



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

PATRÍCIA GEORGINA GARCIA DO NASCIMENTO

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO FITOQUÍMICO DA ESPÉCIE *Sambucus
australis* (ADOXACEAE), OBTENÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO
URSÓLICO, 3 α -HIDROXI-5 β -COLANO-24-OATO DE METILA, 3 α -HIDROXI-
5 β -COLANO-24-OATO DE ETILA E 3 α -HIDROXI-5 β -COLANO-24-OATO DE
ISOPROPILA E AVALIAÇÃO DAS SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS**

FORTALEZA

2018

PATRÍCIA GEORGINA GARCIA DO NASCIMENTO

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO FITOQUÍMICO DA ESPÉCIE *Sambucus australis*
(ADOXACEAE), OBTENÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO URSÓLICO, 3 α -
HIDROXI-5 β -COLANO-24-OATO DE METILA, 3 α -HIDROXI-5 β -COLANO-24-
OATO DE ETILA E 3 α -HIDROXI-5 β -COLANO-24-OATO DE ISOPROPILA E
AVALIAÇÃO DAS SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade
Federal do Ceará, como parte dos
requisitos para obtenção do Título de
Doutor em Química. Área de
Concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof^a. Dra. Telma Leda
Gomes de Lemos.

Coorientador: Prof^a. Dra. Gilvandete
Maria Pinheiro Santiago

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Central do Campus do Pici

-
- N197c Nascimento, Patrícia Georgina Garcia do.
Contribuição ao estudo fitoquímico da espécie *sambucus australis* (adoxaceae), obtenção de derivados do ácido ursólico, 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila, 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila e avaliação das suas atividades biológicas /Patrícia Georgina Garcia do Nascimento. – 2018.
419f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2018.
Área de Concentração: Química.
Orientação: Profa. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos
Coorientação: Profa. Gilvandete Maria Pinheiro Santiago
1. *Sambucus australis*. 2. Ácido ursólico. 3. Derivados. I. Título.

PATRÍCIA GEORGINA GARCIA DO NASCIMENTO

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO FITOQUÍMICO DA ESPÉCIE *Sambucus australis*
(ADOXACEAE), OBTENÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO URSÓLICO, 3 α -
HIDROXI-5 β -COLANO-24-OATO DE METILA, 3 α -HIDROXI-5 β -COLANO-24-
OATO DE ETILA E 3 α -HIDROXI-5 β -COLANO-24-OATO DE ISOPROPILA E
AVALIAÇÃO DAS SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Química da Universidade
Federal do Ceará, como parte dos
requisitos para obtenção do Título de
Doutor em Química. Área de
Concentração: Química Orgânica.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof^a. Dra. Gilvandete Maria Pinheiro Santiago
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof^a. Dra. Ayla Márcia Cordeiro Bizerra
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte - IFRN

Prof. Dr. Paulo Nogueira Bandeira
Universidade Estadual Vale do Acaraú - UVA

Prof. Dr. João Carlos da Costa Assunção
Instituto Federal de Educação, Ciências e Tecnologia do Ceará - IFCE

RESUMO

A espécie *Sambucus australis*, pertencente à família Adoxaceae, é conhecida no Brasil pelos nomes populares de “sabugueiro-do-rio-grande”, “sabugueiro-do-Brasil” ou simplesmente “sabugueiro”. A investigação fitoquímica foi realizada com os extratos em hexano, em acetato de etila e em etanol das folhas e inflorescências. Os ácidos graxos presentes no extrato em hexano das folhas e inflorescências de *S. australis* foram identificados por CG-EM, apresentando como componentes majoritários os ácidos palmítico (72,6%), linoleico (8,01%), vacênico (6,20%) e araquídico (4,03%). Os extratos foram submetidos a fracionamentos cromatográficos convencionais, resultando no isolamento e caracterização estrutural do triterpeno tetracíclico damarenediol, das misturas de triterpenos palmitato de α,β -amirina, e α,β -amirina, da mistura de esteroides sitosterol e estigmasterol e do triterpeno ácido ursólico. Foram obtidos onze derivados do ácido ursólico (**SA-5**), um dos constituintes isolados de *S. australis*, através de modificações moleculares nas posições C-3 e C-24 do esqueleto triterpênico, destes, quatro são inéditos na literatura. Também foram obtidos treze derivados de 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de metila (**AL-1**), treze derivados de 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de etila (**AL-2**) e treze derivados de 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**), através de modificação no carbono C-3 do esqueleto esteroidal. Dos derivados obtidos a partir de 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de metila (**AL-1**), cinco são inéditos na literatura; dos derivados obtidos a partir de 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de etila (**AL-2**), doze são inéditos na literatura; dos obtidos de 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**), todos são inéditos na literatura. Neste trabalho foram obtidos 50 derivados, destes, 34 são inéditos na literatura. Os constituintes químicos isolados de *Sambucus australis* e os derivados obtidos foram caracterizados por métodos espectroscópicos de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C -BB e RMN de ^{13}C -DEPT 135°. Todos os derivados foram submetidos a teste de toxicidade sobre *Artemia salina* e a maioria das amostras mostraram alta toxicidade para a mesma; também foram submetidos a ensaio qualitativo para inibição da enzima acetilcolinesterase. Nesta, os derivados do ácido ursólico foram os que apresentaram melhores resultados para a inibição desta enzima: quatro derivados apresentaram halo de inibição igual ao controle positivo (Eserina).

Palavras-chave: *Sambucus australis*. Triterpenos. Ácido ursólico. Esteroides. 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de metila. 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de etila. 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de isopropila. Derivados.

ABSTRACT

The species *Sambucus australis*, belonging to the family Adoxaceae, is known in Brazil by the popular names of "sabugueiro-do-rio-grande", "sabugueiro-do-Brasil" or simply "sabugueiro". The chemical investigation was carried out with extracts in hexane, in ethyl acetate and in ethanol of leaves and inflorescences. The fatty acids present in the hexane extract of the leaves and inflorescences of *S. australis* were identified by GC-MS, with palmitic acid (72.6%), linoleic (8.01%), vacenic (6.20 %) and arachidic (4.03%). The extracts were subjected to conventional chromatography, resulting in the isolation and structural characterization of the tetrameric damarenediol, the mixtures of α,β -amirin palmitate triterpenes, and α,β -amirine, of the mixture of β - sitosterol and stigmasterol and triterpene ursolic acid. Eleven derivatives were obtained from ursolic acid (**SA-5**), one of the constituents isolated from *S. australis*, were obtained through molecular modifications at the C-3 and C-24 positions of the triterpenic skeleton, four of which are unpublished in the literature. Thirteen methyl 3α -hydroxy- 5β -cholane-24-oate derivatives (**AL-1**), thirteen derivatives of ethyl 3α -hydroxy- 5β -cholane-24-oate (**AL-2**) and thirteen derivatives of isopropyl 3α -hydroxy- 5β -cholane-24-oate (**AL-3**), with modification at the C-3 carbon of the steroidal skeleton. Of the derivatives obtained from methyl 3α -hydroxy- 5β -cholane-24-oate (**AL-1**), five are unpublished in the literature; of the derivatives obtained from ethyl 3α -hydroxy- 5β -cholane-24-oate (**AL-2**), twelve are unpublished in the literature; of 3α -hydroxy- 5β -cholane-24-oate of isopropyl (**AL-3**), all are unpublished in the literature. In this work 50 derivatives were obtained, of which 34 are unpublished in the literature. The chemical constituents isolated from *Sambucus australis* and the derivatives obtained were characterized by IR spectroscopic methods, ^1H NMR, ^{13}C -BB NMR and ^{13}C -DEPT 135° NMR. All the derivatives were tested for toxicity to *Artemia salina* and most of the samples showed high toxicity to the same; were also submitted to a qualitative test for inhibition of the acetylcholinesterase enzyme, in which the ursolic acid derivatives showed the best results for the inhibition of the acetylcholinesterase enzyme: four derivatives showed equal positive control inhibition halo (Eserin).

Keywords: *Sambucus australis*. Triterpenes. Ursolic acid. Steroids. Methyl 3α -hydroxy- 5β -cholane-24-oate. Ethyl 3α -hydroxy- 5β -cholane-24-oate. Isopropyl 3α -hydroxy- 5β -cholane-24-oate. Derivatives.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01 -	Espécime de <i>Sambucus australis</i>	38
Figura 02 -	Estrutura química dos isômeros ácido ursólico (a) e ácido oleanólico (b)..	41
Figura 03 -	Núcleo básico dos esteróides.....	43
Figura 04 -	3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (a), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (b) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (c)	44
Figura 05 -	Constituintes químicos do óleo fixo das folhas e inflorescência de <i>S. australis</i>	51
Figura 06 -	Estrutura química de SA-1.....	54
Figura 07 -	Estrutura química de SA-2a (palmitato de α -amirina) e de SA-2b (palmitato de β -amirina).....	58
Figura 08 -	Estrutura química de SA-3a (α -amirina) e de SA-3b (β -amirina).....	61
Figura 09 -	Estrutura química de SA-4a (sitosterol) e de SA-4b (estigmasterol).....	64
Figura 10 -	Estrutura química de SA-5.....	67
Figura 11 -	Mecanismo geral da reação de acilação com anidridos	69
Figura 12 -	Mecanismo geral da reação de acilação com ácido carboxílico	71
Figura 13 -	Mecanismo geral da reação de oxidação	72
Figura 14 -	Mecanismo geral da reação de formilação	73
Figura 15 -	Mecanismo geral da reação de substituição nucleofílica ao grupamento acila	74
Figura 16 -	Esquema reacional de obtenção dos derivados do Ácido Ursólico (SA-5).	75
Figura 17 -	Estrutura química do ácido 3 β -acetoxi-urs-12-en-28-óico.....	76
Figura 18 -	Estrutura química do ácido 3-oxo-urs-12-en-28-óico.....	77
Figura 19 -	Estrutura química do ácido 3 β -formiloxi-urs-12-en-28-óico.....	78
Figura 20 -	Estrutura química do cloreto 3 β -acetoxi-urs-12-en-28-oila.....	79
Figura 21 -	Estrutura química do ácido 3 β -benzoxi-urs-12-en-28-óico.....	80
Figura 22 -	Estrutura química do ácido 3 β -maleinoxí-urs-12-en-28-óico.....	81
Figura 23 -	Estrutura química do ácido 3 β -4-clorobenzoxi-urs-12-en-28-óico.....	82
Figura 24 -	Estrutura química do ácido 3 β -4-bromobenzoxi-urs-12-en-28-óico.....	83
Figura 25 -	Estrutura química do ácido 3 β -4-fluorbenzoxi-urs-12-en-28-óico.....	85

Figura 26 -	Estrutura química do ácido 3 β -4-metoxibenzoxi-urs-12-en-28-óico.....	86
Figura 27 -	Estrutura química do ácido 3 β -4-metilbenzoxi-urs-12-en-28-óico.....	87
Figura 28 -	Esquema reacional de obtenção dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3).....	88
Figura 29 -	Estrutura química de 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de metila.....	90
Figura 30 -	Estrutura química de 3 α -maleinox-5 β -colano-24-oato de metila.....	91
Figura 31 -	Estrutura química de 3 α -succinox-5 β -colano-24-oato de metila.....	92
Figura 32 -	Estrutura química de 3 α -4-clorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila.....	93
Figura 33 -	Estrutura química de 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila....	94
Figura 34 -	Estrutura química de 3 α -4-fluorbenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila.....	95
Figura 35 -	Estrutura química de 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila...	96
Figura 36 -	Estrutura química de 3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila.....	97
Figura 37 -	Estrutura química de 3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila.....	98
Figura 38 -	Estrutura química de 3 α -(<i>E</i>)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de metila.....	99
Figura 39 -	Estrutura química de 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de metila.....	101
Figura 40 -	Estrutura química de 3-oxo-5 β -colano-24-oato de metila.....	102
Figura 41 -	Estrutura química de 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de metila.....	103
Figura 42 -	Estrutura química de 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de etila.....	104
Figura 43 -	Estrutura química de 3 α -maleinox-5 β -colano-24-oato de etila.....	105
Figura 44 -	Estrutura química de 3 α -succinox-5 β -colano-24-oato de etila.....	106
Figura 45 -	Estrutura química de 3 α -4-clorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila.....	107
Figura 46 -	Estrutura química de 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila.....	108
Figura 47 -	Estrutura química de 3 α -4-fluorbenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila.....	109
Figura 48 -	Estrutura química de 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila.....	110
Figura 49 -	Estrutura química de 3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila.....	111
Figura 50 -	Estrutura química de 3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila.....	112
Figura 51 -	Estrutura química de 3 α -(<i>E</i>)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de	

	etila.....	113
Figura 52 -	Estrutura química de 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de etila.....	115
Figura 53 -	Estrutura química de 3-oxo-5 β -colano-24-oato de etila.....	116
Figura 54 -	Estrutura química de 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de etila.....	117
Figura 55 -	Estrutura química de 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila.....	118
Figura 56 -	Estrutura química de 3 α -maleinox-5 β -colano-24-oato de isopropila.....	119
Figura 57 -	Estrutura química de 3 α -succinox-5 β -colano-24-oato de isopropila.....	120
Figura 58 -	Estrutura química de 3 α -4-clorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila.....	121
Figura 59 -	Estrutura química de 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila.....	122
Figura 60 -	Estrutura química de 3 α -4-fluorbenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila	123
Figura 61 -	Estrutura química de 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila.....	124
Figura 62 -	Estrutura química de 3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila.....	125
Figura 63 -	Estrutura química de 3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila	126
Figura 64 -	Estrutura química de 3 α -(<i>E</i>)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila.....	127
Figura 65 -	Estrutura química de 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila.....	129
Figura 66 -	Estrutura química de 3-oxo-5 β -colano-24-oato de isopropila.....	129
Figura 67 -	Estrutura química de 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de isopropila.....	130
Figura 68 -	Reação de Ellman catalisada pela acetilcolinesterase	134
Figura 69 -	Reação de acetilação de SA-5.....	157
Figura 70 -	Reação de oxidação de SA-5.....	158
Figura 71 -	Reação de formilação de SA-5.....	159
Figura 72 -	Reação de substituição nucleofílica no grupamento acila de SA-5a.....	161
Figura 73 -	Reação de acilação com anidrido de SA-5.....	162
Figura 74 -	Reação de acilação com ácido de SA-5	164

Figura 75 -	Reação de acilação com anidrido de AL-1.....	169
Figura 76 -	Reação de acilação com ácido de AL-1.....	172
Figura 77 -	Reação de oxidação de AL-1.....	179
Figura 78 -	Reação de formilação de AL-1.....	180
Figura 79 -	Reação de acilação com anidrido de AL-2.....	181
Figura 80 -	Reação de acilação com ácido de AL-2.....	184
Figura 81 -	Reação de oxidação de AL-2.....	191
Figura 82 -	Reação de formilação de AL-2.....	192
Figura 83 -	Reação de acilação com anidrido de AL-3.....	193
Figura 84 -	Reação de acilação com ácido de AL-3.....	196
Figura 85 -	Reação de oxidação de AL-3.....	203
Figura 86 -	Reação de formilação de AL-3.....	204
Figura 87 -	Cromatograma do óleo fixo das folhas e inflorescências de <i>Sambucus australis</i>	224
Figura 88 -	Espectro de massas do hexadecanoato de metila.....	224
Figura 89 -	Espectro de massas do hexadecanoato de etila.....	224
Figura 90 -	Espectro de massas do 9,12(<i>Z,Z</i>)-octadecadienoato de metila.....	225
Figura 91 -	Espectro de massas do 11(<i>E</i>)-octadecenoato de metila.....	225
Figura 92 -	Espectro de massas do eicosanoato de metila.....	225
Figura 93 -	Espectro de massas do heneicosanoato de metila.....	225
Figura 94 -	Espectro de massas do docosanoato de metila.....	226
Figura 95 -	Espectro de massas do tetracosanoato de metila.....	226
Figura 96 -	Espectro na região do IV de SA-1 (KBr).....	227
Figura 97 -	Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) de SA-1	227
Figura 98 -	Espectro de RMN de ¹³ C - BB (125 MHz, CDCl ₃) de SA-1	228
Figura 99 -	Espectro de RMN de ¹³ C - DEPT 135° (125 MHz, CDCl ₃) de SA-1	228
Figura 100 -	Espectro de RMN ¹ H, ¹ H - COSY (500 x 500 MHz, CDCl ₃) de SA-1	229
Figura 101 -	Espectro de RMN bidimensional ¹ H, ¹³ C - HSQC (500 x 125 MHz, CDCl ₃) de SA-1	229
Figura 102 -	Expansão do espectro de RMN bidimensional ¹ H, ¹³ C - HSQC (500 x	

	125 MHz, CDCl ₃) de SA-1	230
Figura 103 -	Espectro de RMN bidimensional ¹ H, ¹³ C - HMBC (500 x 125 MHz, CDCl ₃) de SA-1	230
Figura 104 -	Expansão do espectro de RMN bidimensional ¹ H, ¹³ C - HMBC (500 x 125 MHz, CDCl ₃) de SA-1	231
Figura 105 -	Espectro na região do IV de SA-2 (KBr)	232
Figura 106 -	Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de SA-2	232
Figura 107 -	Espectro de RMN de ¹³ C - BB (75 MHz, CDCl ₃) de SA-2	233
Figura 108 -	Expansão do espectro de RMN de ¹³ C - BB (75 MHz, CDCl ₃) de SA-2 ...	233
Figura 109 -	Espectro de RMN de ¹³ C - DEPT 135° (CDCl ₃) de SA-2	234
Figura 110 -	Expansão do espectro de RMN de ¹³ C - DEPT 135° (CDCl ₃) de SA-2	234
Figura 111 -	Espectro na região do IV de SA-3 (KBr)	235
Figura 112 -	Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de SA-3	235
Figura 113 -	Espectro de RMN de ¹³ C - BB (75 MHz, CDCl ₃) de SA-3	236
Figura 114 -	Expansão do espectro de RMN de ¹³ C - BB (75 MHz, CDCl ₃) de SA-3 ...	236
Figura 115 -	Espectro de RMN de ¹³ C - DEPT 135° (CDCl ₃) de SA-3	237
Figura 116 -	Expansão do espectro de RMN de ¹³ C - DEPT 135° (CDCl ₃) de SA-3	237
Figura 117 -	Espectro na região do IV de SA-4 (KBr)	238
Figura 118 -	Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de SA-4	238
Figura 119 -	Expansão do espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de SA-4	239
Figura 120 -	Espectro de RMN de ¹³ C - BB (75 MHz, CDCl ₃) de SA-4	239
Figura 121 -	Espectro de RMN de ¹³ C - DEPT 135° (CDCl ₃) de SA-4	240
Figura 122 -	Espectro na região do IV de SA-5 (KBr)	241
Figura 123 -	Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, C ₅ D ₅ N) de SA-5	241
Figura 124 -	Expansão do espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, C ₅ D ₅ N) de SA-5	242
Figura 125 -	Espectro de RMN de ¹³ C - BB (125 MHz, C ₅ D ₅ N) de SA-5	242
Figura 126 -	Expansão do espectro de RMN de ¹³ C - BB (125 MHz, C ₅ D ₅ N) de SA-5	243
Figura 127 -	Espectro de RMN de ¹³ C - DEPT 135° (C ₅ D ₅ N) de SA-5	243
Figura 128 -	Expansão do espectro de RMN de ¹³ C - DEPT 135° (C ₅ D ₅ N) de SA-5	244
Figura 129 -	Espectro na região do IV de SA-5a (KBr)	245

Figura 130 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-5a	245
Figura 131 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-5a	246
Figura 132 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5a	246
Figura 133 -	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5a .	247
Figura 134 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5a	247
Figura 135 -	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5a ...	248
Figura 136 -	Espectro na região do IV de SA-5b	250
Figura 137 -	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de SA-5b	250
Figura 138 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (125 MHz, CDCl_3) de SA-5b	251
Figura 139 -	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (125 MHz, CDCl_3) de SA-5b	251
Figura 140 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5b	252
Figura 141 -	Espectro na região do IV de SA-5c	254
Figura 142 -	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de SA-5c	254
Figura 143 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (125 MHz, CDCl_3) de SA-5c	255
Figura 144 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5c	255
Figura 145 -	Espectro na região do IV de SA-5d	257
Figura 146 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-5d	257
Figura 147 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5d	258
Figura 148 -	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5d .	258
Figura 149 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5d	259
Figura 150 -	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5d ...	259
Figura 151 -	Espectro na região do IV de SA-5e	261
Figura 152 -	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de SA-5e	261
Figura 153 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de SA-5e	262
Figura 154 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de SA-5e	262
Figura 155 -	Espectro na região do IV de SA-5f	263
Figura 156 -	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de SA-5f	263
Figura 157 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de SA-5f	264
Figura 158 -	Espectro na região do IV de SA-5g	265

Figura 159 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-5g	265
Figura 160 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5g	266
Figura 161 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5g	266
Figura 162 -	Espectro na região do IV de SA-5h	268
Figura 163 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-5h	268
Figura 164 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5h	269
Figura 165 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5h	269
Figura 166 -	Espectro na região do IV de SA-5i	271
Figura 167 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-5i	271
Figura 168 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5i	272
Figura 169 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5i	272
Figura 170 -	Espectro na região do IV de SA-5j	274
Figura 171 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-5j	274
Figura 172 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5j	275
Figura 173 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5j	275
Figura 174 -	Espectro na região do IV de SA-5k	277
Figura 175 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-5k	277
Figura 176 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5k	278
Figura 177 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5k	278
Figura 178 -	Espectro na região do IV de AL-1a	280
Figura 179 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1a	280
Figura 180 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1a	281
Figura 181 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1a	281
Figura 182 -	Espectro na região do IV de AL-1b	283
Figura 183 -	Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de AL-1b	283
Figura 184 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de AL-1b	284
Figura 185 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (125 MHz, CDCl_3) de AL-1b	284
Figura 186 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1b	285
Figura 187 -	Espectro na região do IV de AL-1c	287

Figura 188 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1c	287
Figura 189 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1c	288
Figura 190 -	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1c ..	288
Figura 191 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1c	289
Figura 192 -	Espectro na região do IV de AL-1d	291
Figura 193 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1d	291
Figura 194 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1d	292
Figura 195 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1d	292
Figura 196 -	Espectro na região do IV de AL-1e	294
Figura 197 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1e	294
Figura 198 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1e	295
Figura 199 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1e	295
Figura 200 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1e	296
Figura 201 -	Espectro na região do IV de AL-1f	298
Figura 202 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1f	298
Figura 203 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1f	299
Figura 204 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1f	299
Figura 205 -	Espectro na região do IV de AL-1g	301
Figura 206 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1g	301
Figura 207 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1g	302
Figura 208 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1g	302
Figura 209 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1g	303
Figura 210 -	Espectro na região do IV de AL-1h	305
Figura 211 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1h	305
Figura 212 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1h	306
Figura 213 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1h	306
Figura 214 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1h	307
Figura 215 -	Espectro na região do IV de AL-1i	309
Figura 216 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1i	309

Figura 217 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1i	310
Figura 218 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1i	310
Figura 219 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1i	311
Figura 220 -	Espectro na região do IV de AL-1j	313
Figura 221 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1j	313
Figura 222 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1j	314
Figura 223 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1j	314
Figura 224 -	Espectro na região do IV de AL-1k	316
Figura 225 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1k	316
Figura 226 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1k	317
Figura 227 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1k	317
Figura 228 -	Espectro na região do IV de AL-1l	319
Figura 229 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1l	319
Figura 230 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1l	320
Figura 231 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1l	320
Figura 232 -	Espectro na região do IV de AL-1m	322
Figura 233 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1m	322
Figura 234 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1m	323
Figura 235 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1m	323
Figura 236 -	Espectro na região do IV de AL-2a	325
Figura 237 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-2a	325
Figura 238 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-2a	326
Figura 239 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2a	326
Figura 240 -	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2a	327
Figura 241 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2a	327
Figura 242 -	Espectro na região do IV de AL-2b	329
Figura 243 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-2b	329
Figura 244 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-2b	330
Figura 245 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2b	330

Figura 246 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl ₃) de AL-2b	331
Figura 247 -	Espectro na região do IV de AL-2c	333
Figura 248 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl ₃) de AL-2c	333
Figura 249 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl ₃) de AL-2c	334
Figura 250 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl ₃) de AL-2c	334
Figura 251 -	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl ₃) de AL-2c ..	335
Figura 252 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl ₃) de AL-2c	335
Figura 253 -	Espectro na região do IV de AL-2d	337
Figura 254 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl ₃) de AL-2d	337
Figura 255 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl ₃) de AL-2d	338
Figura 256 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl ₃) de AL-2d	338
Figura 257 -	Espectro na região do IV de AL-2e	340
Figura 258 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl ₃) de AL-2e	340
Figura 259 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl ₃) de AL-2e	341
Figura 260 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl ₃) de AL-2e	341
Figura 261 -	Espectro na região do IV de AL-2f	343
Figura 262 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl ₃) de AL-2f	343
Figura 263 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl ₃) de AL-2f	344
Figura 264 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl ₃) de AL-2f	344
Figura 265 -	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl ₃) de AL-2f ..	345
Figura 266 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl ₃) de AL-2f	345
Figura 267 -	Espectro na região do IV de AL-2g	347
Figura 268 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl ₃) de AL-2g	347
Figura 269 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl ₃) de AL-2g	348
Figura 270 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl ₃) de AL-2g	348
Figura 271 -	Espectro na região do IV de AL-2h	350
Figura 272 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl ₃) de AL-2h	350
Figura 273 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl ₃) de AL-2h	351
Figura 274 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl ₃) de AL-2h	351

Figura 275 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2h	352
Figura 276 -	Espectro na região do IV de AL-2i	354
Figura 277 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-2i	354
Figura 278 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2i	355
Figura 279 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2i	355
Figura 280 -	Espectro na região do IV de AL-2j	357
Figura 281 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-2j	357
Figura 282 -	Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-2j	358
Figura 283 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2j	358
Figura 284 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2j	359
Figura 285 -	Espectro na região do IV de AL-2k	361
Figura 286 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-2k	361
Figura 287 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2k	362
Figura 288 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2k	362
Figura 289 -	Espectro na região do IV de AL-2l	364
Figura 290 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-2l	364
Figura 291 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2l	365
Figura 292 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2l	365
Figura 293 -	Espectro na região do IV de AL-2m	367
Figura 294 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-2m	367
Figura 295 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-2m	368
Figura 296 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2m	368
Figura 297 -	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2m	369
Figura 298 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2m	369
Figura 299 -	Espectro na região do IV de AL-3a	371
Figura 300 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3a	371
Figura 301 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3a	372
Figura 302 -	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3a	372
Figura 303 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3a	373

Figura 304 -	Espectro na região do IV de AL-3b	375
Figura 305 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3b	375
Figura 306 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3b	376
Figura 307 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3b	376
Figura 308 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3b	377
Figura 309 -	Espectro na região do IV de AL-3c	379
Figura 310 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3c	379
Figura 311 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3c	380
Figura 312 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3c	380
Figura 313 -	Espectro na região do IV de AL-3d	382
Figura 314 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3d	382
Figura 315 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3d	383
Figura 316 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3d	383
Figura 317 -	Espectro na região do IV de AL-3e	385
Figura 318 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3e	385
Figura 319 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3e	386
Figura 320 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3e	386
Figura 321 -	Espectro na região do IV de AL-3f	388
Figura 322 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3f	388
Figura 323 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3f	389
Figura 324 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3f	389
Figura 325 -	Espectro na região do IV de AL-3g	391
Figura 326 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3g	391
Figura 327 -	Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3g	392
Figura 328 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3g	392
Figura 329 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3g	393
Figura 330 -	Espectro na região do IV de AL-3h	395
Figura 331 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3h	395
Figura 332 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3h	396

Figura 333 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3h	396
Figura 334 -	Espectro na região do IV de AL-3i	398
Figura 335 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3i	398
Figura 336 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3i	399
Figura 337 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3i	399
Figura 338 -	Espectro na região do IV de AL-3j	401
Figura 339 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3j	401
Figura 340 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3j	402
Figura 341 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3j	402
Figura 342 -	Espectro na região do IV de AL-3k	404
Figura 343 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3k	404
Figura 344 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3k	405
Figura 345 -	Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3k	405
Figura 346 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3k	406
Figura 347 -	Espectro na região do IV de AL-3l	408
Figura 348 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3l	408
Figura 349 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3l	409
Figura 350 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3l	409
Figura 351 -	Espectro na região do IV de AL-3m	411
Figura 352 -	Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3m	411
Figura 353 -	Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3m	412
Figura 354 -	Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3m	412
Figura 355 -	Estrutura dos derivados do ácido ursólico (SA-5)	413
Figura 356 -	Estrutura dos derivados de 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de metila (AL-1), 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de etila (AL-2) e 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de isopropila (AL-3).....	414

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 -	Obtenção dos extratos hexânico, acetato de etila e etanólico das partes aéreas de <i>Sambucus australis</i>	143
Fluxograma 2 -	Saponificação do extrato hexânico de <i>Sambucus australis</i>	145
Fluxograma 3 -	Metilação dos ácidos graxos livres de <i>Sambucus australis</i>	146
Fluxograma 4 -	Fracionamento de SAEH-FI e obtenção de SA-1.....	148
Fluxograma 5 -	Fracionamento de SAEA e obtenção de SA-2, SA-3 e SA-4.....	152
Fluxograma 6 -	Fracionamento de SAEE-FA e obtenção de SA-5.....	156

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 -	Classificação dos terpenos baseados na quantidade de unidades de isoprenos.....	39
Tabela 02 -	Registros na literatura dos derivados do ácido ursólico.....	42
Tabela 03 -	Registros na literatura dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila.....	46
Tabela 04 -	Registros na literatura dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila.....	46
Tabela 05 -	Composição química do óleo fixo das partes aéreas de <i>S. australis</i>	50
Tabela 06 -	Deslocamentos químicos e padrão de hidrogenação dos carbonos determinados através da análise comparativa entre os espectros de RMN de ¹³ C-BB e DEPT 135° de SA-1	52
Tabela 07 -	Correlação heteronuclear de ¹ H, ¹³ C - HSQC e HMBC (500 x 125 MHz, CDCl ₃) de SA-1 e comparação com os dados descritos na literatura (BIANCHINI <i>et al.</i> , 1988) para dammarenodiol	55
Tabela 08 -	Deslocamentos químicos e padrão de hidrogenação dos carbonos determinados através da análise comparativa entre os espectros de RMN de ¹³ C-BB e DEPT 135° de SA-2	57
Tabela 09 -	Dados de RMN de ¹³ C-BB (75 MHz, CDCl ₃) de SA-2a e de SA-2b comparados com dados da literatura descritos na literatura (STRAPASSON, 2004) para palmitato de α -amirina e palmitato de β -amirina.....	59
Tabela 10 -	Deslocamentos químicos e padrão de hidrogenação dos carbonos determinados através da análise comparativa entre os espectros de RMN de ¹³ C-BB e DEPT 135° de SA-3	61
Tabela 11 -	Dados de RMN de ¹³ C-BB (75 MHz, CDCl ₃) de SA-3a e SA-3b comparados com dados descritos na literatura (COQUEIRO, 2006) para α -amirina e β -amirina	62
Tabela 12 -	Deslocamentos químicos e padrão de hidrogenação dos carbonos determinados através da análise comparativa entre os espectros de RMN de ¹³ C-BB e DEPT 135° de SA-4	64
Tabela 13 -	Dados de RMN de ¹³ C-BB (75 MHz, CDCl ₃) de SA-4a e de SA-4b	

	comparados com dados descritos na literatura (KOJIMA <i>et al.</i> , 1990) para sitosterol e estigmasterol	65
Tabela 14 -	Deslocamentos químicos e padrão de hidrogenação dos carbonos determinados através da análise comparativa entre os espectros de RMN de ¹³ C-BB e DEPT 135° de SA-5	67
Tabela 15 -	Dados de RMN de ¹³ C-BB (125 MHz, C ₅ D ₅ N) de SA-5 comparados com dados descritos na literatura (RAO <i>et al.</i> , 2011) para o ácido ursólico.....	68
Tabela 16 -	Resultado do teste de toxicidade sobre <i>A. salina</i> para os derivados de ácido ursólico (SA-5)	131
Tabela 17 -	Resultado do teste de toxicidade sobre <i>A. salina</i> para os derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1)	132
Tabela 18 -	Resultado do teste de toxicidade sobre <i>A. salina</i> para os derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2)	132
Tabela 19 -	Resultado do teste de toxicidade sobre <i>A. salina</i> para os derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3)	133
Tabela 20 -	Resultado dos testes de inibição de enzima acetilcolinesterase para os derivados de ácido ursólico (SA-5)	135
Tabela 21 -	Resultado dos testes de inibição de enzima acetilcolinesterase para os derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1)	136
Tabela 22 -	Resultado dos testes de inibição de enzima acetilcolinesterase para os derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2)	136
Tabela 23 -	Resultado dos testes de inibição de enzima acetilcolinesterase para os derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3)	137
Tabela 24 -	Frações obtidas no fracionamento cromatográfico de SAEA	144
Tabela 25 -	Frações obtidas no fracionamento cromatográfico de SAEE	144
Tabela 26 -	Frações resultantes do fracionamento cromatográfico da fração insaponificável SAEH - FI	147
Tabela 27 -	Frações resultantes do fracionamento cromatográfico de SAEH - FID	147
Tabela 28 -	Frações resultantes do fracionamento cromatográfico de SAEA - FH	149
Tabela 29 -	Frações resultantes do fracionamento cromatográfico SAEA - FD	150
Tabela 30 -	Frações resultantes do fracionamento cromatográfico SAEAFD - D	150

Tabela 31 -	Frações resultantes do fracionamento cromatográfico de SAEAFD - D (F 27-50)	151
Tabela 32 -	Frações resultantes do fracionamento cromatográfico de SAEE - FA	153
Tabela 33 -	Frações obtidas no fracionamento cromatográfico de SAEEFA - D	153
Tabela 34 -	Frações obtidas no fracionamento cromatográfico de SAEEFAD - A	154
Tabela 35 -	Frações resultantes do fracionamento cromatográfico de SAEEFAD - A (F 80-110).....	155
Tabela 36 -	Frações resultantes do fracionamento cromatográfico de SAEEFAD - A (F 80-110) (F 12-20).....	155
Tabela 37 -	Anidridos utilizados, quantidades e produtos obtidos para SA-5.....	162
Tabela 38 -	Ácidos utilizados, quantidades e produtos obtidos para SA-5.....	164
Tabela 39 -	Anidridos utilizados, quantidades e produtos obtidos para AL-1.....	170
Tabela 40 -	Ácidos utilizados, quantidades e produtos obtidos para AL-1.....	173
Tabela 41 -	Anidridos utilizados, quantidades e produtos obtidos para AL-2.....	182
Tabela 42 -	Ácidos utilizados, quantidades e produtos obtidos para AL-2.....	185
Tabela 43 -	Anidridos utilizados, quantidades e produtos obtidos para AL-3.....	194
Tabela 44 -	Ácidos utilizados, quantidades e produtos obtidos para AL-3.....	196
Tabela 45 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de SA-5a - CDCl_3	249
Tabela 46 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de SA-5b - CDCl_3	253
Tabela 47 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de SA-5c - CDCl_3	256
Tabela 48 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de SA-5d - CDCl_3	260
Tabela 49 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de SA-5g - CDCl_3	267
Tabela 50 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de SA-5h - CDCl_3	270
Tabela 51 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de SA-5i - CDCl_3	273
Tabela 52 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de SA-5j - CDCl_3	276
Tabela 53 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de SA-5k - CDCl_3	279
Tabela 54 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-1a - CDCl_3	282
Tabela 55 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-1b - CDCl_3	286
Tabela 56 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-1c - CDCl_3	290
Tabela 57 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-1d - CDCl_3	293

Tabela 58 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-1e - CDCl_3	297
Tabela 59 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-1f - CDCl_3	300
Tabela 60 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-1g - CDCl_3	304
Tabela 61 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-1h - CDCl_3	308
Tabela 62 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-1i - CDCl_3	312
Tabela 63 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-1j - CDCl_3	315
Tabela 64 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-1k - CDCl_3	318
Tabela 65 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-1l - CDCl_3	321
Tabela 66 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-1m - CDCl_3	324
Tabela 67 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-2a - CDCl_3	328
Tabela 68 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-2b - CDCl_3	332
Tabela 69 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-2c - CDCl_3	336
Tabela 70 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-2d - CDCl_3	339
Tabela 71 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-2e - CDCl_3	342
Tabela 72 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-2f - CDCl_3	346
Tabela 73 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-2g - CDCl_3	349
Tabela 74 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-2h - CDCl_3	353
Tabela 75 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-2i - CDCl_3	356
Tabela 76 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-2j - CDCl_3	360
Tabela 77 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-2k - CDCl_3	363
Tabela 78 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-2l - CDCl_3	366
Tabela 79 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-2m - CDCl_3	370
Tabela 80 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-3a - CDCl_3	374
Tabela 81 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-3b - CDCl_3	378
Tabela 82 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-3c - CDCl_3	381
Tabela 83 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-3d - CDCl_3	384
Tabela 84 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-3e - CDCl_3	387
Tabela 85 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-3f - CDCl_3	390
Tabela 86 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-3g - CDCl_3	394

Tabela 87 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-3h - CDCl_3	397
Tabela 88 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-3i - CDCl_3	400
Tabela 89 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-3j - CDCl_3	403
Tabela 90 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-3k - CDCl_3	407
Tabela 91 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-3l - CDCl_3	410
Tabela 92 -	Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de AL-3m - CDCl_3	413

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ac ₂ O	Anidrido Acético
AcOEt	Acetato de Etila
AL-1	3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila
AL-2	3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila
AL-3	3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila
ATCI	Iodeto de acetiltiocolina
C	Carbono
CC	Coluna Cromatográfica
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
C ₅ D ₅ N	Piridina deuterada
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas
(COCl) ₂	Cloreto de oxalila
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CENAUREMN	Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
d	Dubleto
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
dd	Dubleto de dubleto
dt	Duplo tripleto
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMAP	Dimetilamina piridina
DTNB	Ácido 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoico)
EtOH	Etanol
HCO ₂ H	Ácido Fórmico
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>

Hex	Hexano
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
KBr	Brometo de Potássio
m	Multipleto
MeOH	Metanol
MHz	MegaHertz
Na ₂ SO ₄	Sulfato de Sódio
p.f	Ponto de fusão
PCC	Clorocromato de Piridínio
Pi	Piridina
ppm	Partes por milhão
q	quarteto
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Singleto
t	Tripleto
tt	Tripleto de tripleto
UFC	Universidade Federal do Ceará
UV	Ultravioleta

LISTA DE SÍMBOLOS

Θ	Ângulo de nutação
%	Porcentagem
°C	Grau Celsius
μg	Microgramas
cm	Centímetro
g	Gramas
h	Hora
J	Constante de Acoplamento
Kg	Quilograma
L	Litros
mg	Miligrama
mm	milímetro
min	Minutos
mL	Mililitro
mmol	Milimol
N°	Número
nm	Nanometro
δ	Deslocamento Químico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	34
2	OBJETIVOS	36
2.1	Objetivo geral	36
2.2	Objetivos específicos	36
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	37
3.1	Plantas medicinais.....	37
3.2	<i>Sambucus australis</i>	37
3.3	Triterpenos.....	39
3.4	Ácido ursólico.....	40
3.5	Registros na literatura dos derivados do ácido ursólico.....	41
3.6	Esteroides.....	43
3.7	Ácido litocólico	43
3.8	Registros na literatura dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila, 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila.....	45
3.9	Atividades biológicas	46
3.9.1	<i>Bioensaio toxicológico sobre larvas de Artemia salina Learch</i>	46
3.9.2	<i>Doença de Alzheimer e a Atividade antiacetilcolinesterásica</i>	48
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
4.1	Determinação da composição de ácidos graxos de <i>Sambucus australis</i>	50
4.2	Determinação estrutural dos constituintes químicos não-voláteis das folhas e inflorescências de <i>Sambucus australis</i>	51
4.2.1	<i>Determinação estrutural de SA-1</i>	51
4.2.2	<i>Determinação estrutural de SA-2</i>	56
4.2.3	<i>Determinação estrutural de SA-3</i>	60
4.2.4	<i>Determinação estrutural de SA-4</i>	63
4.2.5	<i>Determinação estrutural de SA-5</i>	66
4.3	Reações de modificação estrutural	69

4.3.1	<i>Reação de acilação utilizando anidrido</i>	69
4.3.2	<i>Reação de acilação utilizando ácidos carboxílico</i>	70
4.3.3	<i>Reação de oxidação</i>	72
4.3.4	<i>Reação de formilação</i>	72
4.3.5	<i>Reação de substituição nucleofílica ao grupamento acila</i>	73
4.4	Derivados do ácido ursólico	74
4.4.1	<i>Caracterização dos derivados do ácido ursólico (SA-5)</i>	74
4.4.1.1	<i>Ácido 3β-acetoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5a)</i>	76
4.4.1.2	<i>Ácido 3-oxo-urs-12-en-28-oico (SA-5b)</i>	77
4.4.1.3	<i>Ácido 3β-formiloxi-urs-12-en-28-oico (SA-5c)</i>	78
4.4.1.4	<i>Cloreto 3β-acetoxi-urs-12-en-28-oila (SA-5d)</i>	79
4.4.1.5	<i>Ácido 3β-benzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5e)</i>	80
4.4.1.6	<i>Ácido 3β-maleinox-urs-12-en-28-oico (SA-5f)</i>	80
4.4.1.7	<i>Ácido 3β-4-clorobenzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5g)</i>	81
4.4.1.8	<i>Ácido 3β-4-bromobenzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5h)</i>	82
4.4.1.9	<i>Ácido 3β-4-fluorobenzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5i)</i>	84
4.4.1.10	<i>Ácido 3β-4-metoxibenzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5j)</i>	85
4.4.1.11	<i>Ácido 3β-4-metilbenzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5k)</i>	86
4.5	Derivados de 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de metila (AL-1), 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de etila (AL-2) e 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de isopropila (AL-3)	87
4.5.1	<i>Caracterização estrutural dos derivados de 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de metila (AL-1), 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de etila (AL-2) e 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de isopropila (AL-3)</i>	87
4.5.1.1	<i>Caracterização estrutural dos derivados de 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de metila (AL-1)</i>	89
4.5.1.1.1	<i>3α-benzoxi-5β-colano-24-oato de metila (AL-1a)</i>	89
4.5.1.1.2	<i>3α-maleinox-5β-colano-24-oato de metila (AL-1b)</i>	90
4.5.1.1.3	<i>3α-succinox-5β-colano-24-oato de metila (AL-1c)</i>	91
4.5.1.1.4	<i>3α-4-clorobenzoxi-5β-colano-24-oato de metila (AL-1d)</i>	92

4.5.1.1.5	3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1e).....	93
4.5.1.1.6	3 α -4-fluorbenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1f).....	94
4.5.1.1.7	3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1g).....	95
4.5.1.1.8	3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1h).....	96
4.5.1.1.9	3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1i).....	97
4.5.1.1.10	3 α -(E)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1j).....	98
4.5.1.1.11	3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1k)....	100
4.5.1.1.12	3-oxo-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1l).....	101
4.5.1.1.13	3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1m).....	102
4.5.1.2	<i>Caracterização estrutural dos derivados de 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de etila (AL-2).....</i>	103
4.5.1.2.1	3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2a).....	103
4.5.1.2.2	3 α -maleinoxí-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2b).....	104
4.5.1.2.3	3 α -succinoxí-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2c).....	105
4.5.1.2.4	3 α -4-clorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2d).....	106
4.5.1.2.5	3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2e).....	107
4.5.1.2.6	3 α -4-fluorbenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2f).....	108
4.5.1.2.7	3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2g).....	109
4.5.1.2.8	3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2h).....	110
4.5.1.2.9	3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2i).....	111
4.5.1.2.10	3 α -(E)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2j).....	112
4.5.1.2.11	3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2k).....	114
4.5.1.2.12	3-oxo-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2l).....	115
4.5.1.2.13	3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2m).....	116
4.5.1.3	<i>Caracterização estrutural dos derivados de 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de isopropila (AL-3).....</i>	117
4.5.1.3.1	3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3a).....	117
4.5.1.3.2	3 α -maleinoxí-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3b).....	118
4.5.1.3.3	3 α -succinoxí-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3c).....	119
4.5.1.3.4	3 α -4-clorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3d).....	120

4.5.1.3.5	3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3e).....	121
4.5.1.3.6	3 α -4-fluorbenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3f).....	122
4.5.1.3.7	3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3g).....	123
4.5.1.3.8	3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3h).....	124
4.5.1.3.9	3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3i).....	125
4.5.1.3.10	3 α -(E)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3j).....	126
4.5.1.3.11	3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3k).....	128
4.5.1.3.12	3-oxo-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3l).....	129
4.5.1.3.13	3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3m).....	130
4.6	Atividades biológicas.....	130
4.6.1	<i>Teste de toxicidade sobre Artemia salina.....</i>	131
4.6.2	<i>Ensaio qualitativo para inibição da enzima acetilcolinesterase.....</i>	134
5	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	138
5.1	Materiais utilizados.....	138
5.2	Métodos cromatográficos.....	138
5.2.1	<i>Cromatografia líquida em coluna aberta (CC)</i>	138
5.2.2	<i>Cromatografia líquida em coluna sob pressão (“Flash”)</i>	139
5.2.3	<i>Cromatografia em camada delgada (CCD)</i>	139
5.3	Métodos espectrométricos e espectroscópicos	140
5.3.1	<i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)</i>	140
5.3.2	<i>Espectrometria de massa (EM)</i>	141
5.3.3	<i>Espectroscopia na Região de Absorção do infravermelho (IV)</i>	141
5.4	Métodos físicos	141
5.4.1	<i>Ponto de fusão</i>	141
5.4.2	<i>Rotação óptica específica [α]_D</i>	141
5.5	Estudo dos constituintes químicos não voláteis de <i>Sambucus australis</i>.....	142
5.5.1	<i>Material botânico</i>	142
5.5.2	<i>Obtenção do extrato em hexano (SAEH), em acetato de etila (SAEA) e em etanol (SAEE) das folhas e inflorescência de <i>Sambucus australis</i>.....</i>	142

5.5.3	Ácidos graxos de <i>S. australis</i>	144
5.5.3.1	<i>Reação de saponificação e obtenção dos ácidos graxos livres</i>	144
5.5.3.2	<i>Reação de metilação e obtenção dos ésteres metílicos</i>	145
5.5.4	Isolamento de SA-1	146
5.5.5	Isolamento de SA-2	148
5.5.6	Isolamento de SA-3 e SA-4	149
5.5.7	Isolamento de SA-5	153
5.6	Obtenção de derivados do ácido ursólico (SA-5)	157
5.6.1	<i>Obtenção de SA-5a</i>	157
5.6.2	<i>Obtenção de SA-5b</i>	158
5.6.3	<i>Obtenção de SA-5c</i>	159
5.6.4	<i>Obtenção de SA-5d</i>	161
5.6.5	<i>Obtenção de SA-5e-f</i>	162
5.6.6	<i>Obtenção de SA-5g-k</i>	164
5.7	Obtenção dos derivados de 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de metila (AL-1), 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de etila (AL-2) e 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de isopropila (AL-3)	169
5.7.1	<i>Preparação dos derivados de 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de metila (AL-1)</i> ..	169
5.7.1.1	<i>Obtenção de AL-1a-c</i>	169
5.7.1.2	<i>Obtenção de AL-1d-k</i>	172
5.7.1.3	<i>Obtenção de AL-1l</i>	179
5.7.1.4	<i>Obtenção de AL-1m</i>	180
5.7.2	<i>Preparação dos derivados de 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de etila (AL-2)</i>	181
5.7.2.1	<i>Obtenção de AL-2a-c</i>	181
5.7.2.2	<i>Obtenção de AL-2d-k</i>	184
5.7.2.3	<i>Obtenção de AL-2l</i>	191
5.7.2.4	<i>Obtenção de AL-2m</i>	192
5.7.3	<i>Preparação dos derivados de 3α-hidroxi-5β-colano-24-oato de isopropila (AL-3)</i>	193
5.7.3.1	<i>Obtenção de AL-3a-c</i>	193

5.7.3.2	<i>Obtenção de AL-3d-k</i>	196
5.7.3.3	<i>Obtenção de AL-3l</i>	203
5.7.3.4	<i>Obtenção de AL-3m</i>	204
5.8	Atividades biológicas	205
5.8.1	<i>Teste de toxicidade sobre Artemia salina</i>	205
5.8.2	<i>Ensaio qualitativo para inibição da enzima acetilcolinesterase</i>	206
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	207
	REFERÊNCIAS	209
	ANEXO A	224
	ANEXO B	227
	ANEXO C	232
	ANEXO D	235
	ANEXO E	238
	ANEXO F	241
	ANEXO 1A	245
	ANEXO 1B	250
	ANEXO 1C	254
	ANEXO 1D	257
	ANEXO 1E	261
	ANEXO 1F	263
	ANEXO 1G	265
	ANEXO 1H	268
	ANEXO 1I	271
	ANEXO 1J	274
	ANEXO 1K	277
	ANEXO 2A	280
	ANEXO 2B	283
	ANEXO 2C	287
	ANEXO 2D	291

ANEXO 2E	294
ANEXO 2F	298
ANEXO 2G	301
ANEXO 2H	305
ANEXO 2I	309
ANEXO 2J	313
ANEXO 2K	316
ANEXO 2L	319
ANEXO 2M	322
ANEXO 3A	325
ANEXO 3B	329
ANEXO 3C	333
ANEXO 3D	337
ANEXO 3E	340
ANEXO 3F	343
ANEXO 3G	347
ANEXO 3H	350
ANEXO 3I	354
ANEXO 3J	357
ANEXO 3K	361
ANEXO 3L	364
ANEXO 3M	367
ANEXO 4A	371
ANEXO 4B	375
ANEXO 4C	379
ANEXO 4D	382
ANEXO 4E	385
ANEXO 4F	388
ANEXO 4G	391

ANEXO 4H	395
ANEXO 4I	398
ANEXO 4J	401
ANEXO 4K	404
ANEXO 4L	408
ANEXO 4M	411
ANEXO N	414
ANEXO O	415

1 INTRODUÇÃO

A humanidade busca constantemente produtos químicos que proporcionem a cura de doenças, infecções e ofereçam alívio da dor. Na antiguidade, as plantas, produtos animais e minerais constituíram a principal fonte a partir da qual esses produtos químicos eram obtidos. A dependência popular por fármacos naturais começou a mudar no início do século XIX. Durante este período, os químicos se tornaram hábeis em sintetizar substâncias com propriedades semelhantes ou superiores às dos medicamentos naturais. Os químicos constataram, nessa mesma época, que pequenas mudanças na estrutura química de uma substância resultavam na formação de novos compostos que foram muitas vezes mais eficazes do que os compostos originais (DAVID, 2007).

Os metabólitos secundários extraídos das plantas estão sendo considerados como fonte incomparável para projetar novos e eficazes agentes terapêuticos para o tratamento de doenças, incluindo câncer, distúrbios cardiovasculares e neurais (TULI *et al.*, 2013). Entre as classes de produtos naturais, os triterpenos representam uma grande classe de compostos e compreendem mais de 20.000 terpenoides identificados, incluindo o ácido ursólico com um grande valor terapêutico (KIM; MOON, 2014; SHANMUGAM *et al.*, 2012; KASHYAP; TULI; SHARMA, 2016).

Entre as diversas atividades biológicas relatadas para o ácido ursólico destacam-se atividade antidiabética (JANG *et al.*, 2009), antiinflamatória (TAKADA *et al.*, 2010; KIM *et al.*, 2015), antimicrobiana (DA SILVA FERREIRA *et al.*, 2013; GILABERT *et al.*, 2015; RODRIGUES *et al.*, 2015), antioxidante (RAMOS; PEREIRA-WILSON; COLLINS, 2010; WOJCIAK-KOSIOR *et al.*, 2011) e antitumoral (LI *et al.*, 2017; SHANMUGAM *et al.*, 2012; MALLAVADHANI *et al.*, 2013; DONG *et al.*, 2015; JIN *et al.*, 2016).

O ácido ursólico é um composto sólido cristalino, quimicamente conhecido como ácido 3 β -hidroxi-urs-12-en-28-oico, utilizado há muito tempo na medicina popular por suas atividades terapêuticas. Esse composto é amplamente distribuído na natureza podendo ser isolado de diversas espécies vegetais tais como *Calluna vulgaris* (urze ou queiró), *Rosmarinus officinalis* (alecrim), *Callendula officinalis* (calêndula), *Melaleuca leucadendron* (melaleuca), *Malus domestica* (maçã), *Origanum vulgare* (orégano), *Salvia officinalis* (sálvia), *Origanum majorana* (manjerona), *Lavandula angustifolia* (flores de lavanda), *Thymus vulgaris* (tomilho) e *Eucaliptos* (eucalipto) (PIRONI *et al.*, 2018; WOZNIAK; SKAPSKA; MARSZALEK, 2015).

O ácido litocólico é um dos principais ácidos biliares excretados pelos mamíferos, possui um núcleo tetracíclico rígido e uma cadeia lateral flexível no carbono 17 e uma hidroxila no C-3 (KOLLEROV *et al.*, 2013). A síntese de derivados do ácido litocólico tem sido relatada diversas vezes na literatura (HRYNIEWICKA *et al.*, 2018; HE *et al.*, 2017; GUBITOSI *et al.*, 2016) com o propósito de descobrir novas moléculas biologicamente ativas. Estes estudos têm apresentado bons resultados, citando-se como exemplos o efeito antiproliferativo e pró-apoptótica em linhas celulares de cancro humano (EL KIHHEL *et al.*, 2008) e a utilização destes como inibidores de proteassoma e antibacteriana (DANG *et al.*, 2012).

Diante de todas as vantagens apresentadas acerca dos ácidos ursólico, litocólico e derivados, surgiu o interesse em utilizá-los como material de partida na obtenção de derivados, através de modificação no anel A na posição C-3 e entre os anéis D e E na posição C-28 do esqueleto triterpênico do ácido ursólico, e no anel A na posição C-3 para os derivados do ácido litocólico, 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila, 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila.

Os derivados obtidos a partir do ácido ursólico foram divididos em duas classes, dependendo da posição do substituinte:

(I) Substituinte na posição C-3: Os derivados que pertencem a essa categoria têm o grupo carboxila livre na posição C-28.

(II) Substituinte na posição C-3 e C-28: O derivado sintetizado que pertence a essa categoria apresenta o substituinte acetila na posição C-3 do anel A e um substituinte cloreto de ácido entre os anéis D e E na posição C-28.

Os derivados obtidos a partir de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila, 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila e de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila sofreram modificação estrutural apenas na posição C-3 do anel A.

Este trabalho encontra-se dividido em cinco capítulos: Introdução (Capítulo 1); Objetivos (Capítulo 2); Revisão Bibliográfica (Capítulo 3); Resultados e Discussão (Capítulo 4); Procedimento Experimental (Capítulo 5); Considerações Finais (Capítulo 6); Referências e Anexo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Isolar os constituintes micromoleculares de *Sambucus australis* e utilizar o ácido ursólico, um dos constituintes isolados na espécie, como substrato para a obtenção de derivados por transformações químicas. Utilizar o 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3), derivados esterificados do ácido litocólico, como material de partida para obtenção de novos derivados e posterior avaliação de suas atividades biológicas.

2.2 Objetivos específicos

- Isolar os constituintes químicos das folhas e inflorescências de *Sambucus australis* através de técnicas cromatográficas;
- Determinar a composição química do óleo fixo das folhas e inflorescências de *Sambucus australis*;
- Obter derivados do ácido ursólico através de transformações químicas nas posições C-3 e C-28 utilizando reações de acilação, oxidação, formilação e substituição nucleofílica do grupamento acila;
- Obter derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3) através de transformações químicas na posição C-3 utilizando reações de acilação, oxidação, e formilação;
- Caracterizar os constituintes isolados e os derivados obtidos por métodos espectroscópicos tais como IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C ;
- Avaliar a toxicidade dos derivados obtidos sobre *artemia salina* e o potencial desses derivados em inibir a enzima acetilcolinesterase;

3 Revisão Bibliográfica

3.1 Plantas medicinais

O uso de plantas medicinais e o conhecimento sobre algumas de suas propriedades terapêuticas são quase tão antigos quanto o homem. Um dos primeiros relatos de propriedades medicinais de plantas dos quais se tem notícia é o *Papyrus Ebers* do antigo Egito. No entanto, existem vestígios de usos de plantas com fins medicinais em sociedades pré-históricas europeias e pré-colombianas antes de 3.000 A.C. (BARREIROS, 2000).

Ao longo da história da humanidade, a preocupação com a cura de doenças sempre se fez presente. Um grande avanço foi dado por Paracelso que defendia a teoria da “assinatura dos corpos”, segundo a qual as plantas e animais apresentavam uma “impressão divina” que indicava suas virtudes curativas. De acordo com essa teoria, a semelhança da forma das plantas aos órgãos humanos determina o seu efeito curativo sobre estes, como por exemplo, algumas folhas hepáticas, apresentando formato parecido a um fígado, eram utilizadas para curar moléstias de tal órgão (DISTASI, 1996).

O Brasil é um dos maiores países do mundo em biodiversidade, com mais de 40.000 espécies de plantas, representando 20% da flora mundial. Essa prática de utilização de plantas medicinais teve origem com os índios, se tornando uma cultura popular e que ultimamente continuando a ser utilizada como fonte de novos compostos bioativos (BRANDÃO *et al.*, 2013; TEDESCO *et al.*, 2017). De acordo com relatos, cerca de 25% de todos os medicamentos são derivados direta ou indiretamente de plantas medicinais e quando se trata de medicamentos antitumorais essa porcentagem pode chegar a 60% (BRANDÃO *et al.*, 2013).

3.2 *Sambucus australis*

Sambucus australis Cham. & Schltdl. (Figura 01, pág. 38), pertencente à família Adoxaceae (anteriormente Caprifoliaceae), é conhecida no Brasil pelos nomes populares de “sabugueiro-do-rio-grande”, “sabugueiro-do-Brasil” ou simplesmente “sabugueiro” (LORENZI; MATOS, 2008). O gênero *Sambucus* compreende aproximadamente 25 espécies (REITZ, 1985). Dentre estas, destacam-se *Sambucus canadensis* L., *Sambucus ebulus* L., *Sambucus nigra* L. e *Sambucus australis*. As duas últimas espécies são referidas como medicinais e possuem origens distintas. *Sambucus nigra* é uma espécie europeia e *Sambucus*

australis é nativa do Brasil, encontrada no sul e sudeste, mas também no Paraguai, Uruguai e Argentina. Ainda é uma espécie pouco investigada (SCOPEL, 2005; TEDESCO *et al.*, 2017).

Figura 01 - Espécime de *Sambucus australis*



Fotógrafo: Rodrigo Leonel L. Orihuela, 2008

Sambucus australis é um arbusto muito ramificado, ou uma árvoreta, de até 4,0 m de altura, de copa irregular (NUNES *et al.*, 2007). As flores são utilizadas na medicina popular sob a forma de infusão ou decocção, sendo relatadas na literatura para esta espécie, atividades diurética, antipirética, antiinflamatória, laxativa leve, no tratamento de doenças respiratórias (REITZ, 1985; LORENZI; MATOS, 2008) e no auxílio do tratamento de sarampo e catapora.

De acordo com a literatura, os principais metabólitos secundários encontrados nessa espécie são triterpenos (ácido ursólico e ácido oleanólico), flavonóides (quercetina), óleos voláteis e ácidos fenólicos (RAO *et al.*, 2011). Suas folhas e cascas possuem atividade antiinflamatória, antioxidante e antibacteriana (BENEVIDES BAHIENSE *et al.*, 2017).

O extrato etanólico das folhas e inflorescências desta espécie apresenta grandes quantidades de ácido ursólico, um triterpeno que apresenta atividades antiprotozoária, principalmente contra a forma tripomastigota do *Plasmodium falciparum*, antiinflamatória, antitumoral, antiviral, anti HIV, antimicrobiana, antidiabética dentre outras (MOURA *et al.*, 2006; BAREN *et al.*, 2006; CIPAK *et al.*, 2006; WÓJCIAK-KOSIOR; SOWA; NOWAK, 2013).

3.3 Triterpenos

Ao longo dos anos, os produtos naturais foram e continuam a ser utilizados como uma fonte para o desenvolvimento de novos medicamentos terapêuticos eficazes para o tratamento de uma enorme gama de doenças. Na natureza, os terpenos representam uma grande classe de compostos naturais, contendo cerca de 20.000 substâncias (CHEN *et al.*, 2015; HUA *et al.*, 2015). São derivados biossinteticamente pela via acetato-mevalonato e podem ser classificados de acordo com a quantidade de blocos de isopreno que sua estrutura possui (Tabela 01).

Tabela 01 - Classificação dos terpenos baseados na quantidade de unidades de isoprenos

Classificação	Blocos de isopreno	Quantidades de carbonos
Hemiterpenos	1	5
Monoterpenos	2	10
Sesquiterpenos	3	15
Diterpenos	4	20
Triterpenos	6	30
Tetraterpenos	8	40
Politerpenos	>8	>40

Triterpenos são metabólitos secundários que apresentam trinta átomos de carbono em sua estrutura química, constituídos de seis unidades de isopreno. Originam-se da ciclização do esqualeno, e pertencem a uma classe de substâncias químicas conhecidas como terpenóides (terpenos). Compreendem um vasto grupo contendo mais de 100 compostos com esqueletos descritos como produtos naturais, observando-se uma expressiva variedade de grupos funcionais (SUN *et al.*, 2017). É uma classe de produtos naturais que está presente em todo o reino vegetal e em alguns microrganismos. Os ácidos triterpênicos possuem atividades biológicas importantes, podendo citar antiinflamatória, antimicrobiana, antiviral, citotóxica e cardiovascular (SILVA *et al.*, 2012), anti-HIV (TOSHIHIRO *et al.*, 1994), antioxidante, analgésica, e antidepressiva (BARROS *et al.*, 2011).

Podem possuir esqueletos carbônicos tetracíclicos comumente encontrados em animais, ou pentacíclicos, mais facilmente encontrados em espécies vegetais. São sub-classificados em vários grupos: os tetracíclicos podem ser divididos em lonastano e damarano, já os pentacíclicos são divididos em ursano, lupano, oleano, friedoursano, friedooleano e gamacerano (PARK *et al.*, 2017).

Os triterpenos pentacíclicos como os ácidos betulínico, oleanólico e ursólico, apresentam diversas atividades biológicas, são encontrados abundantemente em plantas frutíferas. Possuem significativa atividades anticâncer, antiinflamatória, antialérgica e anti-HIV (CHEN *et al.*, 2015; DAR *et al.*, 2016; HUA *et al.*, 2015). Trabalhos demonstram que esses compostos são responsáveis pela atividade no tratamento de lesões na pele causadas pelo sol denominadas de queratose actínica. Essas lesões se caracterizam por áreas avermelhadas ou ligeiramente acastanhadas com uma superfície áspera (HUYKE *et al.*, 2006).

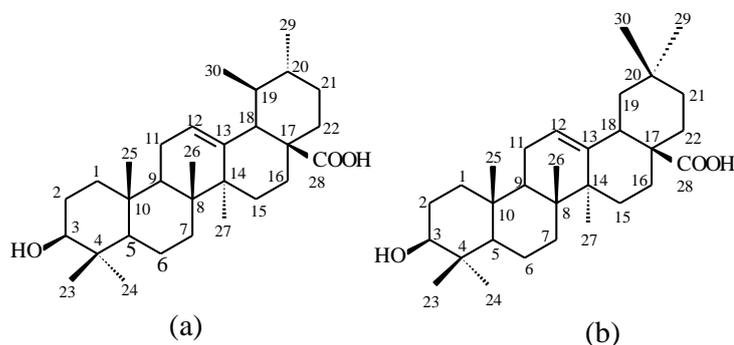
Podem ser facilmente encontrados na natureza, porém dificilmente são isolados por meio de técnicas cromatográficas convencionais: alguns se apresentam como misturas de isômeros, dentre estes, podemos citar a α e β -amirina e os ácidos ursólico e oleanólico (BANDEIRA *et al.*, 2007; RAO *et al.*, 2011).

Estudos que demonstram a relação estrutura química/atividade biológica de triterpenos encontram-se bem representados na literatura, o que justifica a síntese de derivados de triterpenos como uma estratégia para a obtenção de composto com ação biológica potencializada (SILVA *et al.*, 2012; KAPOOR; CHAWLA, 1986).

3.4 Ácido ursólico

Ácido ursólico (ácido 3 β -hidroxi-urs-12-en-28-oico) (Figura 02 (a), pág. 41) é um triterpeno pentacíclico do tipo ursano que pode ocorrer da forma livre ou como aglicona para saponinas triterpenoides (LÓPEZ-HORTAS *et al.*, 2018). É comumente encontrado em frutas e vegetais, tais como folhas de oliveira (*Olea europaea*) (PERAGON, 2013), brotos de visco (*Viscum album*), uva (*Vitis vinifera*), cravo (*Syzyium aromaticum*), sabugueiro (*Sambucus australis*) (RAO *et al.*, 2011), romã (*Punica granatum*) (FU *et al.*, 2014), erva-cidreira (*Melissa officinalis*) (AWAD *et al.*, 2009), sálvia-comum (*Salvia officinalis*) (JÄGER *et al.*, 2009), calêndula (*Calendula officinalis*) (KOWALSKI, 2007) e eucalipto (*Eucalyptus grandis x globulus*) (PATINHA *et al.*, 2013). Pode estar associado ao seu isômero ácido oleanólico (ácido 3 β -hidroxi-olea-12-en-28-oico) (Figura 02 (b), pág. 41), cujas estruturas diferem apenas quanto à posição dos dois grupamentos metila no anel E: no ácido ursólico estes estão ligados ao C-20 e ao C-19, enquanto no ácido oleanólico ambos estão em C-20 (LÓPEZ-HORTAS *et al.*, 2018). Ultimamente esses compostos têm se tornado fonte de diversas pesquisas e publicações, por apresentarem diversas propriedades biológicas e possuir baixa toxicidade.

Figura 02 - Estrutura química dos isômeros ácido ursólico (a) e ácido oleanólico (b)



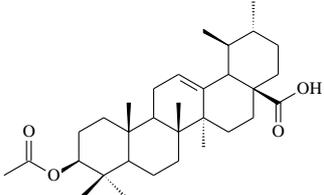
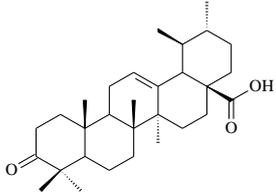
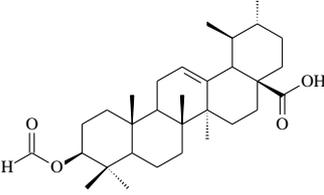
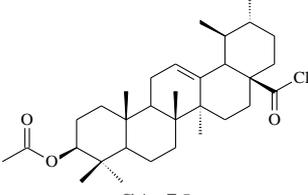
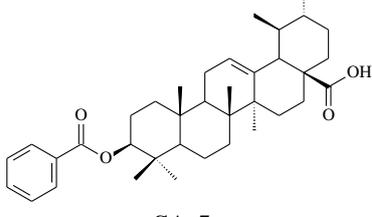
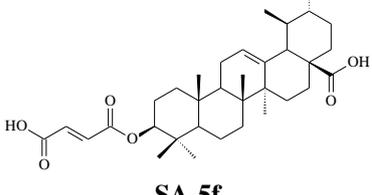
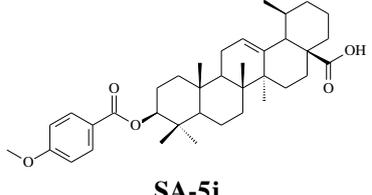
O ácido ursólico é de ampla distribuição, sendo encontrado em espécies alimentícias, medicinais dentre outras. Diversos trabalhos que relatam o isolamento, modificações estruturais, avaliação de seus potenciais farmacológicos, toxicidade e ensaios clínicos foram publicados para este triterpeno, refletindo o grande interesse científico e as potencialidades dessas substâncias na terapêutica (LIU, 2005; MA *et al.*, 2005; WU *et al.*, 2014; VERANO *et al.*, 2013; RAO *et al.*, 2011).

Foi utilizado em conjunto com o ácido oleanólico para a preparação de um medicamento para o tratamento da tuberculose (LOPEZ *et al.*, 2009); na preparação de hidrogel que possui potencial de hidratação e efeito antienvhecimento (LEE *et al.*, 2009); em uma preparação contendo hidroquinonas utilizada para evitar a pigmentação após a irradiação UV (FUKUDA, 2010); em uma preparação farmacêutica com atividade citotóxica em células tumorais do corpo humano (GU *et al.*, 2014). Além disso, seus derivados foram utilizados para a preparação de medicamento para prevenir e tratar metástases do tumor de melanina B16-F10 de ratos, inibindo a proliferação, adesão e regulando fatores de aderência, sendo seguro e não sendo tóxicas para células normais (SHAO *et al.*, 2016).

3.5 Registros na literatura dos derivados do ácido ursólico

Dos derivados sintéticos do ácido ursólico obtidos nesse trabalho, alguns se encontram descritos na literatura. Foi utilizada a ferramenta SciFinder® como base de dados para coletar informações sobre os seus registros descritos na literatura. Alguns derivados possuem mais de 100 publicações, para estes foram citadas apenas as 10 referências mais recentes (Tabela 02, p. 42).

Tabela 02 - Registros na literatura dos derivados do ácido ursólico

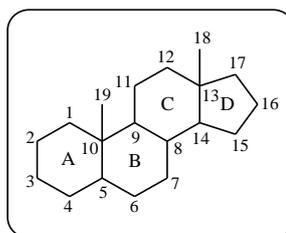
Derivados do ácido ursólico	Referências
 <p data-bbox="379 533 448 562">SA-5a</p>	<p data-bbox="632 353 1447 517">(HUANG <i>et al.</i>, 2017); (SINGH <i>et al.</i>, 2017); (LEE <i>et al.</i>, 2017); (LI <i>et al.</i>, 2017); (MORENO-ANZÚREZ <i>et al.</i>, 2017); (SOMMERWERK <i>et al.</i>, 2017); (TIAN <i>et al.</i>, 2017); (VITEK <i>et al.</i>, 2017); (GOSSAN <i>et al.</i>, 2016); (SU <i>et al.</i>, 2016)</p>
 <p data-bbox="379 770 448 799">SA-5b</p>	<p data-bbox="632 591 1447 754">(CHEN <i>et al.</i>, 2017) (GU <i>et al.</i>, 2017); (ZHANG <i>et al.</i>, 2017); (KHUSNUTDINOVA <i>et al.</i>, 2017); (ABDULLAH <i>et al.</i>, 2016); (HE <i>et al.</i>, 2016); (VLK <i>et al.</i>, 2016); (DAR <i>et al.</i>, 2016); (SEREFIDOU <i>et al.</i>, 2016); (TOWNLEY <i>et al.</i>, 2015)</p>
 <p data-bbox="379 1008 448 1037">SA-5c</p>	<p data-bbox="632 871 1447 943">(NAREEBOON <i>et al.</i>, 2009); (PAPANOV; BOZOV; MALAKOV, 1992); (TKACHEV <i>et al.</i>, 1994)</p>
 <p data-bbox="379 1245 448 1274">SA-5d</p>	<p data-bbox="632 1032 1447 1245">(TIAN <i>et al.</i>, 2017); (ZHANG <i>et al.</i>, 2016); (HUA <i>et al.</i>, 2015); (DWIVEDI <i>et al.</i>, 2015); (BECKER, CHUKANOV E GRIGOR'EV, 2015); (YANG <i>et al.</i>, 2015); (DONG <i>et al.</i>, 2015); (WU <i>et al.</i>, 2014); (WANG <i>et al.</i>, 2014); (THIEN <i>et al.</i>, 2013); (MANCIULA <i>et al.</i>, 2013)</p>
 <p data-bbox="379 1505 448 1534">SA-5e</p>	<p data-bbox="632 1346 1447 1417">(KALANI <i>et al.</i>, 2015); (SILVA <i>et al.</i>, 2013); (SILVA <i>et al.</i>, 2012); (GOULD <i>et al.</i>, 1957);</p>
 <p data-bbox="379 1742 448 1771">SA-5f</p>	<p data-bbox="632 1615 1102 1644">(SILVA <i>et al.</i>, 2013); (SERRA <i>et al.</i>, 1994)</p>
 <p data-bbox="379 1980 448 2009">SA-5j</p>	<p data-bbox="632 1843 1334 1872">(FU <i>et al.</i>, 2015); (KALANI <i>et al.</i>, 2015); (KALANI <i>et al.</i>, 2012)</p>

Desta forma, os derivados do ácido ursólico denominados **SA-5g**, **SA-5h**, **SA-5i**, **SA-5k** são inéditos.

3.6 Esteroides

Os esteroides representam uma classe de compostos que contêm uma estrutura básica de 17 átomos de carbono dispostos em quatro anéis condensados que possui um grupo metila entre os anéis AB e outro entre os anéis CD (Figura 03). Incluem uma vasta gama de substâncias químicas com importante papel na fisiologia humana, dentre as quais estão a vitamina D, e os hormônios sexuais, onde se destaca a testosterona, as sapogeninas, alguns alcalóides e os esteróis, tais como o colesterol e os ácidos biliares (KLYNE, 1960).

Figura 03 - Núcleo básico dos esteroides



Os ácidos biliares, principais componentes do suco biliar, fazem parte do grupo dos esteroides e apresentam um substituinte com cinco átomos de carbono no carbono 17 (QIAO *et al.*, 2012). São sintetizados no fígado e considerados produtos do catabolismo do colesterol (EL KIHIL *et al.*, 2008). Possuem a função fisiológica de ajudar na digestão de lipídios e a reabsorção de vitaminas lipofílicas (VALKONEN *et al.*, 2008).

São compostos enantiomericamente puros, encontrados comercialmente com preços acessíveis e com diversas atividades biológicas descritas na literatura, sendo algumas delas atividade antifúngica (FERNÁNDEZ *et al.*, 2016), atividade hemolítica (KOZANECKA-OKUPNIK *et al.*, 2017), atividade antitumoral (HE *et al.*, 2017) e atividade antibacteriana (YE *et al.*, 2013).

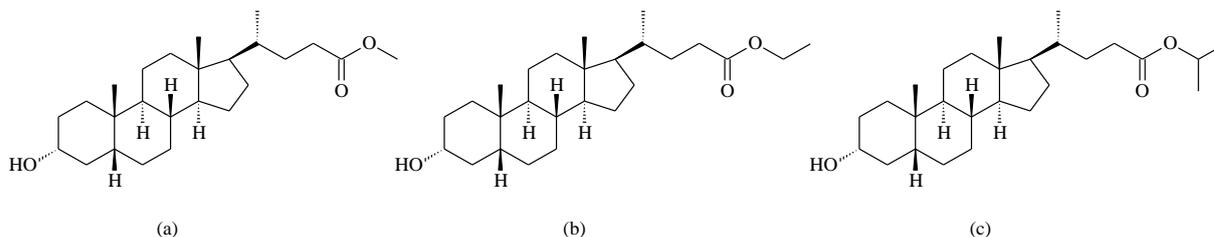
3.7 Ácido Litocólico

O ácido litocólico é um ácido biliar secundário formado a partir da desidroxilação no carbono 7 do anel B do esqueleto esteroidal do ácido quenocólico por bactérias no cólon

(HE *et al.*, 2017). Apresenta uma variedade de atividades biológicas, como atividade antibacteriana e antifúngica (BELLINI *et al.*, 1984), antienvhecimento (ARLIA-CIOMMO *et al.*, 2014), e especialmente atividade antitumoral (VOGEL *et al.*, 2012). O ácido litocólico pode matar seletivamente células de neuroblastoma, e também induzir a apoptose de células cancerígenas na próstata e no cólon do útero (HRYNIEWICKA *et al.*, 2018).

Neste trabalho foram utilizados os derivados preparados através da esterificação de Fisher do ácido litocólico utilizando os alcoóis: metanol, etanol e isopropanol. O 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (Figura 04 (a)), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (Figura 04 (b)) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (Figura 04 (c)) foram sintetizados durante a pesquisa de mestrado, realizada no período de 2011.1 – 2012.1, e sua identificação estrutural está registrada na dissertação de mestrado intitulada “Obtenção de derivados do ácido litocólico e suas atividades antimicrobianas”, finalizada em 2012.

Figura 04 - 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (a), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (b) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (c)



3.8 Registros na literatura dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila, 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila

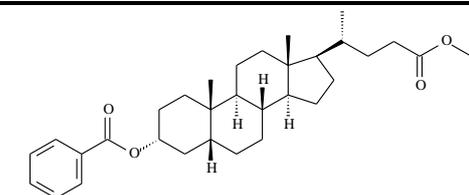
Dos derivados sintéticos de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila, 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila obtidos nesse trabalho, alguns se encontram descritos na literatura, os quais tiveram suas atividades biológicas avaliadas em modelos variados. Foi utilizada a ferramenta SciFinder® como base de dados para coletar informações sobre os seus registros descritos na literatura. Alguns derivados possuem mais de 100 publicações, para estes foram citadas apenas as 10 referências mais recentes (Tabela 03).

Tabela 03 - Registros na literatura dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila

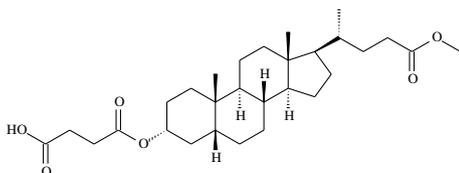
continua

Derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila

Referências



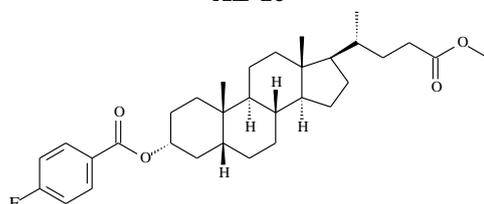
AL-1a

(TOGNOLINI *et al.*, 2012)

AL-1c

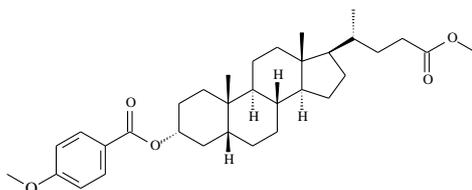
(SHAIKH *et al.*, 2006);

(SHAIKH; MALDAR; LONIKAR, 2003)

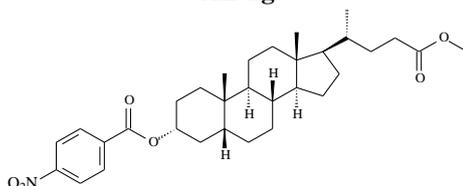


AL-1f

(SHEN; CHEN; WEN, 2011)



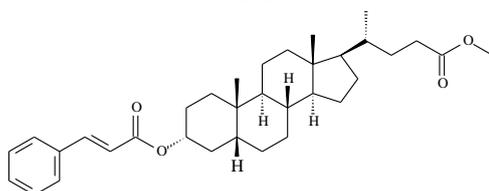
AL-1g

(GAWRONSKI, GAWRONSKA, KIELCZEWSKI,
1976)

AL-1i

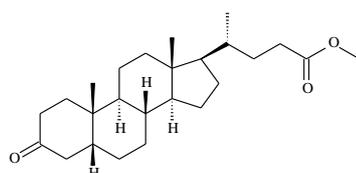
(HIRASHIMA *et al.*, 2007);

(SHAIKH; MALDAR; LONIKAR, 2003)



AL-1j

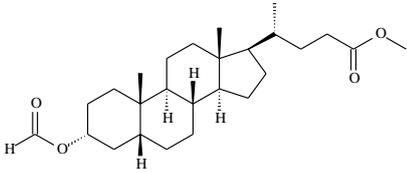
(KOIVUKORPI; KOLEHMAINEN, 2009)



AL-1l

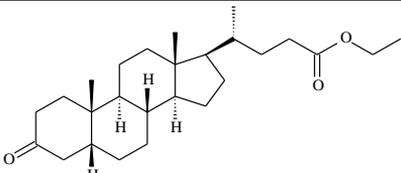
(VIVIANO-POSADAS; FLORES-ÁLAMO;
IGLESIAS-ARTEAGA, 2016); (MAO *et al.*, 2015);
(IIDA *et al.*, 2014); (YAMANSAROV *et al.*, 2014);
(LUKASHEV; KAZANTSEV; BELETSKAYA,
2014); (HE *et al.*, 2012); (RAO *et al.*, 2012);
(SINGH *et al.*, 2012); (IKONEN *et al.*, 2010);
(ZHAO *et al.*, 2010)

Tabela 03 - Registros na literatura dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila

Derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila	Referências
 <p data-bbox="491 539 576 564">AL-1m</p>	<p data-bbox="863 416 1369 450">(VALKONEN <i>et al.</i>, 2008); (LI; DIAS, 1996);</p> <p data-bbox="863 461 1142 495">(TKACHEV <i>et al.</i>, 1994)</p>

Tendo em vista a ausência de relatos na literatura, os derivados **AL-1b**, **AL-1d**, **AL-1e**, **AL-1h** e **AL-1k** são inéditas.

Tabela 04 - Registros na literatura dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila

Derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila	Referências
 <p data-bbox="491 1070 560 1097">AL-2l</p>	<p data-bbox="847 947 1442 981">(BELLINI <i>et al.</i>, 1991); (NAHAR; TURNER, 2004);</p> <p data-bbox="847 992 1337 1025">(ADACHI <i>et al.</i>, 2005); (DANG <i>et al.</i>, 2012)</p>

Os derivados **AL-2a**, **AL-2b**, **AL-2c**, **AL-2d**, **AL-2e**, **AL-2f**, **AL-2g** e **AL-2h**, **AL-2i**, **AL-2j**, **AL-2k** e **AL-2m** obtidos a partir de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila, não possuem artigos publicados, são substâncias inéditas (Tabela 04).

Todos os derivados obtidos a partir de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila são inéditos (substâncias **AL-3a**, **AL-3b**, **AL-3c**, **AL-3d**, **AL-3e**, **AL-3f**, **AL-3g** e **AL-3h**, **AL-3i**, **AL-3j**, **AL-3k**, **AL-3L** e **AL-3m**).

3.9 Atividades biológicas

3.9.1 Bioensaio toxicológico frente às larvas de *Artemia salina* Learch.

A avaliação de toxicidade tem como objetivo analisar os efeitos tóxicos das substâncias nos sistemas biológicos e investigar a toxicidade relativa das substâncias que são dominantes na avaliação do ambiente. Existem várias técnicas e todas compreendem uma série de dados que podem ser obtidos por meio de microrganismos e animais de laboratório ou seres humanos, tendo em vista classificar a toxicidade das substâncias químicas. Trata-se de

um bioensaio preliminar, porém, essencial no estudo de substâncias com atividade biológica para poder avaliar suas possíveis interações com o organismo (BAROSA, 2003).

Artemia salina (Artemiidae) é um microcrustáceo da ordem Anostraca que vive em água salgada e serve como alimento vivo para peixes, por isso é amplamente utilizada como fonte de alimento em indústrias de aquicultura (DAVID *et al.*, 2017) e na avaliação da contaminação de vários ambientes. É também utilizada em ensaios para a determinação da toxicidade de uma variedades de substâncias, por ser barata e não requerer aprovação do comitê de ética (BEZERRA *et al.*, 2017; ISLAM *et al.*, 2017).

Possui um hábito alimentar filtrador, basicamente *A. salina* se alimenta de bactérias, algas unicelulares, pequenos protozoários e detritos dissolvidos no meio. A filtração ocorre nos toracópodos encarregados de conduzir as partículas em direção ao trato digestivo, a sua taxa de filtração diminui com o aumento da concentração de partículas, ficando acumuladas e interferindo no processo normal de seus batimentos. Outro efeito das altas concentrações é que podem passar diretamente pelo tubo digestivo sem sofrer digestão, tornando o indivíduo subnutrido (SOUTO, 1991).

Muitas características intrínsecas e fisiológicas fazem da *A. salina* um organismo adequado para ensaios toxicológicos, tais como: seus ovos são comercializados em lojas de animais a um baixo custo, possuem um curto período de incubação, eclodem dentro de 48 h gerando quantidade de larvas para o uso experimental, simplicidade no manuseio, rapidez dos ensaios e alto grau de sensibilidade favorecendo a sua utilização rotineira em diversos estudos (FELS; HAFIDI; OUHDOUCH, 2016; ZHU *et al.*, 2017).

Uma relação entre o grau de toxicidade e a dose letal média, DL_{50} , apresentada por extratos de plantas sobre larvas de *A. salina*, foi estabelecida por Meyer e seus colaboradores (1982). Desde então, considera-se que quando são verificados valores acima de $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$, estas, são consideradas atóxicas e quando menor que $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ são consideradas tóxicas.

Em geral, os compostos bioativos são tóxicos às larvas de *A. salina*. Assim, a letalidade a este microcrustáceo pode ser utilizada como um teste preliminar rápido e simples durante a investigação de compostos com atividade biológica (RAHMAN; CHOUDHARY; THOMSON, 2001).

Nos últimos anos, cresceu o número de estudos que utilizam *A. salina* como um organismo modelo para desenvolver ensaios de toxicologia padrão, que são bastante utilizados como avaliações preliminares de toxicidade geral (NASCIMENTO *et al.*, 2008). A toxicidade contra a *A. salina* tem demonstrado uma boa correlação entre a atividade citotóxica

contra tumores humanos (MCLAUGHLIN, 1991), entre a atividade contra o protozoário *Trypanosoma cruzi* (ALVES *et al.*, 2000), causador da doença de Chagas e distintas atividades biológicas, tais como, antifúngica, antiviral, antimicrobiana, parasiticida, dentre outras (PISUTTHANAN *et al.*, 2004).

3.9.2 Doença de Alzheimer e atividade antiacetilcolinesterásica

A acetilcolina é um neurotransmissor e pode ser encontrada tanto no sistema nervoso periférico quanto no sistema nervoso central dos mamíferos, incluindo os seres humanos. No sistema nervoso periférico a acetilcolina se liga aos seus receptores e tem a função de regular a contração muscular. No sistema nervoso central, desempenha um papel determinante nos processos relacionados a atividades comportamentais, excitação, atenção, aprendizagem, memória, dentre outros (SACRAMENTO *et al.*, 2017).

Colinesterases são um grupo de enzimas de muita importância, uma vez que algumas delas estão envolvidas na regulação das principais características do sistema nervoso. A acetilcolinesterase é uma enzima responsável pela degradação por hidrólise do neurotransmissor acetilcolina em sinapses colinérgicas da maioria dos organismos. A inibição desse neurotransmissor resulta em grave comprometimento de neurotransmissão, devido à acumulação do neurotransmissor acetilcolina nas fissuras sinápticas, levando a uma superestimulação nervosa (NUNES *et al.*, 2017).

A hipótese colinérgica é a teoria bioquímica mais aceita para as doenças neurodegenerativas. Nessa hipótese, a diminuição das funções cognitivas e mentais, está relacionada com a perda de neurotransmissão colinérgica cortical, como é o caso da doença de Alzheimer, uma doença crônica, neurodegenerativa progressiva e irreversível que, com base no Relatório Mundial de Alzheimer, afeta em torno de 35 milhões de pessoas no mundo. (BASIRI *et al.*, 2017; CESPEDES *et al.*, 2017).

A doença de Alzheimer é a principal causa de demência entre idosos, é diagnosticado clinicamente por perda de memória, deficiências cognitivas progressivas e dificuldades de aprendizagem. Uma das principais características patológicas da doença é o desequilíbrio dos neurotransmissores de acetilcolina (ELUMALAI *et al.*, 2016).

A principal abordagem clínica no tratamento da doença de Alzheimer é o uso de inibidores da acetilcolinesterase, como tacrina, donepezilo, rivastigmina, huperzina ou galantamina. Assim, novos compostos que podem suprimir a atividade da enzima

acetilcolinesterase podem competir com Donepezil como promissores no tratamento da doença de Alzheimer (MOHAMED *et al.*, 2018).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Determinação da composição de ácidos graxos de *Sambucus australis*

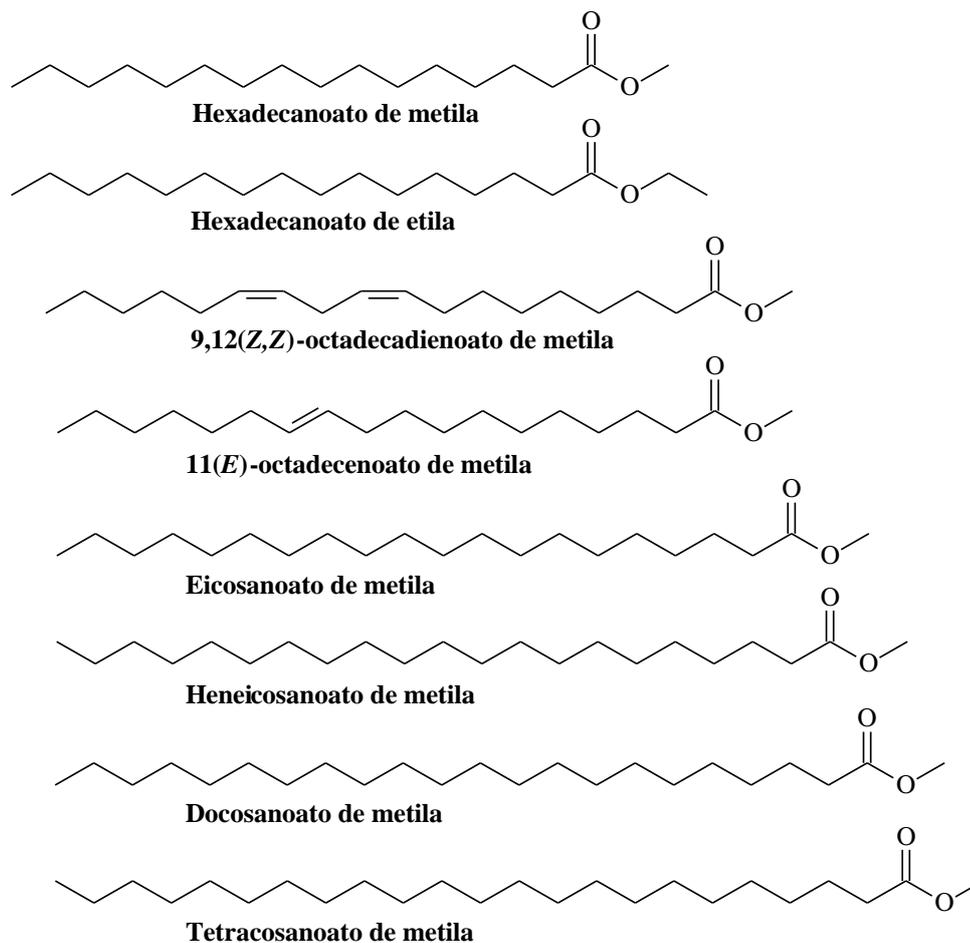
O extrato hexânico das folhas e inflorescências de *S. australis* foi submetido ao processo de saponificação/metilação (item 5.5.3, p. 144) para a obtenção dos ácidos graxos metilados.

No óleo fixo de *S. australis* foram identificados oito constituintes, representando 96,59% da composição total do óleo (Anexo A, Fig. 87, p. 224). Os constituintes majoritários identificados foram hexadecanoato de metila (72,6%), 9,12(Z,Z)-octadecadienoato de metila (8,01%), 11(E)-octadecenoato de metila (6,20%) e eicosanoato de metila (4,03%) (Tabela 05). Estes resultados indicam que os principais ácidos graxos presentes nas folhas e inflorescência de *S. australis* são o ácido palmítico, ácido linoleico, ácido vacênico e ácido araquídico (Fig. 05, p. 51).

Tabela 05 - Composição química do óleo fixo das partes aéreas de *S. australis*

Constituintes	TR (min)	IK*	Área (%)
Hexadecanoato de metila	23,917	1907	72,60
Hexadecanoato de etila	24,786	1944	1,30
9,12(Z,Z)-Octadecadienoato de metila	26,022	2023	8,01
11(E)-octadecenoato de metila	26,093	2026	6,20
Eicosanoato de metila	26,374	2053	4,03
Heneicosanoato de metila	28,409	2161	0,88
Docosanoato de metila	30,198	2260	1,61
Tetracosanoato de metila	32,136	2373	1,96
TOTAL	-	-	96,59

TR: tempo de retenção * Índice de Kovat's em coluna capilar RTX-5

Figura 05 - Constituintes químicos do óleo fixo das folhas e inflorescência de *S. australis*

4.2 Determinação estrutural dos constituintes químicos não-voláteis das folhas e inflorescências de *Sambucus australis*

4.2.1 Determinação Estrutural de SA-1

O tratamento cromatográfico da fração SAEH - FI (item 5.5.4, p. 146), permitiu o isolamento de um sólido resinoso de coloração esverdeada que foi denominado **SA-1**.

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo B, Fig. 96, p. 227) de **SA-1**, apresentou uma banda larga em 3407 cm^{-1} , característica de deformação axial de ligação O-H de álcool; duas bandas intensas em 2945 e 2869 cm^{-1} , relativas à deformação axial de ligação $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ de alifático. Também foram observadas absorções das deformações angulares de grupos CH_2 e CH_3 em 1452 e 1377 cm^{-1} , respectivamente.

O espectro de RMN de ^1H [500 MHz, CDCl_3] (Anexo B, Fig. 97, p. 227) de **SA-1** apresentou sinais múltiplos na região δ_{H} 0,70 - 2,00 os quais foram atribuídos a átomos de

hidrogênios ligados a carbonos metílicos, metilênicos e metínicos ligados a carbono sp^3 característicos de esqueleto triterpênico. Os sinais simples em δ_H 0,78 (s, 3H, H-29), 0,85 (s, 3H, H-19), 0,88 (s, 3H, H-30), 0,96 (s, 3H, H-18), 0,98 (s, 3H, H-28) e 1,14 (s, 3H, H-21) foram atribuídos aos hidrogênios dos grupos metílicos ligados a átomos de carbono sp^3 não hydrogenados. Os sinais em 1,63 (s, 3H, H-26) e 1,69 (s, 3H, H-27) foram atribuídos aos hidrogênios dos grupos metílicos ligados a átomos de carbono sp^2 não hydrogenados; um sinal em δ_H 3,20 (dd, $J = 11,4$ e $4,1$ Hz, 1H, H-3) foi atribuído a hidrogênio ligado a carbono sp^3 oxigenado (carbono carbinólico) e um sinal em δ_H 5,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H, H-24), de hidrogênio ligado a carbono olefínico.

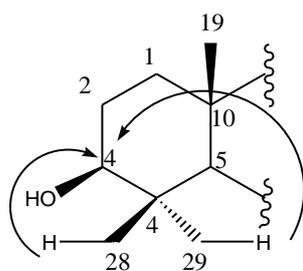
No espectro de RMN de ^{13}C -BB [125 MHz, $CDCl_3$] (Anexo B, Fig. 98, p. 228) de **SA-1** foram observados sinais correspondentes a 30 átomos de carbono. A comparação do espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado com o espectro RMN de ^{13}C -DEPT 135° [125 MHz, $CDCl_3$] (Anexo B, Fig. 99, p. 228), permitiu identificar a presença de oito carbonos metílicos (CH_3), dez carbonos metilênicos (CH_2), e seis carbonos metínicos (CH). Os seis sinais restantes foram identificados como carbonos não hydrogenados (Tabela 06). Foi verificado que os carbonos em δ_C 79,17 (carbono metínico sp^3) e em δ_C 75,62 (carbono não hydrogenado) tratavam-se de carbonos oxigenados (carbonos carbinólicos). Foi observada a presença de dois sinais de carbonos olefínicos (δ_C 124,93 e 131,79). Os deslocamentos químicos dos átomos de carbono de **SA-1** e seus respectivos padrões de hidrogenação são mostrados na Tabela 06 (p. 53).

Tabela 06 - Deslocamentos químicos e padrão de hidrogenação dos carbonos determinados através da análise comparativa entre os espectros de RMN de ^{13}C -BB e DEPT 135° de SA-1

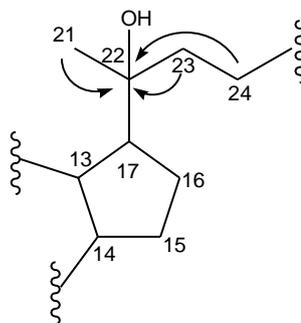
C	CH	CH ₂	CH ₃	Fórmula molecular
131,79	124,93	40,69	15,55	
75,62	79,17	39,18	15,70	
50,50	56,07	35,44	16,41	
40,57	50,85	31,38	16,65	
39,25	50,07	27,74	17,91	
37,33	42,49	27,61	25,61	
		25,02	25,93	
		22,76	28,20	
		21,74		
		18,48		
6 C	6 CH	10 CH₂	8 CH₃	C₃₀H₅₂O₂

O espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HSQC (Anexo B, Fig. 101 e 102, p. 229 e 230) permitiu associar inequivocamente todos os sinais dos hidrogênios a seus respectivos carbonos, como observado na Tabela 07 (p. 55).

O espectro de RMN bidimensional heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ - HMBC (Anexo B, Fig. 103, p. 230) mostrou os acoplamentos a longa distância entre os hidrogênios e carbonos ($^2J_{\text{CH}}$ e $^3J_{\text{CH}}$). A posição relativa do grupo hidroxila em C-3 foi justificada através da correlação do sinal do hidrogênio em δ_{H} 0,78 (H-29) e 0,98 (H-28) com o sinal do carbono oxigenado em δ_{C} 79,17 (C-3); enquanto as correlações dos hidrogênios em δ_{H} 1,14 (3H-21), 1,48 (2H-22) e δ_{H} 2,04 (2H-23) com o sinal do carbono oxigenado em δ_{C} 75,62 (C-20), confirmam a posição relativa da hidroxila no carbono C-20, conforme mostrado nas subestruturas 1a e 1b, respectivamente.

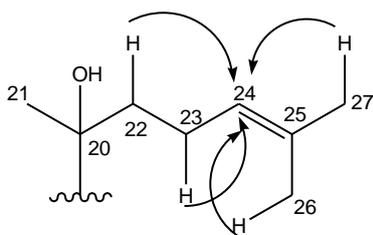


Subestrutura 1a

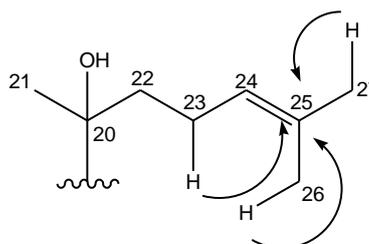


Subestrutura 1b

A posição dos dois carbonos olefínicos foi confirmada pelas correlações dos hidrogênios em δ_{H} 2,05 (2H-23), 1,48 (2H-22), 1,69 (3H-26) e 1,63 (3H-27) com o sinal do carbono olefínico em δ_{C} 124,93 (C-24) e as correlações dos hidrogênios em δ_{H} 1,63 (3H-26), 1,71 (3H-27) e 2,05 (2H-23) com o carbono olefínico em δ_{C} 131,79 (C-25), conforme mostram as subestruturas 2a e 2b, respectivamente.



Subestrutura 2a



Subestrutura 2b

A análise dos dados espectroscópicos obtidos e a comparação com dados descritos na literatura (BIANCHINI *et al.*, 1988) (Tabela 07, p. 55), permitiram identificar **SA-1** como sendo o triterpeno tetracíclico damarenodiol, cuja estrutura está mostrada na Figura 06. O composto apresenta-se como inédito na espécie *S. australis*.

