MHz) de **73** (Figura 193) observou-se a presença dos sinais em δ_{H} 4,35 (H-3) e 4,80 (H-16) referentes aos hidrogênios ligados a carbonos esterificados presentes em **68** e o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,82 ppm relativo aos hidrogênios ligados aos carbonos bromados de **68** para δ_{H} 5,25 ppm no derivado **73**, sugerindo a substituição do bromo em ambas as regiões pelo grupamento imidazólico. Os sinais em δ_{H} 7,62 e 7,59 ppm referentes a hidrogênios metínicos de anel aromático indicam a presença do grupamento imidazólico no produto.

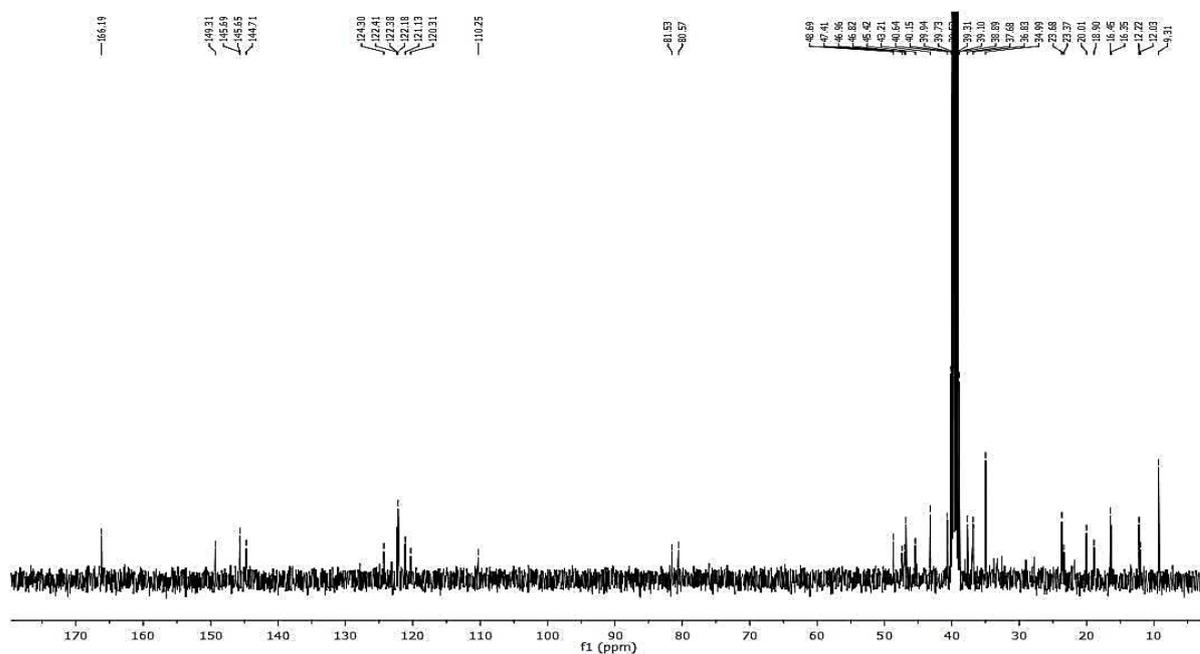
O espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) (DMSO-*d*6/100 MHz) de **73** (Figura 194), apresentou apenas um sinal referente a duas carbonilas de éster em δ_{C} 166,19 ppm e os sinais em δ_{C} 120,30 (C-6), 144,71 (C-5), 110,25 (C-29) e 149,31 (C-20) relativos a carbonos sp^2 do esqueleto triterpênico. O deslocamento do sinal em δ_{C} 26,55 ppm referentes aos carbonos bromados em **68** para δ_{C} 48,66 ppm no derivado **73** confirma a reação de substituição. Além disso, também foram observados sinais em δ_{C} 124,30, 122,41, 122,38, 145,65 e 145,69 ppm relativos aos hidrogênios ligados a carbonos sp^2 do substituinte imidazólico. A Figura 195 apresenta a estrutura química do derivado **73**.

Figura 193 - Espectro de RMN ^1H de **73** (DMSO- d_6 /400 MHz).



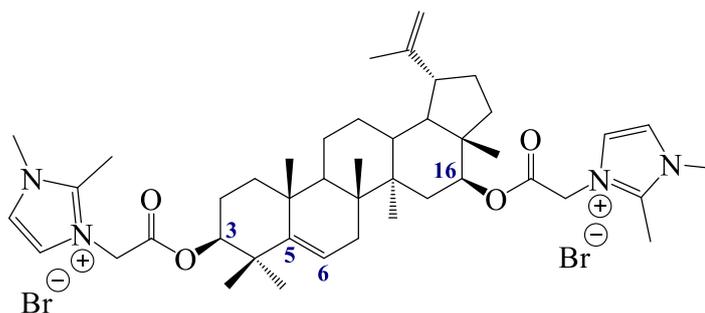
Fonte: O autor, 2024.

Figura 194 - Espectro de RMN ^{13}C de **73** (DMSO- d_6 /100 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 195 - Estrutura química do derivado **73**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **Brometo de 3 β ,16 β -bis(2-(1,2-dimetilimidazolium)etanoiloxi)-lup-5(6),20(29)-dieno (73)** (DMSO, 100 MHz): δ_{C} 9,31 (C-2b e C-2b'); 12,22 (C-28); 16,45 (C-24); 16,35 (C-27); 18,90 (C-26); 20,01 (C-25); 21,80 (C-11); 29,01 (C-21); 36,83 (C-10); 37,68 (C-4); 38,05 (C-1); 40,64 (C-8); 43,21 (C-14); 45,42 (C-19); 46,82 (C-17); 47,41 (C-9); 48,66 (C-2' e C-2''); 48,69 (C-18); 80,57 (C-16); 81,53 (C-3); 110,25 (C-29); 120,30 (C-C-6); 144,71 (C-5); 145,65 e 145,69 (C-2a e C-2a'); 149,31 (C-20); 166,19 (C-1' e C-1'').

Dados de RMN ^1H de **Brometo de 3 β ,16 β -bis(2-(1,2-dimetilimidazolium)etanoiloxi)-lup-5(6),20(29)-dieno (73)** (DMSO, 400 MHz): δ_{H} 0,72 (3H, s, H-28); 1,58 (3H, s, H-30); 2,49 (s, 3H) e 2,50 (s, 3H) (H-2b e H-2b'); 3,75 (6H, s, H-1b e H-1b'); 4,35 (1H, dd, $J = 4,53$ e $12,01$ Hz, H-3); 4,52 (1H, s, H-29); 4,66 (1H, s, H-29); 4,80 (1H, dd, $4,35$ e $11,61$ Hz, H-16); 5,25 (4H, m, H-2' e H-2''); 5,49 (m, H-6); 7,59 (1H, d, $J = 2,98$ Hz) (H-4a e H-4a'; H-5a e H-5a'); 7,62 (3H, m).

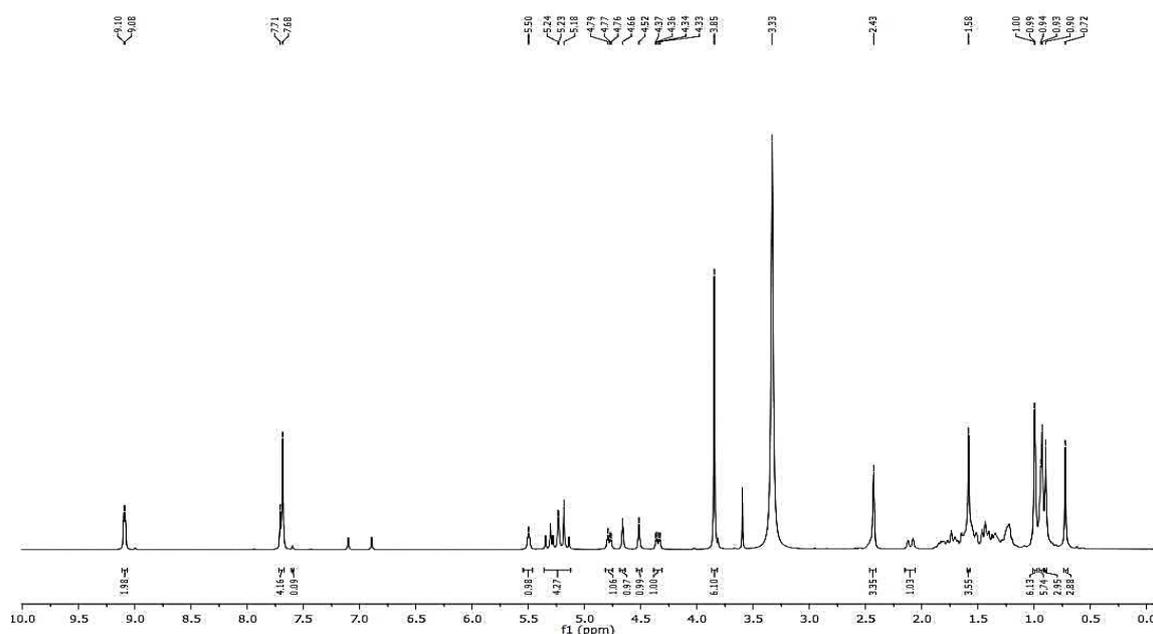
5.2.40 Caracterização estrutural do derivado **74**

No espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 /400 MHz) de **74** (Figura 196) observou-se a presença dos sinais em δ_{H} 4,35 (H-3) e 4,78 (H-16) referentes aos hidrogênios ligados a carbonos esterificados presentes em **68** e o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,82 ppm relativo aos hidrogênios ligados aos carbonos bromados de **68** para δ_{H} 5,24 ppm no derivado **74**, sugerindo a substituição do bromo em ambas as regiões pelo grupamento imidazólico. Os sinais em δ_{H} 7,70 e 9,09 ppm referentes a hidrogênios metínicos de anel aromático indicam a presença do grupamento imidazólico no produto.

No espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) (DMSO- d_6 /100 MHz) de **74** (Figura 197), foram observados a presença de apenas um sinal referente a duas carbonilas de

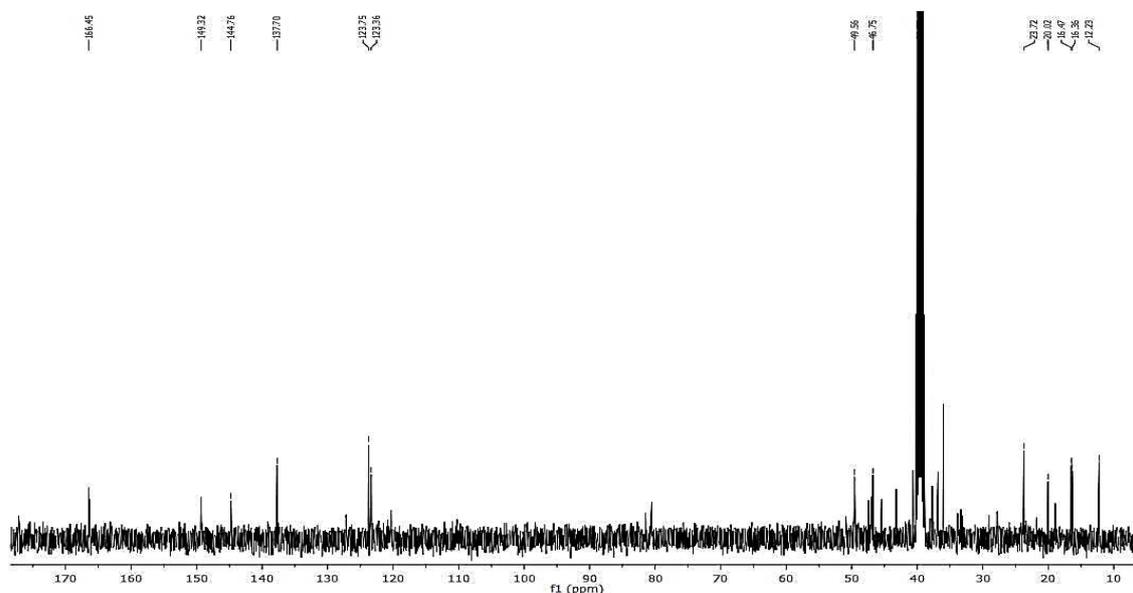
éster em δ_C 166,45 ppm e os sinais em δ_C 120,30 (C-6), 144,76 (C-5), 110,24 (C-29) e 149,32 (C-20) relativos a carbonos sp^2 dentro do esqueleto triterpênico. O deslocamento do sinal em δ_C 26,55 ppm referentes aos carbonos bromados em **68** para δ_C 49,56 ppm no derivado **74** confirma a reação de substituição. Além disso, também foram observados sinais em δ_C 123,36, 123,75 e 137,70 ppm relativos aos hidrogênios ligados a carbonos sp^2 do substituinte imidazólico. A Figura 198 apresenta a estrutura química do derivado **74**.