Figura 06 - Estrutura química de SA-1

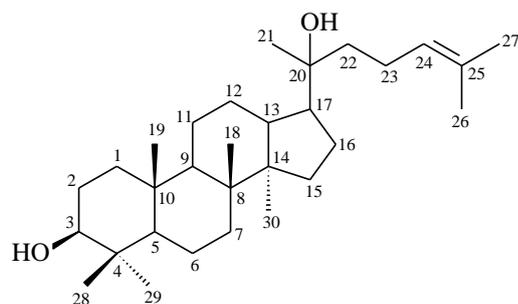


Tabela 07 - Correlação heteronuclear ^1H , ^{13}C - HSQC e HMBC (500 x 125 MHz, CDCl_3) de SA-1 e comparação com os dados descritos na literatura (BIANCHINI *et al.*, 1988) para damarenodiol

	HSQC		HMBC		Literatura [50,3 MHz, CDCl_3]
	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm, multip., J Hz)	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$	δ_{C} (ppm)
C					
4	39,25	-	3H-28; 3H-29		39,1
8	40,57	-	3H-18	3H-30	40,4
10	37,33	-	3H-19		37,1
14	50,50	-	3H-30	3H-18	50,3
20	75,62	-	3H-21; 2H-22	2H-23	75,4
25	131,79	-	3H-26; 3H-27	2H-23	131,6
CH					
3	79,17	3,20 (dd, $J = 11,4$ e $4,1$ Hz, 1H)		3H-28; 3H-29	78,9
5	56,07			3H-19; 3H-28; 3H-29	55,9
9	50,85			3H-18; 3H-19	50,6
13	42,49			3H-30	42,3
17	50,07			3H-21	49,9
24	124,93	5,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H)	2H-23	2H-22; 3H-26; 3H-27	124,7
CH₂					
1	39,18			3H-19	39,0
2	27,74				27,4
6	18,48		1H-5		18,3
7	35,44			3H-30	35,2
11	21,74				21,5
12	25,02				25,4
15	31,38			3H-30	31,2
16	27,61				27,6
22	40,69		2H-22	3H-21	40,5
23	22,76				22,6
CH₃					
18	16,41	0,96 (s, 3H)			16,2
19	15,70	0,85 (s, 3H)			15,5
21	25,61	1,14 (s, 3H)		2H-22	24,8
26	25,93	1,69 (s, 3H)		1H-24; 3H-27	25,7
27	17,91	1,63 (s, 3H)		1H-24; 3H-26	17,7
28	28,20	0,98 (s, 3H)		1H-3; 3H-29	28,0
29	15,55	0,78 (s, 3H)		1H-3; 3H-28	15,4
30	16,65	0,88 (s, 3H)			16,5

4.2.2 Determinação Estrutural de SA-2

Tratamentos cromatográficos da fração SAEA - FH (item 5.5.5, p. 148), obtida a partir do extrato em acetato de etila das folhas e inflorescências de *S. australis*, permitiu o isolamento de um sólido resinoso, solúvel em clorofórmio, que foi denominado **SA-2**.

A análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo C, Fig. 105, p. 232) de **SA-2**, apresentou duas bandas intensas em 2923 e 2852 cm^{-1} , relativas à deformação axial de ligação $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ de alifático; uma absorção intensa e centrada em 1733 cm^{-1} , associada à presença de deformação axial de ligação C=O . Também foram observadas absorções das deformações angulares de CH_2 e CH_3 em 1463 e 1379 cm^{-1} , respectivamente.

Através da análise do espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo C, Fig. 106, p. 232) de **SA-2** foram observados sinais múltiplos na região δ_{H} 0,81 - 2,5 atribuídos a átomos de hidrogênios ligados a carbonos sp^3 metílicos, metilênicos e metínicos característicos de esqueletos terpênicos ou esteroídicos. Um sinal atribuído a hidrogênio ligado a carbono sp^3 oxigenado (carbono carbinólico) em δ_{H} 4,51 (m, 1H, H-3) e os sinais em δ_{H} 5,18 (t, 1H, H-12a) e δ_{H} 5,13 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H, H-12b) referentes a hidrogênios de carbonos olefínicos, indicam a presença de dois triterpenos.

O espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo C, Fig. 107, p. 233) de **SA-2** apresentou mais de 60 sinais, caracterizando a presença de uma mistura de triterpenos ou esteroides. A comparação do espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado com o espectro RMN de ^{13}C -DEPT 135° [75 MHz, CDCl_3] (Anexo C, Fig. 109, p. 234), permitiu identificar a presença de quinze sinais para carbonos metílicos (CH_3), vinte e cinco sinais para carbonos metilênicos (CH_2), e dez sinais para carbonos metínicos (CH). Os doze sinais restantes foram identificados como carbonos não hidrogenados (Tabela 08, p. 57). Verificou-se a presença de quatro sinais de carbonos olefínicos confirmando a presença de dois triterpenos, um do tipo urso-12-eno (δ_{C} 124,56 e δ_{C} 139,85) e outro do tipo olean-12-eno (δ_{C} 121,88 e δ_{C} 145,41). O sinal em δ_{C} 80,79 é referente a um carbono metínico sp^3 oxigenado (carbono carbinólico), característico de triterpeno esterificado (MAHATO; KUNDU, 1994), o sinal de carbono não hidrogenado em δ_{C} 173,81 é característico de carbono carbonílico de éster e vários sinais na região δ_{C} 29,8 - 29,4 indicam uma mistura de triterpenos esterificados com ácido de cadeia longa. Os deslocamentos químicos dos átomos de carbono de **SA-02** juntamente com seus respectivos padrões de hidrogenação são mostrados na Tabela 08 (p. 57).

Tabela 08 - Deslocamentos químicos e padrão de hidrogenação dos carbonos determinados através da análise comparativa entre os espectros de RMN de ^{13}C -BB e DEPT 135° de SA-2

C	CH	CH ₂	CH ₃	Fórmula molecular
173,81 (C=O)	124,56/121,88	47,02	28,96/28,34	
139,85/145,41	80,79	41,47/37,39	28,61	
42,30/41,94	59,31/47,47	38,49/38,69	23,46/26,16	
40,04/40,27	55,50	35,06	17,72/33,54	
37,97	47,87/47,79	32,15	17,03/17,09	
37,03/37,07	39,88	33,10/32,83	15,94/16,95	
33,96/32,70	39,84	31,48/34,97	15,76	
31,28		29,81	14,32	
		29,69		
		29,58		
		29,48		
		29,04		
		29,93/26,38		
		26,84/27,17		
		25,39		
		23,76/23,86		
		23,6/23,6		
		22,91		
		18,49		
7 C	7 CH	23 CH₂	8 CH₃	C₄₆H₈₀O₂ (Palmitato de α-amirina)
8 C	5 CH	24 CH₂	8 CH₃	C₄₆H₈₀O₂ (Palmitato de β-amirina)

Através da análise dos dados espectroscópicos obtidos e da comparação com dados descritos na literatura (STRAPASSON, 2004) (Tabela 09, p. 59), foi possível identificar **SA-2**, como sendo uma mistura de triterpenos, constituída por palmitato de α -amirina (**SA-2a**) e por palmitato de β -amirina (**SA-2b**), cujas estruturas estão ilustradas na Figura 07 (p. 58). Os compostos apresentam-se como inéditos na espécie *S. australis*.

Figura 07 - Estruturas químicas de SA-2a (palmitato de α -amirina) e de SA-2b (palmitato de β -amirina)

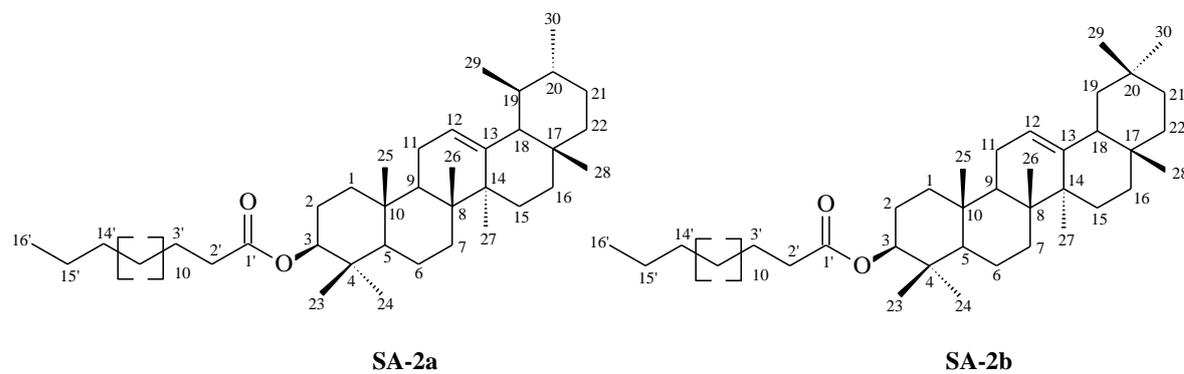


Tabela 09 - Dados de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-2a e de SA-2b comparados com dados descritos na literatura (STRAPASSON, 2004) para palmitato de α -amirina e palmitato de β -amirina

C	SA-2a/SA-2b	Palmitato de α -amirina [200 MHz, CDCl_3]	Palmitato de β -amirina [200 MHz, CDCl_3]
	δ_c	δ_c	δ_c
1	38,49/38,69	38,4	38,4
2	23,6/23,6	23,3	23,6
3	80,79/80,79	80,6	80,6
4	37,97/37,97	37,8	37,8
5	55,50/55,50	55,3	55,2
6	18,49/18,49	18,3	18,3
7	33,10/32,83	32,0	32,0
8	40,04/40,27	39,8	41,0
9	47,87/47,79	47,6	47,6
10	37,03/37,07	36,8	36,8
11	23,76/23,86	23,8	23,8
12	124,56/121,88	124,4	121,7
13	139,85/145,41	139,6	145,3
14	42,30/41,94	41,7	41,7
15	29,93/26,38	29,1	26,1
16	26,84/27,17	26,6	27,0
17	33,96/32,70	33,7	32,5
18	59,31/47,47	59,0	47,6
19	39,84/47,02	39,6	46,7
20	39,88/31,28	39,6	31,0
21	31,48/34,97	31,2	34,8
22	41,77/37,39	41,5	38,2
23	28,96/28,34	28,0	28,0
24	15,94/15,76	15,5	15,5
25	15,94/16,95	15,5	15,7
26	17,03/17,09	16,7	16,7
27	23,46/26,16	23,1	25,9
28	28,34/28,61	28,0	28,4
29	17,72/33,54	17,4	33,7
30	21,61/23,46	21,4	23,7
1'	173,81	173,7	173,7
2'	35,06	*	*
3' - 13'	29,4 - 29,8	*	*
14'	32,15	*	*
15'	22,91	*	*
16'	14,32	29,7	29,7

4.2.3 Determinação Estrutural de SA-3

A realização do fracionamento da fração SAEA - FD (item 5.5.6, p. 149), obtida a partir do extrato em acetato de etila das folhas e inflorescências de *S. australis*, permitiu o isolamento de um sólido branco amorfo, solúvel em clorofórmio, que foi denominado **SA-3**.

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo D, Fig. 111, p. 235) de **SA-3**, apresentou uma banda larga em 3280 cm^{-1} característica de deformação axial de ligação O-H de álcool, duas bandas intensas em 2918 e 2850 cm^{-1} relativa à deformação axial de ligação $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ de alifático e absorções das deformações angulares de CH_2 e CH_3 em 1461 e 1382 cm^{-1} , respectivamente.

Na interpretação do espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo D, Fig. 112, p. 235) de **SA-3** observou-se sinais múltiplos na região δ_{H} 0,72 - 2,3, atribuídos a átomos de hidrogênio ligados a carbonos metílicos, metilênicos e metínicos (carbono sp^3) característicos dos esqueletos terpênicos ou esteroídicos. Um sinal de hidrogênio provavelmente ligado a carbono sp^3 oxigenado (carbono carbinólico) em δ_{H} 3,22 (dd, $J = 10,5$ e $5,5$ Hz, 1H, H-3) e os sinais em δ_{H} 5,18 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H, H-12a) e δ_{H} 5,13 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H, H-12b) de hidrogênios ligados a carbonos olefínicos, indicam a presença de dois triterpenos.

O espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo D, Fig. 113, p. 236) de **SA-3** apresentou 53 sinais espectrais, característico da presença de uma mistura de triterpenos. A comparação do espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado, com o espectro RMN de ^{13}C -DEPT 135° [75 MHz, CDCl_3] (Anexo D, Fig. 115, p. 237), permitiu identificar a presença de quinze sinais de carbonos metílicos (CH_3), dezoito sinais de carbonos metilênicos (CH_2), e dez sinais de carbonos metínicos (CH). Os dez sinais restantes foram identificados como carbonos não hidrogenados (Tabela 10, p. 61). Verificou-se que o carbono em δ_{C} 79,25 tratava-se de um carbono metínico sp^3 oxigenado (carbono carbinólico). Verificou-se a presença de quatro sinais de carbonos olefínicos confirmando a presença de dois triterpenos, um do tipo urso-12-eno (δ_{C} 124,63 - δ_{C} 139,79) e outro do tipo olean-12-eno (δ_{C} 121,8 - δ_{C} 145,39) (MAHATO; KUNDU, 1994).

Tabela 10 - Deslocamentos químicos e padrão de hidrogenação dos carbonos determinados através da análise comparativa entre os espectros de RMN de ^{13}C -BB e DEPT 135° de SA-3

C	CH	CH ₂	CH ₃	Fórmula molecular
139,79/145,39	124,63/121,8	47,04	28,95/28,33	
42,29/41,93	79,25	41,74/37,36	28,29/28,60	
40,23	59,31/47,44	38,8/39,0	23,47/26,19	
38,97	55,39	33,15/32,8	21,59/23,89	
37,10	47,93/47,84	31,46/34,94	17,67/33,53	
33,95/32,12	39,86	29,9/26,36	17,01/17,07	
31,27	39,81	27,43/27,47	15,83	
		26,8/27,14	15,88/15,70	
		23,57/23,73		
		18,56		
6 C	7 CH	9 CH₂	8 CH₃	C₃₀H₅₀O (α-amirina)
7C	5CH	10 CH₂	8 CH₃	C₃₀H₅₀O (β-amirina)

Através da análise dos dados espectroscópicos obtidos e da comparação com dados descritos na literatura (COQUEIRO, 2006) (Tabela 11, p. 62), foi possível identificar **SA-3**, como sendo uma mistura de triterpenos pentacíclicos de esqueleto ursano e oleanano, constituída por α -amirina (**SA-3a**) e por β -amirina (**SA-3b**), cujas estruturas estão ilustradas na Figura 08. O composto apresenta-se como inédito na espécie *S. australis*.

Figura 08 - Estruturas químicas de SA-3a (α -amirina) e de SA-3b (β -amirina)

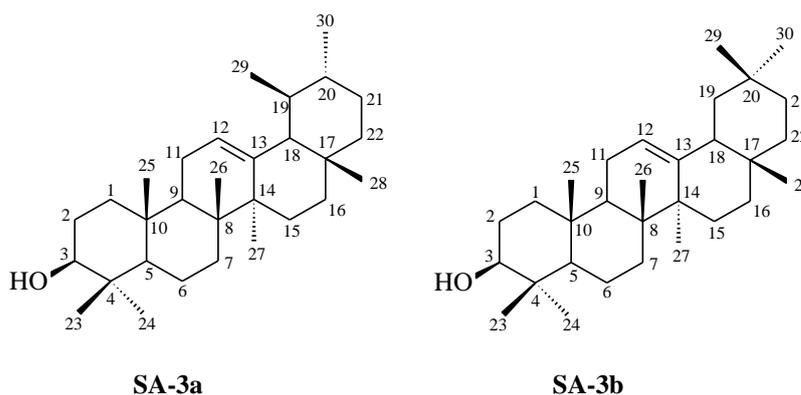


Tabela 11 - Dados de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-3a e de SA-3b comparados com dados descritos na literatura (COQUEIRO, 2006) para α -amirina e β -amirina

C	SA-3a/SA-3b	α -amirina [75 MHz, CDCl_3]	β -amirina [75 MHz, CDCl_3]
	δ_c	δ_c	δ_c
1	38,8/39,0	38,8	39,0
2	27,43/27,43	27,4	27,5
3	79,25/79,25	79,3	79,3
4	38,97/38,97	38,3	38,6
5	55,39/55,39	55,4	55,2
6	18,56/18,56	18,3	18,6
7	33,15/32,8	33,2	32,7
8	40,23/38,97	40,3	38,3
9	47,93/47,84	47,9	47,9
10	37,10/37,10	37,2	37,6
11	23,57/23,73	23,6	23,8
12	124,63/121,8	124,7	121,9
13	139,79/145,39	139,8	145,4
14	42,29/41,93	42,3	41,8
15	29,9/26,36	29,6	26,4
16	26,8/27,14	26,8	27,2
17	33,95/32,12	34,0	32,9
18	59,28/47,44	59,3	47,4
19	39,81/47,04	39,2	47,0
20	39,86/31,27	39,9	31,3
21	31,46/34,94	31,3	35,0
22	41,74/37,36	41,9	37,4
23	28,95/28,33	28,6	28,3
24	15,88/15,70	15,9	15,7
25	15,88/15,83	15,9	15,8
26	17,01/17,07	17,1	17,0
27	23,47/26,19	23,5	26,2
28	28,29/28,60	28,2	28,6
29	17,67/33,53	17,7	33,6
30	21,59/23,89	21,6	23,9

4.2.4 Determinação Estrutural de SA-4

Tratamentos cromatográficos da fração SAEAFD - D (item 5.5.6, p. 149), obtida a partir do extrato em acetato de etila das folhas e inflorescências de *S. australis*, permitiu o isolamento de um sólido cristalino de coloração branca, solúvel em clorofórmio, que foi denominado **SA-4**.

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo E, Fig. 117, p. 238) de **SA-4**, apresentou uma banda larga em 3361 cm^{-1} , característica de deformação axial de ligação O-H de álcool, duas bandas intensas em 2929 e 2867 cm^{-1} , relativas à deformação axial de ligação $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ de alifático e absorções das deformações angulares de CH_2 e CH_3 em 1463 e 1377 cm^{-1} , respectivamente.

Na análise do espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo E, Fig. 118, p. 238) de **SA-4** foi possível observar sinais múltiplos na região δ_{H} 0,66 - 2,3 atribuídos a hidrogênios de carbonos metílicos, metilênicos e metínicos característicos dos esqueletos terpênicos ou esteroides. Foram observados um sinal de hidrogênio provavelmente ligado a carbono sp^3 oxigenado (carbono carbinólico) em δ_{H} 3,55 (m, 1H, H-3) e um sinal em δ_{H} 5,35 (m, 1H, H-6) de hidrogênio ligado a carbono olefínico, além dos sinais em δ_{H} 5,16 (dd, $J= 8,4$ e $15,2$ Hz, 1H, H-22) e 5,02 (dd, $J= 8,4$ e $15,2$ Hz, 1H, H-23) atribuídos a hidrogênios ligados a carbonos olefínicos em configuração *trans*.

O espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo E, Fig. 120, p. 239) de **SA-4** apresentou mais de 30 linhas espectrais, sugerindo, portanto, a presença de uma mistura de triterpenos ou esteroides. Uma comparação do espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado com o espectro RMN de ^{13}C -DEPT 135° [75 MHz, CDCl_3] (Anexo E, Fig. 121, p. 240), permitiu identificar a presença de sete sinais de carbonos metílicos (CH_3), treze sinais de carbonos metilênicos (CH_2), e quatorze carbonos metínicos (CH), sendo que o sinal em δ_{C} 121,9 tratava-se de um carbono metínico olefínico, os sinais em δ_{C} 129,5 e 138,5 tratavam-se de carbonos metínicos olefínicos e o sinal em δ_{C} 72,0 tratava-se de um carbono metínico sp^3 oxigenado (carbono carbinólico). Os três sinais restantes foram identificados como carbonos não hidrogenados (Tabela 12, p. 64), sendo que o sinal em δ_{C} 140,9 corresponde a um carbono olefínico não hidrogenado.

Tabela 12 - Deslocamentos químicos e padrão de hidrogenação dos carbonos determinados através da análise comparativa entre os espectros de RMN de ^{13}C -BB e DEPT 135° de SA-4

C	CH	CH ₂	CH ₃	Fórmula molecular
140,9	138,5*	42,5	19,0/21,4	
42,5	129,5*	40,0	20,0	
36,7	121,9	37,5	19,6	
	72,0	34,2	19,2	
	57,0	32,1	12,2	
	56,3	31,9	12,0	
	50,3	28,4/29,1		
	46,1/51,4	26,3		
	36,3/40,6	24,5		
	32,1	23,3/25,6		
	29,4/29,9	21,3		
3 C	9 CH (sitosterol) *11CH (estigmasterol)	11 CH₂	6 CH₃	C₂₉H₅₀O (sitosterol) C₃₁H₅₂O (estigmasterol)

A comparação dos dados espectroscópicos de **SA-4** com dados descritos na literatura (KOJIMA *et al.*, 1990), permitiu confirmar que **SA-4** tratava-se da mistura constituída pelos esteroides sitosterol (**SA-4a**) e stigmasterol (**SA-4b**), cujas estruturas estão mostradas na Figura 09. Os dados de RMN de ^{13}C -BB estão mostrados na Tabela 13 (p. 65). Os compostos apresentam-se como inéditos na espécie *S. australis*.

Figura 09 - Estruturas químicas de SA-4a (sitosterol) e de SA-4b (estigmasterol)

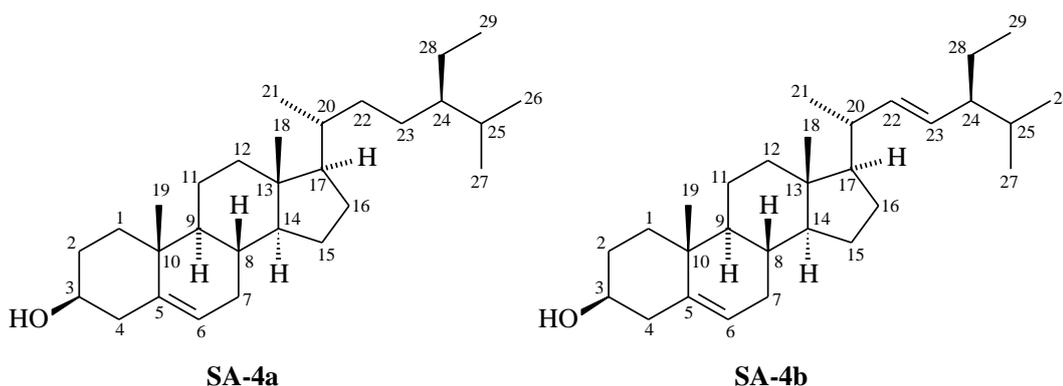


Tabela 13 - Dados de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-4a e de SA-4b comparados com dados descritos na literatura (KOJIMA *et al.*, 1990) para sitosterol e estigmasterol

C	SA-4a/SA-4b	Sitosterol	Estigmasterol
	δ_c	[100 MHz, CDCl_3]	[100 MHz, CDCl_3]
1	37,5/37,5	37,2	37,2
2	31,9/31,9	31,6	31,6
3	72,0/72,0	71,8	71,8
4	42,5/42,5	42,3	42,3
5	140,9/140,9	140,7	140,7
6	121,9/121,9	121,7	121,7
7	32,1/32,1	31,9	31,9
8	32,1/32,1	31,9	31,9
9	50,3/50,3	50,1	50,1
10	36,7/36,7	36,5	36,5
11	21,3/21,3	21,1	21,1
12	40,0/40,0	39,8	39,7
13	42,5/42,5	42,3	42,2
14	57,0/57,0	56,8	56,8
15	24,5/24,5	24,3	24,4
16	28,4/29,1	28,2	28,9
17	56,3/56,3	56,0	55,9
18	12,0/12,0	11,9	12,0
19	19,6/19,6	19,4	19,4
20	36,3/40,6	36,1	40,5
21	19,0/21,4	18,8	21,2
22	34,2/138,5	33,9	138,3
23	26,3/129,5	26,0	129,2
24	46,1/51,4	45,8	51,2
25	29,4/29,9	29,1	31,9
26	20,0/20,0	19,8	21,1
27	19,2/19,2	19,0	19,0
28	23,3/25,6	23,0	25,4
29	12,2/12,2	12,0	12,3

4.2.5 Determinação Estrutural de SA-5

O tratamento cromatográfico da fração SAEF - FA (item 5.5.7, p. 153), obtida a partir do extrato em etanol das folhas e inflorescências de *S. australis*, permitiu o isolamento de um sólido amorfo de coloração branca, que foi denominado **SA-5**.

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo F, Fig. 122, p. 241) de **SA-5**, apresentou uma banda larga em 3215 cm^{-1} , característica de deformação axial de ligação O-H de álcool; uma banda intensa em 2924 cm^{-1} , relativa à deformação axial de ligação $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ de alifático; uma absorção intensa e centrada em 1722 cm^{-1} , associada à presença de deformação axial de ligação C=O de ácido carboxílico; uma banda fina em 1251 cm^{-1} de deformação axial de ligação $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-O}$ de ácido e as bandas de absorções das deformações angulares de CH_2 e CH_3 em 1447 e 1366 cm^{-1} , respectivamente.

Análise do espectro de RMN de ^1H [500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$] (Anexo F, Fig. 123, p. 241) de **SA-5** permitiu identificar sinais múltiplos na região δ_{H} 0,70 - 2,50 os quais foram atribuídos a átomos de hidrogênios ligados a carbonos saturados do tipo metílicos, metilênicos e metínicos característicos dos esqueletos terpênicos ou esteroídicos. Os sinais simples em δ_{H} 0,92 (s, 3H, H-25), 1,03 (s, 3H, H-24), 1,08 (s, 3H, H-26), 1,26 (s, 3H, H-23) e 1,27 (s, 3H, H-27) foram atribuídos aos hidrogênios dos cinco grupos metílicos ligados a átomos de carbono não hidrogenados; os dubletos em δ_{H} 0,98 (d, $J = 6,15\text{ Hz}$, 3H, H-30) e 1,04 (d, $J = 3,85\text{ Hz}$, 3H, H-29) foram atribuídos aos hidrogênios de grupo metílico ligado ao átomo de carbono metínico; o dubleto em δ_{H} 2,66 (d, $J = 11,35\text{ Hz}$, 1H, H-18) foi atribuído ao hidrogênio ligado a um carbono metínico; um sinal de hidrogênio provavelmente ligado a carbono sp^3 oxigenado (carbono carbinólico) foi observado em δ_{H} 3,48 (dd, $J = 5,6$ e $10,1\text{ Hz}$, 1H, H-3) e um sinal em δ_{H} 5,51 (m, 1H, H-12) foi atribuído a um hidrogênio ligado a carbono olefínico.

O composto **SA-5** apresentou no espectro de RMN de ^{13}C -BB [125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$] (Anexo F, Fig. 125, p. 242) sinais correspondentes a 30 átomos de carbono. A comparação do espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado com o espectro RMN de ^{13}C -DEPT 135° [125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$] (Anexo F, Fig. 127, p. 243), permitiu identificar a presença de sete carbonos metílicos (CH_3), nove carbonos metilênicos (CH_2), e sete carbonos metínicos (CH). Os sete sinais restantes foram identificados como carbonos não hidrogenados, sendo um característico de carbono carbonílico (δ_{C} 180,21), (Tabela 14, p. 67). Verificou-se que o carbono em δ_{C} 78,52 tratava-se de um carbono metínico sp^3 oxigenado (carbono carbinólico). Verificou-se, ainda, a presença de dois sinais em δ_{C} 126,02 e δ_{C} 139,63 atribuídos a carbonos olefínicos de triterpeno do tipo urso-12-eno (MAHATO; KUNDU, 1994).

Tabela 14 - Deslocamentos químicos e padrão de hidrogenação dos carbonos determinados através da análise comparativa entre os espectros de RMN de ^{13}C -BB e DEPT 135° de SA-5

C	CH	CH ₂	CH ₃	Fórmula molecular
180,21 (C=O)	126,02	39,48	29,19	
139,63	78,52 (C-O)	37,81	24,30	
48,44	56,22	33,97	21,79	
42,88	53,93	31,47	17,89	
40,36	48,44	29,07	17,82	
39,7	39,88	28,48	16,94	
37,67	39,79	25,30	16,06	
		24,01		
		19,18		
7 C	7 CH	9 CH₂	7 CH₃	C₃₀H₄₈O₃

De acordo com dados descritos e a posterior comparação com dados da literatura (RAO *et al.*, 2011) (Tabela 15, p. 68), foi possível sugerir para **SA-5** a estrutura do triterpeno pentacíclico de esqueleto ursano contendo uma insaturação entre os carbonos 12 e 13, denominado de ácido ursólico (Fig. 10).

Figura 10 - Estrutura química de SA-5

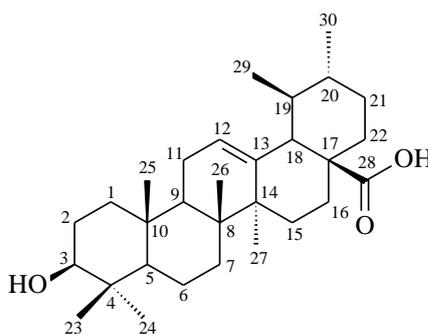


Tabela 15 - Dados de RMN de ^{13}C -BB (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de SA-5 comparados com dados descritos na literatura (RAO *et al.*, 2011) para ácido ursólico

C	SA-5	Ácido ursólico
	δ_c	[125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$] δ_c
1	39,48	39,76
2	28,48	28,60
3	78,52	78,78
4	39,79	40,64
5	56,22	56,49
6	19,18	19,41
7	33,97	34,22
8	40,36	39,94
9	48,44	48,68
10	37,67	37,92
11	24,01	24,26
12	126,02	126,31
13	139,63	139,84
14	42,88	43,14
15	29,07	28,60
16	25,30	25,53
17	48,44	49,24
18	53,93	54,19
19	39,88	40,12
20	39,79	40,02
21	31,47	31,70
22	37,81	38,03
23	29,19	29,40
24	16,94	16,27
25	16,06	17,10
26	17,82	18,08
27	24,30	24,52
28	180,21	180,44
29	17,89	18,08
30	21,79	21,98

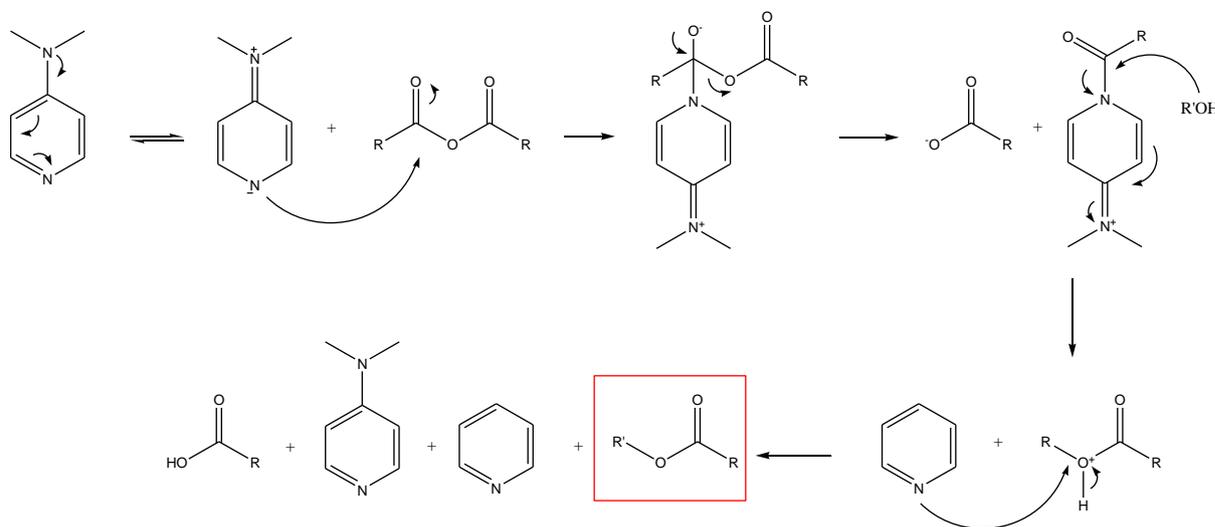
4.3 Reações de modificação estrutural

Os derivados foram obtidos através de reações de acilação utilizando diferentes anidridos e ácidos, reação de oxidação, formilação e substituição nucleofílica do grupamento acila.

4.3.1 Reação de acilação utilizando anidrido

Para as reações de acilação do ácido ursólico (**SA-5**), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1**), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2**) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**) com anidridos de ácidos carboxílicos foi utilizada a metodologia descrita nos itens 5.6.1 (p. 157), 5.6.5 (p. 162), 5.7.1.1 (p. 169), 5.7.2.1 (p. 181) e 5.7.3.1 (p. 193), respectivamente, e segue a relatada por WU *et al.* (2014) e BARROS, *et al.* (2011), com algumas modificações. Foram empregados anidrido acético, benzoico, maleico e succínico, das quais o mecanismo geral é descrito na Figura 11.

Figura 11 - Mecanismo geral da reação de acilação com anidridos

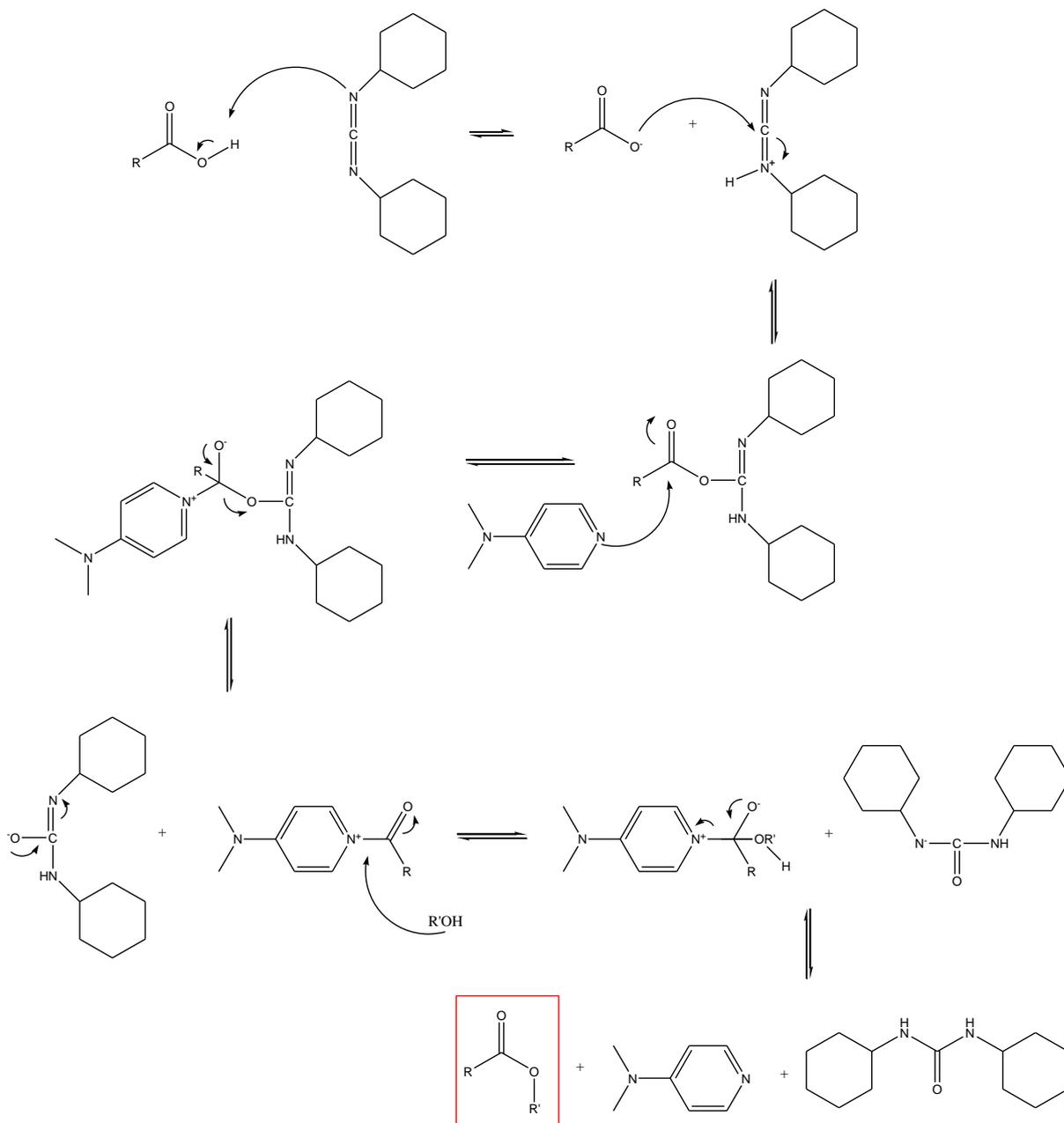


O DMAP (4-*N,N*-dimetilamino piridina), é mais nucleofílico que o álcool ou fenol, então o DMAP ataca o carbono da carbonila do anidrido, formando assim um intermediário tetraédrico, tornando a carbonila mais reativo. Esse aumento de eletrofilicidade causada pela adição de um bom nucleófilo é chamada de catálise nucleofílica (CAREY; SUNDBERG, 2007).

4.3.2 Reação de acilação utilizando ácidos carboxílicos

Para as reações de acilação do ácido ursólico (**SA-5**), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1**), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2**) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**), com ácidos carboxílicos dicicloexilcarbodiimida (DCC) e 4-*N,N*-dimetilamino piridina, foi utilizada a metodologia descrita nos itens **5.6.6** (p. 164), **5.7.1.2** (p. 172), **5.7.2.2** (p. 184) e **5.7.3.2** (p. 196), respectivamente, e segue a relatada por NARENDER *et al.* (2009), com algumas modificações. Foram empregados os ácidos 4-clorobenzoico, 4-bromobenzoico, 4-fluorobenzoico, 4-metoxibenzoico, 4-metilbenzoico, 4-nitrobenzoico, (*E*)-3-fenil-2-propenoico, 2-(4-(2-metilpropil)fenil) propanoico, das quais o mecanismo geral é descrito na Figura 12 (p. 71).

Figura 12 - Mecanismo geral da reação de acilação com ácido

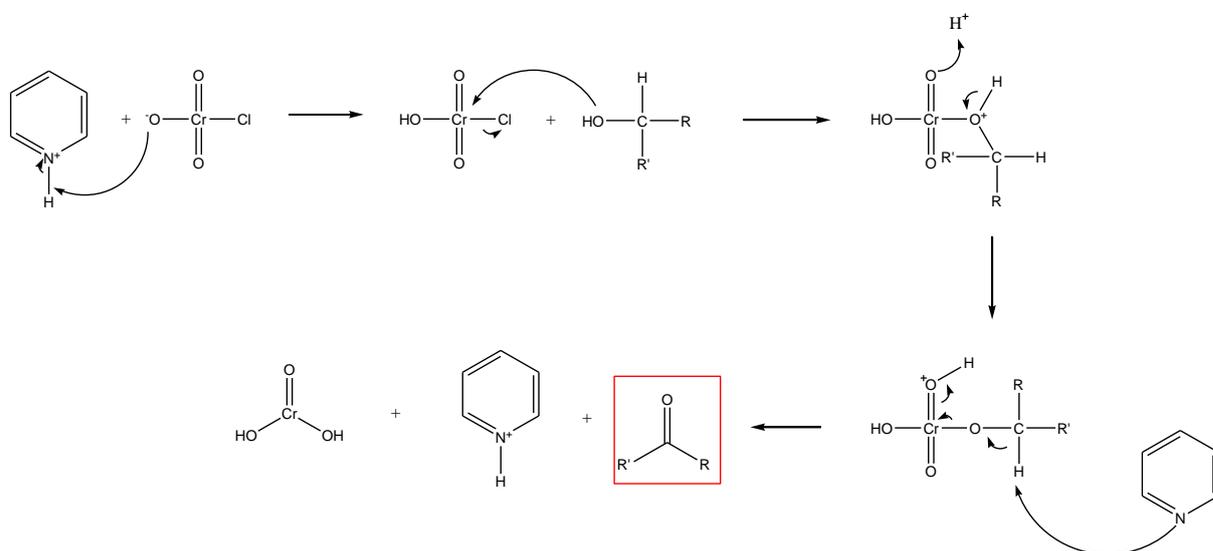


O DCC (dicio-hexilcarbodiimida) e o ácido carboxílico são capazes de formar um intermediário *O*-acilado derivado da ureia, que apresenta reatividade semelhante ao anidrido de ácido carboxílico correspondente, em seguida ocorre um ataque nucleofílico do grupo OH do álcool na carbonila do ácido carboxílico ativado para formar a diciohexil-ureia estável (DHU) e o éster. O DMAP atua como um nucleófilo mais forte do que o álcool, reagindo primeiro com o derivado da uréia *O*-acilado, levando a formação de uma amida reativa. Este intermediário reage rapidamente com alcoóis (NEISES; STEGLICH, 1978).

4.3.3 Reação de oxidação

Para as reações de oxidação do ácido ursólico (**SA-5**), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1**), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2**) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**) foi empregada a metodologia descrita nos itens 5.6.2 (p. 158), 5.7.1.3 (p. 179), 5.7.2.3 (p. 191) e 5.7.3.3 (p. 203), respectivamente, e segue a relatada por KASHIWADA, *et al.* (2000), com algumas modificações, empregando PCC. O mecanismo geral da reação está descrito na Figura 13.

Figura 13 - Mecanismo geral da reação de oxidação



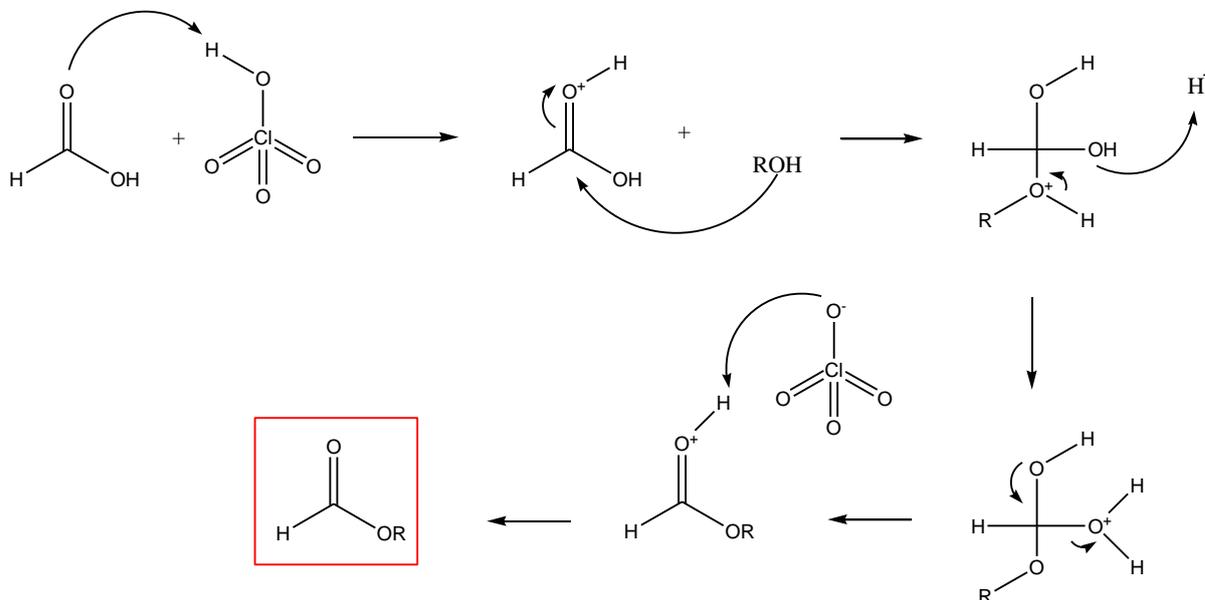
O PCC (clorocromato de piridínio) é formado a partir da reação entre a piridina, o trióxido de cromo e o ácido clorídrico. Alcoóis secundários são oxidados apenas uma vez para formar uma cetona, que é estável sob condições de oxidação. Assim, um álcool secundário pode ser oxidado, quer com ácido crômico ou com PCC (KLEIN, 2016).

4.3.4 Reação de formilação

Para as reações de formilação do ácido ursólico (**SA-5**), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1**), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2**) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**) foi utilizada a metodologia descrita nos itens 5.6.3 (p. 159), 5.7.1.4 (p. 180), 5.7.2.4 (p. 192) e 5.7.3.4 (p. 204), respectivamente, e segue a relatada por

LEMOS e MCCHESENEY (1990), com algumas modificações, empregando ácido fórmico e ácido perclórico. O mecanismo geral da reação está descrito na Figura 14.

Figura 14 - Mecanismo geral da reação de formilação

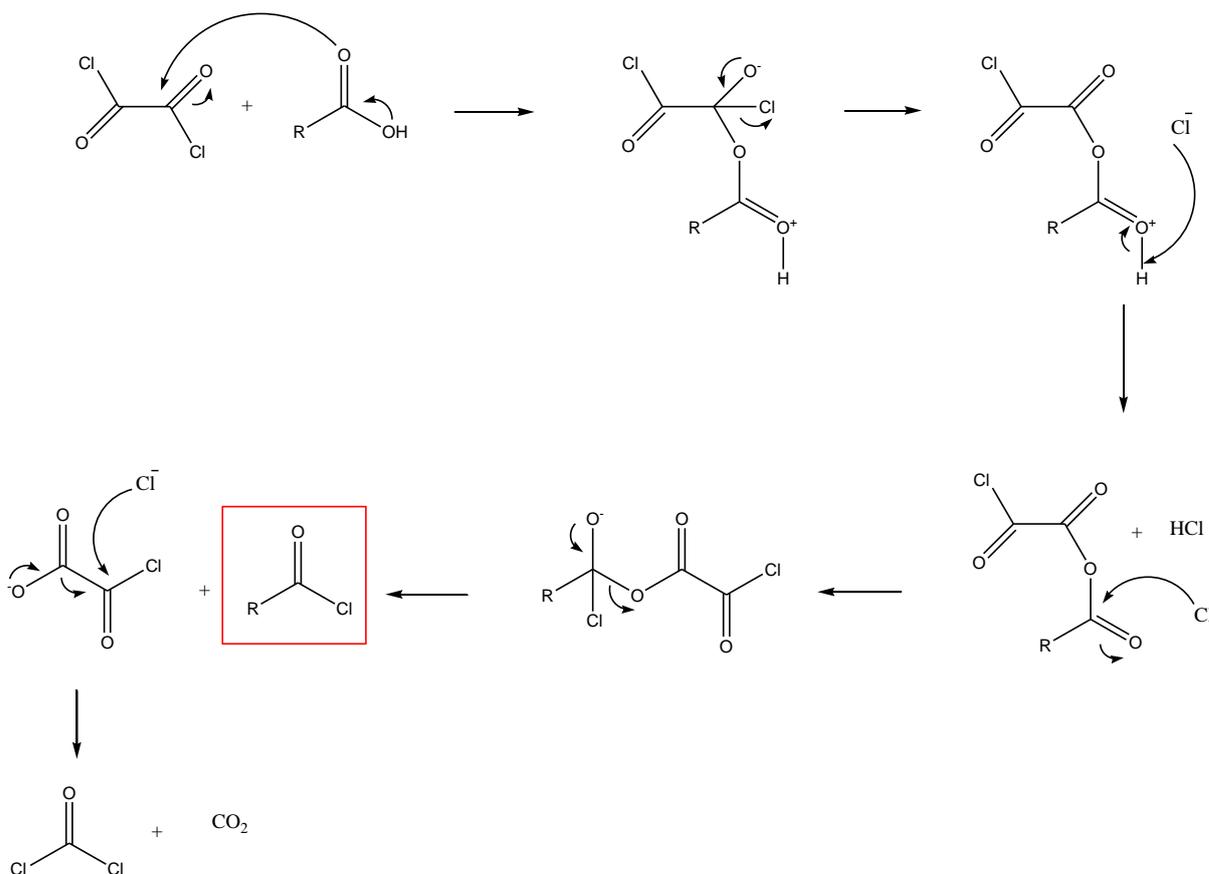


A primeira parte do mecanismo, realizada em duas etapas, converte o grupo OH em um grupo de saída melhor. Primeiro, o oxigênio da ligação C=O do ácido fórmico retira o próton do ácido perclórico, tornando a carbonila mais eletrofílica, então, a mesma sofre um ataque nucleofílico do grupo OH do álcool, formando um intermediário tetraédrico e, finalmente, ocorre uma transferência de prótons seguida pela perda de um grupo de saída.

4.3.5 Reação de substituição nucleofílica no grupamento acila

Para as reações de substituição nucleofílica ao grupamento acila do ácido ursólico (SA-5), foi utilizada a metodologia descrita no item 5.6.4 (p. 161), e segue a relatada por WU *et al.* (2014), com algumas modificações, empregando cloreto de oxalila. O mecanismo geral da reação está descrito na Figura 15 (p. 74).

Figura 15 - Mecanismo geral da reação de substituição nucleofílica no grupamento acila



A primeira parte do mecanismo, realizada em duas etapas, converte o grupo OH em um grupo de saída melhor. Primeiro, a ligação C=O é atacada por um nucleófilo, em seguida, ela é novamente formada liberando o íon cloreto (Cl^-) e, finalmente, uma transferência de próton é usada para remover a carga. A parte 2 do mecanismo é uma substituição nucleofílica acílica típica, que é realizada em duas etapas: ataque nucleofílico seguido pela perda de um grupo de saída, neste caso, o grupo de saída degrada posteriormente formando CO_2 gasoso (KLEIN, 2016).

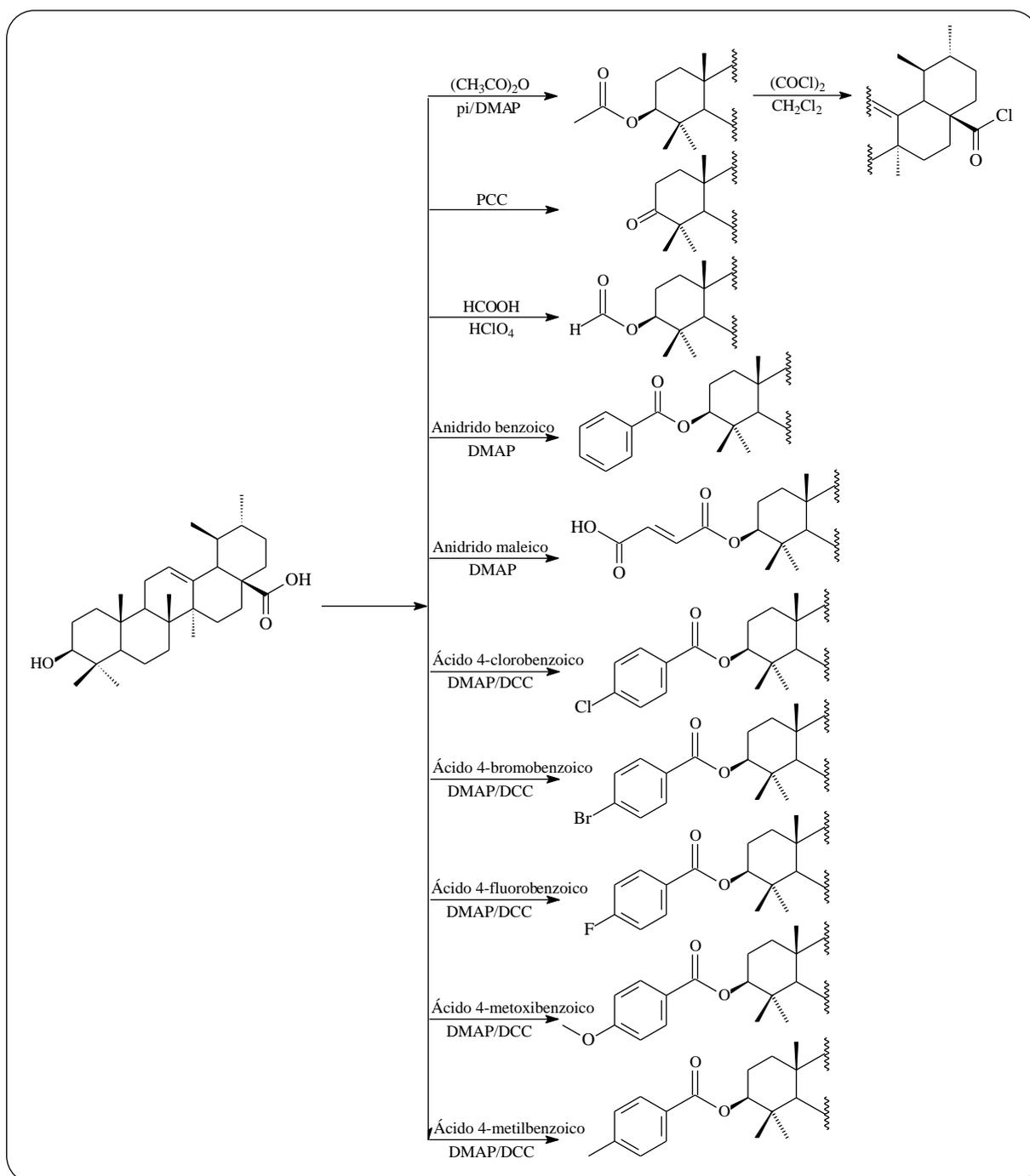
4.4 Derivados do ácido ursólico

4.4.1 Caracterização estrutural dos derivados do ácido ursólico (SA-5)

Foram obtidos onze derivados de **SA-5**, com o objetivo de avaliar suas atividades biológicas, bem como a obtenção de dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C como fonte de consulta. A partir da observação da estrutura do ácido ursólico, as reações

foram programadas para modificações envolvendo o carbono oxigenado C-3 e o carbono da carboxila C-24. Dentre as reações programadas, optou-se pela acetilação, oxidação, formilação, acilação com diferentes anidridos e ácidos carboxílicos e substituição nucleofílica no grupamento acila (Fig. 16).

Figura 16 - Esquema reacional de obtenção dos derivados do ácido ursólico (SA-5)



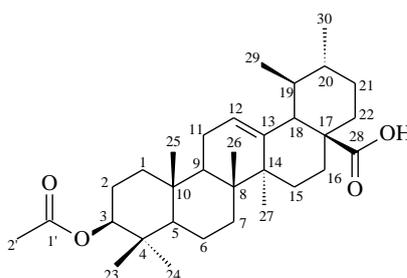
4.4.1.1 Ácido 3 β -acetoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5a)

A reação de acetilação foi realizada com a mistura de anidrido acético/piridina, conforme descrito no item 5.6.1 (p. 157). O composto se apresentou como um sólido branco amorfo (40 mg, 75% de rendimento), solúvel em CHCl₃, com ponto de fusão na faixa de 175,3 - 178,1°C. O referido composto que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **SA-5a** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **SA-5a** (Fig. 17) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 1A, Fig. 129, p. 245) onde observou-se o desaparecimento da banda de deformação de OH livre em 3215 cm⁻¹ e o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1741 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 1A, Fig. 130, p. 245) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,48 (dd, $J = 10,1$ e $5,6$ Hz, 1H, H-3) atribuído a H-3 no **ácido ursólico (SA-5)**, para δ_H 4,50 (t, $J = 7,6$ Hz 1H, H-3) em **SA-5a**, devido à desproteção induzida pelo efeito anisotrópico da carbonila e o aparecimento de um singlete intenso em δ_H 2,05 (s, 3H, AcO) referente aos hidrogênios ligados ao carbono metílico do grupo acetila. A formação do produto também foi confirmada a partir dos dados obtidos do espectro RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 1A, Fig. 132, p. 246) no qual a presença dos sinais em δ_C 171,25 e δ_C 21,39 foram atribuídos, respectivamente, aos carbonos carbonílico e metílico do grupo acetila.

A análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 45 (Anexo 1A, p. 249) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (LEE *et al.*, 2017), permitiram identificar o produto denominado de **SA-5a**, como ácido 3 β -acetoxi-urs-12-en-28-oico, cuja estrutura está mostrada na Figura 17.

Figura 17 - Estrutura química do ácido 3 β -acetoxi-urs-12-en-28-oico



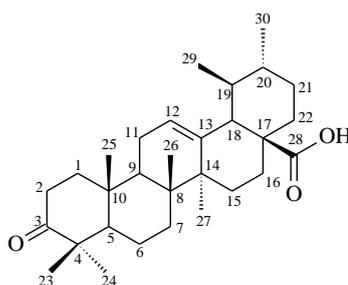
4.4.1.2 Ácido 3-oxo-urs-12-en-28-oico (SA-5b)

Na reação de oxidação utilizou-se clorocromato de piridínio (PCC) dissolvido em Acetona/ CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.6.2 (p. 158). O produto da oxidação se apresentou como sólido branco cristalino (22,4 mg, 45% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com ponto de fusão na faixa de 170,3 - 171,1°C. O referido composto que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **SA-5b** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 1B, Fig. 136, p. 250) obtido para **SA-5b** (Fig. 18) apresentou banda de deformação axial de C=O de cetona em 1778 cm^{-1} . Através da comparação deste espectro com o espectro de IV de **ácido ursólico (SA-5)**, pôde-se verificar o desaparecimento de uma banda larga na região de hidroxila em 3215 cm^{-1} . A análise dos espectros de RMN de ^1H [500 MHz, CDCl_3] (Anexo 1B, Fig. 137, p. 250) e de RMN de ^{13}C -BB [125 MHz, CDCl_3] (Anexo 1B, Fig. 138, p. 251) possibilitou a confirmação da oxidação da hidroxila em C-3 a partir do desaparecimento do sinal referente a δ_{H} 3,48 (dd, $J = 10,1$ e $5,6$ Hz, 1H, H-3) presente no espectro de **ácido ursólico (SA-5)** e surgimento do sinal em δ_{C} 217,87 referente ao carbono carbonílico da cetona. Os demais sinais apresentaram valores de deslocamento químico semelhante aos relatados por GNOATTO *et al.* (2008) para a mesma substância.

A análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 46 (Anexo 1B, p. 253) e a comparação com dados espectrais descritos na literatura (GNOATTO *et al.*, 2008), permitiram identificar o produto oxidado denominado de **SA-5b**, como ácido 3-oxo-urs-12-en-28-oico, cuja estrutura está mostrada na Figura 18.

Figura 18 - Estrutura química do ácido 3-oxo-urs-12-en-28-oico



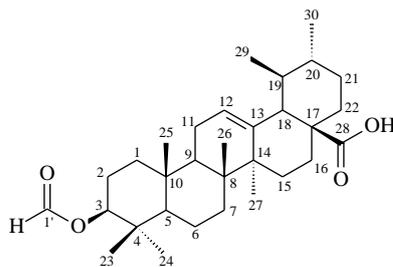
4.4.1.3 Ácido 3 β -formiloxi-urs-12-en-28-oico (SA-5c)

A reação de formilação foi realizada usando como reagente uma mistura de HCO₂H/HClO₄, conforme descrito no item 5.6.3 (p. 159). O composto obtido se apresentou como sólido branco amorfo (34,5 mg, 65% de rendimento), solúvel em CHCl₃, com ponto de fusão na faixa de 117,3 - 119,4°C. O referido composto que através de análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **SA-5c** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **SA-5c** (Fig. 19) foi confirmada pela análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 1C, Fig. 141, p. 254), no qual pode-se observar o desaparecimento da banda de deformação de OH livre em 3215 cm⁻¹ e o aparecimento das bandas de deformação axial de C=O em 1718 cm⁻¹ e C_{sp3}-O entre 1242 e 1176 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [500 MHz, CDCl₃] (Anexo 1C, Fig. 142, p. 254) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,48 (dd, $J = 10,1$ e $5,6$ Hz, 1H, H-3), atribuídos a H-3 no **ácido ursólico (SA-5)**, para δ_H 4,62 (t, $J = 6,5$ Hz 1H, H-3) em **SA-5c**, devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de um singlete intenso em δ_H 8,12 (s, 1H, HC=O) referente ao hidrogênio ligado ao carbono do grupo formiato. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [125 MHz, CDCl₃] (Anexo 1C, Fig. 143, p. 255) no qual a presença do sinal em δ_C 161,32 foi atribuído ao carbono carbonílico do grupo formiato.

A análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 47 (Anexo 1C, p. 256) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (TKACHEV *et al.*, 1994), permitiram identificar o produto formilado denominado de **SA-5c** como ácido 3 β -formiloxi-urs-12-en-28-oico, cuja estrutura está mostrada na Figura 19.

Figura 19 - Estrutura química do ácido 3 β -formiloxi-urs-12-en-28-oico



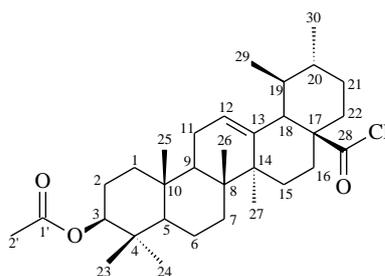
4.4.1.4 Cloreto 3 β -acetoxi-urs-12-en-28-oila (**SA-5d**)

O tratamento de **SA-5a** com cloreto de oxalila em CH₂Cl₂ anidro conforme descrito no item 5.6.4 (p. 161), conduziu à formação do cloreto de acila **SA-5d**. A reação foi realizada de acordo com a metodologia descrita por WU *et al.* (2014), na qual o cloreto de oxalila atua como doador de cloreto. O composto obtido se apresentou como sólido branco amorfo (44,8 mg, 79,1% de rendimento), solúvel em CHCl₃. O referido composto que através de análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **SA-5d** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **SA-5d** (Fig. 20) foi confirmada pela análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 1D, Fig. 145, p. 257) onde pode-se observar o aparecimento das bandas de deformação axial de C=O em 1801 cm⁻¹ e de C_{sp2}-Cl em 757 cm⁻¹ característico de cloreto de ácido. A análise dos espectros de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 1D, Fig. 146, p. 257) e de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 1D, Fig. 147, p. 258) possibilitou a confirmação da formação do cloreto de acila pela diferença no deslocamento do sinal do C-17 de δ_C 48,18 no **SA-5a** para δ_C 59,06 no **SA-5d**. Essa mudança no deslocamento químico ocorre pelo fato da carbonila do cloreto de acila deixar o carbono 17 mais desprotegido que a carbonila do ácido carboxílico. Também ocorreu uma mudança no sinal do C-28 de δ_C 184,15 no **SA-5a** para δ_C 179,57 no **SA-5d**, o carbono da carbonila fica mais protegido pela diferença de eletronegatividade que existe entre o átomo de oxigênio e o cloro, além do fato de que no ácido carboxílico ocorre a formação de ligação de hidrogênio.

A análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 48 (Anexo 1D, p. 260) permitiram identificar o produto denominado de **SA-5d** como cloreto 3 β -acetoxi-urs-12-en-28-oila, cuja estrutura está mostrada na Figura 20.

Figura 20 - Estrutura química do cloreto 3 β -acetoxi-urs-12-en-28-oila



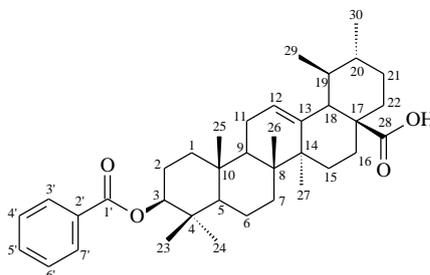
4.4.1.5 Ácido 3 β -benzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5e)

A reação de acilação foi realizada com anidrido benzoico e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.6.5 (p. 162). O composto se apresentou como um sólido branco amorfo (13,9 mg, 45% de rendimento), solúvel em CHCl₃, com ponto de fusão na faixa de 195,3 - 196,4°C. O referido composto que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **SA-5e** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **SA-5e** (Fig. 21) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 1E, Fig. 151, p. 261) onde se observou o desaparecimento da banda de deformação de OH livre em 3215 cm⁻¹ e o aparecimento das bandas de deformação axial de C=O de éster em 1720 cm⁻¹ e de C=C de compostos aromáticos em 1450 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [500 MHz, CDCl₃] (Anexo 1E, Fig. 152, p. 261) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,48 (dd, $J = 10,1$ e 5,6 Hz, 1H, H-3), atribuído a H-3 no **ácido ursólico (SA-5)**, para δ_H 4,69 (dd, $J = 11,9$ e 5,8 Hz, 1H, H-3) em **SA-5e**, devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de sinais em δ_H 7,44 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-4' e H-6'), 7,56 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-5') e 8,05 (dt, $J = 8,2$ Hz, 2H, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos.

A análise dos dados de IV e RMN de ¹H e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (SILVA *et al.*, 2013), permitiram identificar o produto denominado de **SA-5e** como ácido 3 β -benzoxi-urs-12-en-28-oico, cuja estrutura está mostrada na Figura 21.

Figura 21 - Estrutura química do ácido 3 β -benzoxi-urs-12-en-28-oico



4.4.1.6 Ácido 3 β -maleinoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5f)

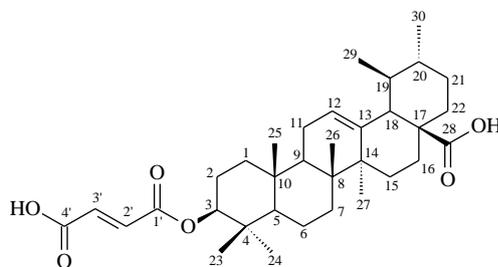
A reação de acilação foi realizada com anidrido maleico e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.6.5 (p. 162). O composto se apresentou como um sólido branco amorfo (12,3 mg, 40% de rendimento), solúvel em CHCl₃, com ponto de fusão na faixa de

185,3 - 188,7°C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **SA-5f** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **SA-5f** (Fig. 22) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 1F, Fig. 155, p. 263) onde observou o desaparecimento da banda de deformação de OH livre em 3215 cm^{-1} e o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1693 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [500 MHz, CDCl_3] (Anexo 1F, Fig. 156, p. 263) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,48 (dd, $J = 10,1$ e $5,6$ Hz, 1H, H-3), atribuído a H-3 no **ácido ursólico (SA-5)**, para δ_{H} 4,68 (t, 1H, H-3) em **SA-5f**, devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de dois dubletos na região de hidrogênio ligado a carbono olefínico δ_{H} 6,35 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H, H-2') e 6,45 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H, H-3'), confirmando a presença dos hidrogênios ligados aos carbonos olefínicos em configuração *trans*.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H , permitiram identificar o produto denominado de **SA-5f** como ácido 3 β -maleinox-urs-12-en-28-oico, cuja estrutura está mostrada na Figura 22.

Figura 22 - Estrutura química do ácido 3 β -maleinox-urs-12-en-28-oico



4.4.1.7 Ácido 3 β -4-clorobenzoxi-urs-12-en-28-oico (**SA-5g**)

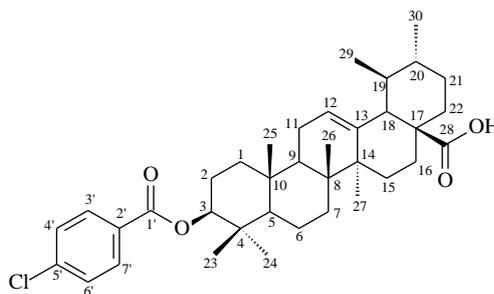
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-clorobenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.6.6 (p. 164). O composto se apresentou como um sólido branco amorfo (21,5 mg, 55% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com ponto de fusão na faixa de 155,3 - 157,4 °C. O referido composto por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **SA-5g** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **SA-5g** (Fig. 23) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 1G, Fig. 158, p. 265) onde

observou-se o aparecimento das bandas de deformação axial de C=O de éster em 1720 cm^{-1} , e de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1462 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $C_{sp^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 846 cm^{-1} e uma banda em 1118 cm^{-1} , associada à deformação axial da ligação $C_{sp^2}\text{-Cl}$ conjugada. No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 1G, Fig. 159, p. 265) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,48 (dd, $J = 10,1$ e $5,6$ Hz, 1H, H-3), atribuído a H-3 no **ácido ursólico (SA-5)**, para δ_{H} 4,74 (m, 1H, H-3) em **SA-5g**, devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais na região de aromáticos em δ_{H} 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-4' e H-6') e 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 1G, Fig. 160, p. 266) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 139,40 (C-2'); δ_{C} 131,15 (C-3' e C-7'); δ_{C} 128,90 (C-4' e C-6') e em δ_{C} 129,66 (C-5') referente ao carbono ligado ao cloro, e o aparecimento do sinal em δ_{C} 165,67 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 49 (Anexo 1G, p. 267) permitiram identificar o produto denominado de **SA-5g** como ácido 3 β -4-clorobenzoxi-urs-12-en-28-oico, cuja estrutura está mostrada na Figura 23.

Figura 23 - Estrutura química do ácido 3 β -4-clorobenzoxi-urs-12-en-28-oico



4.4.1.8 Ácido 3 β -4-bromobenzoxi-urs-12-en-28-oico (**SA-5h**)

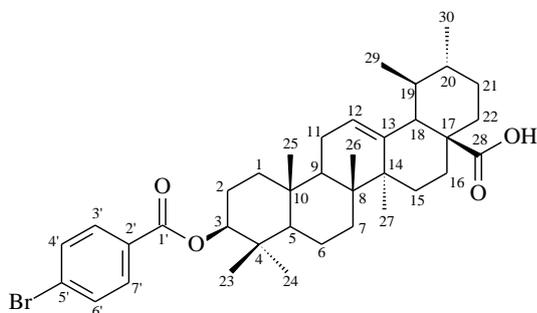
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-bromobenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.6.6 (p. 164). O composto se apresentou como um sólido branco amorfo (21,1 mg, 50% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com ponto de fusão na faixa de $159,3 - 161,4\text{ }^\circ\text{C}$. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma

mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **SA-5h** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **SA-5h** (Fig. 24) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 1H, Fig. 162, p. 268) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1720 cm^{-1} e de duas bandas de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1591 e 1458 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $C_{sp^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 846 cm^{-1} e uma banda em 1012 cm^{-1} , associada à presença de deformação axial da ligação $C_{sp^2}\text{-Br}$ conjugada. No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 1H, Fig. 163, p. 268) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,48 (dd, $J = 10,1$ e $5,6$ Hz, 1H, H-3), atribuído a H-3 no **ácido ursólico (SA-5)**, para δ_{H} 4,74 (m, 1H, H-3) em **SA-5h**, devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de sinais em δ_{H} 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4' e H-6') e 7,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3' e H-7') referente aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 1H, Fig. 164, p. 269) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 130,16 (C-2'); δ_{C} 131,90 (C-3' e C-7'); δ_{C} 131,30 (C-4' e C-6') e em δ_{C} 128,04 (C-5') referente ao carbono ligado ao bromo, e o aparecimento do sinal em δ_{C} 165,94 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 50 (Anexo 1H, p. 270) permitiram identificar o produto denominado de **SA-5h** como ácido 3 β -4-bromobenzoxi-urs-12-en-28-oico, cuja estrutura está mostrada na Figura 24.

Figura 24 - Estrutura química do ácido 3 β -4-bromobenzoxi-urs-12-en-28-oico

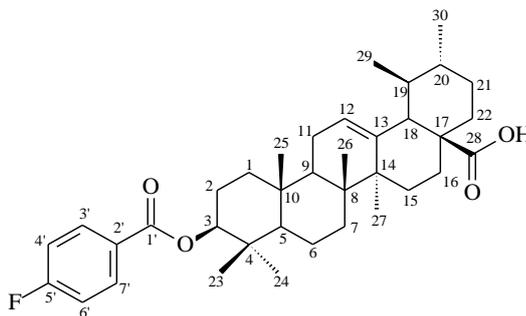


4.4.1.9 Ácido 3 β -4-fluorobenzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5i)

A reação de acilação foi realizada com ácido 4-fluorobenzoico, DCC e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.6.6 (p. 164). O composto se apresentou como um sólido branco amorfo (22,8 mg, 60% de rendimento), solúvel em CHCl₃, com ponto de fusão na faixa de 160,1 - 161,8 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **SA-5i** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **SA-5i** (Fig. 25, p. 85) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 1I, Fig. 166, p. 271) onde observou o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1720 cm⁻¹ e de duas bandas de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1591 e 1458 cm⁻¹. Também foram observadas absorções de deformação angular de C_{sp2}-H de compostos aromáticos *p*-substituído em 846 cm⁻¹ e uma banda em 1116 cm⁻¹, associada à presença de deformação axial da ligação C_{sp2}-F conjugada. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 1I, Fig. 167, p. 271) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,48 (dd, $J = 10,1$ e 5,6 Hz, 1H, H-3), atribuído a H-3 no **ácido ursólico (SA-5)**, para δ_H 4,73 (m, 1H, H-3) em **SA-5i** devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de sinais na região de aromáticos em δ_H 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-4' e H-6') e 8,06 (dd, $J = 5,5$ e 8,6 Hz, 2H, H-3' e H-7') referente aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 1I, Fig. 168, p. 272) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_C 127,46 (d, $J = 2,6$ Hz, C-2'); δ_C 132,24 (d, $J = 9,2$ Hz, C-3' e C-7'); δ_C 115,66 (d, $J = 21,8$ Hz, C-4' e C-6') e em δ_C 165,97 (d, $J = 255,5$ Hz, C-5') referente ao carbono ligado ao flúor, e o aparecimento do sinal em δ_C 165,58 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico. Quando o composto orgânico apresentar um átomo de flúor ligado a um átomo de carbono-13, será observado um acoplamento heteronuclear ¹³C-¹⁹F mesmo quando o desacoplamento de prótons estiver ligado (prótons, mas não núcleos de flúor, são desacoplados). A regra do n+1 pode ser usada para determinar a aparência do padrão (PAVIA *et al.*, 2010).

A análise dos dados de IV e RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 51 (Anexo 1I, p. 273) permitiram identificar o produto denominado de **SA-5i** como ácido 3 β -4-fluorobenzoxi-urs-12-en-28-oico, cuja estrutura está mostrada na Figura 25 (p. 85).

Figura 25 - Estrutura química do ácido 3 β -4-fluorobenzoxi-urs-12-en-28-oico

4.4.1.10 Ácido 3 β -4-metoxibenzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5j)

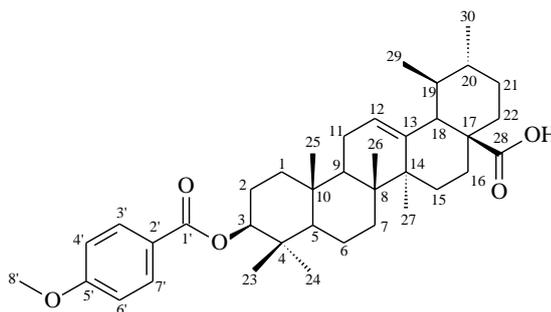
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-metoxibenzoico, DCC e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.6.6 (p. 164). O composto se apresentou como um sólido branco amorfo (18,8 mg, 48% de rendimento), solúvel em CHCl₃, com ponto de fusão na faixa de 175,6 - 177,4 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **SA-5j** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **SA-5j** (Fig. 26, p. 86) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 1J, Fig. 170, p. 274) onde observou o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1708 cm⁻¹ e de duas bandas de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1512 e 1460 cm⁻¹. Também foram observadas absorções de deformação angular de C_{sp2}-H de compostos aromáticos *p*-substituído em 844 cm⁻¹ e duas bandas em 1278 e 1031 cm⁻¹, associada à deformação axial da ligação C_{sp2}-O-C. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 1J, Fig. 171, p. 274) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,48 (dd, $J = 10,1$ e 5,6 Hz, 1H, H-3), atribuído a H-3 no **ácido ursólico (SA-5)**, para δ_H 4,73 (m, 1H, H-3) em **SA-5j** devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de sinais em δ_H 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-4' e H-6') e 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-3' e H-7') referente aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos e o sinal em δ_H 3,87 (s, 3H, H-8') referente aos hidrogênios ligado ao carbono sp³ oxigenado. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 1J, Fig. 172, p. 275) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_C 123,71 (C-2'); δ_C 131,75 (C-3' e C-7'); δ_C 113,80 (C-4' e C-6') e em δ_C 163,45 (C-5'), e o aparecimento dos sinais em δ_C 166,32 (C-1') e δ_C 55,65 (C-8') que foram atribuídos,

respectivamente, ao carbono carbonílico e ao carbono metoxílico ligado ao C-5' do anel aromático.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 52 (Anexo 1J, p. 276) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (FU *et al.*, 2015), permitiram identificar o produto denominado de **SA-5j** como ácido 3 β -4-metoxibenzoxi-urs-12-en-28-oico, cuja estrutura está mostrada na Figura 26.

Figura 26 - Estrutura química do ácido 3 β -4-metoxibenzoxi-urs-12-en-28-oico



4.4.1.11 Ácido 3 β -4-metilbenzoxi-urs-12-en-28-oico (**SA-5k**)

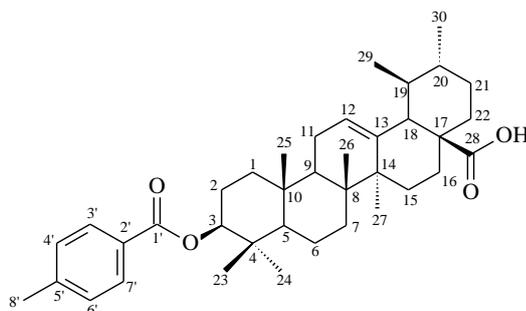
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-metilbenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.6.6 (p. 164). O composto se apresentou como um sólido branco amorfo (18,8 mg, 50% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com ponto de fusão na faixa de 165,3 - 167,4 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **SA-5k** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **SA-5k** (Fig. 27, p. 87) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 1K, Fig. 174, p. 277) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1714 cm^{-1} e de uma banda de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1458 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 974 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 1K, Fig. 175, p. 277) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,48 (dd, $J = 10,1$ e $5,6$ Hz, 1H, H-3), atribuído a H-3 no **ácido ursólico (SA-5)**, para δ_{H} 4,73 (m, 1H, H-3) em **SA-5k** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_{H} 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4' e H-6') e 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-3' e H-7') referente aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos e o sinal em δ_{H} 2,41 (s, 3H, H-8') referente aos hidrogênios

ligados ao carbono metílico ligado ao anel aromático. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 1K, Fig. 176, p. 278) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 143,53 (C-2'); δ_{C} 129,80 (C-3' e C-7'); δ_{C} 129,24 (C-4' e C-6') e em δ_{C} 128,54 (C-5'), e o aparecimento dos sinais em δ_{C} 166,61 (C-1') e δ_{C} 21,84 (C-8') que foram atribuídos, respectivamente, ao carbono carbonílico e ao carbono metílico ligado ao C-5' do anel aromático.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 53 (Anexo 1K, p. 279) permitiram identificar o produto denominado de **SA-5k** como ácido 3 β -4-metilbenzoxi-urs-12-en-28-oico, cuja estrutura está mostrada na Figura 27.

Figura 27 - Estrutura química do ácido 3 β -4-metilbenzoxi-urs-12-en-28-oico



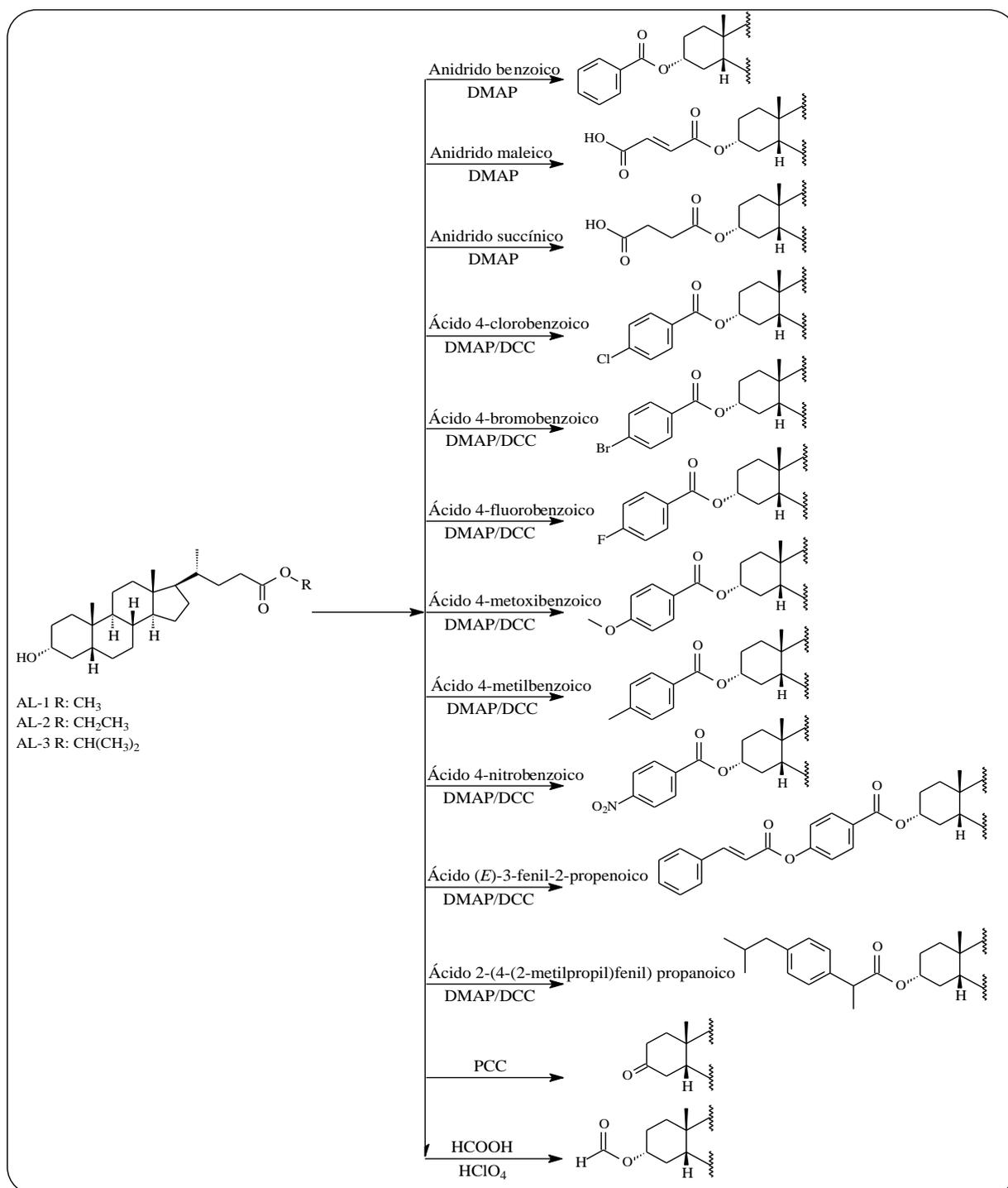
4.5 Derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3)

4.5.1 Caracterização estrutural dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3)

Foram obtidos treze derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1**), treze derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2**) e treze derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**) com o objetivo de avaliar suas atividades biológicas, bem como a obtenção de dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C como fonte de consulta. **AL-1**, **AL-2** e **AL-3** foram sintetizados durante a pesquisa de mestrado, realizado no período de 2011.1 – 2012.1, e sua identificação estrutural está registrada na dissertação de mestrado intitulada “Obtenção de derivados do ácido litocólico e suas atividades antimicrobianas”, apresentada e defendida em 2012. A partir das observações das estruturas

dos esteroides utilizados, as reações foram planejadas envolvendo modificações no carbono oxigenado C-3. Dentre as reações programadas (Fig. 28), optou-se pela oxidação, formilação, acilação com diferentes anidridos e ácidos carboxílicos.

Figura 28 - Esquema reacional de obtenção dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1**), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2**) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**)



4.5.1.1 Caracterização estrutural dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1**)

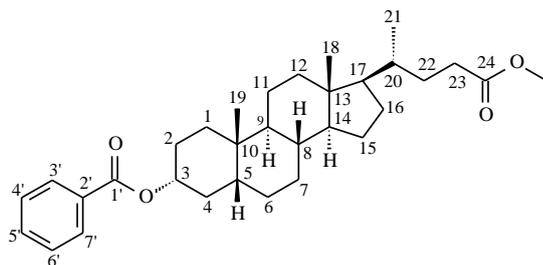
4.5.1.1.1 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1a**)

A reação de acilação foi realizada com anidrido benzoico e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.7.1.1 (p. 169). O composto se apresentou como um sólido resinoso incolor (42,5 mg, 66% de rendimento), solúvel em CHCl₃. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-1a** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-1a** (Fig. 29, p. 90) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 2A, Fig. 178, p. 280) onde observou o aparecimento das bandas de deformação axial de C=O de éster em 1714 cm⁻¹ e de C=C de compostos aromáticos em 1449 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 2A, Fig. 179, p. 280) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-1**, para δ_H 5,00 (m, 1H, H-3 β) em **AL-1a**, devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de sinais em δ_H 7,44 (td, $J = 7,2$ e 1,5 Hz, 3H, H-4' e H-6'); 7,55 (tt, $J = 7,2$ e 1,5 Hz, 3H, H-5') e 8,06 (dt, $J = 7,2$ e 1,2 Hz, 3H, H-3' e H-7') referente aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 2A, Fig. 180, p. 281) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_C 131,14 (C-2'); δ_C 129,68 (C-3' e C-7'); δ_C 128,40 (C-4' e C-6') e em δ_C 132,81 (C-5'), e o aparecimento do sinal em δ_C 166,29 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 54 (Anexo 1A, p. 282) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (TOGNOLINI, *et al.*, 2012), permitiram identificar o produto denominado de **AL-1a** como 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de metila, cuja estrutura está mostrada na Figura 29 (p. 90).

Figura 29 - Estrutura química de 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de metila



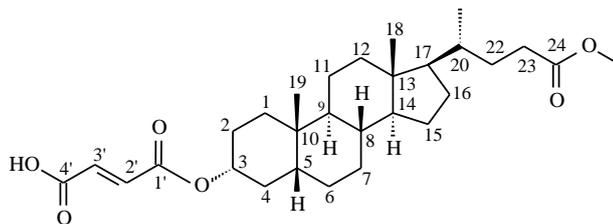
4.5.1.1.2 3 α -maleinoxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1b**)

A reação de acilação foi realizada com anidrido maleico e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.7.1.1 (p. 169). O composto se apresentou como um sólido amorfo branco (30,5 mg 48% de rendimento), solúvel em CHCl₃ e com ponto de fusão na faixa de 131,9 - 133,7 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-1b** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-1b** (Fig. 30, p. 91) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 2B, Fig. 182, p. 283) onde observou o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1637 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 2B, Fig. 183, p. 283) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-1**, para δ_H 4,91 (m, 1H, H-3 β) em **AL-1b**, devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de dois dubletos na região de hidrogênio ligado a carbono olefínico δ_H 6,34 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H, H-2') e 6,43 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H, H-3') confirmando a presença dos hidrogênios ligados aos carbonos olefínicos de configuração *trans*. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 2B, Fig. 185, p. 284) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos olefínicos em δ_C 136,28 (C-2') e δ_C 130,16 (C-3'), e o aparecimento do sinal em δ_C 164,81 (C-1') e δ_C 167,48 (C-4') que foram atribuídos aos carbonos carbonílicos.

A análise dos dados de IV e RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 55 (Anexo 2B, p. 286) permitiram identificar o produto denominado de **AL-1b** como 3 α -maleinoxi-5 β -colano-24-oato de metila, cuja estrutura está mostrada na Figura 30 (p. 91).

Figura 30 - Estrutura química de 3 α -maleinoxi-5 β -colano-24-oato de metila



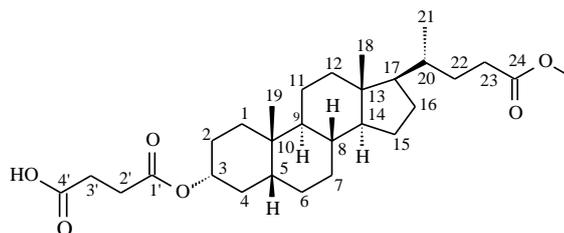
4.5.1.1.3 3 α -succinoxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1c**)

A reação de acilação foi realizada com anidrido succínico e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.7.1.1 (p. 169). O composto se apresentou como um sólido cristalino branco (33,6 mg, 53% de rendimento), solúvel em CHCl₃ e com ponto de fusão na faixa de 132,7 - 134,9 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-1c** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-1c** (Fig. 31, p. 92) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 2C, Fig. 187, p. 287) onde observou o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1707 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 2C, Fig. 188, p. 287) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-1**, para δ_H 4,76 (m, 1H, H-3 β) em **AL-1c**, devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de dois duplo dubletos na região de hidrogênio ligado a carbono metilênico em δ_H 2,58 (dd, $J = 8,2$ e $5,8$ Hz, 2H, H-2') e 2,68 (dd, $J = 12,1$ e $6,1$ Hz, 2H, H-3') confirmando a presença dos hidrogênios ligados aos carbonos metilênicos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 2C, Fig. 189, p. 288) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos sp² metilênicos em δ_C 29,48 (C-2') e δ_C 29,21 (C-3'), e o aparecimento do sinal em δ_C 171,87 (C-1') e δ_C 177,82 (C-4') que foram atribuídos aos carbonos carbonílicos.

A análise dos dados de IV e RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 56 (Anexo 2C, p. 290) permitiram identificar o produto denominado de **AL-1c** como 3 α -succinoxi-5 β -colano-24-oato de metila, cuja estrutura está mostrada na Figura 31 (p. 92).

Figura 31 - Estrutura química de 3 α -succinoxí-5 β -colano-24-oato de metila



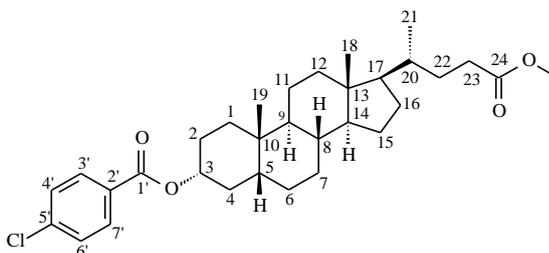
4.5.1.1.4 3 α -4-clorobenzoxí-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1d**)

A reação de acilação foi realizada com ácido 4-clorobenzoico, DCC e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.7.1.2 (p. 172). O composto se apresentou como um sólido branco amorfo (60,5 mg, 52% de rendimento), solúvel em CHCl₃, com ponto de fusão na faixa de 179,7 - 161,1 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-1d** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-1d** (Fig. 32, p. 93) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 2D, Fig. 192, p. 291) onde observou o aparecimento das bandas de deformação axial de C=O de éster em 1714 cm⁻¹, e de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1591 cm⁻¹. Também foram observadas absorções de deformação angular de C_{sp2}-H de compostos aromáticos *p*-substituído em 759 cm⁻¹ e uma banda em 1103 cm⁻¹, associada à presença de deformação axial da ligação C_{sp2}-Cl conjugada. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 2D, Fig. 193, p. 291) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-1**, para δ_H 4,95 (m, 1H, H-3 β) em **AL-1d**, devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_H 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-4' e H-6') e 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3' e H-7') referente aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 2D, Fig. 194, p. 292) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_C 129,60 (C-2'); δ_C 131,09 (C-3' e C-7'); δ_C 128,72 (C-4' e C-6') e em δ_C 139,24 (C-5') referente ao carbono ligado ao cloro, e o aparecimento do sinal em δ_C 165,34 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 57 (Anexo 2D, p. 293) permitiram identificar o produto denominado de **AL-1d** como 3 α -4-clorobenzoxí-5 β -colano-24-oato de metila, cuja estrutura está mostrada na Figura 32.

Figura 32 - Estrutura química de 3 α -4-clorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila



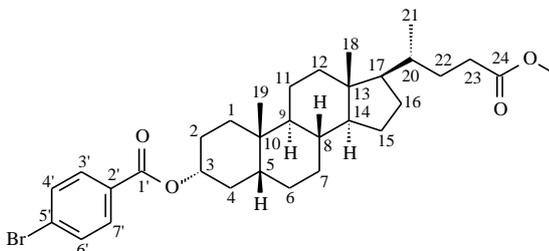
4.5.1.1.5 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1e**)

A reação de acilação foi realizada com ácido 4-bromobenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.1.2 (p. 172). O composto se apresentou como um sólido amorfo branco (65,6 mg, 52% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com ponto de fusão na faixa de 151,4 - 153,2 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-1e** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-1e** (Fig. 33, p. 94) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 2E, Fig. 196, p. 294) onde observou o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1716 cm^{-1} e de duas bandas de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1591 e 1452 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 758 cm^{-1} e uma banda em 1010 cm^{-1} , associada à presença de deformação axial da ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Br}$ conjugada. No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 2E, Fig. 197, p. 294) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-1**, para δ_{H} 4,99 (m, 1H, H-3 β) em **AL-1e**, devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de sinais em δ_{H} 7,57 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H, H-4' e H-6') e 7,91 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 2E, Fig. 199, p. 295) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 130,12 (C-2'); δ_{C} 131,80 (C-3' e C-7'); δ_{C} 131,32 (C-4' e C-6') e em δ_{C} 127,96 (C-5') referente ao carbono ligado ao bromo, e o aparecimento do sinal em δ_{C} 165,61 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 58 (Anexo 2E, p. 297) permitiram identificar o produto denominado de **AL-1e** como 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila, cuja estrutura está mostrada na Figura 33.

Figura 33 - Estrutura química de 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila



4.5.1.1.6 3 α -4-fluorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1f**)

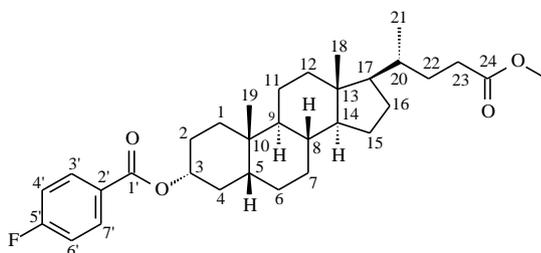
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-fluorobenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.1.2 (p. 172). O composto se apresentou como um sólido branco amorfo (59,8 mg, 53% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com ponto de fusão na faixa de 121,0 - 123,7 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-1f** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-1f** (Fig. 34, p. 95) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 2F, Fig. 201, p. 298) onde observou o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1714 cm^{-1} e de uma banda de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1450 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 765 cm^{-1} e uma banda em 1109 cm^{-1} , associada à presença de deformação axial da ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-F}$ conjugada. No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 2F, Fig. 202, p. 298) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-1**, para δ_{H} 4,96 (m, 1H, H-3 β) em **AL-1f** devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de sinais em δ_{H} 7,09 (tl, 2H, H-4' e H-6') e 8,05 (dtl, 2H, H-3' e H-7') referente aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 2F, Fig. 203, p. 299) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 127,43 (d, $J = 3,0\text{ Hz}$, C-2'); δ_{C} 132,25 (d, $J = 9,2\text{ Hz}$, CH-3' e CH-7'); δ_{C} 115,55 (d, $J = 21,8\text{ Hz}$, CH-4' e CH-6') e em δ_{C} 165,86 (d, $J = 251,8$

Hz, C-5') referente ao carbono ligado ao flúor, e o aparecimento do sinal em δ_C 165,37 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico. Quando o composto orgânico apresentar átomo de flúor ligado a um átomo de carbono-13, será observado um acoplamento heteronuclear ^{13}C - ^{19}F mesmo quando o desacoplamento de prótons estiver ligado (prótons, mas não núcleos de flúor, são desacoplados). A regra do n+1 pode ser usada para determinar a aparência do padrão (PAVIA *et al.*, 2010).

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 59 (Anexo 2F, p. 300) permitiram identificar o produto denominado de **AL-1f** como 3 α -4-fluorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila, cuja estrutura está mostrada na Figura 34.

Figura 34 - Estrutura química de 3 α -4-fluorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila



4.5.1.1.7 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1g**)

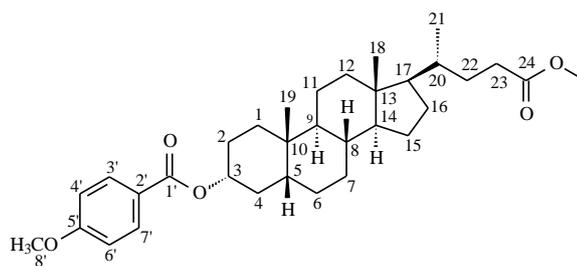
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-metoxibenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.1.2 (p. 172). O composto se apresentou como um sólido cristalino amarelo (65,8 mg, 57% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com ponto de fusão na faixa de 148,7 - 150,1 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-1g** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-1g** (Fig. 35, p. 96) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 2G, Fig. 205, p. 301) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1705 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 846 cm^{-1} e duas bandas em 1251 e 1101 cm^{-1} , associada à presença de deformação axial da ligação $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-O-C}$ conjugada. No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 2G, Fig. 206, p. 301) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-1**, para δ_{H} 4,94 (m, 1H, H-3 β) em **AL-1g** devido à

desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de sinais em δ_H 6,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-4' e H-6') e 7,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos e o sinal em δ_H 3,85 (s, 3H, H-8') referente aos hidrogênios ligado ao carbono sp^3 oxigenado. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Anexo 2G, Fig. 208, p. 302) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_C 123,60 (C-2'); δ_C 131,72 (C-3' e C-7'); δ_C 113,68 (C-4' e C-6') e em δ_C 163,37 (C-5'), e o aparecimento dos sinais em δ_C 166,13 (C-1') e δ_C 55,59 (C-8') que foram atribuídos, respectivamente, ao carbono carbonílico e ao carbono sp^3 oxigenado ligado ao C-5' do anel aromático.

A análise dos dados de IV e RMN de 1H e ^{13}C dispostos na Tabela 60 (Anexo 2G, p. 304) permitiram identificar o produto denominado de **AL-1g** como 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila, cuja estrutura está mostrada na Figura 35.

Figura 35 - Estrutura química de 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila



4.5.1.1.8 3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1h**)

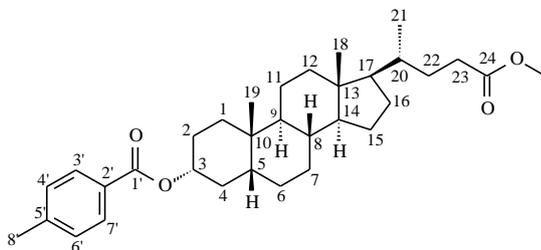
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-metilbenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.1.2 (p. 172). O composto se apresentou como um sólido cristalino branco (73,8 mg, 66% de rendimento), solúvel em $CHCl_3$, com ponto de fusão na faixa de 148,1 - 150,7 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-1h** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-1h** (Fig. 36, p. 97) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 2H, Fig. 210, p. 305) onde observou o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1710 cm^{-1} e de uma banda de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1450 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de C_{sp^2} -H de compostos

aromáticos *p*-substituído em 754 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 2H, Fig. 211, p. 305) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-1**, para δ_{H} 4,96 (m, 1H, H-3 β) em **AL-1h** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_{H} 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4' e H-6') e 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos e o sinal em δ_{H} 2,40 (s, 3H, H-8') referente aos hidrogênios ligados ao carbono metílico ligado ao anel aromático. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 2H, Fig. 213, p. 306) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 143,38 (C-2'); δ_{C} 129,72 (C-3' e C-7'); δ_{C} 129,11 (C-4' e C-6') e em δ_{C} 128,42 (C-5'), e o aparecimento dos sinais em δ_{C} 166,35 (C-1') e δ_{C} 21,78 (C-8') que foram atribuídos, respectivamente, ao carbono carbonílico e ao carbono metílico ligado ao C-5' do anel aromático.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 61 (Anexo 2H, p. 308) permitiram identificar o produto denominado de **AL-1h** como 3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila, cuja estrutura está mostrada na Figura 36.

Figura 36 - Estrutura química de 3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila



4.5.1.1.9 3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1i**)

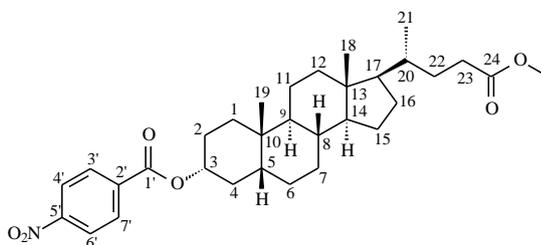
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-nitrobenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.1.2 (p. 172). O composto se apresentou como um sólido amorfo amarelo (66,5 mg, 56% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com ponto de fusão na faixa de 205,7 - 207,2 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-1i** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-1i** (Fig. 37) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 2I, Fig. 215, p. 309) onde

observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1724 cm^{-1} e de uma banda de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1537 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 719 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 2I, Fig. 216, p. 309) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-1**, para δ_{H} 5,01 (m, 1H, H-3 β) em **AL-1i** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_{H} 8,19 (d, $J = 8,7\text{ Hz}$, 2H, H-3' e H-7') e 8,26 (d, $J = 8,7\text{ Hz}$, 2H, H-4' e H-6') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 2I, Fig. 218, p. 310) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 136,57 (C-2'); δ_{C} 130,84 (C-3' e C-7'); δ_{C} 123,62 (C-4' e C-6') e em δ_{C} 150,67 (C-5') referente ao carbono ligado ao grupo nitro, e o aparecimento do sinal em δ_{C} 164,38 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 62 (Anexo 2I, p. 312) permitiram identificar o produto denominado de **AL-1i** como 3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila, cuja estrutura está mostrada na Figura 37.

Figura 37 - Estrutura química de 3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila



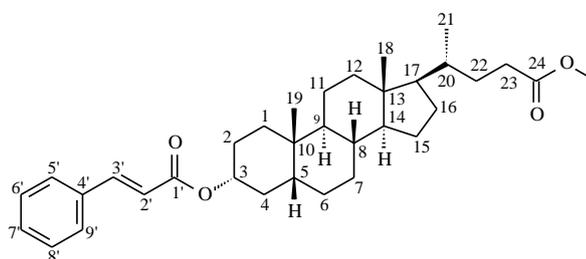
4.5.1.1.10 3 α -(*E*)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1j**)

A reação de acilação foi realizada com ácido (*E*)-3-fenil-2-propenoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.1.2 (p. 172). O composto se apresentou como um sólido cristalino branco (68,7 mg, 60% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com ponto de fusão na faixa de $144,1 - 146,8\text{ }^\circ\text{C}$. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-1j** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-1j** (Fig. 38) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 2J, Fig. 220, p. 313) onde observou o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1708 cm^{-1} e de uma banda de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1450 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $C_{sp^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos em 765 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 2J, Fig. 221, p. 313) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-1**, para δ_{H} 4,86 (m, 1H, H-3 β) em **AL-1j** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_{H} 7,37 (m, 2H, H-6' e H-8'); 7,37 (m, 1H, H-7'); 7,51 (tl, 2H, H-5' e H-9') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos e de sinais em δ_{H} 6,42 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H, H-2') e 7,67 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H, H-3') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos olefínicos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 2J, Fig. 222, p. 314) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos olefínicos em δ_{C} 119,01 (C-2') e δ_{C} 144,47 (C-3') e sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 134,76 (C-4'); δ_{C} 128,18 (C-5' e C-9'); δ_{C} 129,03 (C-6' e C-8') e em δ_{C} 130,29 (C-7') e o aparecimento do sinal em δ_{C} 166,62 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 63 (Anexo 2J, p. 315) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (KOIVUKORPI, KOLEHMAINEN, 2009), permitiram identificar o produto denominado de **AL-1j** como 3 α -(*E*)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de metila, cuja estrutura está mostrada na Figura 38.

Figura 38 - Estrutura química de 3 α -(*E*)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de metila



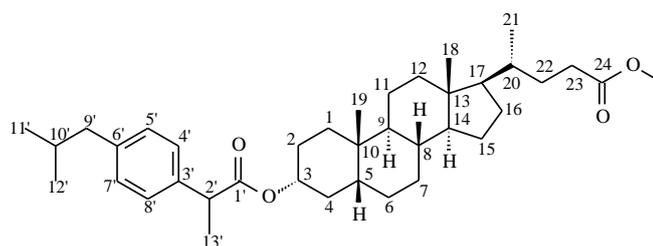
4.5.1.1.11 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1k**)

A reação de acilação foi realizada com ácido 2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoico, DCC e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.7.1.2 (p. 172). O composto se apresentou como um sólido resinoso amarelo (82,75 mg, 65% de rendimento), solúvel em CHCl₃. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-1k** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-1k** (Fig. 39, p. 101) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 2K, Fig. 224, p. 316) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1734 cm⁻¹ e de uma banda de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1450 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 2K, Fig. 225, p. 316) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-1**, para δ_H 4,72 (m, 1H, H-3 β) em **AL-1k** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_H 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-4' e H-8') e 7,20 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-5' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos, o sinal em δ_H 3,62 (q, 1H, H-2') referente ao hidrogênio ligado ao carbono metínico, o sinal em δ_H 2,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H-9') referente aos hidrogênios ligado ao carbono metilênico e o sinal em δ_H 1,47 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, H-13') referente aos hidrogênios ligados ao carbono metílico. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 2K, Fig. 226, p. 317) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_C 138,23 (C-3'); δ_C 127,23 (C-4' e C-8'); δ_C 129,39 (C-5' e C-7') e em δ_C 140,43 (C-6'), o aparecimento dos sinais em δ_C 45,56 (C-2') e δ_C 18,84 (C-13') que foram atribuídos, respectivamente, ao carbono metínico ligado ao carbono carbonílico e ao carbono aromático, e ao carbono metílico ligado ao carbono metínico. Também observa-se o aparecimento dos sinais em δ_C 45,21 (C-9'); δ_C 30,33 (C-10') e δ_C 22,55 (C-11' e C-12') que foram atribuídos, respectivamente, ao carbono metilênico ligado ao C-5' do anel aromático e ao grupo isopropila, e o sinal em δ_C 174,44 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 64 (Anexo 2K, p. 318) permitiram identificar o produto denominado de **AL-1k** como 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de metila, cuja estrutura está mostrada na Figura 39 (p. 101).

Figura 39 - Estrutura química de 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de metila

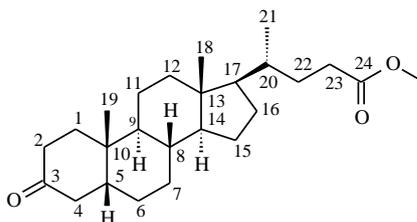


4.5.1.1.12 3-oxo-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-11**)

Na reação de oxidação utilizou-se clorocromato de piridínio (PCC) dissolvido em Acetona/ CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.1.3 (p. 179). O produto da oxidação se apresentou como sólido cristalino branco (84,7 mg, 85,1% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com ponto de fusão na faixa de 107,1 - 109,2 °C e rotação óptica $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30,0$ ($c = 0,01$; CHCl_3). O referido composto, que que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-11** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 2L, Fig. 228, p. 316) obtido para **AL-11** (Fig. 40, p. 102) apresentou banda de deformação axial de $\text{C}=\text{O}$ de cetona em 1710 cm^{-1} . A análise dos espectros de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 2L, Fig. 229, p. 316) e de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 2L, Fig. 230, p. 320) possibilitou a confirmação da oxidação da hidroxila em C-3, a partir do desaparecimento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, 1H, H-3 β) referente a H-3 presente no espectro do precursor **AL-1** e surgimento do sinal em δ_{C} 213,46, referente ao carbono carbonílico de cetona. Os demais sinais apresentam valores de deslocamento químico semelhantes àqueles relatados por Seldes, Deluca e Gros (1986) para a mesma substância.

A análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 65 (Anexo 2L, p. 321) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (SELDES, DELUCA, GROS, 1986), permitiram identificar o produto reacional oxidado denominado de **AL-11** como 3-oxo-5 β -colano-24-oato de metila (Fig. 40, p. 102).

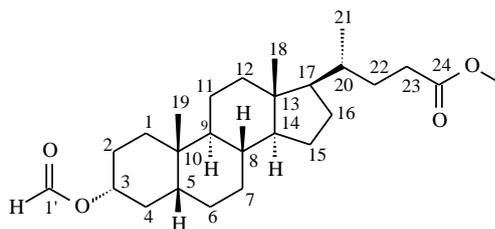
Figura 40 - Estrutura química de 3-oxo-5 β -colano-24-oato de metila

4.5.1.1.13 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1m**)

A reação de formilação foi realizada usando como reagente uma mistura de HCO₂H/HClO₄, conforme descrito no item 5.7.1.4 (p. 180). O composto obtido se apresentou como sólido amorfo branco (113,6 mg, 91,4% de rendimento), solúvel em CHCl₃, com ponto de fusão na faixa de 106,3 - 108,1 °C e rotação óptica $[\alpha]_D^{20} = +43,1$ (c = 0,01; CHCl₃). O referido composto, que através de análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-1m** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-1m** (Fig. 41, p. 103) foi confirmada pela análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 2M, Fig. 232, p. 322) onde se observou o aparecimento das bandas de deformação axial de C=O em 1719 cm⁻¹ e C_{sp3}-O entre 1251 e 1167 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 2M, Fig. 233, p. 322) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-1**, para δ_H 4,85 (m, 1H, H-3) em **AL-1m**, devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de um singlete intenso em δ_H 8,04 (s, 1H, H-1') referente ao hidrogênio ligado ao carbono do grupo formiato. A formação do produto também foi confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 2M, Fig. 234, p. 323), no qual a presença do sinal em δ_C 160,97 foi atribuído ao carbono carbonílico do grupo formiato (VALKONEN, LAHTINEN, TAMMINEN, KOLEHMAINEN, 2008).

A análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 66 (Anexo 2M, p. 324) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (VALKONEN, LAHTINEN, TAMMINEN, KOLEHMAINEN, 2008), permitiram identificar o produto reacional formilado denominado de **AL-1m** como 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de metila (Fig. 41, p. 103).

Figura 41 - Estrutura química de 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de metila

4.5.1.2 Caracterização estrutural dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2**)

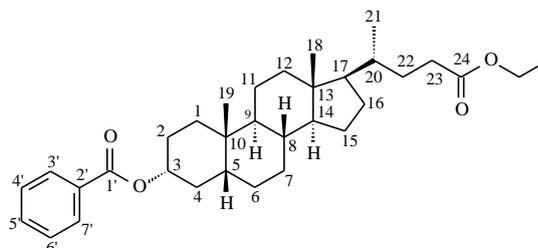
4.5.1.2.1 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2a**)

A reação de acilação foi realizada com anidrido benzoico e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.7.2.1 (p. 181). O composto se apresentou como um sólido resinoso incolor (44,9 mg, 68% de rendimento), solúvel em CHCl₃. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-2a** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-2a** (Fig. 42, p. 104) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 3A, Fig. 236, p. 325) onde observou-se o aparecimento das bandas de deformação axial de C=O de éster em 1715 cm⁻¹ e duas bandas de C=C de compostos aromáticos em 1584 e 1450 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 3A, Fig. 237, p. 325) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-2**, para δ_H 4,98 (m, 1H, H-3 β) em **AL-2a**, devido à desproteção anisotrópica induzida pela carbonila e o anel aromático, e o aparecimento de sinais em δ_H 7,43 (td, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,53 (tt, $J = 7,5$ e 1,3 Hz, 1H, H-5') e 8,05 (dt, $J = 8,5$ e 1,4 Hz, 2H, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 3A, Fig. 239, p. 326) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_C 131,18 (C-2'); δ_C 129,86 (C-3' e C-7'); δ_C 128,57 (C-4' e C-6') e em δ_C 132,99 (C-5'), e o aparecimento do sinal em δ_C 166,32 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 67 (Anexo 3A, p. 328), permitiram identificar o produto denominado de **AL-2a** como 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de etila, cuja estrutura está mostrada na Figura 42.

Figura 42 - Estrutura química de 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de etila



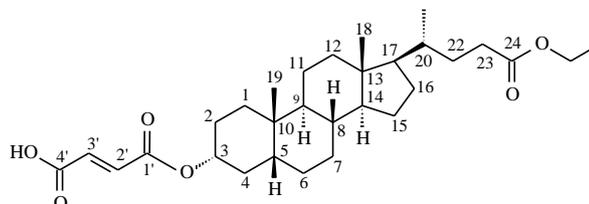
4.5.1.2.2 3 α -maleinoxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2b**)

A reação de acilação foi realizada com anidrido maleico e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.2.1 (p. 181). O composto se apresentou como um sólido amorfo branco (33,4 mg, 51% de rendimento), solúvel em CHCl_3 e com ponto de fusão na faixa de 134,3 - 136,0 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-2b** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-2b** (Fig. 43, p. 105) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 3B, Fig. 242, p. 329) onde observou o aparecimento da banda de deformação axial de $\text{C}=\text{O}$ de éster em 1635 cm^{-1} e de uma banda de deformação axial de ligação $\text{C}=\text{C}$ de compostos aromáticos em 1450 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 3B, Fig. 243, p. 329) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-2**, para δ_{H} 4,91 (m, 1H, H-3 β) em **AL-2b**, devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de dois dubletos na região de hidrogênio ligado a carbono olefínico δ_{H} 6,32 (d, $J = 12,8\text{ Hz}$, 1H, H-2') e 6,43 (d, $J = 12,7\text{ Hz}$, 1H, H-3') confirmando a presença dos hidrogênios ligados aos carbonos olefínicos de configuração *trans*. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 3B, Fig. 245, p. 330) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos olefínicos em δ_{C} 137,93 (C-2') e δ_{C} 129,85 (C-3'), e o aparecimento do sinal em δ_{C} 164,52 (C-1') e δ_{C} 167,62 (C-4') que foram atribuídos aos carbonos carbonílicos.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 68 (Anexo 3B, p. 332), permitiram identificar o produto denominado de **AL-2b** como 3 α -maleinoxi-5 β -colano-24-oato de etila, cuja estrutura está mostrada na Figura 43.

Figura 43 - Estrutura química de 3 α -maleinoxi-5 β -colano-24-oato de etila

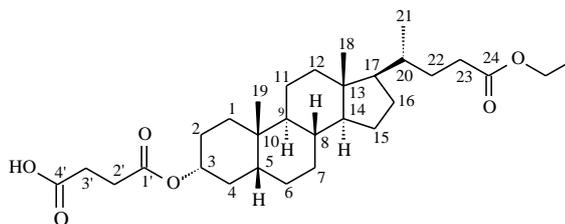


4.5.1.2.3 3 α -succinoxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2c**)

A reação de acilação foi realizada com anidrido succínico e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.2.1 (p. 181). O composto se apresentou como um sólido amorfo branco (28,2 mg, 43% de rendimento), solúvel em CHCl_3 e com ponto de fusão na faixa de 112,5 - 114,0 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-2c** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-2c** (Fig. 44, p. 106) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 3C, Fig. 247, p. 333) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de $\text{C}=\text{O}$ de éster em 1705 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 3C, Fig. 248, p. 333) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-2**, para δ_{H} 4,75 (m, 1H, H-3 β) em **AL-2c**, devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de dois duplo dubletos na região de hidrogênio ligado a carbono metilênico em δ_{H} 2,60 (dd, $J = 8,2$ e $6,2$ Hz, 2H, H-2') e 2,70 (dd, $J = 12,0$ e $5,9$ Hz, 2H, H-3') confirmando a presença dos hidrogênios ligados aos carbonos sp^2 metilênicos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 3C, Fig. 250, p. 334) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos sp^2 metilênicos em δ_{C} 29,50 (C-2') e δ_{C} 29,22 (C-3'), e o aparecimento do sinal em δ_{C} 171,88 (C-1') e δ_{C} 178,04 (C-4') que foram atribuídos aos carbonos carbonílicos.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 69 (Anexo 3C, p. 336) permitiram identificar o produto denominado de **AL-2c** como 3 α -succinoxi-5 β -colano-24-oato de etila, cuja estrutura está mostrada na Figura 44 (p. 106).

Figura 44 - Estrutura química de 3 α -succinoxí-5 β -colano-24-oato de etila

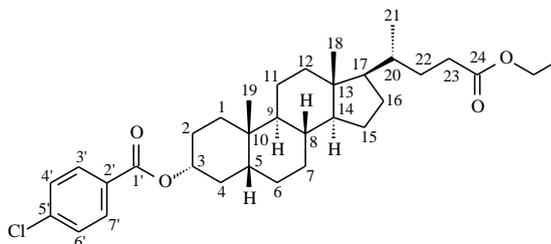
4.5.1.2.4 3 α -4-clorobenzoxí-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2d**)

A reação de acilação foi realizada com ácido 4-clorobenzoico, DCC e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.7.2.2 (p. 184). O composto se apresentou como um sólido amorfo amarelo (57,4 mg, 48% de rendimento), solúvel em CHCl₃, com ponto de fusão na faixa de 85,7 - 87,8 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-2d** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-2d** (Fig. 45, p. 107) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 3D, Fig. 253, p. 337) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1718 cm⁻¹, e duas bandas de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1596 e 1452 cm⁻¹. Também foram observadas absorções de deformação angular de C_{sp2}-H de compostos aromáticos *p*-substituído em 759 cm⁻¹ e uma banda em 1103 cm⁻¹, associada à presença de deformação axial da ligação C_{sp2}-Cl conjugada. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 3D, Fig. 254, p. 337) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-2**, para δ_H 4,95 (m, 1H, H-3 β) em **AL-2d**, devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_H 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H-4' e H-6') e 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 3D, Fig. 255, p. 338) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_C 129,60 (C-2'); δ_C 131,14 (C-3' e C-7'); δ_C 128,77 (C-4' e C-6') e em δ_C 139,28 (C-5') referente ao carbono ligado ao cloro, e o aparecimento do sinal em δ_C 165,44 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 70 (Anexo 3D, p. 339) permitiram identificar o produto denominado de **AL-2d** como 3 α -4-clorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila, cuja estrutura está mostrada na Figura 45.

Figura 45 - Estrutura química de 3 α -4-clorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila



4.5.1.2.5 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2e**)

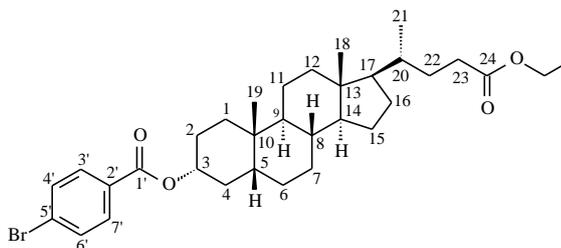
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-bromobenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.2.2 (p. 184). O composto se apresentou como um sólido resinoso amarelo (56,9 mg, 44% de rendimento), solúvel em CHCl_3 . O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-2e** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-2e** (Fig. 46, p. 108) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 3E, Fig. 257, p. 340) onde observou o aparecimento da banda de deformação axial de $\text{C}=\text{O}$ de éster em 1718 cm^{-1} e de duas bandas de deformação axial de ligação $\text{C}=\text{C}$ de compostos aromáticos em 1591 e 1450 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 756 cm^{-1} e uma banda em 1010 cm^{-1} , associada à presença de deformação axial da ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Br}$ conjugada. No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 2E, Fig. 258, p. 340) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-2**, para δ_{H} 4,96 (m, 1H, H-3 β) em **AL-2e**, devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de sinais em δ_{H} 7,54 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H, H-4' e H-6') e 7,88 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 3E, Fig. 259, p. 341) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 130,08 (C-2'); δ_{C} 131,76 (C-3' e C-7'); δ_{C} 131,28 (C-4' e C-6') e em δ_{C} 127,92 (C-5') referente ao carbono

ligado ao bromo, e o aparecimento do sinal em δ_C 165,55 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de 1H e ^{13}C dispostos na Tabela 71 (Anexo 3E, p. 342) permitiram identificar o produto denominado de **AL-2e** como 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila, cuja estrutura está mostrada na Figura 46.

Figura 46 - Estrutura química de 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila



4.5.1.2.6 3 α -4-fluorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2f**)

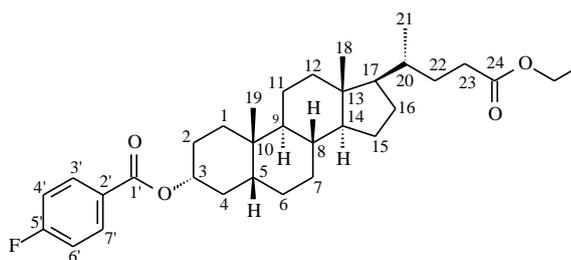
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-fluorobenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.2.2 (p. 184). O composto se apresentou como um sólido amorfo incolor (61,4 mg, 53% de rendimento), solúvel em $CHCl_3$, com ponto de fusão na faixa de 73,1 - 74,3 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-2f** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-2f** (Fig. 47, p. 109) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 3F, Fig. 261, p. 343) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1716 cm^{-1} e de duas bandas de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1504 e 1452 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de C_{sp^2} -H de compostos aromáticos *p*-substituído em 767 cm^{-1} e uma banda em 1176 cm^{-1} , associada à presença de deformação axial da ligação C_{sp^2} -F conjugada. No espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Anexo 3F, Fig. 262, p. 343) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-2**, para δ_H 4,97 (m, 1H, H-3 β) em **AL-2f** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_H 7,11 (tl, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-4' e H-6') e 8,07 (dtl, 2H, $J = 8,8$ e 5,5 Hz, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Anexo 3F, Fig.

264, p. 344) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_C 127,41 (d, $J = 3,0$ Hz, C-2'); δ_C 132,26 (d, $J = 9,2$ Hz, CH-3' e CH-7'); δ_C 115,57 (d, $J = 21,8$ Hz, CH-4' e CH-6') e em δ_C 165,86 (d, $J = 251,8$ Hz, C-5') referente ao carbono ligado ao flúor, e o aparecimento do sinal em δ_C 165,40 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico. Quando o composto orgânico apresentar um átomo de flúor ligado a um átomo de carbono-13, será observado um acoplamento heteronuclear ^{13}C - ^{19}F mesmo quando o desacoplamento de prótons estiver ligado (prótons, mas não núcleos de flúor, são desacoplados). A regra do n+1 pode ser usada para determinar a aparência do padrão (PAVIA *et al.*, 2010).

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 72 (Anexo 3F, p. 346) permitiram identificar o produto denominado de **AL-2f** como 3 α -4-fluorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila, cuja estrutura está mostrada na Figura 47.

Figura 47 - Estrutura química de 3 α -4-fluorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila



4.5.1.2.7 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2g**)

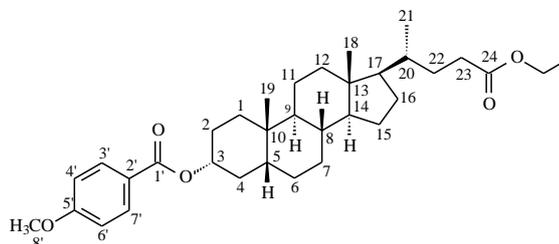
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-metoxibenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.2.2 (p. 184). O composto se apresentou como um sólido amorfo amarelo (54,5 mg, 46% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com ponto de fusão na faixa de 65,9 - 67,6 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-2g** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-2g** (Fig. 48, p. 110) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 3G, Fig. 267, p. 347) onde observou o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1707 cm^{-1} e de duas bandas de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1510 e 1452 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 769 cm^{-1} e duas bandas em 1253 e 1101 cm^{-1} , associada à presença de deformação axial da ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-O-C}$ conjugada. No espectro de

RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 3G, Fig. 268, p. 347) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-2**, para δ_{H} 4,94 (m, 1H, H-3 β) em **AL-2g** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_{H} 6,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-4' e H-6') e 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos e o sinal em δ_{H} 3,85 (s, 3H, H-8') referente aos hidrogênios ligados ao carbono sp^3 oxigenado. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 3G, Fig. 269, p. 348) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 123,66 (C-2'); δ_{C} 131,78 (C-3' e C-7'); δ_{C} 113,81 (C-4' e C-6') e em δ_{C} 163,39 (C-5'), e o aparecimento dos sinais em δ_{C} 166,10 (C-1') e δ_{C} 55,59 (C-8') que foram atribuídos, respectivamente, ao carbono carbonílico e ao carbono sp^3 oxigenado ligado ao C-5' do anel aromático.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 73 (Anexo 3G, p. 349) permitiram identificar o produto denominado de **AL-2g** como 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila, cuja estrutura está mostrada na Figura 48.

Figura 48- Estrutura química de 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila



4.5.1.2.8 3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2h**)

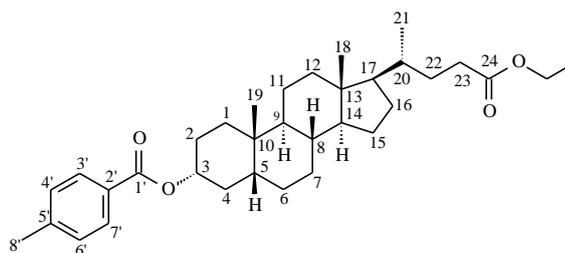
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-metilbenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.2.2 (p. 184). O composto se apresentou como um sólido amorfo incolor (57,5 mg, 50% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com ponto de fusão na faixa de 72,9 - 74,8 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-2h** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-2h** (Fig. 49, p. 111) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 3H, Fig. 271, p. 350) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1712 cm^{-1}

¹ e de uma banda de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1448 cm⁻¹. Também foram observadas absorções de deformação angular de C_{sp2}-H de compostos aromáticos *p*-substituído em 756 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 3H, Fig. 272, p. 350) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,61 (m, 1H, H-3β) atribuído a H-3 no **AL-2**, para δ_H 4,96 (m, 1H, H-3β) em **AL-2h** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_H 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-4' e H-6') e 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos e o sinal em δ_H 2,41 (s, 3H, H-8') referente aos hidrogênios ligado ao carbono metílico ligado ao anel aromático. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 3H, Fig. 274, p. 351) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_C 143,45 (C-2'); δ_C 129,76 (C-3' e C-7'); δ_C 129,15 (C-4' e C-6') e em δ_C 128,45 (C-5'), e o aparecimento dos sinais em δ_C 166,43 (C-1') e δ_C 21,83 (C-8') que foram atribuídos, respectivamente, ao carbono carbonílico e ao carbono metílico ligado ao C-5' do anel aromático.

A análise dos dados de IV e RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 74 (Anexo 3H, p. 353) permitiram identificar o produto denominado de **AL-2h** como 3α-4-metilbenzoxi-5β-colano-24-oato de etila, cuja estrutura está mostrada na Figura 49.

Figura 49 - Estrutura química de 3α-4-metilbenzoxi-5β-colano-24-oato de etila



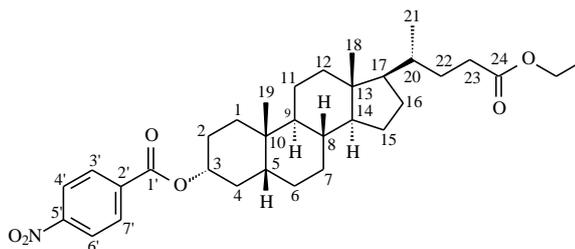
4.5.1.2.9 3α-4-nitrobenzoxi-5β-colano-24-oato de etila (**AL-2i**)

A reação de acilação foi realizada com ácido 4-nitrobenzoico, DCC e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.7.2.2 (p. 184). O composto se apresentou como um sólido amorfo amarelo (64,6 mg, 53% de rendimento), solúvel em CHCl₃, com ponto de fusão na faixa de 85,1 - 86,6 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-2i** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-2i** (Fig. 50) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 3I, Fig. 276, p. 354) onde observou o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1710 cm^{-1} e de uma banda de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1525 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $C_{sp^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 723 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 3I, Fig. 277, p. 354) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-2**, para δ_{H} 4,98 (m, 1H, H-3 β) em **AL-2i** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_{H} 8,18 (d, $J = 8,9\text{ Hz}$, 2H, H-3' e H-7') e 8,24 (d, $J = 8,9\text{ Hz}$, 2H, H-4' e H-6') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 3I, Fig. 278, p. 355) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 136,51 (C-2'); δ_{C} 130,80 (C-3' e C-7'); δ_{C} 123,57 (C-4' e C-6') e em δ_{C} 150,61 (C-5') referente ao carbono ligado ao grupo nitro, e o aparecimento do sinal em δ_{C} 164,32 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 75 (Anexo 3I, p. 356) permitiram identificar o produto denominado de **AL-2i** como 3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila, cuja estrutura está mostrada na Figura 50.

Figura 50 - Estrutura química de 3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila



4.5.1.2.10 3 α -(*E*)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2j**)

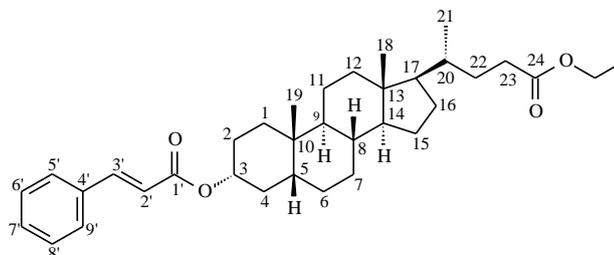
A reação de acilação foi realizada com ácido (*E*)-3-fenil-2-propenoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.2.2 (p. 184). O composto se apresentou como um sólido amorfo amarelo (76,5 mg, 65% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com ponto de fusão na faixa de 80,7 - 83,1 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido

perclórico e etanol, foi denominado de **AL-2j** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-2j** (Fig. 51) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 3J, Fig. 280, p. 357) onde observou o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1710 cm^{-1} e uma banda de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1450 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $C_{sp^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos em 765 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 3J, Fig. 281, p. 357) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-2**, para δ_{H} 4,87 (m, 1H, H-3 β) em **AL-2j** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_{H} 7,38 (m, 2H, H-6' e H-8'); 7,38 (m, 1H, H-7') e 7,53 (tl, 2H, H-5' e H-9') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos e de sinais na região olefínicos em δ_{H} 6,42 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H, H-2') e 7,68 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H, H-3') referente aos hidrogênios ligado aos carbonos olefínicos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 3J, Fig. 283, p. 358) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos olefínicos em δ_{C} 118,99 (C-2') e δ_{C} 144,51 (C-3') e sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 134,75 (C-4'); δ_{C} 128,20 (C-5' e C-9'); δ_{C} 129,04 (C-6' e C-8') e em δ_{C} 130,31 (C-7') e o aparecimento do sinal em δ_{C} 166,67 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 76 (Anexo 3J, p. 360) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (KOIVUKORPI, KOLEHMAINEN, 2009), permitiram identificar o produto denominado de **AL-2j** como 3 α -(*E*)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de etila, cuja estrutura está mostrada na Figura 51.

Figura 51 - Estrutura química de 3 α -(*E*)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de etila



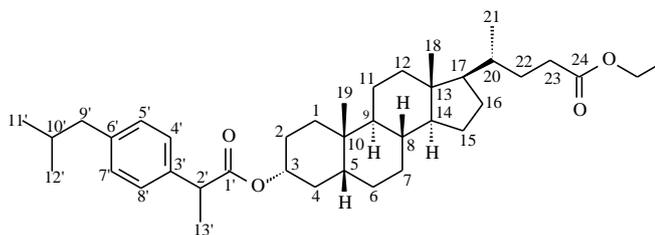
4.5.1.2.11 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2k**)

A reação de acilação foi realizada com ácido 2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoico, DCC e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.7.2.2 (p. 184). O composto se apresentou como um sólido resinoso amarelo (78,3 mg, 60% de rendimento), solúvel em CHCl₃. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-2k** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-2k** (Fig. 52, p. 115) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 3K, Fig. 285, p. 361) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1734 cm⁻¹ e uma banda de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1450 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 3K, Fig. 286, p. 361) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-2**, para δ_H 4,72 (m, 1H, H-3 β) em **AL-2k** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_H 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-4' e H-8') e 7,21 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-5' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos, o sinal em δ_H 3,65 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H, H-2') referente ao hidrogênio ligado ao carbono metínico, o sinal em δ_H 2,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H-9') referente aos hidrogênios ligado ao carbono metilênico e o sinal em δ_H 1,47 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, H-13') referente aos hidrogênios ligados ao carbono metílico. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 3K, Fig. 287, p. 362) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_C 138,33 (C-3'); δ_C 127,31 (C-4' e C-8'); δ_C 129,45 (C-5' e C-7') e em δ_C 140,52 (C-6'), o aparecimento dos sinais em δ_C 45,61 (C-2') e δ_C 18,89 (C-13') que foram atribuídos, respectivamente, ao carbono metínico ligado ao carbono carbonílico e ao carbono aromático, e ao carbono metílico ligado ao carbono metínico, também observa-se o aparecimento dos sinais em δ_C 45,28 (C-9'); δ_C 30,38 (C-10') e δ_C 22,60 (C-11' e C-12') que foram atribuídos, respectivamente, ao carbono metilênico ligado ao C-5' do anel aromático e ao grupo isopropila, e o sinal em δ_C 174,54 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 77 (Anexo 3K, p. 363) permitiram identificar o produto denominado de **AL-2k** como 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de etila, cuja estrutura está mostrada na Figura 52 (p. 115).

Figura 52 - Estrutura química de 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de etila

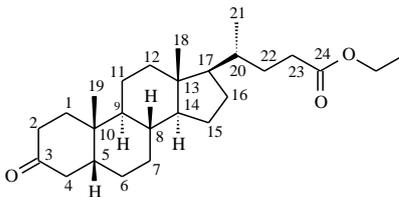


4.5.1.2.12 3-oxo-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2I**)

Na reação de oxidação utilizou-se clorocromato de piridínio (PCC) dissolvido em Acetona/ CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.2.3 (p. 191). O produto da oxidação se apresentou como sólido amorfo branco (87,4 mg, 84,5% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com ponto de fusão na faixa de 88,7 - 90,1 °C e rotação óptica $[\alpha]_D^{20} = +27,1$ ($c = 0,01$; CHCl_3). O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-2I** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 3L, Fig. 289, p. 364) obtido para **AL-2I** (Fig. 53, p. 116) apresentou banda de deformação axial de C=O de cetona em 1712 cm^{-1} . A análise dos espectros de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 3L, Fig. 290, p. 364) e de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 3L, Fig. 291, p. 365) possibilitou a confirmação da oxidação da hidroxila em C-3, a partir do desaparecimento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, 1H, H-3 β) referente a H-3 presente no espectro do precursor **AL-2** e surgimento do sinal em δ_{C} 213,51, referente ao carbono carbonílico de cetona. Os demais sinais apresentam valores de deslocamento químico semelhantes àqueles relatados por Nahar, Turner (2004) para a mesma substância.

A análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 78 (Anexo 3L, p. 366) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (NAHAR, TURNER, 2004), permitiram identificar o produto reacional oxidado denominado de **AL-2I** como 3-oxo-5 β -colano-24-oato de etila (Fig. 53, p. 116).

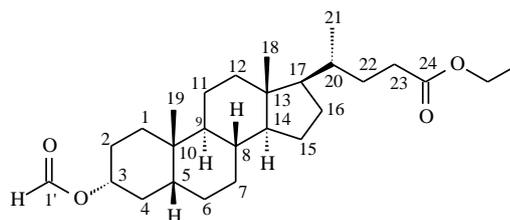
Figura 53 - Estrutura química de 3-oxo-5 β -colano-24-oato de etila

4.5.1.2.13 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2m**)

A reação de formilação foi realizada usando como reagente uma mistura de HCO₂H/HClO₄, conforme descrito no item 5.7.2.4 (p. 192). O composto obtido se apresentou como sólido amorfo branco (40,8 mg, 56,8% de rendimento), solúvel em CHCl₃, com ponto de fusão na faixa de 64,7 - 66,5 °C e rotação óptica $[\alpha]_D^{20} = +37,6$ (c = 0,01; CHCl₃). O referido composto, que através de análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-2m** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-2m** (Fig. 54, p. 117) foi confirmada pela análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 3M, Fig. 293, p. 367) onde observou-se o aparecimento das bandas de deformação axial de C=O em 1724 cm⁻¹ e C_{sp3}-O em 1174 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 3M, Fig. 294, p. 367) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,61 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-2**, para δ_H 4,86 (m, 1H, H-3 β) em **AL-2m**, devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de um singlete intenso em δ_H 8,03 (s, 1H, H-1') referente ao hidrogênio ligado ao carbono do grupo formiato. A formação do produto também foi confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 3L, Fig. 296, p. 368), no qual a presença do sinal em δ_C 160,96 foi atribuído ao carbono carbonílico do grupo formiato (VALKONEN, LAHTINEN, TAMMINEN, KOLEHMAINEN, 2008).

A análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 79 (Anexo 3M, p. 370), permitiram identificar o produto reacional formilado denominado de **AL-2m** como 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de etila (Fig. 54, p. 117).

Figura 54 - Estrutura química de 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de etila

4.5.1.3 Caracterização estrutural dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3)

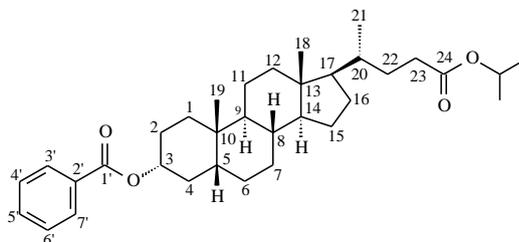
4.5.1.3.1 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3a)

A reação de acilação foi realizada com anidrido benzoico e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.7.3.1 (p. 193). O composto se apresentou como um sólido resinoso incolor (31,3 mg, 50% de rendimento), solúvel em CHCl₃. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-3a** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-3a** (Fig. 55, p. 118) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 4A, Fig. 299, p. 371) onde observou o aparecimento das bandas de deformação axial de C=O de éster em 1716 cm⁻¹ e duas bandas de C=C de compostos aromáticos em 1584 e 1450 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 4A, Fig. 300, p. 371) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,62 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-3**, para δ_H 4,98 (m, 1H, H-3 β) em **AL-3a**, devido à desproteção induzida pela carbonila e anel aromático, e o aparecimento de sinais em δ_H 7,42 (td, $J = 7,3$ Hz, 3H, H-4' e H-6'); 7,53 (tt, $J = 7,3$ Hz, 3H, H-5') e 8,03 (dt, 3H, H-3' e H-7') referente aos hidrogênios ligados aos carbono aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 4A, Fig. 301, p. 372) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_C 131,13 (C-2'); δ_C 129,68 (C-3' e C-7'); δ_C 128,39 (C-4' e C-6') e em δ_C 132,80 (C-5'), e o aparecimento do sinal em δ_C 166,26 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 80 (Anexo 4A, p. 374), permitiram identificar o produto denominado de **AL-3a** como 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila, cuja estrutura está mostrada na Figura 55.

Figura 55 - Estrutura química de 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila



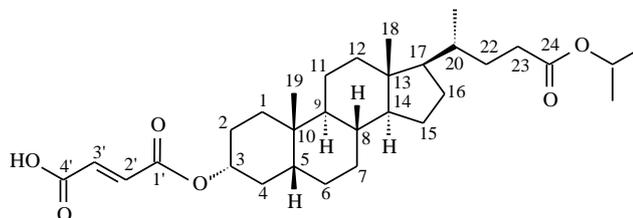
4.5.1.3.2 3 α -maleinoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3b**)

A reação de acilação foi realizada com anidrido maleico e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.3.1 (p. 193). O composto se apresentou como um sólido amorfo branco (32,8 mg, 53% de rendimento), solúvel em CHCl_3 e com ponto de fusão na faixa de 99,9 - 102,4 °C. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-3b** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-3b** (Fig. 56, p. 119) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 4B, Fig. 304, p. 375) onde se observou o aparecimento da banda de deformação axial de $\text{C}=\text{O}$ de éster em 1726 cm^{-1} e duas bandas de $\text{C}=\text{C}$ de compostos aromáticos em 1636 e 1446 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 4B, Fig. 305, p. 375) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,62 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-3**, para δ_{H} 4,88 (m, 1H, H-3 β) em **AL-3b**, devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de dois dubletos na região de hidrogênio ligado a carbono olefínico δ_{H} 6,31 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H, H-2') e 6,40 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H, H-3') confirmando a presença dos hidrogênios ligados aos carbonos olefínicos de configuração *trans*. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 4B, Fig. 307, p. 376) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos olefínicos em δ_{C} 136,04 (C-2') e δ_{C} 130,17 (C-3'), e o aparecimento do sinal em δ_{C} 164,81 (C-1') e δ_{C} 167,39 (C-4') que foram atribuídos aos carbonos carbonílicos.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 81 (Anexo 4B, p. 378) permitiram identificar o produto denominado de **AL-3b** como 3 α -maleinoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila, cuja estrutura está mostrada na Figura 56.

Figura 56 - Estrutura química de 3 α -maleinoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila



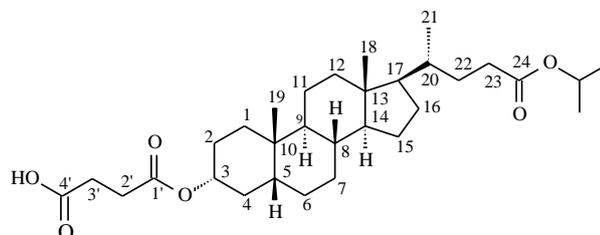
4.5.1.3.3 3 α -succinoksi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3c**)

A reação de acilação foi realizada com anidrido succínico e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.3.1 (p. 193). O composto se apresentou como um sólido amorfo branco (19,3 mg, 31% de rendimento), solúvel em CHCl_3 e com ponto de fusão na faixa de 95,0 - 96,9 $^\circ\text{C}$. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-3c** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-3c** (Fig. 57, p. 120) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 4C, Fig. 309, p. 379) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de $\text{C}=\text{O}$ de éster em 1734 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 4C, Fig. 310, p. 379) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,62 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-3**, para δ_{H} 4,75 (m, 1H, H-3 β) em **AL-3c**, devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de dois duplo dubletos na região de hidrogênio ligado a carbono metilênico em δ_{H} 2,59 (dd, $J = 5,7$ Hz, 2H, H-1') e 2,67 (dd, $J = 5,7$ Hz, 2H, H-2') confirmando a presença dos hidrogênios ligados aos carbonos sp^2 metilênicos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 4C, Fig. 312, p. 380) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos sp^2 metilênicos em δ_{C} 29,53 (C-2') e δ_{C} 29,25 (C-3'), e o aparecimento do sinal em δ_{C} 167,53 (C-1') e δ_{C} 174,11 (C-4') que foram atribuídos aos carbonos carbonílicos.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 82 (Anexo 4C, p. 381) permitiram identificar o produto denominado de **AL-3c** como 3 α -succinoksi-5 β -colano-24-oato de isopropila, cuja estrutura está mostrada na Figura 57.

Figura 57 - Estrutura química de 3 α -succinoksi-5 β -colano-24-oato de isopropila



4.5.1.3.4 3 α -4-clorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3d**)

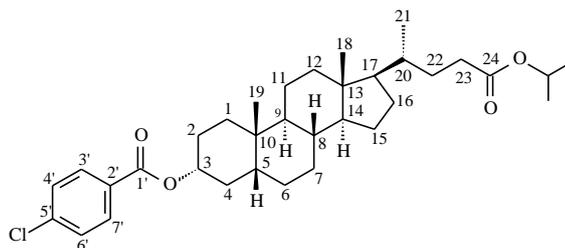
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-clorobenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.3.2 (p. 196). O composto se apresentou como um sólido resinoso amarelo (58,8 mg, 48% de rendimento), solúvel em CHCl_3 . O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-3d** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-3d** (Fig. 58, p. 121) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 4D, Fig. 313, p. 382) onde observou-se o aparecimento das bandas de deformação axial de $\text{C}=\text{O}$ de éster em 1720 cm^{-1} , e duas bandas de deformação axial de ligação $\text{C}=\text{C}$ de compostos aromáticos em 1595 e 1452 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 761 cm^{-1} e uma banda em 1110 cm^{-1} , associada à presença de deformação axial da ligação $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-Cl}$ conjugada. No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 4D, Fig. 314, p. 382) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,62 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-3**, para δ_{H} 4,97 (m, 1H, H-3 β) em **AL-3d**, devido à desproteção induzida pela carbonila e anel aromático, e o aparecimento de sinais em δ_{H} 7,40 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$, 2H, H-4' e H-6') e 7,98 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$, 2H, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 4D, Fig. 315, p. 383) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 129,60 (C-2'); δ_{C} 131,13 (C-3' e C-7'); δ_{C} 128,75 (C-4' e C-6') e em δ_{C}

139,27 (C-5') referente ao carbono ligado ao cloro, e o aparecimento do sinal em δ_C 165,41 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 83 (Anexo 4D, p. 384) permitiram identificar o produto denominado de **AL-3d** como 3 α -4-clorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila, cuja estrutura está mostrada na Figura 58.

Figura 58- Estrutura química do 3 α -4-clorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila



4.5.1.3.5 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3e**)

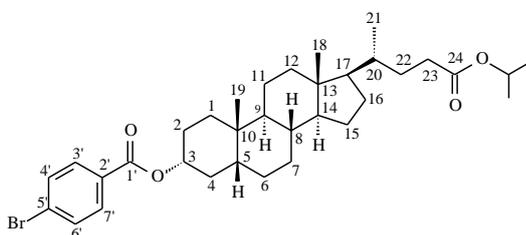
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-bromobenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.3.2 (p. 196). O composto se apresentou como um sólido resinoso amarelo (58,2 mg, 44% de rendimento), solúvel em CHCl_3 . O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-3e** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-3e** (Fig. 59, p. 122) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 4E, Fig. 317, p. 385) onde observou o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1718 cm^{-1} e de duas bandas de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1591 e 1450 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 758 cm^{-1} e uma banda em 1012 cm^{-1} , associada à presença de deformação axial da ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Br}$ conjugada. No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 4E, Fig. 318, p. 385) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,62 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-3**, para δ_{H} 5,00 (m, 1H, H-3 β) em **AL-3e**, devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de sinais em δ_{H} 7,56 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H, H-4' e H-6') e 7,90 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 4E, Fig. 319, p. 386) no

qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_C 130,01 (C-2'); δ_C 131,73 (C-3' e C-7'); δ_C 131,26 (C-4' e C-6') e em δ_C 127,91 (C-5') referente ao carbono ligado ao bromo, e o aparecimento do sinal em δ_C 165,53 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de 1H e ^{13}C dispostos na Tabela 84 (Anexo 4E, p. 387) permitiram identificar o produto denominado de **AL-3e** como 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de ispropila, cuja estrutura está mostrada na Figura 59.

Figura 59 - Estrutura química de 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de ispropila



4.5.1.3.6 3 α -4-fluorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de ispropila (**AL-3f**)

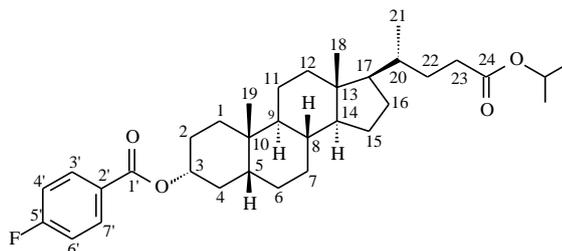
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-fluorobenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.3.2 (p. 196). O composto se apresentou como um sólido resinoso incolor o (62,9 mg, 53% de rendimento), solúvel em $CHCl_3$. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-3f** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-3f** (Fig. 60, p. 123) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 4F, Fig. 321, p. 388) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1722 cm^{-1} e de duas bandas de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1508 e 1450 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $C_{sp^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 767 cm^{-1} e uma banda em 1110 cm^{-1} , associada à presença de deformação axial da ligação $C_{sp^2}\text{-F}$ conjugada. No espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Anexo 4F, Fig. 322, p. 388) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,62 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-3**, para δ_H 4,97 (m, 1H, H-3 β) em **AL-3f** devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de sinais em δ_H 7,09 (tl, 2H, H-4' e H-6') e 8,06 (dtl, 2H, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos.

A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 4F, Fig. 323, p. 389) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 127,38 (d, $J = 2,6$ Hz, C-2'); δ_{C} 132,22 (d, $J = 9,1$ Hz, CH-3' e CH-7'); δ_{C} 115,52 (d, $J = 21,8$ Hz, CH-4' e CH-6') e em δ_{C} 165,87 (d, $J = 243,9$ Hz, C-5') referente ao carbono ligado ao flúor, e o aparecimento do sinal em δ_{C} 165,33 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico. Quando o composto orgânico apresentar um átomo de flúor ligado a um átomo de carbono-13, será observado um acoplamento heteronuclear ^{13}C - ^{19}F mesmo quando o desacoplamento de prótons estiver ligado (prótons, mas não núcleos de flúor, são desacoplados). A regra do n+1 pode ser usada para determinar a aparência do padrão (PAVIA *et al.*, 2010).

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 85 (Anexo 4F, p. 390) permitiram identificar o produto denominado de **AL-3f** como 3 α -4-fluorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila, cuja estrutura está mostrada na Figura 60.

Figura 60 - Estrutura química de 3 α -4-fluorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila



4.5.1.3.7 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3g**)

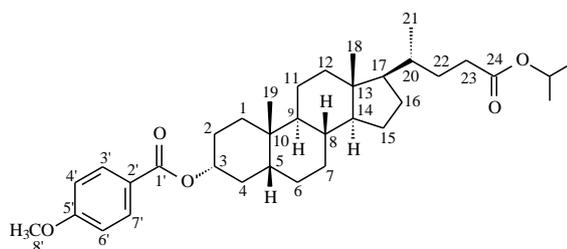
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-metoxibenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.3.2 (p. 196). O composto se apresentou como um sólido resinoso amarelo (55,9 mg, 46% de rendimento), solúvel em CHCl_3 . O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-3g** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-3g** (Fig. 61, p. 124) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 4G, Fig. 325, p. 391) onde se observou o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1710 cm^{-1} e de duas bandas de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1512 e 1456 cm^{-1} , também foram observadas absorções de deformação angular de $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ de

compostos aromáticos *p*-substituído em 846 cm^{-1} e duas bandas em 1255 e 1105 cm^{-1} , associada à presença de deformação axial da ligação $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-O-C}$ conjugada. No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 4G, Fig. 326, p. 391) observou-se o deslocamento do sinal em $\delta_{\text{H}} 3,62$ (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-3**, para $\delta_{\text{H}} 4,97$ (m, 1H, H-3 β) em **AL-3g** devido à desproteção induzida pela carbonila e o aparecimento de sinais em $\delta_{\text{H}} 6,90$ (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-4' e H-6'); $8,00$ (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-3' e H-7') referente aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos e o sinal em $\delta_{\text{H}} 3,85$ (s, 3H, H-8') referente aos hidrogênios ligado ao carbono sp^3 oxigenado. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 4G, Fig. 328, p. 392) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em $\delta_{\text{C}} 123,58$ (C-2'); $\delta_{\text{C}} 131,68$ (C-3' e C-7'); $\delta_{\text{C}} 113,64$ (C-4' e C-6') e em $\delta_{\text{C}} 163,33$ (C-5'), e o aparecimento dos sinais em $\delta_{\text{C}} 166,04$ (C-1') e $\delta_{\text{C}} 55,55$ (C-8') que foram atribuídos, respectivamente, ao carbono carbonílico e ao carbono sp^3 oxigenado ligado ao C-5' do anel aromático.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 86 (Anexo 4G, p. 394) permitiram identificar o produto denominado de **AL-3g** como 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila, cuja estrutura está mostrada na Figura 61.

Figura 61 - Estrutura química de 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila



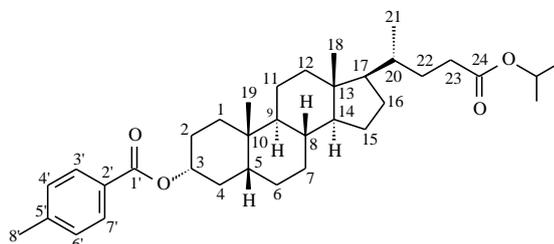
4.5.1.3.8 3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3h**)

A reação de acilação foi realizada com ácido 4-metilbenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.3.2 (p. 196). O composto se apresentou como um sólido resinoso incolor (58,9 mg, 50% de rendimento), solúvel em CHCl_3 . O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-3h** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-3h** (Fig. 62) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 4H, Fig. 330, p. 395) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1716 cm^{-1} e de uma banda de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1450 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $C_{sp^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 754 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 4H, Fig. 331, p. 395) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,62 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-3**, para δ_{H} 4,95 (m, 1H, H-3 β) em **AL-3h** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_{H} 7,23 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 2H, H-4' e H-6') e 7,94 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 2H, H-3' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos e o sinal em δ_{H} 2,41 (s, 3H, H-8') referente aos hidrogênios ligado ao carbono metílico ligado ao anel aromático. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 4H, Fig. 332, p. 396) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 143,42 (C-2); δ_{C} 129,75 (C-3' e C-7'); δ_{C} 129,14 (C-4' e C-6') e em δ_{C} 128,45 (C-5'), e o aparecimento dos sinais em δ_{C} 166,39 (C-1') e δ_{C} 21,81 (C-8') que foram atribuídos, respectivamente, ao carbono carbonílico e ao carbono metílico ligado ao C-5' do anel aromático.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 87 (Anexo 3H, p. 397) permitiram identificar o produto denominado de **AL-3h** como 3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila, cuja estrutura está mostrada na Figura 62.

Figura 62 - Estrutura química de 3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila



4.5.1.3.9 3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3i**)

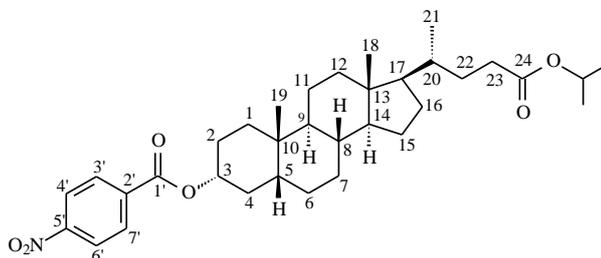
A reação de acilação foi realizada com ácido 4-nitrobenzoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.3.2 (p. 196). O composto se apresentou como um sólido resinoso amarelo (66,1 mg, 53% de rendimento), solúvel em CHCl_3 . O referido

composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-3i** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-3i** (Fig. 63) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 4I, Fig. 334, p. 398) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1710 cm^{-1} e de duas bandas de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1525 e 1448 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $C_{sp^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos *p*-substituído em 723 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 4I, Fig. 335, p. 398) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,62 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-3**, para δ_{H} 4,99 (m, 1H, H-3 β) em **AL-3i** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_{H} 8,20 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 2H, H-3' e H-7') e 8,26 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 2H, H-4' e H-6') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 4I, Fig. 336, p. 399) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 136,49 (C-2'); δ_{C} 130,81 (C-3' e C-7'); δ_{C} 123,58 (C-4' e C-6') e em δ_{C} 150,58 (C-5') referente ao carbono ligado ao grupo nitro, e o aparecimento do sinal em δ_{C} 164,33 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 88 (Anexo 4I, p. 400) permitiram identificar o produto denominado de **AL-3i** como 3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila, cuja estrutura está mostrada na Figura 63.

Figura 63 - Estrutura química de 3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila



4.5.1.3.10 3 α -(E)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3j**)

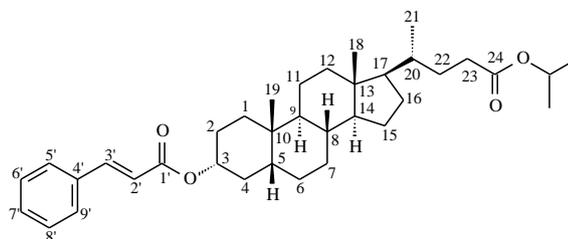
A reação de acilação foi realizada com ácido (*E*)-3-fenil-2-propenoico, DCC e DMAP em CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.3.2 (p. 196). O composto se apresentou como um sólido resinoso incolor (66,3 mg, 55% de rendimento), solúvel em CHCl_3 . O

referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-3j** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-3j** (Fig. 64) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 4J, Fig. 338, p. 401) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1722 cm^{-1} e de duas bandas de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1508 e 1450 cm^{-1} . Também foram observadas absorções de deformação angular de $C_{sp^2}\text{-H}$ de compostos aromáticos em 767 cm^{-1} . No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 4J, Fig. 339, p. 401) observou-se o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,62 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-3**, para δ_{H} 4,85 (m, 1H, H-3 β) em **AL-3j** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_{H} 7,37 (m, 2H, H-6' e H-8'); 7,37 (m, 1H, H-7') e 7,51 (tl, 2H, H-5' e H-9') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos e de sinais na região olefínicos em δ_{H} 6,42 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H, H-2') e 7,67 (d, $J = 16,0\text{ Hz}$, 1H, H-3') referente aos hidrogênios ligado aos carbonos olefínicos. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 4J, Fig. 340, p. 402) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos olefínicos em δ_{C} 118,97 (C-2') e δ_{C} 144,47 (C-3') e sinais de carbonos aromáticos em δ_{C} 134,73 (C-4'); δ_{C} 128,17 (C-5' e C-9'); δ_{C} 129,02 (C-6' e C-8') e em δ_{C} 130,29 (C-7') e o aparecimento do sinal em δ_{C} 166,62 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 89 (Anexo 4J, p. 403, permitiram identificar o produto denominado de **AL-3j** como 3 α -(*E*)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila, cuja estrutura está mostrada na Figura 64.

Figura 64 - Estrutura química de 3 α -(*E*)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila



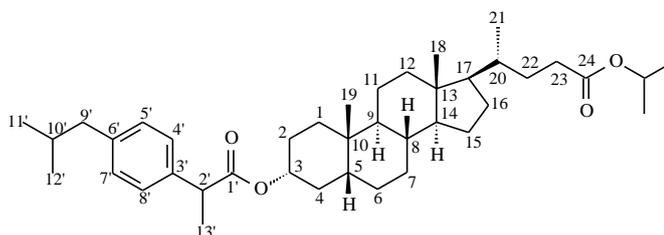
4.5.1.3.11 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3k**)

A reação de acilação foi realizada com ácido 2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoico, DCC e DMAP em CH₂Cl₂, conforme descrito no item 5.7.3.2 (p. 196). O composto se apresentou como um sólido resinoso incolor (69,4 mg, 52% de rendimento), solúvel em CHCl₃. O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-3k** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-3k** (Fig. 65, p. 129) foi confirmada através da análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 4K, Fig. 342, p. 404) onde observou-se o aparecimento da banda de deformação axial de C=O de éster em 1732 cm⁻¹ e de uma banda de deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos em 1452 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 4K, Fig. 343, p. 404) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,62 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-3**, para δ_H 4,75 (m, 1H, H-3 β) em **AL-3k** devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de sinais em δ_H 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-4' e H-8') e 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-5' e H-7') referentes aos hidrogênios ligados aos carbono aromáticos, o sinal em δ_H 3,65 (q, 1H, H-2') referente ao hidrogênio ligado ao carbono metínico, o sinal em δ_H 2,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H-9') referente aos hidrogênios ligado ao carbono metilênico e o sinal em δ_H 1,48 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, H-13') atribuídos aos hidrogênios ligados ao carbono metílico. A formação do produto também pôde ser confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 4K, Fig. 344, p. 405) no qual pode-se observar a presença dos sinais de carbonos aromáticos em δ_C 138,27 (C-3'); δ_C 127,28 (C-4' e C-8'); δ_C 129,43 (C-5' e C-7') e em δ_C 140,49 (C-6'), o aparecimento dos sinais em δ_C 45,57 (C-2') e δ_C 18,87 (C-13') que foram atribuídos, respectivamente, ao carbono metínico ligado ao carbono carbonílico e ao carbono aromático, e ao carbono metílico ligado ao carbono metínico, também observa-se o aparecimento dos sinais em δ_C 45,25 (C-9'); δ_C 30,37 (C-10') e δ_C 22,59 (C-11' e C-12') que foram atribuídos, respectivamente, ao carbono metilênico ligado ao C-5' do anel aromático e ao grupo isopropila, e o sinal em δ_C 174,02 (C-1') que foi atribuído ao carbono carbonílico.

A análise dos dados de IV e RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 90 (Anexo 4K, p. 407) permitiram identificar o produto denominado de **AL-3k** como 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila, cuja estrutura está mostrada na Figura 65 (p. 129).

Figura 65 - Estrutura química de 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila



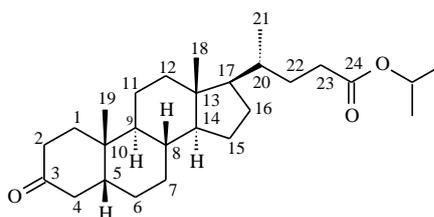
4.5.1.3.12 3-oxo-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3I**)

Na reação de oxidação utilizou-se clorocromato de piridínio (PCC) dissolvido em Acetona/ CH_2Cl_2 , conforme descrito no item 5.7.3.3 (p. 203). O produto da oxidação se apresentou como sólido oleoso amarelo (83,1 mg, 91,1% de rendimento), solúvel em CHCl_3 , com rotação óptica $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26,4$ ($c = 0,01$; CHCl_3). O referido composto, que por análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-3I** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 4L, Fig. 347, p. 408) obtido para **AL-3I** (Fig. 66) apresentou banda de deformação axial de $\text{C}=\text{O}$ de cetona em 1716 cm^{-1} . A análise dos espectros de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Anexo 4L, Fig. 348, p. 408) e de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Anexo 4L, Fig. 349, p. 409) possibilitou a confirmação da oxidação da hidroxila em C-3, a partir do desaparecimento do sinal em δ_{H} 3,62 (m, 1H, H-3 β) referente a H-3 presente no espectro do precursor **AL-3** e surgimento do sinal em δ_{C} 213,53, referente ao carbono carbonílico de cetona.

A análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C dispostos na Tabela 91 (Anexo 4L, p. 410), permitiram identificar o produto reacional oxidado denominado de **AL-3I** como 3-oxo-5 β -colano-24-oato de isopropila (Fig. 66).

Figura 66- Estrutura química de 3-oxo-5 β -colano-24-oato de isopropila



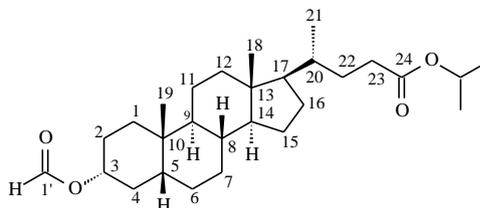
4.5.1.3.13 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3m**)

A reação de formilação foi realizada usando como reagente uma mistura de HCO₂H/HClO₄, conforme descrito no item 5.7.3.4 (p. 204). O composto obtido se apresentou como sólido resinoso branco (26 mg, 46,6% de rendimento), solúvel em CHCl₃, com rotação óptica $[\alpha]_D^{20} = +31,5$ (c = 0,01; CHCl₃). O referido composto, que através de análise em CCD mostrou uma mancha de coloração azulada após revelação com solução de vanilina em ácido perclórico e etanol, foi denominado de **AL-3m** e identificado através de técnicas espectroscópicas.

A estrutura de **AL-3m** (Fig. 67) foi confirmada pela análise do espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Anexo 4M, Fig. 351, p. 411) onde se observou o aparecimento das bandas de deformação axial de C=O em 1723 cm⁻¹ e C_{sp3}-O entre 1243 e 1173 cm⁻¹. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Anexo 4M, Fig. 352, p. 411) observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,62 (m, 1H, H-3 β) atribuído a H-3 no **AL-3**, para δ_H 4,85 (m, 1H, H-3 β) em **AL-3m**, devido à desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de um singlete intenso em δ_H 8,04 (s, 1H, H-1') referente ao hidrogênio ligado ao carbono do grupo formiato. A formação do produto também foi confirmada a partir dos dados obtidos do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Anexo 4M, Fig. 353, p. 412), no qual a presença do sinal em δ_C 160,98 foi atribuído ao carbono carbonílico do grupo formiato (VALKONEN, LAHTINEN, TAMMINEN, KOLEHMAINEN, 2008).

A análise dos dados de RMN de ¹H e ¹³C dispostos na Tabela 92 (Anexo 4M, p. 413), permitiram identificar o produto reacional formilado denominado de **AL-3m** como 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (Fig. 67).

Figura 67 - Estrutura química de 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de isopropila



4.6 Atividades biológicas

Após obtenção e caracterização dos derivados, e com o objetivo de avaliar o potencial biológico, os mesmos foram submetidos a teste de toxicidade sobre *A. salina* e ensaio qualitativo para a inibição da enzima acetilcolinesterase. Para a toxicidade, os

derivados foram avaliados quanto à capacidade de mortalidade da espécie *A. salina*, e para a atividade acetilcolinesterase foi realizado ensaio qualitativo rápido e simples utilizando um método colorimétrico em que foi observada a capacidade dos derivados de inibir a enzima acetilcolinesterase.

4.6.1 Teste de toxicidade sobre *Artemia salina*

Os ensaios de toxicidade sobre o microcrustáceo *A. salina* foram realizado com o ácido ursólico (**SA-5**) e seus derivados: 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1**), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2**) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**). Os resultados encontram-se nas Tabelas 16, 17, 18 (p. 132); e 19 (p. 133), respectivamente.

Tabela 16 - Resultado do teste de toxicidade sobre *A. salina* para os derivados de ácido ursólico (SA-5)

Amostra	Mortalidade de Náuplios (%)		
	100 $\mu\text{g mL}^{-1}$	10 $\mu\text{g mL}^{-1}$	2 $\mu\text{g mL}^{-1}$
SA-5	16,6	41,6	8,33
SA-5a	100	41,6	0
SA-5b	33,3	33,3	33,3
SA-5c	25	0	0
SA-5d	0	8,33	0
SA-5e	8,33	0	0
SA-5f	41,6	41,6	25
SA-5g	100	62,5	12,5
SA-5h	25	12,5	12,5
SA-5i	37,5	100	75
SA-5j	37,5	0	100
SA-5k	0	12,5	100

Conforme a Tabela 16 observa-se que das doze amostras testadas, quatro (**SA-5c**, **SA-5d**, **SA-5e** e **SA-5h**) apresentaram resultados significativos, com valores de mortalidade menores que 25%, e apenas três (**SA-5a**, **SA-5g** e **SA-5i**) apresentaram alta toxicidade sobre *A. salina*. Não foram encontrados na literatura estudos realizados com o ácido ursólico ou seus derivados sobre microcrustáceos de *Artemia salina* Leach.

Tabela 17 - Resultado do teste de toxicidade sobre *A. salina* para os derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1)

Amostra	Mortalidade de Náuplios (%)		
	100 $\mu\text{g mL}^{-1}$	10 $\mu\text{g mL}^{-1}$	2 $\mu\text{g mL}^{-1}$
AL-1	0	0	0
AL-1a	0	0	0
AL-1b	62,5	50	0
AL-1c	100	0	37
AL-1d	0	77	33
AL-1e	66	88	66
AL-1f	56	44	0
AL-1g	100	42	29
AL-1h	0	0	25
AL-1i	100	43	100
AL-1j	100	77	55
AL-1k	0	0	45
AL-1l	0	62,5	0
AL-1m	0	62,5	0

Conforme a Tabela 17 observa-se que das treze amostras testadas, três (**AL-1**, **AL-1a** e **AL-1h**) apresentaram resultados significativos, com valores de mortalidade menores que 25%, e cinco (**AL-1b**, **AL-1c**, **AL-1e**, **AL-1i** e **AL-1j**) apresentaram alta toxicidade sobre *A. salina*. O 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1**) e o derivado **AL-1a** não apresentou nenhuma toxicidade frente a *A. salina*. Também não foram encontrados na literatura estudos realizados com o 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1**) ou seus derivados frente a microcrustáceos de *Artemia salina* Leach.

Tabela 18 - Resultado do teste de toxicidade frente à *A. salina* para os derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2)

Amostra	Mortalidade de Náuplios (%)		
	100 $\mu\text{g mL}^{-1}$	10 $\mu\text{g mL}^{-1}$	2 $\mu\text{g mL}^{-1}$
AL-2	16,6	0	16,6
AL-2a	87,5	0	25
AL-2b	12,5	0	12,5
AL-2c	100	100	75
AL-2d	88	44	0
AL-2e	18	0	0
AL-2f	33	88	55
AL-2g	88	0	77
AL-2h	11	44	11
AL-2i	100	88	88
AL-2j	54	0	36
AL-2k	0	10	10
AL-2l	100	25	12,5
AL-2m	37,5	50	50

Conforme a Tabela 18 observa-se que das treze amostras testadas, quatro (**AL-2**, **AL-2b**, **AL-2e** e **AL-2k**) apresentaram resultados significativos, com valores de mortalidade

menores que 25%, e seis (**AL-2a**, **AL-2c**, **AL-2d**, **AL-2g**, **AL-2i** e **AL-2l**) apresentaram alta toxicidade frente a *A. salina*. Também não foram encontrados na literatura estudos realizados com o 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2**) ou seus derivados sobre microcrustáceos de *Artemia salina* Leach.

Tabela 19 - Resultado do teste de toxicidade frente à *A. salina* para os derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**)

Amostra	Mortalidade de Náuplios (%)		
	100 $\mu\text{g mL}^{-1}$	10 $\mu\text{g mL}^{-1}$	2 $\mu\text{g mL}^{-1}$
AL-3	8,33	0	16,6
AL-3a	25	50	0
AL-3b	12,5	37,5	50
AL-3c	50	16,6	0
AL-3d	10	0	18
AL-3e	0	0	0
AL-3f	100	73	0
AL-3g	64	28	28
AL-3h	12,5	0	50
AL-3i	20	0	20
AL-3j	0	0	0
AL-3k	0	18	0
AL-3l	100	100	75
AL-3m	100	8,33	25

Conforme a Tabela 19 observa-se que das treze amostras testadas, seis (**AL-3**, **AL-3d**, **AL-3e**, **AL-3i**, **AL-3j** e **AL-2k**) apresentaram resultados significativos, com valores de mortalidade menores que 25%, e três (**AL-3f**, **AL-3l** e **AL-3m**) apresentaram alta toxicidade frente a *A. salina*. O derivado **AL-3e** e **AL-3j** não apresentou nenhuma toxicidade sobre *A. salina*. Também não foram encontrados na literatura estudos realizados com o 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**) ou seus derivados frente a microcrustáceos de *Artemia salina* Leach.

Os resultados deveriam apresentar uma linearidade, a percentagem de mortalidade deveria decrescer com a diminuição da concentração das amostras, mas isso não é observado para algumas amostras. Isso pode ter ocorrido devido à dificuldade na solubilização das amostras, então as soluções com baixa quantidade de amostra solubilizaram melhor e apresentaram maior interação com os cistos da *A. salina*.

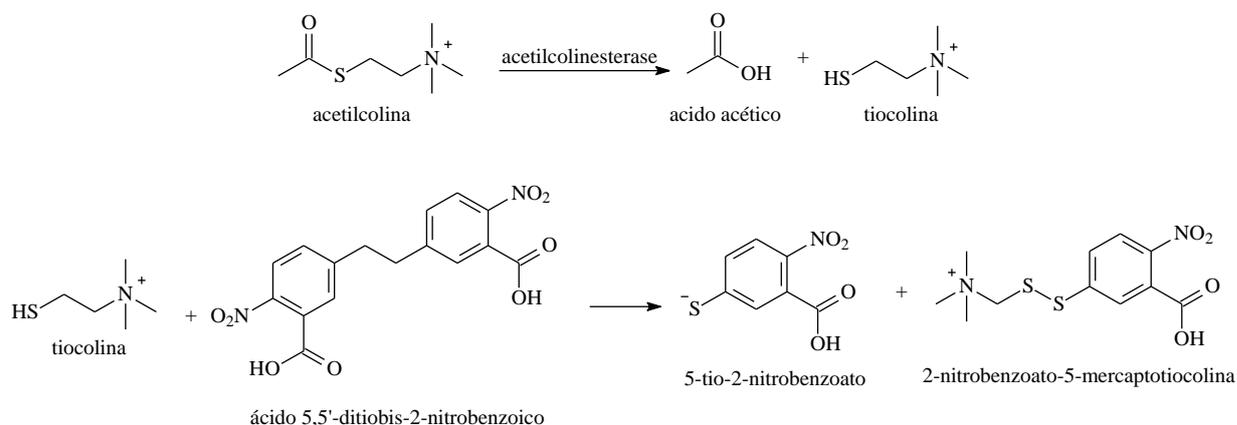
O teste de citotoxicidade com *A. salina* é um ensaio biológico amplamente utilizado por ser confiável, rápido, de baixo custo e por ter demonstrado correlação com várias atividades biológicas (MEYER *et al.*, 1982). Em geral, amostras com alta toxicidade para *A. salina* apresentam alto potencial para estas as atividades antitumoral (MCLAUGHLIN *et al.*, 1991), tripanomicida (ALVES *et al.*, 2000), antibacteriana e antifúngica (BRASILEIRO

et al., 2006). A maioria das amostras mostrou alta toxicidade para *A. salina*, sugerindo que as mesmas possuam propriedades biológicas, como antitumoral, tripanossomicida, antibacteriana e antifúngica (HOLETZ *et al.*, 2005, OLIVEIRA, 2006).

4.6.2 Ensaio qualitativo para inibição da enzima acetilcolinesterase

Foi utilizado a metodologia descrita por Ellman *et al.* (1961), e adaptada por Rhee *et al.* (2001) para a aplicação em CCD. O método utilizado consiste em formar a tiocolina através da reação de hidrólise da acetiltiocolina que é catalisada pela enzima acetilcolinesterase. O reagente de Ellman (ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico) reage com a tiocolina, formando uma substância de coloração amarela (5-tio-2-nitrobenzoato) que absorve em 412 nm. As reações que estão envolvidas no procedimento para a seleção dos compostos capazes de inibir a enzima acetilcolinesterase estão representadas na Figura 68.

Figura 68 - Reação de Ellman catalisada pela acetilcolinesterase



Quando os compostos são capazes de inibir a acetilcolinesterase, a formação do 5-tio-2-nitrobenzoato é diminuída, então, ocorre à formação de um halo branco onde a mesma foi aplicada na cromatoplaca (ELLMAN *et al.*, 1961; ANJOS, 2015).

Os resultados para o ensaio qualitativo dos derivados do ácido ursólico (**SA-5**), de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1**), de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2**) e de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**) encontram-se nas Tabelas 20 (p. 135); 21, 22 (p. 136), (p. 136) e 23 (p. 137), respectivamente.

O resultado dos testes é baseado na formação do halo branco na CCD. Apenas **SA-5e** e **SA-5k** não apresentaram resultado positivo. Os demais derivados apresentaram halo de inibição maior que o **SA-5**, e os derivados **SA-5b**, **SA-5d**, **SA-5f** e **SA-5g** apresentaram halo de inibição igual ao do controle positivo (Eserina), conforme Tabela 20.

Tabela 20 - Resultado do teste de inibição de enzima acetilcolinesterase para os derivados de ácido ursólico (SA-5)

Amostras	Tamanho do halo	Resultado
Padrão positivo (Eserina)	1,4	Positivo
SA-5	0,6	Positivo
SA-5a	1,2	Positivo
SA-5b	1,4	Positivo
SA-5c	1,1	Positivo
SA-5d	1,4	Positivo
SA-5e	**	Negativo
SA-5f	1,4	Positivo
SA-5g	1,4	Positivo
SA-5h	1,0	Positivo
SA-5i	0,8	Positivo
SA-5j	0,8	Positivo
SA-5k	**	Negativo

Ensaio realizado em duplicatas.

** Não ocorreu formação de halo branco

Apenas seis derivados (**AL-1c**, **AL-1d**, **AL-1e**, **AL-1f**, **AL-1h** e **AL-1m**) de **AL-1** apresentaram resultado positivo. O tamanho do halo de inibição de **AL-1c** e **AL-1m** foi o mais próximo do controle positivo, conforme Tabela 21 (p. 136).

Tabela 21 - Resultado do teste de inibição de enzima acetilcolinesterase para os derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1)

Amostras	Tamanho do halo	Resultado
Padrão positivo (Eserina)	1,4	Positivo
AL-1	**	Negativo
AL-1a	**	Negativo
AL-1b	**	Negativo
AL-1c	1,2	Positivo
AL-1d	0,7	Positivo
AL-1e	0,6	Positivo
AL-1f	0,7	Positivo
AL-1g	**	Negativo
AL-1h	1,0	Positivo
AL-1i	**	Negativo
AL-1j	**	Negativo
AL-1k	**	Negativo
AL-1l	**	Negativo
AL-1m	1,2	Positivo

Ensaio realizado em duplicatas.

** Não ocorreu formação de halo branco

O derivado **AL-2l** apresentou o halo de inibição maior que o de **AL-2** e próximo ao halo de inibição do controle positivo. **AL-2a**, **AL-2b**, **AL-2c** e **AL-2d** apresentaram resultados negativos, conforme Tabela 22.

Tabela 22 - Resultado do teste de inibição de enzima acetilcolinesterase para os derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2)

continua

Amostras	Tamanho do halo	Resultado
Padrão positivo (Eserina)	1,4	Positivo
AL-2	1,0	Positivo
AL-2a	**	Negativo
AL-2b	**	Negativo
AL-2c	**	Negativo
AL-2d	**	Negativo
AL-2e	1,0	Positivo
AL-2f	1,0	Positivo
AL-2g	0,7	Positivo
AL-2h	0,8	Positivo

Tabela 22 - Resultado do teste de inibição de enzima acetilcolinesterase para os derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2)

<i>conclusão</i>		
Amostras	Tamanho do halo	Resultado
AL-2i	0,7	Positivo
AL-2j	1,0	Positivo
AL-2k	1,0	Positivo
AL-2l	1,2	Positivo
AL-2m	1,1	Positivo

Ensaio realizado em duplicatas

** Não ocorreu formação de halo branco

Apenas o derivado **AL-3e** apresentou halo de inibição igual ao **AL-3**, todos os outros tiveram halo de inibição menor, e três derivados (**AL-3c**, **AL-3k** e **AL-3l**) não apresentaram resultado positivo, conforme Tabela 23.

Tabela 23 - Resultado do teste de inibição de enzima acetilcolinesterase para os derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3)

Amostras	Tamanho do halo	Resultado
Padrão positivo (Eserina)	1,4	Positivo
AL-3	1,2	Positivo
AL-3a	1,0	Positivo
AL-3b	1,1	Positivo
AL-3c	**	Negativo
AL-3d	0,7	Positivo
AL-3e	1,2	Positivo
AL-3f	0,9	Positivo
AL-3g	1,0	Positivo
AL-3h	1,0	Positivo
AL-3i	1,0	Positivo
AL-3j	1,0	Positivo
AL-3k	**	Negativo
Al-3l	**	Negativo
AL-3m	1,1	Positivo

Ensaio realizado em duplicatas.

** Não ocorreu formação de halo branco

5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1 Materiais utilizados

O 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (**AL-1**), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2**) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**), utilizados como material de partida nas reações foram obtidos anteriormente no mestrado a partir de reações de esterificação do ácido litocólico de procedência SIGMA[®].

Os anidridos benzoico, maleico e succínico foram de procedência ALDRICH[®]. Os ácidos 4-clorobenzoico, 4-bromobenzoico, 4-fluorobenzoico, 4-metoxibenzoico, 4-metilbenzoico, 4-nitrobenzoico, (*E*)-3-fenil-2-propenoico e 2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoico foram de procedência SIGMA[®]. Anidrido acético, ácido fórmico e ácido perclórico foram de procedência VETEC[®].

4-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) e clorocromato de piridínio (PCC) utilizados são de procedência ALDRICH[®]. Diclorometano, acetona e piridina foram de qualidade P.A. e procedência SYNTH[®], bem como os solventes utilizados nos tratamentos das reações e colunas cromatográficas. Sulfato cúprico (CuSO₄.5H₂O), sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) foram de procedência VETEC[®], o cloreto de oxalila (COCl)₂ foi de procedência ALDRICH[®].

5.2 Métodos cromatográficos

5.2.1 Cromatografia líquida em coluna aberta (CC)

Na execução das análises cromatográficas de adsorção em coluna utilizou-se gel de sílica 60 comum (0,063-0,200 mm; 70-230 *mesh*) da marca VETEC[®]. As dimensões das colunas cromatográficas (comprimento e diâmetro) variaram de acordo com as quantidades de amostras e solventes utilizados.

Na eluição foram utilizados solventes de qualidade P.A. (SYNTH[®]), tais como hexano (Hex), diclorometano (CH₂Cl₂), acetato de etila (AcOEt) e metanol (MeOH), puros ou em misturas binárias, em ordem crescente de gradiente de polaridade.

5.2.2 Cromatografia líquida em coluna sob pressão (“flash”)

Para cromatografias de adsorção em coluna do tipo “flash” utilizou-se gel de sílica 60 (Φ μm 40-63), MERK® e VETEC®. O diâmetro e o comprimento da coluna variaram de acordo com as quantidades de adsorventes utilizados.

Os eluentes utilizados nos procedimentos cromatográficos foram: hexano (Hex), diclorometano (CH_2Cl_2), acetato de etila (AcOEt) e metanol (MeOH), puros ou combinados em proporções de modo a obter um gradiente crescente de polaridade, bem como os solventes utilizados possuíam um grau de qualidade P.A. Os eluentes utilizados nos tratamentos por cromatografia de adsorção sob pressão foram escolhidos após análise prévia das frações por CCD, a fim de permitir que o constituinte desejado ou aquele de menor fator de retenção (R_f) apresentasse R_f próximo de 0,3.

5.2.3 Cromatografia em camada delgada (CCD)

As análises cromatográficas em camada delgada (CCD) foram efetuadas em gel de sílica G60 da VETEC® sobre suporte de vidro e em gel de sílica 60 F₂₅₄ (2-25 μm , camada de 250 μm) sobre poliéster T-6145 da MERK®.

As placas foram cortadas nas dimensões apropriadas para cada análise. As amostras foram aplicadas com o auxílio de um tubo capilar à uma altura de aproximadamente 0,9 cm, com uma distância de aproximadamente 0,3 cm de uma amostra para outra; em seguida foram eluídas em cuba com uso de eluente apropriado.

As revelações das substâncias nas cromatoplasmas analíticas foram realizadas através da exposição das mesmas à irradiação ultravioleta (UV) em dois comprimentos de onda (254 e 365 nm), emitidos por lâmpada modelo VL-4LC da Vilber Lourmat e/ou por imersão em solução de vanilina ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$) 5g/100 mL em ácido perclórico (HClO_4) 0,75 mol L^{-1} /100 mL de etanol, seguido de aquecimento em soprador térmico HL-500, da Steinel à aproximadamente 150 °C, durante alguns segundos.

Na eluição foram utilizados os solventes de qualidade P.A. (SYNTH®): hexano (Hex), diclorometano (CH_2Cl_2), acetato de etila (AcOEt) e metanol (MeOH), puros ou em misturas binárias, em ordem crescente de gradiente de polaridade.

A remoção dos solventes das frações resultantes das cromatografias foi realizada em evaporador rotatório BUCHI “Waterbath” Modelo B-480 e R-114, sob pressão reduzida.

5.3 Métodos espectrométricos e espectroscópicos

Os espectros apresentados foram obtidos em aparelhos pertencentes ao Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará, no Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear (CENAUREM/UFC).

5.3.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN de ^{13}C), unidimensionais e bidimensionais foram obtidos em espectrômetro Bruker modelo Avance DRX-300 e Avance DRX-500, operando na frequência de hidrogênio a 300,13 MHz e 500,13 MHz, e na frequência de carbono a 75,47 MHz e a 125,47 MHz, respectivamente.

Os solventes deuterados utilizados na dissolução das amostras e obtenção dos espectros foram: clorofórmio (CDCl_3) e piridina ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$), produzidos pela MERK[®] ou ALDRICH[®]. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados, no caso dos espectros de hidrogênio, pelo pico dos hidrogênios pertencentes às moléculas residuais não deuteradas dos solventes deuterados utilizados: clorofórmio (δ 7,27) e piridina (δ 7,22; 7,58; 8,74). Nos espectros de carbono-13, os deslocamentos químicos foram referenciados pelos picos centrais dos carbonos-13 dos solventes deuterados: clorofórmio (δ 77,23) e piridina (δ 123,8; 135,91; 150,35).

As multiplicidades dos sinais de hidrogênio nos espectros de RMN de ^1H foram indicadas segundo a convenção: s (singleto), d (dubleto), t (triplete), dd (duplo dubleto), tt (triplo triplete), dt (duplo triplete), q (quateto) e m (multiplete).

O padrão de hidrogenação dos carbonos em RMN de ^{13}C foi determinado através da utilização da técnica DEPT (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*), com ângulo de nutação (Θ) de 135° , com CH e CH_3 com amplitude em oposição aos CH_2 , sendo descrito conforme a convenção: C (carbono não hidrogenado), CH (carbonos metínicos), CH_2 (carbono metilênicos) e CH_3 (carbonos metílicos). Os carbonos não hidrogenados foram caracterizados pela comparação dos espectros de RMN de ^{13}C -DEPT 135° e RMN de ^{13}C -BB (Broad Band).

Os experimentos bidimensionais de correlação homonuclear (COSY) e heteronuclear (HSQC e HMBC), realizados em aparelho Bruker Avance DRX-500, foram

efetuados em sonda multinuclear de 5 mm, com detecção inversa, empregando-se gradiente de campo, posicionado no eixo z e magnitude de 10 Å.

5.3.2 Espectrometria de massas (EM)

Os espectros de massas dos ésteres metílicos foram obtidos no Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará, em espectrômetro Shimadzu, modelo QP 5000/DI-50, através de impacto eletrônico a 70 eV, acoplado a um cromatógrafo Gás-Líquido HP A série II (CGL/EM), provido de coluna capilar DB-5 (5% fenil / 95% dimetilpolisiloxano) com 30,0 m de comprimento; 0,25 mm de diâmetro interno e filme de 0,1 µm. A razão de aquecimento do injetor foi de 35-180 °C/min e 180°C/35 °C/min, utilizando hélio como gás de arraste.

5.3.3 Espectroscopia na região de absorção do infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro Perckin Elmer, modelo FT-IR SPECTRUM 100, utilizando-se pastilhas de brometo de potássio (KBr) como suporte para as substâncias a serem analisadas.

5.4 Métodos físicos

5.4.1 Ponto de fusão (pf)

Os pontos de fusão foram determinados em equipamento de microdeterminação digital da Mettler Toledo provido de uma estação de aquecimento FP82HT, uma central de processamento FP90 e acoplada a um microscópio óptico monocular. As determinações foram realizadas a uma velocidade de aquecimento de 2 °C/min e não foram corrigidas.

5.4.2 Rotação óptica específica $[\alpha]_D$

As rotações ópticas foram determinadas em polarímetro digital Perkin Elmer modelo 341. As medidas foram feitas em um comprimento de onda de 589 nm e a temperatura de 20 °C, utilizando uma cubeta de 1 mL.

5.5 Estudo dos constituintes químicos não voláteis de *Sambucus australis*

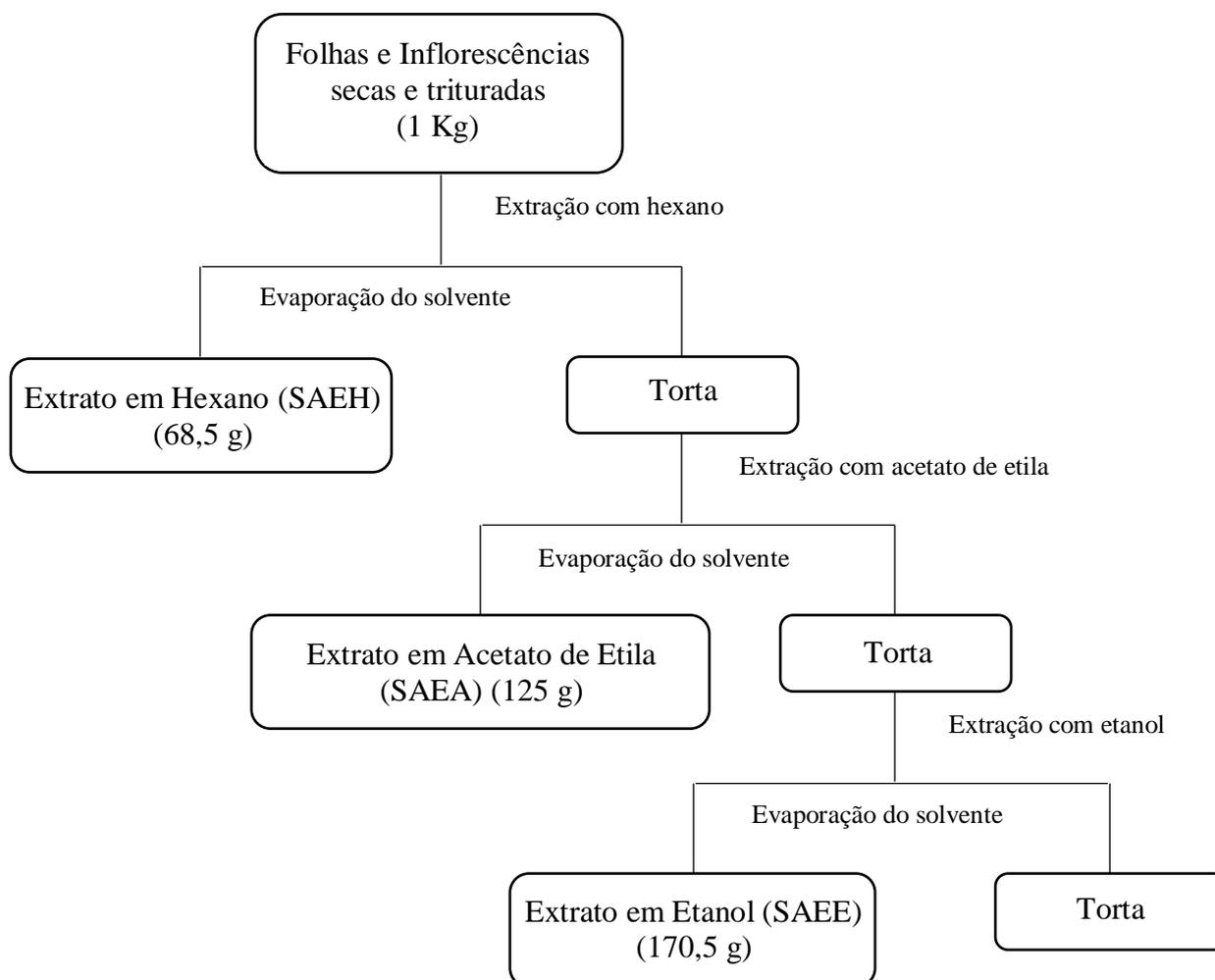
5.5.1 Material botânico

As folhas e inflorescências de *S. australis* foram coletadas no Pico Alto, município de Guaramiranga - CE, em julho de 2007. A exsicata do espécime encontra-se depositada no Herbário Prisco Bezerra, no Departamento de Biologia da Universidade Federal do Ceará, onde foi identificada e registrada sob o número 15002.

5.5.2 Obtenção do extrato em hexano (SAEH), em acetato de etila (SAEA) e em etanol (SAEE) das folhas e inflorescências de *S. australis*

1 kg de folhas e inflorescências (partes aéreas) de *S. australis*, secas e moídas, foram submetidos à maceração em hexano (3 x 3,5 L) por 72 h a 25 °C. A extração foi realizada e o solvente foi rotaevaporado sob pressão reduzida. O extrato em hexano, de coloração esverdeada, foi denominado de SAEH (68,5 g, rendimento 6,82%). O mesmo procedimento foi realizado utilizando (3 x 3,5 L) de acetato de etila para a obtenção do extrato em acetato de etila, um sólido de coloração esverdeada, denominado SAEA (125 g, rendimento 12,5%) e utilizando (3 x 3,5 L) de etanol obtendo o extrato em etanol, um sólido marrom escuro, denominado SAEE (170,5 g, rendimento 17,05%) (Fluxograma 1, p. 143).

Fluxograma 1 - Obtenção dos extratos em hexano, em acetato de etila e em etanol das folhas e inflorescências de *S. australis*.



Fracionamento cromatográfico do extrato em acetato de etila das folhas e inflorescências de *S. australis* (SAEA)

O fracionamento cromatográfico preliminar em coluna filtrante a vácuo de uma parte de SAEA (100 g) foi realizada com adsorção da amostra em 300 g de gel de sílica e acondicionada sobre um papel de filtro presente em um funil de Büchner acoplado a um kitasato e a uma bomba de vácuo. A eluição se deu com uso dos seguintes solventes 750 mL de hexano (SAEA - FH), 800 mL de diclorometano (SAEA - FD), 1000 mL de acetato de etila (SAEA - FA) e 600 mL de metanol (SAEA - FM), levando a obtenção das frações abaixo (Tabela 24, p. 144):

Tabela 24 - Frações obtidas no fracionamento cromatográfico de SAEA

Eluente	Denominação	Aspecto	Peso (g)
Hexano (H)	SAEA - FH	Óleo amarelo	0,500
Diclorometano (D)	SAEA - FD	Óleo verde escuro	30
Acetato de etila (A)	SAEA - FA	Óleo verde escuro	45
Metanol (M)	SAEA - FM	Óleo marrom	20
Total			95,5

Fracionamento cromatográfico do extrato em etanol das folhas e inflorescências de *S. australis* (SAEE)

O fracionamento cromatográfico preliminar em coluna filtrante à vácuo de uma parte de SAEE (100 g) foi realizada com adsorção da amostra em 300 g de gel de sílica e acondicionada sobre um papel de filtro presente em um funil de Büchner acoplado a um kitasato e a uma bomba de vácuo. A eluição se deu com uso dos solventes: 500 mL de hexano (SAEE - FH), 800 mL de diclorometano (SAEE - FD), 1000 mL de acetato de etila (SAEE - FA) e 1000 mL de metanol (SAEE - FM), levando a obtenção das frações abaixo (Tabela 25):

Tabela 25 - Frações obtidas no fracionamento cromatográfico de SAEE

Eluente	Denominação	Aspecto	Peso (g)
Hexano (H)	SAEE - FH	Óleo amarelo	0,050
Diclorometano (D)	SAEE - FD	Óleo verde escuro	1
Acetato de etila (A)	SAEE - FA	Óleo verde escuro	28
Metanol (M)	SAEE - FM	Óleo marrom	45
Total			74,05

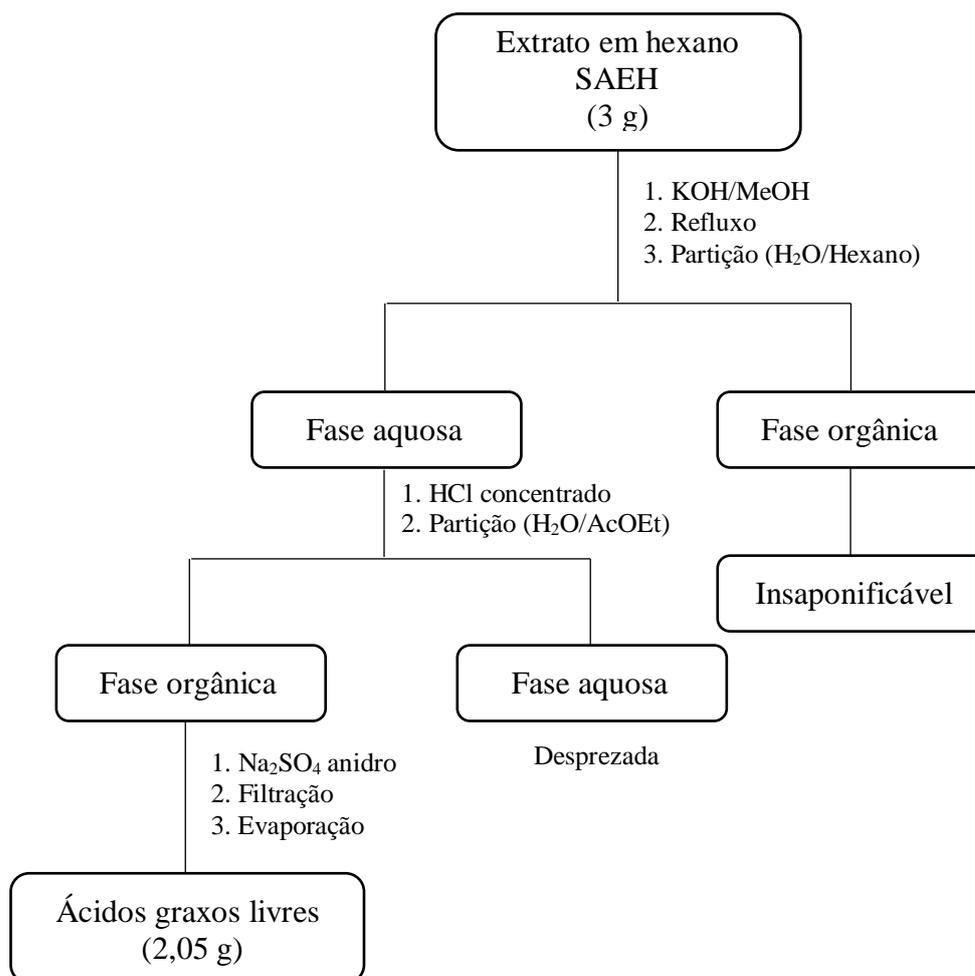
5.5.3 Ácidos graxos de *S. australis*

5.5.3.1 Reação de saponificação e obtenção dos ácidos graxos livres

Em um balão com capacidade para 150 mL, dissolveu-se o extrato hexânico de *S. australis* (SAEH, 3 g) em metanol (23 mL) e em seguida, adicionou-se hidróxido de potássio (KOH) (3 g). A mistura reacional foi mantida sob refluxo durante 1 h. Após este período, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e transferida para um funil de separação, sendo adicionados 40 mL de água destilada e a fase orgânica (solução

insaponificável) separada através de extração com hexano (2 x 50 mL). A fase aquosa foi acidificada com HCl concentrado até pH 4-5, em seguida, extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). A fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo 2,05 g de ácidos graxos livres de *S. australis* (Fluxograma 2).

Fluxograma 2 - Saponificação do extrato em hexano de *S. australis*



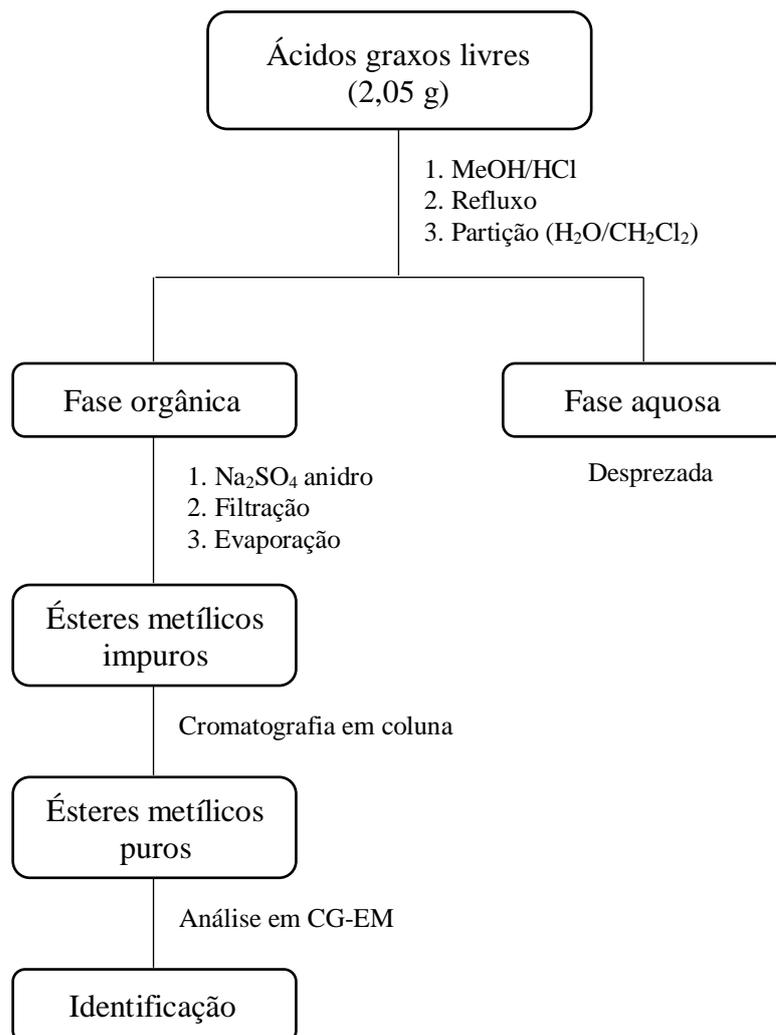
5.5.3.2 Reação de metilação e obtenção dos ésteres metílicos

Em um balão com capacidade para 150 mL, os ácidos graxos livres de *S. australis* (2 g) foram dissolvidos com metanol (30 mL) e a esta solução adicionou-se 1,0 mL de HCl concentrado. A mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo por 1 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, onde foram adicionados 30 mL de água destilada e os ésteres metílicos dos ácidos graxos foram extraídos com diclorometano (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato

de sódio anidro (NaSO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo 1 g de ésteres metílicos de *S. australis*.

Os ésteres metílicos dos ácidos graxos foram purificados em coluna cromatográfica contendo gel de sílica com adsorvente e hexano e CH_2Cl_2 como eluentes. As frações foram analisadas por CCD, em seguida, por CG-EM (Fluxograma 3).

Fluxograma 3 - Metilação dos ácidos graxos livres de *Sambucus australis*



5.5.4 Isolamento de SA-1

Fracionamento cromatográfico da fração insaponificável (FI) da saponificação do extrato em hexano de *S. australis* (SAEH)

O fracionamento cromatográfico preliminar em coluna aberta contendo 900 mg da fração insaponificável, foi realizado com adsorção da amostra em 3 g de gel de sílica, em

coluna aberta de 25 mm de diâmetro utilizando 10 g de gel de sílica como fase estacionária. A eluição se deu com uso dos solventes: 100 mL de hexano, 150 mL de hexano/diclorometano (H/D) 50%, 300 mL de diclorometano, 200 mL de acetato de etila, levando a obtenção das frações registradas na Tabela 26.