Figura 196 - Espectro de RMN 1H de **74** (DMSO-*d*₆/400 MHz).



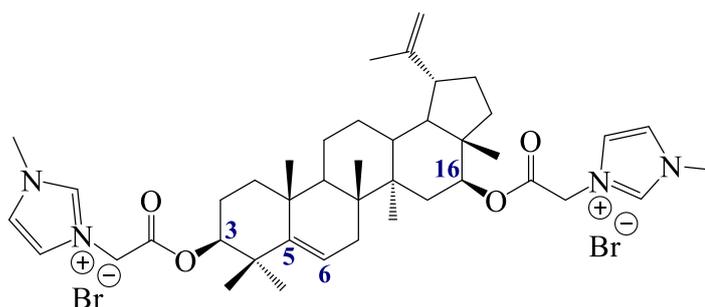
Fonte: O autor, 2024.

Figura 197 - Espectro de RMN ^{13}C de **74** (DMSO- d_6 /100 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 198 - Estrutura química do derivado **74**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **3β,16β-bis(2-(1-metilimidazolium)etanoiloxi)-lup-5(6),20(29)-dieneo (74)** (DMSO, 100 MHz): δ_{C} 12,23 (C-28); 16,36 (C-27); 16,46 (C-24); 20,02 (C-25); 21,79 (C-11); 23,41 (C-12); 29,02 (C-21); 39,52 (C-4); 45,43 (C-19); 46,75 (C-17); 46,95 (C-9); 47,43 (C-18); 49,56 (C-2' e C-2''); 80,53 (C-16); 81,47 (C-3); 110,24 (C-19); 120,30 (C-6); 123,36 (C-4a e C-4a'); 123,75 (C-5a e C-5a'); 144,76 (C-5); 149,32 (C-20); 166,45 (C-1' e C-1''); 137,70 (C-2a e C-2a').

Dados de RMN ^1H de **3β,16β-bis(2-(1-metilimidazolium)etanoiloxi)-lup-5(6),20(29)-dieneo (74)** (DMSO, 400 MHz): δ_{H} 0,72 (3H, s, H-28); 1,58 (3H, s, H-30); 3,85 (6H, s, H-1b e H-1b'); 4,35 (1H, dd, $J = 4,36$ e $11,77$ Hz, H-3); 4,52 (1H, s, H-29); 4,66 (1H, s, H-29); 4,78 (1H,

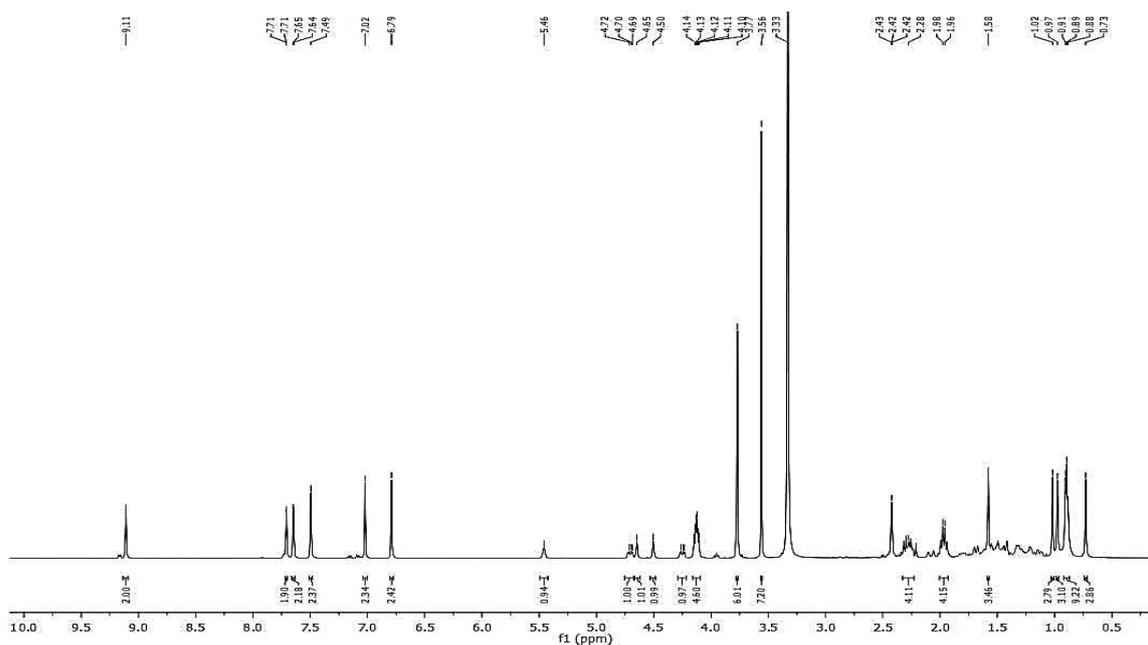
dd, $J = 4,24$ e $12,16$ Hz, H-16); $5,24$ (4H, m, H-2' e H-2''); $5,50$ (m, H-6); $7,70$ (4H, d, $J = 8,52$ Hz, H-4a e H-4a'; H-5a e H-5a'); $9,09$ (2H, d, $J = 5,04$ Hz, H-2b e H-2b').

5.2.41 Caracterização estrutural do derivado 75

No espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 /400MHz) de **75** (Figura 199) observou-se a presença dos sinais em δ_{H} 4,47 (H-3) e 4,87 (H-16) referentes aos hidrogênios ligados a carbonos esterificados presentes em **69** e o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,46 ppm relativo aos hidrogênios ligados aos carbonos bromados de **69** para δ_{H} 4,13 ppm no derivado **75**, sugerindo a substituição do bromo em ambas as regiões pelo grupamento imidazólico. Os sinais em δ_{H} 9,11, 7,71 e 7,64 ppm referentes a hidrogênios metínicos de anel aromático indicam a presença do grupamento imidazólico no derivado **75**.

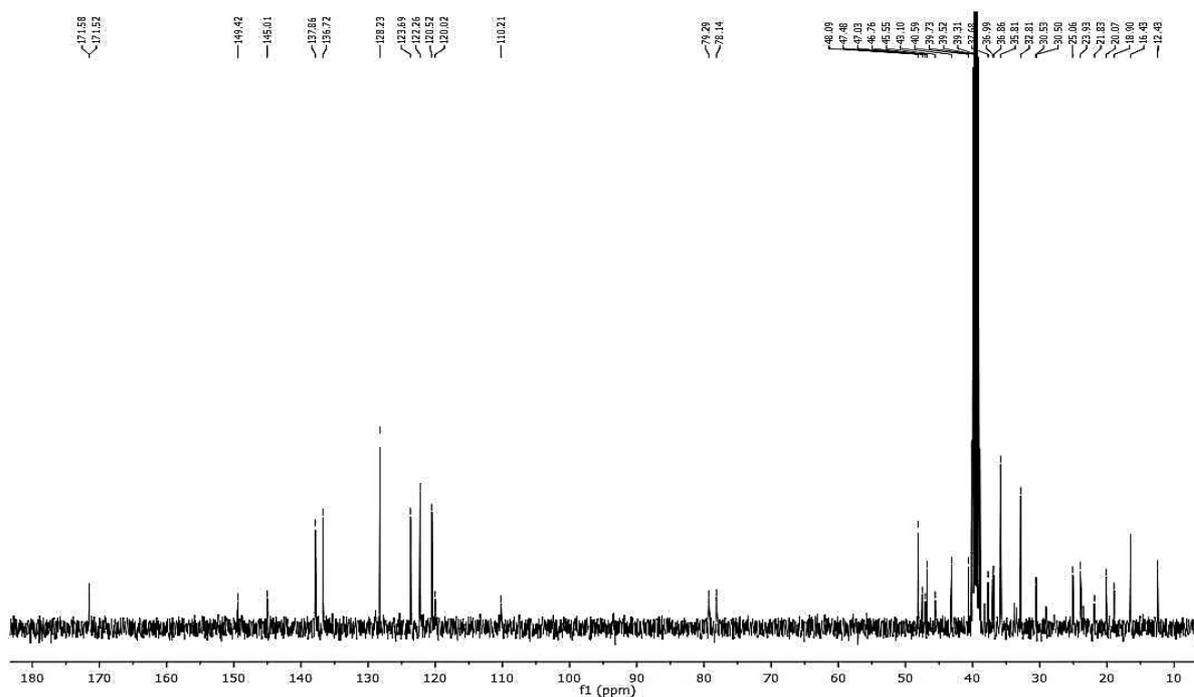
O espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) (DMSO- d_6 /100 MHz) de **75** (Figura 200), apresentou dois sinais de carbonilas de éster em δ_{C} 171,52 e 171,52 ppm e os sinais em δ_{C} 120,52 (C-6), 145,01 (C-5), 110,21 (C-29) e 149,42 (C-20) relativos a carbonos sp^2 do esqueleto triterpênico. A presença dos sinais em δ_{C} 35,81 e 36,99 ppm relativos às metilas presentes no substituinte imidazólico, bem como os sinais em δ_{C} 123,69, 122,26, 120,02, 136,72 e 137,86 ppm relativos aos carbonos sp^2 confirmam a presença desse grupamento no produto. A Figura 201 apresenta a estrutura química do derivado **75**.

Figura 199 - Espectro de RMN ^1H de **75** (DMSO- d_6 /400 MHz).



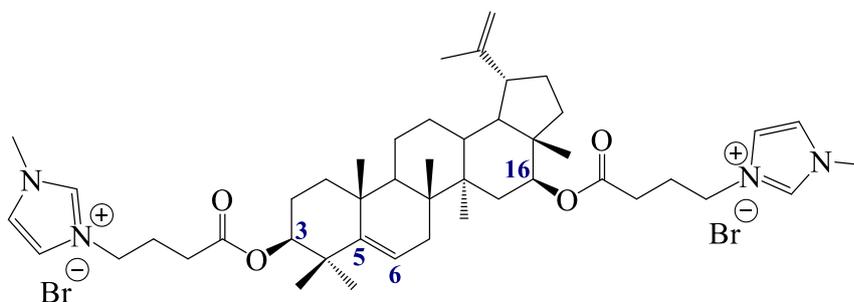
Fonte: O autor, 2024.

Figura 200 - Espectro de RMN ^{13}C de **75** (DMSO- d_6 /100 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 201 - Estrutura química do derivado **75**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **Brometo de 3 β ,16 β -bis(4-(1-metilimidazolium)butanoiloxi)-lup-5(6),20(29)-dieno (75)** (DMSO, 100 MHz): δ_{C} 12,43 (C-28); 18,90 (C-26); 20,07 (C-25); 21,83 (C-11); 23,44 (C-12); 29,05 (C-21); 35,81 e 36,99 (C-1b e C-1b'); 36,86 (C-10); 37,68 (C-4); 38,21 (C-1); 40,59 (C-8); 43,10 (C-14); 45,55 (C-19); 46,76 (C-17); 47,03 (C-9); 47,48 (C-18); 48,09 (C2 e C2'); 78,14 (C-16); 79,29 (C-3); 110,21 (C-29); 120,52 (C-6); 136,72 e 137,86 (C-2a e C2a'); 145,01 (C-5); 149,42 (C-20); 171,58 e 171,52 (C-1' e C-1'').