Tabela 26 - Frações resultantes do fracionamento cromatográfico da fração insaponificável SAEH - FI

Eluente	Denominação	Aspecto	Peso (g)
Hexano (H)	SAEH - FIH	Óleo amarelo	0,010
Hexano/Diclorometano (H/D) 50%	SAEH - FIH/D	Sólido esverdeado	0,040
Diclorometano (D)	SAEH - FID	Sólido verde escuro	0,770
Acetato de etila (A)	SAEH - FIA	Sólido verde escuro	0,050
Total			0,870

Fracionamento cromatográfico de SAEH - FID

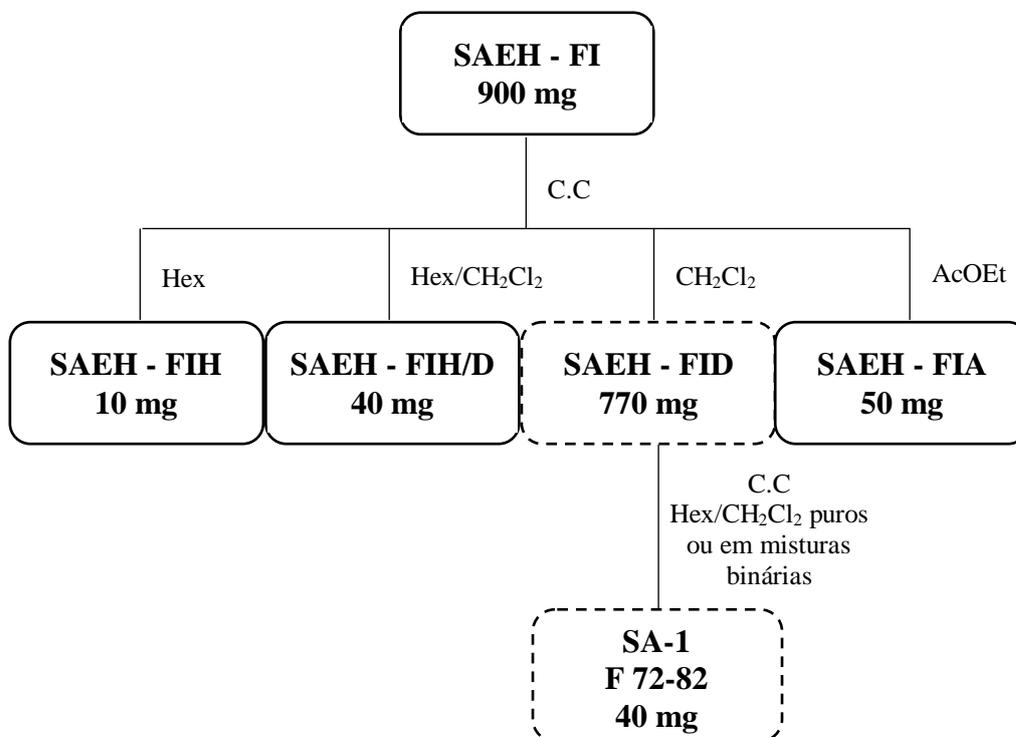
A fração SAEH - FID (770 mg) foi adsorvida em 1 g de gel de sílica. A mistura foi acondicionada em uma coluna aberta de 20 mm de diâmetro utilizando 7 g de gel de sílica como fase estacionária. Para eluição foram utilizados os solventes hexano e CH₂Cl₂ puros ou em misturas binárias seguindo ordem crescente de polaridade para a obtenção de 82 frações (10 mL/fração). As frações foram submetidas à análise comparativa por CCD e reunidas conforme mostrado na Tabela 27.

Tabela 27 - Frações resultantes do fracionamento cromatográfico de SAEH - FID

Eluente	Frações	Frações reunidas	Peso (mg)
H 100%	1 - 11	F (1 - 11)	7
H/D 10%	12 - 23	F (12 - 14)	5
H/D 20%	24 - 35	F (15 - 23)	41,5
H/D 30%	36 - 42	F (23 - 42)	147
H/D 40%	43 - 47	F (43 - 54)	57,3
H/D 50%	48 - 54	F (55 - 58)	16
H/D 60%	55 - 60	F (59 - 63)	134
H/D 70%	61 - 65	F (64 - 71)	254
H/D 80%	66 - 71	F (72 -82)	40
H/D 90%	72 - 76		
D 100%	77 - 82		
Total			701,8

A fração (72 - 82) (40 mg) foi denominada **SA-1**, sólido resinoso de coloração esverdeada, solúvel em CHCl_3 (Fluxograma 4).

Fluxograma 4 - Fracionamento de SAEH-FI e obtenção de SA-1



5.5.5 Isolamento de SA-2

Fracionamento cromatográfico de SAEA - FH

A fração SAEA-FH (500 mg) foi adsorvida em 1,5 g gel de sílica e empacotada em coluna aberta de 15 mm de diâmetro contendo 4 g de gel de sílica. Os eluentes utilizados foram hexano (H), diclorometano (D) e acetato de etila (A) puros ou em misturas binárias seguindo uma ordem crescente de gradiente de polaridade, sendo coletadas 175 frações (10 mL/fração). As frações foram submetidas à análise comparativa por CCD e reunidas como mostra a Tabela 28 (p. 149).

Tabela 28 - Frações resultantes do fracionamento cromatográfico de SAEA - FH

Eluente	Frações	Frações reunidas	Peso (mg)
H 100%	1 - 07	F (1 - 16)	3
H/D 10%	08 - 16	F (17 - 26)	10
H/D 20%	17 - 26	F (27 - 36)	5
H/D 30%	27 - 36	F (37 - 49)	17
H/D 40%	37 - 46	F (50 - 60)	6
H/D 50%	47 - 54	F (61 - 63)	2
H/D 60%	55 - 63	F (64 - 77)	9
H/D 70%	64 - 71	F (78 - 85)	7,5
H/D 80%	72 - 77	F (86 - 90)	9,3
H/D 90%	78 - 80	F (91 - 115)	13
D 100%	81 - 90	F (116 - 130)	358
D/A 10%	91 - 98	F (131 - 156)	25
D/A 20%	99 - 106	F (157 - 175)	24,5
D/A 30%	107 - 115		
D/A 40%	116 - 123		
D/A 50%	124 - 130		
D/A 60%	131 - 139		
D/A 70%	140 - 148		
D/A 80%	149 - 156		
D/A 90%	157 - 165		
A 100%	166 - 175		
Total			498,3

A fração (116 - 130) (358 mg) foi denominada **SA-2**, com aspecto resinoso de coloração amarelo pardo, solúvel em CHCl_3 (Fluxograma 5, p. 152).

5.5.6 Isolamento de SA-3 e SA-4

Fracionamento cromatográfico de SAEA-FD

A fração SAEA - FD (1 g), adsorvida em 3 g de gel de sílica, foi submetida a fracionamento cromatográfico em coluna aberta de 25 mm de diâmetro utilizando 12 g de gel de sílica como fase estacionária. A eluição se deu com uso dos solventes: 150 mL de hexano (H), 200 mL de hexano/diclorometano (H/D) 50%, 500 mL de diclorometano (D), 350 mL de acetato de etila e 350 de metanol, levando a obtenção das frações mostradas na Tabela 29 (p. 150).

Tabela 29 - Frações resultantes do fracionamento cromatográfica SAEA - FD

Eluente	Denominação	Aspecto	Peso (g)
Hexano (H)	SAEAFD - H	Óleo amarelo	0,020
Hexano/Diclorometano (H/D) 50%	SAEAFD - H/D	Óleo esverdeado	0,050
Diclorometano (D)	SAEAFD - D	Óleo verde escuro	0,350
Acetato de etila (A)	SAEAFD - A	Óleo verde escuro	0,225
Total			0,650

Fracionamento cromatográfico de SAEAFD - D

SAEAFD - D (350 mg) foi adsorvida em 1,05 g de gel de sílica. A mistura foi acondicionada em uma coluna aberta de 10 mm de diâmetro utilizando 10,5 g de gel de sílica como fase estacionária. Para a eluição foram utilizados CH₂Cl₂ (D) e AcOEt (A) em misturas binárias seguindo uma ordem crescente de polaridade para a obtenção de 77 frações (10 mL/fração). As frações foram submetidas à análise comparativa por CCD e reunidas conforme mostrado na Tabela 30.

Tabela 30 - Frações resultantes do fracionamento cromatográfica SAEAFD - D

Eluente	Frações	Frações reunidas	Peso (mg)
D/A 10%	1 - 07	F (1 - 16)	19
D/A 20%	08 - 16	F (17 - 26)	65
D/A 30%	17 - 26	F (27 - 50)	80
D/A 40%	27 - 36	F (51 - 60)	86
D/A 50%	37 - 46	F (60 - 77)	45
D/A 60%	47 - 54		
D/A 70%	55 - 63		
D/A 80%	64 - 71		
D/A 90%	72 - 77		
Total			295

Fracionamento cromatográfico de SAEAFD - D (F 27-50)

A fração SAEAFD - D (F 27-50) (80 mg) foi recromatografada em uma coluna do tipo “flash”, de 15 mm de diâmetro contendo 10 g de gel de sílica como fase estacionária. A amostra foi adsorvida em 300 mg de gel de sílica e posteriormente eluída de forma isocrática,

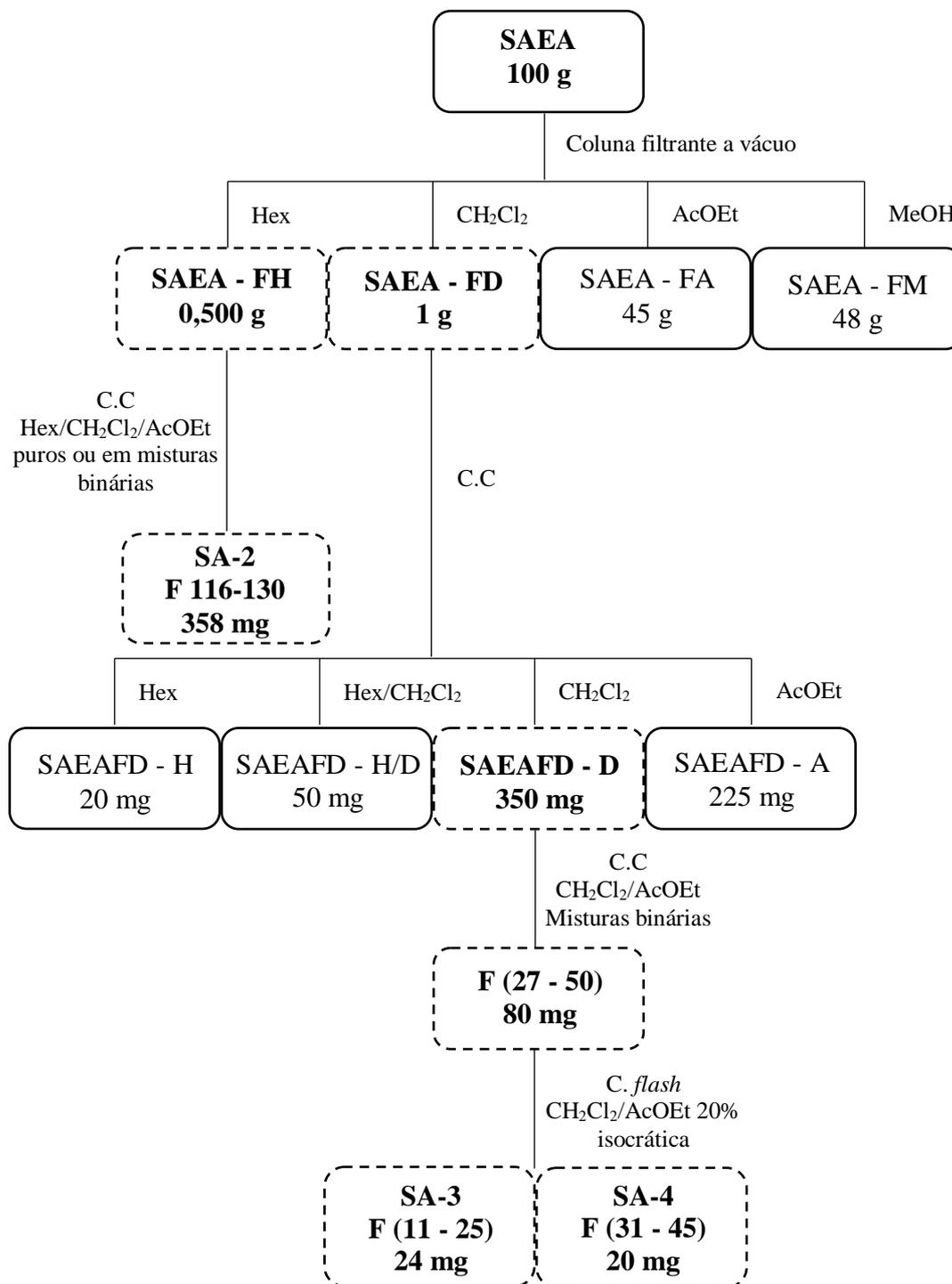
utilizando a combinação binária de CH₂Cl₂/AcOEt 20%. Comparação por CCD permitiu reunir as frações da seguinte forma (Tabela 31):

Tabela 31 - Frações resultantes do fracionamento cromatográfico de SAEAFD - D (F 27-50)

Eluente	Frações	Frações reunidas	Peso (mg)
CH ₂ Cl ₂ /AcOEt 20%	1 - 50	F (1 - 10)	5
		F (11 - 25)	24
		F (25 - 30)	15
		F (31 - 45)	20
		F (46 - 50)	9
Total			73

A fração (11 - 25) (24 mg) foi denominada **SA-3**, um sólido branco amorfo, solúvel em CHCl₃, enquanto a fração (31 - 45) (20 mg) foi denominada **SA-4**, um sólido branco cristalino, solúvel em CHCl₃ (Fluxograma 5, p. 152).

Fluxograma 5 - Fracionamento de SAEA e obtenção de SA-2, SA-3 e SA-4



5.5.7 Isolamento de SA-5

Fracionamento cromatográfico de SAEE - FA

O fracionamento cromatográfico preliminar em coluna aberta contendo 20 g da fração SAEE - FA foi realizado com adsorção da amostra em 60 g de gel de sílica em uma coluna aberta de 30 mm de diâmetro. A eluição se deu com uso dos solventes: 150 mL de hexano, 200 mL de hexano/diclorometano (H/D) 50%, 500 mL de diclorometano, 350 mL de acetato de etila e 350 de metanol, levando a obtenção das frações registradas na Tabela 32.

Tabela 32 - Frações resultantes do fracionamento cromatográfico de SAEE - FA

Eluente	Denominação	Aspecto	Peso (g)
Hexano (H)	SAEEFA - H	Óleo amarelo	0,210
Hexano/Diclorometano (H/D) 50%	SAEEFA - H/D	Óleo esverdeado	0,325
Diclorometano (D)	SAEEFA - D	Óleo verde escuro	6,2
Acetato de etila (A)	SAEEFA - A	Óleo verde escuro	4,5
Metanol (M)	SAEEFA - M	Óleo marrom escuro	7,5
Total			18,76

Fracionamento cromatográfico de SAEEFA - D

SAEEFA - D (6,2 g) foi recromatografada com adsorção da amostra em 15 g de gel de sílica em coluna aberta de 25 mm de diâmetro contendo 186 g de gel de sílica. A eluição se deu com uso dos solventes: 100 mL de hexano, 200 mL de hexano/diclorometano 50%, 300 mL de diclorometano, 300 mL de acetato de etila e 150 mL de metanol, levando a obtenção das frações listadas na Tabela 33.

Tabela 33 - Frações obtidas no fracionamento cromatográfico de SAEEFA - D

Eluente	Denominação	Aspecto	Peso (g)
Hexano (H)	SAEEFAD - H	Óleo esverdeado	0,010
Hexano/Diclorometano (H/D) 50%	SAEEFAD - H/D	Óleo esverdeado	0,024
Diclorometano (D)	SAEEFAD - D	Óleo verde escuro	0,500
Acetato de etila (A)	SAEEFAD - A	Óleo verde escuro	0,525
Metanol (M)	SAEEFAD - M	Óleo marrom escuro	3,2
Total			4,26

Fracionamento cromatográfico de SAEEFAD - A

As frações SAEEFAD - H/D (24 mg), SAEEFAD - D (500 mg) e SAEEFAD - A (525 mg) foram reunidas e submetidas a uma nova cromatografia com adsorção da amostra em 3 g de gel de sílica em coluna aberta de 20 mm de diâmetro contendo 33 g de gel de sílica. A eluição se deu com uso dos solventes: hexano (H), diclorometano (D) e acetato de etila (A) puros ou em misturas binárias em ordem crescente de polaridade, levando a obtenção das seguintes frações listadas na Tabela 34:

Tabela 34 - Frações obtidas no fracionamento cromatográfico de SAEEFAD - A

Eluente	Frações	Frações reunidas	Peso (mg)
H 100%	1 - 07	F (1 - 10)	15
H/D 10%	08 - 16	F (11 - 26)	19
H/D 20%	17 - 26	F (27 - 50)	36
H/D 30%	27 - 36	F (51 - 80)	20
H/D 40%	37 - 46	F (80 - 110)	800
H/D 50%	47 - 54	F (110 - 135)	59
H/D 60%	55 - 63	F (136 - 140)	15
H/D 70%	64 - 71	F (141 - 156)	18
H/D 80%	72 - 77	F (157 - 175)	23
H/D 90%	78 - 80		
D 100%	81 - 90		
D/A 10%	91 - 98		
D/A 20%	99 - 106		
D/A 30%	107 - 115		
D/A 40%	116 - 123		
D/A 50%	124 - 130		
D/A 60%	131 - 139		
D/A 70%	140 - 148		
D/A 80%	149 - 156		
D/A 90%	157 - 165		
A 100%	166 - 175		
Total			1005

Fracionamento cromatográfico de SAEEFAD - A (F 80-110)

800 mg de SAEEFAD - A (F 80-110) foram adsorvidas em 1 g em gel de sílica. A mistura foi acondicionada em coluna aberta de 15 mm de diâmetro contendo 6 g de gel de

sílica. A coluna foi realizada de forma isocrática utilizando a combinação binária de diclorometano/acetato de etila (D/A) 30%. Comparação por CCD permitiu reunir as frações da seguinte forma (Tabela 35):

Tabela 35 - Frações resultantes do fracionamento cromatográfico de SAEEFAD - A (F 80-110)

Eluente	Frações	Frações reunidas	Peso (mg)
D/A 30%	1 - 30	F (1 - 5)	38
		F (6 - 11)	63
		F (12 - 20)	500
		F (20 - 25)	98
		F (25 - 30)	65
Total			764

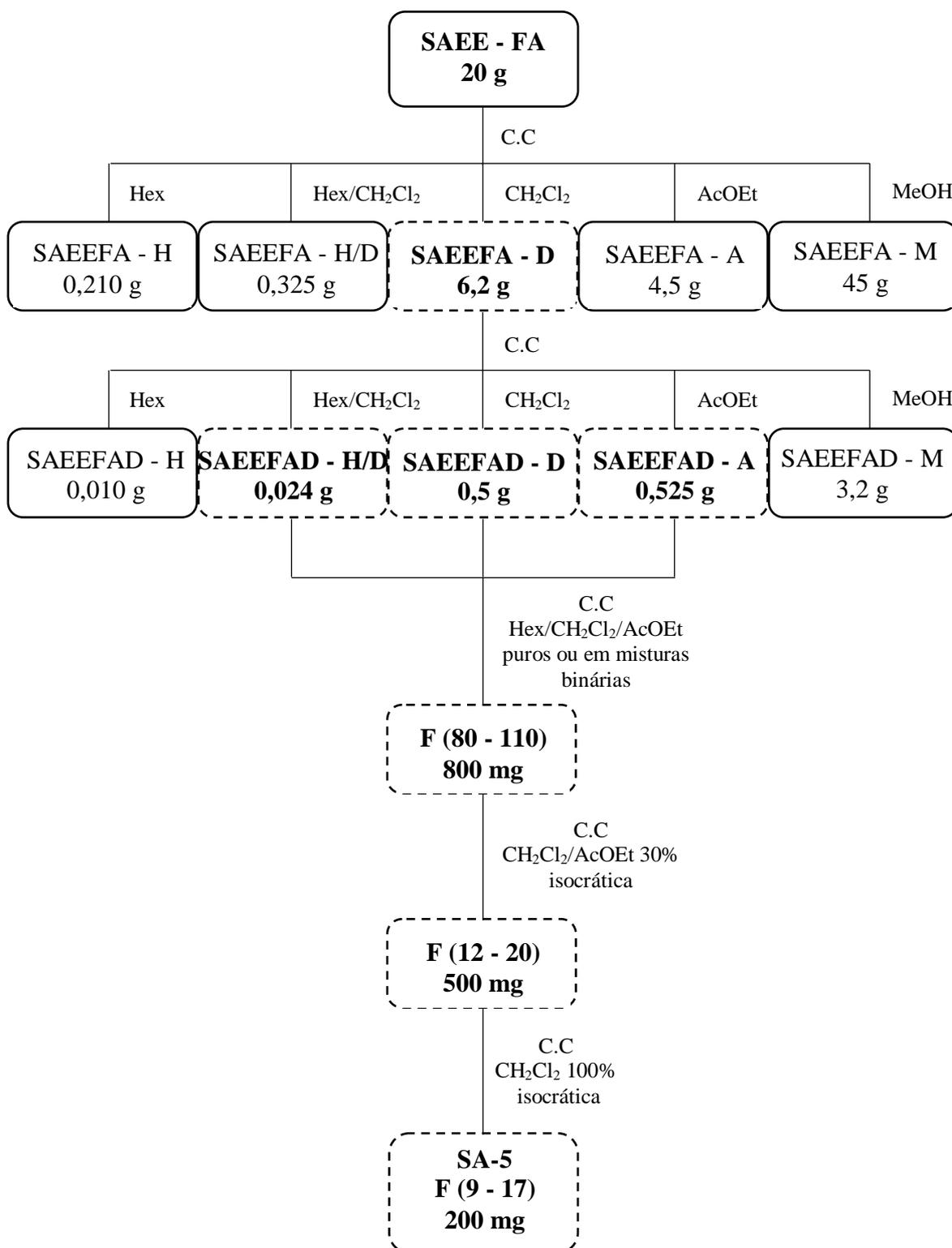
Fracionamento cromatográfico de SAEEFAD - A (F 80-110) (F 12-20)

500 mg de SAEEFAD - A (F 80-110) (F 12-20) foi recromatografada em coluna aberta de 10 mm de diâmetro contendo 800 mg de gel de sílica. A coluna foi realizada de forma isocrática, utilizando diclorometano (D) 100%. Foram coletadas 17 frações de 30 mL. A análise por CCD permitiu a reunião das seguintes frações (Tabela 36):

Tabela 36 - Frações resultantes do fracionamento cromatográfico de SAEEFAD - A (F 80-110) (F 12-20)

Eluente	Frações	Frações reunidas	Peso (mg)
D 100%	1 - 17	F (1 - 3)	150
		F (4 - 8)	30
		F (9 - 17)	200
Total			380

A fração (9 - 17) (200 mg) foi denominada **SA-5**, um sólido branco amorfo, solúvel em piridina (Fluxograma 6, p. 156).

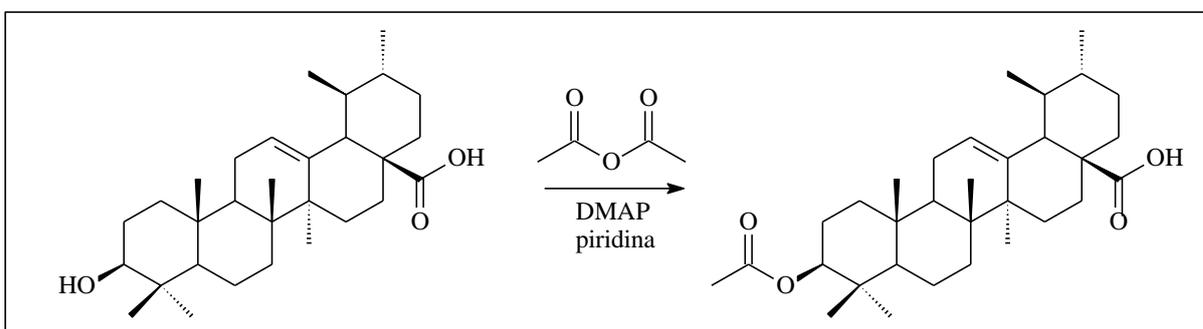
Fluxograma 6 - Fracionamento de SAE - FA e obtenção de SA-5

5.6 Obtenção de derivados do ácido ursólico (SA-5)

O isolamento do ácido ursólico (item 5.5.7, p. 153) possibilitou a sua utilização como substrato para a obtenção de derivados por transformações químicas.

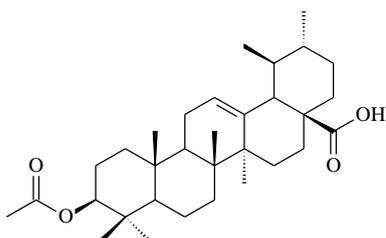
5.6.1 Obtenção de SA-5a

Figura 69 - Reação de acetilação de SA-5



SA-5 (50 mg, 0,109 mmol) foi dissolvido em uma mistura de anidrido acético (2 mL, 1,05 mmol) e piridina (0,5 mL) e em seguida, adicionou-se alguns cristais de DMAP, conforme esquema reacional apresentado na Figura 69. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. Decorrido esse período, a mistura reacional foi tratada com solução saturada de sulfato de cobre (CuSO_4) e em seguida extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 20 mL) e seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida (WU *et al.*, 2014). O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna de gel de sílica eluída com hexano : acetato de etila (3 : 7). Sendo obtido um sólido branco cristalino que foi denominado **SA-5a** (40,0 mg, 75,0%) e caracterizado por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C).

Dados físicos do ácido 3 β -acetoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5a)



Sólido branco amorfo

Fórmula molecular: $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_4$

p.f.: 175,3 - 178,1°C

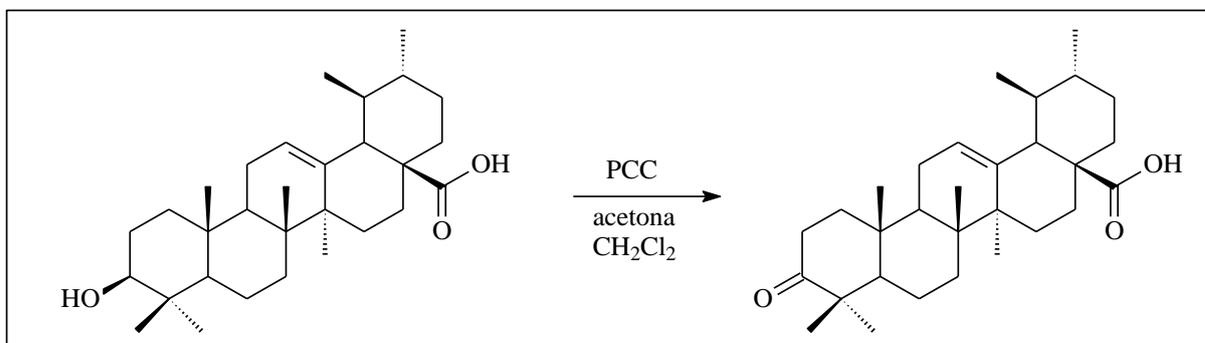
Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 3407, 2924, 2825, 1741, 1686, 1456, 1387.

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Multiplicidade, Constante de Acoplamento e Integração): 2,05 (s, 3H, H-2'); 2,16 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H, H-18); 4,50 (t, $J = 7,6$ Hz 1H, H-3) e 5,23 (m, 1H, H-12).

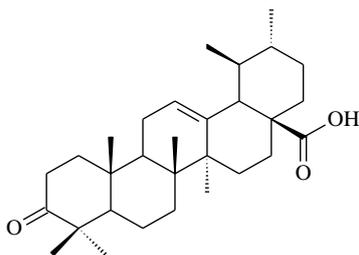
Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 36,94 (CH_2 -1), 24,25 (CH_2 -2), 81,17 (CH-3); 37,91 (C-4); 55,51 (CH-5), 18,37 (CH_2 -6), 33,24 (CH_2 -7), 39,71 (C-8), 47,68 (C-9), 37,13 (C-10), 23,50 (CH_2 -11), 125,93 (CH-12), 138,18 (C-13), 42,10 (C-14), 28,20 (CH_2 -15), 23,78 (CH_2 -16), 48,18 (CH-17); 52,71 (CH-18), 39,23 (CH-19), 39,04 (CH-20), 30,81 (CH_2 -21), 38,47 (CH_2 -22), 28,29 (CH_3 -23), 17,23 (CH_3 -24), 15,60 (CH_3 -25), 16,91 (CH_3 -26), 23,80 (CH_3 -27), 184,15 (C-28), 17,33 (CH_3 -29), 21,51 (CH_3 -30), 171,25 (C-1'), 21,39 (CH_3 -2').

5.6.2 Obtenção de SA-5b

Figura 70 - Reação de oxidação de SA-5



Em um balão de fundo redondo, clorocromato de piridínio (PCC) (350 mg, 1,62 mmol) foi adicionado à solução de **SA-5** (50 mg, 0,109 mmol) em acetona (6,0 mL) e diclorometano (4,0 mL), conforme esquema reacional apresentado na Figura 70. Após 24 h sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida (KASHIWADA, *et al.*, 2000). O produto bruto foi purificado por coluna de gel de sílica sob pressão (“flash”) eluída com hexano : acetato de etila (75 : 25) (KASHIWADA *et al.*, 2000), fornecendo o derivado oxidado, denominado **SA-5b** (22,4 mg, 45%), que se apresentou como sólido branco amorfo. O mesmo foi caracterizado por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C).

Dados físicos do ácido 3-oxo-urs-12-en-28-oico (SA-5b)

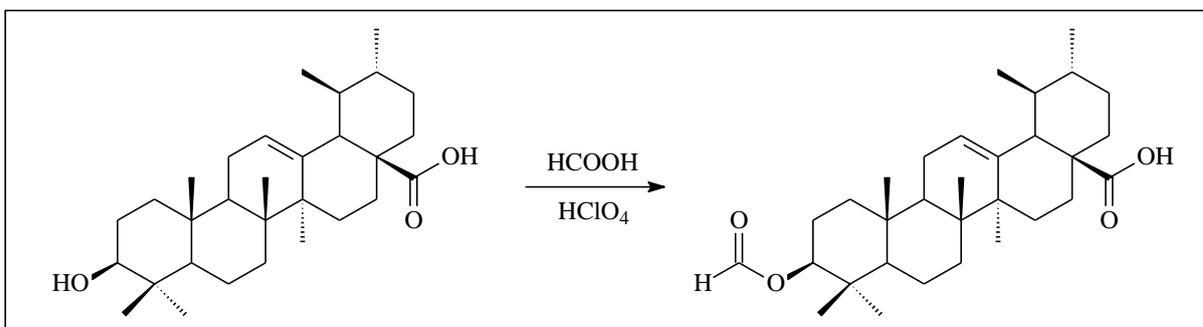
Sólido branco cristalino

Fórmula molecular: C₃₀H₄₆O₃**p.f.** 170,3 - 171,1 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2925, 2855, 1778, 1688, 1456, 1385.

Espectroscopia de RMN de ¹H de (500 MHz, CDCl₃) - δ (Multiplicidade, Constante de Acoplamento e Integração): 0,83 (s, 3H, H-25), 0,86 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, H-30), 1,03 (s, 3H, H-24), 1,05 (s, 3H, H-26), 1,25 (s, 3H, H-27), 1,26 (s, 3H, H-23) e 2,19 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H, H-18).

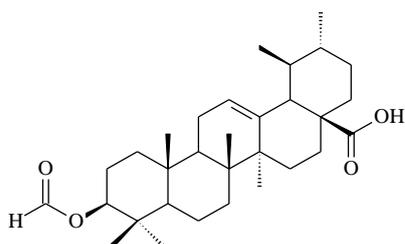
Espectroscopia de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 39,53 (CH₂-1), 23,76 (CH₂-2), 217,87 (C-3); 39,75 (C-4); 55,52 (CH-5), 19,80 (CH₂-6), 34,38 (CH₂-7), 42,33 (C-8), 47,02 (C-9), 39,53 (C-10), 24,30 (CH₂-11), 125,83 (CH-12), 138,30 (C-13), 47,02 (C-14), 29,92 (CH₂-15), 28,24 (CH₂-16), 48,26 (CH-17); 52,87 (CH-18), 39,29 (CH-19), 39,07 (CH-20), 32,70 (CH₂-21), 36,53 (CH₂-22), 32,71 (CH₃-23), 21,67 (CH₃-24), 15,44 (CH₃-25), 15,44 (CH₃-26), 26,80 (CH₃-27), 183,77 (C-28), 17,20 (CH₃-29), 21,36 (CH₃-30).

5.6.3 Obtenção de SA-5c**Figura 71** - Reação de formilação de SA-5

À solução de **SA-5** (50 mg, 0,109 mmol) em ácido fórmico 89,9% (1,5 mL), adicionou-se ácido perclórico 70% (6 gotas). A mistura foi mantida sob agitação em banho

maria a 60 °C por 4 h, conforme esquema reacional apresentado na Figura 71 (p. 159). Decorrido esse período, a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e resfriada em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se anidrido acético (1 mL) e um pequeno volume de água destilada, sendo obtido um precipitado (LEMOS, MCCHESENEY, 1990). O sólido branco amorfo obtido foi denominado **SA-5c** (34,5 mg, 65%), e caracterizado por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C).

Dados físicos do ácido 3 β -formiloxi-urs-12-en-28-oico (SA-5c)



Sólido branco amorfo

Fórmula molecular: $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_4$

p.f. 117,3 - 119,4 °C

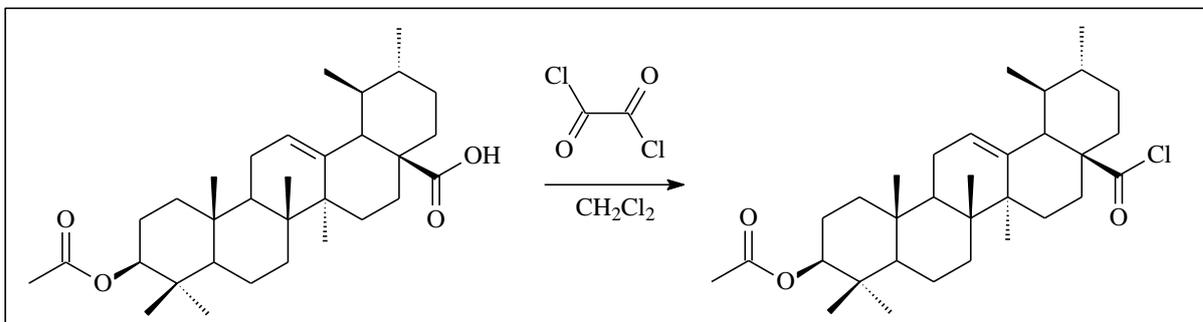
Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 2924, 1718, 1688, 1458, 1369, 1242, 1176.

Espectroscopia de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) - δ (Multiplicidade, Constante de Acoplamento e Integração): 2,17 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, H-18); 4,62 (t, $J = 6,5$ Hz 1H, H-3); 5,27 (m, 1H, H-12) e 8,12 (s, 1H, H-1').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 38,57 (CH_2 -1), 23,56 (CH_2 -2), 81,36 (CH-3); 37,92 (C-4); 55,60 (CH-5), 18,47 (CH_2 -6), 33,14 (CH_2 -7), 39,83 (C-8), 47,78 (C-9), 37,18 (C-10), 23,98 (CH_2 -11), 125,96 (CH-12), 138,27 (C-13), 42,25 (C-14), 29,92 (CH_2 -15), 24,36 (CH_2 -16), 48,22 (CH-17); 52,88 (CH-18), 39,10 (CH-19), 39,31 (CH-20), 30,86 (CH_2 -21), 36,96 (CH_2 -22), 28,27 (CH_3 -23), 17,23 (CH_3 -24), 15,75 (CH_3 -25), 16,94 (CH_3 -26), 23,83 (CH_3 -27), 183,18 (C-28), 17,31 (CH_3 -29), 21,37 (CH_3 -30), 161,32 (CH-1').

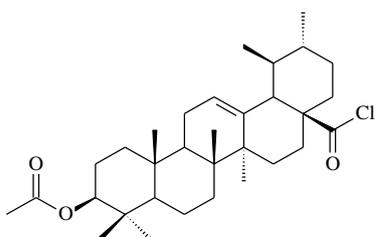
5.6.4 Obtenção de SA-5d

Figura 72 - Reação de substituição nucleofílica no grupamento acila de SA-5a



A solução do composto **SA-5a** (50 mg, 0,109 mmol) em 15 mL de CH_2Cl_2 anidro, foi acondicionado em balão de 100 mL e adicionado cloreto de oxalila (0,2 mL), conforme esquema reacional apresentado na Figura 72. A solução foi mantida em agitação magnética à temperatura ambiente por 36 h. A mistura reacional foi concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida (WU *et al.*, 2014). O sólido branco amorfo obtido foi denominado **SA-5d** (44,8 mg, 79,1%), e caracterizado por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C).

Dados físicos do cloreto 3 β -acetoxi-urs-12-en-28-oila (SA-5d)



Sólido branco amorfo

Fórmula molecular: $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{ClO}_3$

p.f. 230,3 - 233,1 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 2927, 2873, 1801, 1733, 1691, 1458, 1369, 1247, 757.

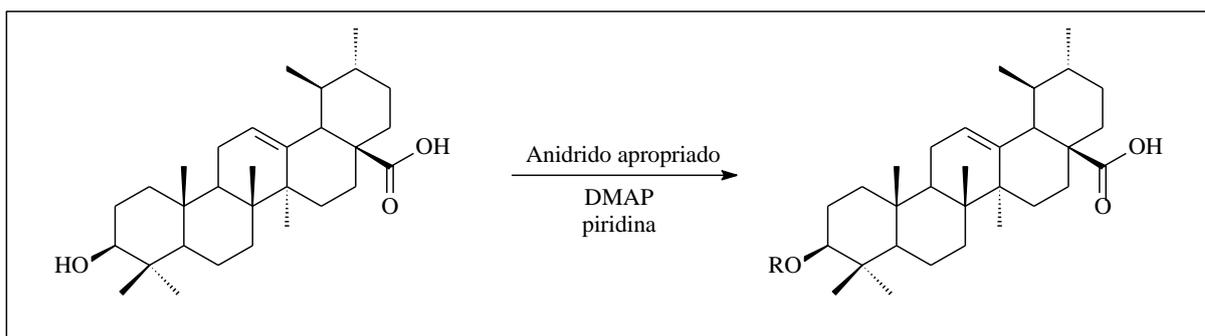
Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Multiplicidade, Constante de Acoplamento e Integração): 2,04 (s, 3H, H-2'); 2,19 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H, H-18); 4,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-3) e 5,30 (m, 1H, H-12).

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 35,56 (CH_2 -1), 25,54 (CH_2 -2), 81,08 (CH-3); 37,87 (C-4); 55,51 (CH-5), 18,35 (CH_2 -6), 33,10 (CH_2 -7), 39,78 (C-8), 47,64 (C-9), 37,09 (C-10), 23,52 (CH_2 -11), 127,15 (CH-12), 136,78 (C-13), 42,22 (C-14), 27,99 (CH_2 -15), 23,73 (CH_2 -16), 56,06 (CH-17); 52,71 (CH-18), 39,91 (CH-

19), 38,81 (CH₂-20), 30,64 (CH₂-21), 38,55 (CH₂-22), 28,25 (CH₃-23), 17,11 (CH₃-24), 15,76 (CH₃-25), 16,91 (CH₃-26), 23,68 (CH₃-27), 179,57 (C-28), 17,18 (CH₃-29), 21,14 (CH₃-30), 171,22 (C-1'), 21,47 (CH₃-2').

5.6.5 Obtenção de SA-5e-f

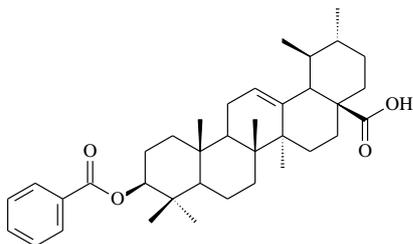
Figura 73 - Reação de acilação com anidridos de SA-5



A cada solução de anidrido apropriado em diclorometano (0,68 mmol/20 mL), foi adicionado SA-5 (25,3 mg, 0,06 mmol), dissolvido em 20 mL de diclorometano e piridina (0,5 mL), e em seguida, adicionou-se quantidades catalíticas de DMAP, conforme esquema reacional apresentado na Figura 73. As misturas foram submetidas a refluxo sob agitação magnética durante 24 h. As soluções foram concentradas em rotaevaporador sob pressão reduzida e os sólidos resultantes foram submetidos à cromatografia em coluna de gel de sílica eluída com hexano : acetato de etila (1 : 1) (BARROS, *et al.*, 2011). Os sólidos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ¹H), os anidridos utilizados juntamente com as quantidades dos mesmos e os seus respectivos produtos podem ser observados na Tabela 37.

Tabela 37 - Anidridos utilizados, quantidades e produtos obtidos para SA-5

Anidrido	Anidrido Massa (mg)	Produto obtido	Produto Massa (rendimento)
Benzoico	153,8	SA-5e 	13,9 mg (45%)
Maleico	66,7	SA-5f 	12,3 mg (40%)

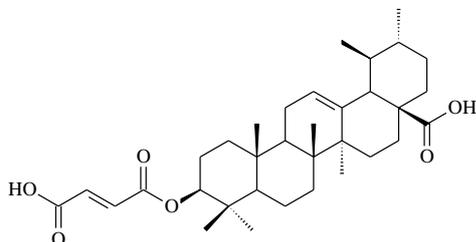
Dados Físicos do ácido 3β-benzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5e)

Sólido branco amorfo

Fórmula molecular: C₃₇H₅₂O₄**p.f.** 195,3 - 196,4 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 3423, 2920, 2850, 1720, 1689, 1450, 1274, 1114.

Espectroscopia de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,81 (s, 3H, H-25), 0,96 (s, 3H, H-24), 0,97 (s, 3H, H-26), 1,11 (s, 3H, H-23) e 1,26 (s, 3H, H-27); 0,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, H-30) e 1,02 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H, H-29); 2,20 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, H-18); 4,69 (dd, *J* = 11,9 e 5,8 Hz, 1H, H-3); 5,26 (m, 1H, H-12); 7,44 (td, *J* = 7,3 Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,56 (tt, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-5'); 8,05 (dt, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-3' e H-7').

Dados Físicos do ácido 3β-maleinoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5f)

Sólido branco amorfo

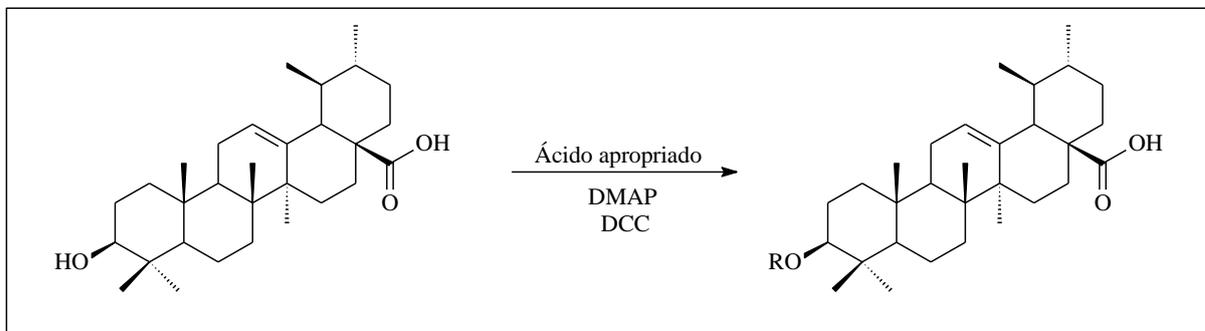
Fórmula molecular: C₃₄H₅₀O₆**p.f.** 185,3 - 188,7 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 3421, 2927, 2858, 1693, 1635, 1461, 1215.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,78 (s, 3H, H-25); 0,94 (s, 3H, H-24); 0,96 (s, 3H, H-26); 1,09 (s, 3H, H-23); 1,26 (s, 3H, H-27); 0,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H, H-30); 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, H-29); 2,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H-18); 4,68 (t, 1H, H-3); 5,26 (m, 1H, H-12); 6,35 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, H-2') e 6,45 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, H-3').

5.6.6 Obtenção de SA-5g-k

Figura 74 - Reação de acilação com ácido de SA-5



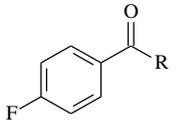
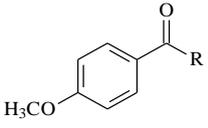
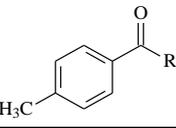
SA-5 (30,1 mg, 0,07 mmol) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano e em seguida, adicionou-se a cada diferentes soluções de ácidos em diclorometano (0,14 mmol/20 mL), juntamente com DMAP (17,2 mg, 0,14 mmol) e DCC (29,3 mg, 0,14 mmol), conforme esquema reacional apresentado na Figura 74. As misturas foram submetidas à agitação magnética durante 24 h (NARENDER *et al.*, 2009). As soluções foram concentradas em rotaevaporador sob pressão reduzida e os produtos brutos resultantes foram submetidos à cromatografia em coluna de gel de sílica “flash” eluída com hexano : acetato de etila (90 : 10) e após esse procedimento foram caracterizados por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C) e os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com os descritos na literatura. Os ácidos utilizados juntamente com as quantidades dos mesmos e os seus respectivos produtos podem ser observados na Tabela 38.

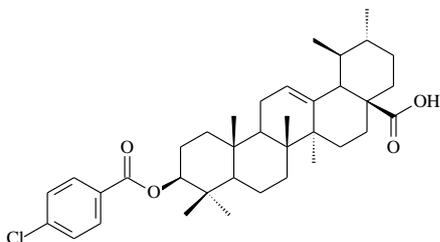
Tabela 38 - Ácidos utilizados, quantidades e produtos obtidos para SA-5

Ácido	Ácido Massa (mg)	Produto obtido	Produto Massa (rendimento)
4-clorobenzoico	21,8	<p style="text-align: center;">SA-5g</p>	21,5 mg (55%)
4-bromobenzoico	28,1	<p style="text-align: center;">SA-5h</p>	21,1 mg (50%)

continua

Tabela 38 - Ácidos utilizados, quantidades e produtos obtidos para SA-5

Ácido	Ácido Massa (mg)	Produto obtido	<i>conclusão</i>
			Produto Massa (rendimento)
4-fluorobenzoico	19,6	<p style="text-align: center;">SA-5i</p> 	22,8 mg (60%)
4-metoxibenzoico	21,3	<p style="text-align: center;">SA-5j</p> 	18,8 mg (48%)
4-metilbenzoico	19,1	<p style="text-align: center;">SA-5k</p> 	18,8 mg (50%)

Dados Físicos do ácido 3β-4-clorobenzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5g)

Sólido branco amorfo

Fórmula molecular: C₃₇H₅₁ClO₄**p.f.** 155,3 - 157,4 °C

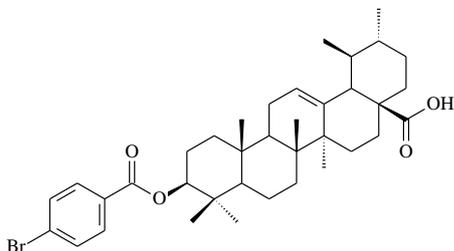
Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 3433, 2926, 2860, 1720, 1691, 1462, 1273, 1118, 1014, 970, 846, 760.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,82 (s, 3H, H-25); 0,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, H-30); 0,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H, H-29); 1,02 (s, 3H, H-24); 1,11 (s, 3H, H-26); 1,26 (s, 3H, H-23); 2,21 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H-18); 4,74 (m, 1H, H-3); 5,31 (m, 1H, H-12); 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 38,53 (CH₂-1), 28,26 (CH₂-2), 82,20 (CH-3); 38,34 (C-4); 55,62 (CH-5), 18,45 (CH₂-6), 33,14 (CH₂-7), 39,78 (C-8), 48,19 (C-9), 37,20 (C-10), 23,56 (CH₂-11), 125,98 (CH-12), 138,24 (C-13), 42,24 (C-14), 29,92 (CH₂-15), 24,36 (CH₂-16), 47,75 (CH-17); 52,89 (CH-18), 39,08 (CH-19), 39,29 (CH-20), 30,84 (CH₂-21), 36,95 (CH₂-22), 28,49 (CH₃-23), 17,34 (CH₃-24), 15,78 (CH₃-25), 17,24 (CH₃-26), 23,56 (CH₃-27), 182,63 (C-28), 17,24 (CH₃-29), 21,39 (CH₃-30),

165,67 (C-1'), 139,40 (C-2'), 131,15 (CH-3' e CH-7'), 128,90 (CH-4' e CH-6'), 129,66 (CH-5').

Dados Físicos do ácido 3β-4-bromobenzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5h)



Sólido branco amorfo

Fórmula molecular: C₃₇H₅₁BrO₄

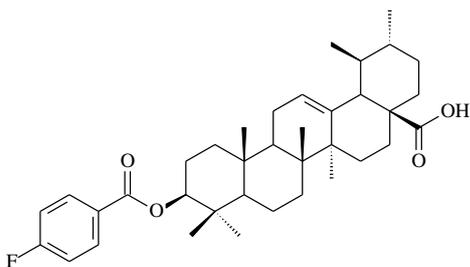
p.f. 159,3 - 161,4 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 3423, 2926, 2864, 1803, 1720, 1689, 1591, 1458, 1273, 1116, 1012, 970, 846, 756.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,81 (s, 3H, H-25); 0,88 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H, H-30); 0,96 (d, *J* = 9,1 Hz, 3H, H-29); 1,01 (s, 3H, H-24); 1,11 (s, 3H, H-26); 1,26 (s, 3H, H-23); 2,20 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H-18); 4,74 (m, 1H, H-3); 5,26 (m, 1H, H-12); 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 38,55 (CH₂-1), 28,26 (CH₂-2), 82,27 (CH-3); 38,34 (C-4); 55,63 (CH-5), 18,45 (CH₂-6), 33,19 (CH₂-7), 39,79 (C-8), 48,21 (C-9), 37,20 (C-10), 23,57 (CH₂-11), 125,97 (CH-12), 138,26 (C-13), 42,24 (C-14), 29,92 (CH₂-15), 24,36 (CH₂-16), 47,75 (CH-17); 52,87 (CH-18), 39,08 (CH-19), 39,29 (CH-20), 30,86 (CH₂-21), 36,96 (CH₂-22), 28,49 (CH₃-23), 17,33 (CH₃-24), 15,78 (CH₃-25), 17,23 (CH₃-26), 23,83 (CH₃-27), 183,07 (C-28), 17,23 (CH₃-29), 21,39 (CH₃-30), 165,94 (C-1'), 130,16 (C-2'), 131,90 (CH-3' e CH-7'), 131,30 (CH-4' e CH-6'), 128,04 (CH-5').

Dados Físicos do ácido 3β-4-fluorobenzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5i)



Sólido branco amorfo

Fórmula molecular: C₃₇H₅₁FO₄

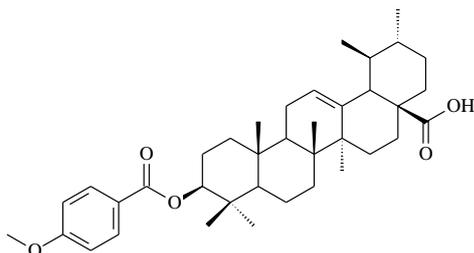
p.f. 160,1 - 161,8 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 3423, 2926, 2864, 1803, 1720, 1686, 1591, 1458, 1273, 1116, 1012, 970, 846, 756.

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,81 (s, 3H, H-25); 0,88 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-30); 0,96 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, H-29); 1,01 (s, 3H, H-24); 1,11 (s, 3H, H-26); 1,26 (s, 3H, H-23); 2,20 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, H-18); 4,73 (m, 1H, H-3); 5,26 (m, 1H, H-12); 7,12 (tl, 2H, H-4', H-6'); 8,06 (dtl, 2H, H-3', H-7').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 38,55 (CH_2 -1), 28,27 (CH_2 -2), 82,05 (CH-3); 38,33 (C-4); 55,63 (CH-5), 18,46 (CH_2 -6), 33,16 (CH_2 -7), 39,80 (C-8), 48,19 (C-9), 37,20 (C-10), 23,57 (CH_2 -11), 125,99 (CH-12), 138,24 (C-13), 42,26 (C-14), 29,92 (CH_2 -15), 24,39 (CH_2 -16), 47,75 (CH-17); 52,91 (CH-18), 39,09 (CH-19), 39,30 (CH-20), 30,86 (CH_2 -21), 36,96 (CH_2 -22), 28,50 (CH_3 -23), 17,34 (CH_3 -24), 15,78 (CH_3 -25), 17,25 (CH_3 -26), 23,82 (CH_3 -27), 182,19 (C-28), 17,25 (CH_3 -29), 21,39 (CH_3 -30), 165,58 (C-1'); 127,46 (d, $J = 2,6$ Hz, C-2'); 132,24 (d, $J = 9,2$ Hz, CH-3' e CH-7'); 115,66 (d, $J = 21,8$ Hz, CH-4' e CH-6'); 165,97 (d, $J = 255,5$ Hz, C-5').

Dados Físicos do ácido 3 β -4-metoxibenzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5j)



Sólido branco amorfo

Fórmula molecular: $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{O}_5$

p.f. 175,6 - 177,4 °C

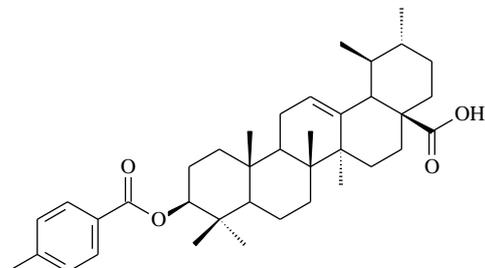
Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 3435, 2926, 2858, 1708, 1689, 1610, 1512, 1460, 1278, 1168, 1101, 1031, 975, 844, 769.

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,81 (s, 3H, H-25); 0,88 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, H-30); 0,96 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, H-29); 1,02 (s, 3H, H-24); 1,11 (s, 3H, H-26); 1,27 (s, 3H, H-23); 2,20 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H, H-18); 3,86 (s, 3H); 4,73 (m, 1H, H-3); 5,26 (m, 1H, H-12); 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-4' e H-6'); 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 38,54 (CH_2 -1), 28,25 (CH_2 -2), 81,42 (CH-3); 38,34 (C-4); 55,65 (CH-5), 18,44 (CH_2 -6), 33,11 (CH_2 -7), 39,79 (C-8), 48,21 (C-9), 37,21 (C-10), 23,55 (CH_2 -11), 126,01 (CH-12), 138,21 (C-13), 42,20 (C-14), 29,92 (CH_2 -15), 24,33 (CH_2 -16), 47,72 (CH-17); 52,79 (CH-18), 39,07 (CH-19), 39,27 (CH-20), 30,84 (CH_2 -21), 36,97 (CH_2 -22), 28,48 (CH_3 -23), 17,37 (CH_3 -24), 15,79

(CH₃-25), 17,24 (CH₃-26), 23,84 (CH₃-27), 183,39 (C-28), 17,24 (CH₃-29), 21,41 (CH₃-30), 166,32 (C-1'), 123,71 (C-2'), 131,75 (CH-3' e CH-7'), 113,80 (CH-4' e CH-6'), 163,45 (CH-5'), 55,65 (CH₃-8').

Dados Físicos do ácido 3β-4-metilbenzoxi-urs-12-en-28-oico (SA-5k)



Sólido branco amorfo

Fórmula molecular: C₃₈H₅₄O₄

p.f. 165,3 - 167,4 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 3419, 2926, 2858, 1714, 1689, 1458, 1274, 1176, 1109, 974, 752.

Espectroscopia de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,81 (s, 3H, H-25); 0,89 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, H-30); 0,96 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, H-29); 1,02 (s, 3H, H-24); 1,11 (s, 3H, H-26); 1,27 (s, 3H, H-23); 2,21 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, H-18); 2,41 (s, 3H, H-8'); 4,73 (m, 1H, H-3); 5,27 (m, 1H, H-12); 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-3' e H-7').

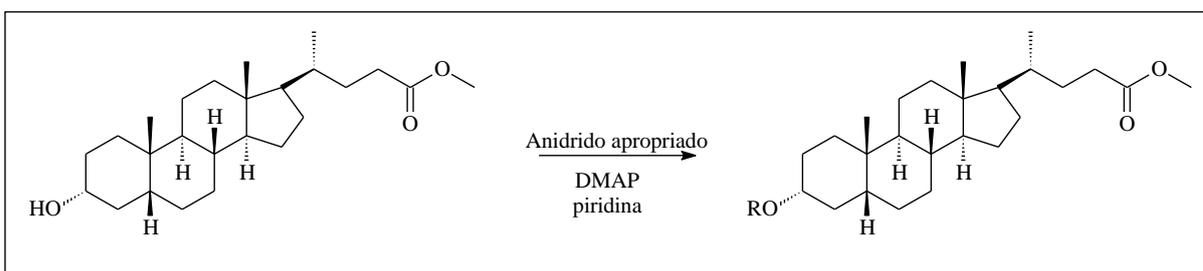
Espectroscopia de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 38,58 (CH₂-1), 28,26 (CH₂-2), 81,58 (CH-3); 38,35 (C-4); 55,65 (CH-5), 18,45 (CH₂-6), 33,15 (CH₂-7), 39,80 (C-8), 48,21 (C-9), 37,22 (C-10), 23,56 (CH₂-11), 126,02 (CH-12), 138,22 (C-13), 42,23 (C-14), 29,92 (CH₂-15), 24,36 (CH₂-16), 47,75 (CH-17); 52,86 (CH-18), 39,09 (CH-19), 39,29 (CH-20), 30,86 (CH₂-21), 36,97 (CH₂-22), 28,48 (CH₃-23), 17,36 (CH₃-24), 15,78 (CH₃-25), 17,22 (CH₃-26), 23,84 (CH₃-27), 183,02 (C-28), 17,22 (CH₃-29), 21,39 (CH₃-30), 166,61 (C-1'), 143,53 (C-2'), 129,80 (CH-3' e CH-7'), 129,24 (CH-4' e CH-6'), 128,54 (CH-5'), 21,84 (CH₃-8').

5.7 Obtenção dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3)

5.7.1 Preparação dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1)

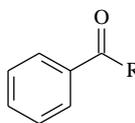
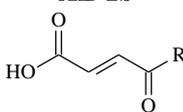
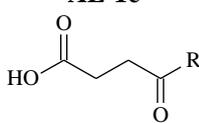
5.7.1.1 Obtenção de AL-1a-c

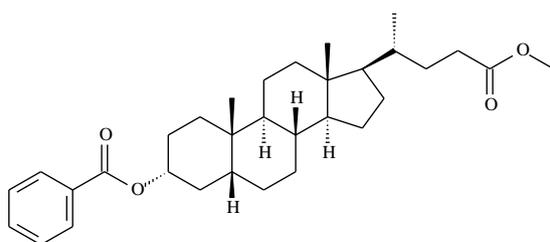
Figura 75 - Reação de acilação com anidridos AL-1



A cada solução de anidrido apropriado em diclorometano (0,45 mmol/20 mL), foi adicionado **AL-1** (50,8 mg, 0,13 mmol) dissolvido em 20 mL de diclorometano e piridina (0,5 mL), adicionou-se quantidades catalíticas de DMAP, conforme esquema reacional apresentado na Figura 75. As misturas foram submetidas a refluxo sob agitação magnética durante 24 h. As soluções foram concentradas em rotaevaporador sob pressão reduzida e os produtos brutos resultantes foram submetidos à cromatografia em coluna de gel de sílica eluída com hexano : acetato de etila (1 : 1) (BARROS, *et al.*, 2011). Os sólidos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C), os anidridos utilizados juntamente com as quantidades dos mesmos e os seus respectivos produtos podem ser observados na Tabela 39 (p. 170).

Tabela 39 - Anidridos utilizados, quantidades e produtos obtidos para AL-1

Anidrido	Anidrido Massa (mg)	Produto obtido	Produto Massa (rendimento)
Benzoico	101,8	<p style="text-align: center;">AL-1a</p> 	42,5 mg (66%)
Maleico	44,1	<p style="text-align: center;">AL-1b</p> 	30,5 mg (48%)
Succínico	45,0	<p style="text-align: center;">AL-1c</p> 	33,6 mg (53%)

Dados Físicos do 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1a)

Sólido resinoso incolor

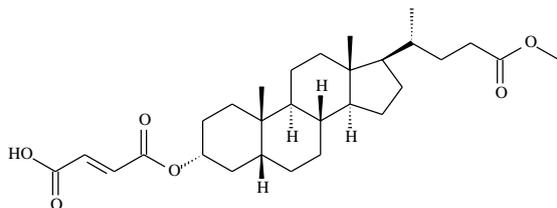
Fórmula molecular: C₃₃H₄₈O₄

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2931, 2865, 1737, 1714, 1602, 1449, 1378, 1314, 1271,

Rotação Óptica: $[\alpha]_D^{20} = +44,2$ (c = 0,01; CHCl₃)

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,66 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-21); 0,97 (s, 3H, H-19); 2,23 (m, 1H, H-23); 2,37 (m, 1H, H-23); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 5,00 (m, 1H, H-3 β); 7,44 (td, $J = 7,2$ e 1,5 Hz, 3H, H-4' e H-6'); 7,55 (tt, $J = 7,2$ e 1,5 Hz, 3H, H-5'); 8,06 (dt, $J = 7,2$ e 1,2 Hz, 3H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,55 (CH₂-1); 28,36 (CH₂-2); 75,16 (CH-3); 35,27 (CH₂-4); 42,16 (CH-5); 26,95 (CH₂-6); 26,52 (CH₂-7); 36,00 (CH-8), 40,68 (CH-9); 34,82 (C-10); 21,06 (CH₂-11); 40,33 (CH₂-12); 42,93 (C-13); 56,68 (CH-14); 24,36 (CH₂-15); 27,23 (CH₂-16); 56,20 (CH-17); 12,22 (CH₃-18); 23,54 (CH₃-19); 35,54 (CH-20); 18,46 (CH₃-21); 31,24 (CH₂-22); 31,20 (CH₂-23); 174,90 (C-24); 51,62 (OCH₃); 166,29 (C-1'); 131,14 (C-2'); 129,68 (CH-3' e CH-7'); 128,40 (CH-4' e CH-6'); 132,81 (CH-5');

Dados Físicos do 3 α -maleinoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1b)

Sólido amorfo branco

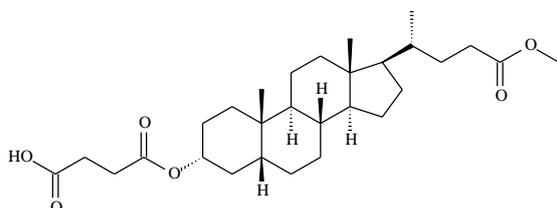
Fórmula molecular: C₃₀H₄₆O₆**p.f.** 131,9 - 133,7 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 3442, 2939, 2870, 2677, 1732, 1637, 1454, 1259.

Rotação Óptica: $[\alpha]_D^{20} = +49,5$ (c = 0,01 g/mL, CHCl₃)

Espectroscopia de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,66 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, H-21); 0,95 (s, 3H, H-19); 2,21 (m, 1H, H-23); 2,35 (m, 1H, H-23); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 4,91 (m, 1H, H-3 β); 6,34 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H, H-2'); 6,43 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H, H-3').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,01 (CH₂-1); 29,86 (CH₂-2); 78,11 (CH-3); 35,02 (CH₂-4); 42,08 (CH-5); 27,13 (CH₂-6); 26,46 (CH₂-7); 35,95 (CH-8), 40,68 (CH-9); 34,76 (C-10); 21,03 (CH₂-11); 40,29 (CH₂-12); 42,92 (C-13); 56,66 (CH-14); 24,35 (CH₂-15); 28,35 (CH₂-16); 56,20 (CH-17); 12,22 (CH₃-18); 23,44 (CH₃-19); 35,53 (CH-20); 18,45 (CH₃-21); 31,25 (CH₂-22); 31,18 (CH₂-23); 174,97 (C-24); 51,68 (OCH₃); 164,81 (C-1'); 136,28 (CH-2'); 130,16 (CH-3'); 167,48 (C-4').

Dados Físicos do 3 α -succinoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1c)

Sólido amorfo branco

Fórmula molecular: C₃₀H₄₈O₆**p.f.** 132,7 - 134,9 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 3448, 2924, 2862, 1734, 1707, 1188.

Rotação Óptica: $[\alpha]_D^{20} = +27,2$ (c = 0,01 g/mL, CHCl₃)

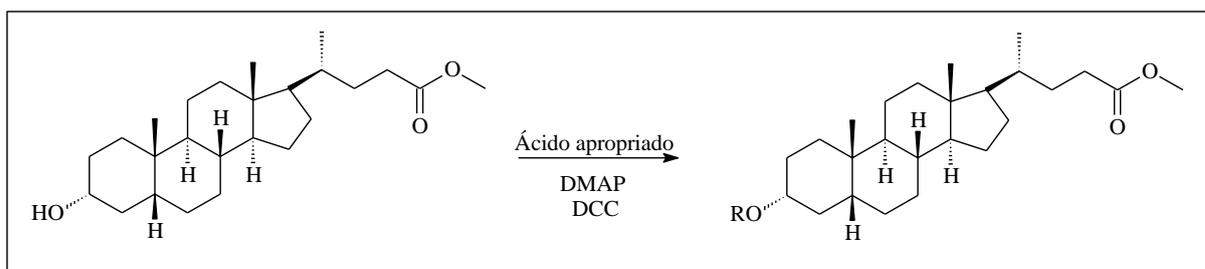
Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,64 (s, 3H, H-18); 0,90 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, H-21); 0,92 (s, 3H,

H-19); 2,21 (m, 1H, H-23); 2,36 (m, 1H, H-23); 2,58 (dd, $J = 8,2$ e $5,8$ Hz, 2H, H-2'); 2,68 (dd, $J = 12,1$ e $6,1$ Hz, 2H, H-3'); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 4,76 (m, 1H, H-3β);

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,36 (CH₂-1); 28,36 (CH₂-2); 75,17 (CH-3); 35,20 (CH₂-4); 42,10 (CH-5); 26,76 (CH₂-6); 26,50 (CH₂-7); 35,99 (CH-8), 40,62 (CH-9); 34,77 (C-10); 21,03 (CH₂-11); 40,32 (CH₂-12); 42,93 (C-13); 56,66 (CH-14); 24,37 (CH₂-15); 27,19 (CH₂-16); 56,19 (CH-17); 12,22 (CH₃-18); 23,50 (CH₃-19); 35,55 (CH-20); 18,46 (CH₃-21); 31,26 (CH₂-22); 31,20 (CH₂-23); 175,01 (C-24); 51,67 (OCH₃); 171,87 (C-1'); 29,48 (CH₂-2'); 29,21 (CH₂-3'); 177,82 (C-4').

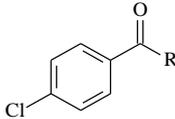
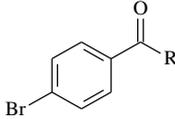
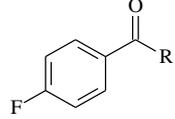
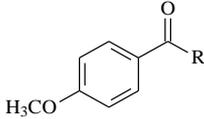
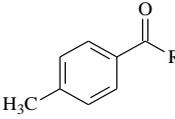
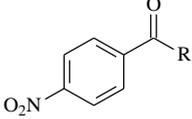
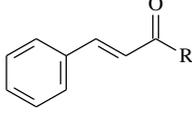
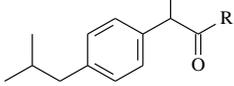
5.7.1.2 Obtenção de AL-1d-k

Figura 76 - Reação de acilação com ácido de AL-1

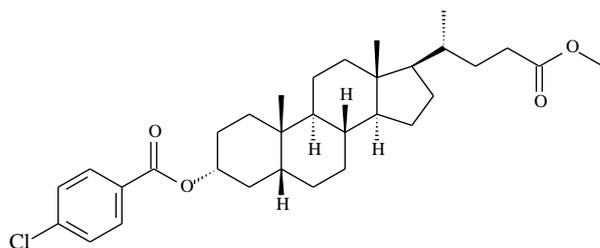


AL-1 (85,9 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano e em seguida, adicionou-se a cada diferentes soluções de ácidos carboxílicos em diclorometano (0,44 mmol/20 mL), juntamente com DMAP (54 mg, 0,44 mmol) e DCC (92 mg, 0,44 mmol), conforme esquema reacional apresentado na Figura 76. As misturas foram submetidas à agitação magnética durante 24 h (NARENDER *et al.*, 2009). As soluções foram concentradas em rotaevaporador sob pressão reduzida e os produtos brutos resultantes foram submetidos à cromatografia em coluna de gel de sílica eluída com hexano : acetato de etila (95 : 5) e após esse procedimento os ésteres foram caracterizados por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C) e os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com os descritos na literatura, os ácidos utilizados juntamente com as quantidades dos mesmos e os seus respectivos produtos podem ser observados na Tabela 40 (p. 173).

Tabela 40 - Ácidos utilizados, quantidades e produtos obtidos para AL-1

Ácido	Ácido Massa (mg)	Produto obtido	Produto Massa (rendimento)
		AL-1d	
4-clorobenzoico	68,6		60,5 mg (52%)
		AL-1e	
4-bromobenzoico	88,0		65,6 mg (52%)
		AL-1f	
4-fluorobenzoico	61,6		59,8 mg (53%)
		AL-1g	
4-metoxibenzoico	66,9		65,8 mg (57%)
		AL-1h	
4-metilbenzoico	59,9		73,8 mg (66%)
		AL-1i	
4-nitrobenzoico	73,5		66,5 mg (56%)
		AL-1j	
(<i>E</i>)-3-fenil-2-propenoico	65,2		68,7 mg (60%)
		AL-1k	
2-(4-(2-metilpropil)fenil) propanoico	90,8		82,75 mg (65%)

Dados Físicos do 3 α -4-clorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1d)



Sólido cristalino branco

Fórmula molecular: C₃₂H₄₅ClO₄

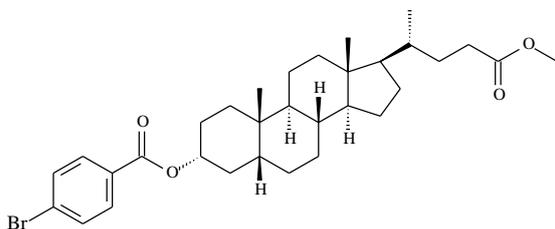
p.f. 179,7 - 161,1 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 2935, 2866, 1735, 1714, 1591, 1274, 1103, 759.

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,65 (s, 3H, H-18); 0,89 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-21); 0,95 (s, 3H, H-19); 2,21 (m, 1H, H-23); 2,34 (m, 1H, H-23); 3,65 (s, 3H, OCH_3); 4,95 (m, 1H, H-3 β); 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,52 (CH_2 -1); 28,35 (CH_2 -2); 75,49 (CH-3); 35,24 (CH_2 -4); 42,15 (CH-5); 26,92 (CH_2 -6); 26,52 (CH_2 -7); 35,99 (CH-8), 40,71 (CH-9); 34,81 (C-10); 21,06 (CH_2 -11); 40,32 (CH_2 -12); 42,93 (C-13); 56,68 (CH-14); 24,35 (CH_2 -15); 27,22 (CH_2 -16); 56,22 (CH-17); 12,22 (CH_3 -18); 23,51 (CH_3 -19); 35,52 (CH-20); 18,46 (CH_3 -21); 31,21 (CH_2 -22); 31,21 (CH_2 -23); 174,80 (C-24); 51,58 (OCH_3); 165,34 (C-1'); 129,60 (C-2'); 131,09 (CH-3' e CH-7'); 128,72 (CH-4' e CH-6'); 139,24 (C-5').

Dados Físicos do 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1e)



Sólido amorfo branco

Fórmula molecular: $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{BrO}_4$

p.f. 151,4 - 153,2 °C

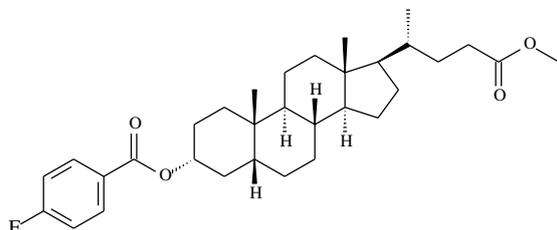
Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 2927, 2864, 1716, 1591, 1452, 1273, 1101, 1010, 758.

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,68 (s, 3H, H-18); 0,92 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, H-21); 0,97 (s, 3H, H-19); 2,23 (m, 1H, H-23); 2,35 (m, 1H, H-23); 3,67 (s, 3H, OCH_3); 4,99 (m, 1H, H-3 β); 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,59 (CH_2 -1); 28,40 (CH_2 -2); 75,63 (CH-3); 35,31 (CH_2 -4); 42,23 (CH-5); 26,98 (CH_2 -6); 26,58 (CH_2 -7); 36,08 (CH-8), 40,78 (CH-9); 34,89 (C-10); 21,12 (CH_2 -11); 40,40 (CH_2 -12); 43,01 (C-13); 56,76 (CH-14); 24,41 (CH_2 -15); 27,28 (CH_2 -16); 56,30 (CH-17); 12,28 (CH_3 -18); 23,57 (CH_3 -19); 35,59 (CH-20); 18,52 (CH_3 -21); 31,31 (CH_2 -22); 31,27 (CH_2 -23); 174,95 (C-24);

51,67 (OCH₃); 165,61 (C-1'); 130,12 (C-2'); 131,80 (CH-3' e CH-7'); 131,32 (CH-4' e CH-6'); 127,96 (C-5').

Dados Físicos do 3 α -4-fluorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1f)



Sólido amorfo amarelo

Fórmula molecular: C₃₂H₄₅FO₄

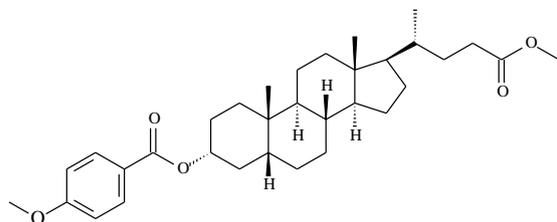
p.f. 121,0 - 123,7 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2936, 2864, 1735, 1714, 1600, 1504, 1450, 1277, 1109, 765.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,67 (s, 3H, H-18); 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H, H-21); 0,97 (s, 3H, H-19); 2,23 (m, 1H, H-23); 2,36 (m, 1H, H-23); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 4,96 (m, 1H, H-3 β); 7,09 (tl, 2H, H-4' e H-6'); 8,05 (dtl, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,61 (CH₂-1); 28,48 (CH₂-2); 75,43 (CH-3); 35,31 (CH₂-4); 42,22 (CH-5); 27,00 (CH₂-6); 26,57 (CH₂-7); 36,06 (CH-8), 40,77 (CH-9); 34,88 (C-10); 21,11 (CH₂-11); 40,40 (CH₂-12); 43,00 (C-13); 56,76 (CH-14); 24,40 (CH₂-15); 27,28 (CH₂-16); 56,28 (CH-17); 12,27 (CH₃-18); 23,57 (CH₃-19); 35,59 (CH-20); 18,51 (CH₃-21); 31,30 (CH₂-22); 31,26 (CH₂-23); 174,93 (C-24); 51,65 (OCH₃); 165,37 (C-1'); 127,43 (d, J = 3,0 Hz, C-2'); 132,25 (d, J = 9,2 Hz, CH-3' e CH-7'); 115,55 (d, J = 21,8 Hz, CH-4' e CH-6'); 165,86 (d, J = 251,8 Hz, C-5').

Dados Físicos do 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1g)



Sólido cristalino amarelo

Fórmula molecular: C₃₃H₄₈O₅

p.f. 148,7 - 150,1 °C

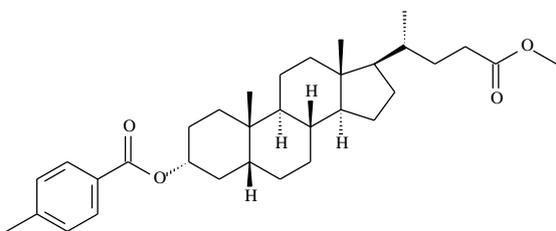
Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2924, 2866, 1732, 1705, 1604, 1251, 1163, 1101, 846, 769.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,66 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, J = 6,1 Hz, 3H, H-21); 0,96 (s, 3H,

H-19); 2,22 (m, 1H, H-23); 2,35 (m, 1H, H-23); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 3,85 (s, 3H, H-8'); 4,94 (m, 1H, H-3β); 6,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,64 (CH₂-1); 28,39 (CH₂-2); 74,86 (CH-3); 35,32 (CH₂-4); 42,18 (CH-5); 27,03 (CH₂-6); 26,56 (CH₂-7); 36,03 (CH-8), 40,70 (CH-9); 34,85 (C-10); 21,08 (CH₂-11); 40,35 (CH₂-12); 42,96 (C-13); 56,71 (CH-14); 24,39 (CH₂-15); 27,27 (CH₂-16); 56,21 (CH-17); 12,24 (CH₃-18); 23,57 (CH₃-19); 35,60 (CH-20); 18,48 (CH₃-21); 31,27 (CH₂-22); 31,21 (CH₂-23); 175,00 (C-24); 51,67 (OCH₃); 166,13 (C-1'); 123,60 (C-2'); 131,72 (CH-3' e CH-7'); 113,68 (CH-4' e CH-6'); 163,37 (C-5'); 55,59 (CH₃-8').

Dados Físicos do 3α-4-metilbenzoxi-5β-colano-24-oato de metila (AL-1h)



Sólido cristalino branco

Fórmula molecular: C₃₃H₄₈O₄

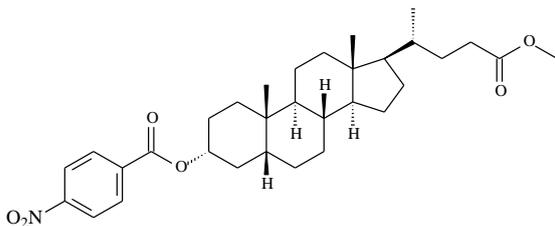
p.f. 148,1 - 150,7 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2927, 2864, 1732, 1710, 1610, 1450, 1273, 1103, 754.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,66 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-21); 0,96 (s, 3H, H-19); 2,22 (m, 1H, H-23); 2,33 (m, 1H, H-23); 2,40 (s, 3H, H-8'); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 4,96 (m, 1H, H-3β); 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,59 (CH₂-1); 28,36 (CH₂-2); 74,92 (CH-3); 35,30 (CH₂-4); 42,16 (CH-5); 26,98 (CH₂-6); 26,54 (CH₂-7); 36,01 (CH-8), 40,68 (CH-9); 34,83 (C-10); 21,06 (CH₂-11); 40,34 (CH₂-12); 42,93 (C-13); 56,68 (CH-14); 24,36 (CH₂-15); 27,25 (CH₂-16); 56,20 (CH-17); 12,22 (CH₃-18); 23,54 (CH₃-19); 35,54 (CH-20); 18,47 (CH₃-21); 31,23 (CH₂-22); 31,23 (CH₂-23); 174,88 (C-24); 51,60 (OCH₃); 166,35 (C-1'); 143,38 (C-2'); 129,72 (CH-3' e CH-7'); 129,11 (CH-4' e CH-6'); 128,42 (C-5'); 21,78 (CH₃-8').

Dados Físicos do 3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1i)



Sólido amorfo amarelo

Fórmula molecular: C₃₂H₄₅NO₆

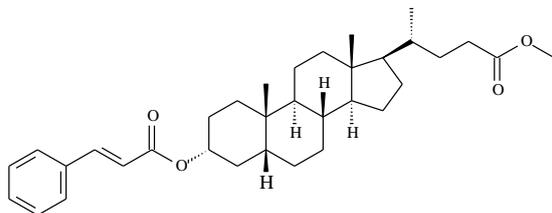
p.f. 205,7 - 207,2 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2937, 2866, 1724, 1537, 1278, 1112, 719.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,67 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-21); 0,97 (s, 3H, H-19); 2,22 (m, 1H, H-23); 2,36 (m, 1H, H-23); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 5,01 (m, 1H, H-3 β); 8,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3' e H-7'); 8,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-4' e H-6').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,50 (CH₂-1); 28,39 (CH₂-2); 76,49 (CH-3); 35,23 (CH₂-4); 42,21 (CH-5); 26,91 (CH₂-6); 26,56 (CH₂-7); 36,05 (CH-8), 40,79 (CH-9); 34,86 (C-10); 21,11 (CH₂-11); 40,37 (CH₂-12); 42,99 (C-13); 56,75 (CH-14); 24,40 (CH₂-15); 27,24 (CH₂-16); 56,28 (CH-17); 12,27 (CH₃-18); 23,54 (CH₃-19); 35,57 (CH-20); 18,51 (CH₃-21); 31,28 (CH₂-22); 31,24 (CH₂-23); 174,90 (C-24); 51,65 (OCH₃); 164,38 (C-1'); 136,57 (C-2'); 130,84 (CH-3' e CH-7'); 123,62 (CH-4' e CH-6'); 150,67 (C-5').

Dados Físicos do 3 α -(*E*)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1j)



Sólido cristalino branco

Fórmula molecular: C₃₄H₄₈O₄

p.f. 144,1 - 146,8 °C

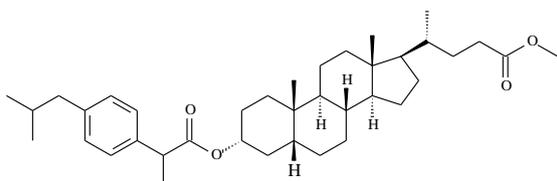
Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2935, 2866, 1737, 1708, 1637, 1450, 1328, 1172, 1010, 979, 765.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,65 (s, 3H, H-18); 0,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-21); 0,95 (s, 3H, H-19); 2,23 (m, 1H, H-23); 2,33 (m, 1H, H-23); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 4,86 (m, 1H, H-3 β); 6,42

(d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-2'); 7,37 (m, 2H, H-6' e H-8'); 7,37 (m, 1H, H-7'); 7,51 (tl, 2H, H-5' e H-9'); 7,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-3').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,56 (CH_2 -1); 28,36 (CH_2 -2); 74,68 (CH-3); 35,28 (CH_2 -4); 42,14 (CH-5); 26,95 (CH_2 -6); 26,53 (CH_2 -7); 36,01 (CH-8), 40,66 (CH-9); 34,81 (C-10); 21,05 (CH_2 -11); 40,36 (CH_2 -12); 42,94 (C-13); 56,70 (CH-14); 24,37 (CH_2 -15); 27,24 (CH_2 -16); 56,22 (CH-17); 12,23 (CH_3 -18); 23,53 (CH_3 -19); 35,54 (CH-20); 18,47 (CH_3 -21); 31,24 (CH_2 -22); 31,21 (CH_2 -23); 174,87 (C-24); 51,61 (OCH_3); 166,62 (C-1'); 119,01 (CH-2'); 144,47 (CH-3'); 134,76 (C-4'); 128,18 (CH-5' e CH-9'); 129,03 (CH-6' e CH-8'); 130,29 (CH-7').

Dados Físicos do 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1k)



Sólido resinoso amarelo

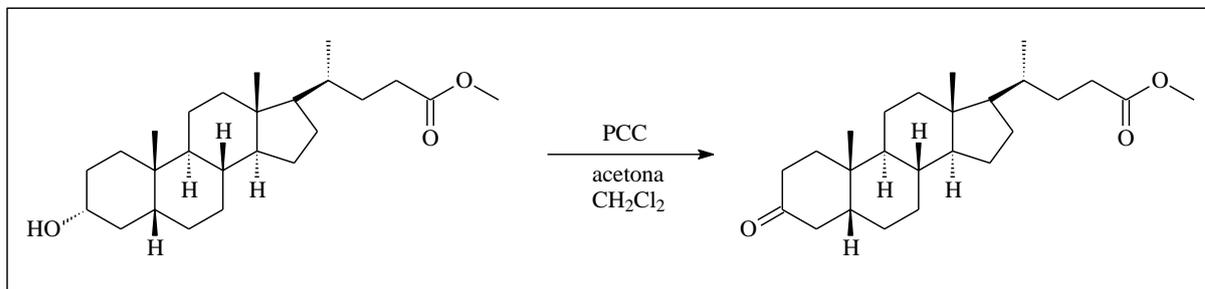
Fórmula molecular: $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_4$

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr , cm^{-1}) - 2943, 2866, 1734, 1450, 1166.

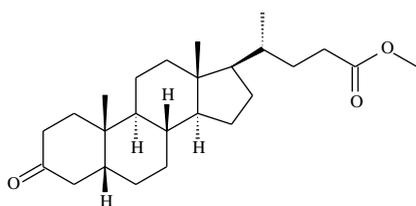
Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,64 (s, 3H, H-18); 0,89 (d, 3H, H-21); 0,91 (s, 3H, H-19); 1,47 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, H-13'); 2,22 (m, 1H, H-23); 2,36 (m, 1H, H-23); 2,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H-9'); 3,62 (q, 1H, H-2'); 3,66 (s, 3H, OCH_3); 4,72 (m, 1H, H-3 β); 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-4' e H-8'); 7,20 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-5' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,37 (CH_2 -1); 28,35 (CH_2 -2); 74,69 (CH-3); 35,22 (CH_2 -4); 42,12 (CH-5); 26,80 (CH_2 -6); 26,50 (CH_2 -7); 35,96 (CH-8), 40,57 (CH-9); 34,74 (C-10); 21,01 (CH_2 -11); 40,28 (CH_2 -12); 42,89 (C-13); 56,61 (CH-14); 24,34 (CH_2 -15); 27,20 (CH_2 -16); 56,17 (CH-17); 12,20 (CH_3 -18); 23,49 (CH_3 -19); 35,52 (CH-20); 18,45 (CH_3 -21); 32,11 (CH_2 -22); 31,21 (CH_2 -23); 174,85 (C-24); 51,60 (OCH_3); 174,44 (C-1'); 45,56 (CH-2'); 138,23 (C-3'); 127,23 (CH-4' e CH-8'); 129,39 (CH-5' e CH-7'); 140,43 (C-6'); 45,21 (CH_2 -9'); 30,33 (CH-10'); 22,55 (CH_3 -11' e CH_3 -12'); 18,84 (CH_3 -13').

5.7.1.3 Obtenção de AL-11

Figura 77 - Reação de oxidação de AL-1

Em um balão de fundo redondo, clorocromato de piridínio (PCC) (600 mg, 2,78 mmol) foi adicionado à solução de **AL-1** (100 mg, 0,26 mmol) em acetona (6,0 mL) e diclorometano (4,0 mL), conforme esquema reacional apresentado na Figura 77. Após 24 h sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida (KASHIWADA, *et al.*, 2000). O produto bruto foi purificado em coluna de gel de sílica eluída com hexano : acetato de etila (1 : 1), fornecendo o derivado oxidado, denominado **AL-11** (84,7 mg, 85,1%), que se apresentou como sólido branco cristalino. O mesmo foi caracterizado por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C).

Dados Físicos do 3-oxo-5 β -colano-24-oato de metila (AL-11)

Sólido cristalino branco

Fórmula molecular: $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_3$ **p.f.** 107,1 - 109,2 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 2979, 2926, 2869, 2851, 1735, 1710, 1452, 1431, 1415, 1379, 1222.

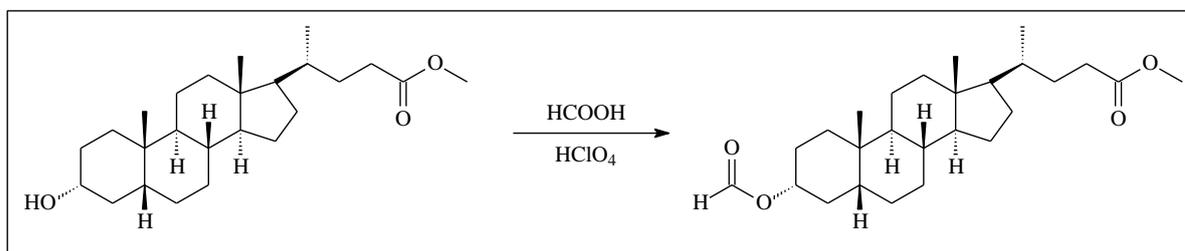
Rotação Óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30,0$ ($c = 0,01$; CHCl_3)

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,67 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-21); 1,00 (s, 3H, H-19); 2,22 (m, 1H, H-23); 2,34 (m, 1H, H-23); 3,65 (s, 3H, OCH_3).

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 37,37 (CH_2 -1); 37,19 (CH_2 -2); 213,46 (C-3); 42,53 (CH_2 -4); 44,49 (CH-5); 25,94 (CH_2 -6); 26,80 (CH_2 -7); 35,51 (CH-8), 40,92 (CH-9); 35,06 (C-10); 21,37 (CH_2 -11); 40,22 (CH_2 -12); 42,95 (C-13); 56,61 (CH-14); 24,32 (CH_2 -15); 28,31 (CH_2 -16); 56,15 (CH-17); 12,23 (CH_3 -18); 22,82 (CH_3 -19); 35,71 (CH-20); 18,45 (CH_3 -21); 31,21 (CH_2 -22); 31,15 (CH_2 -23); 174,85 (C-24); 51,63 (OCH_3).

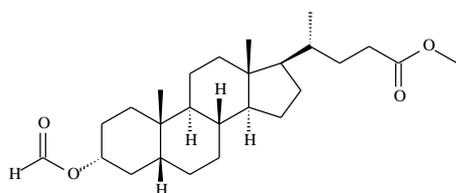
5.7.1.4 Obtenção de AL-1m

Figura 78 - Reação de formilação de AL-1



À solução de **AL-1** (116 mg, 0,30 mmol) em ácido fórmico (2 mL), adicionou-se ácido perclórico (20 gotas), conforme esquema reacional apresentado na Figura 78. A mistura foi mantida sob agitação em banho maria a 60 °C por 4 h. Decorrido esse período, a mistura reacional foi mantida sob agitação e resfriada em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se anidrido acético (1 mL) e um pequeno volume de água destilada, sendo obtido um precipitado que foi, então, filtrado e lavado com água destilada (LEMOS, MCCHESENEY, 1990). O sólido branco amorfo obtido foi denominado **AL-1m** (113,6 mg, 91,4%) e caracterizado por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C).

Dados Físicos do 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1m)



Sólido amorfo branco

Fórmula molecular: $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_3$

p.f. 106,3 - 108,1 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 2926, 2866, 1719, 1444, 1378, 1251.

Rotação Óptica: $[\alpha]_D^{20} = +43,1$ ($c = 0,01$; CHCl_3)

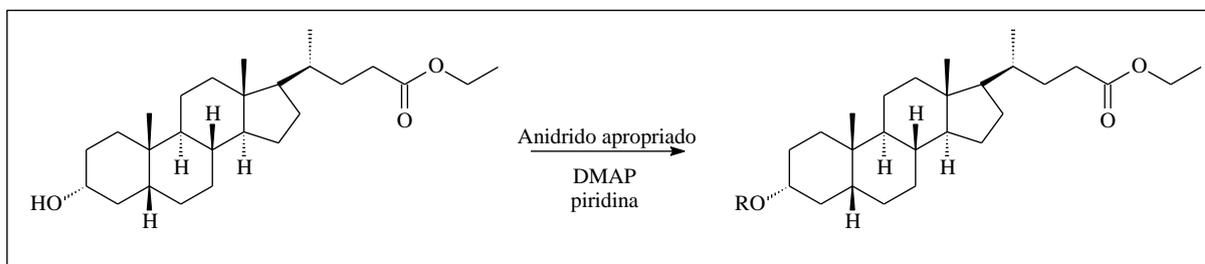
Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,64 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H, H-21); 0,93 (s, 3H, H-19); 2,23 (m, 1H, H-23); 2,35 (m, 1H, H-23); 3,66 (s, 3H, OCH_3); 4,85 (m, 1H, H-3 β); 8,04 (s, 1H, H-1').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 31,21 (CH_2 -1); 26,51 (CH_2 -2); 74,61 (CH-3); 35,17 (CH_2 -4); 42,13 (CH-5); 27,18 (CH_2 -6); 26,84 (CH_2 -7); 36,00 (CH-8), 40,67 (CH-9); 34,78 (C-10); 21,04 (CH_2 -11); 40,33 (CH_2 -12); 42,94 (C-13); 56,67 (CH-14); 24,37 (CH_2 -15); 28,36 (CH_2 -16); 56,19 (CH-17); 12,24 (CH_3 -18); 23,52 (CH_3 -19); 35,55 (CH-20); 18,47 (CH_3 -21); 31,26 (CH_2 -22); 32,43 (CH_2 -23); 174,93 (C-24); 51,65 (OCH_3); 160,97 (CH-1').

5.7.2 Preparação dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2)

5.7.2.1 Obtenção de AL-2a-c

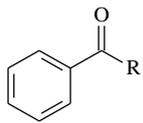
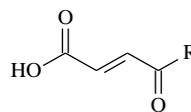
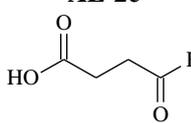
Figura 79 - Reação de acilação com anidridos AL-2



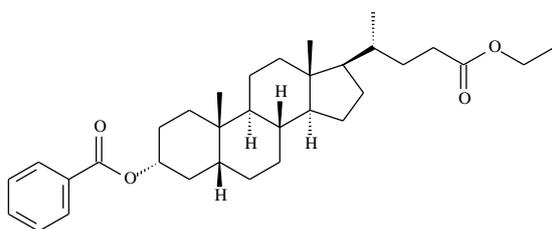
A cada solução de anidrido apropriado em diclorometano (0,45 mmol/20 mL), foi adicionado **AL-2** (52,6 mg, 0,13 mmol) dissolvido em 20 mL de diclorometano e piridina (0,5 mL), e em seguida, adicionou-se quantidades catalíticas de DMAP, conforme esquema reacional apresentado na Figura 79. As misturas foram submetidas a refluxo sob agitação magnética durante 24 h. As soluções foram concentradas em rotaevaporador sob pressão reduzida e os sólidos resultantes foram submetidos à cromatografia em coluna de gel de sílica eluída com hexano : acetato de etila (1 : 1) (BARROS, *et al.*, 2011). Os sólidos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H de e RMN de ^{13}C), os anidridos

utilizados juntamente com as quantidades dos mesmos e os seus respectivos produtos podem ser observados na Tabela 41.

Tabela 41 - Anidridos utilizados, quantidades e produtos obtidos para AL-2

Anidrido	Anidrido Massa (mg)	Produto obtido	Produto Massa (rendimento)
Benzoico	101,8	<p style="text-align: center;">AL-2a</p> 	44,9 mg (68%)
Maleico	44,1	<p style="text-align: center;">AL-2b</p> 	33,4 mg (51%)
Succínico	45,0	<p style="text-align: center;">AL-2c</p> 	28,2 mg (43%)

Dados Físicos do 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2a)



Sólido resinoso incolor

Fórmula molecular: C₃₄H₅₀O₄

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2930, 2866, 1715, 1603, 1584, 1450, 1376, 1314, 1271.

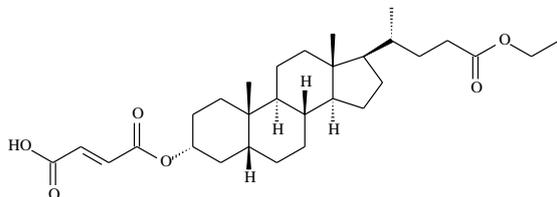
Rotação Óptica: $[\alpha]_D^{20} = +37,8$ (c = 0,01; CHCl₃)

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,67 (s, 3H, H-18); 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3H, H-21); 0,97 (s, 3H, H-19); 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃); 2,22 (m, 1H, H-23); 2,36 (m, 1H, H-23); 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H, OCH₂); 4,98 (m, 1H, H-3 β); 7,43 (td, J = 7,3 Hz, 3H, H-4' e H-6'); 7,53 (tt, J = 7,5 e 1,3 Hz, 3H, H-5'); 8,05 (dt, J = 8,5 e 1,4 Hz, 3H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,60 (CH₂-1); 28,39 (CH₂-2); 75,21 (CH-3); 35,32 (CH₂-4); 42,20 (CH-5); 26,99 (CH₂-6); 26,57 (CH₂-7); 36,05 (CH-8), 40,72 (CH-9); 34,87 (C-10); 21,10 (CH₂-11); 40,50 (CH₂-12); 42,98 (C-13); 56,72 (CH-14); 24,40 (CH₂-15); 27,28 (CH₂-16); 56,27 (CH-17); 12,26 (CH₃-18); 23,58

(CH₃-19); 35,56 (CH-20); 18,51 (CH₃-21); 31,56 (CH₂-22); 31,24 (CH₂-23); 174,51 (C-24); 60,36 (OCH₂); 14,47 (CH₃); 166,32 (C-1'); 131,18 (C-2'); 129,86 (CH-3' e CH-7'); 128,57 (CH-4' e CH-6'); 132,99 (CH-5').

Dados Físicos do 3 α -maleinoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2b)



Sólido amorfo branco

Fórmula molecular: C₃₁H₄₈O₆

p.f. 134,3 - 136,0 °C

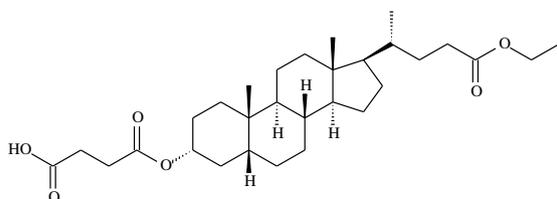
Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 3435, 2937, 2870, 2671, 1730, 1635, 1450, 1259, 1174, 852.

Rotação Óptica: $[\alpha]_D^{20} = +69,3$ (c = 0,01 g/mL, CHCl₃)

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,65 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, H-21); 0,95 (s, 3H, H-19); 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃); 2,21 (m, 1H, H-23); 2,34 (m, 1H, H-23); 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH₂); 4,91 (m, 1H, H-3 β); 6,32 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, H-2'); 6,43 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H, H-3').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 31,98 (CH₂-1); 29,84 (CH₂-2); 78,23 (CH-3); 34,99 (CH₂-4); 42,06 (CH-5); 27,10 (CH₂-6); 26,44 (CH₂-7); 35,93 (CH-8), 40,67 (CH-9); 34,73 (C-10); 21,01 (CH₂-11); 40,27 (CH₂-12); 42,90 (C-13); 56,64 (CH-14); 24,32 (CH₂-15); 28,31 (CH₂-16); 56,21 (CH-17); 12,20 (CH₃-18); 23,41 (CH₃-19); 35,50 (CH-20); 18,44 (CH₃-21); 31,50 (CH₂-22); 31,16 (CH₂-23); 174,48 (C-24); 60,34 (OCH₂); 14,40 (CH₃); 164,52 (C-1'); 136,93 (CH-2'); 129,85 (CH-3'); 167,62 (C-4').

Dados Físicos do 3 α -succinoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2c)



Sólido amorfo branco

Fórmula molecular: C₂₆H₄₄O₃

p.f. 112,5 - 114,0 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2926, 2864, 1734, 1705, 1186.

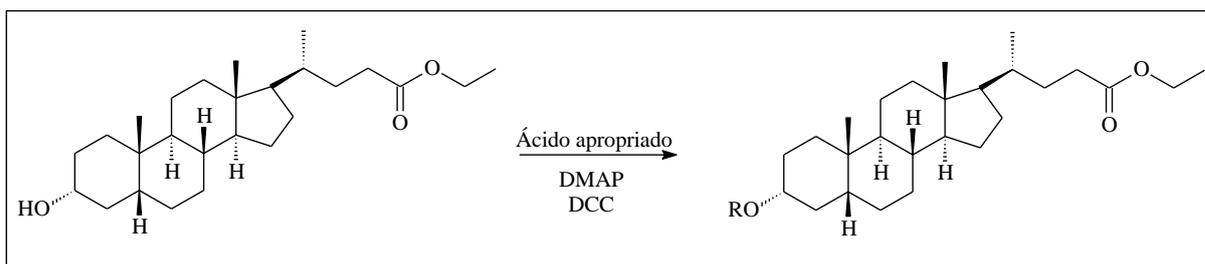
Rotação Óptica: $[\alpha]_D^{20} = +35,8$ (c = 0,01 g/mL, CHCl₃)

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,64 (s, 3H, H-18); 0,90 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, H-21); 0,92 (s, 3H, H-19); 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 2,21 (m, 1H, H-23); 2,34 (m, 1H, H-23); 2,60 (dd, $J = 8,2$ e $6,2$ Hz, 2H, H-2'); 2,70 (dd, $J = 12,0$ e $5,9$ Hz, 2H, H-3'); 4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2); 4,75 (m, 1H, H-3 β).

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,39 (CH_2 -1); 28,39 (CH_2 -2); 75,21 (CH-3); 35,23 (CH_2 -4); 42,13 (CH-5); 26,80 (CH_2 -6); 26,54 (CH_2 -7); 36,03 (CH-8), 40,66 (CH-9); 34,81 (C-10); 21,06 (CH_2 -11); 40,35 (CH_2 -12); 42,97 (C-13); 56,70 (CH-14); 24,40 (CH_2 -15); 27,23 (CH_2 -16); 56,25 (CH-17); 12,25 (CH_3 -18); 23,54 (CH_3 -19); 35,57 (CH-20); 18,50 (CH_3 -21); 31,57 (CH_2 -22); 31,24 (CH_2 -23); 174,62 (C-24); 60,42 (OCH_2); 14,47 (CH_3); 171,88 (C-1'); 29,50 (CH_2 -2'); 29,22 (CH_2 -3'); 178,04 (C-4').

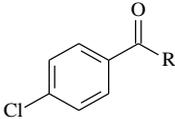
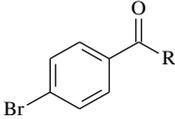
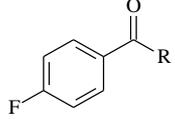
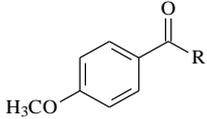
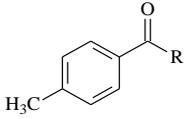
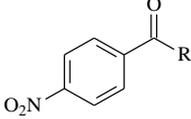
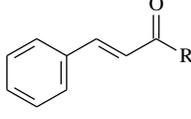
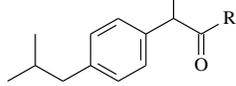
5.7.2.2 Obtenção de AL-2d-k

Figura 80 - Reação de acilação com ácido de AL-2

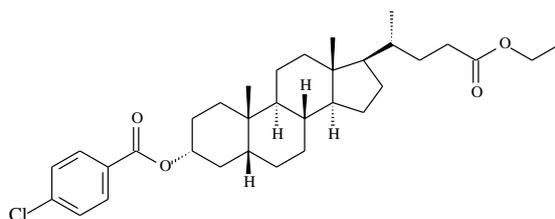


AL-2 (89,0 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano e em seguida, adicionou-se a cada diferentes soluções de ácidos carboxílicos em diclorometano (0,44 mmol/20 mL), juntamente com DMAP (54 mg, 0,44 mmol) e DCC (92 mg, 0,44 mmol), conforme esquema reacional apresentado na Figura 80. As misturas foram submetidas à agitação magnética durante 24 h (NARENDER, *et al.*, 2009). As soluções foram concentradas em rotaevaporador sob pressão reduzida e os produtos brutos resultantes foram submetidos à cromatografia em coluna de gel de sílica eluída com hexano : acetato de etila (95 : 5) e após esse procedimento foram caracterizados por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C), os ácidos carboxílicos utilizados juntamente com as quantidades dos mesmos e os seus respectivos produtos podem ser observados na Tabela 42 (p. 185).

Tabela 42 - Ácidos utilizados, quantidades e produtos obtidos para AL-2

Ácido	Ácido Massa (mg)	Produto obtido	Produto Massa (rendimento)
		AL-2d	
4-clorobenzoico	68,6		57,4 mg (48%)
		AL-2e	
4-bromobenzoico	88,0		56,9 mg (44%)
		AL-2f	
4-fluorobenzoico	61,6		61,4 mg (53%)
		AL-2g	
4-metoxibenzoico	66,9		54,5 mg (46%)
		AL-2h	
4-metilbenzoico	59,9		57,5 mg (50%)
		AL-2i	
4-nitrobenzoico	73,5		64,6 mg (53%)
		AL-2j	
(<i>E</i>)-3-fenil-2-propenoico	65,2		76,5 mg (65%)
		AL-2k	
2-(4-(2-metilpropil)fenil) propanoico	90,8		78,3 mg (60%)

Dados Físicos do 3 α -4-clorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2d)



Sólido amorfo amarelo

Fórmula molecular: C₃₃H₄₇ClO₄

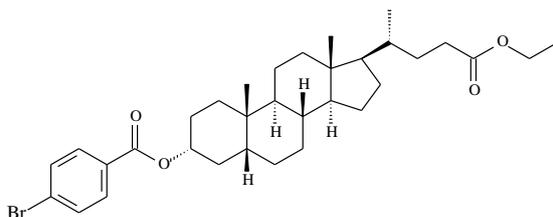
p.f. 85,7 - 87,8 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2933, 2864, 1718, 1596, 1452, 1273, 1103, 759.

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,65 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-21); 0,96 (s, 3H, H-19); 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 2,20 (m, 1H, H-23); 2,33 (m, 1H, H-23); 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2); 4,95 (m, 1H, H-3 β); 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,55 (CH_2 -1); 28,38 (CH_2 -2); 75,56 (CH-3); 35,26 (CH_2 -4); 42,17 (CH-5); 26,95 (CH_2 -6); 26,55 (CH_2 -7); 36,02 (CH-8), 40,72 (CH-9); 34,84 (C-10); 21,09 (CH_2 -11); 40,35 (CH_2 -12); 42,96 (C-13); 56,71 (CH-14); 24,38 (CH_2 -15); 27,25 (CH_2 -16); 56,25 (CH-17); 12,25 (CH_3 -18); 23,55 (CH_3 -19); 35,55 (CH-20); 18,50 (CH_3 -21); 31,54 (CH_2 -22); 31,22 (CH_2 -23); 60,37 (OCH_2); 174,51 (C-24); 14,46 (CH_3); 165,44 (C-1'); 129,60 (C-2'); 131,14 (CH-3' e CH-7'); 128,77 (CH-4' e CH-6'); 139,28 (C-5').

Dados Físicos do 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2e)



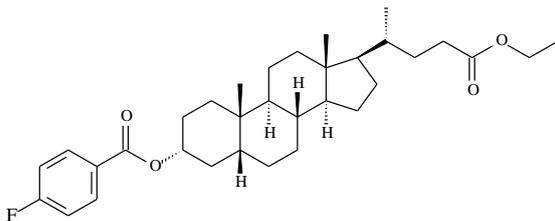
Sólido resinoso amarelo

Fórmula molecular: $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{BrO}_4$

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 2931, 2862, 1732, 1718, 1591, 1450, 1170, 1101, 1010, 844, 756.

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,66 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-21); 0,96 (s, 3H, H-19); 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3); 2,21 (m, 1H, H-23); 2,33 (m, 1H, H-23); 4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2); 4,96 (m, 1H, H-3 β); 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,54 (CH_2 -1); 29,88 (CH_2 -2); 75,59 (CH-3); 35,27 (CH_2 -4); 42,19 (CH-5); 27,25 (CH_2 -6); 26,94 (CH_2 -7); 36,04 (CH-8), 40,74 (CH-9); 34,85 (C-10); 21,08 (CH_2 -11); 40,36 (CH_2 -12); 42,97 (C-13); 56,72 (CH-14); 24,34 (CH_2 -15); 28,37 (CH_2 -16); 56,28 (CH-17); 12,25 (CH_3 -18); 23,54 (CH_3 -19); 35,54 (CH-20); 18,50 (CH_3 -21); 31,55 (CH_2 -22); 31,22 (CH_2 -23); 60,34 (OCH_2); 174,47 (C-24); 14,45 (CH_3); 165,55 (C-1'); 130,08 (C-2'); 131,76 (CH-3' e CH-7'); 131,28 (CH-4' e CH-6'); 127,92 (C-5').

Dados Físicos do 3 α -4-fluorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2f)

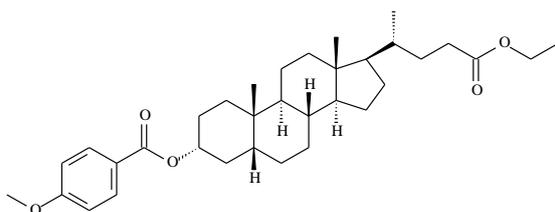
Sólido amorfo incolor

Fórmula molecular: C₃₃H₄₇FO₄**p.f.** 73,1 - 74,3 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2929, 2862, 1735, 1716, 1602, 1504, 1452, 1377, 1274, 1176, 850, 767.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,67 (s, 3H, H-18); 0,93 (d, J = 6,1 Hz, 3H, H-21); 0,97 (s, 3H, H-19); 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₃); 2,23 (m, 1H, H-23); 2,34 (m, 1H, H-23); 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H, OCH₂); 4,97 (m, 1H, H-3 β); 7,11 (tl, 2H, H-4' e H-6'); 8,07 (dtl, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,60 (CH₂-1); 28,41 (CH₂-2); 75,43 (CH-3); 35,30 (CH₂-4); 42,20 (CH-5); 27,00 (CH₂-6); 26,58 (CH₂-7); 36,06 (CH-8), 40,75 (CH-9); 34,89 (C-10); 21,11 (CH₂-11); 40,39 (CH₂-12); 42,99 (C-13); 56,75 (CH-14); 24,41 (CH₂-15); 27,28 (CH₂-16); 56,29 (CH-17); 12,27 (CH₃-18); 23,58 (CH₃-19); 35,58 (CH-20); 18,52 (CH₃-21); 31,58 (CH₂-22); 31,25 (CH₂-23); 60,40 (OCH₂); 174,55 (C-24); 14,48 (CH₃); 165,40 (C-1'); 127,41 (d, J = 3,0 Hz, C-2'); 132,26 (d, J = 9,2 Hz, CH-3' e CH-7'); 115,57 (d, J = 21,8 Hz, CH-4' e CH-6'); 165,86 (d, J = 252,0 Hz, C-5').

Dados Físicos do 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2g)

Sólido amorfo amarelo

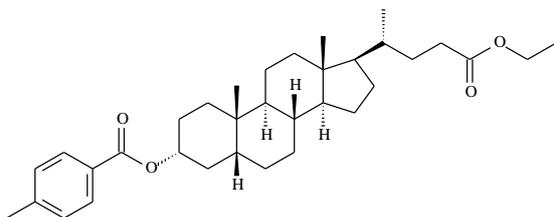
Fórmula molecular: C₃₄H₅₀O₅**p.f.** 65,9 - 67,6 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2931, 2864, 1732, 1707, 1606, 1510, 1452, 1253, 1165, 1101, 1033, 769.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,66 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 3H, H-21); 0,96 (s, 3H, H-19); 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₃); 2,21 (m, 1H, H-23); 2,33 (m, 1H, H-23); 4,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H, OCH₂); 3,85 (s, 3H, H-8'); 4,94 (m, 1H, H-3 β); 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,67 (CH_2 -1); 28,39 (CH_2 -2); 74,86 (CH -3); 35,34 (CH_2 -4); 42,22 (CH -5); 27,05 (CH_2 -6); 26,57 (CH_2 -7); 36,06 (CH -8), 40,74 (CH -9); 34,87 (C -10); 21,10 (CH_2 -11); 40,39 (CH_2 -12); 42,98 (C -13); 56,73 (CH -14); 24,40 (CH_2 -15); 27,29 (CH_2 -16); 56,28 (CH -17); 12,25 (CH_3 -18); 23,57 (CH_3 -19); 35,56 (CH -20); 18,50 (CH_3 -21); 31,56 (CH_2 -22); 31,25 (CH_2 -23); 60,35 (OCH_2); 174,50 (C -24); 14,46 (CH_3); 166,10 (C -1'); 123,66 (C -2'); 131,78 (CH -3' e CH -7'); 113,81 (CH -4' e CH -6'); 163,39 (C -5'); 55,59 (CH_3 -8').

Dados Físicos do 3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2h)



Sólido amorfo incolor

Fórmula molecular: $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_4$

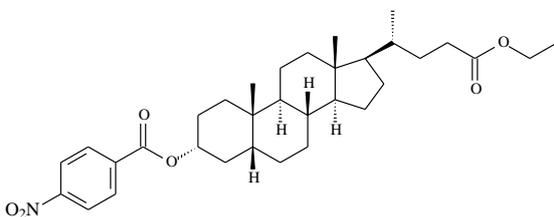
p.f. 72,9 - 74,8 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr , cm^{-1}) - 2927, 2864, 1737, 1712, 1610, 1443, 1377, 1274, 1176, 1109, 756.

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,66 (s, 3H, H-18); 0,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-21); 0,96 (s, 3H, H-19); 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 2,21 (m, 1H, H-23); 2,34 (m, 1H, H-23); 2,41 (s, 3H, H-8'); 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 4,96 (m, 1H, H-3 β); 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,63 (CH_2 -1); 28,40 (CH_2 -2); 74,99 (CH -3); 35,33 (CH_2 -4); 42,21 (CH -5); 27,01 (CH_2 -6); 26,58 (CH_2 -7); 36,05 (CH -8), 40,72 (CH -9); 34,87 (C -10); 21,10 (CH_2 -11); 40,38 (CH_2 -12); 42,98 (C -13); 56,73 (CH -14); 24,40 (CH_2 -15); 27,29 (CH_2 -16); 56,27 (CH -17); 12,26 (CH_3 -18); 23,58 (CH_3 -19); 35,57 (CH -20); 18,51 (CH_3 -21); 31,57 (CH_2 -22); 31,24 (CH_2 -23); 60,37 (OCH_2); 174,53 (C -24); 14,47 (CH_3); 166,43 (C -1'); 143,45 (C -2'); 129,76 (CH -3' e CH -7'); 129,15 (CH -4' e CH -6'); 128,45 (C -5'); 21,83 (CH_3 -8').

Dados Físicos do 3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2i)



Sólido amorfo amarelo

Fórmula molecular: $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_6$

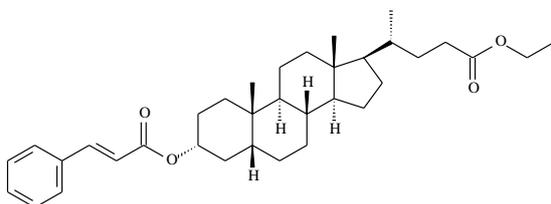
p.f. 85,1 - 86,6 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 2931, 2866, 2119, 1735, 1710, 1525, 1296, 1170, 1103, 723.

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,65 (s, 3H, H-18); 0,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, H-21); 0,96 (s, 3H, H-19); 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 2,15 (m, 1H, H-23); 2,32 (m, 1H, H-23); 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2); 4,98 (m, 1H, H-3 β); 8,18 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-3' e H-7'); 8,24 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-4' e H-6').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,46 (CH_2 -1); 28,34 (CH_2 -2); 76,44 (CH-3); 35,08 (CH_2 -4); 42,16 (CH-5); 26,86 (CH_2 -6); 26,52 (CH_2 -7); 36,00 (CH-8), 40,74 (CH-9); 34,81 (C-10); 21,06 (CH_2 -11); 40,32 (CH_2 -12); 42,94 (C-13); 56,70 (CH-14); 24,35 (CH_2 -15); 27,20 (CH_2 -16); 56,26 (CH-17); 12,22 (CH_3 -18); 23,50 (CH_3 -19); 35,50 (CH-20); 18,46 (CH_3 -21); 31,50 (CH_2 -22); 31,19 (CH_2 -23); 60,31 (OCH_2); 174,40 (C-24); 14,41 (CH_3); 164,32 (C-1'); 136,51 (C-2'); 130,80 (CH-3' e CH-7'); 123,57 (CH-4' e CH-6'); 150,61 (C-5').

Dados Físicos do 3 α -(E)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2j)



Sólido amorfo amarelo

Fórmula molecular: $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_4$

p.f. 80,7 - 83,1 $^{\circ}\text{C}$

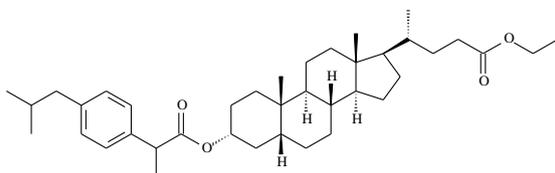
Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 2929, 2866, 1730, 1710, 1639, 1450, 1328, 1172, 765.

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,66 (s, 3H, H-18); 0,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-21); 0,95 (s, 3H, H-19); 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 2,21 (m, 1H, H-23); 2,35 (m, 1H, H-23); 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2); 4,87 (m, 1H, H-3 β); 6,42 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-2'); 7,38 (m, 2H, H-6' e H-8'); 7,38 (m, 1H, H-7'); 7,53 (tl, 2H, H-5' e H-9'); 7,68 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-3').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,57 (CH_2 -1); 28,38 (CH_2 -2); 74,71 (CH-3); 35,28 (CH_2 -4); 42,14 (CH-5); 26,95 (CH_2 -6); 26,55 (CH_2 -7); 36,02 (CH-8), 40,66 (CH-9); 34,82 (C-10); 21,06 (CH_2 -11); 40,36 (CH_2 -12); 42,95 (C-13); 56,71 (CH-14); 24,38 (CH_2 -15); 27,25 (CH_2 -16); 56,24 (CH-17); 12,24 (CH_3 -18); 23,55 (CH_3 -19); 35,55 (CH-20); 18,48 (CH_3 -21); 31,53 (CH_2 -22); 31,21 (CH_2 -23); 60,35 (OCH_2);

174,49 (C-24); 14,46 (CH₃); 166,67 (C-1'); 118,99 (CH-2'); 144,51 (CH-3'); 134,75 (C-4'); 128,20 (CH-5' e CH-9'); 129,04 (CH-6' e CH-8'); 130,31 (CH-7').

Dados Físicos do 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil) propanóico -5 β -colano-24-oato de etila (AL-2k)



Sólido resinoso amarelo

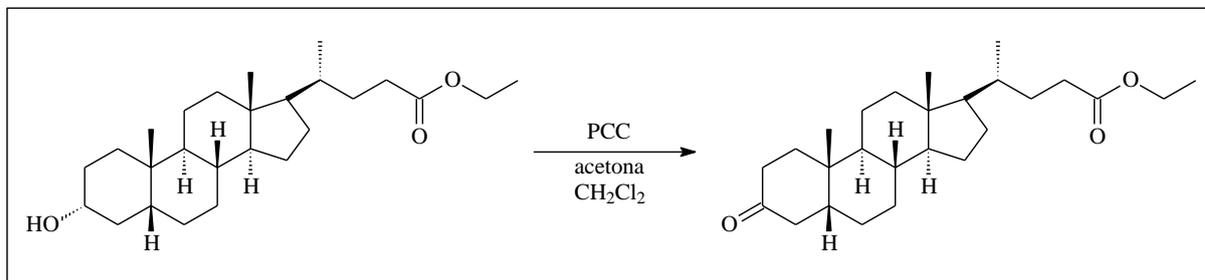
Fórmula molecular: C₃₉H₆₀O₄

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2931, 2866, 1734, 1631, 1450, 1668.

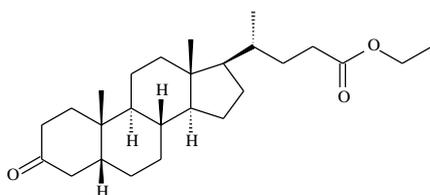
Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,64 (s, 3H, H-18); 0,89 (d, 3H, H-21); 0,91 (s, 3H, H-19); 1,47 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, H-13'); 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₃); 2,24 (m, 1H, H-23); 2,33 (m, 1H, H-23); 2,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H-9'); 3,65 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H, H-2'); 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH₂); 4,72 (m, 1H, H-3 β); 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-4' e H-8'); 7,21 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-5' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,45 (CH₂-1); 28,40 (CH₂-2); 74,78 (CH-3); 35,22 (CH₂-4); 42,14 (CH-5); 26,87 (CH₂-6); 26,51 (CH₂-7); 36,04 (CH-8), 40,64 (CH-9); 34,82 (C-10); 21,07 (CH₂-11); 40,36 (CH₂-12); 42,97 (C-13); 56,69 (CH-14); 24,40 (CH₂-15); 27,21 (CH₂-16); 56,28 (CH-17); 12,25 (CH₃-18); 23,54 (CH₃-19); 35,58 (CH-20); 18,51 (CH₃-21); 31,58 (CH₂-22); 31,26 (CH₂-23); 60,38 (OCH₂); 174,54 (C-24); 14,48 (CH₃); 174,54 (C-1'); 45,61 (CH-2'); 138,33 (C-3'); 127,31 (CH-4' e CH-8'); 129,45 (CH-5' e CH-7'); 140,52 (C-6'); 45,28 (CH₂-9'); 30,38 (CH-10'); 22,60 (CH₃-11' e CH₃-12'); 18,89 (CH₃-13').

5.7.2.3 Obtenção de AL-21

Figura 81 - Reação de oxidação de AL-2

Em um balão de fundo redondo, clorocromato de piridínio (PCC) (600 mg, 2,78 mmol) foi adicionado à solução de **AL-2** (105,1 mg, 0,26 mmol) em acetona (6,0 mL) e diclorometano (4,0 mL), conforme esquema reacional apresentado na Figura 81. Após 24 h sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida (KASHIWADA, *et al.*, 2000). O produto bruto foi purificado em coluna de gel de sílica eluída com hexano : acetato de etila (1 : 1), fornecendo o derivado oxidado, denominado **AL-21** (87,4 mg, 84,5%) que se apresentou como sólido branco amorfo. O mesmo foi caracterizado por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C).

Dados Físicos do 3-oxo-5 β -colano-24-oato de etila (AL-21)

Sólido amorfo branco

Fórmula molecular: C₂₆H₄₄O₃**p.f.** 88,7 - 90,1 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2937, 2865, 1734, 1712, 1446, 1380, 1306, 1243.

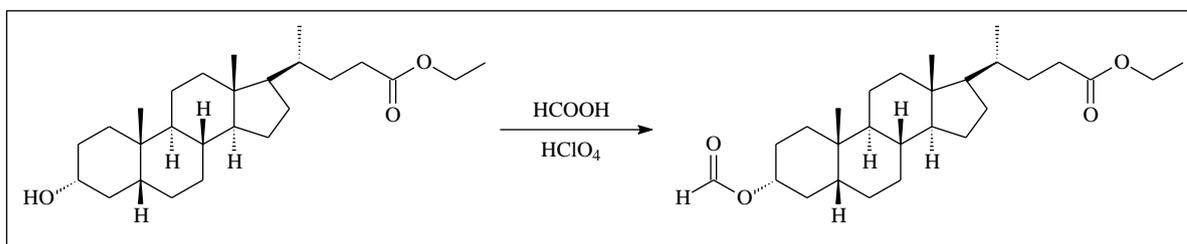
Rotação Óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27,1$ (c = 0,01; CHCl₃)

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,67 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-21); 1,00 (s, 3H, H-19); 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₃); 2,24 (m, 1H, H-23); 2,33 (m, 1H, H-23); 4,11 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, OCH₂).

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 37,38 (CH_2 -1); 37,19 (CH_2 -2); 213,51 (C-3); 42,53 (CH_2 -4); 44,50 (CH-5); 25,95 (CH_2 -6); 26,80 (CH_2 -7); 35,50 (CH-8), 40,92 (CH-9); 35,06 (C-10); 21,37 (CH_2 -11); 40,23 (CH_2 -12); 42,95 (C-13); 56,62 (CH-14); 24,33 (CH_2 -15); 28,32 (CH_2 -16); 56,17 (CH-17); 12,24 (CH_3 -18); 22,83 (CH_3 -19); 35,71 (CH-20); 18,46 (CH_3 -21); 31,15 (CH_2 -22); 31,07 (CH_2 -23); 174,43 (C-24); 60,34 (OCH_2); 14,43 (CH_3).

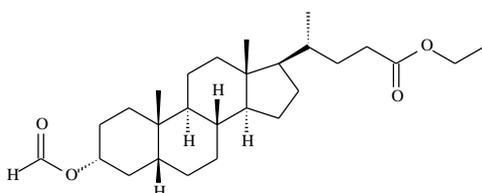
5.7.2.4 Obtenção de AL-2m

Figura 82 - Reação de formilação de AL-2



À solução de **AL-2** (68,7 mg, 0,17 mmol) em ácido fórmico (2 mL), adicionou-se ácido perclórico (20 gotas), conforme esquema reacional apresentado na Figura 82. A mistura foi mantida sob agitação em banho maria a 60 °C por 4 h. Decorrido esse período, a mistura reacional foi mantida sob agitação e resfriada em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se anidrido acético (1 mL) e um pequeno volume de água destilada (LEMOS, MCCHESENEY, 1990). O produto obtido foi purificado por coluna de gel de sílica eluída com hexano : acetato de etila (8:2), fornecendo um sólido branco amorfo que foi denominado **AL-2m** (40,8 mg, 56,8%) e caracterizado por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C).

Dados Físicos do 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2m)



Sólido amorfo branco

Fórmula molecular: $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_3$

p.f. 64,7 - 66,5 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 2927, 2864, 1737, 1724, 1448, 1377, 1174.

Rotação Óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37,6$ ($c = 0,01$; CHCl_3)

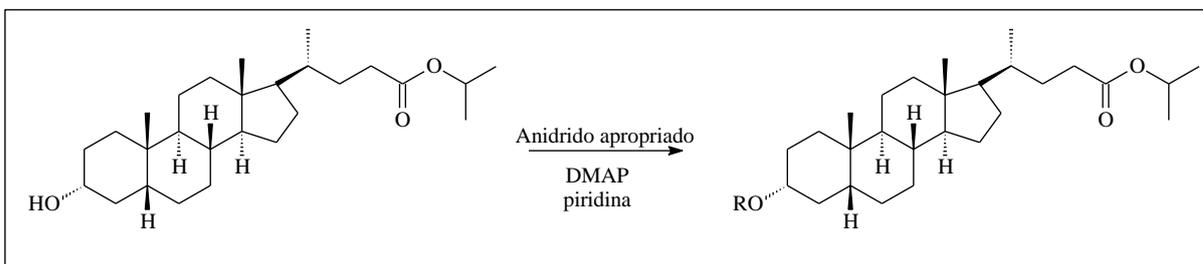
Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,64 (s, 3H, H-18); 0,92 (d, $J = 3,9$ Hz, 3H, H-21); 0,90 (s, 3H, H-19); 1,23 (t, $J = 7,59$ Hz, 3H, CH_3); 2,20 (m, 1H, H-23); 2,31 (m, 1H, H-23); 4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2); 4,86 (m, 1H, H-3 β); 8,03 (s, 1H, H-1').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 31,22 (CH_2 -1); 26,53 (CH_2 -2); 74,62 (CH-3); 35,19 (CH_2 -4); 42,15 (CH-5); 27,20 (CH_2 -6); 26,86 (CH_2 -7); 36,02 (CH-8), 40,69 (CH-9); 34,80 (C-10); 21,06 (CH_2 -11); 40,35 (CH_2 -12); 42,96 (C-13); 56,70 (CH-14); 24,39 (CH_2 -15); 28,37 (CH_2 -16); 56,23 (CH-17); 12,25 (CH_3 -18); 23,53 (CH_3 -19); 35,55 (CH-20); 18,49 (CH_3 -21); 31,55 (CH_2 -22); 32,45 (CH_2 -23); 174,50 (C-24); 60,36 (OCH_2); 14,47 (CH_3); 160,96 (CH-1').

5.7.3 Preparação dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3)

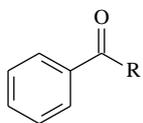
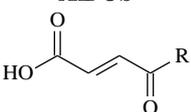
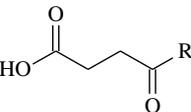
5.7.3.1 Obtenção de AL-3a-c

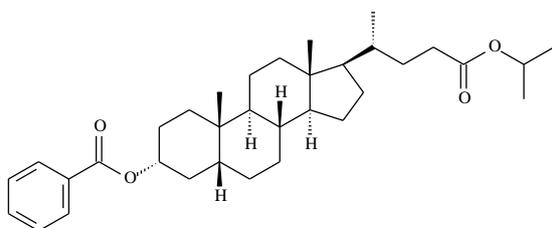
Figura 83 - Reação de acilação com anidridos AL-3



A cada solução de anidrido apropriado em diclorometano (0,45 mmol/20 mL), foi adicionado **AL-3** (50,2 mg, 0,12 mmol) dissolvido em 20 mL de diclorometano e piridina (0,5 mL), e em seguida, adicionou-se quantidades catalíticas de DMAP, conforme esquema reacional apresentado na Figura 83. As misturas foram submetidas a refluxo sob agitação magnética durante 24 h. As soluções foram concentradas em rotaevaporador sob pressão reduzida e os sólidos resultantes foram submetidos à cromatografia em coluna de gel de sílica eluída com hexano : acetato de etila (1 : 1) (BARROS, *et al.*, 2011). Os produtos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C), os anidridos utilizados juntamente com as quantidades dos mesmos e os seus respectivos produtos podem ser observados na Tabela 43 (p. 194).

Tabela 43 - Anidridos utilizados, quantidades e produtos obtidos para AL-3

Anidrido	Anidrido Massa (mg)	Produto obtido	Produto Massa (rendimento)
Benzoico	101,8	<p style="text-align: center;">AL-3a</p> 	31,3 mg (50%)
Maleico	44,1	<p style="text-align: center;">AL-3b</p> 	32,8 mg (53%)
Succínico	45,0	<p style="text-align: center;">AL-3c</p> 	19,3 mg (31%)

Dados Físicos do 3 α -benzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3a)

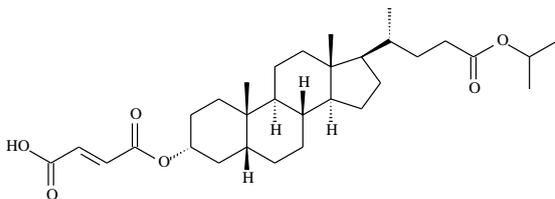
Sólido resinoso incolor

Fórmula molecular: C₃₅H₅₂O₄

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2931, 2866, 1716, 1603, 1584, 1450, 1374, 1314, 1271.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,65 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-21); 0,96 (s, 3H, H-19); 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H, 2CH₃); 2,20 (m, 1H, H-23); 2,33 (m, 1H, H-23); 4,98 (m, 1H, H-3 β); 4,98 (m, 1H, OCH); 7,42 (td, $J = 7,3$ Hz, 3H, H-4' e H-6'); 7,53 (tt, $J = 7,3$ Hz, 3H, H-5'); 8,03 (dt, 3H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,56 (CH₂-1); 28,35 (CH₂-2); 75,16 (CH-3); 35,27 (CH₂-4); 42,16 (CH-5); 26,95 (CH₂-6); 26,53 (CH₂-7); 36,01 (CH-8), 40,68 (CH-9); 34,82 (C-10); 21,06 (CH₂-11); 40,33 (CH₂-12); 42,93 (C-13); 56,68 (CH-14); 24,35 (CH₂-15); 27,24 (CH₂-16); 56,25 (CH-17); 12,22 (CH₃-18); 23,53 (CH₃-19); 35,49 (CH-20); 18,46 (CH₃-21); 31,85 (CH₂-22); 31,21 (CH₂-23); 173,96 (C-24); 67,46 (OCH); 22,02 (2CH₃); 166,26 (C-1'); 131,13 (C-2'); 129,68 (CH-3' e CH-7'); 128,39 (CH-4' e CH-6'); 132,80 (CH-5').

Dados Físicos do 3 α -maleinoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3b)

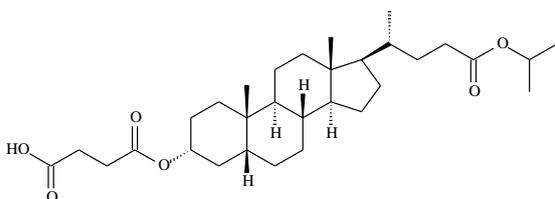
Sólido amorfo branco

Fórmula molecular: C₃₂H₅₀O₆**p.f.** 99,9 - 102,4 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2941, 2866, 1726, 1636, 1446, 1261, 1109, 846.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,64 (s, 3H, H-18); 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3H, H-21); 0,94 (s, 3H, H-19); 1,21 (d, J = 6,2 Hz, 6H, 2CH₃); 2,16 (m, 1H, H-23); 2,30 (m, 1H, H-23); 4,88 (m, 1H, H-3 β); 4,99 (m, 1H, OCH); 6,31 (d, J = 12,7 Hz, 1H, H-2'); 6,40 (d, J = 12,7 Hz, 1H, H-3').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,00 (CH₂-1); 31,86 (CH₂-2); 78,01 (CH-3); 35,02 (CH₂-4); 42,08 (CH-5); 27,13 (CH₂-6); 26,46 (CH₂-7); 35,95 (CH-8), 40,67 (CH-9); 34,75 (C-10); 21,03 (CH₂-11); 40,29 (CH₂-12); 42,92 (C-13); 56,65 (CH-14); 24,34 (CH₂-15); 28,33 (CH₂-16); 56,24 (CH-17); 12,21 (CH₃-18); 23,44 (CH₃-19); 35,49 (CH-20); 18,45 (CH₃-21); 31,20 (CH₂-22); 31,20 (CH₂-23); 174,06 (C-24); 67,55 (OCH); 22,03 (2CH₃); 164,81 (C-1'); 136,04 (CH-2'); 130,17 (CH-3'); 167,39 (C-4').

Dados Físicos do 3 α -succinoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3c)

Sólido amorfo branco

Fórmula molecular: C₂₇H₄₆O₃**p.f.** 95,0 - 96,9 °C

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 3444, 2935, 2864, 1734, 1188.

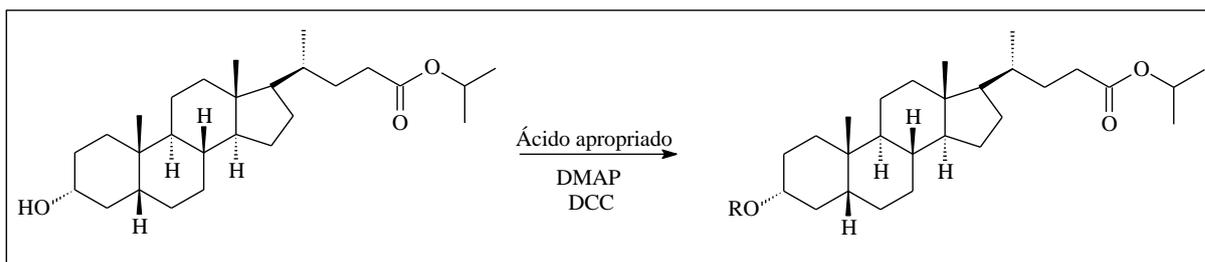
Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,65 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, 3H, H-21); 0,93 (s, 3H, H-19); 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 6H, 2CH₃); 2,18 (m, 1H, H-23); 2,31 (m, 1H, H-23); 2,59 (dd, J = 5,7 Hz, 2H, H-1'); 2,67 (dd, J = 5,7 Hz, 2H, H-2'); 4,78 (m, 1H, H-3 β); 4,98 (m, 1H, OCH).

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,40 (CH₂-1); 28,39 (CH₂-2); 75,20 (CH-3); 35,23 (CH₂-4); 42,14 (CH-5); 26,80 (CH₂-6); 26,54 (CH₂-7); 36,03 (CH-8), 40,65 (CH-9); 34,81 (C-10); 21,06 (CH₂-11); 40,36 (CH₂-12); 42,96 (C-

13); 56,69 (CH-14); 24,40 (CH₂-15); 27,24 (CH₂-16); 56,28 (CH-17); 12,25 (CH₃-18); 23,53 (CH₃-19); 35,54 (CH-20); 18,49 (CH₃-21); 31,92 (CH₂-22); 31,25 (CH₂-23); 171,91 (C-24); 67,56 (OCH); 22,06/22,07 (2CH₃); 167,53 (C-1'); 29,53 (CH₂-2'); 29,25 (CH₂-3'); 174,11 (C-4').

5.7.3.2 Obtenção de AL-3d-k

Figura 84 - Reação de acilação com ácido de AL-3



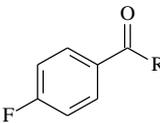
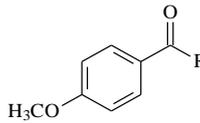
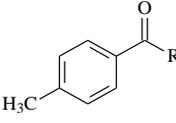
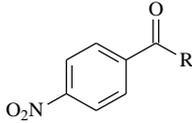
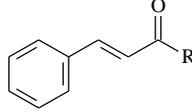
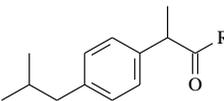
AL-3 (92,0 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano e em seguida, adicionou-se a cada diferentes soluções de ácidos em diclorometano (0,44 mmol/20 mL), juntamente com DMAP (54 mg, 0,44 mmol) e DCC (92 mg, 0,44 mmol), conforme esquema reacional apresentado na Figura 84. As misturas foram submetidas à agitação magnética durante 24 h (NARENDER, *et al.*, 2009). As soluções foram concentradas em rotaevaporador sob pressão reduzida e os sólidos resultantes foram submetidos à cromatografia em coluna de gel de sílica eluída com hexano : acetato de etila (95 : 5) e após esse procedimento foram caracterizados por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C). Os ácidos carboxílicos utilizados juntamente com as quantidades dos mesmos e os seus respectivos produtos podem ser observados na Tabela 44.

Tabela 44 - Ácidos utilizados, quantidades e produtos obtidos para AL-3

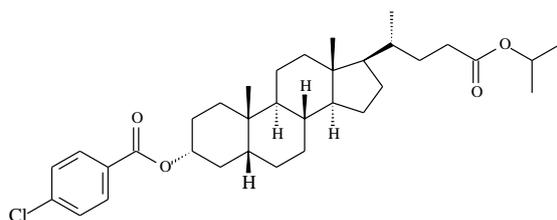
Ácido	Ácido Massa (mg)	Produto obtido	Produto Massa (rendimento)
		AL-3d	
4-clorobenzoico	68,6		58,8 mg (48%)
		AL-3e	
4-bromobenzoico	88,0		58,2 mg (44%)

continua

Tabela 44 - Ácidos utilizados, quantidades e produtos obtidos para AL-3

Ácido	Ácido Massa (mg)	Produto obtido	Produto Massa (rendimento)
4-fluorobenzoico	61,6	AL-3f 	62,9 mg (53%)
4-metoxibenzoico	66,9	AL-3g 	55,9 mg (46%)
4-metilbenzoico	59,9	AL-3h 	58,9 mg (50%)
4-nitrobenzoico	73,5	AL-3i 	66,1 mg (53%)
(<i>E</i>)-3-fenil-2-propenoico	65,2	AL-3j 	66,3 mg (55%)
2-(4-(2-metilpropil)fenil) propanoico	90,8	AL-3k 	69,4 mg (52%)

Dados Físicos do 3 α -4-clorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3d)



Sólido resinoso amarelo

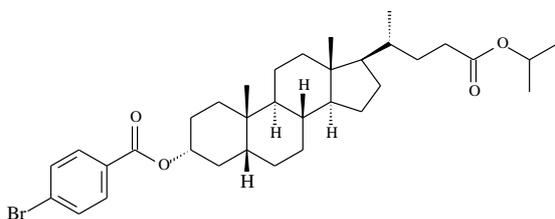
Fórmula molecular: C₃₄H₄₉ClO₄

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2935, 2866, 1720, 1595, 1452, 1377, 1273, 1172, 1110, 1016, 979, 850, 761.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,66 (s, 3H, H-18); 0,92 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H, H-21); 0,96 (s, 3H, H-19); 1,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H, 2CH₃); 2,20 (m, 1H, H-23); 2,30 (m, 1H, H-23); 4,97 (m, 1H, H-3 β); 4,97 (m, 1H, OCH); 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,54 (CH_2 -1); 28,37 (CH_2 -2); 75,54 (CH-3); 35,26 (CH_2 -4); 42,17 (CH-5); 26,94 (CH_2 -6); 26,54 (CH_2 -7); 36,02 (CH-8), 40,71 (CH-9); 34,84 (C-10); 21,08 (CH_2 -11); 40,35 (CH_2 -12); 42,96 (C-13); 56,71 (CH-14); 24,37 (CH_2 -15); 27,24 (CH_2 -16); 56,28 (CH-17); 12,23 (CH_3 -18); 23,54 (CH_3 -19); 35,52 (CH-20); 67,50 (OCH); 18,48 (CH_3 -21); 31,88 (CH_2 -22); 31,24 (CH_2 -23); 173,99 (C-24); 22,05 (2CH_3); 165,41 (C-1'); 129,60 (C-2'); 131,13 (CH-3' e CH-7'); 128,75 (CH-4' e CH-6'); 139,27 (C-5').

Dados Físicos do 3 α -4-bromobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3e)



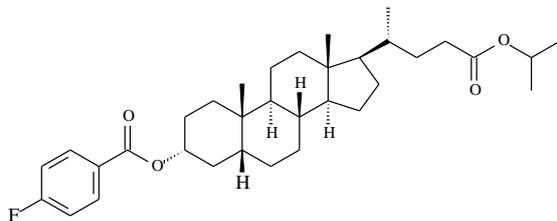
Sólido resinoso amarelo

Fórmula molecular: $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{BrO}_4$

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr , cm^{-1}) - 2935, 2866, 1718, 1591, 1450, 1377, 1273, 1172, 1110, 1012, 846, 758.

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,65 (s, 3H, H-18); 0,92 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-21); 0,95 (s, 3H, H-19); 1,23 (d, $J = 6,3$, 6H, 2CH_2); 2,18 (m, 1H, H-23); 2,31 (m, 1H, H-23); 5,00 (m, 1H, OCH); 5,00 (m, 1H, H-3 β); 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,51 (CH_2 -1); 28,35 (CH_2 -2); 75,56 (CH-3); 35,23 (CH_2 -4); 42,14 (CH-5); 26,91 (CH_2 -6); 26,52 (CH_2 -7); 35,99 (CH-8), 40,68 (CH-9); 34,81 (C-10); 21,07 (CH_2 -11); 40,32 (CH_2 -12); 42,93 (C-13); 56,68 (CH-14); 24,36 (CH_2 -15); 27,22 (CH_2 -16); 56,25 (CH-17); 12,22 (CH_3 -18); 23,53 (CH_3 -19); 35,50 (CH-20); 67,50 (OCH); 18,47 (CH_3 -21); 31,85 (CH_2 -22); 31,21 (CH_2 -23); 174,00 (C-24); 22,04 (CH_3); 165,53 (C-1'); 130,01 (C-2'); 131,73 (CH-3' e CH-7'); 131,26 (CH-4' e CH-6'); 127,91 (C-5').

Dados Físicos do 3 α -4-fluorobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3f)

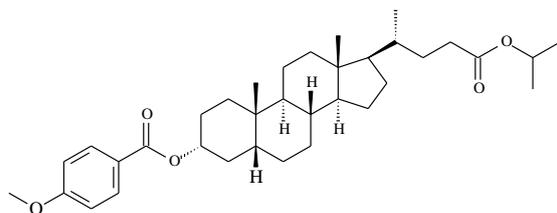
Sólido resinoso incolor

Fórmula molecular: C₃₄H₄₉FO₄

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2935, 2866, 1722, 1604, 1508, 1450, 1377, 1274, 1110, 981, 854, 767, 599.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,66 (s, 3H, H-18); 0,92 (d, J = 6,2 Hz, 3H, H-21); 0,96 (s, 3H, H-19); 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 6H, 2CH₃); 2,19 (m, 1H, H-23); 2,28 (m, 1H, H-23); 4,97 (m, 1H, OCH); 4,97 (m, 1H, H-3 β); 7,09 (tl, 2H, H-4' e H-6'); 8,06 (dtl, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,57 (CH₂-1); 28,37 (CH₂-2); 75,38 (CH-3); 35,26 (CH₂-4); 42,16 (CH-5); 26,96 (CH₂-6); 26,55 (CH₂-7); 36,02 (CH-8), 40,71 (CH-9); 34,84 (C-10); 21,07 (CH₂-11); 40,35 (CH₂-12); 42,96 (C-13); 56,71 (CH-14); 24,37 (CH₂-15); 27,25 (CH₂-16); 56,28 (CH-17); 12,23 (CH₃-18); 23,55 (CH₃-19); 35,52 (CH-20); 67,49 (OCH); 18,48 (CH₃-21); 31,87 (CH₂-22); 31,23 (CH₂-23); 173,99 (C-24); 22,05 (CH₃); 165,33 (C-1'); 127,38 (d, J = 2,6 Hz, C-2'); 132,22 (d, J = 9,1 Hz, CH-3' e CH-7'); 115,52 (d, J = 21,8 Hz, CH-4' e CH-6'); 165,87 (d, J = 243,9 Hz, C-5').

Dados Físicos do 3 α -4-metoxibenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3g)

Sólido resinoso amarelo

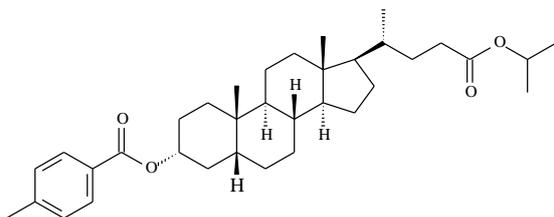
Fórmula molecular: C₃₅H₅₂O₅

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2937, 2866, 1730, 1710, 1606, 1512, 1458, 1321, 1276, 1255, 1166, 1105, 1029, 846, 771.

Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,65 (s, 3H, H-18); 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3H, H-21); 0,95 (s, 3H, H-19); 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 6H, 2CH₃); 2,18 (m, 1H, H-23); 2,31 (m, 1H, H-23); 3,85 (s, 3H, H-8'); 4,97 (m, 1H, OCH); 4,97 (m, 1H, H-3 β); 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H-4' e H-6'); 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,62 (CH_2 -1); 28,36 (CH_2 -2); 74,80 (CH -3); 35,29 (CH_2 -4); 42,15 (CH -5); 27,00 (CH_2 -6); 26,53 (CH_2 -7); 36,01 (CH -8), 40,66 (CH -9); 34,82 (C -10); 21,05 (CH_2 -11); 40,33 (CH_2 -12); 42,93 (C -13); 56,68 (CH -14); 24,36 (CH_2 -15); 27,25 (CH_2 -16); 56,24 (CH -17); 12,21 (CH_3 -18); 23,54 (CH_3 -19); 35,50 (CH -20); 67,47 (OCH); 18,46 (CH_3 -21); 31,85 (CH_2 -22); 31,21 (CH_2 -23); 173,98 (C -24); 22,03 (CH_3); 166,04 (C -1'); 123,58 (C -2'); 131,68 (CH -3' e CH -7'); 113,64 (CH -4' e CH -6'); 163,33 (C -5'); 55,55 (CH_3 -8').

Dados Físicos do 3 α -4-metilbenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3h)



Sólido resinoso incolor

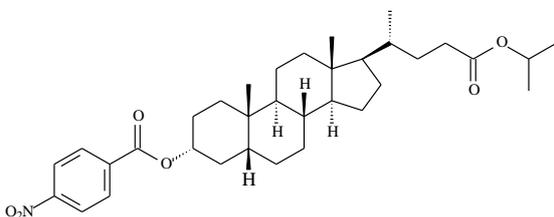
Fórmula molecular: $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_4$

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr , cm^{-1}) - 2935, 2868, 1732, 1716, 1612, 1450, 1377, 1274, 1176, 1109, 754.

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,66 (s, 3H, H-18); 0,93 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H-21); 0,96 (s, 3H, H-19); 1,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H, 2 CH_3); 2,20 (m, 1H, H-23); 2,30 (m, 1H, H-23); 2,41 (s, 3H, H-8'); 5,00 (m, 1H, OCH); 4,00 (m, 1H, H-3 β); 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4' e H-6'); 7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,62 (CH_2 -1); 28,39 (CH_2 -2); 74,97 (CH -3); 35,32 (CH_2 -4); 42,20 (CH -5); 27,01 (CH_2 -6); 26,57 (CH_2 -7); 36,05 (CH -8), 40,71 (CH -9); 34,87 (C -10); 21,09 (CH_2 -11); 40,37 (CH_2 -12); 42,97 (C -13); 56,72 (CH -14); 24,39 (CH_2 -15); 27,28 (CH_2 -16); 56,29 (CH -17); 12,24 (CH_3 -18); 23,57 (CH_3 -19); 35,54 (CH -20); 67, 50 (OCH); 18,49 (CH_3 -21); 31,90 (CH_2 -22); 31,26 (CH_2 -23); 174,01 (C -24); 22,06 (CH_3); 166,39 (C -1'); 143,42 (C -2'); 129,75 (CH -3' e CH -7'); 129,14 (CH -4' e CH -6'); 128,45 (C -5'); 21,81 (CH_3 -8').

Dados Físicos do 3 α -4-nitrobenzoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3i)



Sólido resinoso amarelo

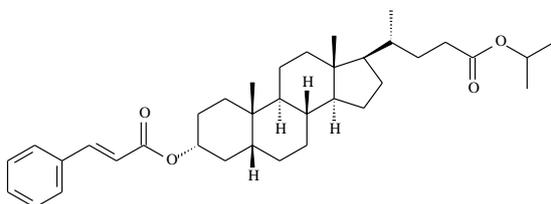
Fórmula molecular: $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{NO}_6$

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 2935, 2870, 1730, 1710, 1604, 1525, 1448, 1296, 1174, 1107, 723.

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,65 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-21); 0,96 (s, 3H, H-19); 1,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H, 2CH_3); 2,17 (m, 1H, H-23); 2,30 (m, 1H, H-23); 4,99 (m, 1H, OCH); 4,99 (m, 1H, H-3 β); 8,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-3' e H-7'); 8,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-4' e H-6').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,44 (CH_2 -1); 28,34 (CH_2 -2); 74,43 (CH-3); 35,17 (CH_2 -4); 42,13 (CH-5); 26,85 (CH_2 -6); 26,51 (CH_2 -7); 36,98 (CH-8), 40,71 (CH-9); 34,81 (C-10); 21,06 (CH_2 -11); 40,31 (CH_2 -12); 42,93 (C-13); 56,68 (CH-14); 24,35 (CH_2 -15); 27,20 (CH_2 -16); 56,25 (CH-17); 12,21 (CH_3 -18); 23,50 (CH_3 -19); 35,48 (CH-20); 67,49 (OCH); 18,56 (CH_3 -21); 31,84 (CH_2 -22); 31,20 (CH_2 -23); 173,96 (C-24); 22,02 (CH_3); 164,33 (C-1'); 136,49 (C-2'); 130,81 (CH-3' e CH-7'); 123,58 (CH-4' e CH-6'); 150,58 (C-5').

Dados Físicos do 3 α -(*E*)-3-fenil-2-propenoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3j)



Sólido resinoso incolor

Fórmula molecular: $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_4$

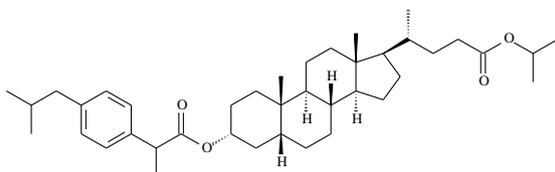
Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 2935, 2866, 1722, 1604, 1508, 1450, 1377, 1274, 1110, 981, 854, 767, 599.

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,65 (s, 3H, H-18); 0,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-21); 0,94 (s, 3H, H-19); 1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H, 2CH_3); 2,21 (m, 1H, H-23); 2,29 (m, 1H, H-23); 5,00 (m, 1H, OCH); 5,00 (m, 1H, H-3 β); 6,42 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-2'); 7,37 (m, 2H, H-6' e H-8'); 7,37 (m, 1H, H-7'); 7,51 (tl, 2H, H-5' e H-9'); 7,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-3').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 32,54 (CH_2 -1); 28,35 (CH_2 -2); 74,67 (CH-3); 35,26 (CH_2 -4); 42,12 (CH-5); 26,93 (CH_2 -6); 26,53 (CH_2 -7); 35,99 (CH-8), 40,63 (CH-9); 34,79 (C-10); 21,03 (CH_2 -11); 40,34 (CH_2 -12); 42,92 (C-13); 56,69 (CH-14); 24,36 (CH_2 -15); 27,23 (CH_2 -16); 56,24 (CH-17); 12,21 (CH_3 -18); 23,53 (CH_3 -19); 35,49 (CH-20); 67,46 (OCH); 18,46 (CH_3 -21); 31,84 (CH_2 -22); 31,20 (CH_2 -23);

173,96 (C-24); 22,03 (CH₃); 166,62 (C-1'); 118,97 (CH-2'); 144,47 (CH-3'); 134,73 (C-4'); 128,17 (CH-5' e CH-9'); 129,02 (CH-6' e CH-8'); 130,29 (CH-7').

Dados Físicos do 3 α -2-(4-(2-metilpropil)fenil) propanoxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3k)



Sólido resinoso incolor

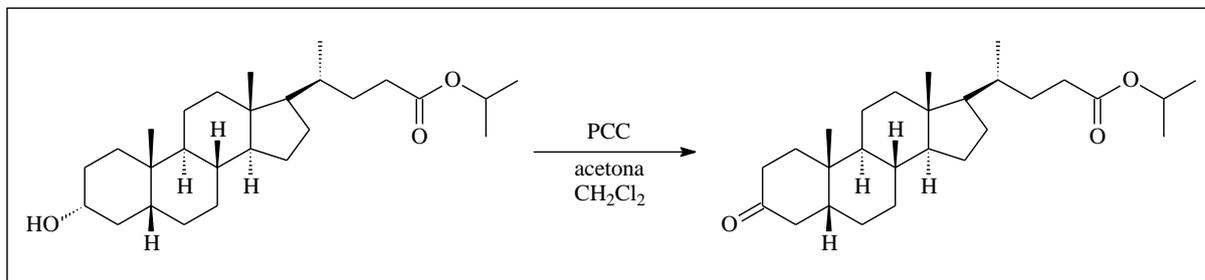
Fórmula molecular: C₄₀H₆₂O₄

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm⁻¹) - 2931, 2868, 1732, 1452, 1377, 1168, 1110.

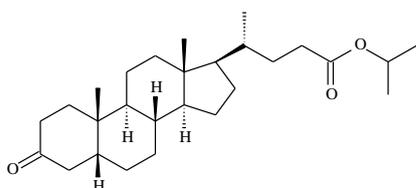
Espectroscopia de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,64 (s, 3H, H-18); 0,89 (d, 3H, H-21); 0,91 (s, 3H, H-19); 1,24 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H, 2CH₃); 1,48 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, H-13'); 2,20 (m, 1H, H-23); 2,30 (m, 1H, H-23); 2,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H-9'); 3,65 (q, 1H, H-2'); 5,01 (m, 1H, OCH); 5,01 (m, 1H, H-3 β); 7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-4' e H-8'); 7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-5' e H-7').

Espectroscopia de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (Correlação estrutural): 32,42 (CH₂-1); 28,38 (CH₂-2); 74,75 (CH-3); 35,25 (CH₂-4); 42,16 (CH-5); 26,84 (CH₂-6); 26,54 (CH₂-7); 36,00 (CH-8), 40,60 (CH-9); 34,79 (C-10); 21,04 (CH₂-11); 40,33 (CH₂-12); 42,93 (C-13); 56,66 (CH-14); 24,38 (CH₂-15); 27,25 (CH₂-16); 56,26 (CH-17); 12,23 (CH₃-18); 23,51 (CH₃-19); 35,53 (CH-20); 67,50 (OCH); 18,48 (CH₃-21); 31,89 (CH₂-22); 31,24 (CH₂-23); 174,51 (C-24); 22,06 (CH₃); 174,02 (C-1'); 45,57 (CH-2'); 138,27 (C-3'); 127,28 (CH-4' e CH-8'); 129,43 (CH-5' e CH-7'); 140,49 (C-6'); 45,25 (CH₂-9'); 30,37 (CH-10'); 22,59 (CH₃-11' e CH₃-12'); 18,87 (CH₃-13').

5.7.3.3 Obtenção de AL-3I

Figura 85 - Reação de oxidação de AL-3

Em um balão de fundo redondo, clorocromato de piridínio (PCC) (600 mg, 2,78 mmol) foi adicionado a solução de **AL-3** (92,0 mg, 0,22 mmol) em acetona (6,0 mL) e diclorometano (4,0 mL), conforme esquema reacional apresentado na Figura 85. Após 24 h sob agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida (KASHIWADA, *et al.*, 2000). O produto bruto foi purificado em coluna de gel de sílica eluída com hexano : acetato de etila (1 : 1), fornecendo o derivado oxidado, denominado **AL-3I** (83,1 mg, 91,1%) que se apresentou como um sólido oleoso amarelado. O mesmo foi caracterizado por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C).

Dados Físicos do 3-oxo-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3I)

Sólido resinoso amarelo

Fórmula molecular: $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3$

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 2932, 2865, 1715, 1446, 1374, 1298, 1256.

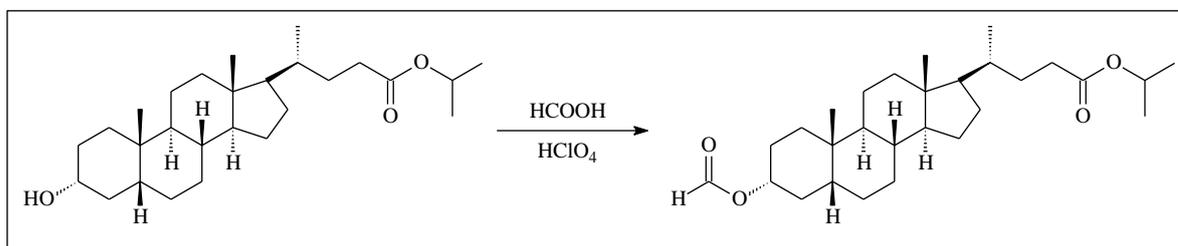
Rotação Óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26,4$ ($c = 0,01$; CHCl_3)

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante de Acoplamento): 0,67 (s, 3H, H-18); 0,91 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H-21); 1,00 (s, 3H, H-19); 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H, 2 CH_3); 2,22 (m, 1H, H-23); 2,31 (m, 1H, H-23); 4,98 (m, 1H, OCH).

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 37,39 (CH_2 -1); 37,20 (CH_2 -2); 213,53 (C-3); 42,55 (CH_2 -4); 44,51 (CH-5); 25,96 (CH_2 -6); 26,82 (CH_2 -7); 35,49 (CH-8), 40,94 (CH-9); 35,08 (C-10); 21,38 (CH_2 -11); 40,25 (CH_2 -12); 42,97 (C-13); 56,64 (CH-14); 24,34 (CH_2 -15); 28,33 (CH_2 -16); 56,21 (CH-17); 12,24 (CH_3 -18); 22,84 (CH_3 -19); 35,73 (CH-20); 18,47 (CH_3 -21); 31,84 (CH_2 -22); 31,19 (CH_2 -23); 173,97 (C-24); 67,51 (OCH); 22,05 (2 CH_3).

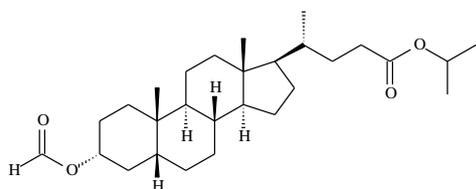
5.7.3.4 Obtenção de AL-3m

Figura 86 - Reação de formilação de AL-3



À solução de **AL-3** (50,2 mg, 0,12 mmol) em ácido fórmico (2 mL), adicionou-se ácido perclórico (20 gotas), conforme esquema reacional apresentado na Figura 86. A mistura foi mantida sob agitação em banho maria a 60 °C por 4 h. Decorrido esse período, a mistura reacional foi mantida sob agitação e resfriada em banho de gelo. Em seguida, adicionou-se anidrido acético (1 mL) e um pequeno volume de água destilada (LEMOS, MCCHESENEY, 1990). O produto obtido foi purificado por coluna de gel de sílica eluída com hexano : acetato de etila (8:2). O sólido branco amorfo obtido foi denominado **AL-3m** (26 mg, 46,6%) e caracterizado por técnicas espectroscópicas (IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C).

Dados Físicos do 3 α -formiloxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3m)



Sólido resinoso branco

Fórmula molecular: $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3$

Espectroscopia de absorção na região do IV (KBr, cm^{-1}) - 2928, 2866, 1723, 1467, 1449, 1374, 1243.

Rotação Óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31,5$ ($c = 0,01$; CHCl_3)

Espectroscopia de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) - δ (Integração, Multiplicidade e Constante e Acoplamento): 0,66 (s, 3H, H-18); 0,90 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, H-21); 0,94 (s, 3H, H-19); 1,22 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H, 2 CH_3); 2,18 (m, 1H, H-23); 2,31 (m, 1H, H-23); 4,85 (m, 1H, H-3 β); 5,00 (m, 1H, OCH); 8,04 (s, 1H, H-1').

Espectroscopia de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (Correlação estrutural): 31,25 (CH_2 -1); 26,54 (CH_2 -2); 74,63 (CH-3); 35,20 (CH_2 -4); 42,16 (CH-5); 27,22 (CH_2 -6); 26,87 (CH_2 -7); 36,03 (CH-8), 40,69 (CH-9); 34,81 (C-10); 21,07 (CH_2 -11); 40,36 (CH_2 -12); 42,97 (C-13); 56,71 (CH-14); 24,40 (CH_2 -15); 28,39 (CH_2 -16); 56,26 (CH-17); 12,26 (CH_3 -18); 23,54 (CH_3 -19); 35,55 (CH-20); 18,50 (CH_3 -21); 31,90 (CH_2 -22); 32,46 (CH_2 -23); 174,03 (C-24); 67,52 (OCH); 22,07, 22,08 (2 CH_3); 160,98 (CH-1').

5.8 Atividades biológicas

5.8.1 Teste de toxicidade sobre *Artemia salina*

Os testes de toxicidade frente à *A. salina* foram realizados pelo Professor Doutor Francisco Felipe Maia da Silva, do IFRN - Instituto Federal de Educação, Ciências e Tecnologia do Rio Grande do Norte, Campus Apodi, Laboratório de Química Geral e Orgânica.

O cultivo da *A. salina* foi feito em um recipiente de vidro com capacidade para 2 L. Uma solução salina de cloreto de sódio (sal de cozinha) na concentração de 40 g L^{-1} com pH ajustado para 8 utilizando bicarbonato de sódio, foi adicionada ao recipiente de vidro. Em seguida, foi adicionado aproximadamente 50 mg de cistos da *A. salina* e o meio foi mantido em temperatura ambiente com luz solar indireta. Após 48 h foi realizado o teste de toxicidade. Cada amostra foi diluída em clorofórmio em uma concentração de 1 mg mL^{-1} . Depois de feita a primeira diluição, foram colocadas em frascos de vidro alíquotas de 500, 50 e 20 μL . Os experimentos foram feitos em duplicata. Os frascos de vidro contendo as alíquotas foram colocados em banho-maria até a completa evaporação do solvente e em seguida, foram adicionados 5 mL de solução salina (40 g mL^{-1}) e 10 unidades de *A. salina*.

A porcentagem de mortalidade foi calculada pela fórmula abaixo (MEYER *et al.*, 1982).

$$\% \text{ de mortalidade} = \frac{N^{\circ} \text{ mortas na amostra} - N^{\circ} \text{ mortas no controle}}{N^{\circ} \text{ mortas no controle}} \times 100$$

5.8.2 Ensaio qualitativo para inibição da enzima acetilcolinesterase

Os ensaios qualitativos para inibição da enzima acetilcolinesterase foram realizados pela aluna de Pós-Doutorado Irvila Ricarte de Oliveira, sob a orientação da Professora Doutora Maria Teresa Salles Trevisan, da Universidade Federal do Ceará- UFC, Laboratório de Produtos Naturais e Biotecnologia.

Este ensaio é baseado em procedimento descrito por Ellman *et al.* (1961), adaptado para CCD por Rhee *et al.* (2001). A metodologia consiste em preparar uma solução na concentração de 2 mg mL⁻¹ de cada substância, retirar uma alíquota de 5 µL dessa solução e aplicar em uma cromatoplaça (DC-Alufolien, Silicagel 60 F254, 0,2 mm Merck). Após a evaporação do solvente, a placa foi pulverizada com uma mistura (1:1) de iodeto de acetiltiocolina (ATCI, 1 mmol L⁻¹) com o reagente de Ellman (ácido 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoico), DTNB, 1 mmol L⁻¹), deixando em repouso por 10 minutos para a secagem da placa. Em seguida a placa foi borrifada com a enzima acetilcolinesterase (20 U mL⁻¹). Após 10 minutos, a placa adquire uma coloração amarela, porém, o aparecimento de halos brancos em torno dos “spots” onde foram aplicadas as amostras indica onde há inibição da enzima. Em um intervalo de 20 a 30 minutos a coloração desaparece.

Como controle positivo, foi utilizada a solução do padrão do sal de Eserina e como controle negativo, os solventes utilizados para solubilizar as amostras.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo do perfil de ácidos graxos presentes no extrato em hexano das folhas e inflorescências de *Sambucus australis* apresentou como componentes majoritários o ácido palmítico (72,6%), ácido linoleico (8,01%), ácido vacênico (6,20%) e ácido araquídico (4,03%).

O estudo fitoquímico da fração insaponificável do extrato em hexano das folhas e inflorescências de *Sambucus australis* resultou no isolamento e caracterização de damarenediol (**SA-1**), inéditos na espécie *S. australis*. O estudo do extrato em hexano resultou no isolamento e caracterização da mistura de triterpenos palmitato de α -amirina e palmitato de β -amirina (**SA-2**), inéditos na espécie *S. australis*. O estudo do extrato em acetato de etila possibilitou o isolamento e caracterização da mistura α -amirina e β -amirina (**SA-3**) composto inédito na espécie *S. australis*, e a mistura de esteróides β -sitosterol e estigmasterol (**SA-4**) composto inédito na espécie *S. australis*, e do estudo do extrato em etanol foi isolado o constituinte ácido ursólico (**SA-5**).

A partir de reações químicas simples e utilizando reagentes comercialmente disponíveis, foi possível obter onze derivados do ácido ursólico (**SA-5**) em rendimentos razoáveis, com modificação nos carbonos C-3 e C-24 do esqueleto triterpênico, dos derivados obtidos, quatro (**SA-5g**, **SA-5h**, **SA-5i** e **SA-5k**) são inéditos na literatura.

A partir de reações químicas simples e utilizando reagentes comercialmente disponíveis, foi possível obter treze derivados de 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de metila (**AL-1**), treze derivados de 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de etila (**AL-2**) e treze derivados de 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**), com modificação no carbono C-3 do esqueleto esteroidal, todas as reações apresentaram rendimentos razoáveis.

Dos derivados obtidos a partir de 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de metila (**AL-1**), cinco (**AL-1b**, **AL-1d**, **AL-1e**, **Al-1h** e **AL-1k**) são inéditos na literatura; dos derivados obtidos a partir de 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de etila (**AL-2**), doze (**AL-2a**, **AL-2b**, **AL-2d**, **AL-2d**, **AL-2e**, **AL-2f**, **AL-2g**, **Al-2h**, **Al-2i**, **Al-2j**, **AL-2k** e **AL-2m**) são inéditos na literatura; dos obtidos de 3α -hidroxi- 5β -colano-24-oato de isopropila (**AL-3**), todos são inéditos na literatura. Neste trabalho foram obtidos 50 derivados, destes, 34 são inéditos na literatura.

A maioria das amostras mostrou alta toxicidade para *A. salina*, sugerindo que as mesmas possivelmente apresentem propriedades biológicas como: antitumoral, tripanossomicida, antibacteriana e antifúngica.

Os derivados do ácido ursólico foram os que apresentaram melhores resultados nos testes qualitativos para inibição da enzima acetilcolinesterase: quatro derivados (**SA-5b**, **SA-5d**, **SA-5f** e **SA-5g**) apresentaram halo de inibição igual controle positivo (Eserina). Dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (**AL-2**), quatro (**AL-2a**, **AL-2b**, **AL-2c** e **AL-2d**) apresentaram resultados negativos.

REFERÊNCIAS

- ABDULLAH, N. H.; THOMAS, N. F.; SIVASOTHY, Y.; LEE, V. S.; LIEW, S. Y.; NOORBATCHA, I. A.; AWANG, K. Hyaluronidase inhibitory activity of pentacyclic triterpenoids from *prismatomeris tetrandra* (Roxb.) K. schum: Isolation, synthesis and QSAR study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 2, 2016.
- ADACHI, R.; HONMA, Y.; MASUNO, H.; KAWANA, K.; SHIMOMURA, I.; YAMADA, S.; MAKISHIMA, M. Selective activation of vitamin D receptor by lithocholic acid acetate, a bile acid derivative. **Journal of Lipid Research**, v. 46, n. 1, p. 46–57, 2005.
- ALVES, T. M. A.; SILVA, A. F.; BRANDÃO, M.; GRANDI, T. S. M.; SMÂNIA, E. F. A.; SMÂNIA JR., A.; ZANI, C. L. Biological screening of Brazilian medicinal plants. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 95, p. 367-373, 2000.
- ANJOS, M. M. **Síntese, otimização e avaliação da atividade biológica de derivados de chalconas**. 2015. 132 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2015.
- ARLIA-CIOMMO, A.; PIANO, A.; SVISTKOVA, V.; MOHTASHAMI, S.; TITORENKO, V. I. Mechanisms underlying the anti-aging and anti-tumor effects of lithocholic bile acid. **International Journal of Molecular Sciences**, v.15, p. 16522-16543, 2014.
- AWAD, R.; MUHAMMAD, A.; DURST, T.; TRUDEAU, V. L.; ARNASON, J. T. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. **Phytotherapy Research**, v. 23, p. 1075–1081, 2009.
- BANDEIRA, P. N.; LEMOS, T. L. G.; COSTA, S. M. O.; SANTO, H. S. Obtenção de derivados da mistura triterpenoídica α e β -amirina. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 2, p. 204-208, 2007.
- BAREN, C. V.; ANAO, I.; LIRA, P. D. L.; DEBENEDETTI, S.; HOUGHTON, P.; CROFT, S.; MARTINO, V. Triterpenic acids and flavonoids from *Satureja parvifolia*. Evaluation of their antiprotozoal activity. **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 61c, p. 189-192, 2006.
- BAROSA, J.; FERREIRA, A.; FONSECA, B.; SOUZA, I. Teste de toxicidade de cobre para *Artemia salina* - Poluição e ecotoxicologia marinha, Nov. 2003.
- BARREIROS, A. L. B.; **Contribuição ao estudo fitoquímico de *Dioclea lasiophylla***. 2000. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2000.
- BARROS, F. W. A.; BANDEIRA, P. N.; LIMA, D. J. B.; MEIRA, A. S.; FARIAS, S. S.; ALBUQUERQUE, M. R. J. R.; SANTOS, H. S.; LEMOS, T. L. G.; MORAIS, M. O.; COSTA-LOTUFO, L. V.; PESSOA, C. Ó. Amyrin esters induce cell death by apoptosis in HL-60 leukemia cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 1268-1276, 2011.
- BASIRI, A.; ABD RAZIK, B. M.; EZZAT, M. O.; KIA, Y.; KUMAR, R. S.; ALMANSOUR, A. I.; ARUMUGAM, N.; MURUGAIYAH, V. Synthesis and cholinesterase inhibitory activity study of new piperidone grafted spiropyrrolidines. **Bioorganic Chemistry**, v. 75, p. 210–216, 2017.

BECKER, C. S.; CHUKANOV, N. V.; GRIGOR'EV, I. A. New amino-bisphosphonate building blocks in the synthesis of bisphosphonic derivatives based on lead compounds. **Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements**, v. 190, n. 7, p. 1201–1212, 2015.

BELLINI, A. M.; MENCINI, E.; QUAGLIO, M. P.; GUAMERI, M.; FINI, A. Antimicrobial activity of basic cholane derivatives. X. Synthesis of 3 α - and 3 β -amino-5 β -cholan-24-oic acids. **Steroids**, v. 56, n. 7, p. 395–398, 1991.

BELLINI, A. M.; QUAGLIO, M. P.; CAVAZZINI, G.; CECCHENINI, R. Derivatives of lithocholic acid with antibacterial and antifungal activity. IV. **Farmaco, Edizione Scientifica**, v. 39, p. 305–315, 1984.

BENEVIDES BAHIENSE, J.; MARQUES, F. M.; FIGUEIRA, M. M.; VARGAS, T. S.; KONDRATYUK, T. P.; ENDRINGER, D. C.; SCHERER, R.; FRONZA, M. Potential anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial activities of *Sambucus australis*. **Pharmaceutical biology**, v. 55, n. 1, p. 991–997, 2017.

BEZERRA, J. W. A.; COSTA, A. R.; SILVA, M. A. P.; ROCHA, M. I.; BOLIGON, A. A.; ROCHA, J. B. T.; BARROS, L. M.; KAMDEM, J. P. Chemical composition and toxicological evaluation of *Hyptis suaveolens* (L.) Poiteau (LAMIACEAE) in *Drosophila melanogaster* and *Artemia salina*. **South African Journal of Botany**, v. 113, p. 437–442, 2017.

BIANCHINI, J.-P.; GAYDOU, E. M.; RAFARALAHITSIMBA, G.; WAAEGELL, B.; ZAHRA, J. Dammarane derivatives in the fruit lipids of *Olea Madagascariensis*. **Phytochemistry**, v. 27, p. 2301–2304, 1988.

BRANDÃO, M. G. L.; COSENZA, G. P.; PEREIRA, F. L.; VASCONCELOS, A. S.; FAGG, C. W. Changes in the trade in native medicinal plants in Brazilian public markets. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 185, p. 7013–7023, 2013.

BRASILEIRO, B. G.; PIZZIOLLO, V. R.; RASLAN, D. S.; JAMAL, C. M.; SILVEIRA, D.; SILVEIRA, D. Antimicrobial and cytotoxic activities screening of some Brazilian medicinal plants used in Governador Valadares district. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 195–202, 2006.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms**. 5 ed. Charlottesville: Springer Science & Business Media, 2007. 1199p.

CESPEDES, C. L.; BALBONTIN, C.; AVILA, J. G.; DOMINGUEZ, M.; ALARCON, J.; PAZ, C.; BURGOS, V.; ORTIZ, L.; PEÑALOZA-CASTRO, I.; SEIGLER, D. S.; KUBO, I. Inhibition on cholinesterase and tyrosinase by alkaloids and phenolics from *Aristolotelia chilensis* leaves. **Food and Chemical Toxicology**, v. 109, p. 984–995, 2017.

CHEN, H.; GAO, Y.; WANG, A.; ZHOU, X.; ZHENG, Y.; ZHOU, J. Evolution in medicinal chemistry of ursolic acid derivatives as anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, p. 648–655, 2015.

CHEN, Y.; LI, C.; ZHENG, Y.; GAO, Y.; HU, J.; CHEN, H. Discovery of FZU-03,010 as a

self-assembling anticancer amphiphile for acute myeloid leukemia. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 4, p. 1007–1011, 2017.

CIPAK, L.; GRAUSOVA, L.; MIADOKOVA, E.; NOVOTNY, L.; RAUKO, P. Dual activity of triterpenoids: apoptotic versus antidefferentiation effects. **Archives of Toxicology**, v. 80, p. 429-435, 2006.

COQUEIRO, A.; **Estudo químico e avaliação de atividades biológicas da espécie vegetal “*Mabea fistulifera mart*” (*Euphorbiaceae*)**. 2006. Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Estadual de Maringá, Paraná, 2006.

DAVID, E. M. D. S.; ROYAM, M. M.; SEKAR, S. K. R.; MANIVANNAN, B.; SOMAN, S. J.; MUKHERJEE, A.; NATARAJAN, C. Toxicity, uptake, and accumulation of nano and bulk cerium oxide particles in *Artemia salina*. **Environmental Science and Pollution Research**, p. 24187–24200, 2017.

DAVID, E. N., **Chemistry of Drugs**, Chapter 2, p. 21-22, 2007.

DA SILVA FERREIRA, D.; ESPERANDIM, V. R.; MARÇAL, M. G.; DOS REIS NERES, N. B.; CUNHA, N. L.; SILVA, M. L. A.; CUNHA, W. R. Natural products and Chagas' disease: The action of triterpenes acids isolated from *Miconia* species. **Universitas Scientiarum**, v. 18, n. 3, p. 243–256, 2013.

DANG, Z.; JUNG, K.; QIAN, K.; LEE, K. H.; HUANG, L.; CHEN, C. H. Synthesis of lithocholic acid derivatives as proteasome regulators. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 3, n. 11, p. 925–930, 2012.

DAR, B. A.; LONE, A. M.; SHAH, W. A.; QURISHI, M. A. Synthesis and screening of ursolic acid-benzylidene derivatives as potential anti-cancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 111, p. 26–32, 2016.

DONG, H.; YANG, X.; XIE, J.; XIANG, L.; LI, Y.; OU, M.; CHI, T.; LIU, Z.; YU, S.; GAO, Y.; CHEN, J.; SHAO, J.; JIA, L. UP12, a novel ursolic acid derivative with potential for targeting multiple signaling pathways in hepatocellular carcinoma. **Biochemical Pharmacology**, v. 93, n. 2, p. 151–162, 2015.

DISTASI, L. C. *Plantas Mediciniais: Arte e Ciência. Um guia de estudo interdisciplinar*. São Paulo, Ed. UNESP. P. 230, 1996.

DWIVEDI, G. R.; MAURYA, A.; YADAV, D. K.; KHAN, F.; DAROKAR, M. P.; SRIVASTAVA, S. K. Drug resistance reversal potential of ursolic acid derivatives against nalidixic acid- and multidrug-resistant *Escherichia coli*. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 86, n. 3, p. 272–283, 2015.

EL KIHIL, L.; CLÉMENT, M.; BAZIN, M. A.; DESCAMPS, G.; KHALID, M.; RAULT, S. New lithocholic and chenodeoxycholic piperazinylcarboxamides with antiproliferative and pro-apoptotic effects on human cancer cell lines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 8737-8744, 2008.

ELLMAN, G. L.; COURTNEY, K. D.; ANDRES, V.; FEATHERSTONE, R. M. A new and

rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochemical Pharmacology**, v. 7, p. 88–95, 1961.

ELUMALAI, K.; ASHRAF ALI, M.; MUNUSAMY, S.; ELUMALAI, M.; ELURI, K.; SRINIVASAN, S. Novel pyrazinamide condensed azetidinones inhibit the activities of cholinesterase enzymes. **Journal of Taibah University for Science**, v. 10, n. 5, p. 643–650, 2016.

FELS, L. El; HAFIDI, M.; OUHDOUCH, Y. Artemia salina as a new index for assessment of acute cytotoxicity during co-composting of sewage sludge and lignocellulose waste. **Waste Management**, v. 50, p. 194–200, 2016.

FERNÁNDEZ, L. R.; SVETAZ, L.; BUTASSI, E.; ZACCHINO, S. A.; PALERMO, J. A.; SÁNCHEZ, M. Synthesis and antifungal activity of bile acid-derived oxazoles. **Steroids**, v. 108, p. 68–76, 2016.

FU, H. J.; ZHAO, Y.; ZHOU, Y. R.; BAO, B. H.; DU, Y.; LI, J. X. Ursolic acid derivatives as bone anabolic agents targeted to tryptophan hydroxylase 1 (Tph-1). **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 76, p. 33–47, 2015.

FU, Q.; ZHANG, L.; CHENG, N.; JIA, M.; ZHANG, Y. Extraction optimization of oleanolic and ursolic acids from pomegranate (*Punica granatum L.*) flowers. **Food and Bioproducts Processing**, v. 92, n. 3, p. 321–327, 2014.

FUKUDA, S. **Skin external preparation suitable for preventing sunburn**. Japan Patent JP 2010030928, 2010.

GAWRONSKI, J.; GAWRONSKA, K.; KIELCZEWSKI, M. Conformation of 5 β -cholanic acid derivatives as studied by the exciton chirality method. **Bulletin de l'Academie Polonaise des Sciences, Serie des Sciences Chimiques**, v. 24, p. 267-274, 1976

GILABERT, M.; MARCINKEVICIUS, K.; ANDUJAR, S.; SCHIAVONE, M.; ARENA, M. E.; BARDÓN, A. Sesqui- and triterpenoids from the liverwort *Lepidozia chordulifera* inhibitors of bacterial biofilm and elastase activity of human pathogenic bacteria. **Phytomedicine**, v. 22, n. 1, p. 77–85, 2015.

GNOATTO, S. C.; DASSONVILLE-KLIMPT, A.; DA NASCIMENTO, S.; GALÉRA, P.; BOUMEDIENE, K.; GOSMANN, G.; SONNET, P.; MOSLEMI, S. Evaluation of ursolic acid isolated from *Ilex paraguariensis* and derivatives on aromatase inhibition. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 1865-1877, 2008.

GOSSAN, D. P. A.; ALABDUL MAGID, A.; YAO-KOUASSI, P. A.; JOSSE, J.; GANGLOFF, S. C.; MORJANI, H.; VOUTQUENNE-NAZABADIOKO, L. Antibacterial and cytotoxic triterpenoids from the roots of *Combretum racemosum*. **Fitoterapia**, v. 110, p. 89-95, 2016.

GOULD, D.; FINCKENOR, L.; HERSHBERG, E. B.; CASSIDY, J.; PERLMAN, P. L. Long-acting testosterone esters. some considerations on their biological utilization. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, n. 16, p. 4472-4475, 1957.

GUBITOSI, M.; MEIJIDE, F.; D'ANNIBALE, A.; TATO, J. V.; JOVER, A.; GALANTINI, L.; TRAVAGLINI, L.; GREGORIO, M. C.; PAVEL, N. V. Crystal structure of a lithium salt of a glucosyl derivative of lithocholic acid. **Steroids**, v. 113, p. 87-94, 2016.

GU, W.; JIN, X.-Y.; LI, D.-D.; WANG, S.-F.; TAO, X.-B.; CHEN, H. Design, synthesis and in vitro anticancer activity of novel quinoline and oxadiazole derivatives of ursolic acid. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 17, p. 4128–4132, 2017.

GU, W., HAO, Y., MIAO, T., ZHANG, K., ZHANG, G., WANG, S. **Ursolic acid indole derivative, preparation method and application thereof**. China Patent CN 104098645, 2014.

HE, H.-B.; GAO, L.-X.; DENG, Q.-F.; MA, W.-P.; TANG, C.-L.; QIU, W.-W.; TANG, J.; LI, J.-Y.; LI, J.; YANG, F. Synthesis and biological evaluation of 4,4-dimethyl lithocholic acid derivatives as novel inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 23, p. 7237–7242, 2012.

HE, L.; ZHANG, Z.; LU, L.; LIU, Y.; LI, S.; WANG, J.; SONG, Z.; YAN, Z.; MIAO, J. Rapid identification and quantitative analysis of the chemical constituents in *Scutellaria indica* L. by UHPLC-QTOF-MS and UHPLC-MS/MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 117, p. 125–139, 2016.

HE, X.-L.; XING, Y.; GU, X.-Z.; XIAO, J.-X.; WANG, Y.-Y.; YI, Z.; QIU, W.-W. The synthesis and antitumor activity of lithocholic acid and its derivatives. **Steroids**, v. 125, p. 54–60, 2017.

HIRASHIMA, N.; MINATANI, K.; HATTORI, Y.; OHWADA, T.; NAKANISHI, M. Anchoring cationic amphiphiles for nucleotide delivery: significance of DNA release from cationic liposomes for transfection. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 30, n. 6, p. 1117–1122, 2007.

HOLETZ, F. B.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS FILHO, B. P.; MELLO, J. C. P.; MORGADO-DIAZ, J. A.; TOLEDO, C. E. M.; NAKAMURA, C. V. Biological effects of extracts obtained from *Stryphnodendron adstringens* on *Herpetomonas samuelpessoai*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, p. 397-401, 2005.

HRYNIEWICKA, A.; LOTOWSKI, Z.; SEROKA, B.; WITKOWSKI, S.; MORZYCKI, J. W. Synthesis of a cisplatin derivative from lithocholic acid. **Tetrahedron**, 2018.

HUA, S.-X.; HUANG, R.-Z.; YE, M.-Y.; PAN, Y.-M.; YAO, G.-Y.; ZHANG, Y.; WANG, H.-S. Design, synthesis and in vitro evaluation of novel ursolic acid derivatives as potential anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 95, p. 435–452, 2015.

HUANG, R.-Z.; HUA, S.-X.; LIAO, Z.-X.; HUANG, X.-C.; WANG, H.-S. Side chain-functionalized aniline-derived ursolic acid derivatives as multidrug resistance reversers that block the nuclear factor-kappa B (NF- κ B) pathway and cell proliferation. **Medicinal Chemical Communications**, v. 8, n. 7, p. 1421–1434, 2017.

HUYKE, C.; LASZCZYK, M.; SCHEFFLER, A.; ERNST, R.; SCHEMPP, C. M. Treatment of actinic keratoses with birch bark extract: a pilot study. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 4, p. 132-136, 2006.

IIDA, T.; OMURA, K.; SAKIYAMA, R.; KODOMARI, M. Regioselective dehydrogenation of 3-keto-steroids to form conjugated enones using *o*-iodoxybenzoic acid and trifluoroacetic acid catalysis. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 178, p. 45–51, 2014.

IKONEN, S.; NONAPPA; VALKONEN, A.; JUVONEN, R.; SALO, H.; KOLEHMAINEN, E. Bile acid-derived mono- and diketals-synthesis, structural characterization and self-assembling properties. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 8, n. 12, p. 2784, 2010.

ISLAM, M. T.; STRECK, L.; ALENCAR, M. V. O. B.; SILVA, S. W. C.; MACHADO, K. C.; MACHADO, K. C.; GOMES JÚNIOR, A. L.; JARDIM PAZ, M. F. C.; MATA, A. M. O. F.; CASTRO E SILVA, J. M.; COSTA JUNIOR, J. S.; ROLIM, H. M. L.; SILVA-JUNIOR, A. A.; MELO-CAVALCANTE, A. A. C. Evaluation of toxic, cytotoxic and genotoxic effects of phytol and its nanoemulsion. **Chemosphere**, v. 177, p. 93–101, 2017.

JÄGER, S.; TROJAN, H.; KOPP, T.; LASZCZYK, M. N.; SCHEFFLER, A. Pentacyclic triterpene distribution in various plants - rich sources for a new group of multi-potent plant extracts. **Molecules**, v. 14, n. 6, p. 2016–2031, 2009.

JANG, S.-M.; YEE, S.-T.; CHOI, J.; CHOI, M.-S.; DO, G.-M.; JEON, S.-M.; YEO, J.; KIM, M.-J.; SEO, K.-I.; LEE, M.-K. Ursolic acid enhances the cellular immune system and pancreatic β -cell function in streptozotocin-induced diabetic mice fed a high-fat diet. **International Immunopharmacology**, v. 9, n. 1, p. 113–119, 2009.

JIN, H.; PI, J.; YANG, F.; WU, C.; CHENG, X.; BAI, H.; HUANG, D.; JIANG, J.; CAI, J.; CHEN, Z. W. Ursolic acid-loaded chitosan nanoparticles induce potent anti-angiogenesis in tumor. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 100, n. 15, p. 6643–6652, 2016.

KALANI, K.; CHEEMA, H. S.; TRIPATHI, H.; KHAN, F.; DAROKER, M. P.; SRIVASTAVA, S. K. QSAR-guided semi-synthesis and in vitro validation of antiplasmodial activity in ursolic acid derivatives. **RSC Advances**, v. 5, n. 41, p. 32133–32143, 2015.

KALANI, K.; YADAV, D. K.; KHAN, F.; SRIVASTAVA, S. K.; SURI, N. Pharmacophore, QSAR, and ADME based semisynthesis and in vitro evaluation of ursolic acid analogs for anticancer activity. **Journal of Molecular Modeling**, v. 18, n. 7, p. 3389–3413, 2012.

KAPOOR, V. K.; CHAWLA, A. S. Biological significance of triterpenoids. **Journal of Scientific and Industrial Research**, v. 45, p. 503-511, 1986.

KASHIWADA, Y.; NAGAO, T.; HASHIMOTO, A.; IKESHIRO, Y.; OKABE, H.; COSENTINO, L. M.; LEE, K-H. Anti-AIDS Agents 38. Anti-HIV activity of 3-*O*-acyl ursolic acid derivatives. **Journal of Natural Products**, v. 63, p. 1619-1622, 2000.

KASHYAP, D.; TULI, H. S.; SHARMA, A. K. Ursolic acid (UA): a metabolite with promising therapeutic potential. **Life sciences**, v. 146, p. 201-213, 2016.

KHUSNUTDINOVA, E. F.; SMIRNOVA, I. E.; KAZAKOVA, O. B.; PETROVA, A. V.;

- HA, N. T. T.; VIET, D. Q. Synthesis and evaluation of 2,3-indolotriterpenoids as new α -glucosidase inhibitors. **Medicinal Chemistry Research**, v. 26, n. 11, p. 2737–2742, 2017.
- KIM, E.; MOON, A.; Ursolic acid inhibits the invasive phenotype of SNU-484 human gastric cancer cells. **Oncology Letters**, p. 897-902, 2014.
- KIM, M.-H.; KIM, J. N.; HAN, S. N.; KIM, H.-K. Ursolic acid isolated from guava leaves inhibits inflammatory mediators and reactive oxygen species in LPS-stimulated macrophages. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 37, n. 3, p. 228–235, 2015.
- KLEIN, D. **Química Orgânica**, 2ed., Volume 1 e 2, Livro Técnico Científico Editora, 2016
- KLYNE, W. **The Chemistry of the Steroids**. London, England: Methuen & Co, New York: John Wiley & Sons, 1960. 224 p.
- KOIVUKORPI, J.; KOLEHMAINEN, E. UV-induced solvent free synthesis of truxillic acid-bile acid conjugates. **Journal of Molecular Structure**, v. 930, n. 1–3, p. 116–120, 2009.
- KOJIMA, H.; SATO, N.; HATANO, A.; OGURA, H. Sterol glucosides from *Prunella vulgaris*. **Phytochemistry**, v. 29, p. 2351-2355, 1990.
- KOLLEROV, V. V.; MONTI, D.; DESHCHEREVSKAYA, N. O.; LOBASTOVA, T. G.; FERRANDI, E. E.; LAROVERE, A.; GULEVSKAYA, S. A.; RIVA, S.; DONOVA, M. V. Hydroxylation of lithocholic acid by selected actinobacteria and filamentous fungi. **Steroids**, v. 78, p. 370–378, 2013.
- KOWALSKI, R. Studies of selected plant raw materials as alternative sources of triterpenes of oleanolic and ursolic acid types. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, n. 3, p. 656–662, 2007.
- KOZANECKA-OKUPNIK, W.; JASIEWICZ, B.; POSPIESZNY, T.; MATUSZAK, M.; MRÓWCZYŃSKA, L. Haemolytic activity of formyl- and acetyl-derivatives of bile acids and their gramine salts. **Steroids**, v. 126, p. 50–56, 2017.
- LEE, J. Y.; CHOI, J. K.; JEONG, N.-H.; YOO, J.; HA, Y. S.; LEE, B.; CHOI, H.; PARK, P.-H.; SHIN, T.-Y.; KWON, T. K.; LEE, S.-R.; LEE, S.; LEE, S. W.; RHO, M.-C.; KIM, S.-H. Anti-inflammatory effects of ursolic acid-3-acetate on human synovial fibroblasts and a murine model of rheumatoid arthritis. **International Immunopharmacology**, v. 49, p. 118–125, 2017.
- LEE, G. W., SEO, B. G., LEE, J. Y., KIM, D. K. **The hydro-gel composition for topical therapeutic preparations having anti-wrinkle property**. South Korea Patent KR 20090126048, 2009.
- LEMOS, T. L. G.; MCCHESENEY, J. D. Utilization of common natural products as synthons: Preparation of progesterone from lithocholic acid. **Journal of Natural Products**, v. 53, n. 1, p. 152–156, 1990.
- LI, H.; YAO, W.; LIU, Q.; XU, J.; BAO, B.; SHAN, M.; CAO, Y.; CHENG, F.; DING, A.; ZHANG, L. Application of UHPLC-ESI-Q-TOF-MS to identify multiple constituents in

processed products of the herbal medicine *ligustri lucidi fructus*. **Molecules**, v. 22, n. 689, p. 1–14, 2017.

LI, Y.; DIAS, J. R. Syntheses of α - and β -dimers of lithocholic acid esters. **Organic Preparations and Procedures International: The New Journal for Organic Synthesis**, v. 28, n. 2, p. 203–209, 1996.

LIU, J. Pharmacology of oleanolic and ursolic acid. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, p. 92–94, 2005.

LÓPEZ, J. T., ARELLANES, A. J., FISCHER, M. M., PANDO, R. H., HERRERA, J. L. **Pharmaceutical composition comprising ursolic acid and oleanolic acid for treating tuberculosis**. MXPA Patent 06015160, 2009.

LÓPEZ-HORTAS, L.; PÉREZ-LARRÁN, P.; GONZÁLEZ-MUÑOZ, M. J.; FALQUÉ, E.; DOMÍNGUEZ, H. Recent developments on the extraction and application of ursolic acid. A review. **Food Research International**, v. 103, p. 130–149, 2018.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. *Plantas Mediciniais no Brasil: Nativas e Exóticas 2 ed.* Nova Odessa: Plantarum, 2008.

LUKASHEV, N. V.; KAZANTSEV, A. V.; BELETSKAYA, I. P. Hydro- and silylcyanation of cholic acid derivatives. Synthesis of novel pincer ligands based on lithocholic acid. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 10, p. 1389–1396, 2014.

MA, C-M.; CAI, S-Q.; CUI, J-R.; WANG, R-Q.; TU, P-F.; HATTORI, M.; DANESHTALAB, M. The cytotoxic activity of ursolic acid derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p. 582–589, 2005.

MAHATO, S. B.; KUNDU, A. P. ^{13}C NMR spectra of pentacyclic triterpenoids - A compilation and some salient features. **Phytochemistry**, v. 37, p. 1517–1575, 1994.

MALLAVADHANI, U. V.; MAHAPATRA, A.; PATTNAIK, B.; VANGA, N.; SURI, N.; SAXENA, A. K. Synthesis and anti-cancer activity of some novel C-17 analogs of ursolic and oleanolic acids. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 3, p. 1263–1269, 2013.

MANCIULA, D.; BOBA, C.; OPREAN, I.; MISCA-BARBU, R. Synthesis of ursolic acid dipeptide derivatives with potential biological activity. **Revista de Chimie**, v. 64, p. 1454–1458, 2013.

MAO, S.-W.; SHUAI, L.; HE, H.-B.; PAN, N.; GAO, L.-X.; YU, L.-F.; LI, J.-Y.; LI, J.; YANG, F. Synthesis and biological evaluation of novel 2,3- pyrazole ring-substituted-4,4-dimethyl lithocholic acid derivatives as selective protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors with cellular efficacy. **Royal Society of Chemistry**, v. 5, p. 106551–106560, 2015.

MCLAUGHLIN, J. L. Crown gall tumors on potato discs and brine shrimp lethality: two simple bioassays for higher plant screening and fractions. In: DEY, P.M.; HARBONE, J. B. (Eds.). **Methods in plant biochemistry**. New York: Academic Press, p. 1–32, 1991.

MEYER, B.; FERRIGNI, N.; PUTNAM, J.; JACOBSEN, L.; NICHOLS, D.;

- MCLAUGHLIN, J. Brine Shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Medica**, v. 45, p. 31–34, 1982.
- MOHAMED, L. W.; ABUEL-MAATY, S. M.; MOHAMMED, W. A.; GALAL, M. A. Synthesis and biological evaluation of new oxopyrrolidine derivatives as inhibitors of acetyl cholinesterase and β amyloid protein as anti-Alzheimer's agents. **Bioorganic Chemistry**, v. 76, p. 210–217, 2018.
- MORENO-ANZÚREZ, N. E.; MARQUINA, S.; ALVAREZ, L.; ZAMILPA, A.; CASTILLO-ESPAÑA, P.; PEREA-ARANGO, I.; TORRES, P. N.; HERRERA-RUIZ, M.; DÍAZ GARCÍA, E. R.; GARCÍA, J. T.; ARELLANO-GARCÍA, J. A cytotoxic and anti-inflammatory campesterol derivative from genetically transformed hairy roots of *Lopezia racemosa* Cav. (Onagraceae). **Molecules**, v. 22, n. 118, p. 1–12, 2017.
- MOURA, V. M.; SANTOS, D. P.; SANTIN, S. M. D.; CARVALHO, J. E.; FOGLIO, M. A. Constituintes químicos de *Galianthe brasiliensis* (Rubiaceae). **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 452-455, 2006.
- NAHAR, L.; TURNER, A. B. Synthesis of dinorcholane and 5β -cholane derivatives. **Journal of Chemical Research**, v. 8, n. Scheme 2, p. 329–332, 2004.
- NAREEBOON, P.; KOMKHUNTHOT, W.; LEKCHAROEN, D.; WETPRASIT, N.; PIRIYAPOLSART, C.; SUTTHIVAIYAKIT, S. Acetylenic fatty acids, triglyceride and triterpenes from the leaves of *Hymenodictyon excelsum*. **Chemical & pharmaceutical bulletin**, v. 57, n. 8, p. 860–862, 2009.
- NARENDER, T.; KHALIQ, T.; SINGH, A. B.; JOSHI, M. D.; MISHRA, P.; CHATURVEDI, J. P.; SRIVASTAVA, A. K.; MAURYA, R.; AGARWAL, S. C. Synthesis of α -amyrin derivatives and their in vivo antihyperglycemic activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 3, p. 1215–1222, 2009.
- NASCIMENTO, J. E.; MELO, A. F. M.; LIMA E SILVA, T. C.; VERAS FILHO, J.; SANTOS, E. M.; ALBUQUERQUE, U. P.; AMORIN, E. L. C. Estudo fitoquímico e bioensaio toxicológico frente a larvas de *Artemia salina* Leach. de três espécies medicinais do gênero *Phyllanthus* (Phyllanthaceae). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n. 2, p. 145–150, 2008.
- NEISES, B.; STEGLICH, W. Simple method for the esterification of carboxylic acids. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 17, p. 522-524, 1978.
- NIÑO, J.; HERNANDEZ, J. A.; CORREA, Y. M.; MOSQUERA, O. M.; In vitro inhibition of acetylcholinesterase by crude plant extracts from *Colombian flora*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, p. 783-785, 2006.
- NUNES, B.; CASTRO, B. B.; GOMES, J.; CARVALHO, T.; GONÇALVES, F. Cholinesterases as environmental biomarkers to address the putative effects of low, realistic levels of waterborne uranium. **Ecological Indicators**, 2017.
- NUNES, E.; SCOPEL, M.; VIGNOLI-SILVA, M.; VENDRUSCOL, G. S. O.; HENRIQUES, A. T.; MENTZ, L. A. Caracterização farmacobotânica das espécies de *Sambucus*

(Caprifoliaceae) utilizadas como medicinais no Brasil. Parte II. *Sambucus australis* Cham. & Schlttdl. **Química Nova**, v. 17, n. 3, p. 414-425, 2007.

OLIVEIRA, R. A. G. **Plantas medicinais usadas tradicionalmente na dermatologia: avaliação da atividade biológica de seus extratos, óleos essenciais e suas associações**. 2006. Tese (Doutorado) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2006.

PAPANOV, G.; BOZOV, P.; MALAKOV, P. Triterpenoids from *Lavandula spica*. **Phytochemistry**, v. 31, n. 4, p. 1424–1426, 1992.

PARK, S.-N.; LIM, Y. K.; CHOI, M.-H.; CHO, E.; BANG, I. S.; KIM, J. M.; AHN, S.-J.; KOOK, J.-K. Antimicrobial mechanism of oleanolic and ursolic acids on *Streptococcus mutans* UA159. **Current Microbiology**, p. 1-9, 2017.