Dados de RMN ^1H de **Brometo de 3 β ,16 β -bis(4-(1-metilimidazolium)butanoiloxi)-lup-5(6),20(29)-dieno (75)** (DMSO, 400 MHz): δ_{H} 0,73 (3H, s, H-28); 0,97 (3H, s, H-27); 1,02

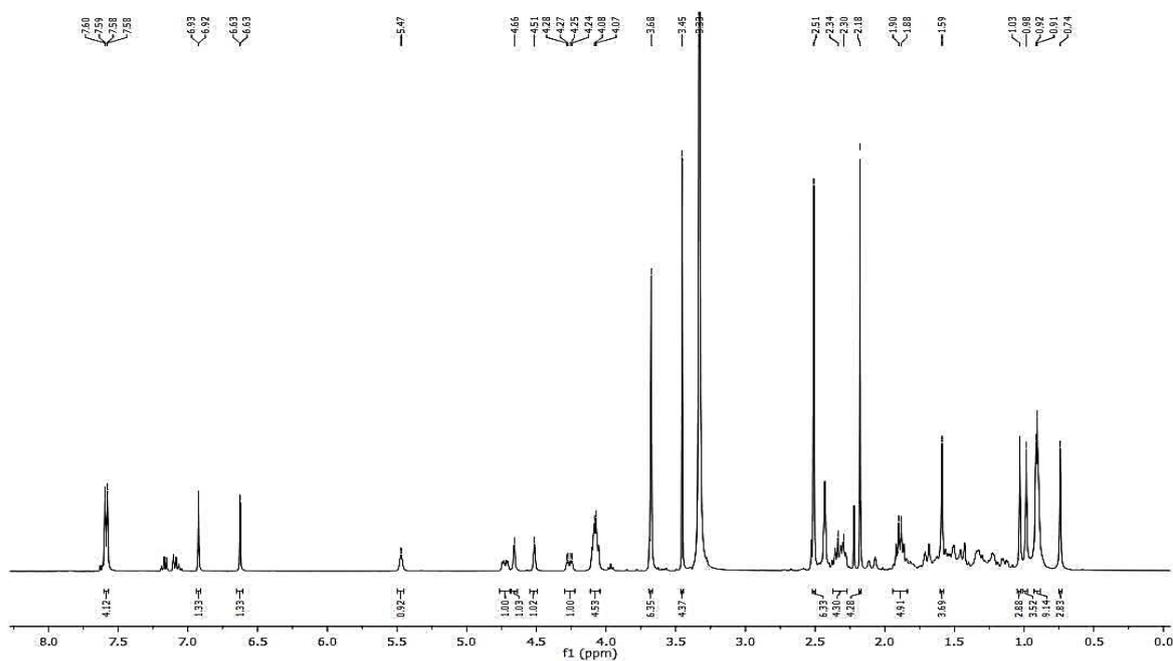
(3H, s, H-23); 1,58 (3H, s-H-30); 1,97 (4H, m, H-3' e H-3''); 2,28 (4H, m, H-2' e H-2''); 3,77 (6H, s, H-1b e H-1b'); 4,13 (4H, m, H-4' e H-4''); 4,25 (1H, s, $J = 4,30$ e $11,82$ Hz, H-3); 4,50 (1H, s, H-29); 4,65 (1H, s, H-29); 4,71 (1H, dd, $J = 4,35$ e $11,63$ Hz, H-16); 5,46 (1H, m, H-6); 7,64 (2H, d, $J = 1,54$ Hz, H-4a e H-4a'); 7,71 (2H, d, $J = 1,54$ Hz, H-5a e H-5a'); 9,11 (2H, s, H-2a e H-2a').

5.2.42 Caracterização estrutural do derivado 76

No espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 /400 MHz) de **76** (Figura 202) observou-se a presença dos sinais em δ_{H} 4,26 (H-3) e 4,72 (H-16) referentes aos hidrogênios ligados a carbonos esterificados presentes em **69** e o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,46 ppm relativo aos hidrogênios ligados aos carbonos bromados de **69** para δ_{H} 4,07 ppm no derivado **76**, sugerindo a substituição do bromo, em ambas as regiões, pelo grupamento imidazólico. Os sinais em δ_{H} 7,60 e 7,58 ppm referentes a hidrogênios metínicos de anel aromático indicam a presença do grupamento imidazólico no derivado **76**.

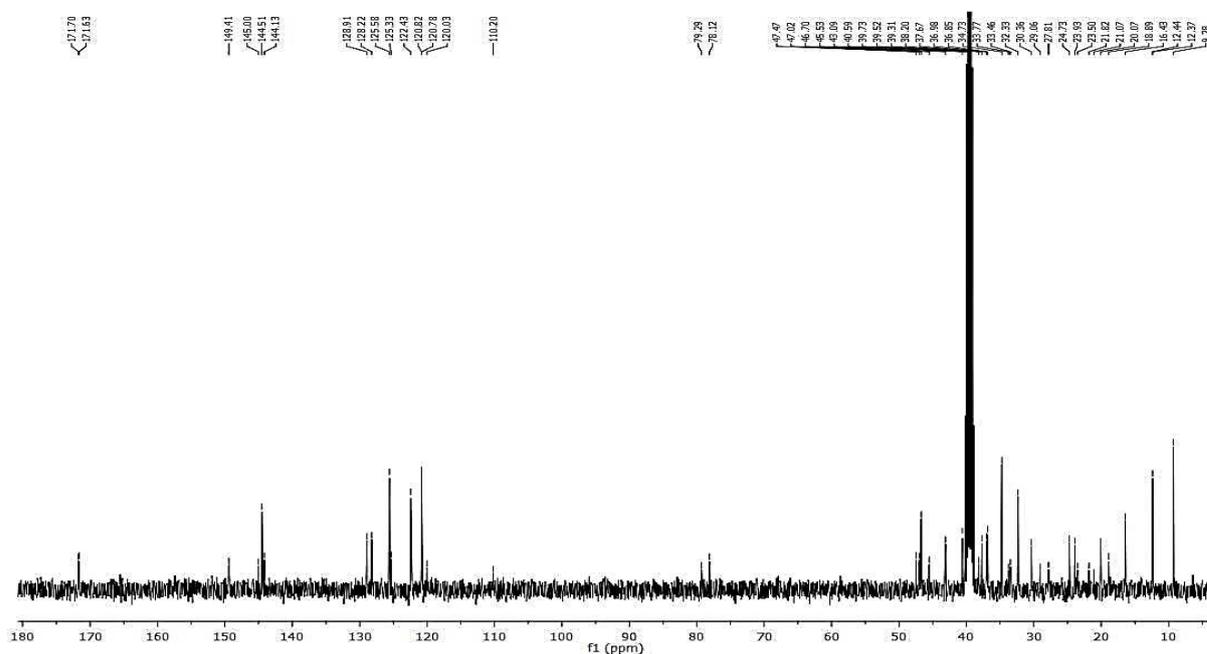
O espectro de RMN ^{13}C *BB-decoupled* (BBD) (DMSO- d_6 /100 MHz) de **76** (Figura 203), apresentou dois sinais de carbonilas de éster em δ_{C} 171,70 e 171,63 ppm e os sinais em δ_{C} 120,82 (C-6), 145,00 (C-5), 110,20 (C-29) e 149,41 (C-20) relativos a carbonos sp^2 do esqueleto triterpênico. Além disso, também foram observados sinais em δ_{C} 128,91, 128,22 ppm (carbonos hidrogenados de anel aromático) e δ_{C} 144,51, 144,13 (carbonos não hidrogenados de anel aromático) ppm relativos a carbonos sp^2 do substituinte imidazólico. A Figura 204 apresenta a estrutura química do derivado **76**.

Figura 202 - Espectro de RMN ^1H de 76 (DMSO- d_6 /400 MHz).



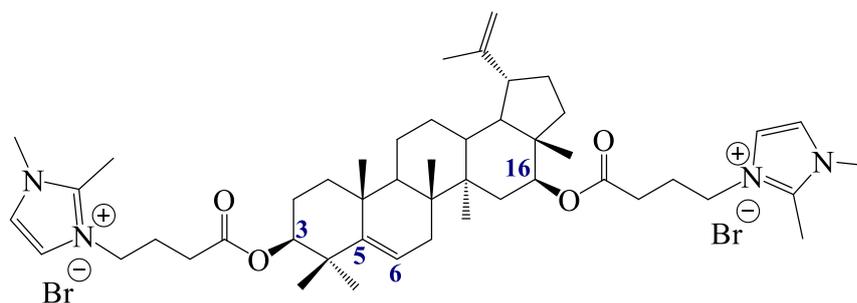
Fonte: O autor, 2024.

Figura 203 - Espectro de RMN ^{13}C de 76 (DMSO- d_6 /100 MHz).



Fonte: O autor, 2024.

Figura 204 - Estrutura química do derivado **76**.



Fonte: O autor, 2024.

Dados de RMN ^{13}C de **Brometo de 3 β ,16 β -bis(4-(1,2-dimetilimidazolium)butanoiloxi)-lup-5(6),20(29)-dieno (76)** (DMSO, 100 MHz): δ_{C} 18,89 (C-26); 20,07 (C-25); 21,77 (C-11); 24,66 (C-12); 29,06 (C-21); 36,85 (C-10); 37,67 (C-4); 38,20 (C-1); 40,59 (C-8); 43,09 (C-17); 45,53 (C-19); 46,70 (C-2' e C-2''); 47,02 (C-9); 47,47 (C-18); 78,12 (C-6); 79,29 (C-3); 110,20 (C-29); 120,82 (C-6); 144,13 e 144,51 (C-2a e C-2a'); 145,00 (C-5); 149,41 (C-20); 171,63 e 171,70 (C-1 e C-1').

Dados de RMN ^1H de **Brometo de 3 β ,16 β -bis(4-(1,2-dimetilimidazolium)butanoiloxi)-lup-5(6),20(29)-dieno (76)** (DMSO, 400 MHz): δ_{H} 0,74 (3H, s, H-28); 0,98 (3H, s, H-27); 1,03 (3H, s, H-23); 1,59 (3H, s, H-30); 1,89 (4H, m, H-3' e H-3''); 2,32 (4H, m, H-2' e H-2''); 2,51 (6H, s, H-2b e H-2b'); 3,68 (6H, s, H-1b e H-1b'); 4,07 (4H, m, H-4' e H-4''); 4,26 (1H, s, J = 4,27 e 11,77 Hz, H-3); 4,66 (1H, s, H-29); 4,51 (1H, s, H-29); 4,72 (1H, dd, J = 4,38 e 11,71 Hz, H-16); 5,47 (1H, m); 7,60 e 7,58 (2H, d, J = 1,40 e 1,46 Hz, H-4a e H-4a'; H-5a e H-5a').

5.3 Ensaios Biológicos

5.3.1 Teste de atividade citotóxica

O triterpeno 3 β ,6 β ,16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno (**4**) e os derivados **23**, **24**, **25**, **26**, **27**, **31**, **34**, **37**, **39**, **40**, **41**, **42**, **44**, **46**, **48**, **49**, **50**, **53**, **55**, **56**, **59** e **62** (Tabela 1, pg. 60) foram testados na concentração de 25 $\mu\text{L}/\text{mL}$ nas linhagens de células tumorais HCT-116 (Carcinoma de cólon - humano), SNB-19 (Glioblastoma), PC-3 (Carcinoma de próstata) e na linhagem não-tumoral HEK293T (Células do epitélio renal - não tumorais) para avaliar a percentagem de inibição do crescimento celular (Tabela 3).

Tabela 3 - Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) com desvio padrão (DP) frente às linhagens tumorais em concentrações únicas de 25 µg/mL.

Linhagens	PC-3		SNB-19		HCT-116	
	% de Inibição	Desvio Padrão	% de Inibição	Desvio Padrão	% de Inibição	Desvio Padrão
4	97,95	0,16	87,94	0,32	99,52	0,27
23	92,92	0,24	88,49	0,92	89,45	0,33
24	33,06	1,19	13,67	5,26	57,22	0,68
25	90,03	3,76	37,59	0,88	97,58	0,1
26	33,87	1,65	23,75	2,57	24,07	3,33
27	9,55	5,78	7,29	0,66	12,81	1,65
31	78,19	2,02	37,50	1,75	95,09	0,51
34	80,61	1,46	50,39	0,48	88,24	0,46
37	15,55	1,97	0	----	2,32	0,95
39	0,10	2,90	15,53	0,48	33,43	2,03
40	21,43	5,92	4,49	3,17	45,02	2,35
41	0	----	12,47	0,97	21,13	0,76
42	0	----	12,93	1,27	23,24	2,50
44	81,75	0,98	49,52	0,67	86,91	1,16
46	57,02	1,22	13,95	0,48	72,97	0,59
48	47,49	8,13	42,60	0,71	74,26	3,51
49	81,20	6,19	33,24	1,13	72,39	0,61
50	70,04	0,96	33,42	2,89	95,70	0,41
53	82,43	0,72	78,92	1,54	90,83	1,13
55	37,58	1,53	31,43	2,47	48,05	2,72
56	0	----	5,61	3,68	6,40	10,47
59	0	----	9,64	4,81	31,73	3,66
62	4,63	0,81	16,31	2,74	38,00	1,16

*Legenda: destaque em negrito para valores de inibição acima de 75%.