PATINHA, D. J. S.; DOMINGUES, R. M. A.; VILLAVERDE, J. J.; SILVA, A. M. S.; SILVA, C. M.; FREIRE, C. S. R.; NETO, C. P.; SILVESTRE, A. J. D. Lipophilic extractives from the bark of *Eucalyptus grandis* x *globulus*, a rich source of methyl morolate: Selective extraction with supercritical CO². **Industrial Crops and Products**, v. 43, n. 1, p. 340–348, 2013.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à Espectroscopia**. Tradução de Pedro Barros. São Paulo: Cengage Learning, 2010. Tradução da 4ª edição norte-americana: Introduction to Spectroscopy.

PERAGON, J. Time Course of Pentacyclic Triterpenoids from Fruits and Leaves of Olive Tree (*Olea europaea* L.) cv. Picual and cv. Cornezuelo during Ripening. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, p. 6671–6678, 2013.

PIRONI, A. M.; ARAUJO, P. R.; FERNANDES, M. A.; SALGADO, H. R. N.; CHORILLI, M. Characteristics, biological properties and analytical methods of ursolic acid: A review. **Critical Reviews in Analytical**, v. 48, p. 86-93, 2018.

PISUTTHANAN, S.; PLIANBANGCHANG, P.; PISUTTHANAN, N.; RUANRUAY, S.; MUANRIT, O. Brine shrimp lethality activity of thai medicinal plants in the family Meliaceae. **Naresuan University Journal**, v.12, p. 13-18, 2004.

QIAO, X.; YE, M.; LIU, C. F.; YANG, W. Z.; MIAO, W. J.; DONG, J.; GUO, D. A. A tandem mass spectrometric study of bile acids: Interpretation of fragmentation pathways and differentiation of steroid isomers. **Steroids**, v. 77, p. 204-211, 2012.

RAHMAN, A.; CHOUDHARY, M.I.; THOMSON, W. J. Bioassay techniques for drug development, **Harwood academic publishers**, 2001.

RAMOS, A. A.; PEREIRA-WILSON, C.; COLLINS, A. R. Protective effects of ursolic acid and luteolin against oxidative DNA damage include enhancement of DNA repair in Caco-2 cells. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 692, n. 1-2, p. 6-11, 2010.

RAO, H.; WANG, Y.; ZENG, X.; WANG, X.; LIU, Y.; YIN, J.; HE, H.; ZHU, F.; LI, Z. In

silico identification of human pregnane X receptor activators from molecular descriptors by machine learning approaches. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 118, p. 271–279, 2012.

RAO, V. S.; MELO, C. L.; QUEIROZ, M. G. R.; LEMOS, T. L.G.; MENEZES, D. B.; MELO, T. S.; SANTOS, F. A. Ursolic acid, a pentacyclic triterpene from *Sambucus australis*, prevents abdominal adiposity in mice fed a high-fat diet. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, n. 11, p. 1375-1382, 2011.

REITZ, R. Caprifoliáceas. In: *Flora Ilustrada Catarinense*. Itajaí. Fasc. CAPR, 1985.

RHEE, I. K.; VAN DE MEENT, M.; INGKANINAN, K.; VERPOORTE, R. Screening for acetylcholinesterase inhibitors from amaryllidaceae using silica gel thin-layer chromatography in combination with bioactivity staining. **Journal of Chromatography A**, v. 915, p. 217–223, 2001.

RODRIGUES, I. A.; MAZOTTO, A. M.; CARDOSO, V.; ALVES, R. L.; AMARAL, A. C. F.; SILVA, J. R. D. A.; PINHEIRO, A. S.; VERMELHO, A. B. Natural products: Insights into leishmaniasis inflammatory response. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, p. 1–12, 2015.

SACRAMENTO, A. S.; MOREIRA, F. T. C.; GUERREIRO, J. L.; TAVARES, A. P.; SALES, M. G. F. Novel biomimetic composite material for potentiometric screening of acetylcholine, a neurotransmitter in Alzheimer's disease. **Materials Science and Engineering C**, v. 79, p. 541–549, 2017.

SCOPEL, M.; **Análise Botânica, Química e Biológica Comparativa entre Flores das espécies *Sambucus nigra* L. e *Sambucus australis* Cham & Schltdl e Avaliação preliminar da estabilidade**. 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

SELDES, A. M.; DELUCA, M. E.; GROS, E. G. Studies on the conformations in solution of 5-beta-steroids having different side-chains by C-13 NMR-spectroscopy. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 24, p. 185–189, 1986.

SEREFIDOU, M.; BRACCI, S.; TAPETE, D.; ANDREOTTI, A.; BIONDI, L.; COLOMBINI, M. P.; GIANNINI, C.; PARENTI, D. Microchemical and microscopic characterization of the pictorial quality of egg-tempera polyptych, late 14th century, Florence, Italy. **Microchemical Journal**, v. 127, p. 187–198, 2016.

SERRA, C.; LAMPIS, G.; POMPEI, R.; PINZA, M. Antiviral activity of new triterpenic derivatives. **Pharmacological Research**, v. 29, n. 4, p. 359–366, 1994.

SHAIKH, V. A. E.; MALDAR, N. N.; LONIKAR, S. V. Synthesis and mesomorphic behaviour of lithocholic acid derivatives. **Bulletin of Materials Science**, v. 26, n. 5, p. 559–563, 2003.

SHAIKH, V. A. E.; MALDAR, N. N.; LONIKAR, S. V.; RAJAN, C. R.; PONRATHNAM, S. Thermotropic behavior of lithocholic acid derivative linked hydroxyethyl cellulose. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 100, n. 3, p. 1995–2001, 2006.

SHANMUGAM, M. K.; ONG, T. H.; KUMAR, A. P.; LUN, C. K.; HO, P. C.; WONG, P. T. H.; HUI, K. M.; SETHI, G. Ursolic acid inhibits the initiation, progression of prostate cancer and prolongs the survival of TRAMP mice by modulating pro-inflammatory pathways. **PLoS ONE**, v. 7, n. 3, p. 1–10, 2012.

SHAO, J., XIANG, L., YANG, X., JIA, L. **Applications of ursolic acid derivatives in preparation of drug for preventing and treating tumor metastasis**. China Patent CN 103933048, 2016.

SHEN, Y.; CHEN, X.; WEN, J. Liquid-crystalline derivatives of 3 β -hydroxy-5-cholenic acid. **Molecular Crystals and Liquid Crystals**, v. 537, p. 76–84, 2011.

SILVA, G. N. S.; MARIA, N. R. G.; SCHUCK, D. C.; CRUZ, L. N.; DE MORAES, M. S.; NAKABASHI, M.; GRAEBIN, C.; GOSMANN, G.; GARCIA, C. R. S.; GNOATTO, S. C. B. Two series of new semisynthetic triterpene derivatives: differences in anti-malarial activity, cytotoxicity and mechanism of action. **Malaria Journal**, v. 12, p. 89, 2013.

SILVA, M. L.; DAVID, J. P.; SILVA, L. C. R. C.; SANTOS, R. A. F.; DAVID, J. M.; LIMA, L. S.; REIS, P. S.; FONTANA, R. Bioactive oleanane, lupane and ursane triterpene acid derivatives. **Molecules**, v. 17, n. 10, p. 12197–12205, 2012.

SINGH, A.; VENUGOPALA, K. N.; KHEDR, M. A.; PILLAY, M.; NWAEZE, K. U.; COOVADIA, Y.; SHODE, F.; ODHAV, B. Antimycobacterial, docking and molecular dynamic studies of pentacyclic triterpenes from *Buddleja saligna* leaves. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 35, n. 12, p. 2654–2664, 2017.

SINGH, C.; HASSAM, M.; VERMA, V. P.; SINGH, A. S.; NAIKADE, N. K.; PURI, S. K.; MAULIK, P. R.; KANT, R. Bile acid-based 1,2,4-trioxanes: Synthesis and antimalarial assessment. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 23, p. 10662–10673, 2012.

SOMMERWERK, S.; HELLER, L.; KERZIG, C.; KRAMELL, A. E.; CSUK, R. Rhodamine B conjugates of triterpenoic acids are cytotoxic mitocans even at nanomolar concentrations. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 127, p. 1–9, 2017.

SOUTO, F. J. B. **Influências de parâmetros ambientais sobre *Artemia* sp (Branchiopoda: Artemiidae) em uma salina artesanal do estado do Rio Grande do Norte**. 1991. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Zoologia, Universidade Federal da Paraíba, 1991.

STRAPASSON, R. L. B.; **Constituintes químicos e avaliação das atividades citotóxicas e antioxidante de *Moquiniastrum polymorphu*, subsp. *Floccosum* (Asteraceae)**. 2004. Tese (Doutorado em Química) Universidade Federal do Paraná, Paraná, 2004.

SU, Q.; DALAL, S.; GOETZ, M.; CASSERA, M. B.; KINGSTON, D. G. I. Antiplasmodial phloroglucinol derivatives from *Syncarpia glomulifera*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 11, p. 2544–2548, 2016.

SUN, J.; DONG, S.; WU, Y.; ZHAO, H.; LI, X.; GAO, W. Oleanolic acid and ursolic acid as potential inhibitors of human salivary α -amylase: insights from in vitro assays and in silico

simulations. **Journal of Molecular Modeling**, v. 23, p. 1-11, 2017.

TAKADA, K.; NAKANE, T.; MASUDA, K.; ISHII, H. Ursolic acid and oleanolic acid, members of pentacyclic triterpenoid acids, suppress TNF- α -induced E-selectin expression by cultured umbilical vein endothelial cells. **Phytomedicine**, v. 17, n. 14, p. 1114–1119, 2010.

TEDESCO, M.; KUHN, A. W.; FRESCURA, V. D.; BOLIGON, A. A.; ATHAYDE, M. L.; TEDESCO, S. B.; SILVA, A. C. F. Assessment of the antiproliferative and antigenotoxic activity and phytochemical screening of aqueous extracts of *Sambucus australis* Cham. & Schltdl. (ADOXACEAE). **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, p. 1–14, 2017.

THIEN, D. D.; THANH TAM, N.; THIEN, D. G.; HOANG ANH, N. T.; VAN SUNG, T. Synthesis and cytotoxic activity of ursolic acid derivatives. **Zeitschrift für Naturforschung B**, v. 68, n. 2, p. 1–6, 2013.

TIAN, T.; LIU, X.; LEE, E.-S.; SUN, J.; FENG, Z.; ZHAO, L.; ZHAO, C. Synthesis of novel oleanolic acid and ursolic acid in C-28 position derivatives as potential anticancer agents. **Archives of Pharmacal Research**, v. 40, n. 4, 2017.

TKACHEV, A. V.; DENISOV, A. Y.; GATILOV, Y. V.; BAGRYANSKAYA, I. Y.; SHEVTSOV, S. A.; RYBALOVA, T. V. Stereochemistry of hydrogen peroxide-acetic acid oxidation of ursolic acid and related compounds. **Tetrahedron**, v. 50, p. 11459-11488, 1994.

TOGNOLINI, M.; INCERTI, M.; HASSAN-MOHAMED, I.; GIORGIO, C.; RUSSO, S.; BRUNI, R.; LELLI, B.; BRACCI, L.; NOBERINI, R.; PASQUALE, E. B.; BAROCELLI, E.; VICINI, P.; MOR, M.; LODOLA, A. Structure-activity relationships and mechanism of action of Eph-ephrin antagonists: Interaction of cholanic acid with the EphA2 receptor. **ChemMedChem**, v. 7, n. 6, p. 1071–1083, 2012.

TOWNLEY, C.; BRETTELL, R. C.; BOWEN, R. D.; GALLAGHER, R. T.; MARTIN, W. H. C. Application of positive mode atmospheric chemical ionisation to distinguish epimeric oleanolic and ursolic acids. **European Journal of Mass Spectrometry**, v. 21, n. 3, p. 433–442, 2015.

TOSHIHIRO, F.; YOSHIKI, K.; KILKUSKIE, R.; CONSENTINO, L. M.; BALLAS, L. M.; JIANG, J. B.; JANZEN, W. P.; CHEN, I. S.; LEE, K. H. Anti AIDS agents-betulinic acid and platanic acid as anti HIV principles from *Syzygium claviflorum*. **Journal of Natural Products**, v. 57, p. 243-247, 1994.

TULI, H. S.; SHARMA, A. K.; SANDHU, S. S.; KASHYAP, D. Cordycepin: A bioactive metabolite with therapeutic potential. **Life Sciences**, v. 93, p. 863-869, 2013.

VALKONEN, A.; LAHTINEN, M.; TAMMINEN, J.; KOLEHMAINEN, E. Solid state structural studies of five bile acid derivatives. **Journal of Molecular Structure**, v. 886, n. 1–3, p. 197–206, 2008.

VERANO, J.; GONZÁLEZ-TRUJANO, M. E.; CAMPOS, M. D.; VENTURA-MARTÍNEZ, R. PELLICER, F. Ursolic acid from *Agastache mexicana* aerial parts produces antimociceptive activity involving TRPV1 receptors, cGMP and a serotonergic. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 110, p. 255-264, 2013.

VITEK, R.; DE NOVAIS, L. M. R.; TORQUATO, H. F. V.; PAREDES-GAMERO, E. J.; DE CARVALHO, M. G.; DE SOUSA, P. T.; JACINTO, M. J.; DA SILVA, V. C. Chemical constituents and antileukemic activity of *Eugenia dysenterica*. **Natural Product Research**, v. 31, n. 16, p. 1930–1934, 2017.

VIVIANO-POSADAS, A. O.; FLORES-ÁLAMO, M.; IGLESIAS-ARTEAGA, M. A. Regioselective hypervalent iodine-induced Favorskii rearrangement of 3-oxo-5 β -steroids. **Steroids**, v. 113, p. 22–28, 2016.

VLK, M.; MICOLOVA, P.; URBAN, M.; KVASNICA, M.; SAMAN, D.; SAREK, J. 15N-labelled pyrazines of triterpenic acids. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v. 308, n. 2, p. 733–739, 2016.

VOGEL, S. M.; BAUER, M. R.; JOERGER, A. C.; WILCKEN, R.; BRANDT, T.; VEPRINTSEV, D. B.; RUTHERFORD, T. J.; FERSHT, A. R.; BOECKLER, F. M. Lithocholic acid is an endogenous inhibitor of MDM4 and MDM2. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, p.16906-16910, 2012.

WANG, J.; JIANG, Z.; XIANG, L.; LI, Y.; OU, M.; YANG, X.; SHAO, J.; LU, Y.; LIN, L.; CHEN, J.; DAI, Y.; JIA, L. Synergism of ursolic acid derivative US597 with 2-deoxy-D-glucose to preferentially induce tumor cell death by dual-targeting of apoptosis and glycolysis. **Scientific reports**, v. 4, p. 5006, 2014.

WOJCIAK-KOSIOR, M.; PADUCH, R.; MATYSIK-WOZNIAK, A.; NIEDZIELA, P.; DONICA, H. The effect of ursolic and oleanolic acids on human skin fibroblast cells. **Folia Histochemica et Cytobiologica**, v. 49, n. 4, p. 664–669, 2011.

WOJCIAK-KOSIOR, M.; SOWA, I.; KOCJAN, R.; NOWAK, R. Effect of different extraction techniques on quantification of oleanolic and ursolic acid in *Lamii albi flos*. **Industrial Crops and Products**, v. 44, p. 373-377, 2013.

WOZNIAK, L.; SKAPSKA, S.; MARSZALEK, K. Ursolic Acid - A pentacyclic triterpenoid with a wide spectrum of pharmacological activities ursolic acid - A pentacyclic triterpenoid with a wide spectrum of pharmacological activities. **Molecules**, v. 20, p. 20614–20641, 2015.

WU, P.-P.; ZHANG, K.; LU, Y.-J.; HE, P.; ZHAO, S.-Q. In vitro and in vivo evaluation of the antidiabetic activity of ursolic acid derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 80, p. 502–508, 2014.

YAMANSAROV, E. Y.; KAZAKOVA, O. B.; MEDVEDEVA, N. I.; KAZAKOV, D. V.; KUKOVINETS, O. S.; TOLSTIKOV, G. A. First synthesis of steroidal 1,2,4-trioxolanes. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 7, p. 1043–1047, 2014.

YANG, X.; LI, Y.; JIANG, W.; OU, M.; CHEN, Y.; XU, Y.; WU, Q.; ZHENG, Q.; WU, F.; WANG, L.; ZOU, W.; ZHANG, Y. J.; SHAO, J. Synthesis and biological evaluation of novel ursolic acid derivatives as potential anticancer prodrugs. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 86, n. 6, p. 1397–1404, 2015.

YE, W.; LI, Y.; ZHOU, Z.; WANG, X.; YAO, J.; LIU, J.; WANG, C. Synthesis and antibacterial activity of new long-chain-alkyl bile acid-based amphiphiles. **Bioorganic Chemistry**, v. 51, p. 1–7, 2013.

ZHANG, C.; XU, S. H.; MA, B. L.; WANG, W. wei; YU, B. Y.; ZHANG, J. New derivatives of ursolic acid through the biotransformation by *Bacillus megaterium* CGMCC 1.1741 as inhibitors on nitric oxide production. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 11, p. 2575–2578, 2017.

ZHANG, W.; DONG, D.; LI, P.; WANG, D.; MU, H.; NIU, H.; DUAN, J. Novel pH-sensitive polysialic acid based polymeric micelles for triggered intracellular release of hydrophobic drug. **Carbohydrate Polymers**, v. 139, p. 75–81, 2016.

ZHAO, Z.; LIU, X.; LIU, L.; LI, G. Microwave-assisted synthesis of new steroidal thiosemicarbazones derived from methyl 3-oxocholanate under solvent-free conditions. **Journal of Chemical Research**, n. 8, p. 455–458, 2010.

ZHU, S.; LUO, F.; CHEN, W.; ZHU, B.; WANG, G. Toxicity evaluation of graphene oxide on cysts and three larval stages of *Artemia salina*. **Science of the Total Environment**, v. 595, p. 101–109, 2017.

ANEXO

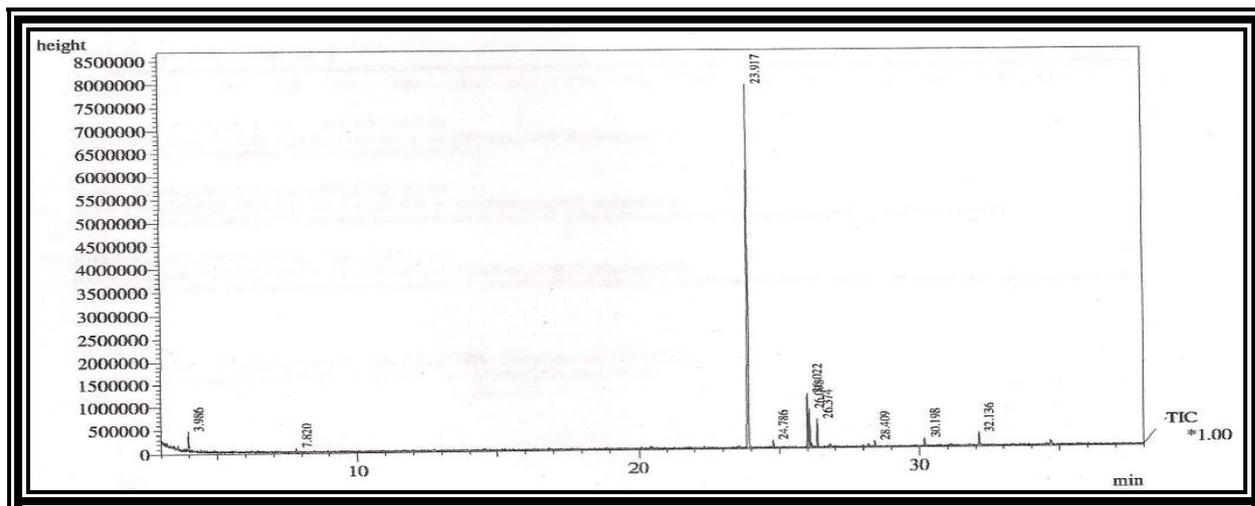
ANEXO A - Dados espectrométricos do óleo fixo das folhas e inflorescências de *Sambucus australis*Figura 87 - Cromatograma do óleo fixo das folhas e inflorescências de *Sambucus australis*

Figura 88 - Espectro de massas do hexadecanoato de metila

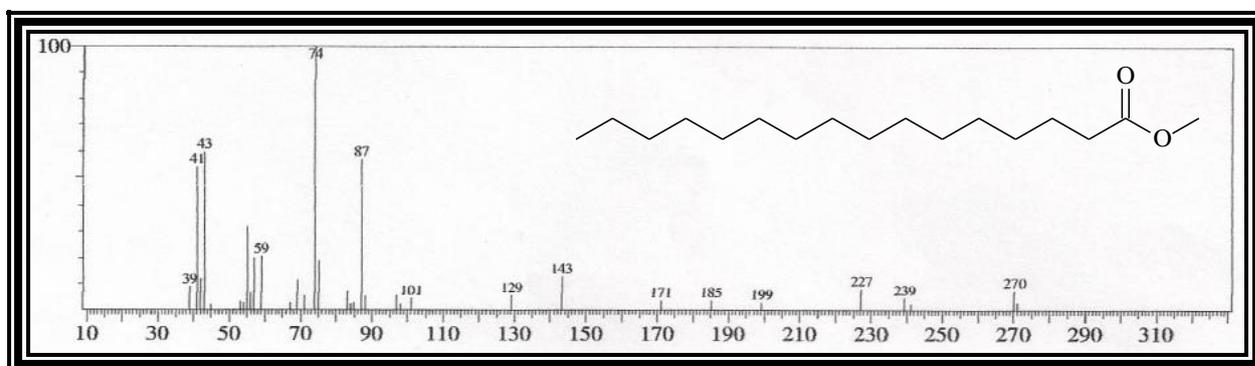


Figura 89 - Espectro de massas do hexadecanoato de etila

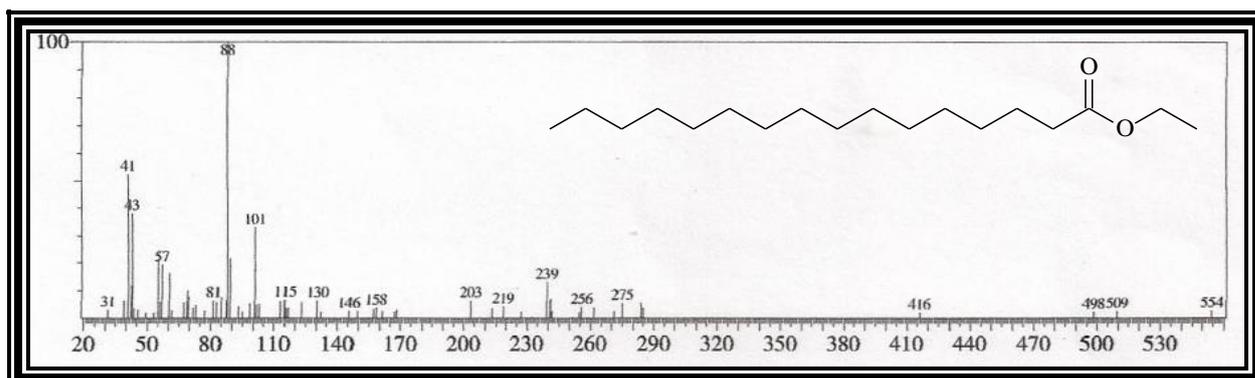


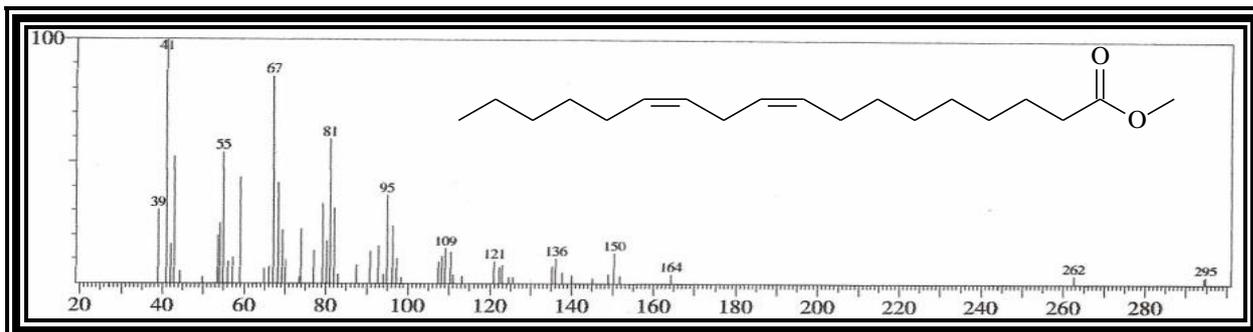
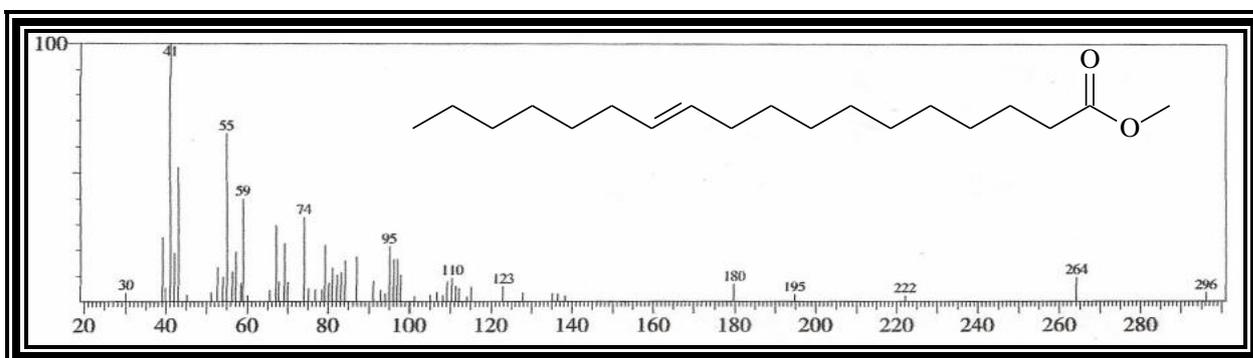
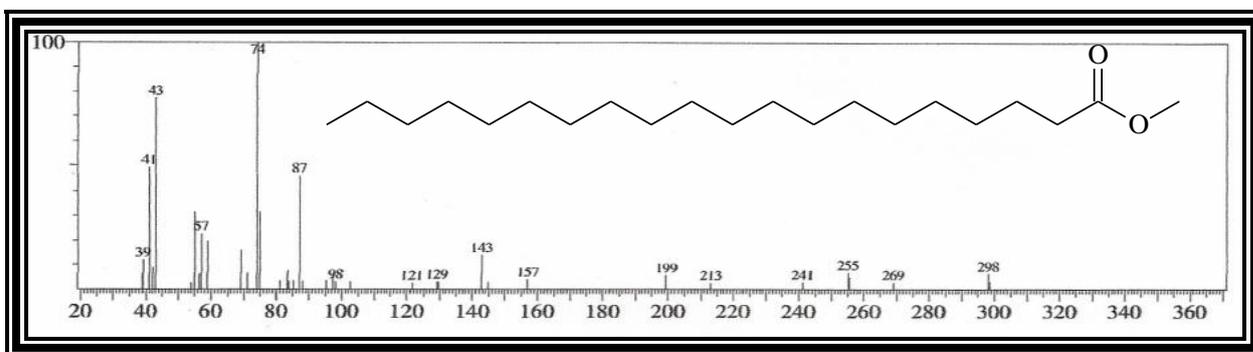
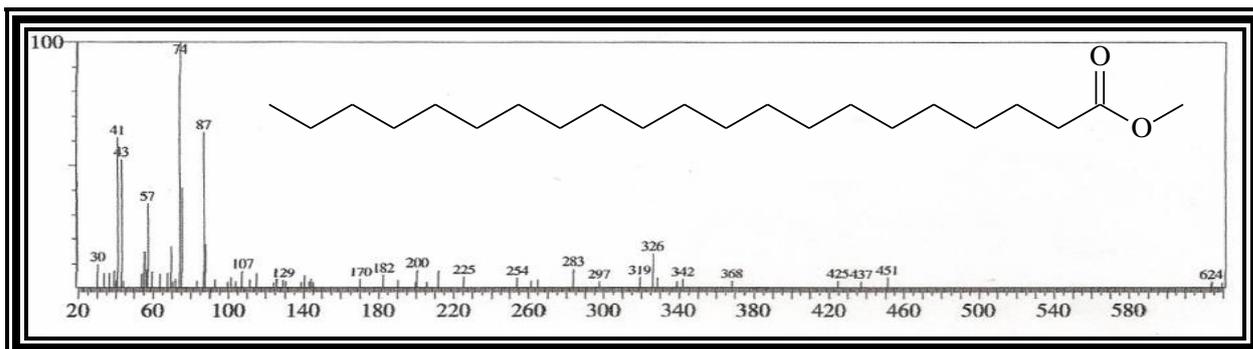
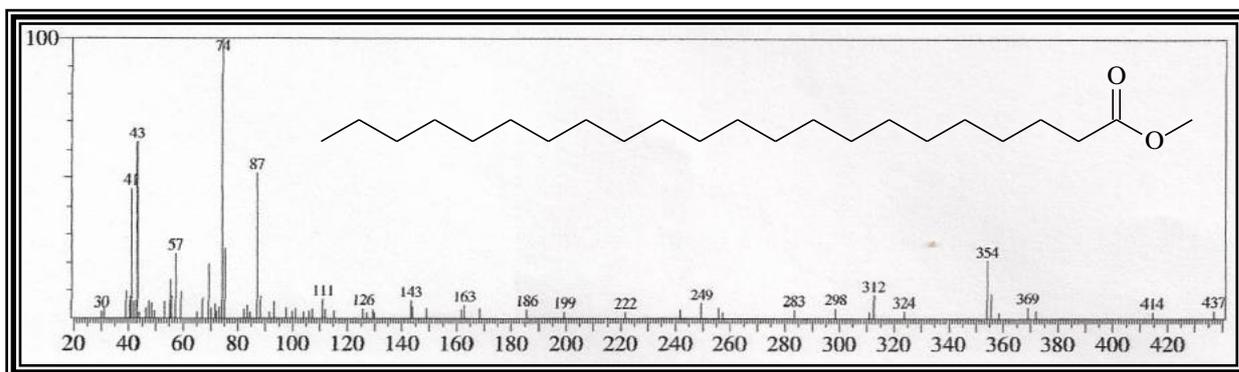
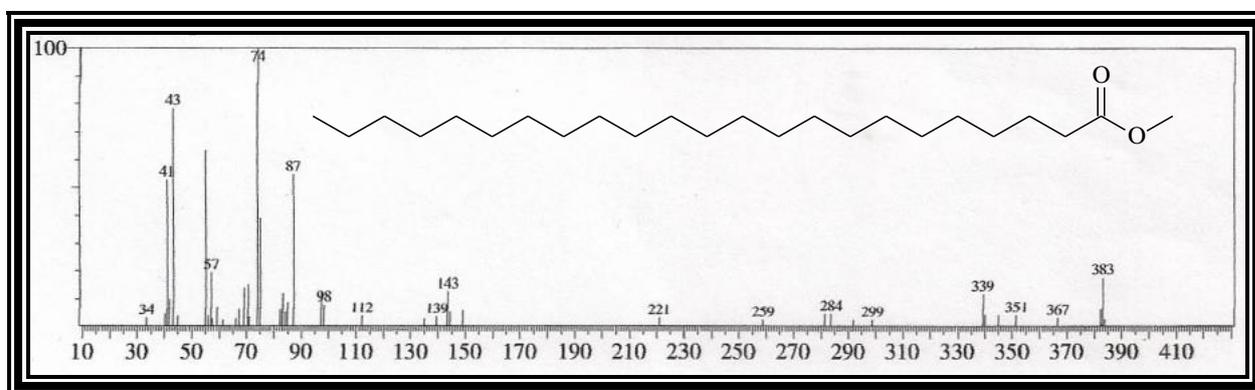
Figura 90 - Espectro de massas do 9,12(*Z,Z*)-octadecadienoato de metila**Figura 91** - Espectro de massas do 11(*E*)-octadecenoato de metila**Figura 92** - Espectro de massas do eicosanoato de metila**Figura 93** - Espectro de massas do heneicosanoato de metila

Figura 94 - Espectro de massas do docosanoato de metila**Figura 95** - Espectro de massas do tetracosanoato de metila

ANEXO B - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-1

Figura 96 - Espectro na região do IV de SA-1 (KBr)

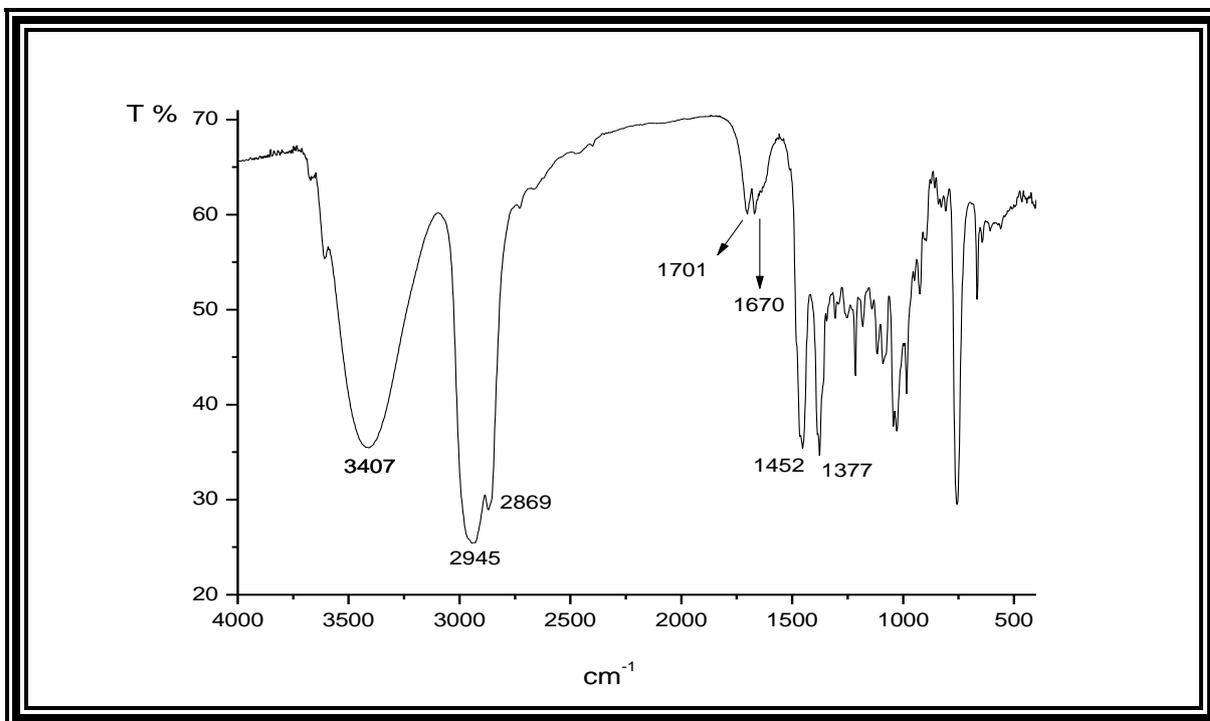


Figura 97 - Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) de SA-1

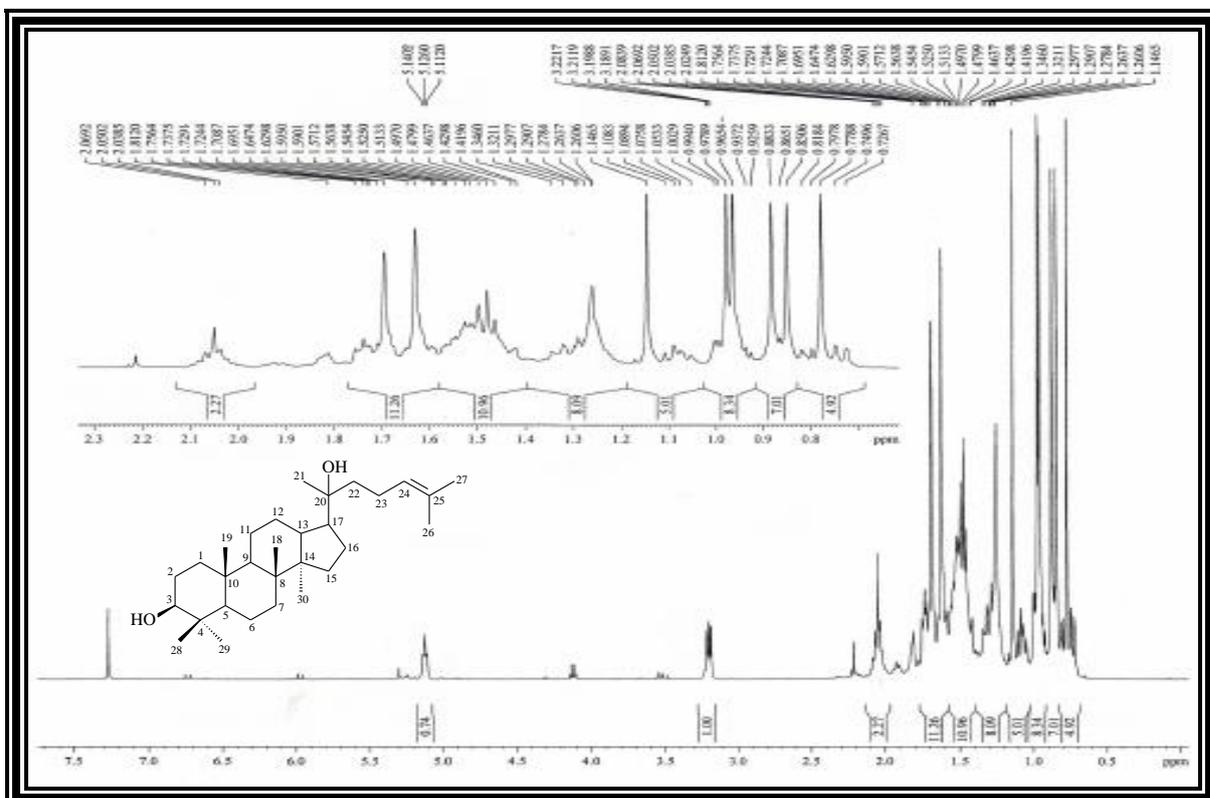


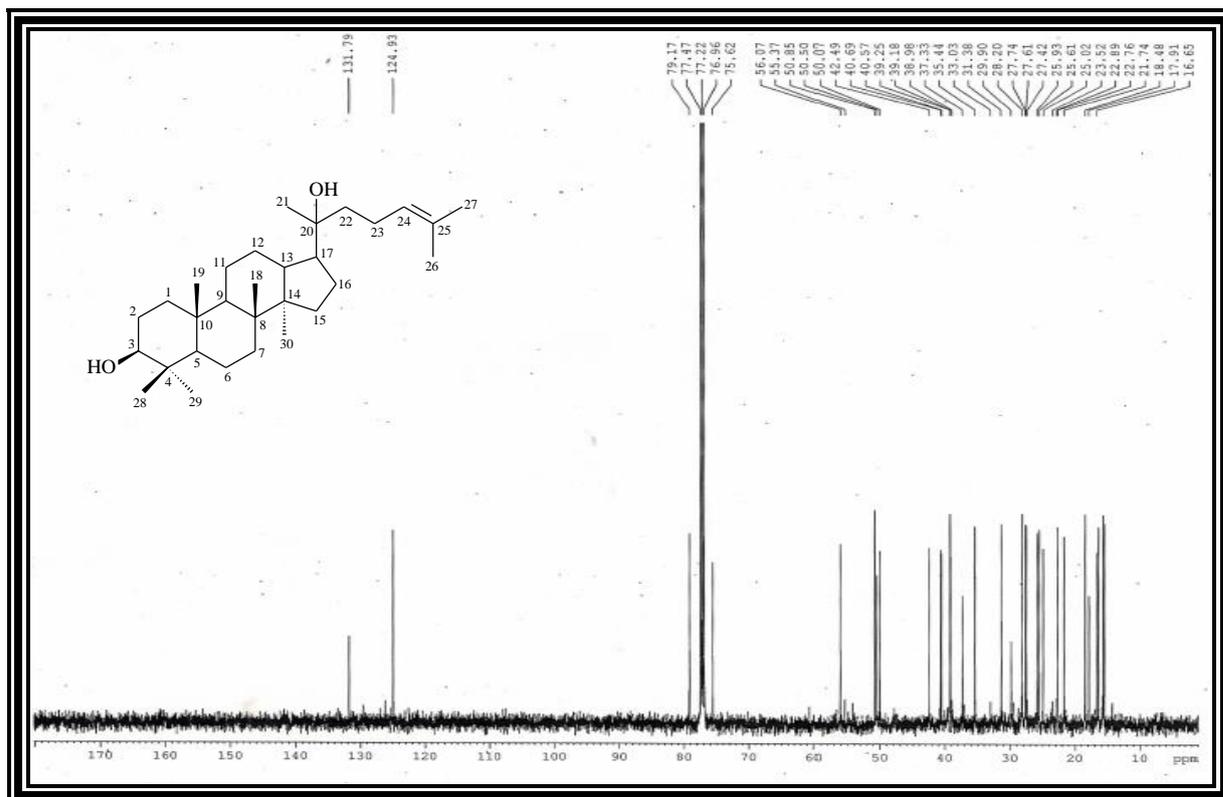
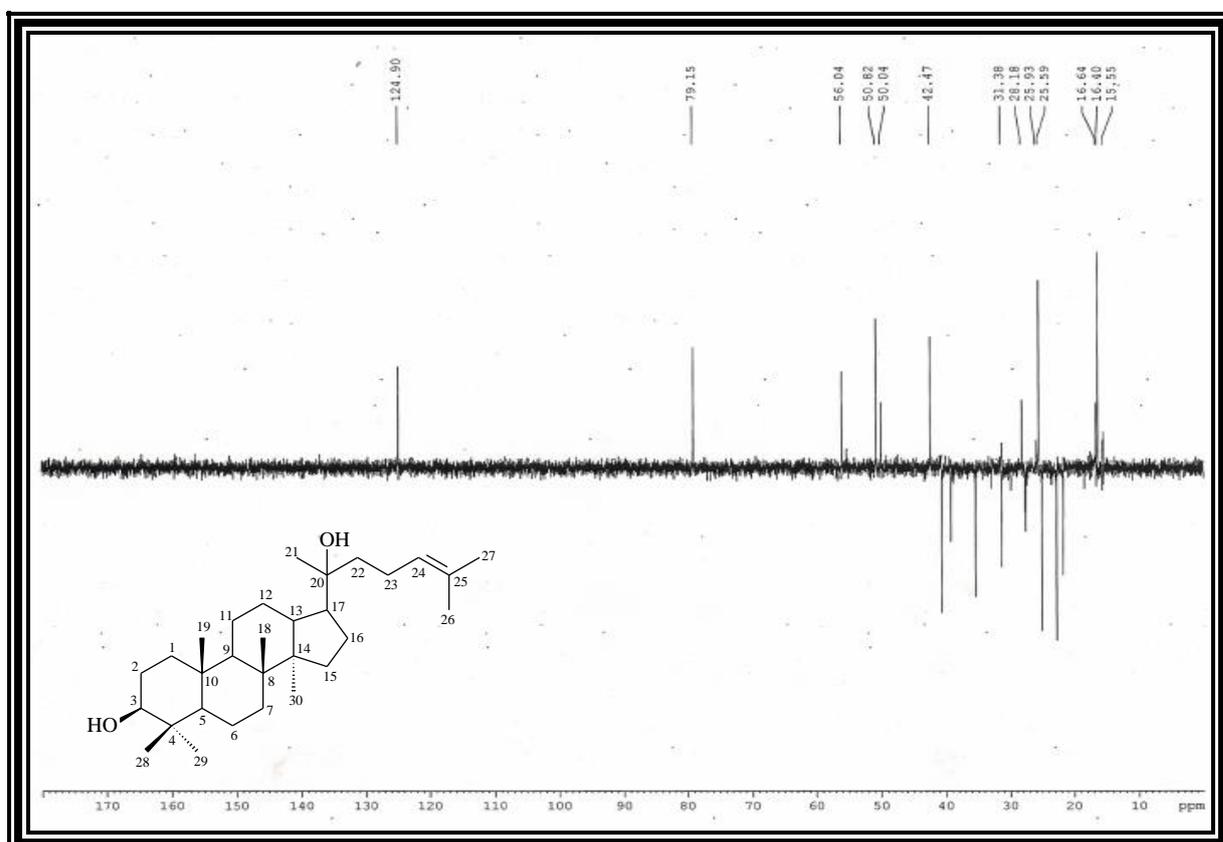
Figura 98 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (125 MHz, CDCl_3) de SA-1**Figura 99** - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (125 MHz, CDCl_3) de SA-1

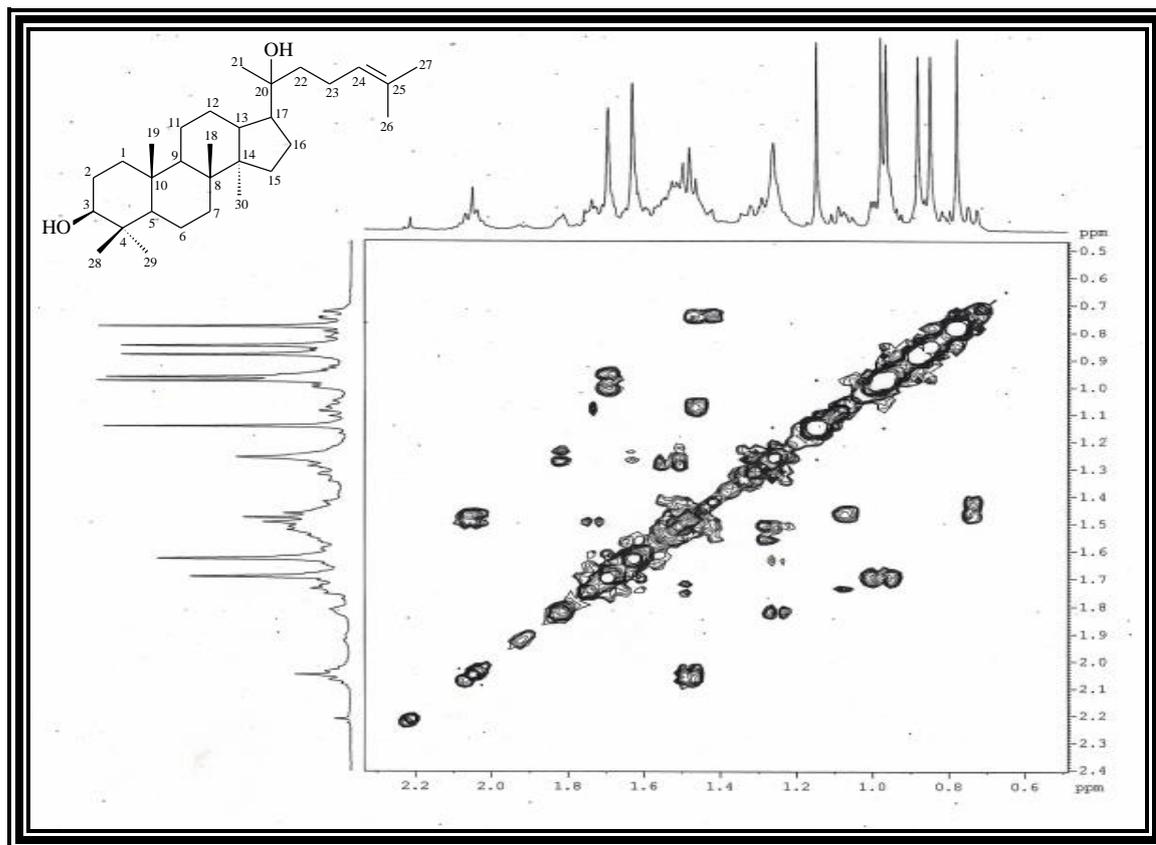
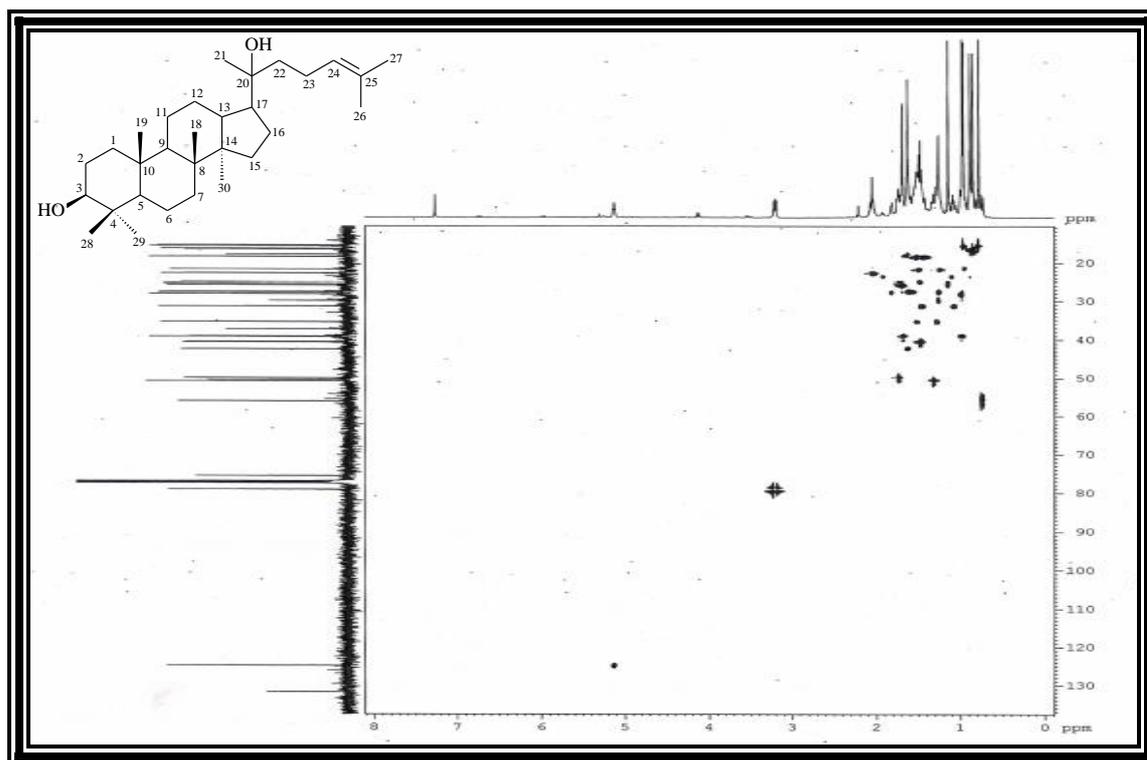
Figura 100 - Espectro de RMN ^1H , ^1H - COSY (500 x 500 MHz, CDCl_3) de SA-1**Figura 101** - Espectro de RMN bidimensional ^1H , ^{13}C - HSQC (500 x 125 MHz, CDCl_3) de SA-1

Figura 102 - Expansão do espectro de RMN bidimensional ^1H , ^{13}C - HSQC (500 x 125 MHz, CDCl_3) de SA-1

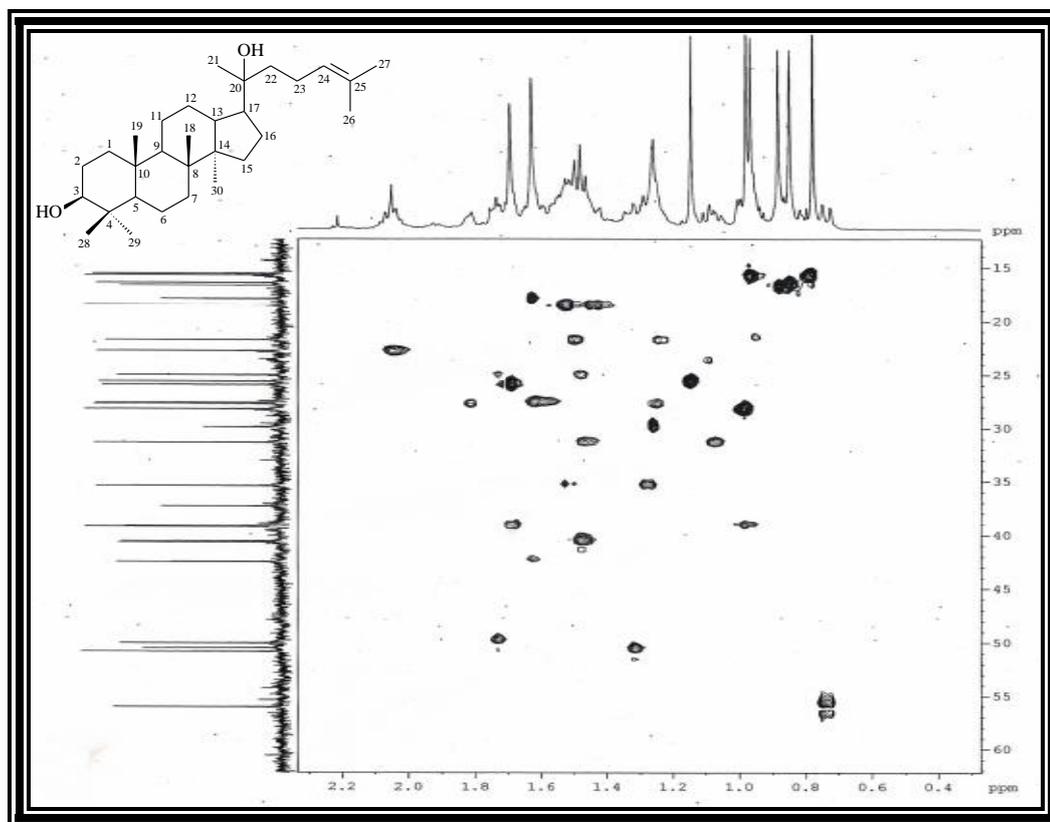


Figura 103 - Espectro de RMN bidimensional ^1H , ^{13}C - HMBC (500 x 125 MHz, CDCl_3) de SA-1

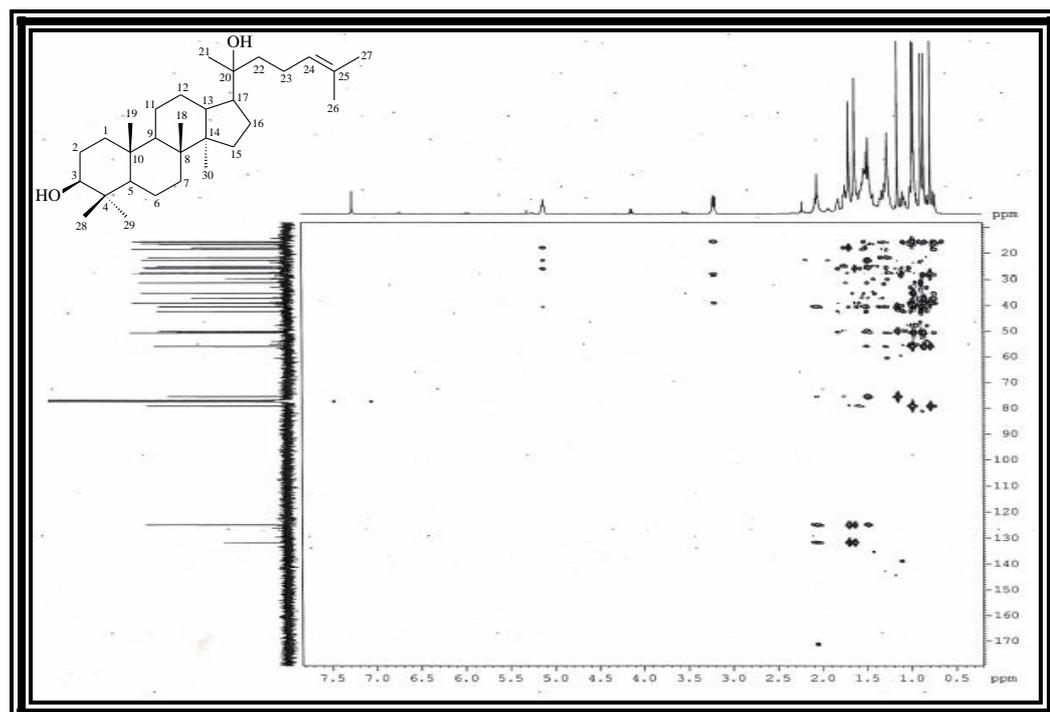
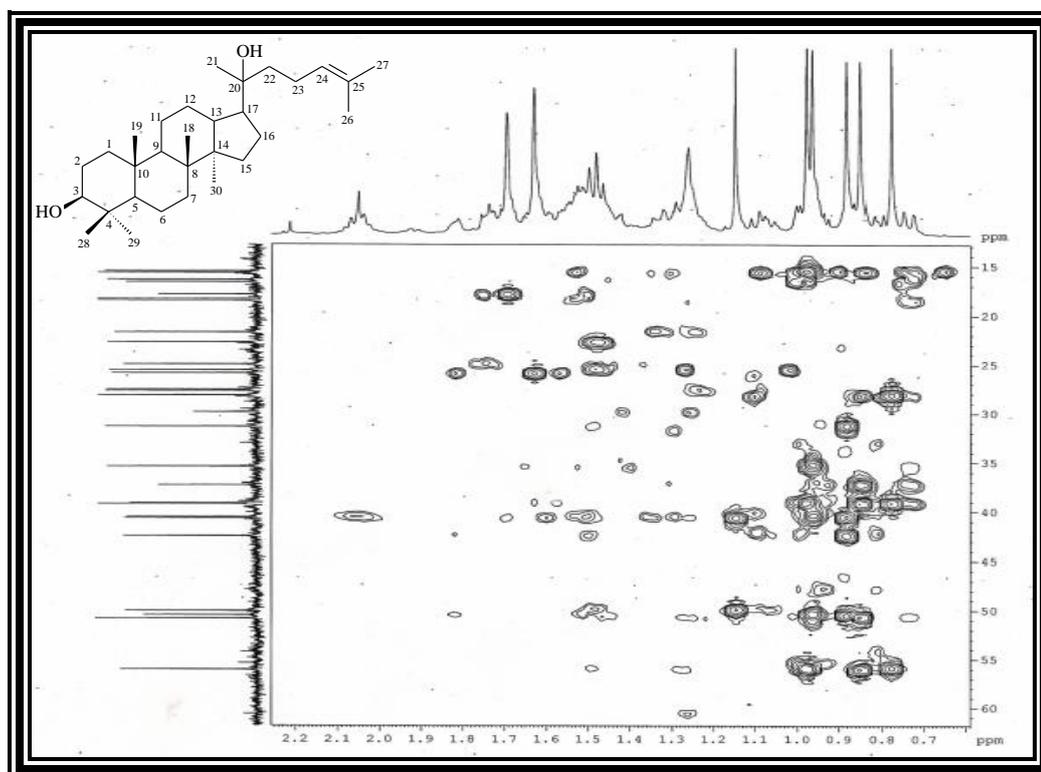


Figura 104 - Expansão do espectro de RMN bidimensional ^1H , ^{13}C - HMBC (500 x 125 MHz, CDCl_3) de SA-1



ANEXO C - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-2

Figura 105 - Espectro na região do IV de SA-2 (KBr)

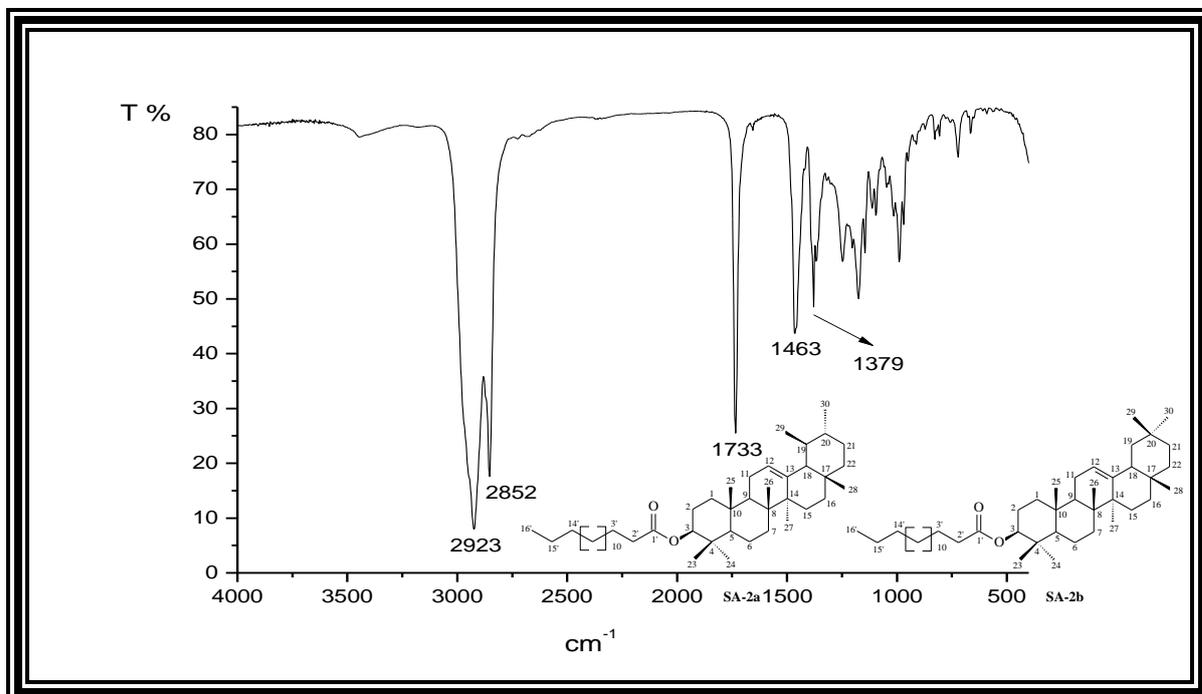
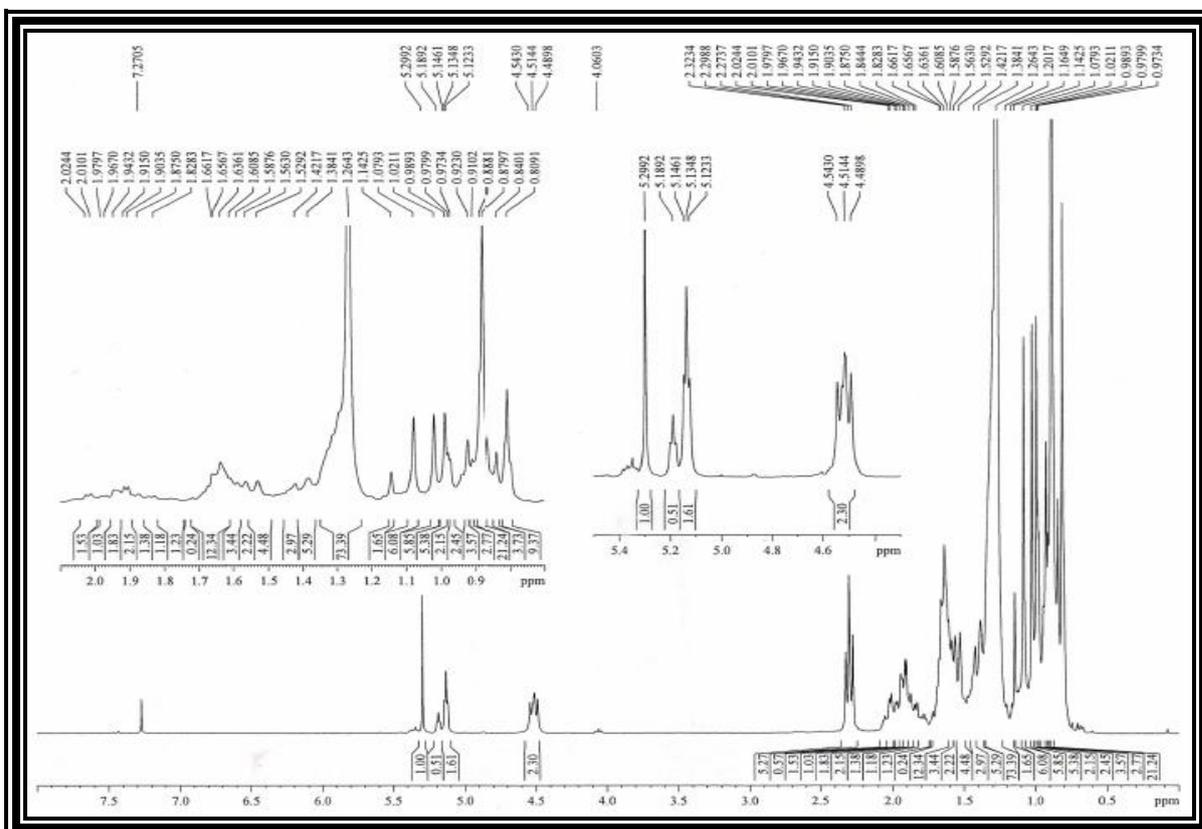
Figura 106 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-2

Figura 107 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-2

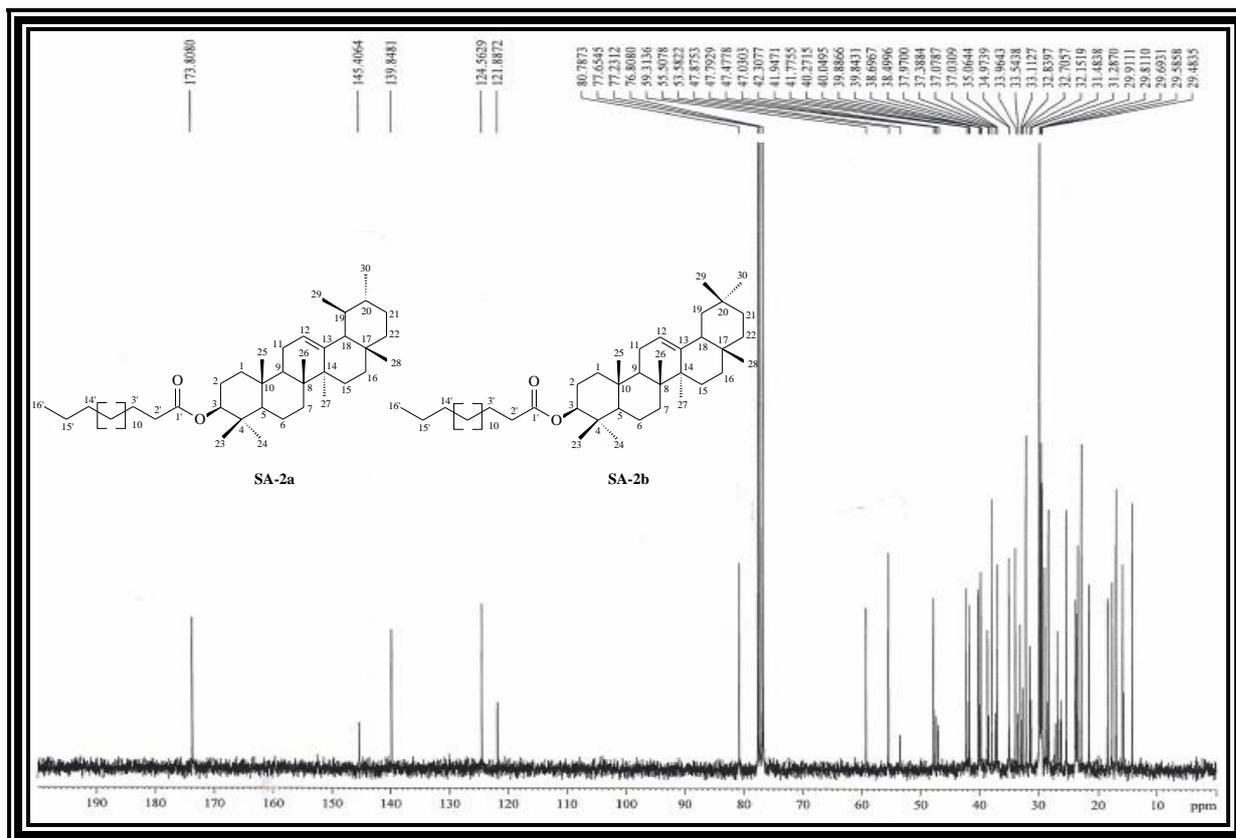


Figura 108 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-2

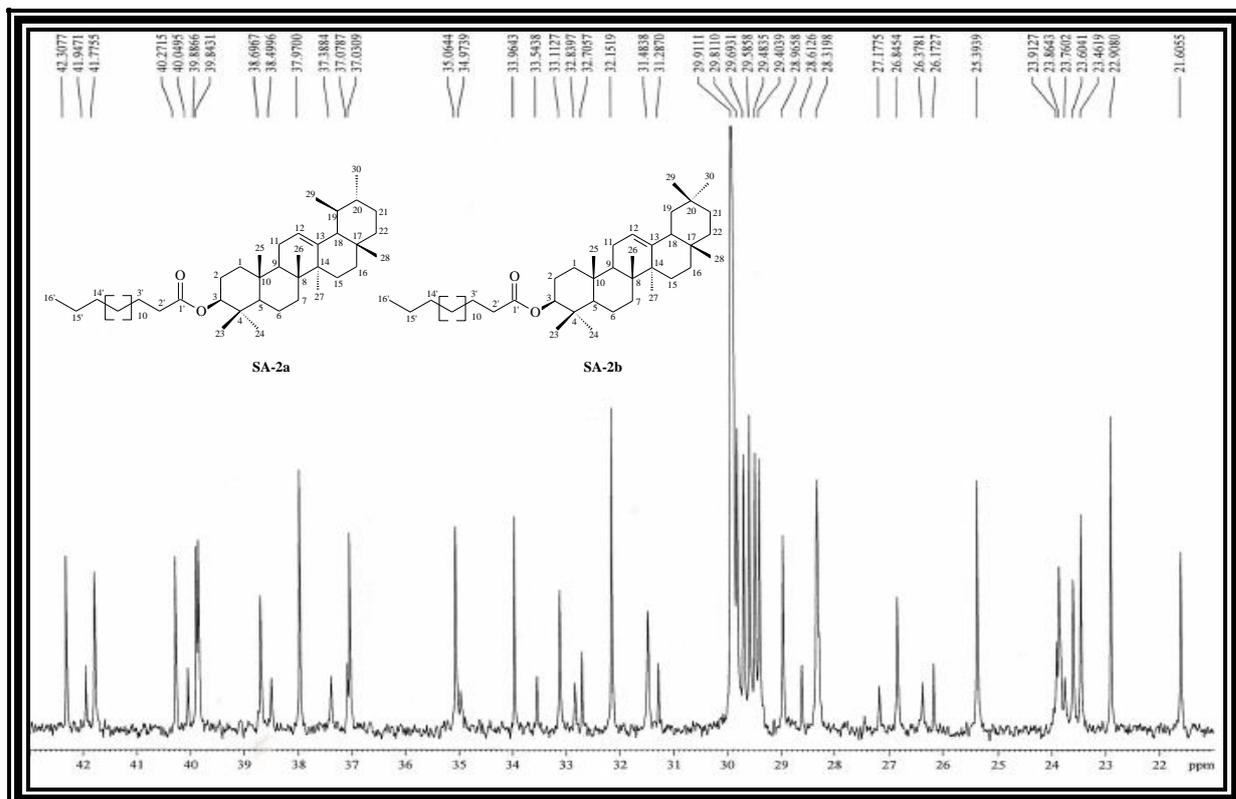
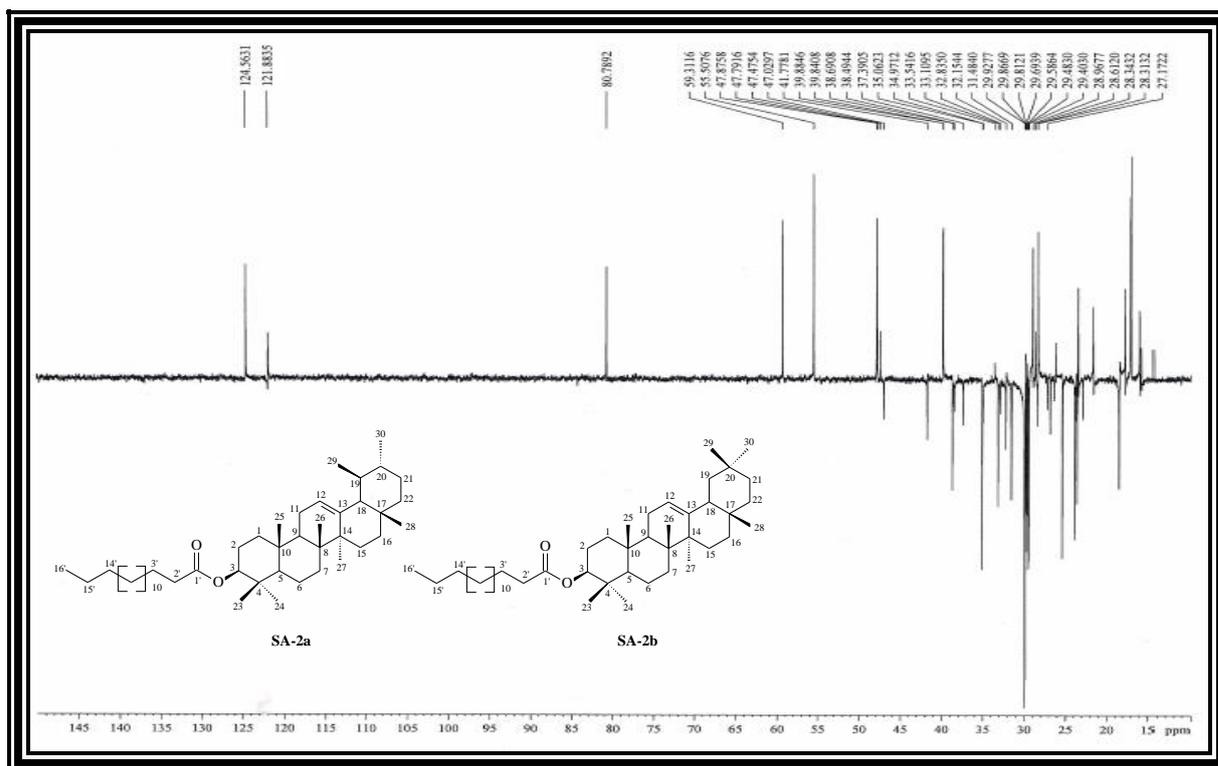
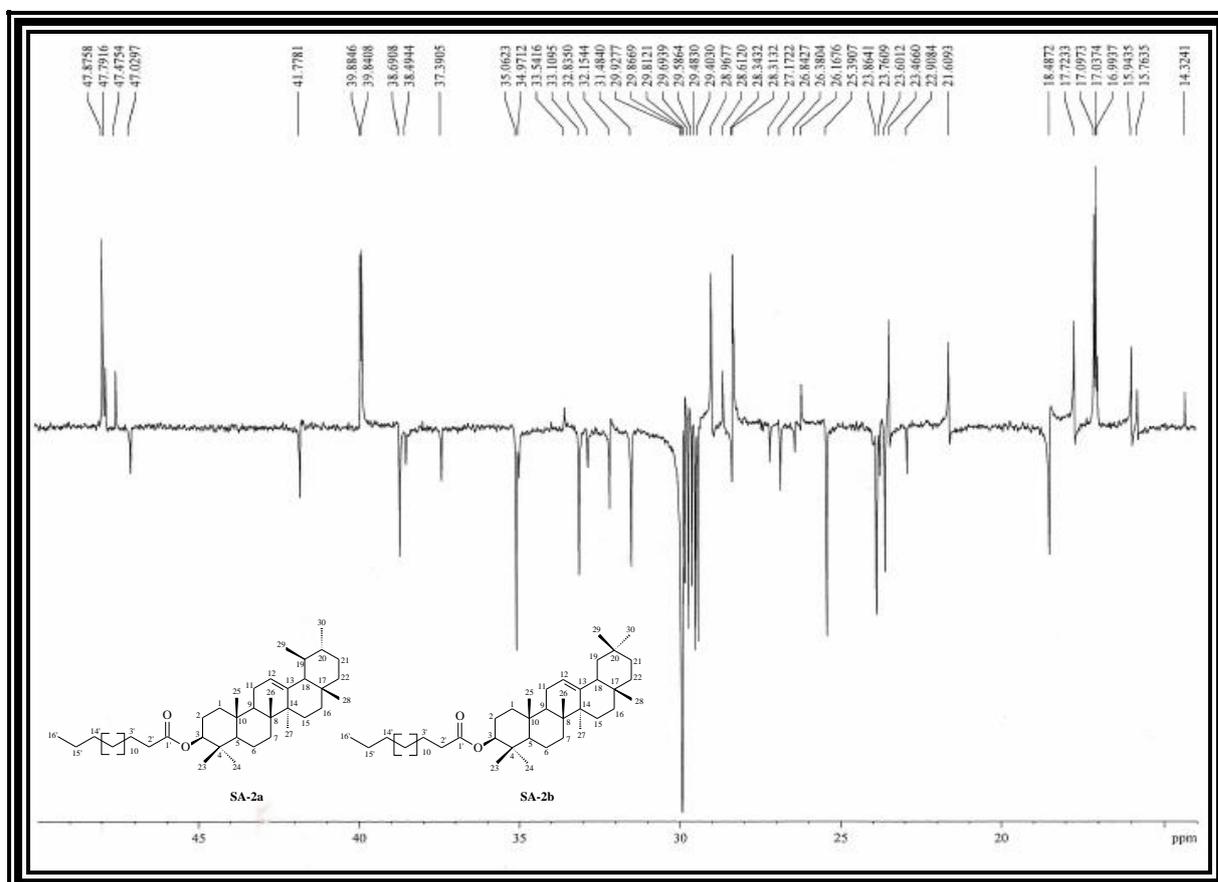


Figura 109 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-2**Figura 110** - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-2

ANEXO D - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-3

Figura 111 - Espectro na região do IV de SA-3 (KBr)

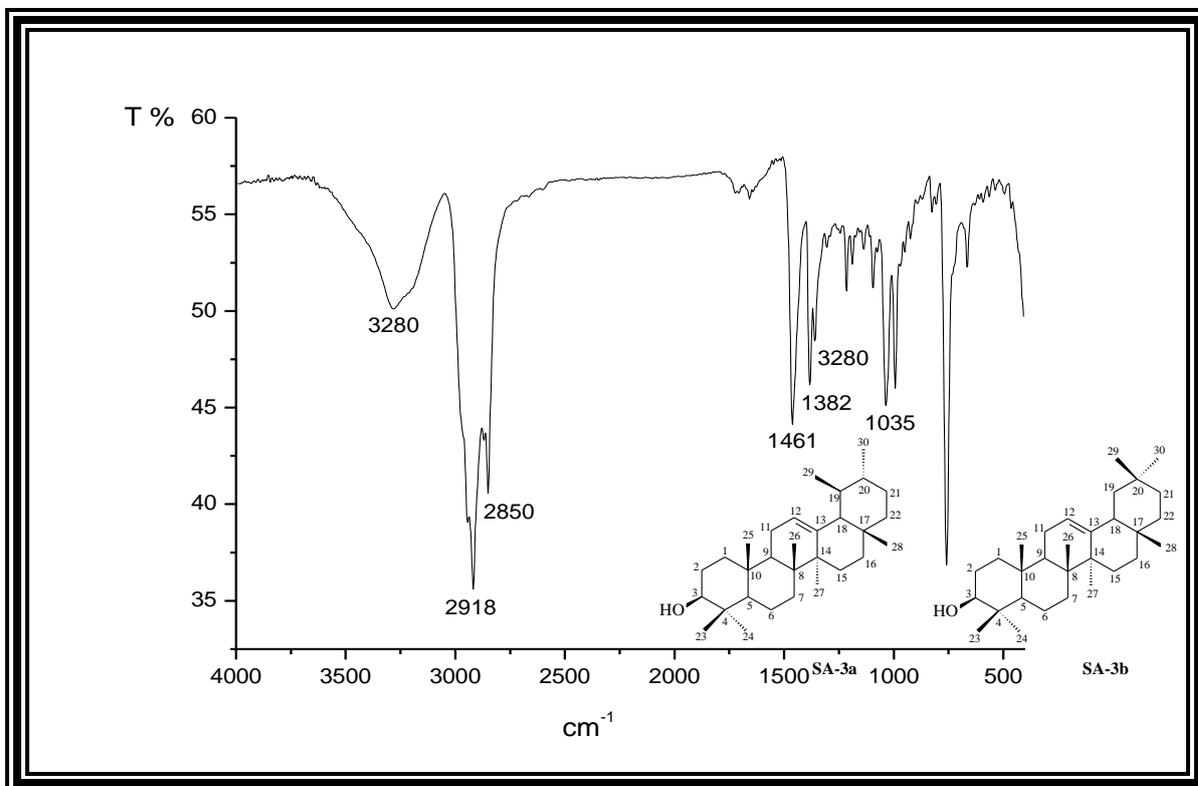
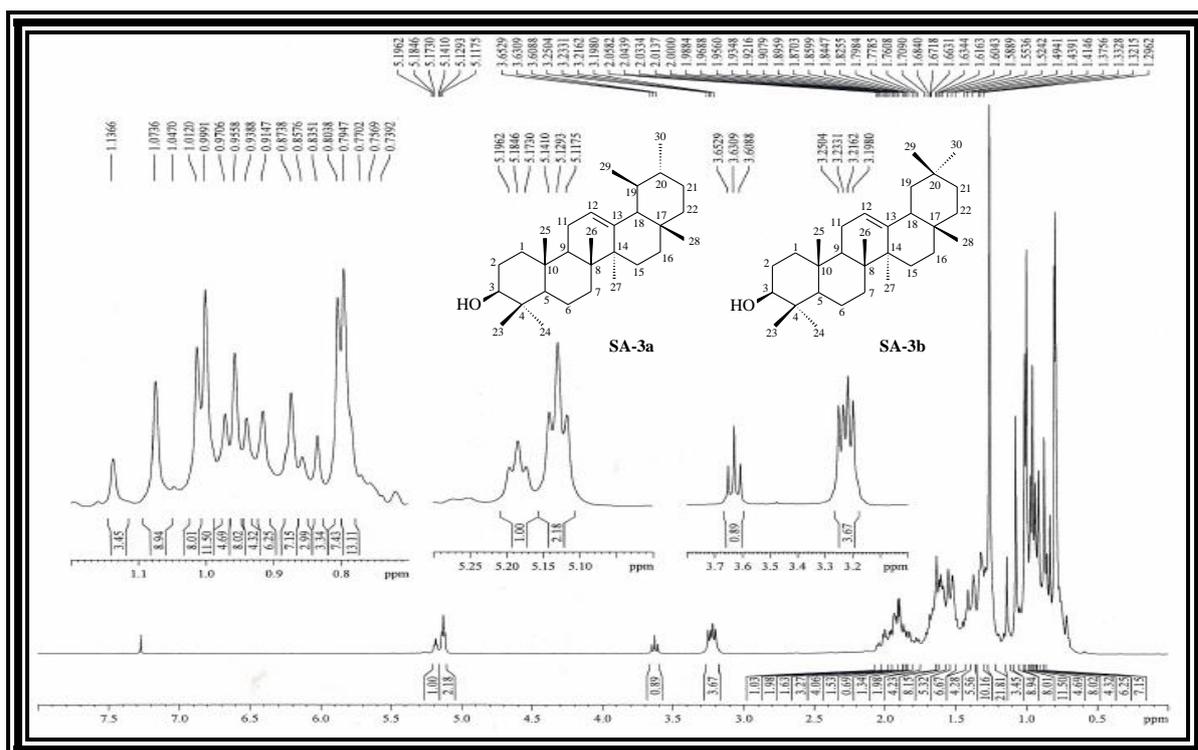
Figura 112 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-3

Figura 113 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-3

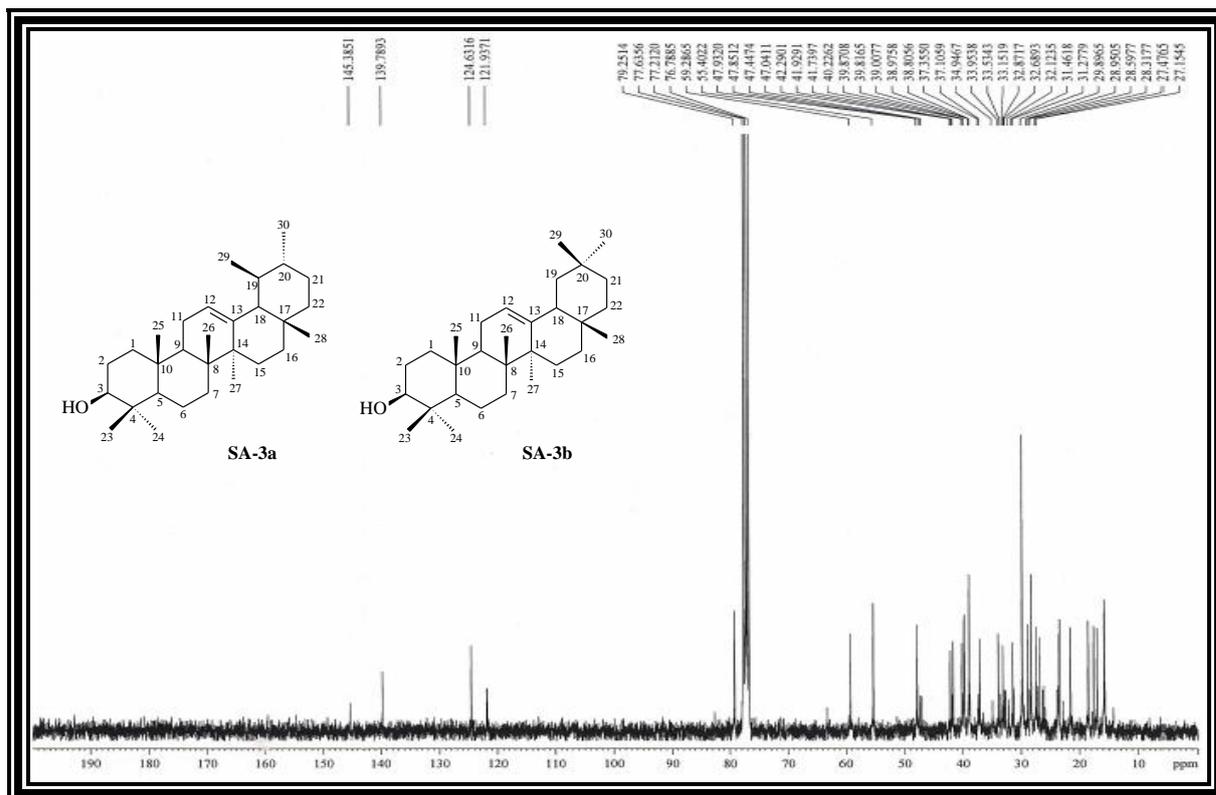


Figura 114 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-3

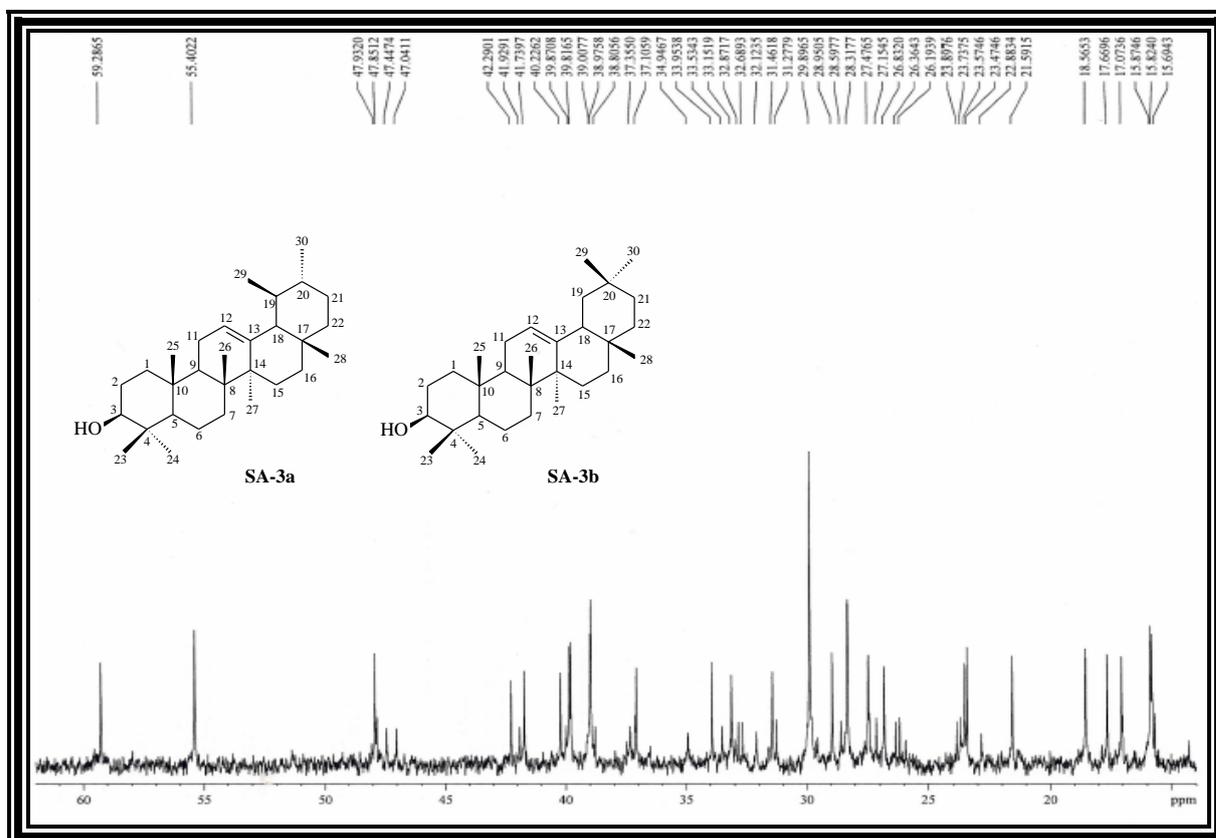


Figura 115 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135 $^{\circ}$ (CDCl_3) de SA-3

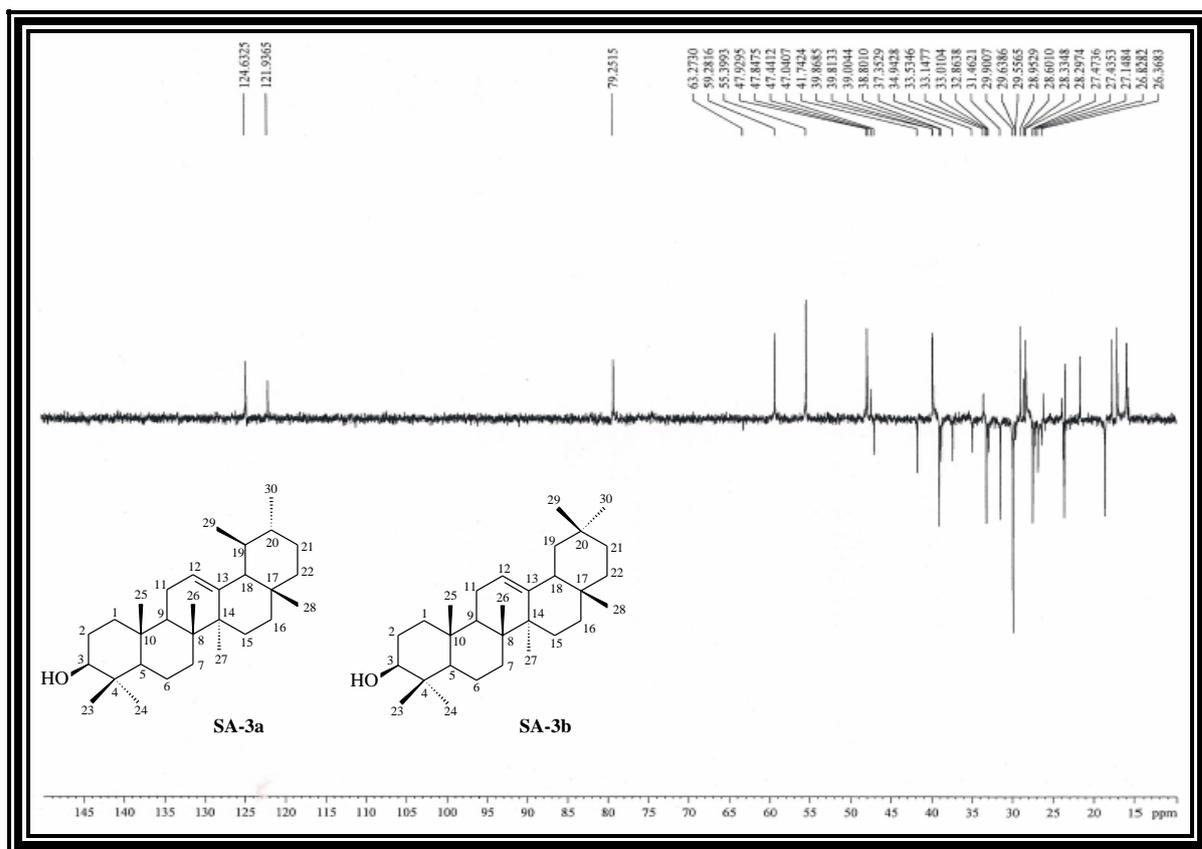
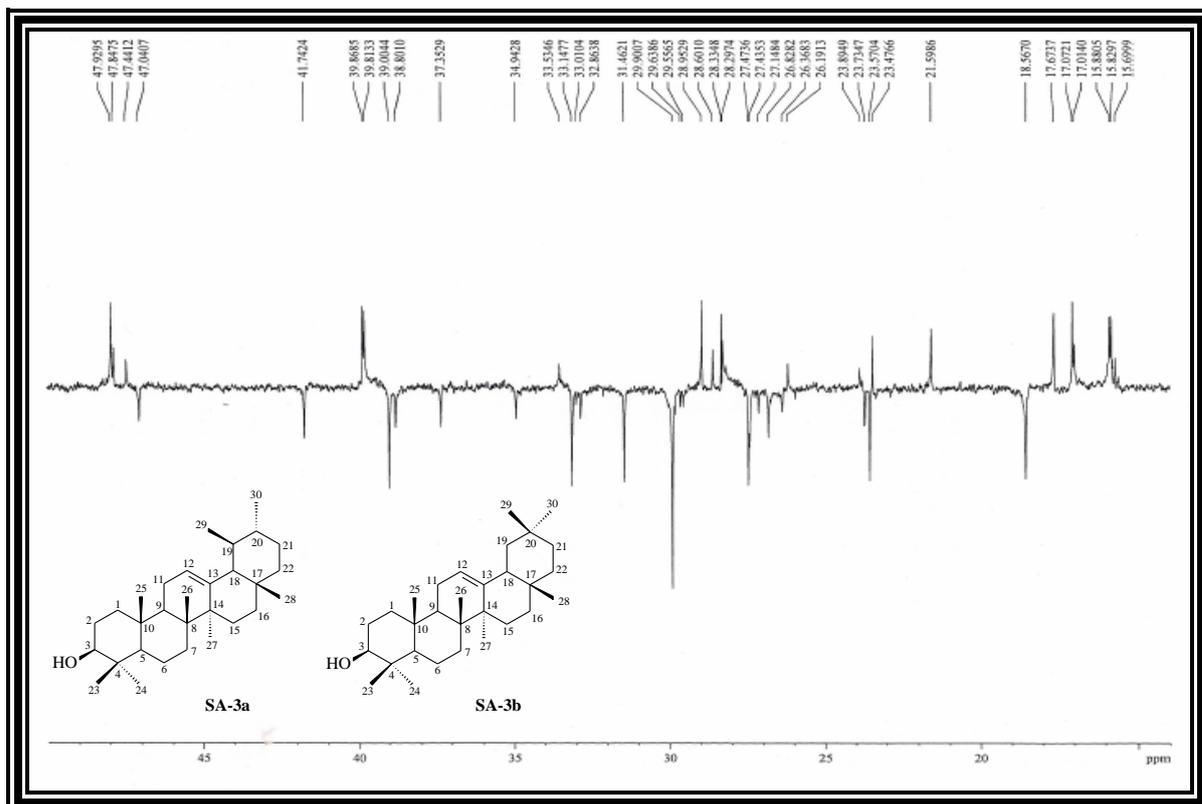


Figura 116 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135 $^{\circ}$ (CDCl_3) de SA-3



ANEXO E - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-4

Figura 117 - Espectro na região do IV de SA-4 (KBr)

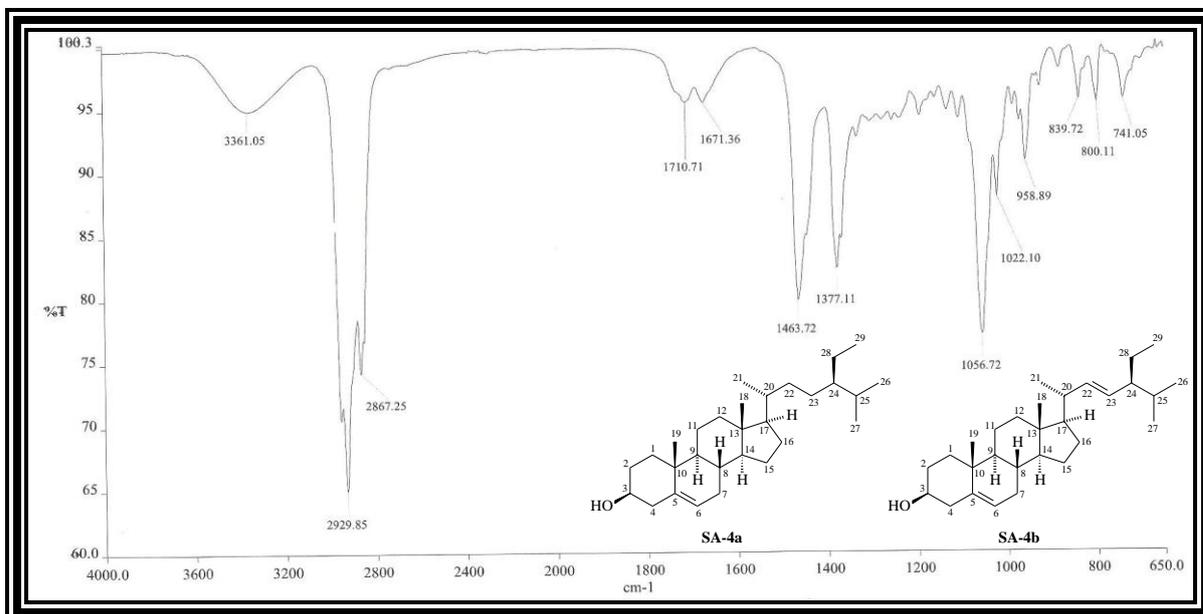
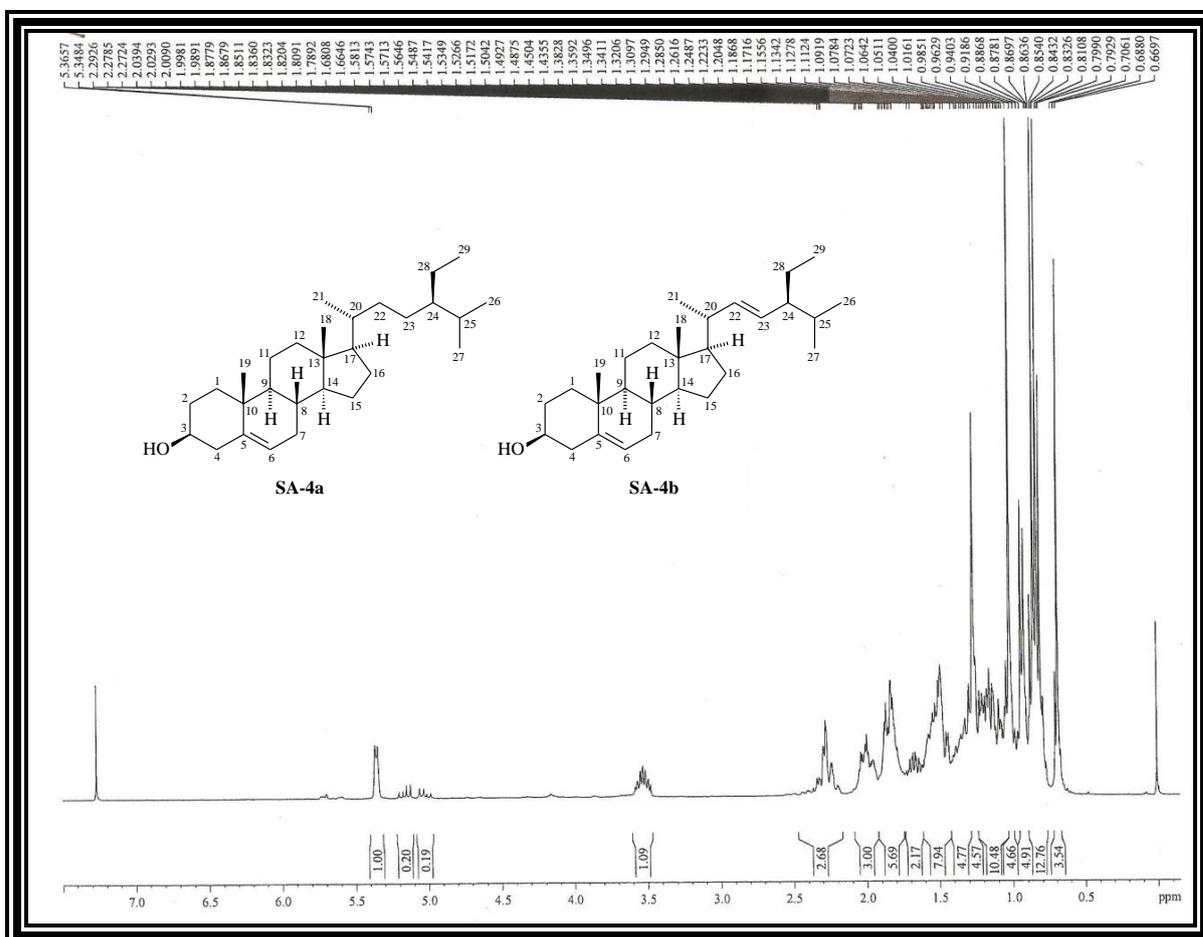
Figura 118 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de SA-4