Conforme a Tabela 3, somente o produto natural (**4**) e os derivados **23** e **53** apresentaram percentuais de inibição de crescimento celular acima de 75% em todas as linhagens testadas. Em relação aos derivados, **4** inibiu o crescimento das linhagens PC-3, SNB-19 e HCT-116 em 92,92%, 88,49% e 89,45%, respectivamente, e o derivado **53** inibiu essas mesmas linhagens em 82,43%, 78,92% e 90,83%, respectivamente. As linhagens PC-3 e HCT-116 também foram inibidas significativamente pelos derivados **25** (90,03% e 97,58%, respectivamente), **34** (80,61% e 88,24%, respectivamente), **44** (81,75% e 86,91%,

respectivamente) e **31** (78,19% e 95,70%, respectivamente). Outros derivados que apresentaram percentual de inibição menor, porém próximo a 75%, ou que apresentaram inibição acima de 75% em apenas uma linhagem incluem os compostos **46** (inibição de 72,97% em HCT-116), **48** (inibição de 74,26% em HCT-116), **49** (inibição de 81,20% e 72,39 em PC-3 e HCT-116, respectivamente) e **50** (inibição de 70,04% e 95,70% em PC-3 e HCT-116, respectivamente).

Desta forma, somente os compostos **4**, **23**, **25**, **31**, **34**, **44** e **53**, tiveram seus valores de CI_{50} (concentração capaz de inibir 50% do crescimento celular) determinados. Os valores são mostrados na tabela 4. De acordo com essa tabela, o derivado **23** é o mais ativo, uma vez que foi o único que apresentou valor de CI_{50} menor do que o apresentado pelo produto natural em todas as linhagens de células testadas.

Tabela 4 - CI_{50} das amostras em linhagens de células tumorais nas concentrações de 0,195 $\mu\text{g/mL}$ a 25 $\mu\text{g/mL}$.

Amostra	PC-3		SNB-19		HCT-116		HECK293T	
	CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	95% IC						
4	9,103	8,452 a 9,801	16,56	15,30 a 17,94	9,198	8,714 a 9,705	5,343	4,802 a 5,946
23	6,145	5,186 a 7,259	13,99	12,57 a 15,42	8,625	7,672 a 9,652	5,275	4,479 a 6,199
25	19,16	18,66 a 19,70	>25	----	19,74	19,18 a 20,33	5,740	4,997 a 6,614
31	8,490	7,501 a 9,646	>25	----	10,24	9,049 a 11,62	5,969	5,199 a 6,881
34	13,76	11,85 a 16,24	>25	----	>25	----	14,55	11,81 a 18,62
44	7,637	6,496 a 9,982	>25	----	14,69	12,73 a 16,80	7,634	6,932 a 8,418
53	9,571	8,312 a 11,02	15,26	13,46 a 17,08	8,757	7,655 a 9,904	9,072	8,278 a 9,939

Fonte: O autor, 2024.

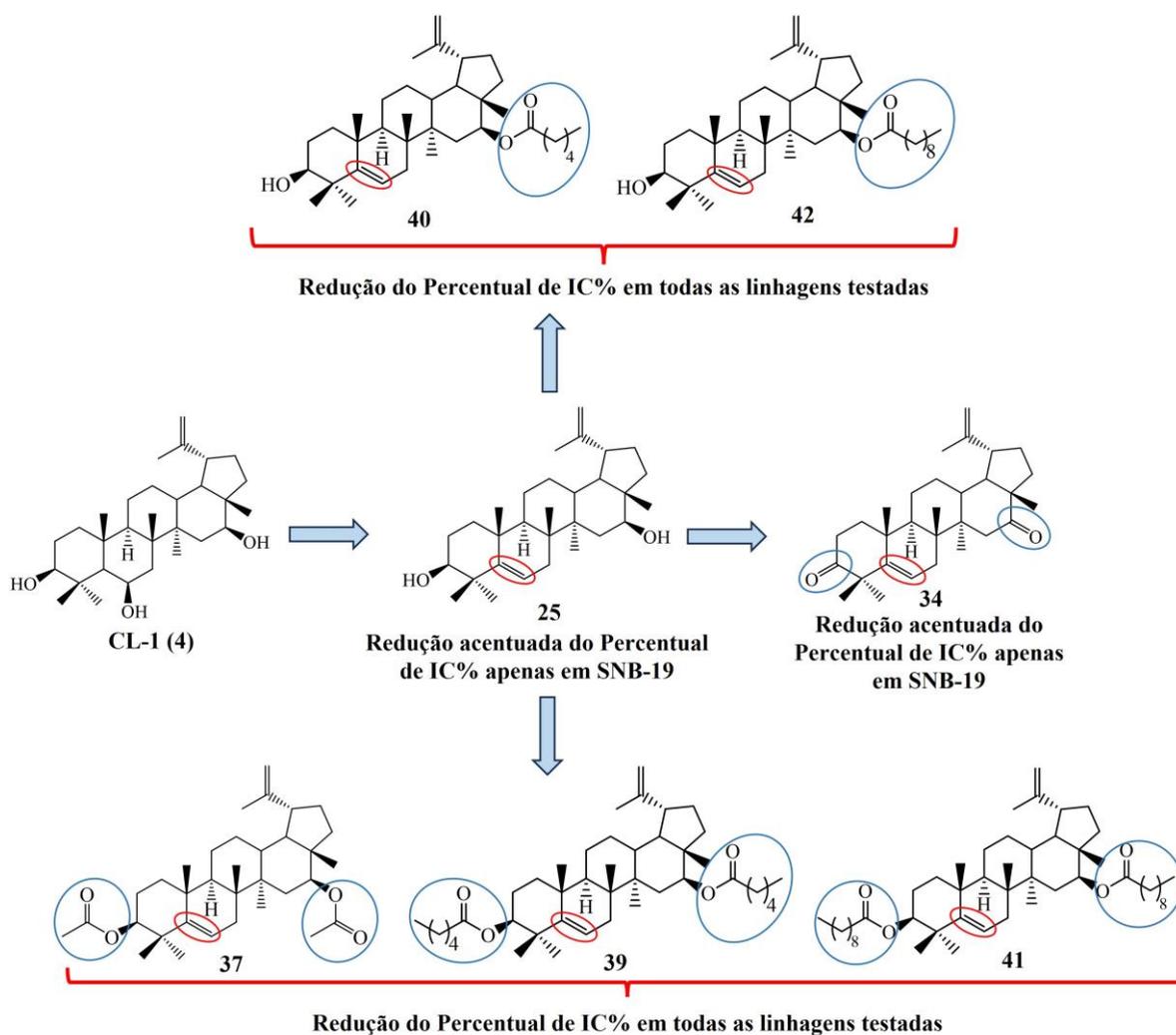
5.3.2 Estudo da relação estrutura atividade

A reação de desidratação do triterpeno **4** para a formação do composto desidratado **25** reduziu acentuadamente o percentual de inibição de crescimento celular (%IC) frente à linhagem SNB-19. Além disso, as reações de acilação regioselectiva em C-16 (derivados **40** e **42**) ou a diacilação em C-6 e C-16 (derivados **37**, **39** e **41**) na estrutura de **25** com a inserção de ésteres com diferentes tamanhos de cadeia (2, 6 e 8 carbonos) diminuíram o percentual de inibição de crescimento celular em todas as linhagens de células testadas. Tais observações permitem inferir que a hidroxila em C-6 no produto natural é importante para a manutenção

da atividade citotóxica na linhagem SNB-19 e que a hidroxila em C-16 está relacionada com as atividades evidenciadas nas linhagens PC-3 e HCT-116.

A reação de oxidação de **25** para formação do composto **34**, ocasionou melhoria no percentual de inibição nas linhagens PC-3 e HCT-116. Isso sugere que a reação de oxidação em C-3 e C-16 é vantajosa em comparação com a reação de acilação nessas posições. A Figura 205 apresenta um esquema simplificado das observações apresentadas.

Figura 205 - Reação de desidratação de **4** e análise dos percentuais de inibição com base em derivados semelhantes estruturalmente.



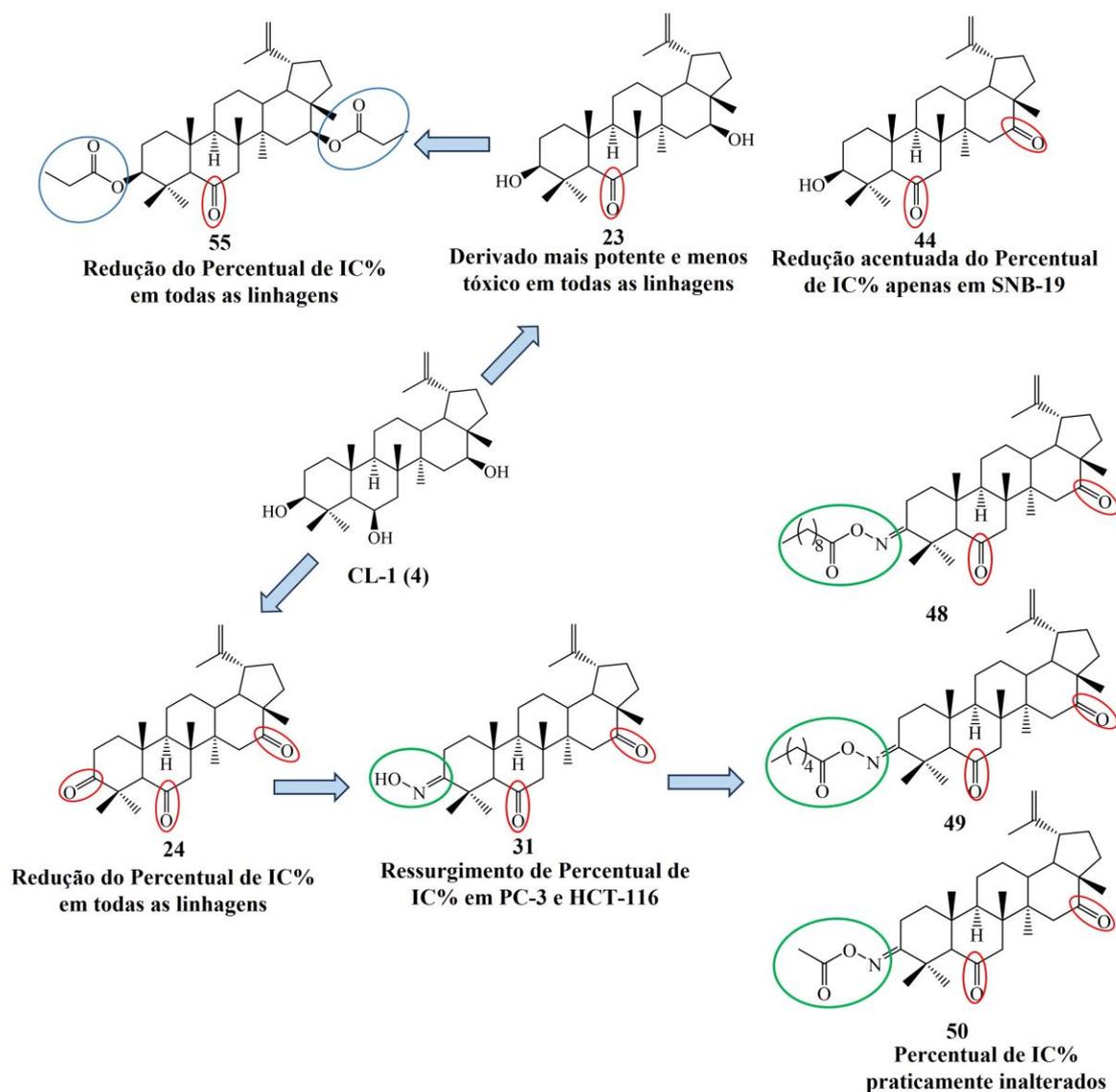
Fonte: O autor, 2024.

A oxidação nas posições C-3, C-6 e C-16 de **4** para a produção do derivado **24** acarretou a redução do percentual de inibição de crescimento celular em todas as linhagens de células testadas. Em comparação com o derivado desidratado-oxidado **34**, percebe-se que a ligação dupla entre C-5 e C-6 é importante para a manutenção das atividades nas linhagens

PC-3 e HCT-116 e que a substituição por uma carbonila não é vantajosa. Diferentemente, a oxidação regioselectiva apenas em C-6 forneceu o derivado mais potente (**23**), com valores de CI_{50} de 6,145, 13,99 e 8,625 $\mu\text{g/mL}$ para as linhagens PC-3, SNB-19 e HCT-116, respectivamente. Quando a hidroxila em C-16 do derivado **23** apresenta-se oxidada (derivado **44**), apenas a inibição contra a linhagem SNB-19 cai acentuadamente, mostrando a importância da hidroxila em C-16 para a manutenção da atividade citotóxica contra esta linhagem. Já a acilação das hidroxilas C-3 e C-16 do derivado **23** (modificação representada no derivado **55**), resultou em uma redução do percentual de inibição em todas as linhagens de células testadas. Isso sugere a importância dessas hidroxilas na manutenção da atividade citotóxica em todas as linhagens e reforça o efeito desvantajoso das reações de acilação nessas posições.

A oximação em C-3 do derivado inativo **24**, para a formação do derivado **31**, acarretou o ressurgimento de atividade inibitória contra as linhagens PC-3 e HCT-116. Reações de acilação em **31** para a inserção de grupos ésteres com diferentes tamanhos de cadeia (derivados **48**, **49** e **50**), em geral, não acarretaram mudanças significativas nos valores de inibição frente às linhagens em PC-3 e HCT-116. Uma exceção foi o derivado **48**, que apresentou baixo percentual de inibição contra a linhagem PC-3. Tais observações sugerem que a oxima em C-3 exerce efeito importante na manutenção da atividade citotóxica nas linhagens PC-3 e HCT-116 e que as reações de acilação nesse grupamento não contribuem significativamente com a melhoria dessa atividade. A Figura 206 apresenta um esquema simplificado das observações apresentadas.

Figura 206 - Reações de oxidação de **4** e análise dos percentuais de inibição com base em derivados semelhantes estruturalmente.

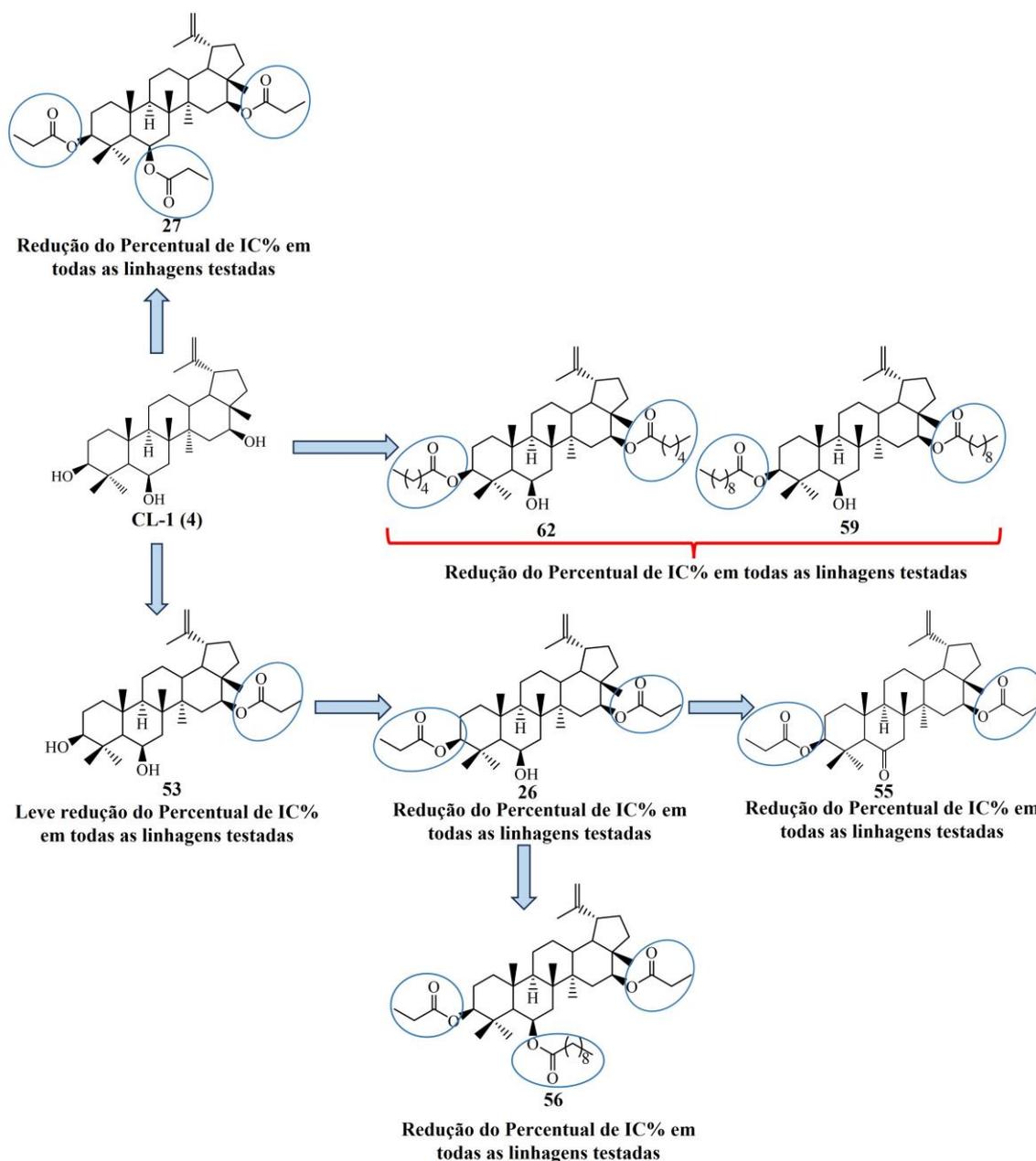


Fonte: O autor, 2024.

A reação de acilação regioseletiva em **4** na posição C-16 para a produção do derivado **53** acarretou uma leve redução no percentual de inibição de crescimento celular em todas as linhagens de células cancerígenas testadas. Todavia, quando uma segunda acilação está presente em C-3 (derivado **26**), uma redução do percentual de inibição em todas as linhagens testadas é evidenciada. Isso mostra a relação da hidroxila em C-3 na manutenção do percentual inibitório em todas as linhagens testadas. As reações de oxidação e acilação na hidroxila em C-3 do derivado **26**, evidenciadas nas estruturas **55** e **56**, respectivamente, não proporcionaram melhoria no baixo percentual de inibição do composto **26**.

Outras reações de acilação regiosseletivas em **4** foram realizadas nas hidroxilas em C-3 e C-16, mantendo a hidroxila em C-6 livre, com a adição de grupamentos ésteres com diferentes tamanhos de cadeia carbônica (6 e 10 carbonos). Tais modificações são visualizadas nas estruturas dos derivados **62** (grupamento éster de 6 carbonos) e **59** (grupamento éster de 10 carbonos). A diacilação nas posições mencionadas reduziu drasticamente o percentual de inibição em todas as linhagens de células testadas para ambos os derivados. De maneira similar, a triacilação de **4** com grupamentos ésteres de 3 carbonos (derivado **27**) reduziu a atividade citotóxica em todas as linhagens de células testadas. A Figura 207 apresenta um esquema simplificado das observações apresentadas.

Figura 207 - Modificações estruturais realizadas em **4** (acilação) e nos derivados **26** e **53** e seus efeitos no percentual de inibição.



Fonte: O autor, 2024.

A partir das análises da relação estrutura-atividade e com base nos percentuais de inibição apresentados, percebe-se que a região do produto natural (**4**) onde as reações ocorrem não podem ser consideradas individualmente na previsão das atividades biológicas frente às linhagens de células testadas. Como visto, uma reação de desidratação regioseletiva em C-6, por exemplo, reduz a atividade em SNB-19 (derivado **25**), todavia, uma reação de oxidação regioseletiva na mesma posição não ocasionou tal redução e, em contraste, produziu o

derivado mais potente (**23**) frente a todas as linhagens. Os resultados mostram que as três hidroxilas, em C-3, C-6 e C-16, são importantes para a manutenção dos percentuais de inibição de crescimento celular em todas as linhagens testadas e que os efeitos positivos ou negativos na atividade evidenciada dependem do tipo de reação e da região da modificação.

Sabe-se que as reações modificam a conformação e a polaridade das moléculas, que têm impacto direto em possíveis interações enzimáticas e em parâmetros como absorção, distribuição e metabolismo. Todo esse conjunto de fatores deve ser levado em consideração na previsão de atividades biológicas e racionalização de novos derivados.

Apesar dessas considerações, que tornam a análise estrutura-atividade ainda mais complexa, algumas conclusões ficaram evidentes. As reações de acilação nas hidroxilas C-3, C-6 e C-16, não importando o tamanho da cadeia do grupamento éster adicionado (2, 3, 6 ou 8 carbonos), acarretam a diminuição leve ou acentuada no percentual de inibição de crescimento celular em todas as linhagens de células testadas, de modo que não se mostraram úteis para a otimização da atividade citotóxica no triterpeno utilizado.

O derivado **23**, mais potente que o triterpeno **4**, foi produzido a partir da reação de oxidação da hidroxila em C-6 e, a reação de oximação de **31** potencializou a atividade do composto inativo **24** contra as linhagens PC-3 e HCT-116. Tais resultados mostram que as reações de oxidação e oximação podem ser utilizadas para racionalizar novos derivados.

Todos os compostos ativos apresentaram certa toxicidade na linhagem não tumoral HEK293T (células epiteliais de rim humano), com valores que variaram entre 5,343 e 14,55 µg/mL. Tal resultado mostra que, embora os derivados tenham apresentado atividade contra as células tumorais testadas, estes também podem ser tóxicos às células saudáveis e acarretar efeitos colaterais. Esta observação, no entanto, não anula a utilidade desses derivados para outros estudos de atividade biológica. Como visto em trabalhos prévios realizados por nosso grupo de pesquisa (SILVA-FILHO, 2020), o derivado **27** (triacilado), que se apresentou inativo contra as células tumorais testadas e tóxico às células saudáveis de HEK293T, apresentou excelente atividade analgésica e ausência de toxicidade em células saudáveis de fibroblastos, sendo testado *in vivo*.

6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Foram obtidos 42 derivados semissintéticos do produto natural (**4**), sendo 35 deles ainda não relatados na literatura e 7 deles (**21**, **23-27** e **31**) já descritos, dos quais quatro foram sintetizados por nosso grupo de pesquisa (**25-27** e **31**) em trabalhos prévios. Dos 23 derivados testados contra três linhagens de células tumorais humanas (HCT-116, PC-3 e SNB-19) o triterpeno **4** e os derivados **23** e **53** foram os únicos que apresentaram percentual de inibição de crescimento celular (%IC) acima de 75% em todas as linhagens de células testadas. Além destes, os derivados **25**, **31**, **34** e **44** apresentaram %IC acima de 75% nas linhagens PC-3 e HCT-116. Desta forma, os derivados que tiveram %IC $\geq 75\%$ em pelo menos duas linhagens de células cancerígenas tiveram seus valores de IC₅₀ (concentração capaz de inibir 50% do crescimento celular) determinados. sask

Dentre os 7 derivados ativos que tiveram seus valores de IC₅₀ determinados, **4** e os derivados **23** e **53** foram os mais potentes, os quais apresentaram variação de CI₅₀ de 9,103-16,56, 6,145-13,99, 8,757-15,26 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Todos os compostos ativos apresentaram certa toxicidade na linhagem não tumoral HEK293T (células epiteliais de rim humano), com valores que variaram entre 5,343 e 14,55 $\mu\text{g/mL}$.

A análise da relação-atividade mostrou que todas as hidroxilas presentes na estrutura do triterpeno **4** desempenham um papel importante na manutenção dos percentuais de inibição de crescimento celular em todas as linhagens de células cancerígenas testadas e que o resultado da atividade depende, em conjunto, do tipo de reação e da região da modificação. Além disso, as reações de acilação, não importando o tamanho da cadeia do grupamento éster adicionado ou da região da acilação, acarretam a diminuição leve ou acentuada no percentual da atividade citotóxica, de modo que não são vantajosas. Bons resultados foram alcançados através das reações de oxidação e oximação.

Para adquirir uma maior compreensão de como as modificações na estrutura do triterpeno investigado influenciam na atividade, estudos *in silico* estão sendo pensados para complementar o entendimento dos parâmetros farmacodinâmicos/farmacocinéticos e dos mecanismos de ação enzimática dos compostos obtidos. Esta etapa irá contribuir com um novo direcionamento para a racionalização e confecção de derivados com características estruturais que proporcionem boas atividades citotóxicas.