Figura 119 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-4

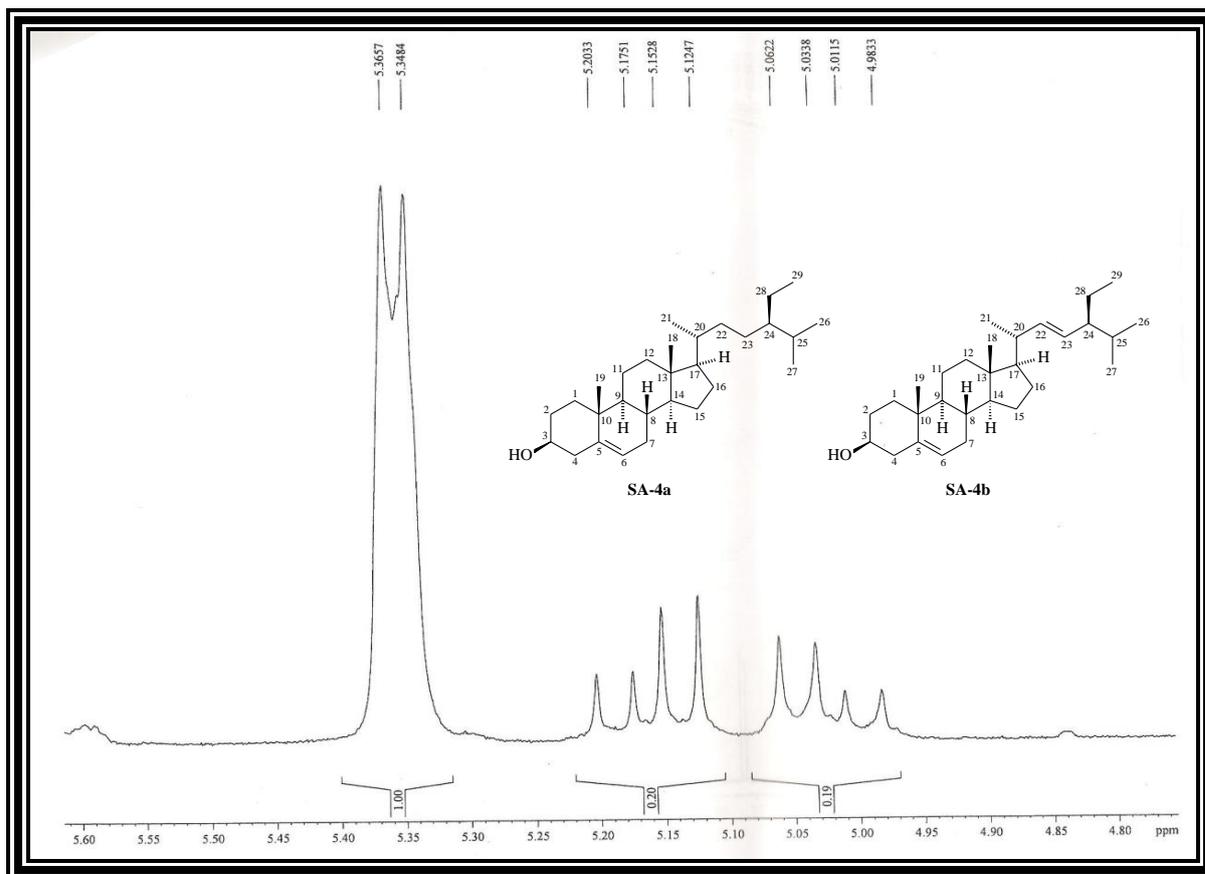


Figura 120 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-4

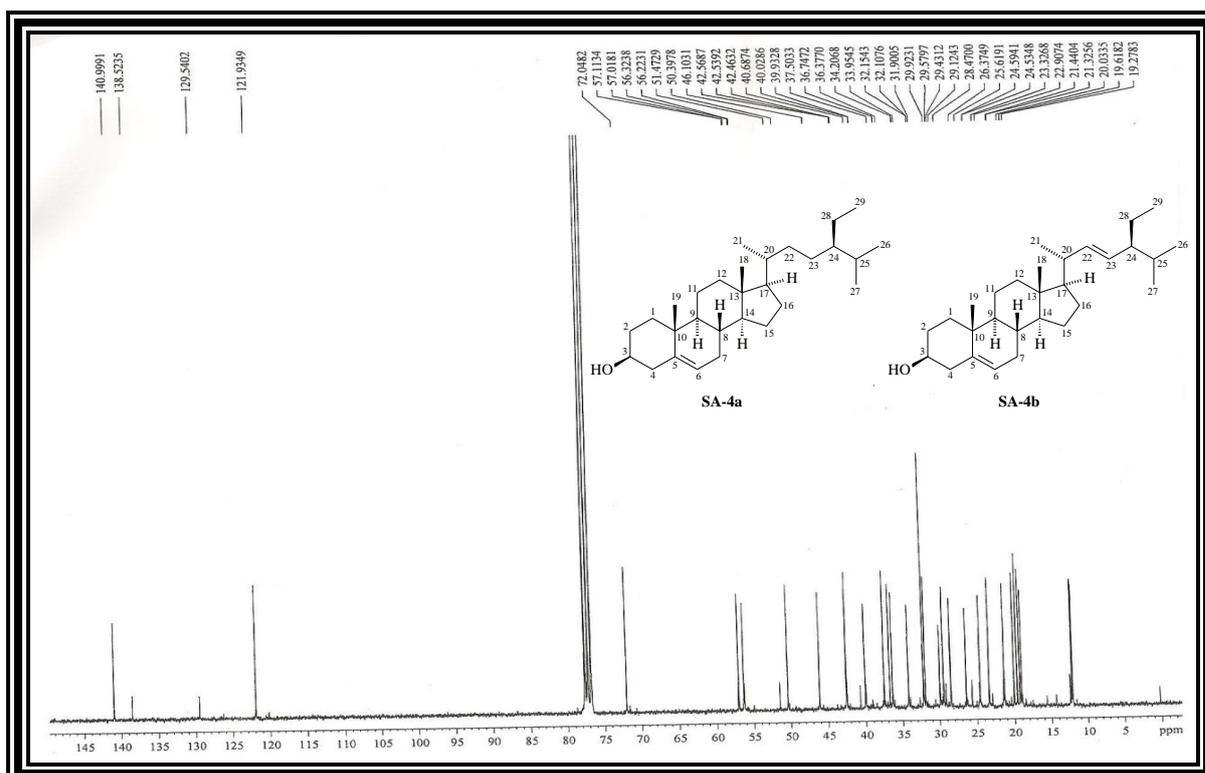
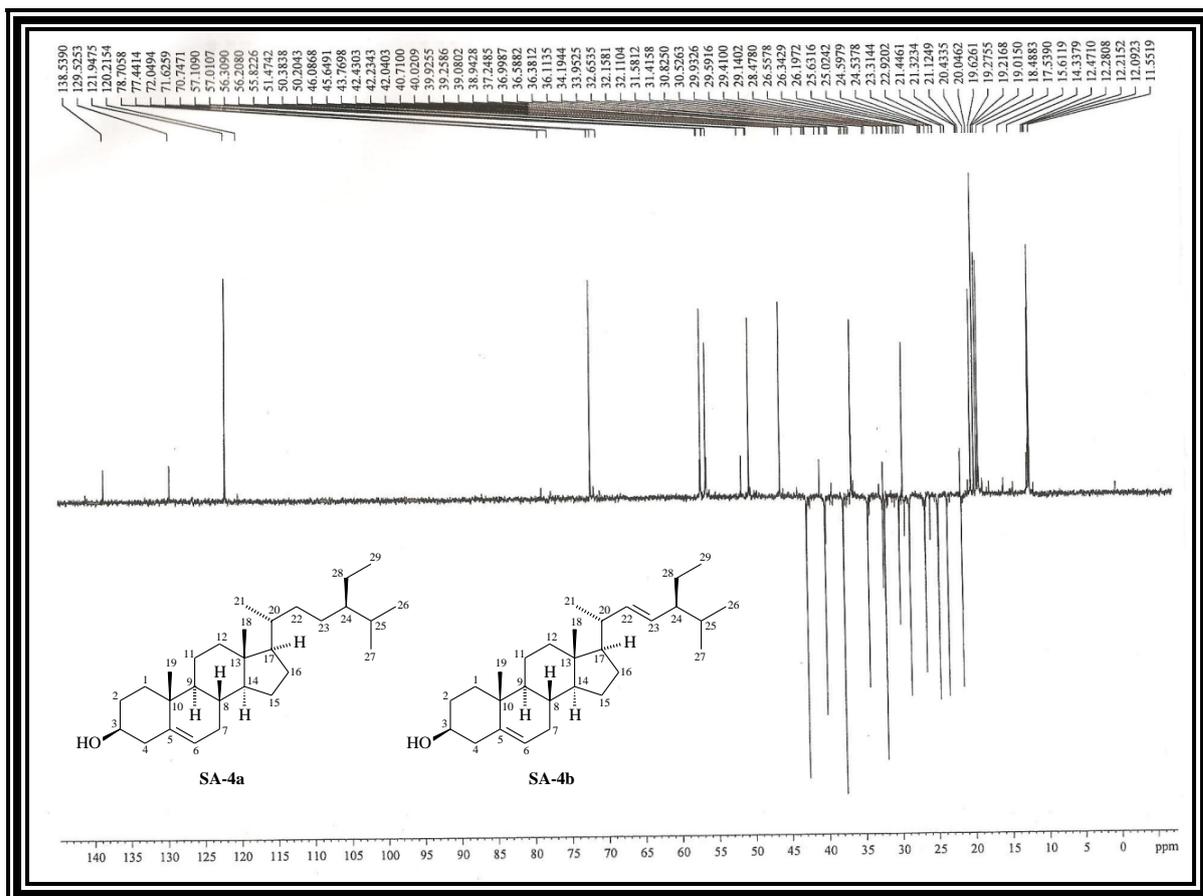


Figura 121 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135 $^{\circ}$ (CDCl_3) de SA-4

ANEXO F - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-5

Figura 122 - Espectro na região do IV de SA-5 (KBr)

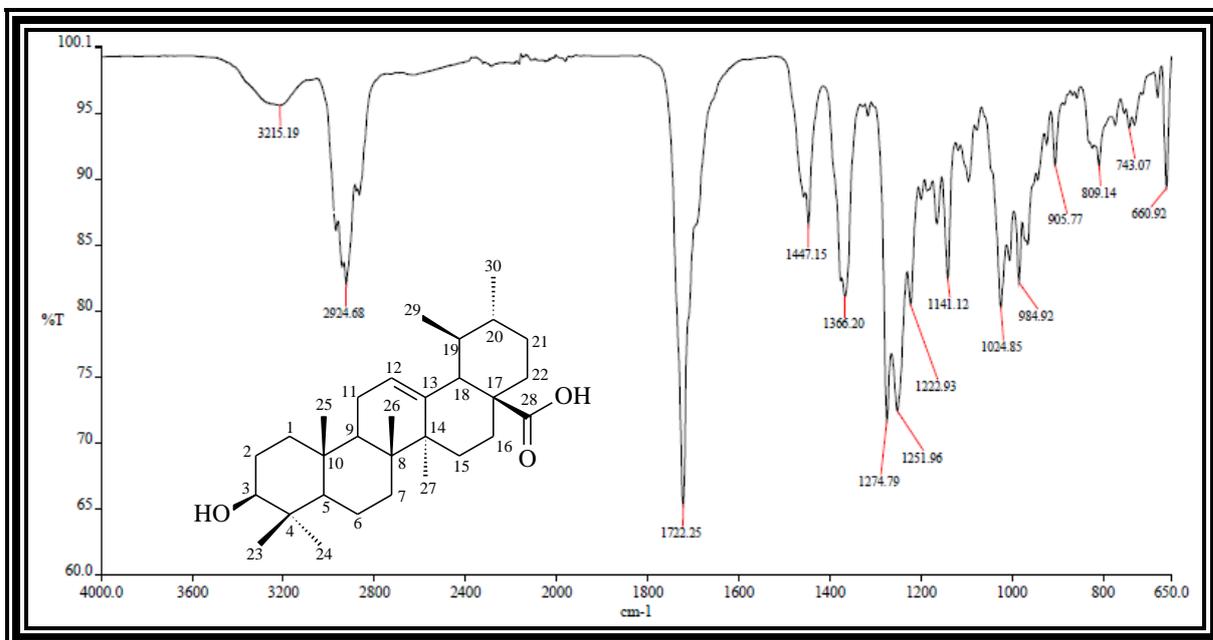


Figura 123 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de SA-5

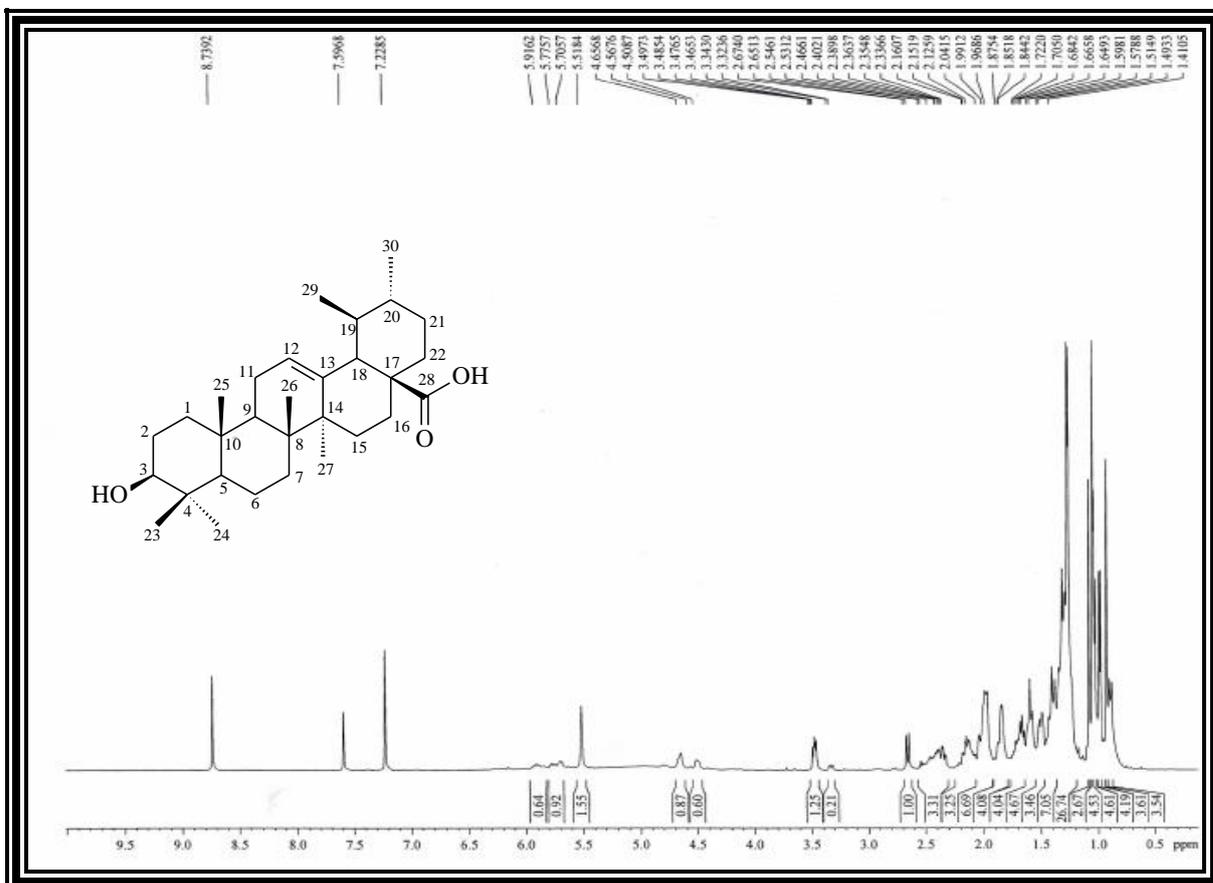


Figura 124 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de SA-5

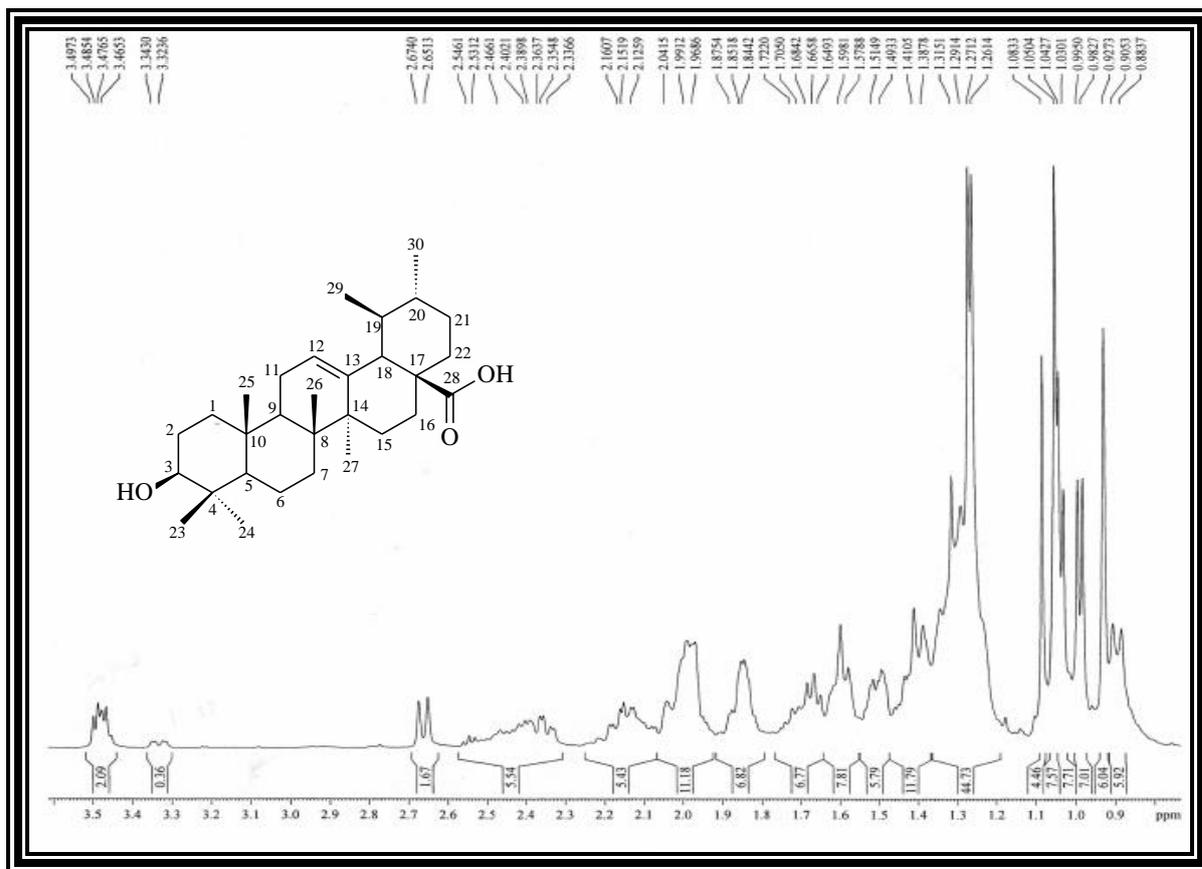


Figura 125 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de SA-5

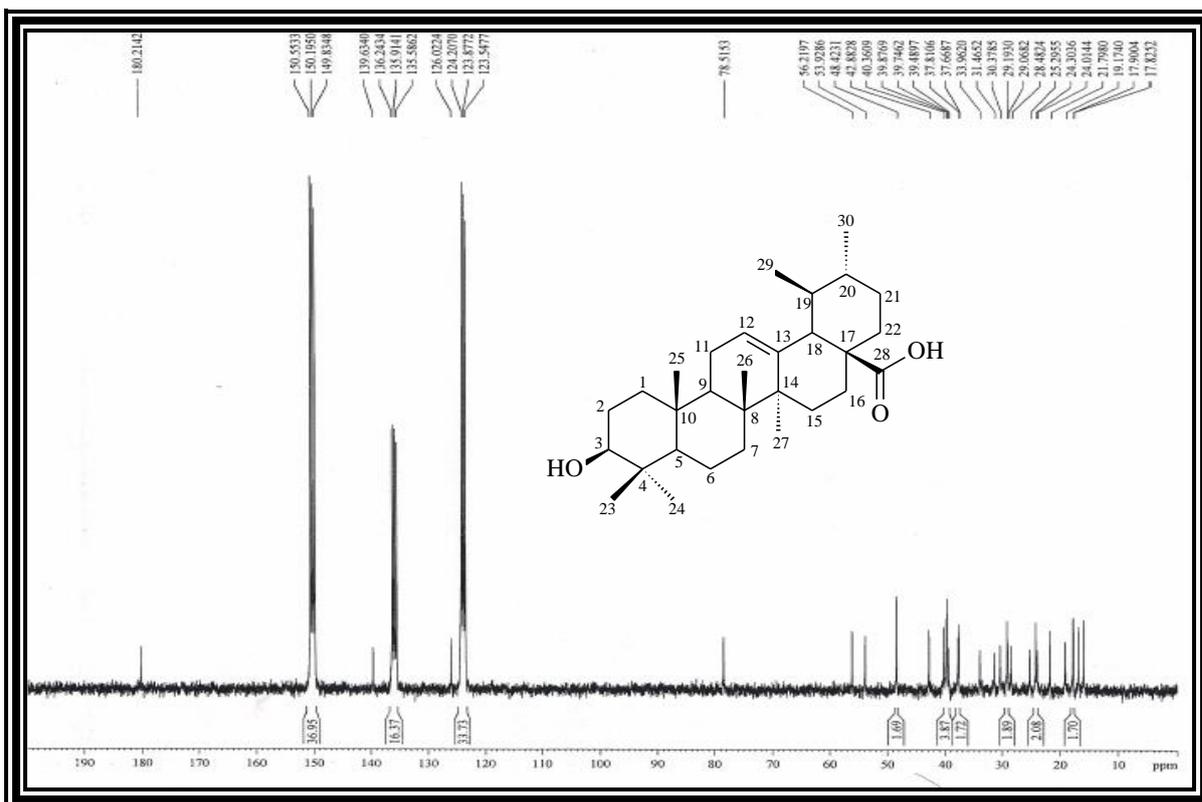


Figura 126 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (125 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de SA-5

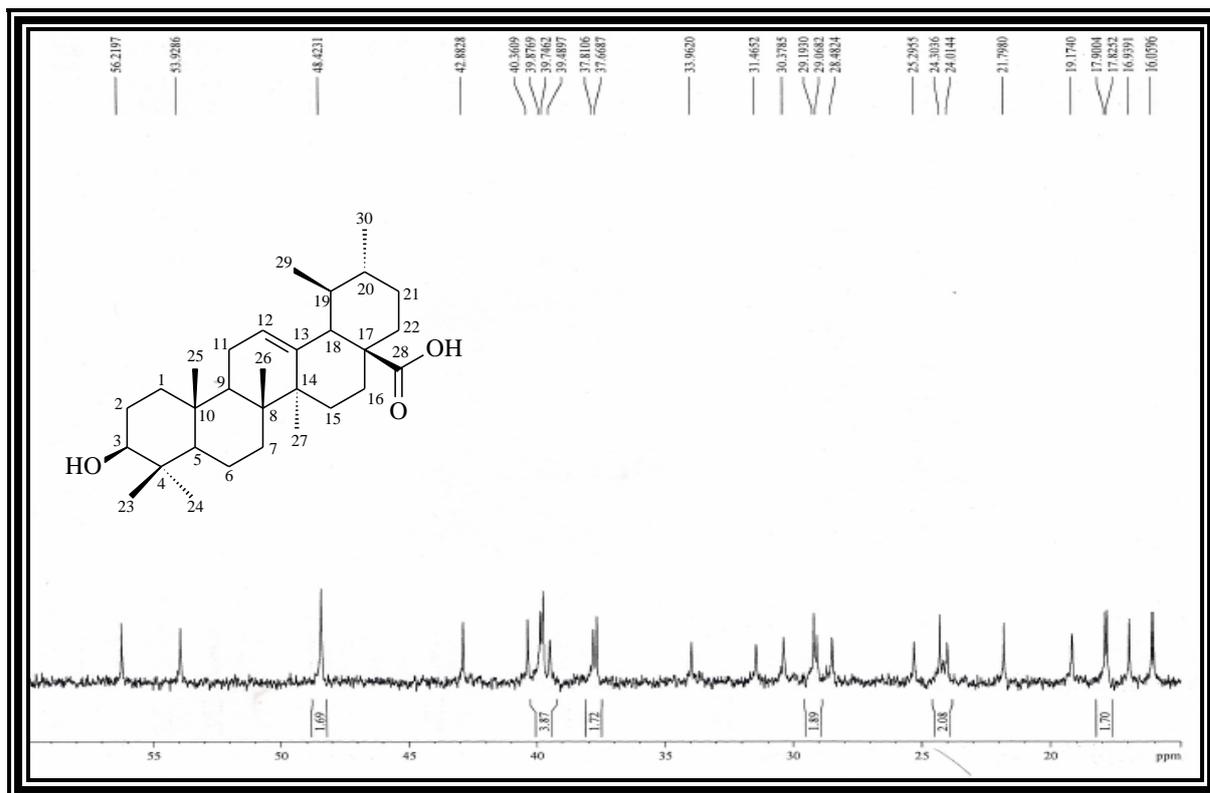


Figura 127 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de SA-5

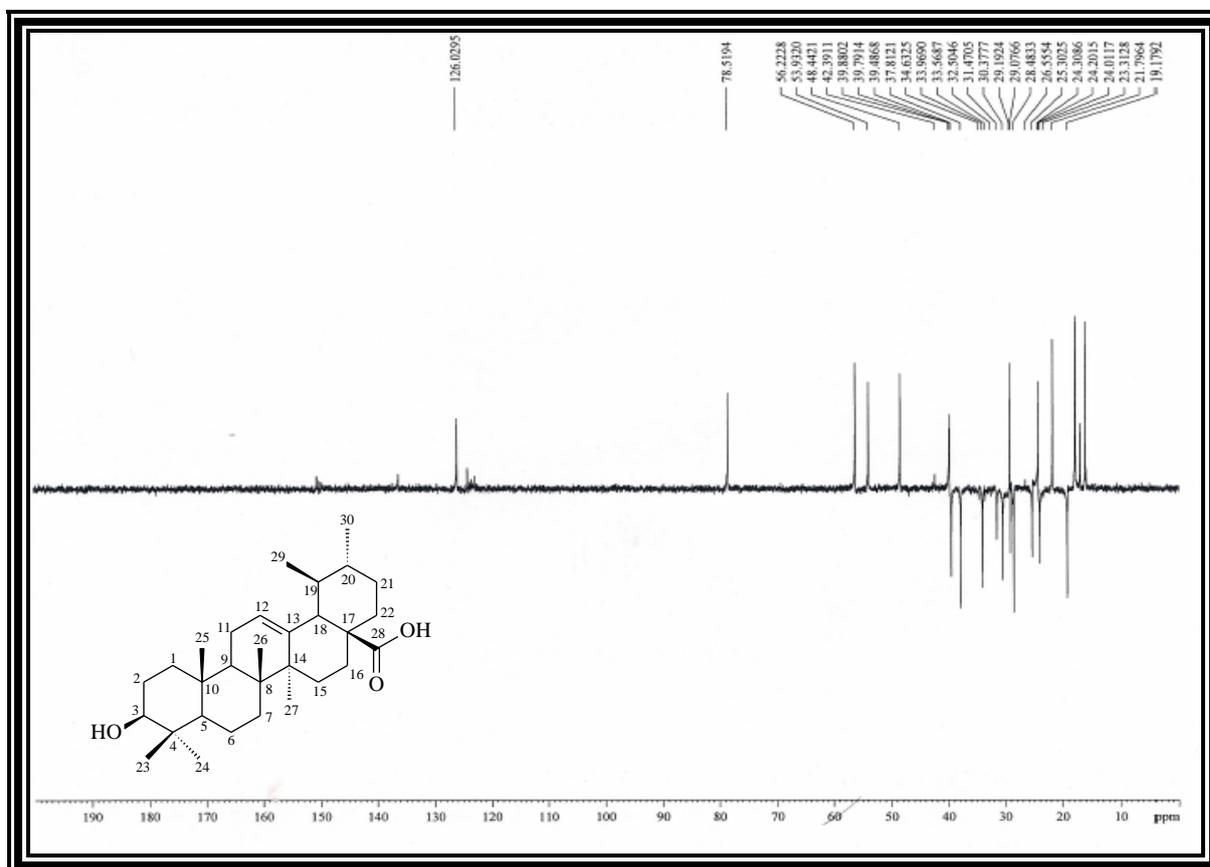
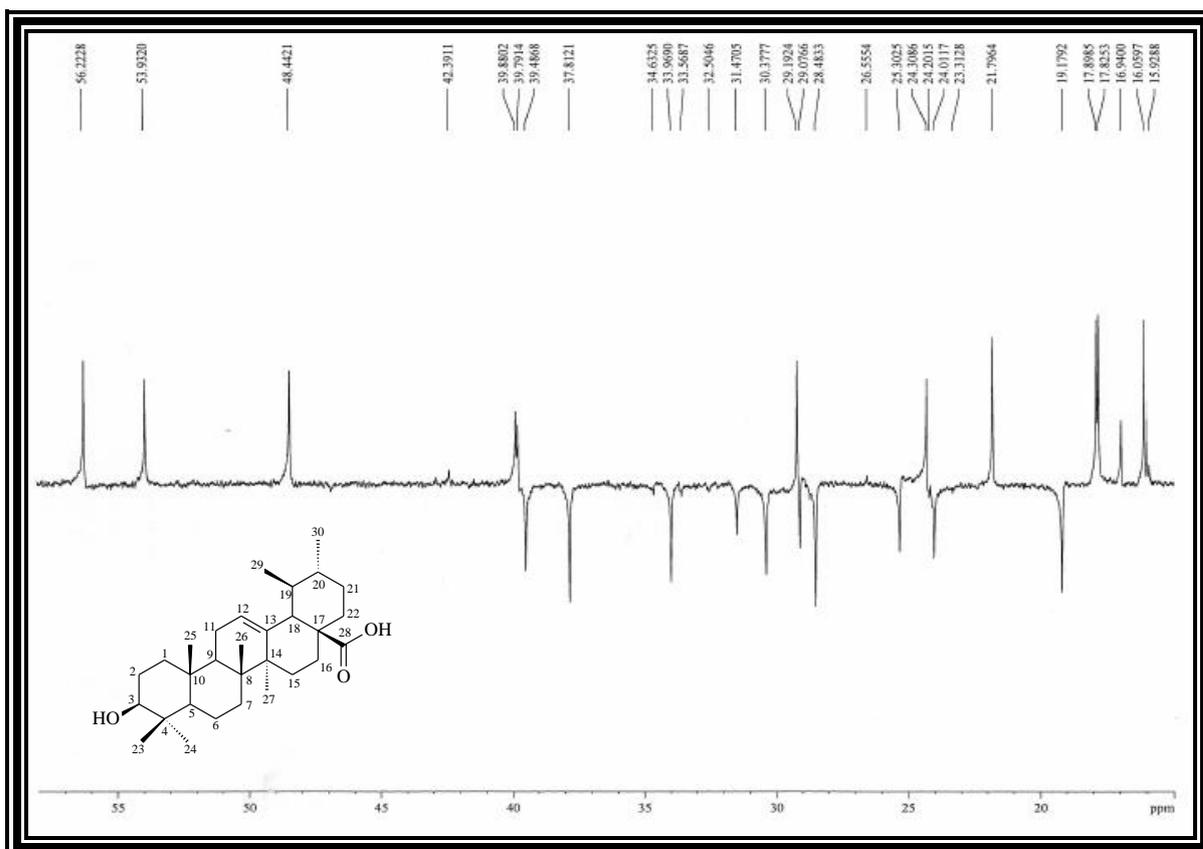


Figura 128 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135 $^{\circ}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) de **SA-5**

ANEXO 1A - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-5a

Figura 129 - Espectro na região do IV de SA-5a (KBr)

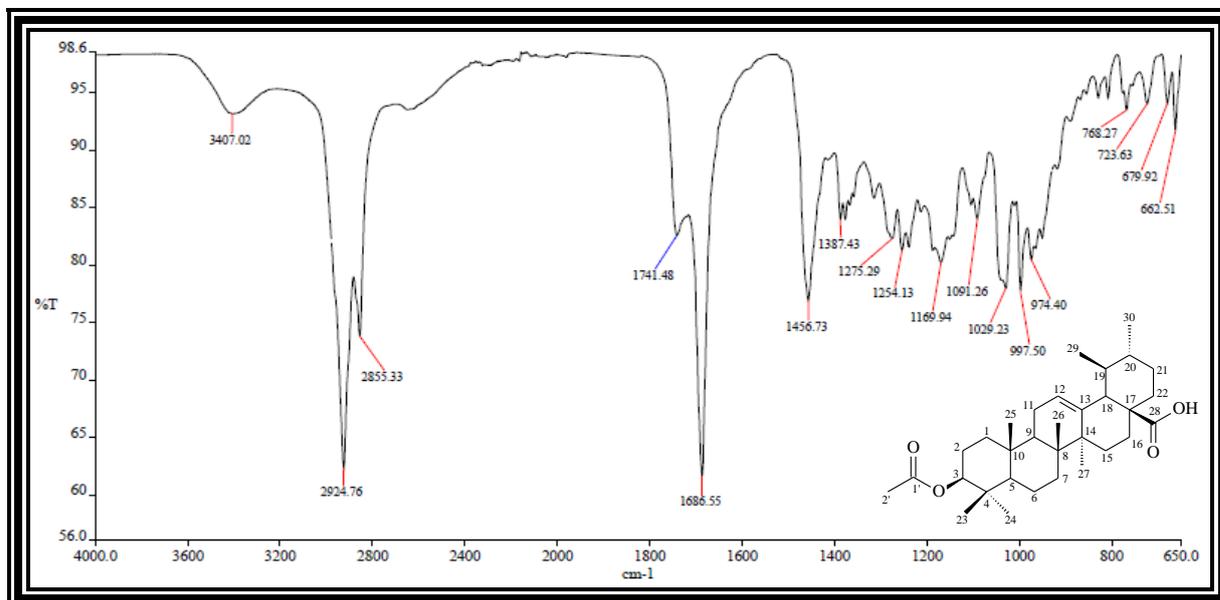
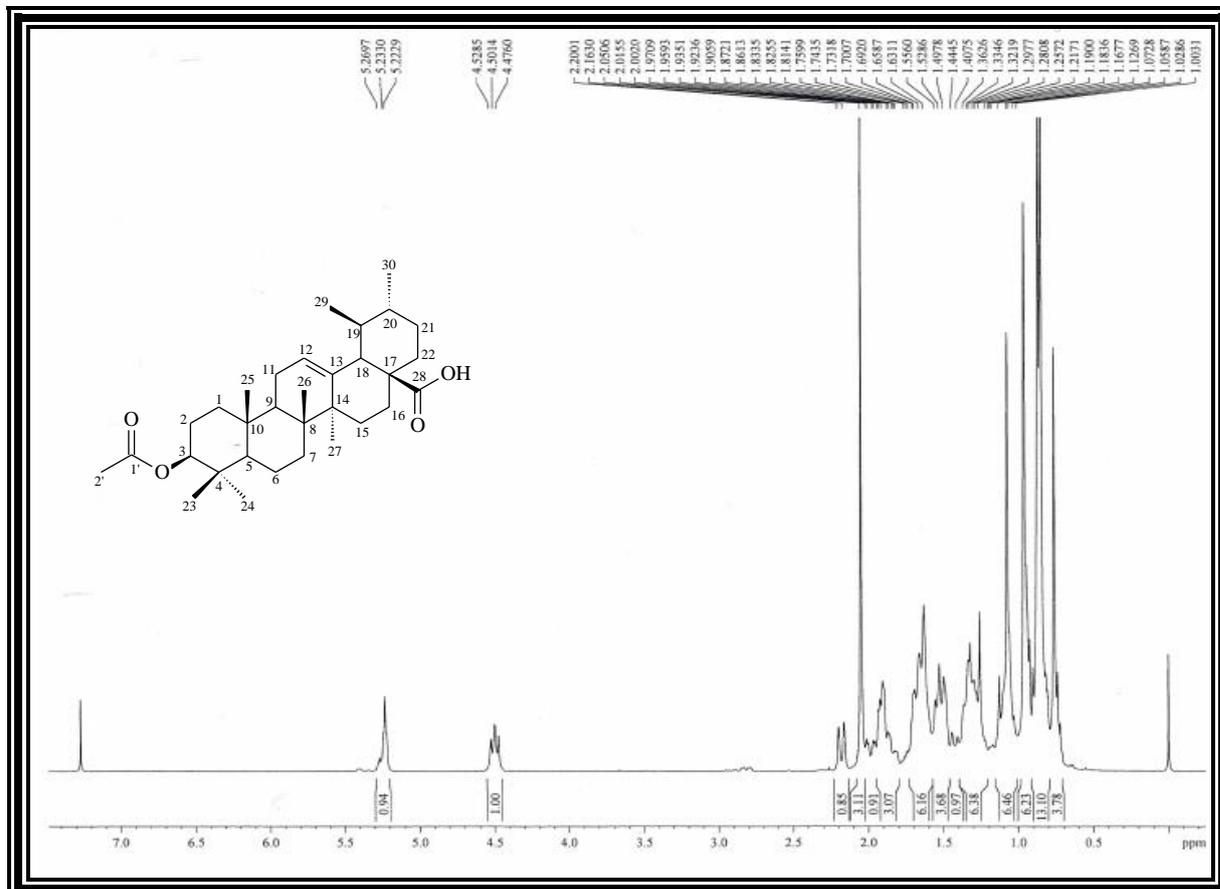
Figura 130 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de SA-5a

Figura 131 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-5a

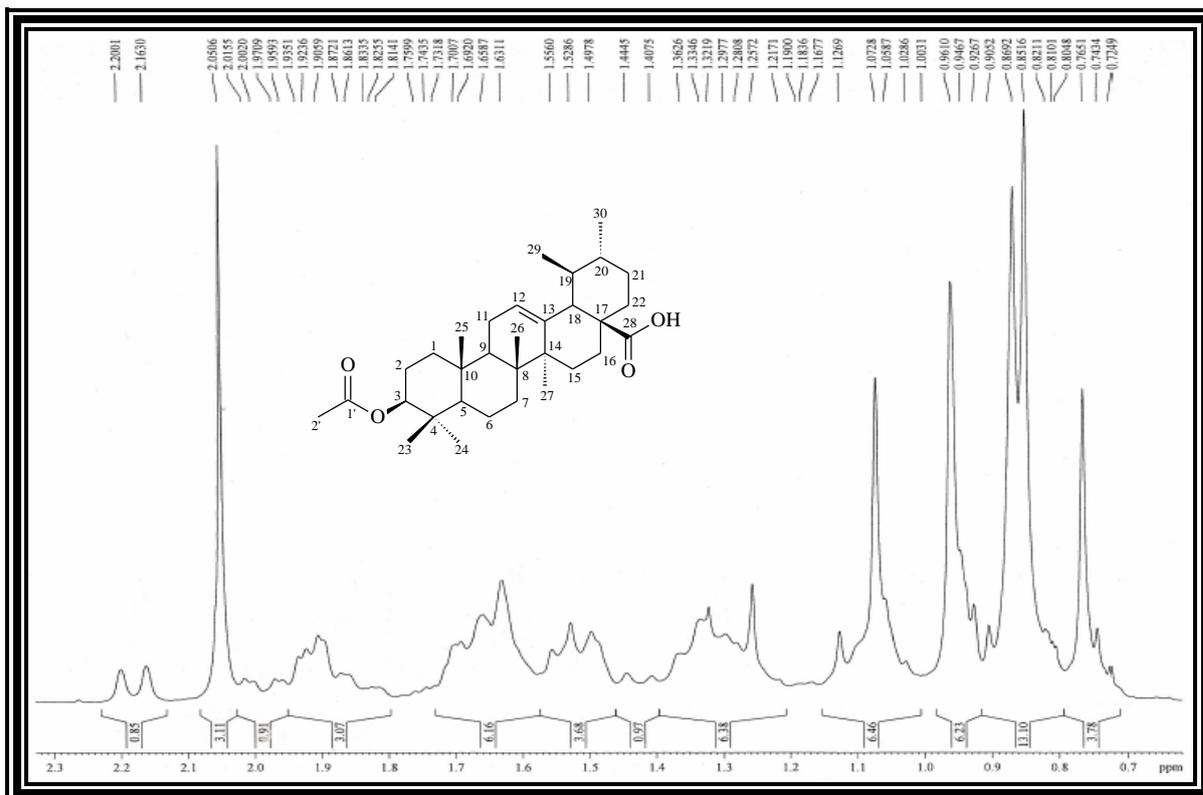


Figura 132 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5a

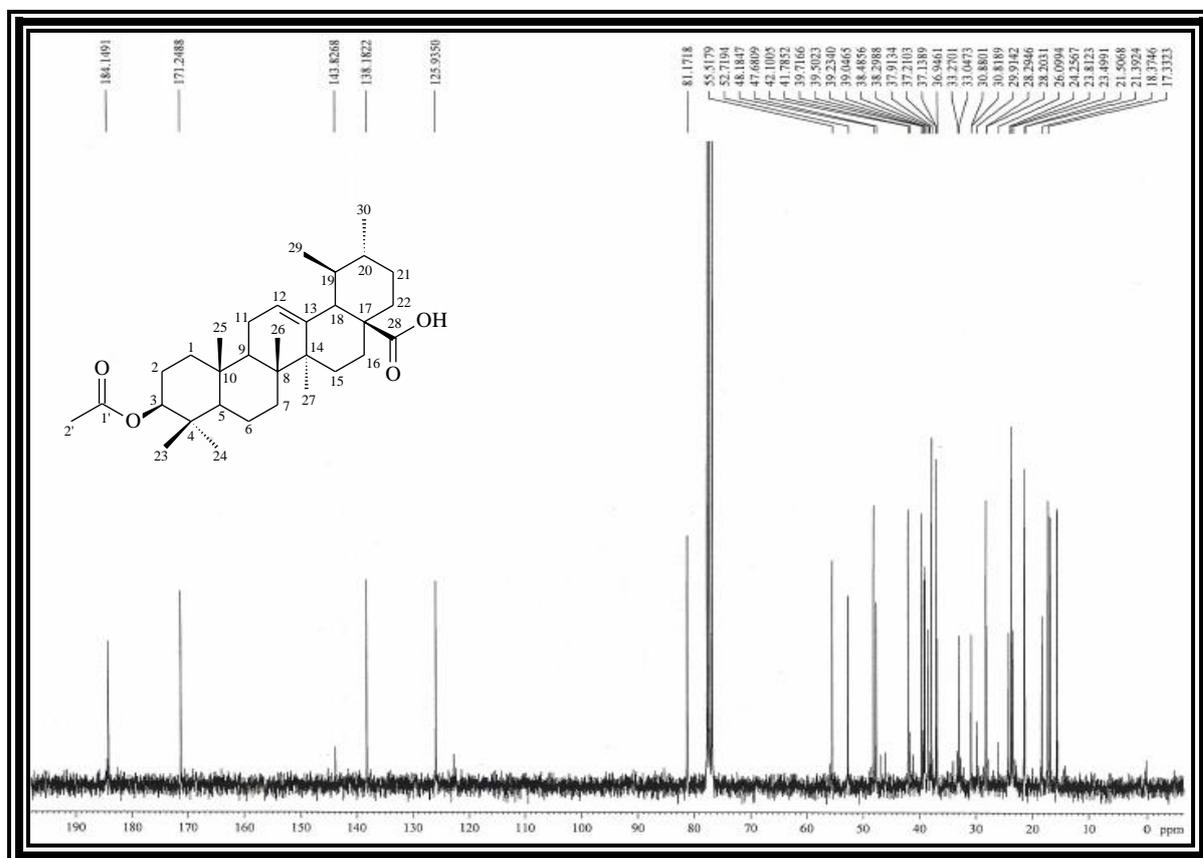


Figura 133- Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **SA-5a**

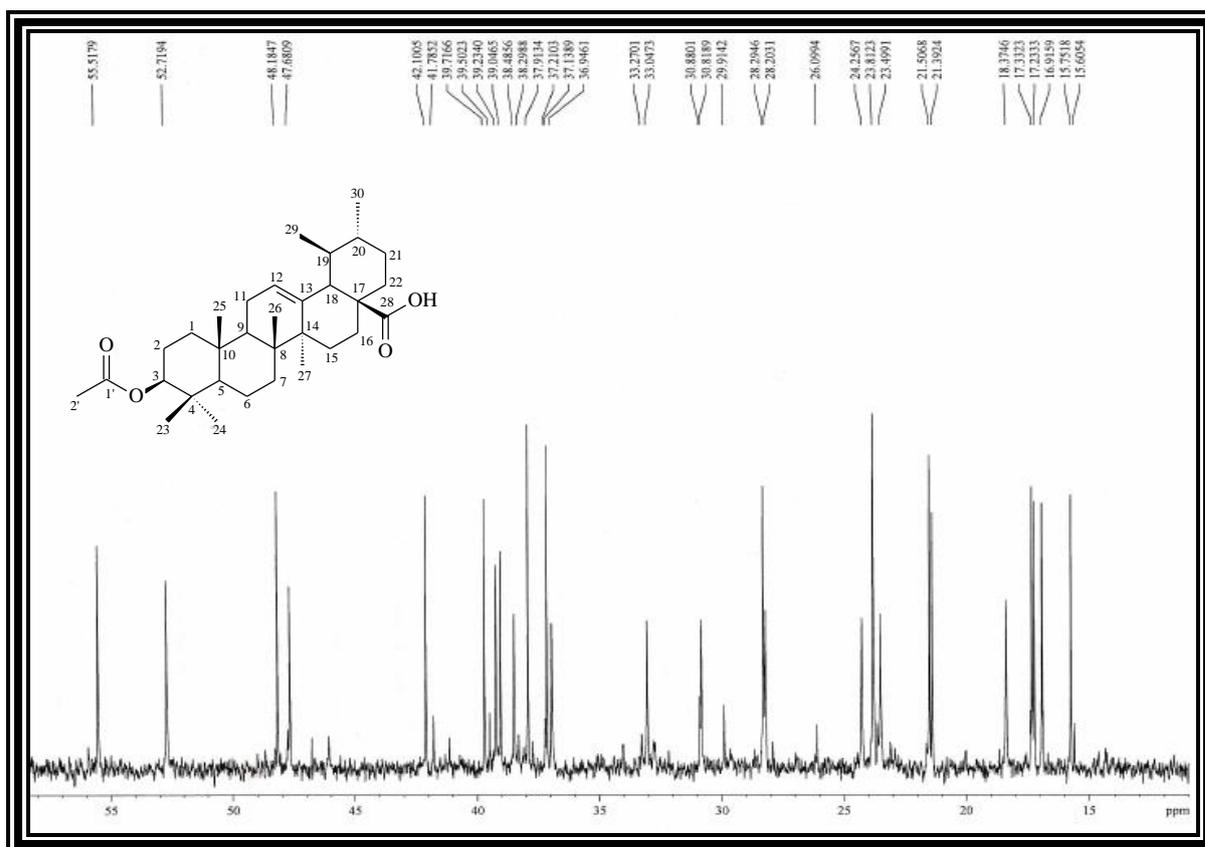


Figura 134 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **SA-5a**

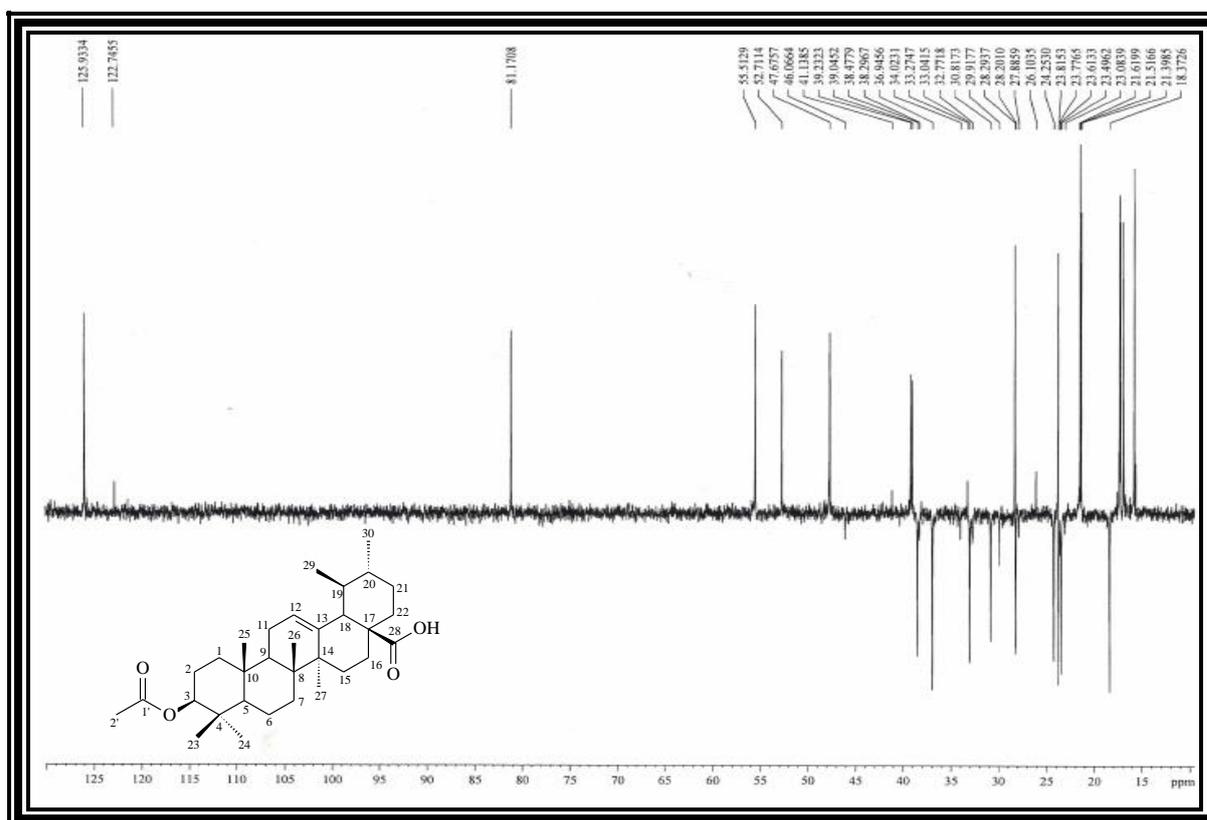


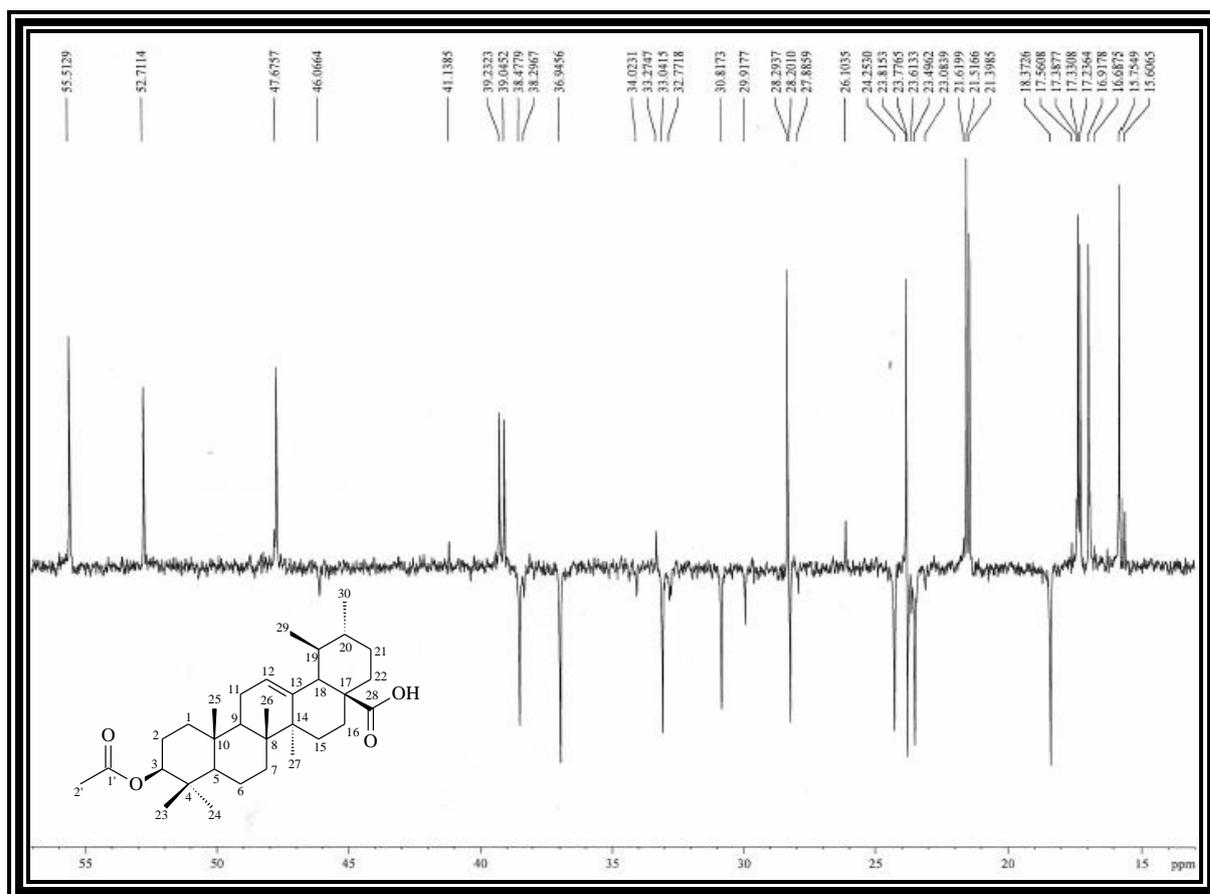
Figura 135 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **SA-5a**

Tabela 45 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **SA-5a** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}	* δ_{C}	* δ_{H}
C				
4	37,91	-	38,3	
8	39,71	-	40,3	
9	47,68	-	48,5	
10	37,13	-	37,9	
13	138,18	-	139,7	
14	42,10	-	42,9	
28	184,15	-	180,3	
1'	171,25	-	171,0	
CH				
3	81,17	4,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-3)	81,2	4,70 (dd, $J = 11,2$ e $4,8$ Hz, 1H, H-3)
5	55,51		56,0	
12	125,93	5,23 (m, 1H, H-12)	125,9	5,23 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H, H-12)
17	48,18		48,3	
18	52,71	2,16 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H, H-18)	54,0	2,64 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, H-18)
19	39,23		39,9	
20	39,04		39,8	
CH₂				
1	36,94		38,7	
2	24,25		24,3	
6	18,37		18,9	
7	33,24		33,8	
11	23,50		31,5	
15	28,20		28,6	
16	23,78		24,3	
21	30,81		29,1	
22	38,47		37,5	
CH₃				
23	28,29		25,3	0,92 (s, 3H, 23-Me)
24	17,23		17,9	0,89 (s, 3H, 24-Me)
25	15,60		16,0	1,03 (s, 3H, 25-Me)
26	16,91		17,4	0,82 (s, 3H, 26-Me)
27	23,80		24,0	1,24 (s, 3H, 27-Me)
29	17,33		17,8	0,98 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, 29-Me)
30	21,51		21,5	1,02 (m, 3H, 30-Me)
2'	21,39	2,05 (s, 3H, H-2')	21,8	2,01 (s, 3H, H-2')

* (LEE *et al.*, 2017)

ANEXO 1B - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-5b

Figura 136 - Espectro na região do IV de SA-5b

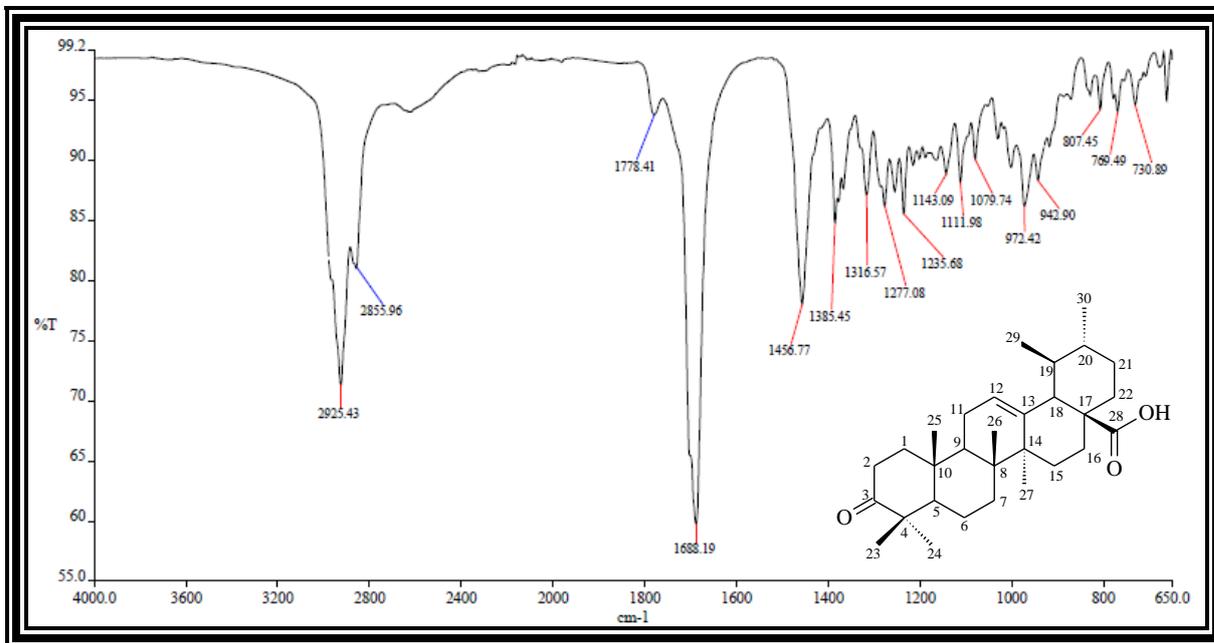
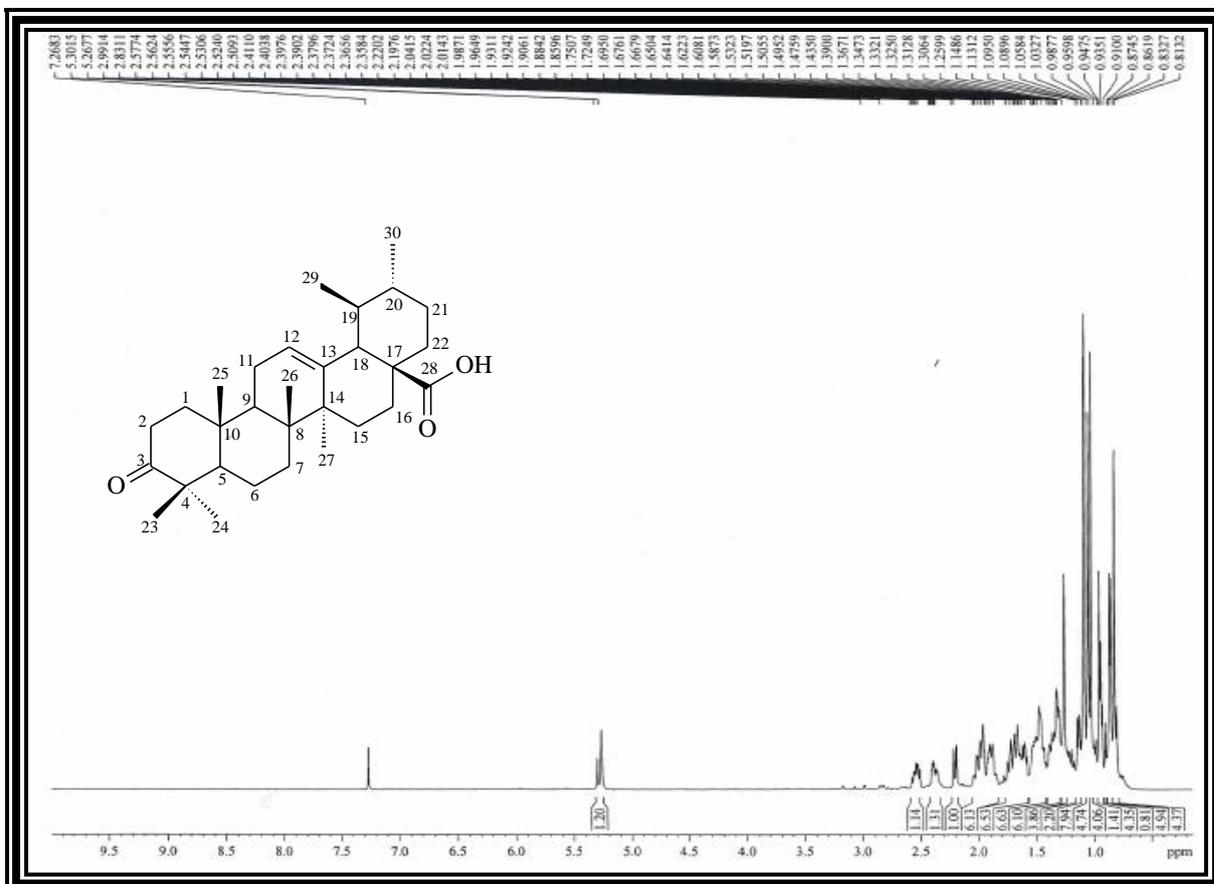
Figura 137 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de SA-5b

Figura 138 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (125 MHz, CDCl_3) de **SA-5b**

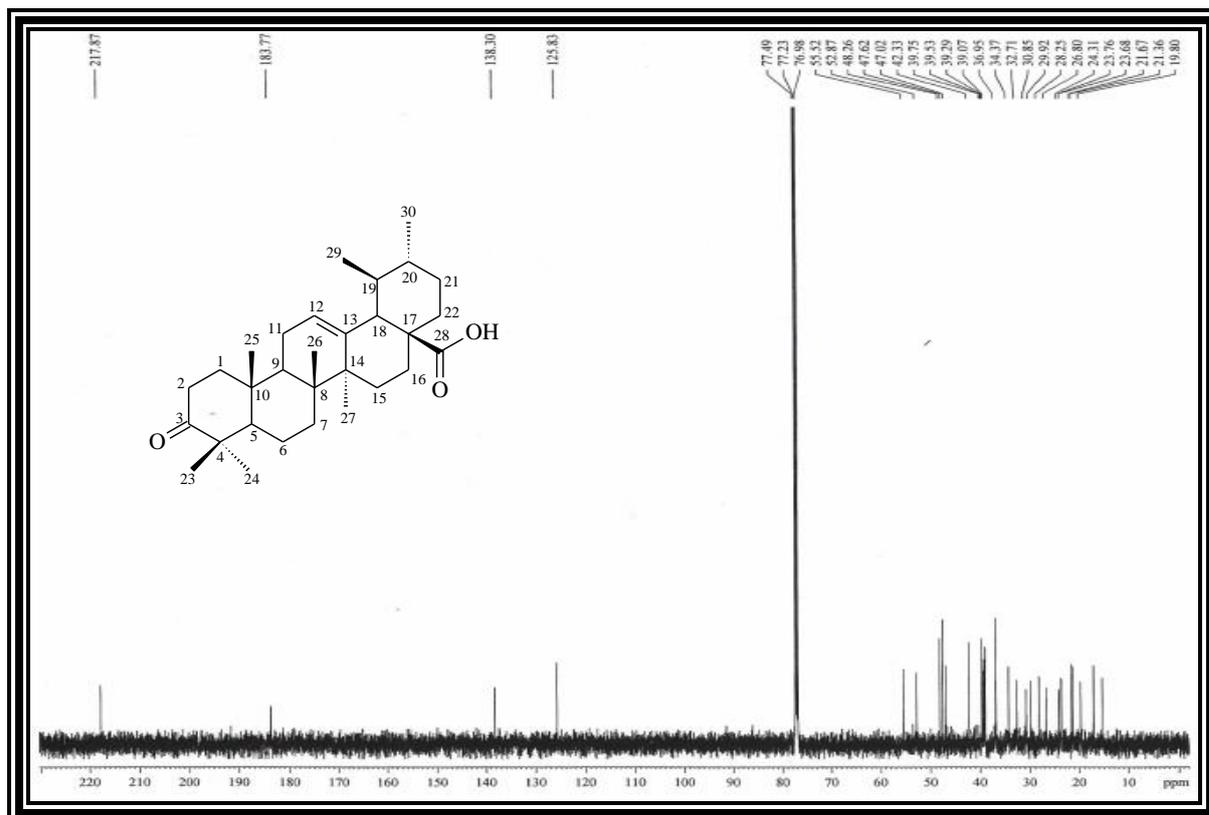


Figura 139 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (125 MHz, CDCl_3) de **SA-5b**

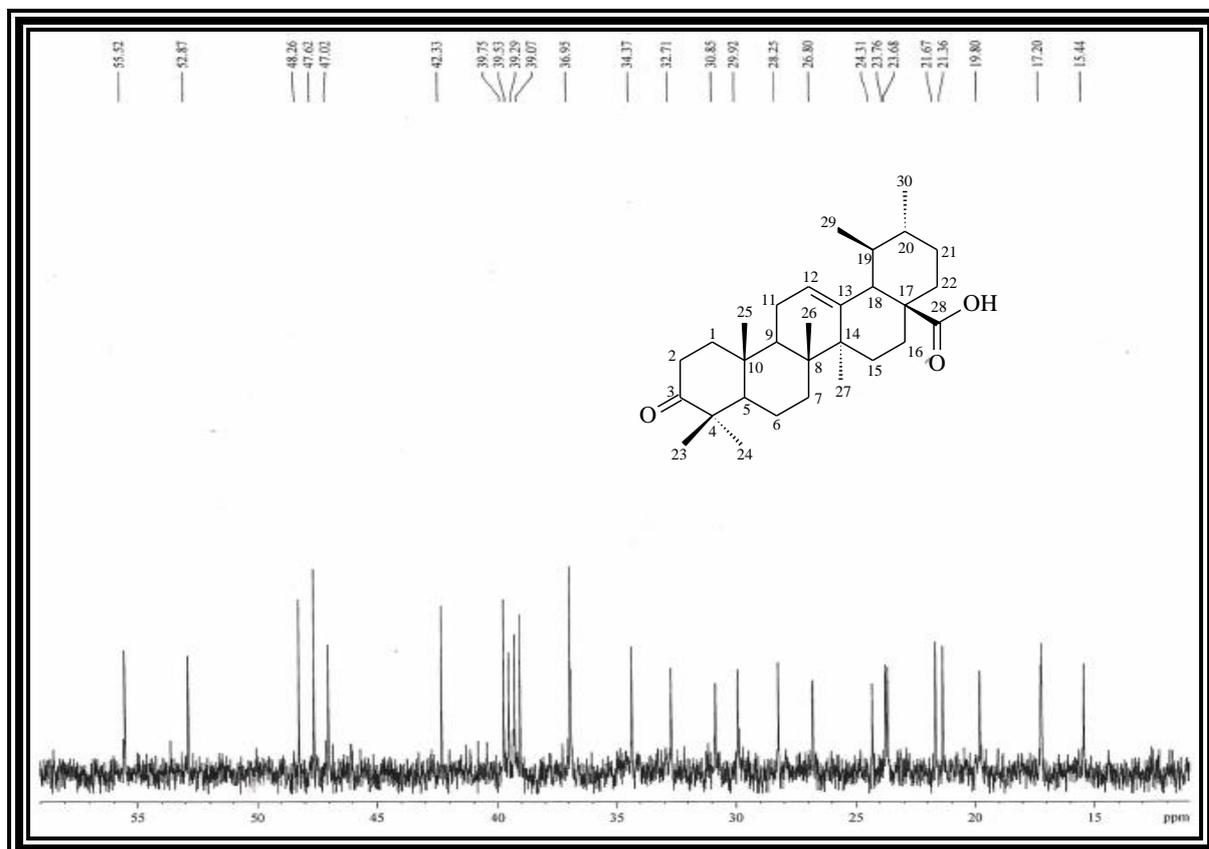


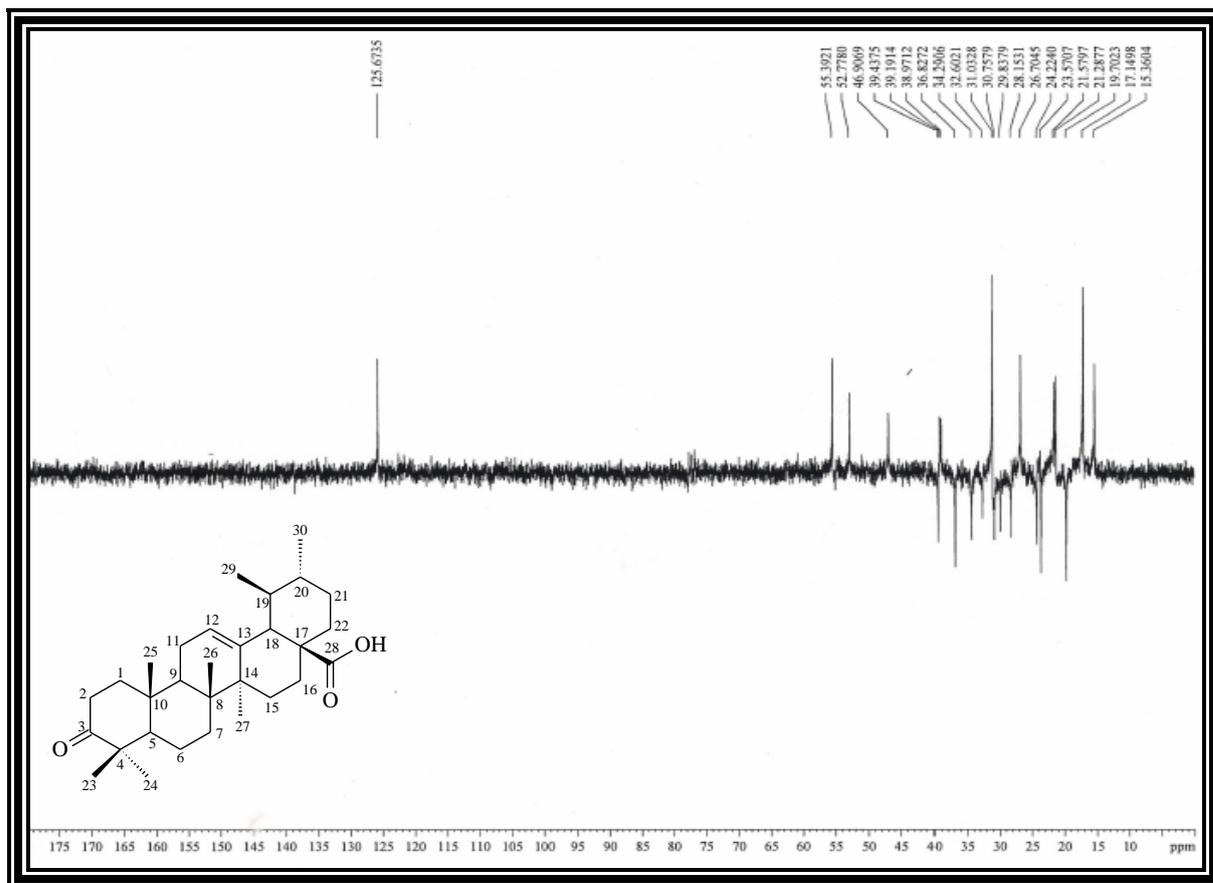
Figura 140 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **SA-5b**

Tabela 46 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **SA-5b** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}	$^*\delta_{\text{C}}$	$^*\delta_{\text{H}}$
C				
3	217,87	-	217,7	-
4	39,75	-	39,4	-
8	42,33	-	40,6	-
9	47,02	-	47,8	-
10	39,53	-	37,1	-
13	138,30	-	138,5	-
14	47,02	-	42,7	-
28	183,77	-	184,1	-
CH				
5	55,52		55,6	
12	125,83		125,9	5,31 (m, 1H, H-12)
17	48,26		48,4	
18	52,87	2,19 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H, H-18)	52,9	2,24 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, H-18)
19	39,29		39,7	
20	39,07		39,8	
CH₂				
1	39,53		39,2	
2	23,76		19,9	
6	19,80		19,6	
7	34,38		33,7	
11	24,30		23,8	
15	29,92		26,9	
16	28,24		24,5	
21	32,70		31,0	
22	36,53		37,1	
CH₃				
23	32,71	1,26 (s, 3H, 23-Me)	28,4	1,13 (s, 3H, 23-Me)
24	21,67	1,03 (s, 3H, 24-Me)	21,8	1,11 (s, 3H, 24-Me)
25	15,44	0,83 (s, 3H, 25-Me)	15,6	0,87 (s, 3H, 25-Me)
26	15,44	1,05 (s, 3H, 26-Me)	15,9	1,07 (s, 3H, 26-Me)
27	26,80	1,25 (s, 3H, 27-Me)	23,8	1,13 (s, 3H, 27-Me)
29	17,20		17,3	0,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, 29-Me)
30	21,36	0,86 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, 30-Me)	21,6	0,91 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, 30-Me)

*(GNOATTO *et al.*, 2008)

ANEXO 1C - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-5c

Figura 141 - Espectro na região do IV de SA-5c

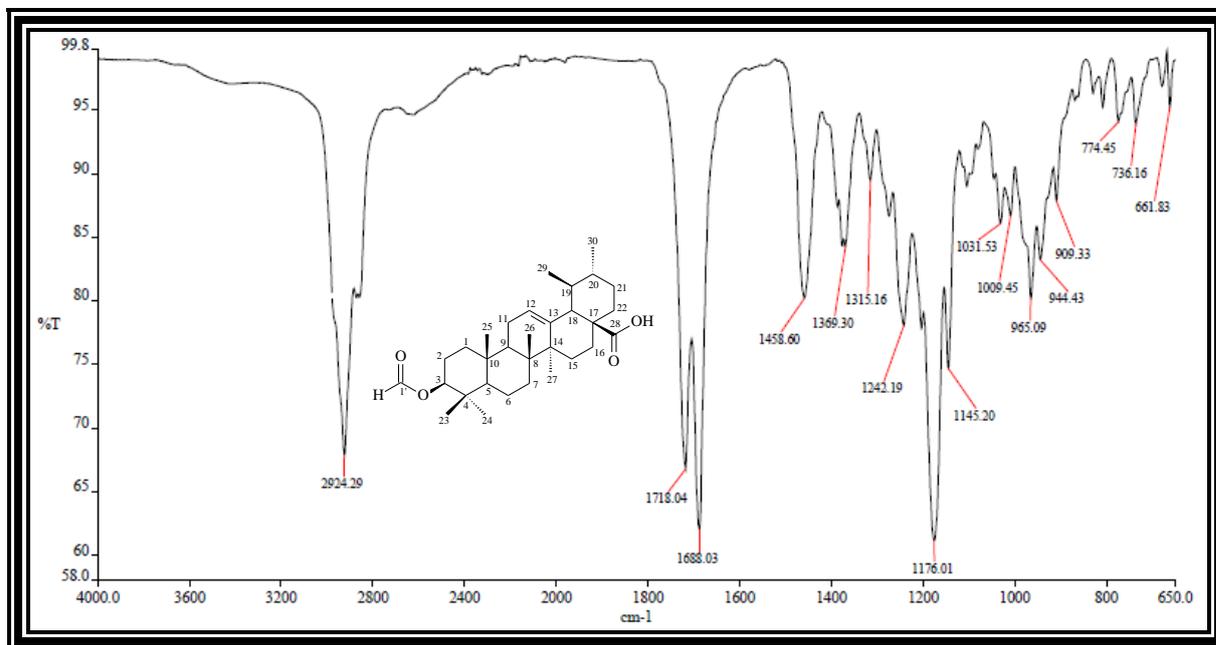
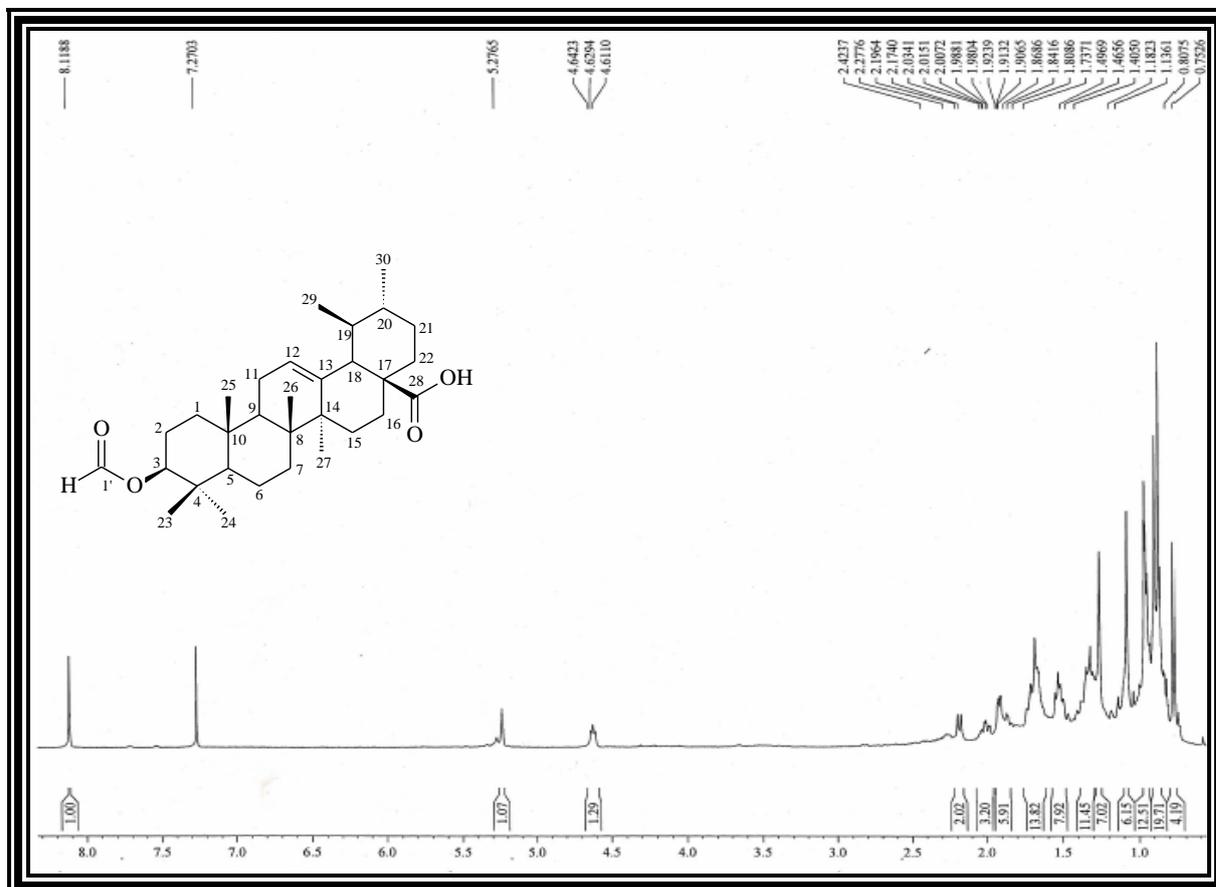
Figura 142 - Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) de SA-5c

Figura 143 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (125 MHz, CDCl_3) de SA-5c

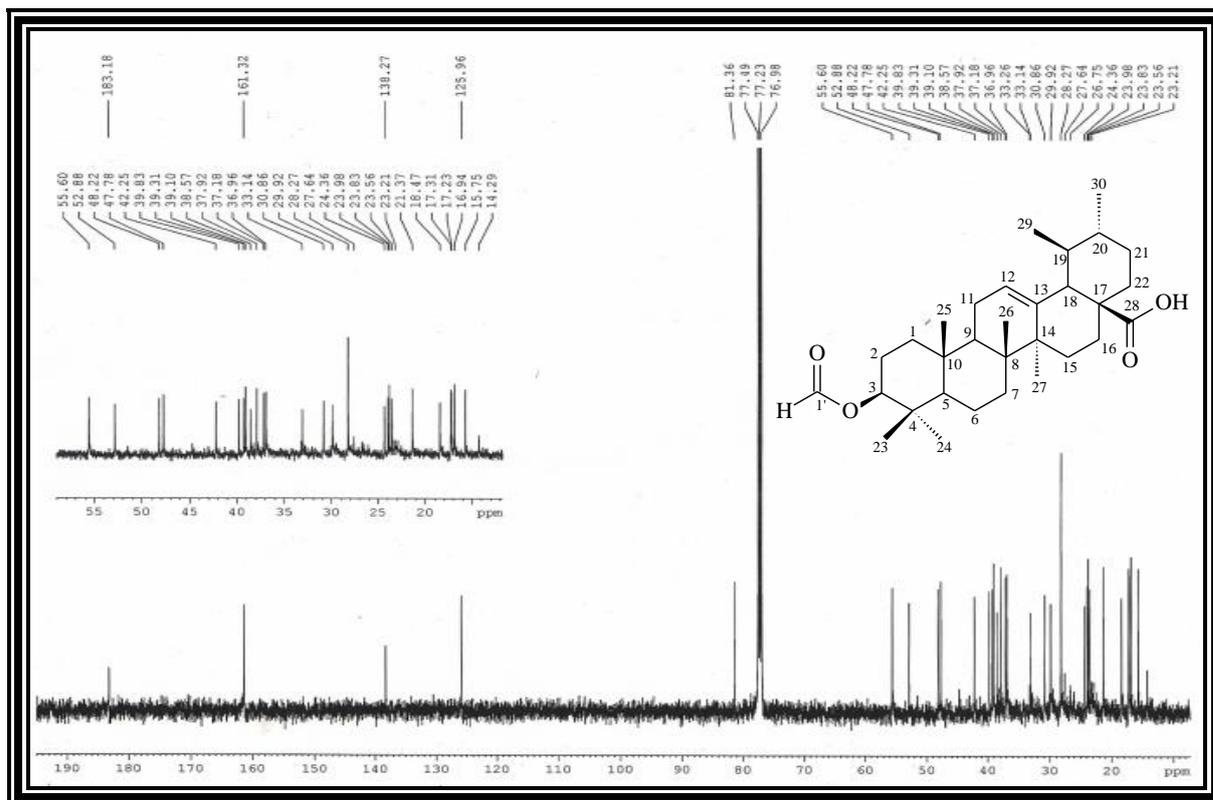


Figura 144 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5c

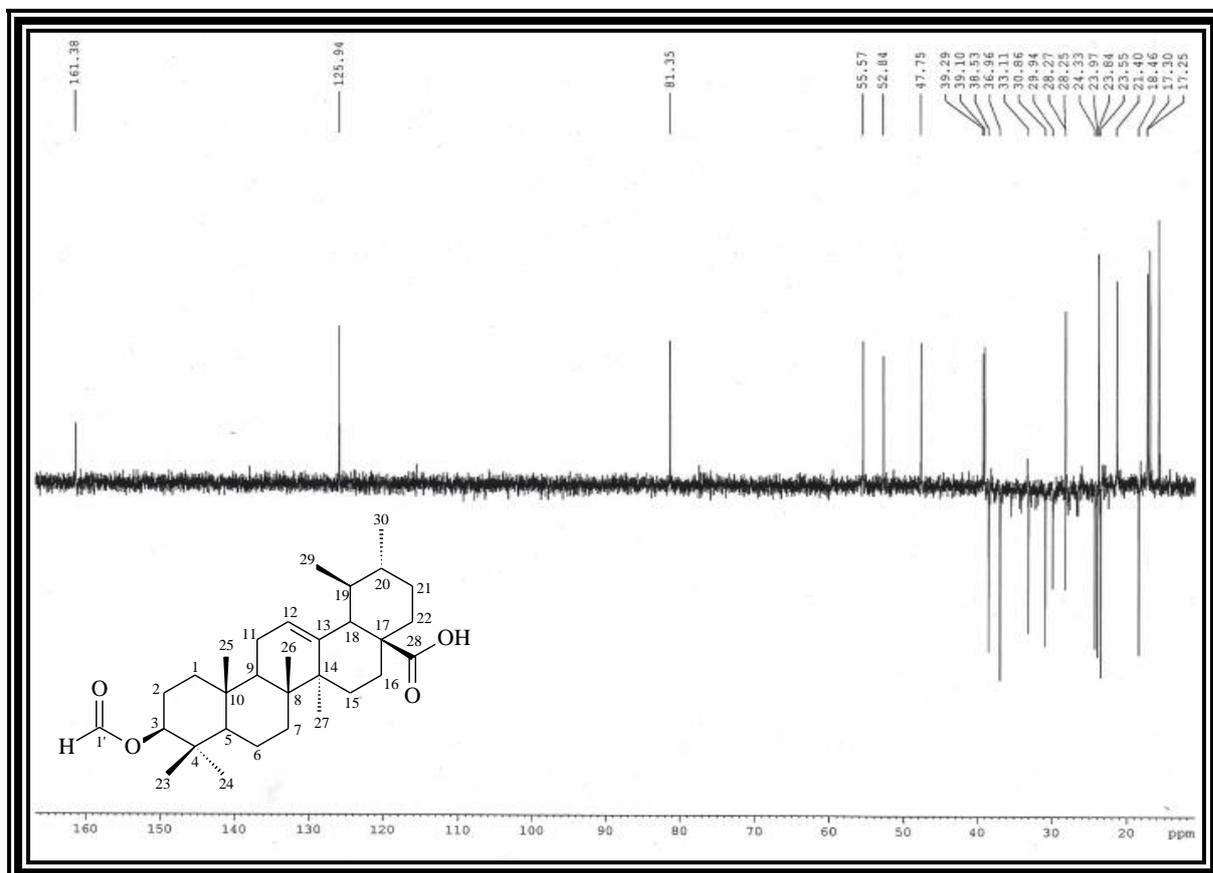


Tabela 47 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **SA-5c** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}	$^*\delta_{\text{C}}$	$^*\delta_{\text{H}}$
C				
4	37,92	-	37,52	-
8	39,83	-	39,38	-
9	47,48	-	47,34	-
10	37,18	-	36,70	-
13	138,27	-	137,87	-
14	42,25	-	41,77	-
28	183,18	-	183,75	-
CH				
3	81,36	4,62 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H, H-3)	80,95	4,60 (dd, $J = 10,0$ e $5,8$ Hz, 1H, H-3)
5	55,60		55,17	
12	125,96	5,27 (m, 1H, H-12)	125,54	5,21 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H, H-12)
17	48,22		47,84	
18	52,88	2,17 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, H-18)	52,38	2,16 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, H-18)
19	39,10		38,89	
20	39,31		38,70	
1'	161,32	8,12 (s, 1H, H-1')	161,02	8,09 (s, 1H, H-1')
CH₂				
1	38,57		38,11	
2	23,56		23,57	
6	18,47		18,05	
7	33,14		32,70	
11	23,98		23,15	1,90 (dd, $J = 8,5$ e $3,5$ Hz, 2H, H-11)
15	29,92		27,86	
16	24,36		23,90	
21	30,86		30,47	
22	36,96		36,60	
CH₃				
23	28,27		27,88	0,87 (s, 3H, 23-Me)
24	17,23		16,57	0,85 (s, 3H, 24-Me)
25	15,75		15,39	0,95 (s, 3H, 25-Me)
26	16,94		16,89	0,75 (s, 3H, 26-Me)
27	23,83		23,48	1,06 (s, 3H, 27-Me)
29	17,31		16,97	0,84 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, 29-Me)
30	21,37		21,05	0,93 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H, 30-Me)

* (TRACHEV *et al.*, 1994)

ANEXO 1D - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-5d

Figura 145 - Espectro na região do IV de SA-5d

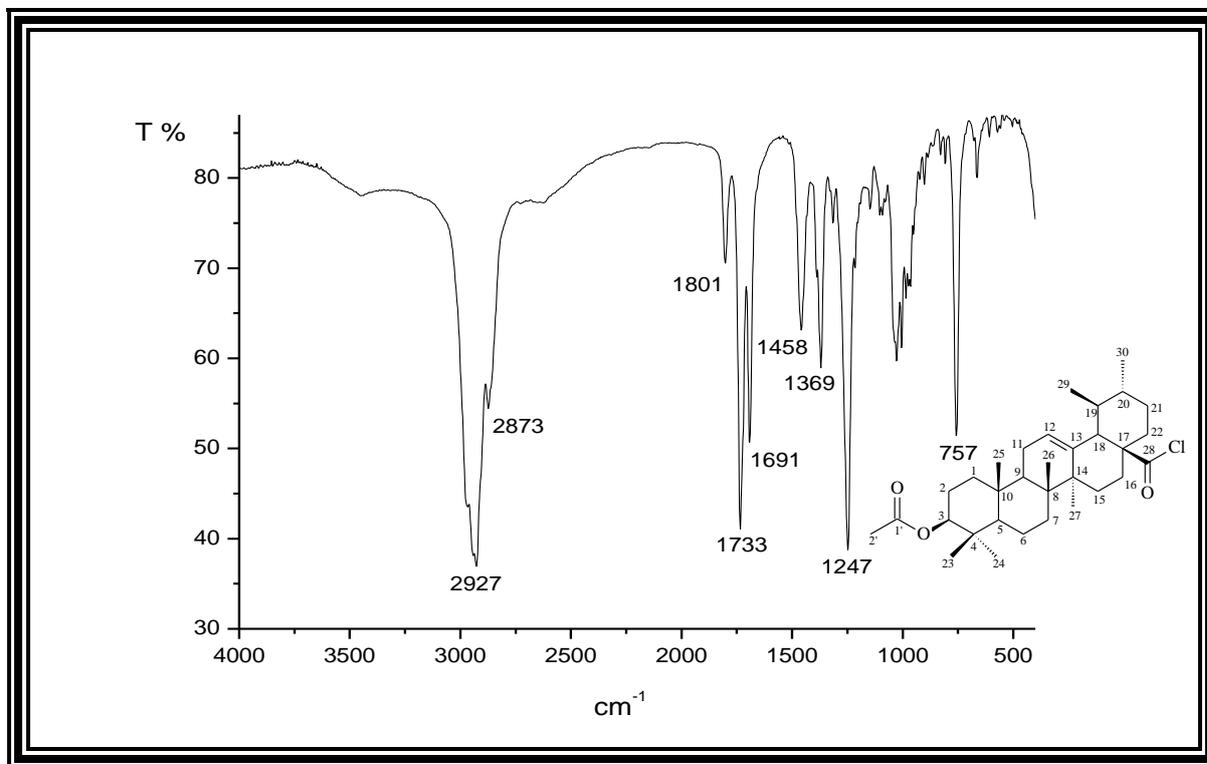
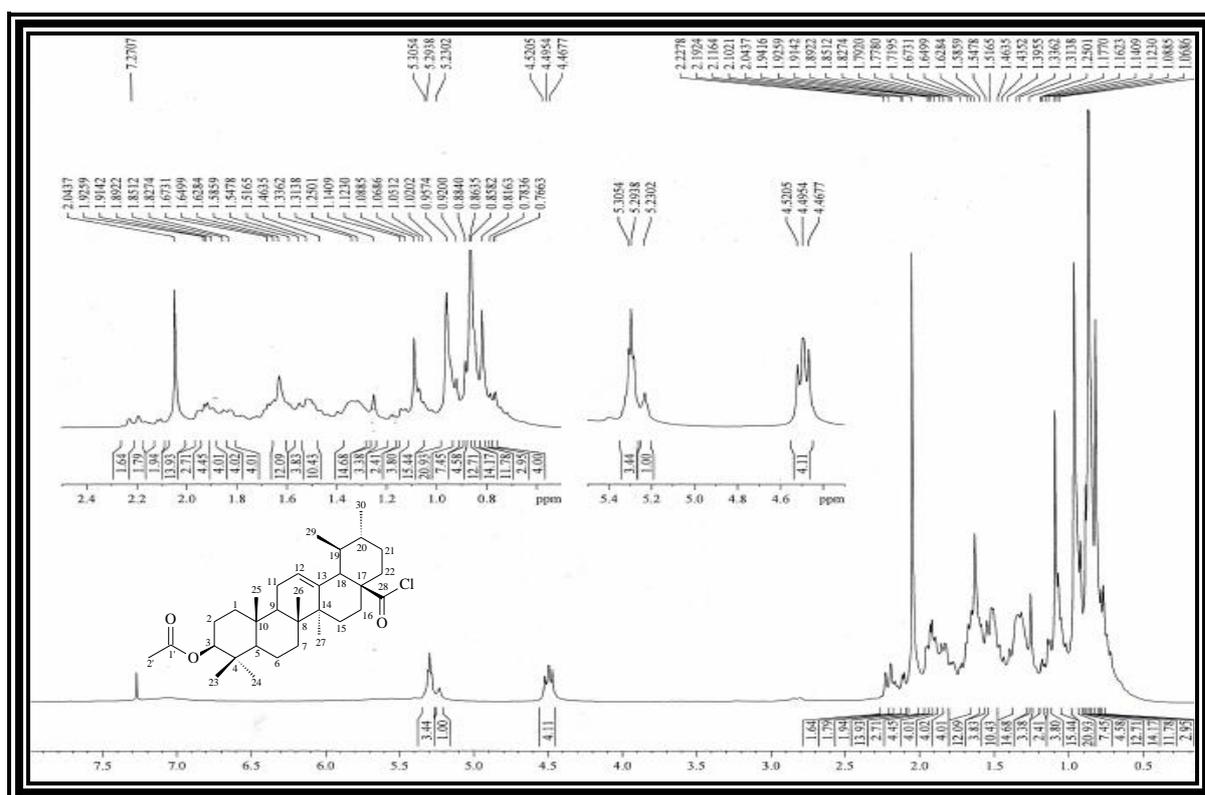
Figura 146 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-5d

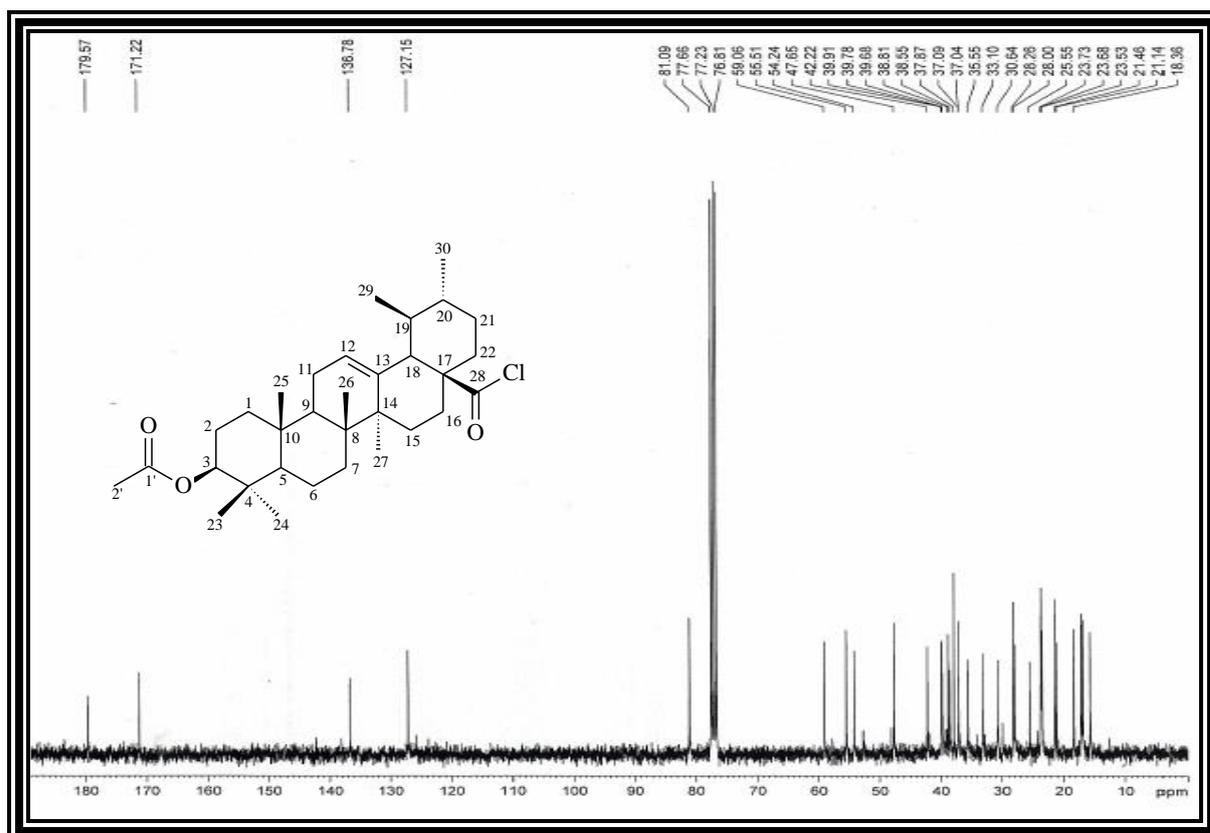
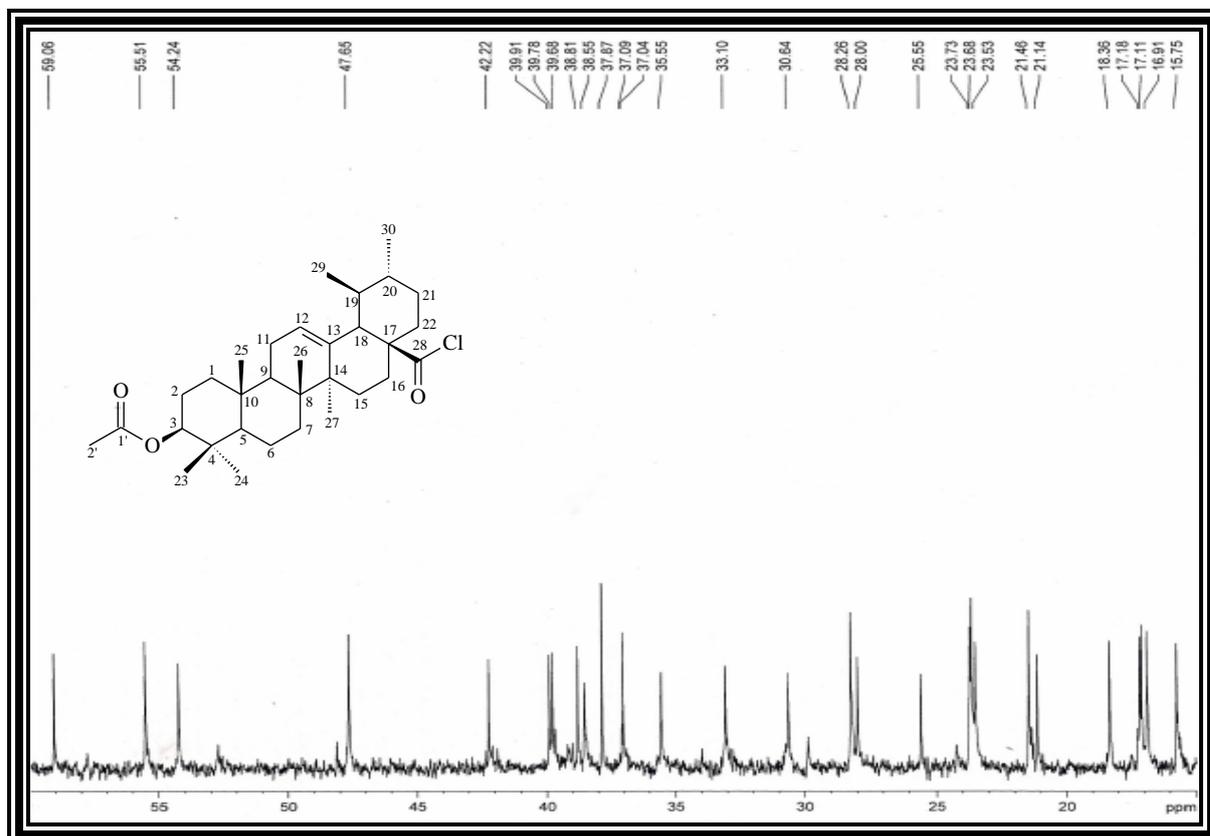
Figura 147 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **SA-5d****Figura 148** - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **SA-5d**