Os resultados aqui apresentados demonstram o grande potencial da semissíntese na obtenção e potencialização terapêutica de compostos bioativos e contribuem para o

enriquecimento da literatura por meio do estudo da relação estrutura-atividade realizada na classe de composto estudada.

REFERÊNCIAS

- ABE, I. Enzymatic synthesis of cyclic triterpenes. **Natural Products Reports**, [s.l.], v. 24, n. 6, p. 1311-1331, 2007.
- AGRA, M. F., BARACHO, G. S., BASÍLIO, I. J. D., KIRIAKI NURIT, K., COELHO, V. P., BARBOSA, D. A. Sinopse da flora medicinal do Cariri paraibano. **Oecologia Brasiliensis**, [s.l.], v. 11, n. 3, p. 323-330, 2007.
- AGUIAR, L. C. G. G.; BARROS, R. F. M. Plantas medicinais cultivadas em quintais de comunidades rurais no domínio do cerrado piauiense (Município de Demerval Lobão, Piauí, Brasil). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Botucatu, v. 14, n. 3, p. 419-434, 2012.
- ALBUQUERQUE, U. P.; MEDEIROS, P. M.; ALMEIDA, A. L. S.; MONTEIRO, J. M.; LINS NETO, E. M.; MELO, J. G.; SANTOS, J. P. Medicinal plants of the Caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 114, n. 3, p. 325-354, 2007.
- ALVES FILHO, F. C.; CAVALCANTI, P. M. S.; PASSAGLIA, R. C. A.; BALEJJO, G. Long-lasting endothelium-dependent relaxation of isolated arteries caused by an extract from the bark of *Combretum leprosum*. **Einstein**, São Paulo, v. 13, n.3, p. 395-403, 2015.
- ARAÚJO, J. I. F.; AIRES, N. L.; ALMEIDA-NETO, F. W. Q.; MARINHO, M. M.; MARINHO, E. M.; MAGALHÃES, E. P.; MENEZES, R. P. P. B.; SAMPAIO, T. L.; MARTINS, A. M. C.; TEIXEIRA, E. H.; DOTTO, A. R. F.; AMARAL, W.; TEIXEIRA, A. M. R.; LIMA-NETO, P.; MARINHO, E. S.; SANTOS, H. S. Antiproliferative activity of *Trypanosoma cruzi* (Y strain) of the triterpene 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxy-20(29)-ene isolated from *Combretum leprosum*. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, [s.l.], v. 40, n. 22, p. 12302 - 12315, 2022.
- ATANASOV, A. G.; ZOTCHEV, S. B.; DIRSCH, V. M.; SUPURAN, C. T. Natural products in drug discovery: Advances and opportunities. **Nature Reviews**, [s.l.], v. 20, p. 200-216, 2021.
- BAI, Y.; FERNÁNDEZ-CALVO, P.; RITTER, A.; HUANG, A. C.; MORALES-HERRERA, S.; BICALHO, K. U.; KARADY, M.; PAUWELS, L.; BUYST, D.; NJO, M.; LJUNG, K.; MARTINS, J. C.; VANNESTE, S.; BEECKMANN, T.; OSBOURN, A.; GOOSSENS, A.; POLLIER, J. Modulation of *Arabidopsis* root growth by specialized triterpenes. **New Phytologist**, [s.l.], v. 230, p. 228-243, 2021.
- BALBINOT-LONGHI, D. T.; LANZNASTER, D.; BAGGIO, C. H.; SILVA, M. D.; CABRERA, C. H.; FACUNDO, V. A.; SANTOS, A. R. S. Anti-inflammatory effect of triterpene 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxy-20(29)-ene obtido de *Combretum leprosum* Mart & Eich in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 142, p. 59-64, 2012.
- BALBINOT-LONGHI, D. T.; PIETROVSKI, E. F.; GADOTTI, V. M.; MARTINS, D.F.; FACUNDO, V. A.; SANTOS, A. R. S. Spinal antinociception evoked by the triterpene 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxy-20(29)-ene in mice: Evidence for the involvement of the glutamatergic system via NMDA and metabotropic glutamate receptors. **European Journal of Pharmacology**, [s.l.], v. 623, p. 30-36, 2009.

BALUNAS, M. J.; KINGHORN, A. D. Drug Discovery from medicinal plants. **Life Sciences**, [s.l.], v. 78, p. 431-441, 2005.

BARROS, N. B.; MIGLIACCIO, V.; FACUNDO, V. A.; CIANCAGLINI, P.; STÁBELI, R. G.; NICOLETE, R.; SILVA-JARDIM, I. Liposomal-lupane system as alternative chemotherapy against cutaneous leishmaniasis: Macrophage as target cell. **Experimental Parasitology**, [s.l.], v. 135, n. 2, p. 337-343, 2013.

BERGMAN, M. E.; DAVIS, B.; PHILLIPS, M. A. Medically useful plant terpenoids: Biosynthesis, occurrence, and mechanism of action. **Molecules**, [s.l.], v. 24, n. 21, p. 1-23, 2019.

BORELLA, R.; FORTI, L.; GIBELLINI, L.; GAETANO, A.; BIASI, S.; NASI, M.; COSSARIZZA, A.; PINTI, M. Synthesis and anticâncer activity of CDDO and CDDO-Me, two derivatives of natural triterpenoids. **Molecules**, [s.l.], v. 24, n. 22, p. 1-20, 2019.

CAMARGO, K. C.; AGUILAR, M. G.; MORAES, A. R. A.; CASTRO, R. G.; SZCZERBOWSKI, D.; MIGUEL, E. L. M.; OLIVEIRA, L. R.; SOUSA, G. F.; VIDAL, D. M.; DUARTE, L. P. Pentacyclic triterpenoides isolated from Celastraceae: A focus in the ¹³C-NMR data. **Molecules**, [s.l.], v. 27, p. 1-72, 2022.

CAMPELO, M. S.; ARAGÃO, C. B.; TEIXEIRA, I. M. M.; SIQUEIRA, E. A.; SILVA-FILHO, C. J. A.; RICARDO, N. M. P. S.; SOARES, S. A.; OLIVEIRA, C. L. C. G.; MUNIZ, C. R.; BARBOSA, F. G.; MAFEZOLI, J.; SAMPAIO, T. L.; RIBEIRO, M. E. N. P. Pentacyclic triterpene-loaded emulsion stabilized by *Agaricus blazei* Murill polysaccharides: Factorial design and cytoprotection study. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s.l.], v. 234, p. 1-10, 2023.

CAVALCANTI, P. M. S.; MARTINS, M. D. C. C.; NUNES, P. H. M.; ALVES FILHO, F. C.; SILVA, J. D. P.; CAVALCANTI, S. M. G. Antidiarrheal effect of extract from the bark of *combretum leprosum* in mice. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [s.l.], v. 91, n. 1, p. 1-13, 2019.

COUTINHO, M. R.; SILVA, A. W.; FERREIRA, M. K. A.; REBOUÇAS, E. L.; MENDES, F. R. S.; TEIXEIRA, E. H.; MARINHO, E. M.; MARINHO, M. M.; MARINHO, E. S.; TEIXEIRA, A. M. R.; MENEZES, J. E. S. A.; SANTOS, H. S. Hypoglycemic effect on adult zebrafish (*Danio rerio*) of the 3β,6β,16β-trihydroxy-20(29)-ene isolated from *Combretum leprosum* leaves in vivo and in silico approach. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 36, p. 818-826, 2022.

CRUZ, B. G.; TEIXEIRA, A. M. R.; SILVA, P. T.; EVARISTO, F. F. V.; VASCONCELOS, M. A.; TEIXEIRA, E. H.; SANTOS, H. S.; BANDEIRA, P. N.; SENA-JÚNIOR, D. M.; BARRETO, V. P.; COUTINHO, H. D. M. Antimicrobial activity of the lupane triterpene 3β,6β,16β-trihydroxy-20(29)-ene isolated from *Combretum leprosum* Mart. **Journal of Medical Microbiology**, [s.l.], v. 68, n. 10, p. 1438-1444, 2019.

DAWE, A.; PIERRE, S.; TSALA, D. E.; HABTEMARIAM, S. Phytochemical constituents of *Combretum* Loefl. (Combretaceae). **Pharmaceutical Crops**, v. 4, p. 38-59, 2013.

DELLA-PACE, I. D.; RAMBO, L. M.; RIBEIRO, L. R.; SARAIVA, A. L. L.; OLICEIRA, S. M.; SILVA C. R.; VILLARINHO, J. G.; ROSSATO, M. F.; FERREIRA, J.; CARVALHO, L. M.; LIMA, F. O.; FURIAN, A. F.; OLIVEIRA, M. S.; SANTOS, A. R. S.; FACUNDO, V. A.;

FIGHERA, M. R.; ROYES, L. F. F. Triterpene 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxylup-20(29)-eno protects against excitability and oxidative damage induced by pentylenetetrazol: The role of Na⁺, K⁺-ATPase activity. **Neuropharmacology**, [s.l.], v. 67, p. 455-464, 2013.

DELLA-PACE, I. D.; SOUZA, T. L.; GRAUNCKE, A. C. B.; RAMBO, L. M.; RIBEIRO, L. R.; CIPOLATTO, R. P.; SEVERO, L.; PAPALIA, W. L.; SANTOS, A. R. S.; FACUNDO, V. A.; OLIVEIRA, M. S.; FURIAN, A. F.; FIGHERA, M. R.; ROYES, L. F. F. Modulation of Na⁺/K⁺-ATPase activity by triterpene 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxylup-20(29)-ene (TTHL) limits the long-term secondary degeneration after traumatic brain injury in mice. **European Journal of Pharmacology**, [s.l.], v. 854, p. 387-397, 2019.

DENG, L.; QI, M.; LI, N.; ZHANG, D.; CHEN, J. Natural products and their derivatives: Promising modulators of tumor immunotherapy. **Journal of Leukocyte Biology**, [s.l.], v. 108, p. 453-508, 2020.

DINDAY, S.; GHOSH, S. Recent advances in triterpenoid pathway elucidation and engineering. **Biotechnology Advances**, [s.l.], v. 68, p. 1-31, 2023.

DJOUKENG, J. D.; ABOU-MANSOUR, E.; TABACCHI, R.; TAPONDJOU, A. L.; BOUDA, H.; LONTSI, D. Antibacterial triterpenes from *Syzygium guineense* (Myrtaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 101, p. 283-286, 2005.

ELKORDY, A. L.; HAJ-AHMAD, R. R.; AWAAD, A. S.; ZAKI, R., M. An overview on natural product drug formulation from conventional medicines to nanomedicines: Past, present and future. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s.l.], v. 63, p. 102459, 2021.

EL-SEEDI, H.; YOSRI, N.; KHALIFA, S. A. M.; GUO, Z.; MUSHARRAF, S. G.; XIAO, J.; SAEED, A.; DU, M.; KHATIB, A.; ADEL-DAIM, M. M.; EFFERTH, T.; GÖRANSON, U.; VERPOORTE, R. Exploring natural products-based cancer therapeutics derived from egyptian flora. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 269, p. 113626, 2021.

EVARISTO, F. F. V.; ALBUQUERQUE, M. R. J. R.; SANTOS, H. S.; BANDEIRA, P. N.; ÁVILA, F. N.; SILVA, B. R.; VASCONCELOS, A. A.; RABELO, E. M.; NASCIMENTO-NETO, L. G.; ARRUDA, F. V. S.; VASCONCELOS, M. A.; CARNEIRO, V. A.; CAVADA, B. S.; TEIXEIRA, E. H. Antimicrobial effect of the triterpene 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxy-20(29)-eno on planktonic cells and biofilms from gram positive and gram negative bacteria. **BioMed Research International**, [s.l.], v. 2014, p. 1-7, 2014.

EVARISTO, F. F. V.; VASCONCELOS, M. A.; ARRUDA, F. V. S.; PEREIRA, A. L.; ANDRADE, A. L.; ALENCAR, D. B.; NASCIMENTO, M. F.; SAMPAIO, A. H.; SAKER-SAMPAIO, S.; BANDEIRA, P. N.; SANTOS, H. S.; TEIXEIRA, E. H. Antibacterial effect on mature biofilms of oral streptococci and antioxidant activity of 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxy-20(29)-ene from *Combretum leprosum*. **Medicinal Chemistry Research**, v. 26, n. 12, p. 3296-3306, 2017.

FACUNDO, V. A.; ANDRADE, C. H. S.; SILVEIRA, E. R.; BRAZ-FILHO, R.; HUFFORD, C. D. Triterpenes and flavonoids from *C. leprosum*. **Phytochemistry**, [s.l.], v. 32, n. 2, p. 411-415, 1993.

FACUNDO, V. A.; RIOS, K. A.; MEDEIROS, C. M.; MILITÃO, J. S. L. T.; MIRANDA, A. L. P.; EPIFANIO, R. A.; CARVALHO, M. P.; ANDRADE, A. T.; PINTO, A. C.; REZENDE, C. M. Arjunolic acid in the ethanolic extract of *Combretum leprosum* root and its use as a potential multi-functional phytomedicine and drug for neurodegenerative disorders: Anti-inflammatory and anticholinesterasic activities. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s.l.], v. 16, n. 6b, 1309-1312, 2005.

FACUNDO, V. A.; RIOS, K. A.; MOREIRA, L. S.; MILITÃO, J. S. L. T.; STABELLI, R. G.; BRAZ-FILHO, R.; SILVEIRA, E. R. Two new cycloartanes from *Combretum leprosum* Mart. (Combretaceae). **Revista Latinoamericana de Química**, [s.l.], v. 36, n. 3, p. 76-81, 2008.

FERNANDES, F. F. A.; TOMAZ, M. A.; EL-KIK, C. Z.; MONTEIRO-MACHADO, M.; STRAUCH, M. A.; CONS, B. L.; TAVARES-HENRIQUES, M. S.; CINTRA, A. C. O.; FACUNDO, V. A.; MELO, P. A. Counteraction of Bothrops snake venoms by *Combretum leprosum* root extract and arjunolic acid. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 155, n. 1, p. 552-562, 2014.

FREIRE, F. M. T.; LOPES A. S.; MENESES R. C. S.; 1992. Plantas medicinais do trópico semi-árido do Piauí. Aspectos Botânicos. In: **Produção Científica do Programa de Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Nordeste na UFPI**. Fundação Universidade Federal do Piauí /CNPq/BID. Teresina-PI, Brasil, pp. 160 - 172.

GAVAS, S.; QUAZI, S.; KARPINSKI, T. M. Nanoparticles for câncer therapy: Current progress and challenges. **Nanoscale Research Letters**, [s.l.], v. 16, n. 173, p. 1-21, 2021.

GHOSH, J.; SIL, P. C. Arjunolic acid: A new multifunctional therapeutic promise of alternative medicine. **Biochemie**, [s.l.], v. 95, n. 6, p. 1098-1109, 2013.

GHOSH, S. Biosynthesis of structurally diverse triterpenes in plants: The role of oxidosqualene cyclases. **Proceedings of the Indian National Science Academy**, [s.l.], v. 82, n. 4, p. 1189-1210, 2016.

HASHEM, S.; ALI, T. A.; AKHTAR, S.; NISAR, S.; SAGEENA, G.; ALI, S.; AL-MANNAI, S.; THERACHIYIL, L.; MIR, R.; ELFAKI, I.; MIR, M. M.; JAMAL, F.; MASOODI, T.; UDDIN, S.; SINGH, M.; HARIS, M.; MACHA, M.; BHAT, A. A. Targeting cancer signaling pathways by natural products: Exploring promising anti-cancer agents. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 150, p. 1-12, 2022.

HORINOUCI, C. D. S.; MENDES, D. A. G. B.; NOLTE, S.; BRITO, P. S.; SOLEY, B. S.; FAVERO, G. M.; FACUNDO, V. A.; SANTOS, A. R. S.; CABRINI, D. A.; OTUKI, M. F. Anti-proliferative and anti-inflammatory effects of 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxylup-20(29)-ene on cutaneous inflammation. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 195, p. 298-308, 2017.

HORINOUCI, C. D. S.; MENDES, D. A. G. B.; SOLEY, B. S.; PIETROVSKI, E. F.; FACUNDO, V. A.; SANTOS, A. R. S.; CABRINI, D. A.; OTUKI, M. F. *Combretum leprosum* Mart. (Combretaceae): Potential as an antiproliferative and anti-inflammatory agent. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 145, p. 311-319, 2013.

HUANG, A. V.; JIANG, T.; LIU, Y.; BAI, Y.; REED, J.; QU, B.; GOOSSENS, A.; NÜTZMANN, H.; BAI, Y.; OSBOURN, A. A specialized metabolic network selectively modulates *Arabidopsis* root microbiota. **Science**, [s.l.], v. 364, n. 6440, p. 1-9, 2019.

HUANG, M.; LU, J.; DING, J. Natural products in cancer therapy: Past, present and future. **Natural Products and Bioprospecting**, [s.l.], v. 11, p. 5-13, 2021.

HUSSEIN, A. M.; HUSSEIN, K. A.; BABKAIR, H. A.; BADAWY, M. Anti-cancer medicins (classification and mechanisms of action). **Egyptian Dental Journal**, [s.l.], v. 70, n. 1, p. 147-164, 2024.

JIN-JIAN, L.; YI-TAO, W. Identification of anti-cancer compounds from natural products. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 18, n.7, p. 481-482, 2020.

KHARE, S., SINGH, N. B., SINGH, A., HUSSAIN, I. NIHARIKA, K., YADAV, V., BANO, C., YADAV, R. K., AMIST, N. Plant secondary metabolic synthesis and their regulations under biotic and abiotic constraints. **Journal of Plant Biology**, [s.l.], v. 63, p. 203-216, 2020.

KHWAZA, V.; MLALA, S.; OYEDEJI, O. O.; ADERIBIGBE, B. A. Pentacyclic triterpenoids with nitrogen-containing heterocyclic moiety, privileged hybrids in anticancer drug discovery. **Molecules**, [s.l.], v. 26, n. 2401, p. 1-25, 2021.

KOZUBEK, M.; HOENKE, S.; SCHMIDT, T.; STRÖHL, D.; CSUK, R. Platanic acid derived amides are more cytotoxic than their corresponding oximes. **Medicinal Chemistry Research**, [s.l.], v. 31, p. 1049-1059, 2022.

LACOUTH-SILVA, F.L.; XAVIER, C. V.; SETÚBAL, S. S.; PONTES, A. S.; NERY, N. M.; CASTRO, O. B.; FERNANDES, C. F. C.; HONDA, E. R.; ZANCHI, F. B., CALDERON, L. A., STÁBELI, R. G., SOARES, A. M., JARDIM, I. S., FACUNDO, V. A., ZULIANI, J. P., 2015. The effect of 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxylup-20(29)-ene lupane compound isolated from *Combretum leprosum* Mart. on peripheral blood mononuclear cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, [s.l.], v. 15, n. 420, p. 1-10, 2015.

LI, F.; WANG, Y.; LI, D.; CHEN, Y.; DOU, Q. P. Are we seeing a resurgence in the use of natural products for new drug discovery? **Expert Opinion on Drug Discovery**, [s.l.], v. 14, n. 5, p. 417-420, 2019.

LI, N.; XO, M.; ZHANG, L.; LEI, Z.; CHEN, C.; ZHANG, T.; CHEN, L.; SUN, J. Discovery of novel celastrol-imidazole derivatives with anticancer activity *in vivo* and *in vivo*. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 65, n. 6, p. 4578-4589, 2022.

LIRA, S. R. S.; ALMEIDA, R. N.; ALMEIDA, F. R. C.; OLIVEIRA, F. S.; DUARTE, J. C. Preliminary studies on the analgesic properties of the ethanol extract of *Combretum leprosum*. **Pharmaceutical Biology**, [s.l.], v. 40, n. 3, p. 213- 215, 2002.

LIU, X.; XU, J.; ZHOU, J.; SHEN, Q. Oridonin and its derivatives for cancer treatment and overcoming therapeutic resistance. **Genes & Diseases**, [s.l.], v. 8, n. 4, p. 448-462, 2021.

LI, Y., KONG, D., FU, Y., SUSSMAN, M. R., WU, H. The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. **Plant Physiology and Biochemistry**, [s.l.], v. 148, p.80-89-2020.

LOPES, L. S.; MARQUES, R. B.; FERNANDES, H. B.; PEREIRA, S. S.; AYRES, M. C. C.; CHAVES, M. H.; ALMEIDA, F. R. C. Mechanisms of the antinociceptive action of (-)

Epicathechin obtained from the hydroalcoholic fraction of *Combretum leprosum* Mart & Eich in rodents. **Journal of Biomedical Science**, [s.l.], v. 19, n. 68, p. 1-6, 2012.

LOPES, L. S.; MARQUES, R. B.; PEREIRA, S. S.; AYRES, M. C. C.; CHAVES, M. H.; CAVALHEIRO, A. J.; JÚNIOR, G. M.; ALMEIDA, F. R. C. Antinociceptive effect on mice of the hydroalcoholic fraction and (-)-epicatechin obtained from *Combretum leprosum* Mart & Eich. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 43, n. 12, p. 1184-1192, 2010.

MAJHI, S.; DAS, D.; Chemical derivatization of natural products: Semisynthesis and pharmacological aspects - A decade update. **Tetrahedron**, [s.l.], v. 78, p. 1-22, 2021.

MANNA, P.; DAS, J.; GHOSH, J.; SIL, P. C. Contribution of type 1 diabetes to rat liver dysfunction and cellular damage via activation of NOS, PARP, I κ B α /NF- κ B, MAPK, and mitochondria-dependent pathways: Prophylactic role of arjunolic acid. **Free Radical Biology & Medicine**, [s.l.], v. 48, p. 1465-1489, 2010.

MASOKO, P.; MDEE, L. K.; MAMPURU, L. J.; ELOFF, J. N. Biological activity of two related triterpenes isolated from *Combretum nelsonii* (Combretaceae) leaves. **Natural product Research**, [s.l.], v. 22, n. 12, 2008.

MATOS, F. J. A. Plantas medicinais. In: Sampaio, E.V.S.B., Mayo, S.J., Barbosa, M.R. (Eds.). Pesquisa botânica nordestina: Progresso e perspectivas. **Sociedade Botânica do Brasil**, RECIFE, P. 231 - 237, 1996.

MORAES, L. S.; ROHOR, B. Z.; AREAL, L. B.; PEREIRA, E. V.; SANTOS, A. M. C.; FACUNDO, V. A.; SANTOS, A. R. S.; PIRES, R. G. W.; MARTINS-SILVA, C. Medicinal plant *Combretum leprosum* Mart ameliorates motor, biochemical and molecular alterations in a Parkinson's disease model induced by MPTP. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 185, p. 68-76, 2016.

MORAES, M. E. A.; SILVA FILHO, C. J. A.; CHAVES, H. V.; PEREIRA, K. M. A.; MONTENEGRO, R. C.; ARAGÃO, D. R.; MAFEZOLI, J.; BARBOSA, F. G.; CAPISTRANO, A. L.; CRISTINO FILHO, G.; PINTO, V. P. T.; ALENCAR, N. M. N.; SOUZA, T. F. G.; DANIEL, J. P.; SOUSA, N. A.; FREIRE, J. M. O.; NASCIMENTO JUNIOR, M. V.; PASSOS, M. J.; REIS, T. S.; PORTELA, L. R.; BRAYNER, M. M. B.; COSTA, J. J. N.; RABELO, L. M. A. **Processo de obtenção do composto 6 β -hydroxy-3 β ,16 β - dipropioniloxilup-20(29)-eno (CL-P2A) e sua utilização como agente analgésico. Titular: Universidade Federal do Ceará. BR 10 2020 013443 4 A8. Depósito: 30 jun. 2020. Classificação IPC: C07C 69/013; A61K 31/231; A61P 29/00.**

MUSHTAQ, S., ABBASI, B. H., UZAIR, B., ABBASI, R. Natural products reservoirs of novel therapeutic agents. **EXCLI Journal**, [s.l.], v. 17, p. 420-451, 2018.

NASCIMENTO-NETO, L. G. DO; EVARISTO, F. F. V.; ALVES, M. F. A.; ALBUQUERQUE, M. R. J. R.; SANTOS, H. S.; BANDEIRA, P. N.; ARRUDA, F. V. S.; TEIXEIRA, E. H. Effect of the isolated 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxylup-20(29)-eno from leaves of *Combretum leprosum* Mart. on cutaneous wounds in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 171, p. 116-120, 2015.

NEWMAN, D. J., CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, [s.l.], v. 83, p. 770-803,

2020.

NOUSHAHI, H. A.; KHAN, A. H.; NOUSHAHI, U. F.; HUSSAIN, M.; JAVED, T.; ZAFAR, M.; BATOOL, M.; AHMED, U.; LIU, K.; HARRISON, M. T.; SAUD, S.; FAHAD, S.; SHU, S. Biosynthetic pathways of triterpenoids and strategies to improve their biosynthetic efficiency. **Plant Growth Regulation**, [s.l.], v. 97, p. 439-454, 2022.

NUNES, P. H. M.; CAVALCANTI, P. M. S.; GALVÃO, S. M. P.; MARTINS M. C. C. Antiulcerogenic activity of *Combretum leprosum*. **Pharmazie**, [s.l.], v. 64, p. 58-64, 2009.

PASSARINI, G. M.; FERREIRA, A. S.; MOREIRA-DILL, L. S.; ZANCHI, F. B.; JESUS, A. G.; FACUNDO, V. A.; TELES, C. B. G. Natural and semisynthetic triterpenes from *Combretum leprosum* Mart. with antiplasmodial activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, [s.l.], v. 33, n. 5, p. 483-490, 2022.

PASSARINI, G. M.; MEDEIROS, D. S.; MENEGUETTI, D. U. O.; LIMA, R. A.; FACUNDO, V. A.; MEDEIROS, P. S. M. *In vitro* antiplasmodial activity of flower extracts from *Combretum leprosum* Mart (mofumbo). **Ciência e Natura**, Santa Maria, v. 39, n. 1, p. 84 - 90, 2017.

PEREIRA, J. C. S.; PAIVA, K. M.; MELO, N. J. A.; BARBOSA, I. N.; MORAIS, P. L. D.; VAEZ, J. R.; TORRES, S. B.; SOUSA, M. A. N. Allelopathy, toxicity and phytochemical profile of aqueous extracts from *Aspidosperma pyrifolium* and *Combretum leprosum*. **Research, Society and Development**, [s.l.], v. 10, n. 4, p. 1-15, 2021.

PESSOA, C.; COSTA-LOTUFO, V.; LEYNA, A.; MORAES, M. E. A.; MORAES, M. O. Anticancer potential of northeast Brazilian plants. **Lead Molecules from Natural Products**, [s.l.], v. 2, p. 197-211, 2006.

PIETROVSKI, E. F.; ROSA, K. A.; FACUNDO, V. A.; RIOS, K.; MARQUES, M. C. A.; SANTOS, A. R. S. Antinociceptive properties of the ethanolic extract and of the triterpene 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxylup-20(29)-ene obtained from flowers of *Combretum leprosum* in mice. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, [s.l.], v. 83, p. 90-99, 2006.

PINTO, V. P. T.; CRISTINO FILHO, G.; NASCIMENTO JUNIOR, M. V.; COSTA, J. J. N.; MORAES, M. E. A.; BRAYNER, M. M. B.; MAFEZOLI, J.; BARBOSA, F. G.; CAPISTRANO, A. L.; SILVA FILHO, C. J. A.; CHAVES, H. V.; PEREIRA, K. M. A.; MONTENEGRO, R. C.; ALENCAR, N. M. N.; FREIRE, J. M. O.; SOUSA, N. A.; PASSOS, M. J.; SOUZA, T. F. G.; DANIEL, J. P.; PORTELA, L. R.; RABELO, L. M. A.; ARAGÃO, D. R.; REIS, T. S. **Processo de obtenção do composto 3 β ,6 β ,16 β -tripropioniloxilup-20(29)-eno (CL-P2) e sua utilização como agente analgésico**. Titular: Universidade Federal do Ceará. BR 10 2020 003463 4 A2. Depósito: 19 fev. 2020. Classificação IPC: C07J 63/00; A61K 31/56; A61P 29/00.

POTT, D.; OSORIO, S.; VALLARINO, J. G. From central to specialized metabolism: An overview of some secondary compounds derived from the primary metabolism to their role in conferring nutritional and organoleptic characteristics to fruit. **Frontiers in Plant Science**, [s.l.], v. 10, n. 835, p. 1-19, 2019.

SANDEEP; GHOSH, S. Triterpenoids: Structural diversity, biosynthetic pathway, and bioactivity. **Studies in Natural Chemistry**, v. 67, p. 411-461, 2020.

SANTOS, S. N.; FERRARIS, F. K.; SOUZA, A. O.; HENRIQUES, M. G.; MELO, I. S. Endophytic fungi from *Combretum leprosum* with potential anticancer and antifungal activity. **Symbiosis**, [s.l.], v. 58, p. 109-117, 2012.

SILVA, F. C. O.; MENEZES, J. E. S. A.; FERREIRA, M. K. A.; SILVA, A. W.; HOLANDA, C. L. A.; LIMA, J. R.; CAMPOS, A. R.; EVARISTO, F. F. V.; TEIXEIRA, E. H.; MAGALHÃES, F. E. A.; BANDEIRA, P. N.; SANTOS, H. S. Antinociceptive activity of 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxylup-20(29)-ene isolated from *Combretum leprosum* leaves in adult zebrafish (*Danio rerio*). **Biochemical Biophysical Research Communications**, [s.l.], v. 533, n. 3, p. 362-367, 2020.

SILVA-FILHO, C. J. A.; FREITAS, P. G. C.; OLIVEIRA, F. C. E.; BARBOSA, F. G.; OLIVEIRA, M. C. F.; ELOY, J. O.; PESSOA, C.; MAFEZOLI, J. Nanoencapsulation of triterpene 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxylup-20(29)-ene from *Combretum leprosum* as strategy to improve its cytotoxicity against cancer cell lines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s.l.], v. 30, n. 20, p. 1-5, 2020.

SILVA-FILHO, C. J. A. **Transformação química de produtos naturais como estratégia de produção de compostos bioativos: Triterpeno 3 β ,6 β ,16 β -tri-hidroxilup-20(29)-eno isolado de *Combretum leprosum***. Dissertação (Mestrado em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, p. 96, 2020.

SILVA, M. T. O.; MAIA, M. A. C.; SILVA, M. D. C.; TORRES, T. M.; PEREIRA, J. C. S.; ARÁUJO, J. R. C.; SILVA, R. E.; SOUZA, A. L. C.; BARBOSA, T. N.; BEZERRA, A. C. D. S. Anthelmintic effect of *Cassia fistula* and *Combretum leprosum* protein fractions against goat gastrointestinal nematodes. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, [s.l.], v. 27, n. 2, p. 237-241, 2018.

SOROKINA, M., STEINBECK, C. Review of natural products databases: Where to find data in 2020. **Journal of Cheminformatics**, [s.l.], v. 12, n. 20, p. 1-51, 2020.

SOUSA, H. G.; UCHÔA, V. T.; CAVALCANTI, S. M. G.; ALMEIDA, P. M.; CHAVES, M. H.; NETO, J. S. L.; NUNES, P. H. M.; JUNIOR, J. S. C.; RAI, M.; CARMO, I. S.; SOUSA, E. A.. Phytochemical screening, phenolic and flavonoid contents, antioxidant and cytogenotoxicity activities of *Combretum leprosum* Mart. (Combretaceae). **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, [s.l.], v. 84, n. 10, p. 399-417, 2021.

TEIXEIRA, E. H.; ANDRADE, A. L.; PEREIRA, R.; FARIAS, L. P.; MONTEIRO, G. S.; MARINHO, M. M.; MARINHO, E. S.; SANTOS, H. S.; VASCONCELOS, M. A. Antimicrobial, antibiofilm activities and synergic effect of triterpene 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxylup-20(29)-ene isolated from *Combretum leprosum* leaves against *staphylococcy*s strains. **Current Microbiology**, [s.l.], v. 80, n.176, p. 1-12, 2023.

TELES, C. B. G.; DILL-MOREIRA, L. S.; SILVA, A. A.; FACUNDO, V. A.; AZEVEDO JR, W. F.; SILVA, L. H. P. DA; MOTTA, M. C. M.; STÁBELI, R. G.; SILVA-JARDIM, I. A lupane-triterpene isolated for *Combretum leprosum* Mart. Fruit extracts that interfere with the intracelular development of *Leishmania (L.) amazonenses* in vitro. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s.l.], v. 15, n. 165, p. 1-10, 2015.

TELES, C. B. G.; DILL-MOREIRA, L. S.; SILVA, A. A. E.; FACUNDO, V. A.; ZULIANI, J. P.; STÁBELI, R. G.; SILVA-JARDIM, I. Activity of the lupane from *Combretum leprosum*

against *Leishmania amazonenses* promastigotes. **Journal of Brazilian Chemical Society**, São Paulo, v. 22, n. 5, p. 936-942, 2011.

THIMMAPPA, R.; GEISLER, K.; LOUVEAU, T.; O'MAILLE, P.; OSBOURN, A. Triterpene biosynthesis in plants. **Annual Review on Plant Biology**, [s.l.], v. 65, p. 225-257, 2014.

ULICI, A.; MILAN, A.; MIOC, M.; GHIULAI, R.; RACOVICEANU, R.; SOICA, C. Ring-modified triterpene derivatives as potential pharmacological active compounds. **Timisoara Medical Journal**, [s.l.], v. 2020, n. 2, p. 1-8, 2020.

VIAU, C. M.; MOURA, D. J.; FACUNDO, V. A.; SAFFI, J. The natural triterpene 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxylup-20(29)-ene obtained from the flowers of *Combretum leprosum* induces apoptosis in MCF-7 breast. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s.l.], v. 14, n. 280, p. 1-12, 2014.

WANG, S., DONG, G., SHENG, C. Structural simplification of natural products. **Chemical Reviews**, [s.l.], v. 119, n. 6, p. 4180-4220, 2019.

WANG, Y.; ZHANG, H.; RI, H. C.; AN, Z.; WANG, X.; ZHOU, J.; ZHENG, D.; WU, H.; WANG, P.; YANG, J.; LIU, D.; ZHANG, D.; TSAI, W.; XUE, Z.; XU, Z.; ZHANG, P.; LIU, Z.; SHEN, H.; LI, Y. Deletion and tandem duplications of biosynthetic genes drive the diversity of triterpenoids in *Aralia elata*. **Nature communications**, [s.l.], v. 13, n. 2224, p. 1-16, 2022.

WINAND, L.; SESTER, A.; NETT, M. Bioengineering of anti-inflammatory natural products. **ChemMedChem**, [s.l.], v. 16, p. 767-776, 2021.

WOLFENDER, J.; LITAUDON, M.; TOUBOUL, D.; QUEIROZ, E. F. Innovative omics-based approaches for prioritisation and targeted isolation of natural products - new strategies for drug discovery. **Natural Product Reports**, [s.l.], v. 36, p. 855-868, 2019.

XIAO, S.; TIAN, Z.; WANG, Y.; SI, L.; ZHANG, L.; ZHOU, D. Recent progress in the antiviral activity and mechanism study of pentacyclic triterpenoids and their derivatives. **Medicinal Research Reviews**, [s.l.], v. 38, p. 951-976, 2018.

YANG, L.; WEN, K.; RUAN, X.; ZHAO, Y.; WEI, F.; WANG, Q. Response of plant secondary metabolites to environmental factors. **Molecules**, [s.l.], v. 23, n. 4, 2018.

YASIN, M.; YOUNIS, A.; RAMZAN, F.; JAVED, T.; SHABBIR, R.; NOUSHAHI, H. A.; SKALICKY, M.; ONDRISIK, P.; BRESTIC, M.; HASSAN, S.; SABAGH, A. E. Extraction of essential oil from river tea tree (*Melaleuca bracteata* F. Muell.): Antioxidant and antimicrobial properties. **Sustainability**, [s.l.], v. 13, n. 9, p. 1-10, 2021.

YÑIGEZ-GUTIERREZ, A. E.; BACHMANN, B. O. Fixing the unfixable: The art of optimizing natural products for human medicine. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 62, n.18, p. 8412-8428, 2019.

ZHANG, L.; SONG, J.; KONG, L.; YUAN, T.; LI, W.; ZHANG, W.; HOU, B.; LU, Y.; DU, G. The strategies and techniques of drug Discovery from natural products. **Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 16, p. 107686, 2020.

ZHONG, Y.; XUN, W.; WANG, X.; TIAN, S.; ZHANG, Y.; ZHOU, Y.; QIN, Y.; ZHANG, B.;

ZHAO, G.; CHENG, X.; LIU, Y.; CHEN, H.; LI, L.; OSBOURN, A.; LUCAS, W. J.; HUANG, S.; MA, Y.; SHANG, Y. Root-secreted bitter triterpene modulates the rhizosphere microbiota to improve plant fitness. **Nature plants**, [s.l.], v. 8, p. 887-896, 2022.