Figura 149 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5d

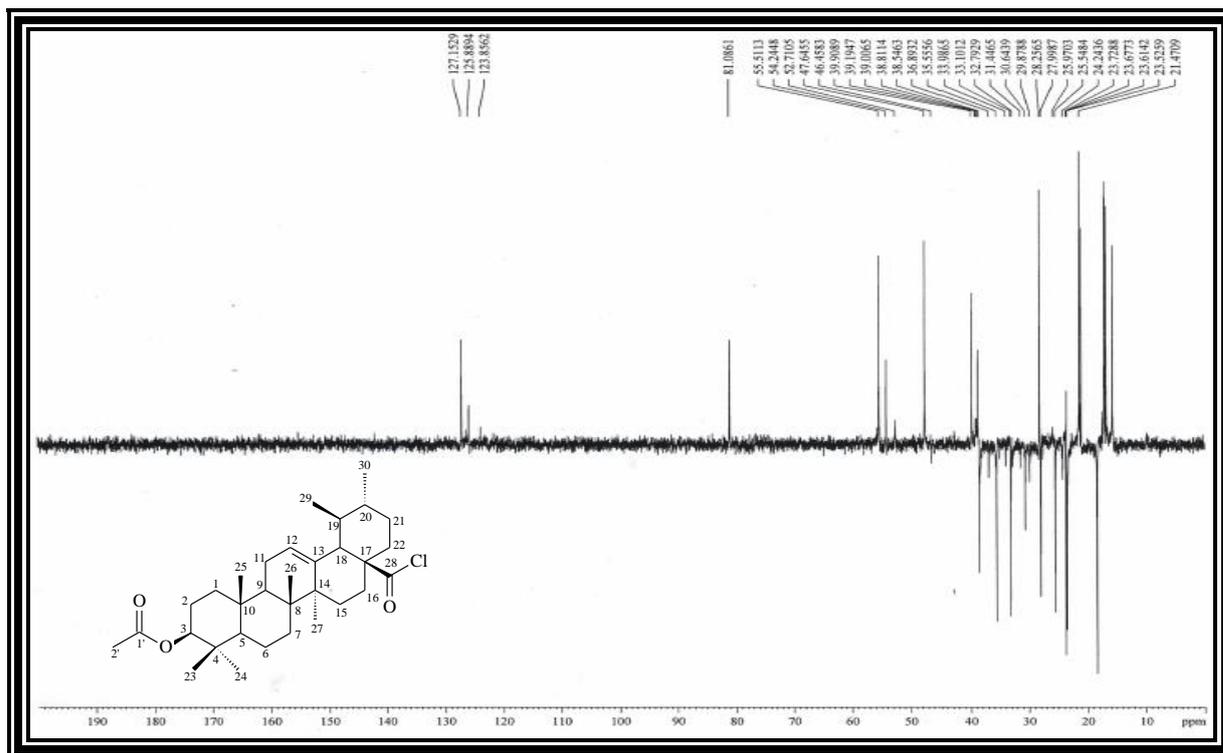


Figura 150 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5d

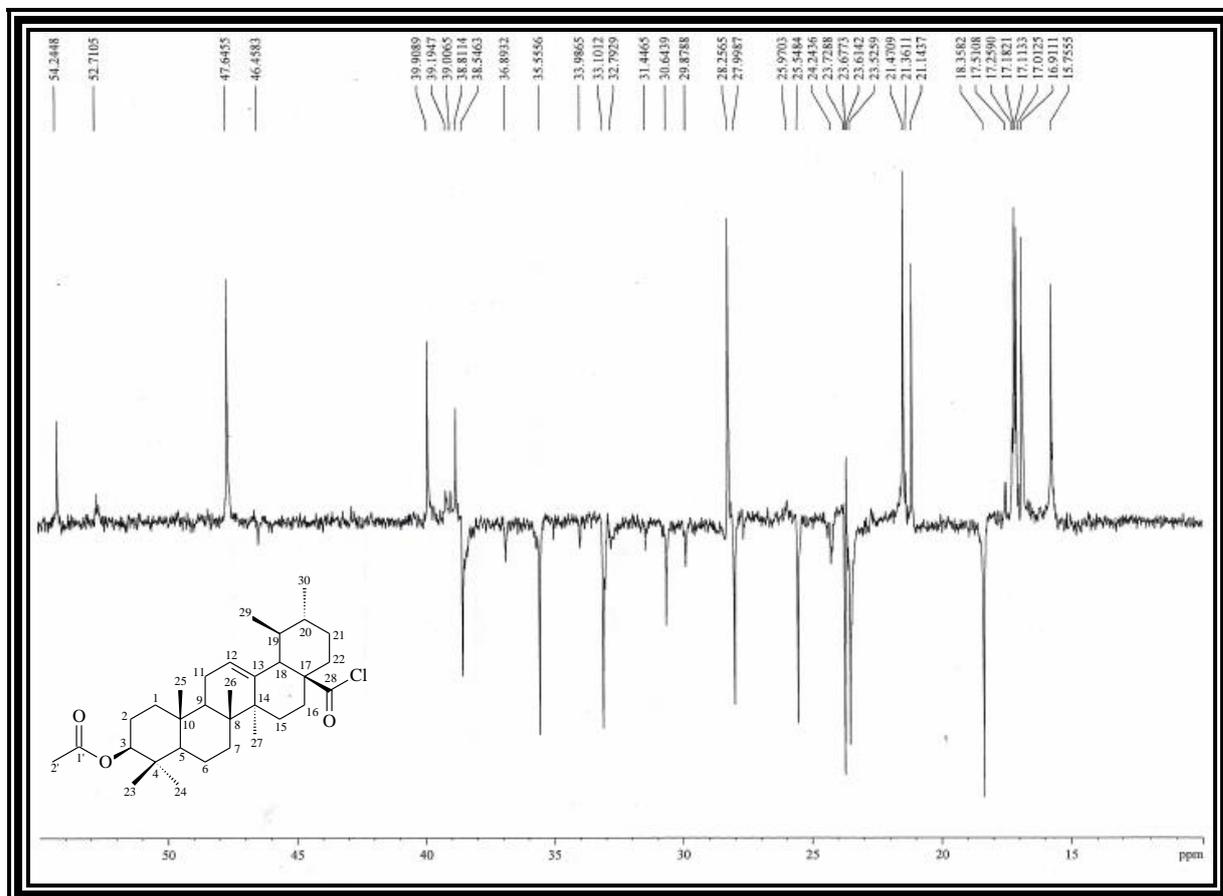


Tabela 48 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **SA-5d** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
4	37,87	-
8	39,78	-
9	47,64	-
10	37,09	-
13	136,78	-
14	42,22	-
28	179,57	-
1'	171,22	-
CH		
3	81,08	4,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-3)
5	55,51	
12	127,15	5,30 (m, 1H, H-12)
17	59,06	
18	52,17	2,19 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H, H-18)
19	39,91	
20	38,81	
CH₂		
1	35,56	
2	25,54	
6	18,35	
7	33,10	
11	23,52	
15	27,99	
16	23,73	
21	30,64	
22	38,55	
CH₃		
23	28,25	
24	17,11	
25	15,76	
26	16,91	
27	23,68	
29	17,18	
30	21,14	
2'	21,57	2,04 (s, 3H, H-2')

ANEXO 1E - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-5e

Figura 151 - Espectro na região do IV de SA-5e

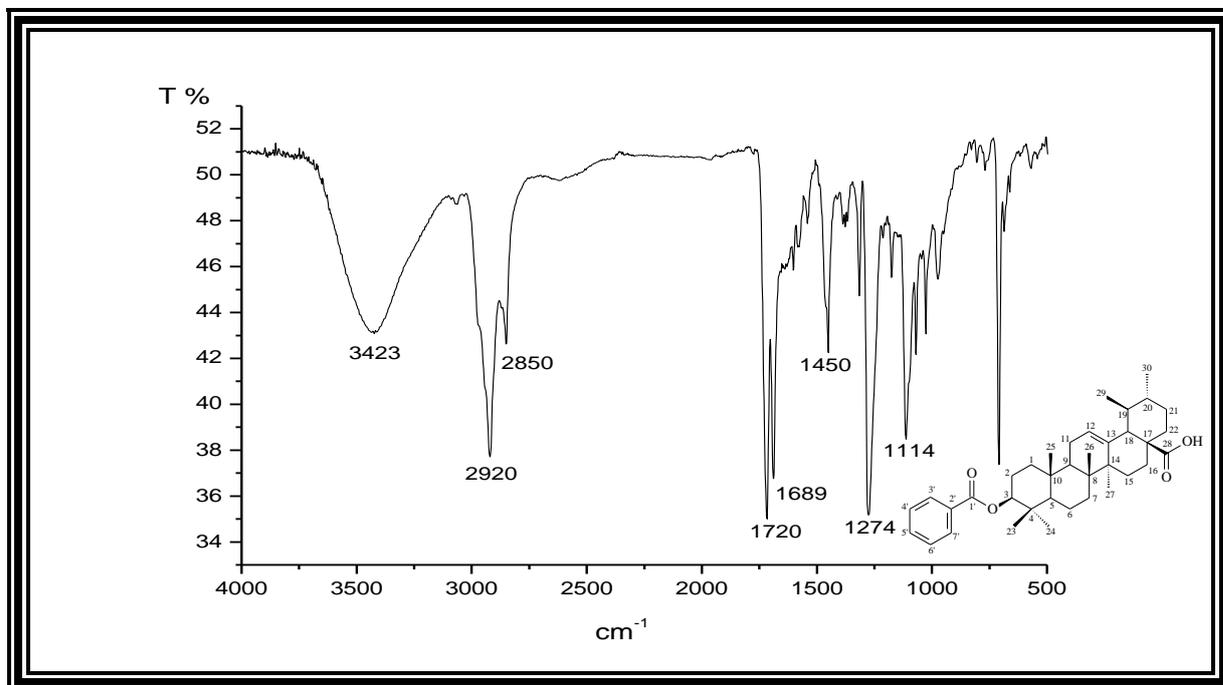
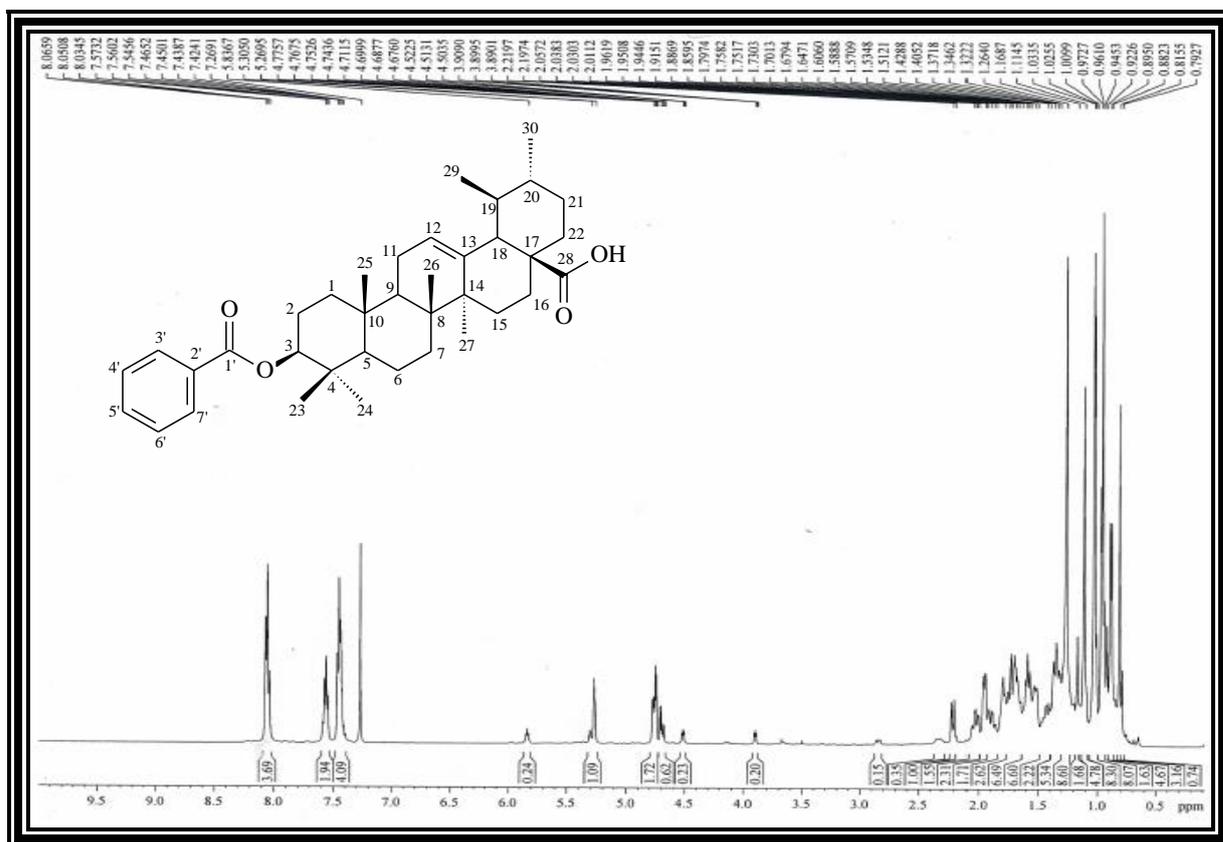
Figura 152 - Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) de SA-5e

Figura 153 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de SA-5e

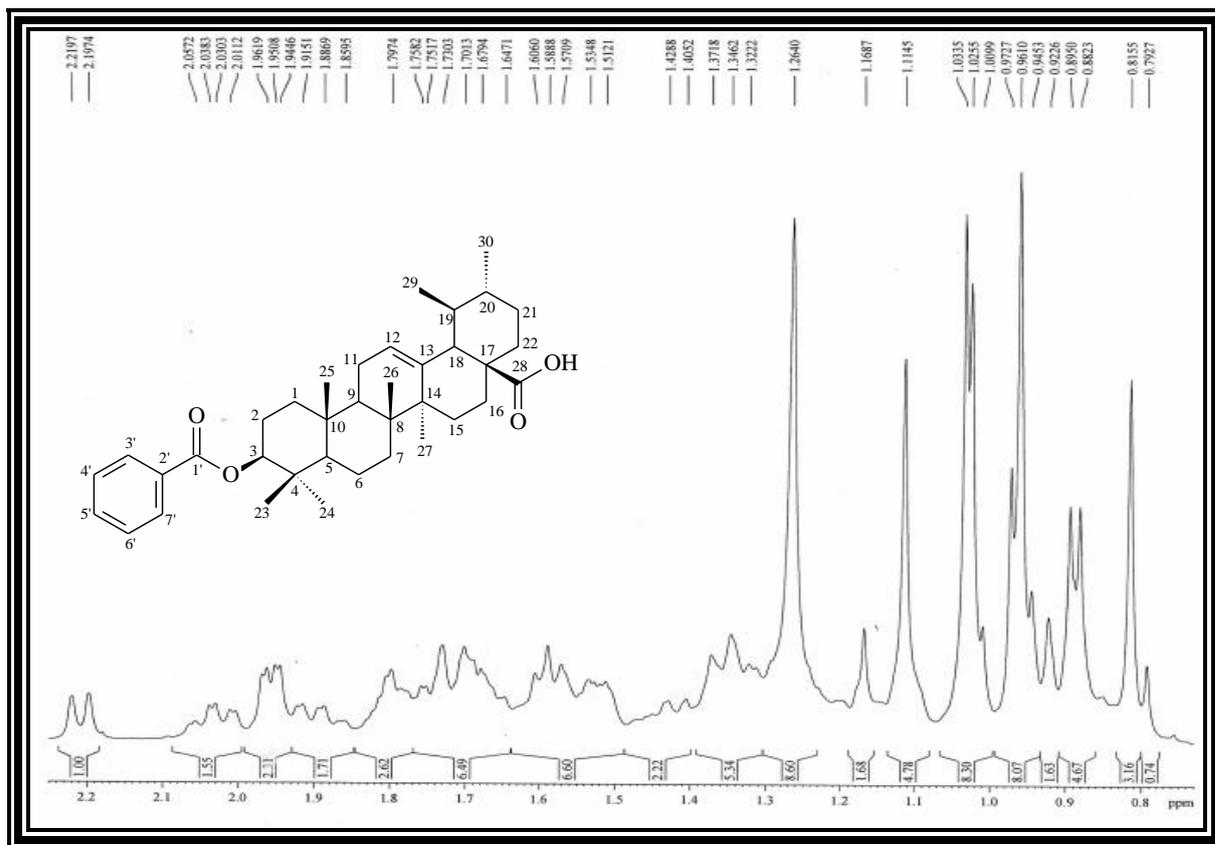
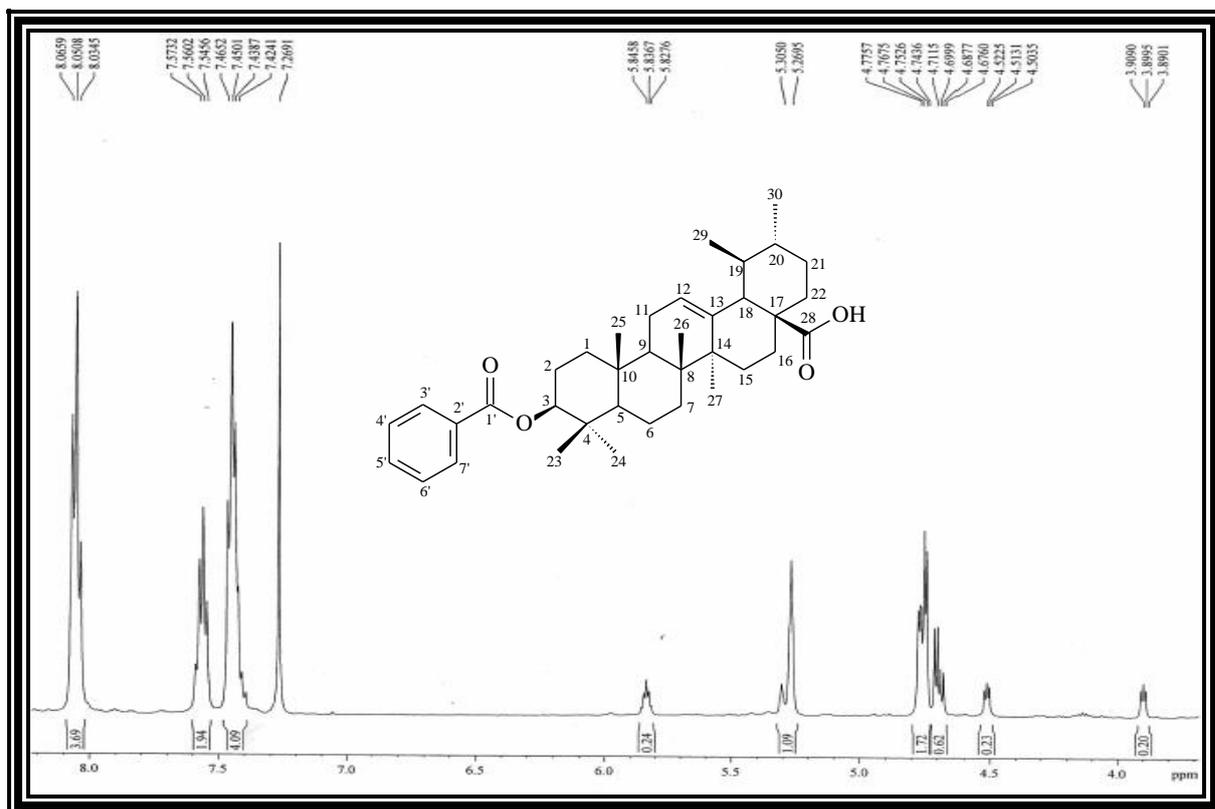


Figura 154 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de SA-5e



ANEXO 1F - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-5f

Figura 155 - Espectro na região do IV de SA-5f

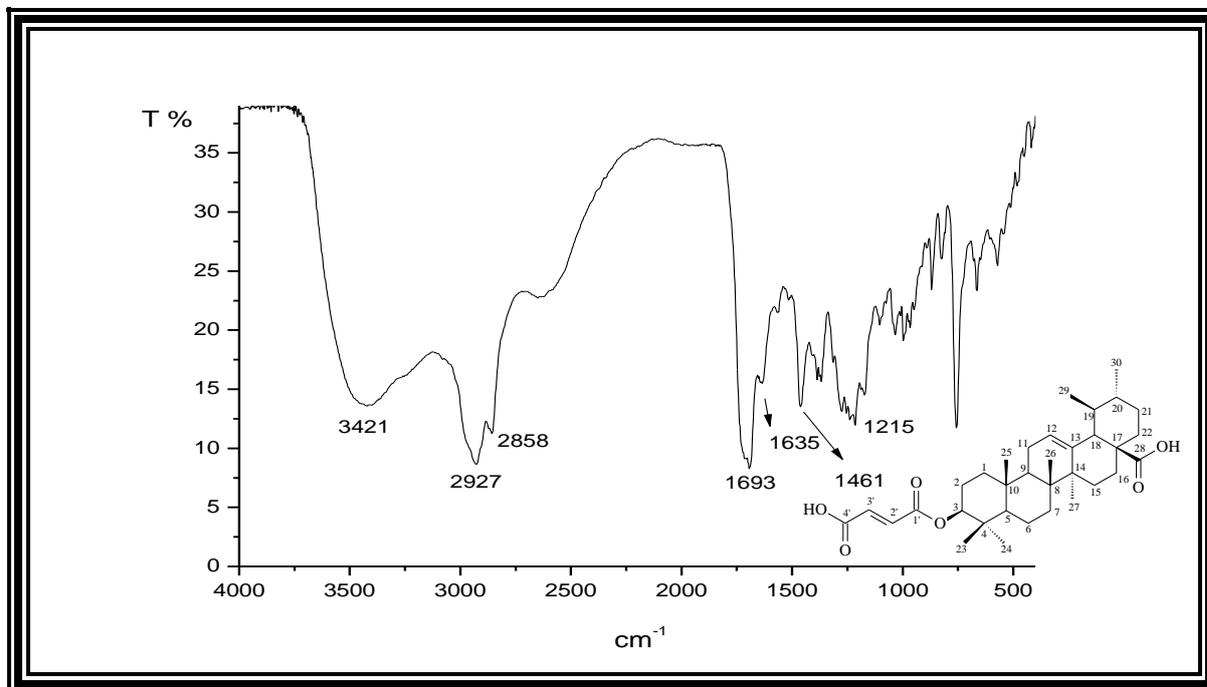
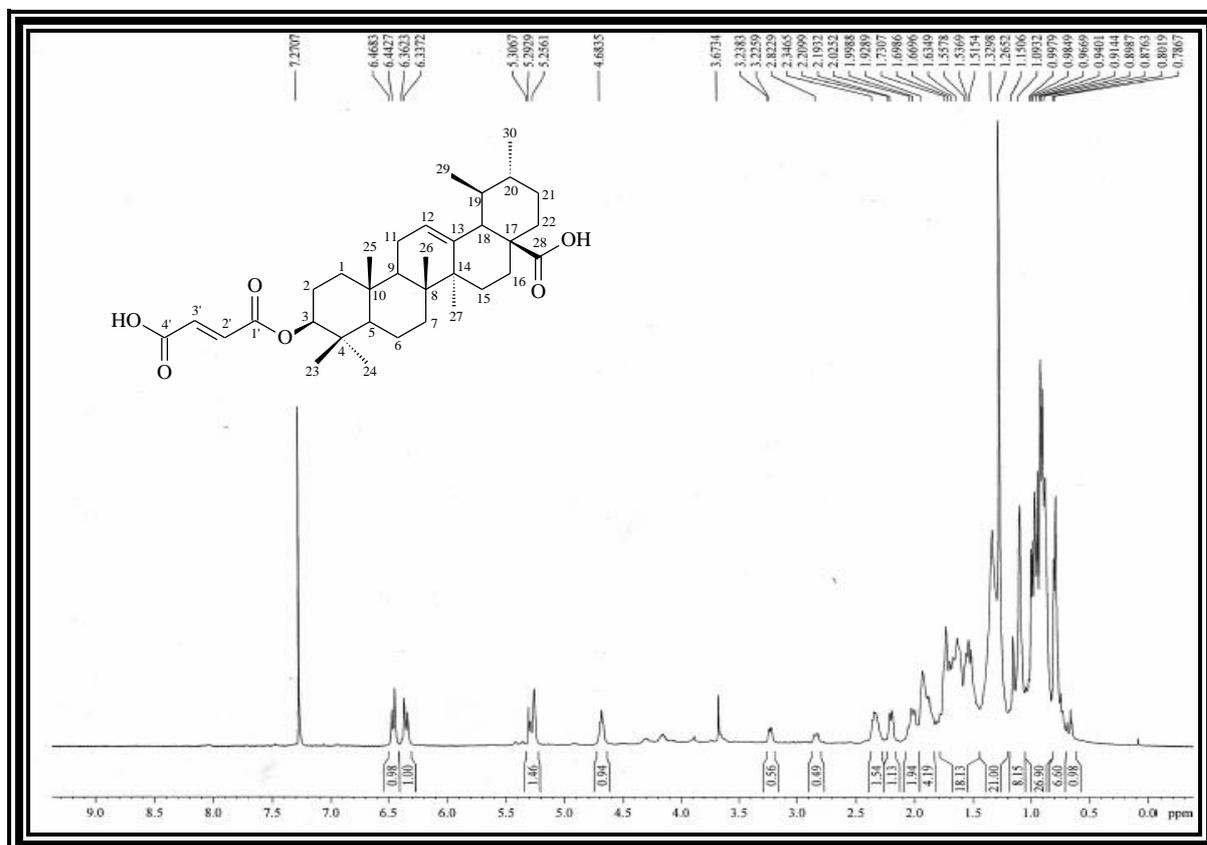
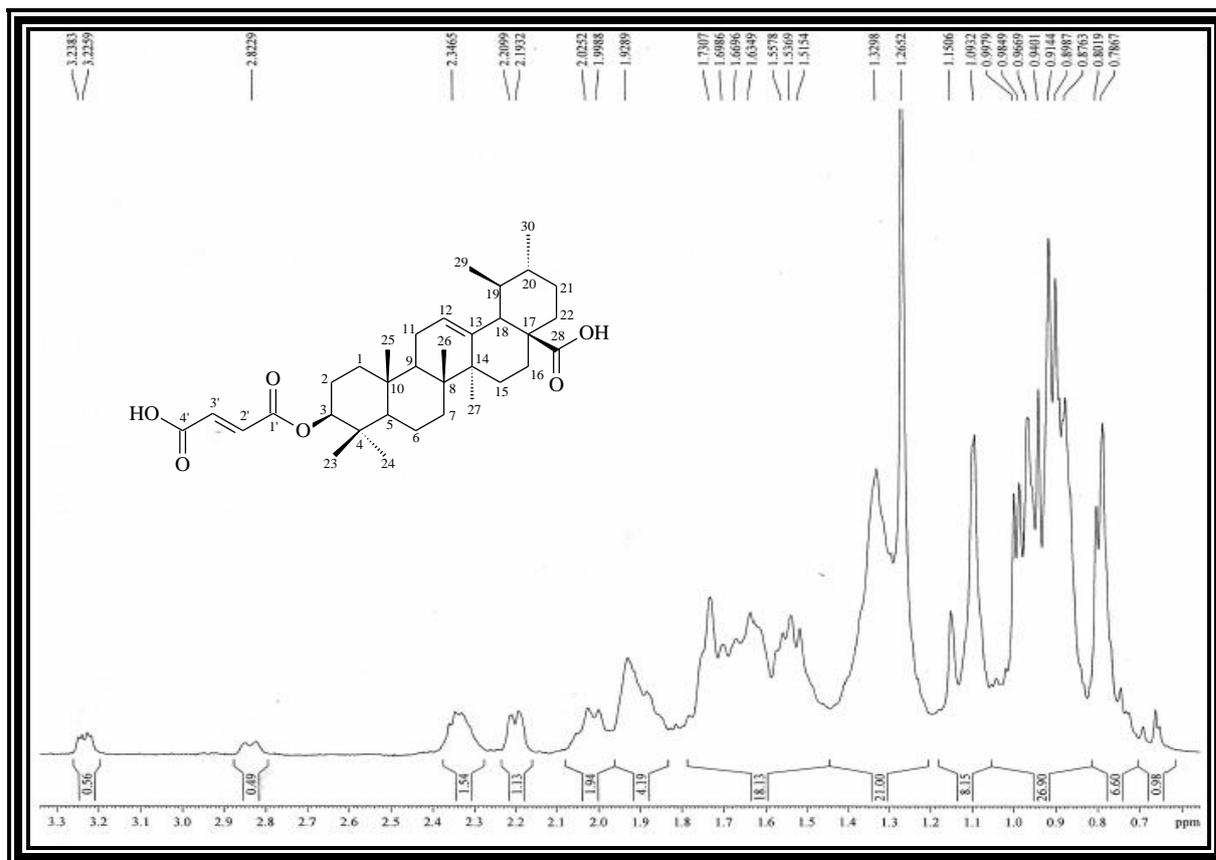
Figura 156 - Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de SA-5f

Figura 157 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **SA-5f**

ANEXO 1G - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-5g

Figura 158 - Espectro na região do IV de SA-5g

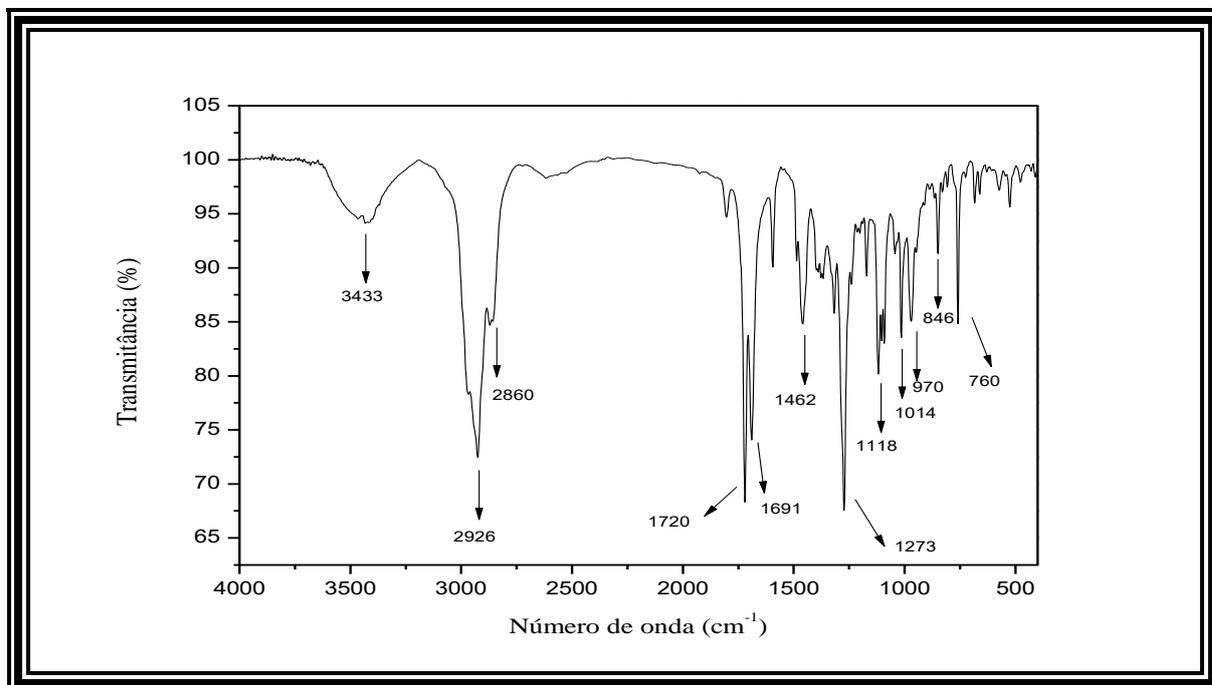
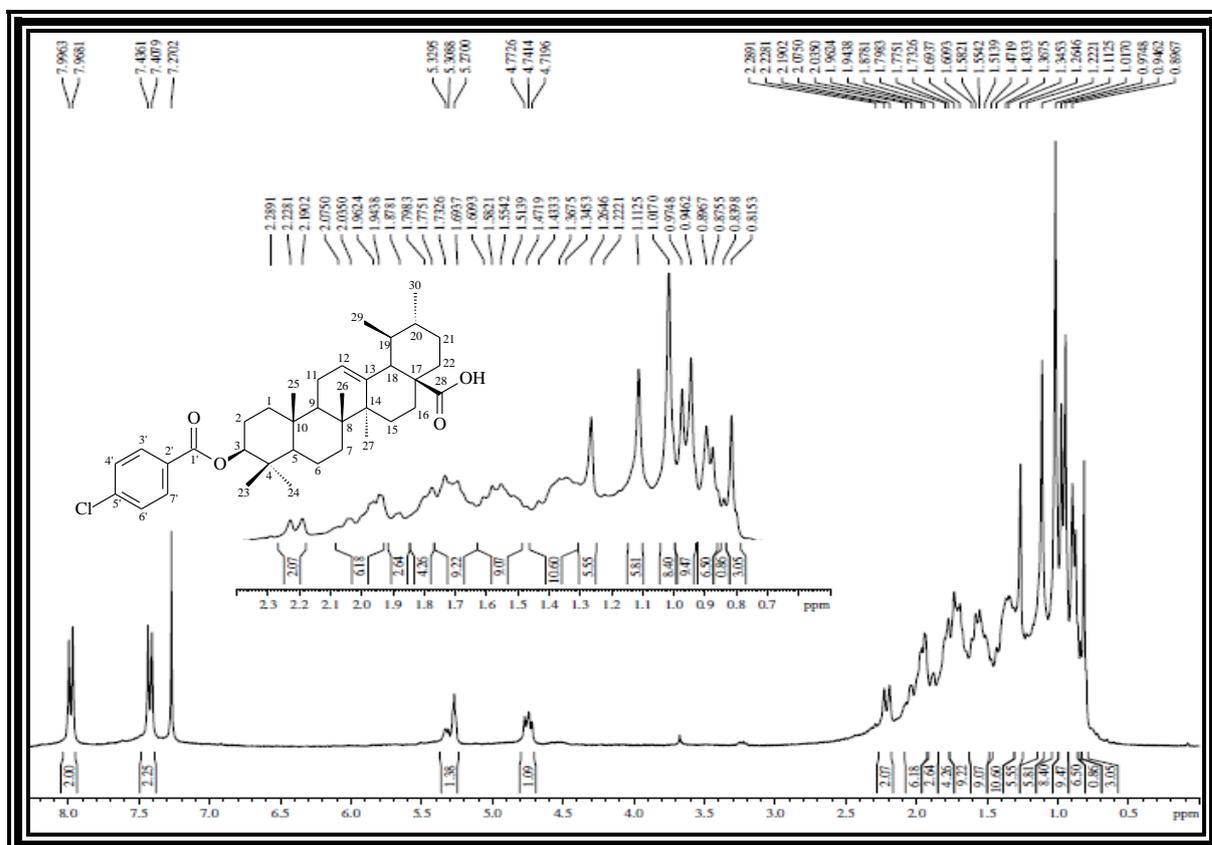
Figura 159 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-5g

Figura 160 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5g

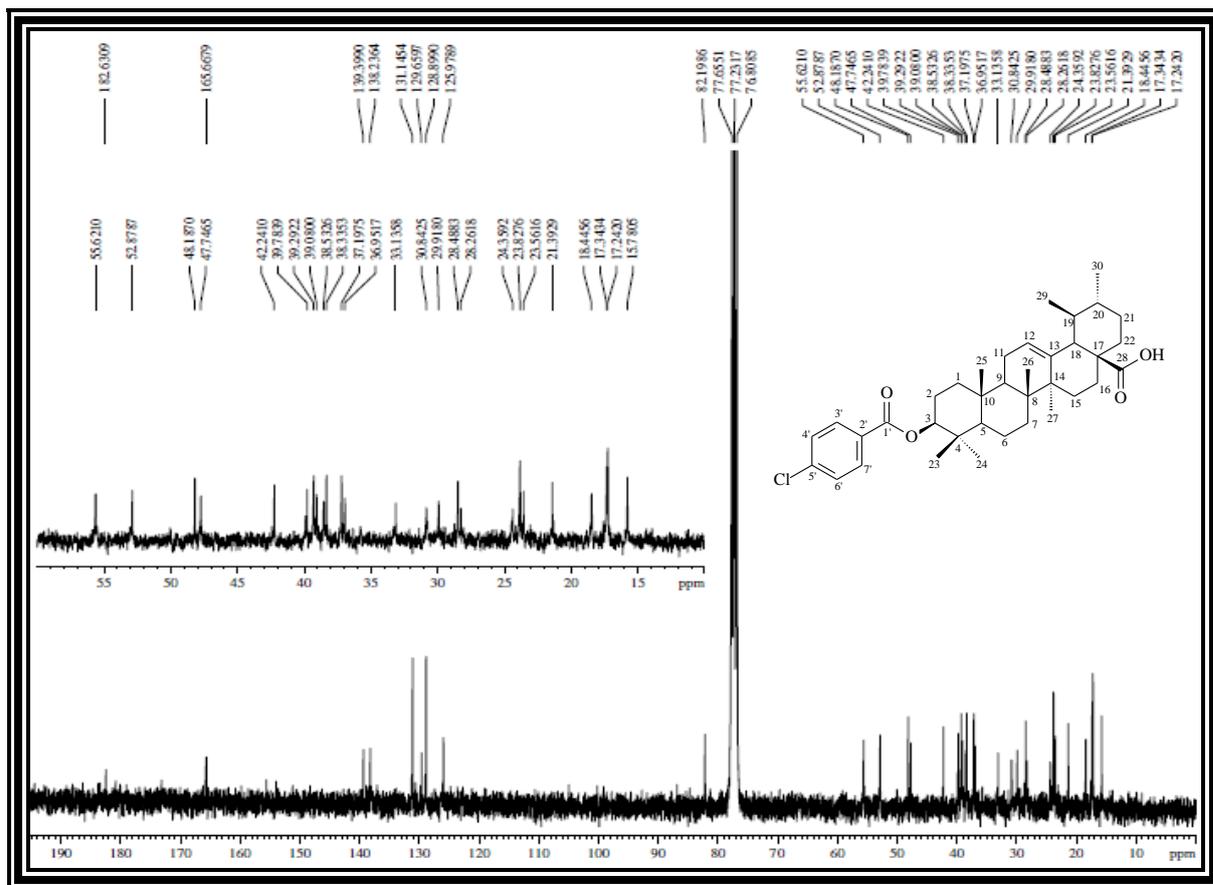


Figura 161 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5g

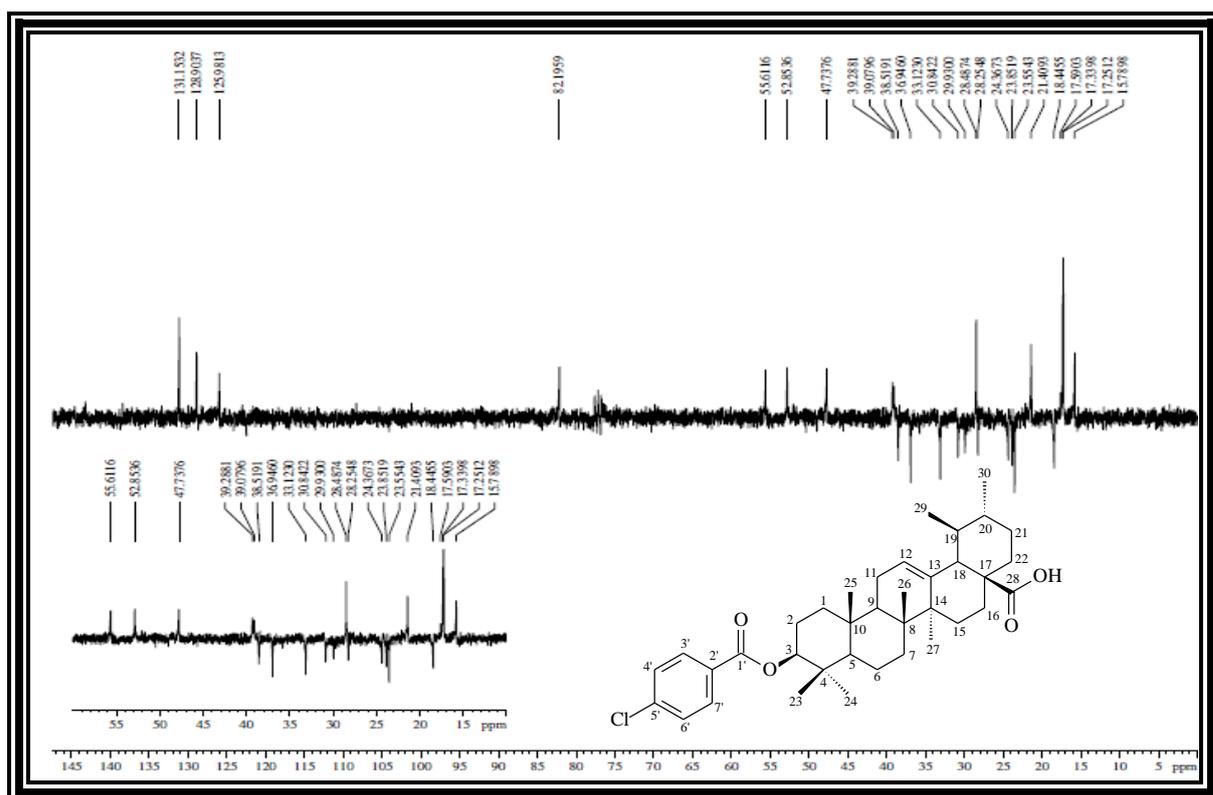


Tabela 49 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **SA-5g** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
4	38,34	-
8	39,78	-
9	48,19	-
10	37,20	-
13	138,24	-
14	42,24	-
28	182,63	-
1'	165,67	-
2'	139,40	-
5'	129,66	-
CH		
3	82,20	4,74 (m, 1H, H-3)
5	55,62	
12	125,98	5,31 (m, 1H, H-12)
17	47,75	
18	52,89	2,21 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, H-18)
19	39,08	
20	39,29	
3'	131,15	7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
4'	128,90	7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
6'	128,90	7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
7'	131,15	7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
CH₂		
1	38,53	
2	28,26	
6	18,45	
7	33,14	
11	23,56	
15	29,92	
16	24,36	
21	30,84	
22	36,95	
CH₃		
23	28,49	1,26 (s, 3H, 23-Me)
24	17,34	1,02 (s, 3H, 24-Me)
25	15,78	0,82 (s, 3H, 25-Me)
26	17,24	1,11 (s, 3H, 26-Me)
27	23,56	
29	17,24	0,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H, 29-Me)
30	21,39	0,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, 30-Me)

ANEXO 1H - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-5h

Figura 162 - Espectro na região do IV de SA-5h

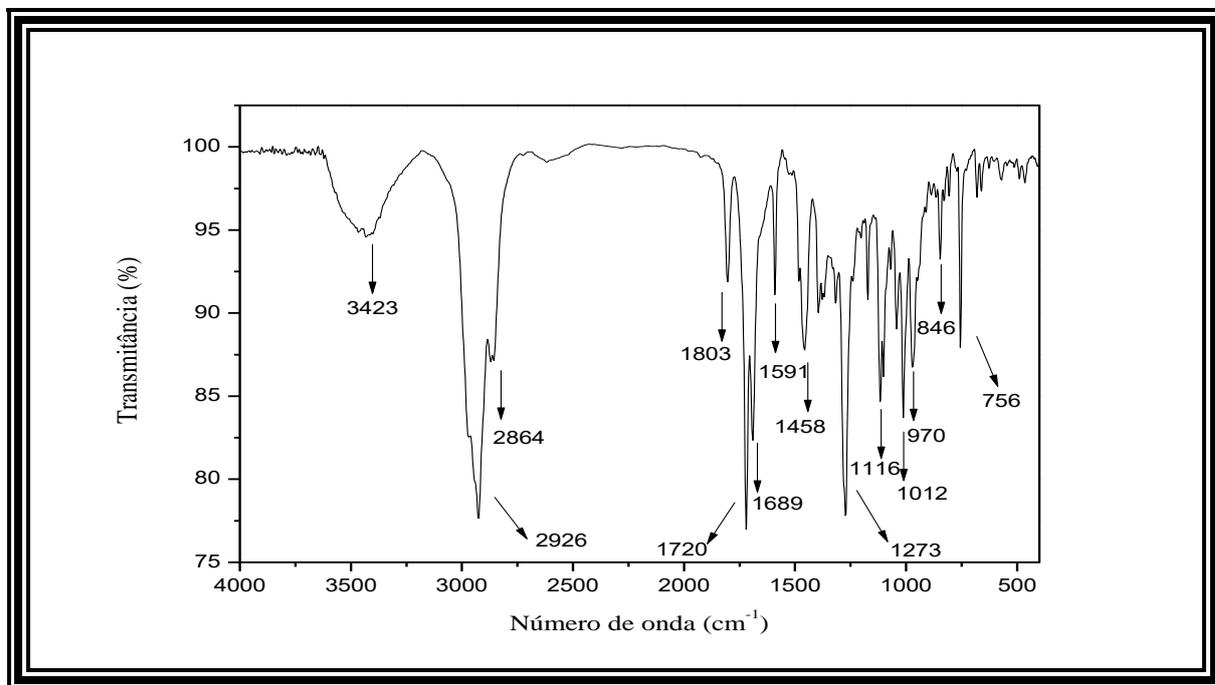
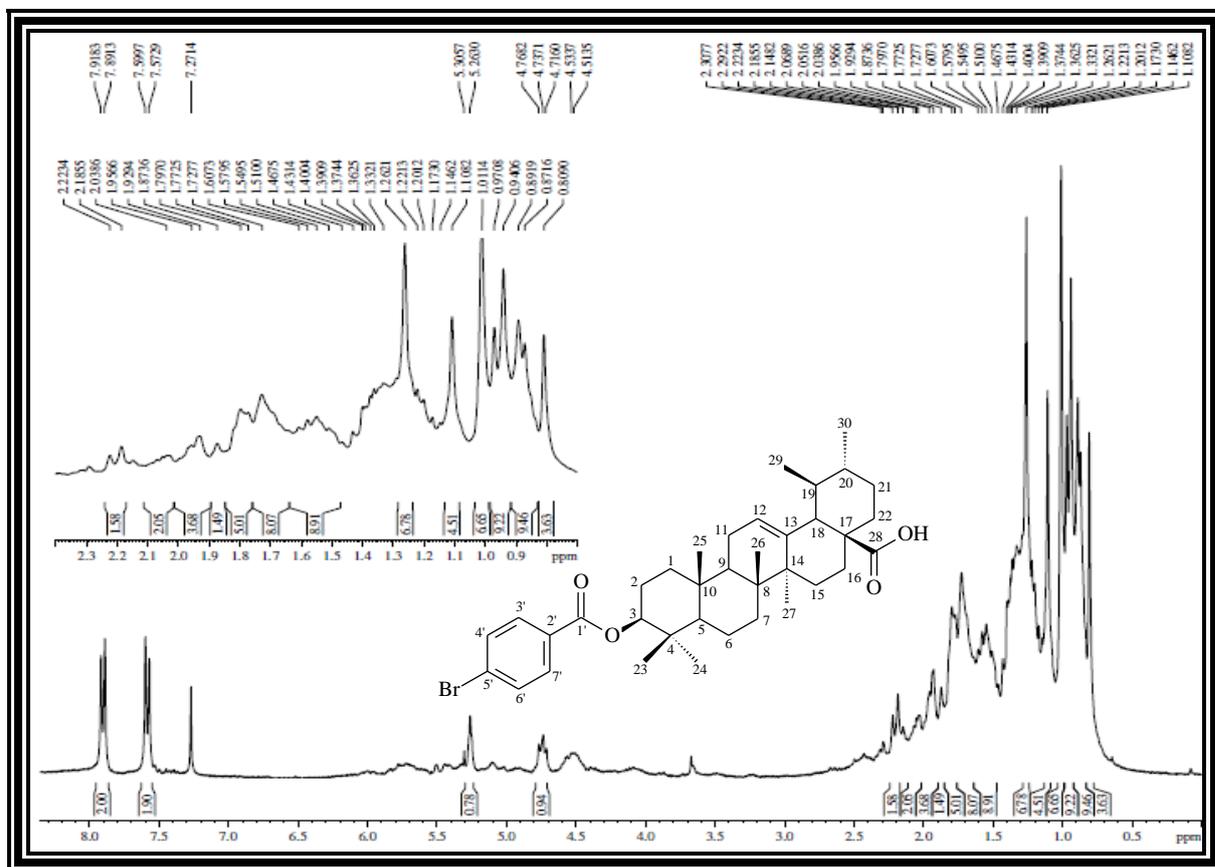
Figura 163 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-5h

Figura 164 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5h

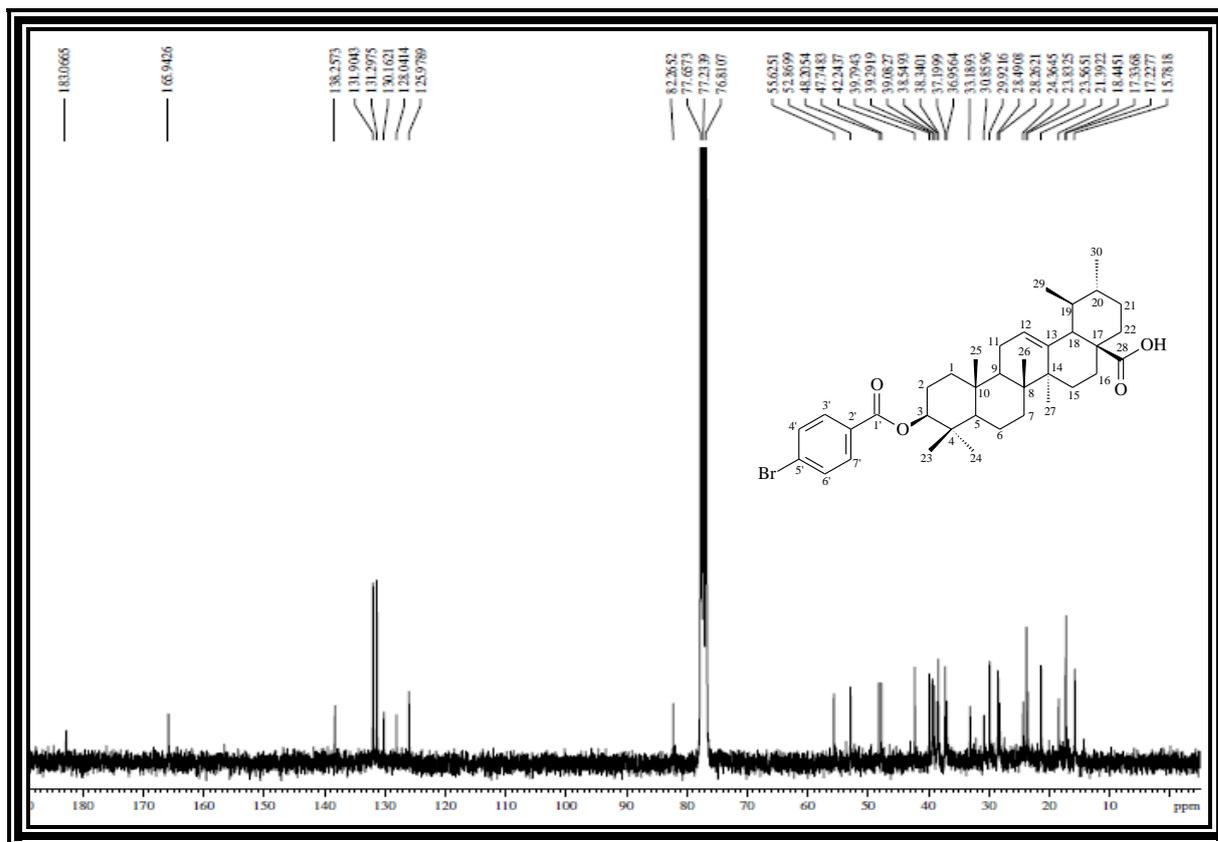


Figura 165 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5h

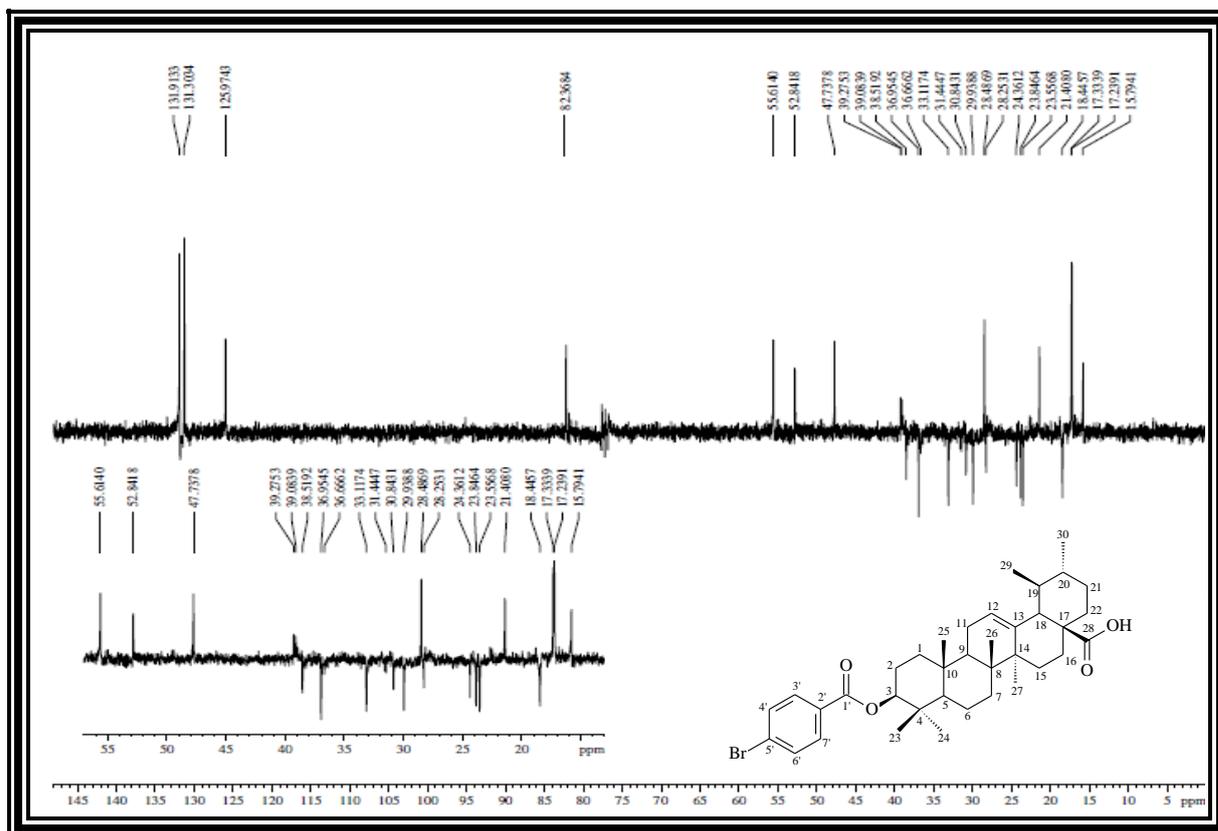


Tabela 50 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **SA-5h** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
4	38,34	-
8	39,79	-
9	48,21	-
10	37,20	-
13	138,26	-
14	42,24	-
28	183,07	-
1'	165,94	-
2'	130,16	-
5'	128,04	-
CH		
3	82,27	4,74 (m, 1H, H-3)
5	55,63	
12	125,97	5,26 (m, 1H, H-12)
17	47,75	
18	52,87	2,20 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, H-18)
19	39,08	
20	39,29	
3'	131,90	7,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
4'	131,30	7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
6'	131,30	7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
7'	131,90	7,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
CH₂		
1	38,55	
2	28,26	
6	18,45	
7	33,19	
11	23,57	
15	29,92	
16	24,36	
21	30,86	
22	36,96	
CH₃		
23	28,49	1,26 (s, 3H, 23-Me)
24	17,33	1,01 (s, 3H, 24-Me)
25	15,78	0,81 (s, 3H, 25-Me)
26	17,23	1,11 (s, 3H, 26-Me)
27	23,83	
29	17,23	0,96 (d, $J = 9,1$ Hz, 3H, 29-Me)
30	21,39	0,88 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, 30-Me)

Figura 168 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5i

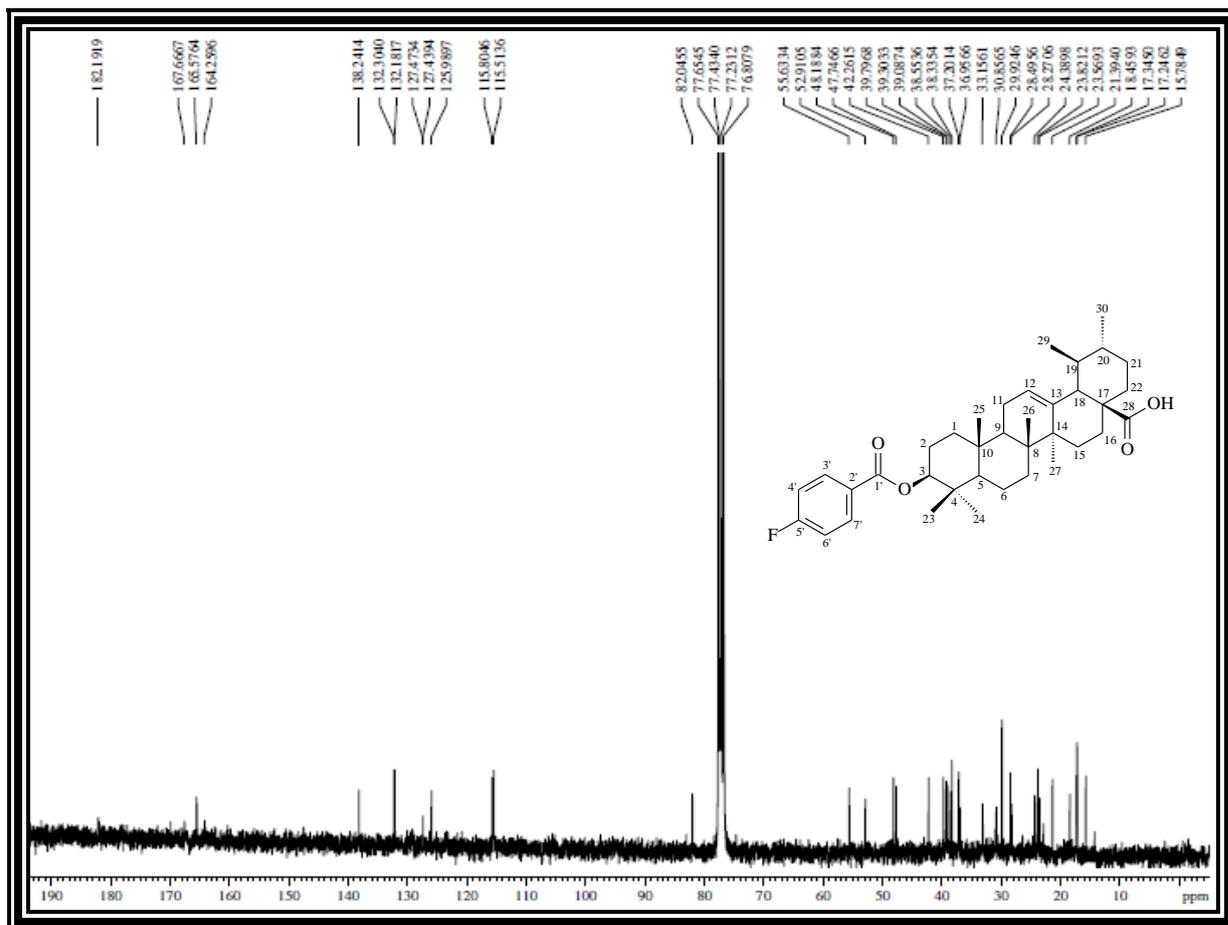


Figura 169 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5i

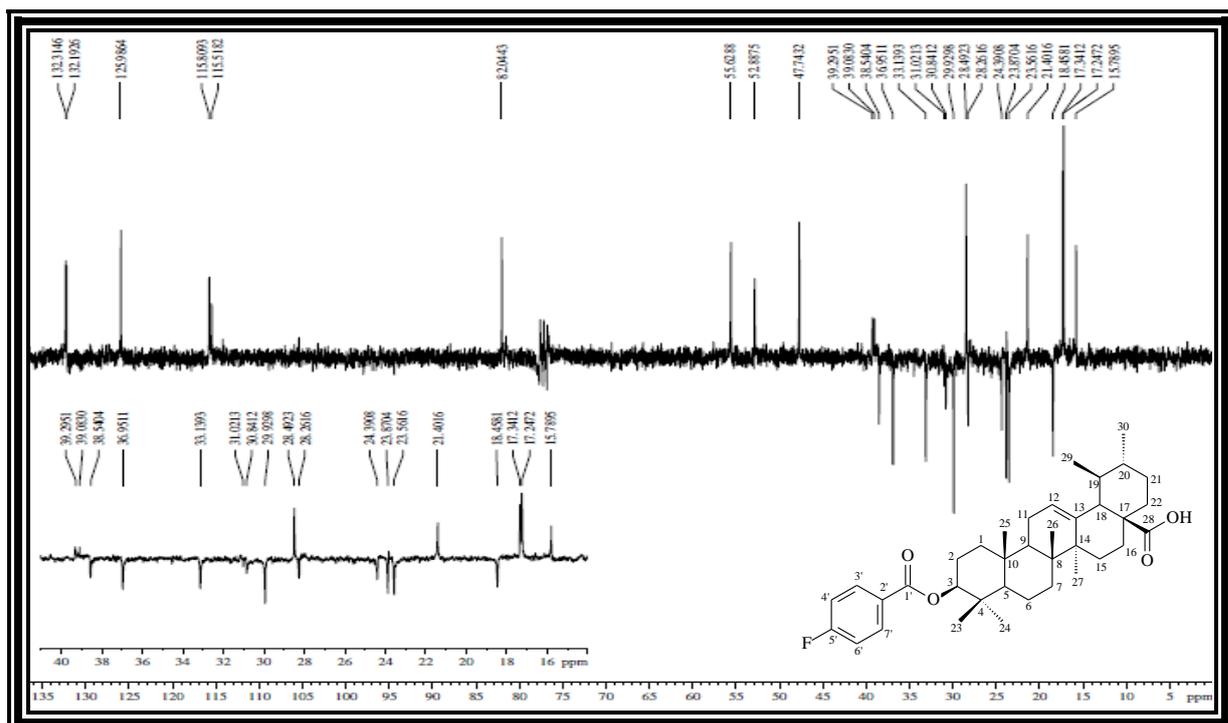


Tabela 51 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **SA-5i** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
4	38,33	-
8	39,80	-
9	48,19	-
10	37,20	-
13	138,24	-
14	42,26	-
28	182,19	-
1'	165,58	-
2'	127,46 ($J = 2,6$ Hz)	-
5'	165,97 ($J = 255,5$ Hz)	-
CH		
3	82,05	4,73 (m, 1H, H-3)
5	55,63	
12	125,99	5,26 (m, 1H, H-12)
17	47,75	
18	52,91	2,20 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H, H-18)
19	39,09	
20	39,30	
3'	132,24 ($J = 9,2$ Hz)	8,06 (dtl, 2H, H-3', H-7')
4'	115,66 ($J = 21,8$ Hz)	7,12 (tl, 2H, H-4', H-6')
6'	115,66 ($J = 21,8$ Hz)	7,12 (tl, 2H, H-4', H-6')
7'	132,24 ($J = 9,2$ Hz)	8,06 (dtl, 2H, H-3', H-7')
CH₂		
1	38,55	
2	28,27	
6	18,46	
7	33,16	
11	23,57	
15	29,92	
16	24,39	
21	30,86	
22	36,96	
CH₃		
23	28,50	1,26 (s, 3H, 23-Me)
24	17,34	1,01 (s, 3H, 24-Me)
25	15,78	0,81 (s, 3H, 25-Me)
26	17,25	1,11 (s, 3H, 26-Me)
27	23,82	
29	17,25	0,96 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, 29-Me)
30	21,39	0,88 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, 30-Me)

ANEXO 1J - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-5j

Figura 170 - Espectro na região do IV de SA-5j

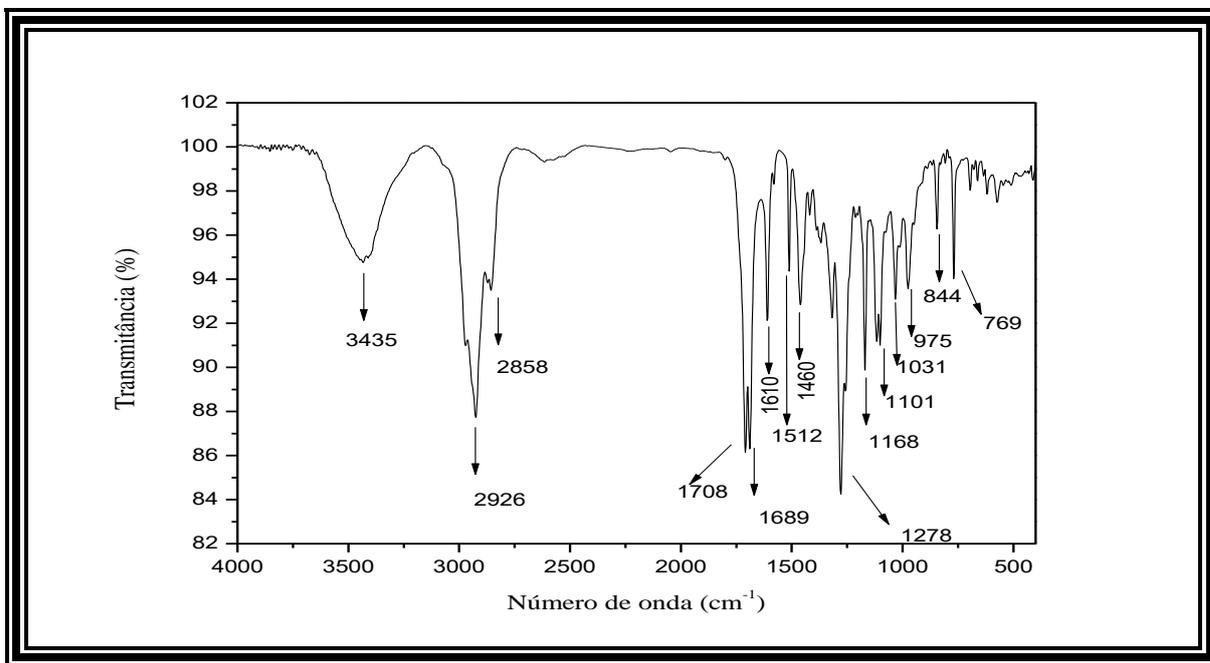
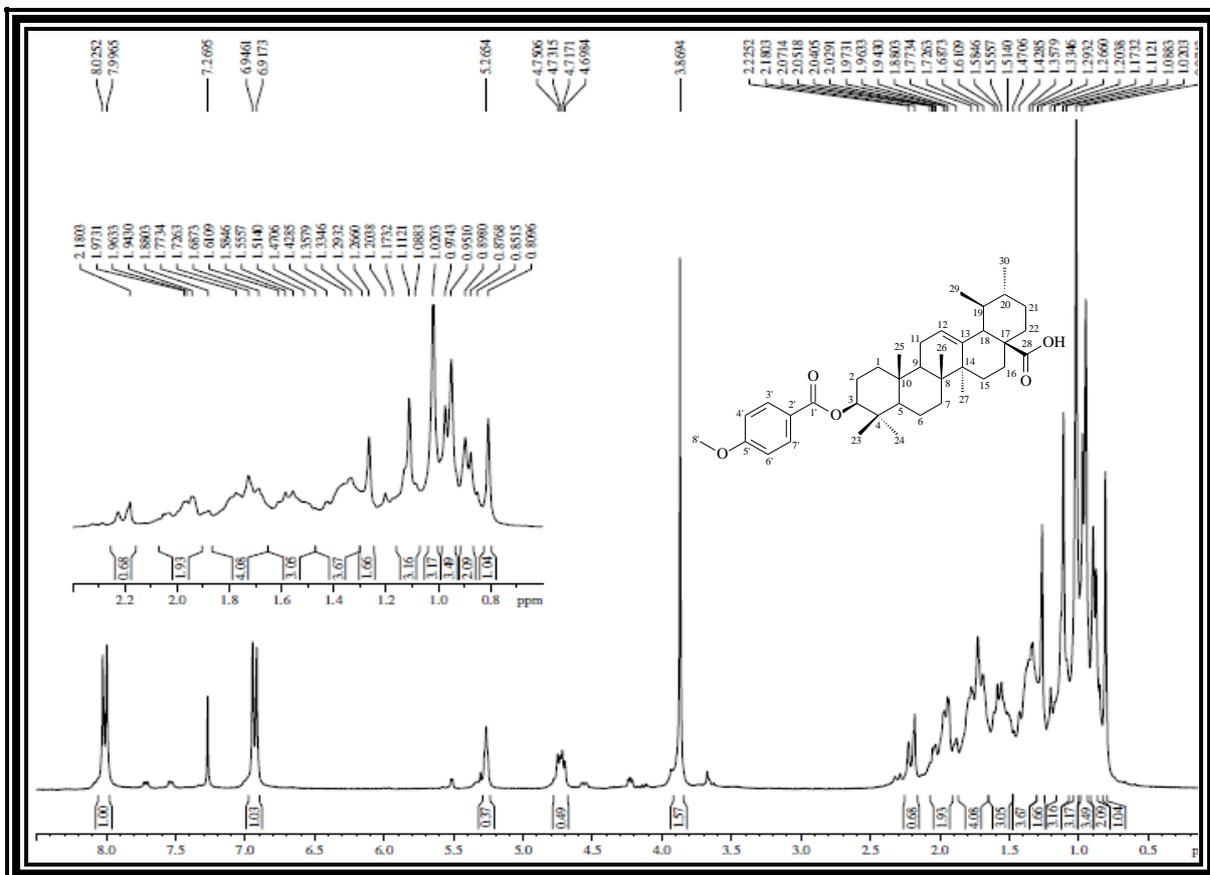
Figura 171 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de SA-5j

Figura 172 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5j

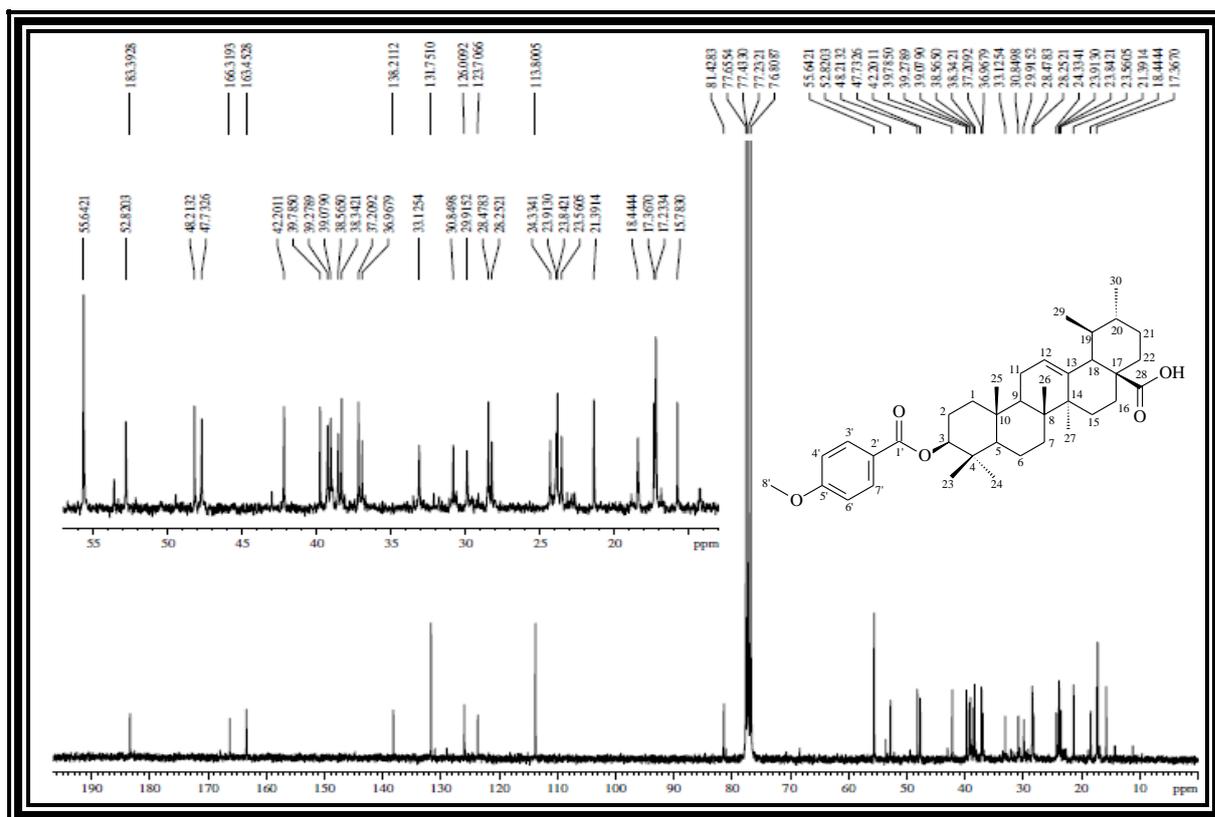


Figura 173 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5j

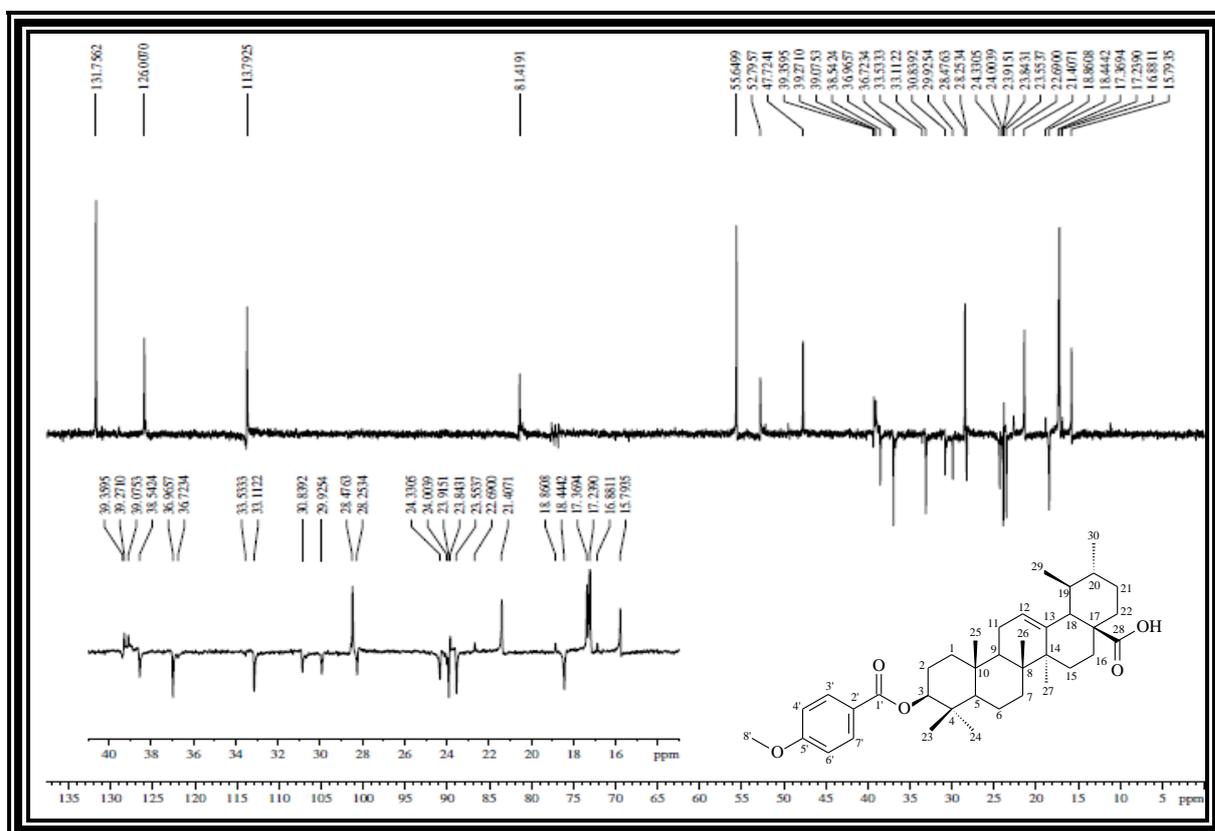


Tabela 52 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **SA-5j** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}	* δ_{C}	* δ_{H}
C				
4	38,34	-	38,1	
8	39,79	-	39,7	
9	48,21	-	49,8	
10	37,21	-	36,9	
13	138,21	-	137,8	
14	42,20	-	42,2	
28	183,39	-	172,6	
1'	166,32	-	166,1	
2'	123,71	-	123,4	
5'	163,45	-	163,2	
CH				
3	81,42	4,73 (m, 1H, H-3)	81,1	4,77 - 4,62 (m, 1H)
5	55,65		55,4	
12	126,01	5,26 (m, 1H, H-12)	126,1	5,33 (s, 1H)
17	47,72		47,5	
18	52,79	2,20 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H, H-18)	52,6	2,22 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H)
19	39,07		39,1	
20	35,52		39,0	
3'	131,75	8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-3' e H-7')	131,5	8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H)
4'	113,80	6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-4' e H-6')	113,5	6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H)
6'	113,80	6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-4' e H-6')	113,5	6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H)
7'	131,75	8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-3' e H-7')	131,5	8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H)
CH₂				
1	38,54		38,3	
2	28,25		27,8	
6	18,44		18,2	
7	33,11		33,0	
11	23,55		23,5	
15	29,92		29,7	
16	24,33		24,2	
21	30,84		30,5	
22	36,97		35,5	
CH₃				
23	28,48	1,27 (s, 3H, 23-Me)	28,3	
24	17,37	1,02 (s, 3H, 24-Me)	17,4	1,01 (s, 3H)
25	15,79	0,81 (s, 3H, 25-Me)	15,5	0,85 (s, 3H)
26	17,24	1,11 (s, 3H, 26-Me)	17,1	1,11 (s, 3H)
27	23,84		23,7	
29	17,24	0,96 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, 29-Me)	17,1	0,98 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H)
30	21,41	0,88 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, 30-Me)	21,1	0,89 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H)
8'	55,65	3,87 (s, 3H, H-8')	55,4	3,86 (s, 3H)

* (Fu *et al.*, 2015)

ANEXO 1K - Dados espectrométricos e espectroscópicos da substância SA-5k

Figura 174 - Espectro na região do IV de SA-5k

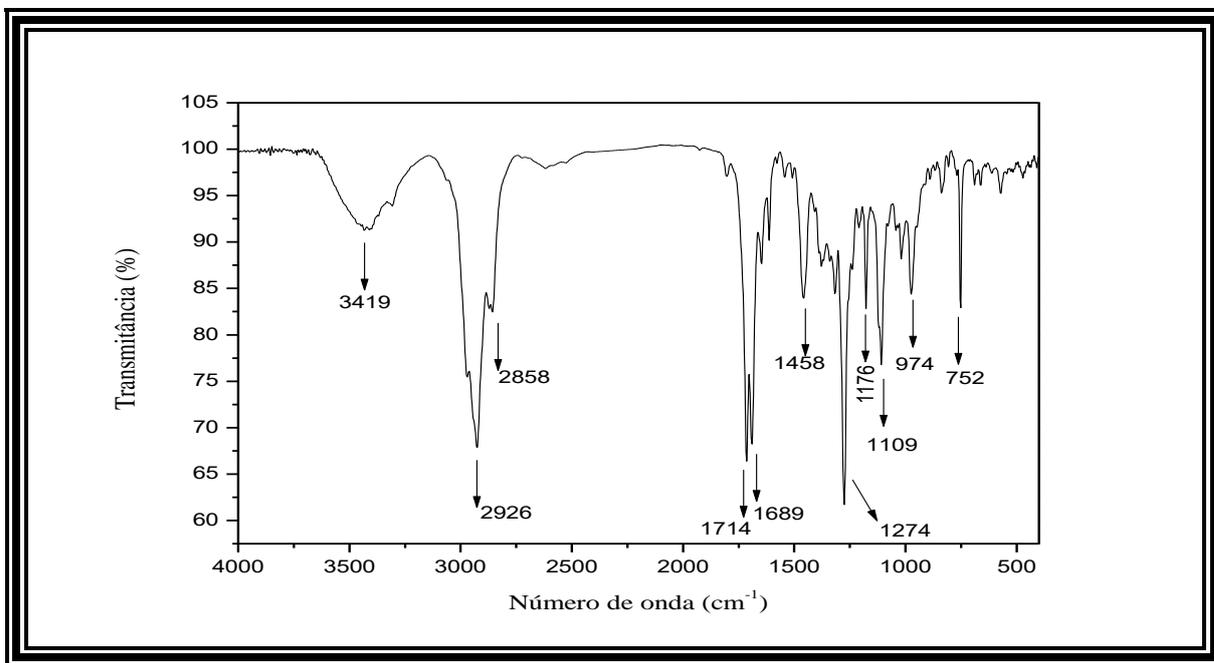
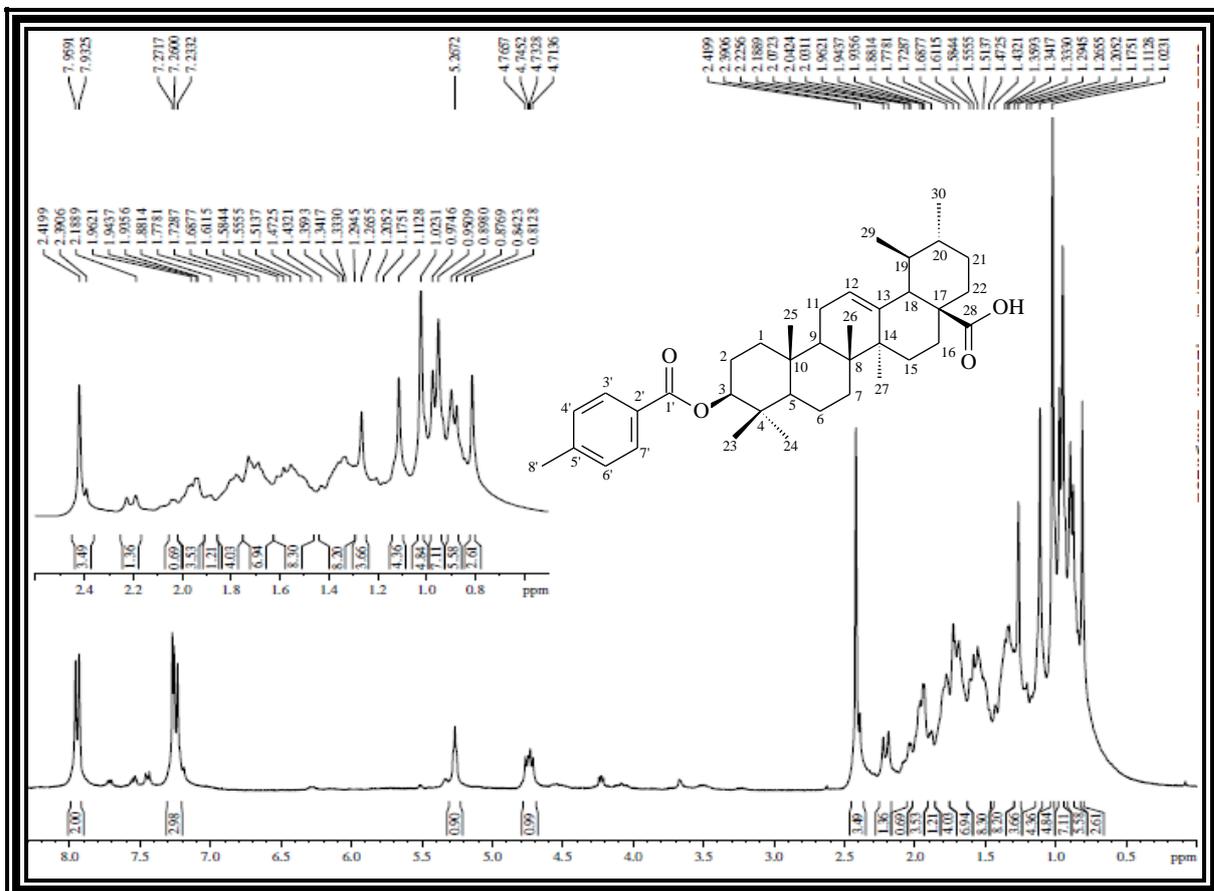
Figura 175 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de SA-5k

Figura 176 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de SA-5k

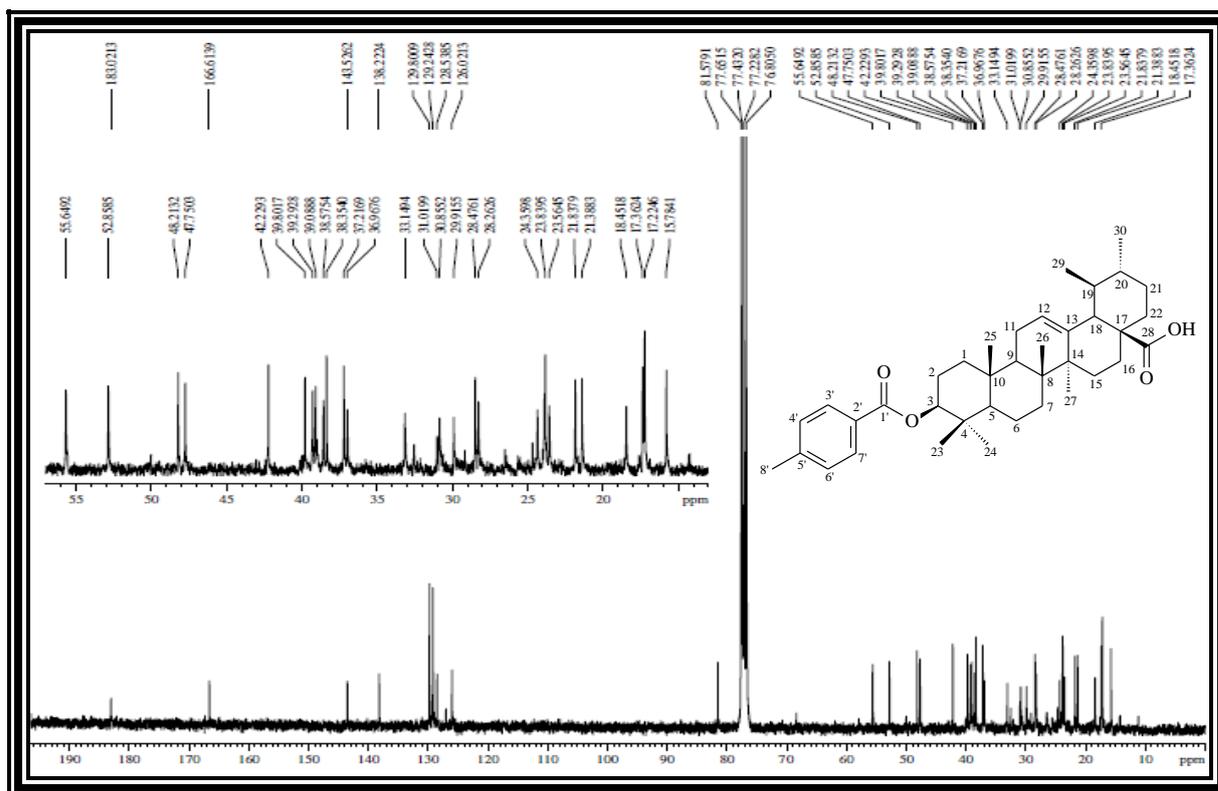


Figura 177 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de SA-5k

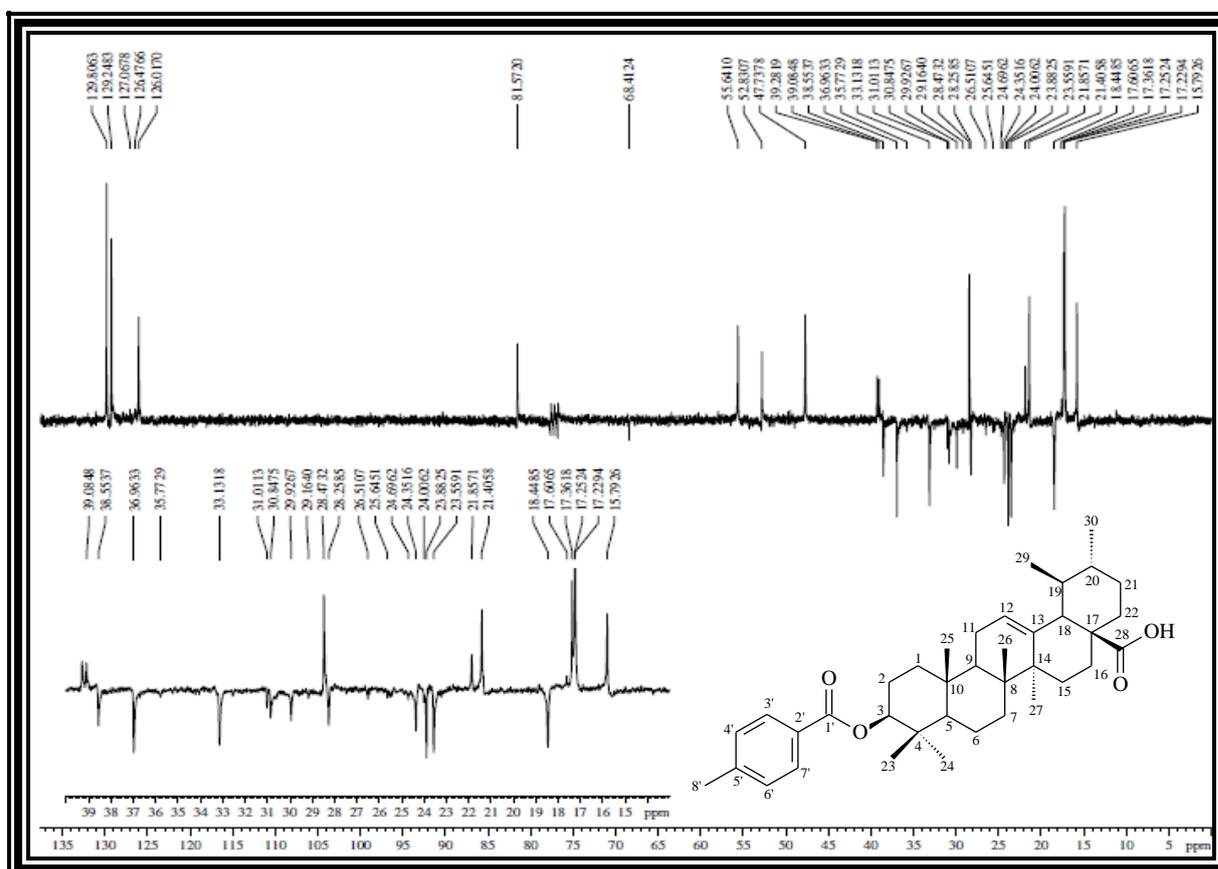


Tabela 53 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **SA-5k** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
4	38,35	-
8	39,80	-
9	48,21	-
10	37,22	-
13	138,22	-
14	42,23	-
28	183,02	-
1'	166,61	-
2'	143,53	-
5'	128,54	-
CH		
3	81,58	4,73 (m, 1H, H-3)
5	55,65	
12	126,02	5,27 (m, 1H, H-12)
17	47,75	
18	52,86	2,21 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, H-18)
19	39,09	
20	39,29	
3'	129,80	7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
4'	129,24	7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
6'	129,24	7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
7'	129,80	7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
CH₂		
1	38,58	
2	28,26	
6	18,45	
7	33,15	
11	23,56	
15	29,92	
16	24,36	
21	30,86	
22	36,97	
CH₃		
23	28,48	1,27 (s, 3H, 23-Me)
24	17,36	1,02 (s, 3H, 24-Me)
25	15,78	0,81 (s, 3H, 25-Me)
26	17,22	1,11 (s, 3H, 26-Me)
27	23,84	
29	17,22	0,96 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, 29-Me)
30	21,39	0,89 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, 30-Me)
8'	21,84	2,41 (s, 3H, H-8')

ANEXO 2A - Dados espectroscópicos da substância AL-1a

Figura 178 - Espectro na região do IV de AL-1a (KBr)

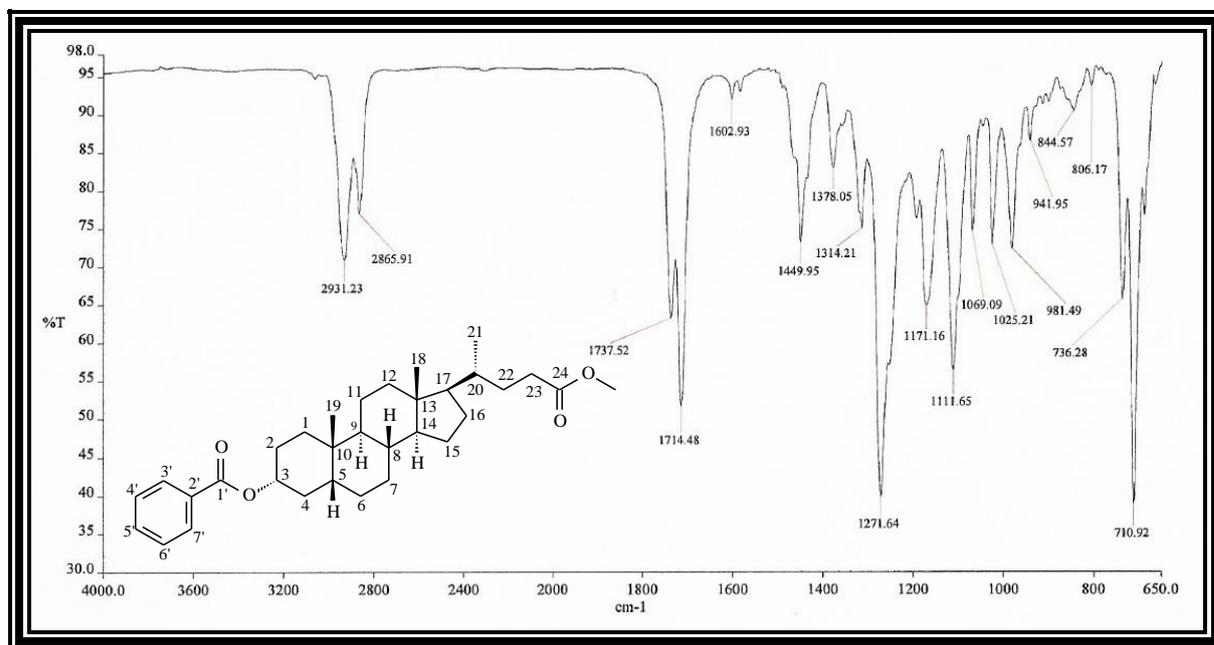
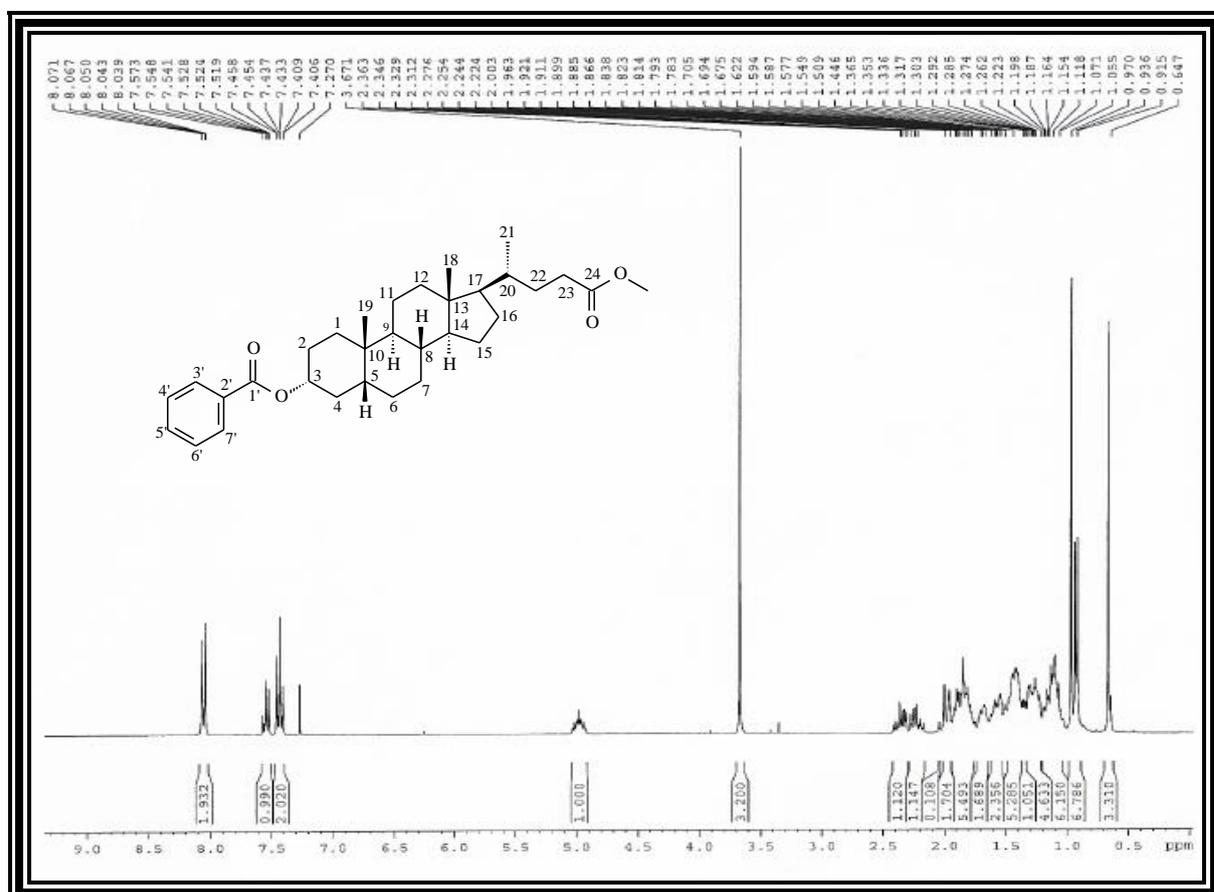
Figura 179 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-1a

Figura 180 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-1a**

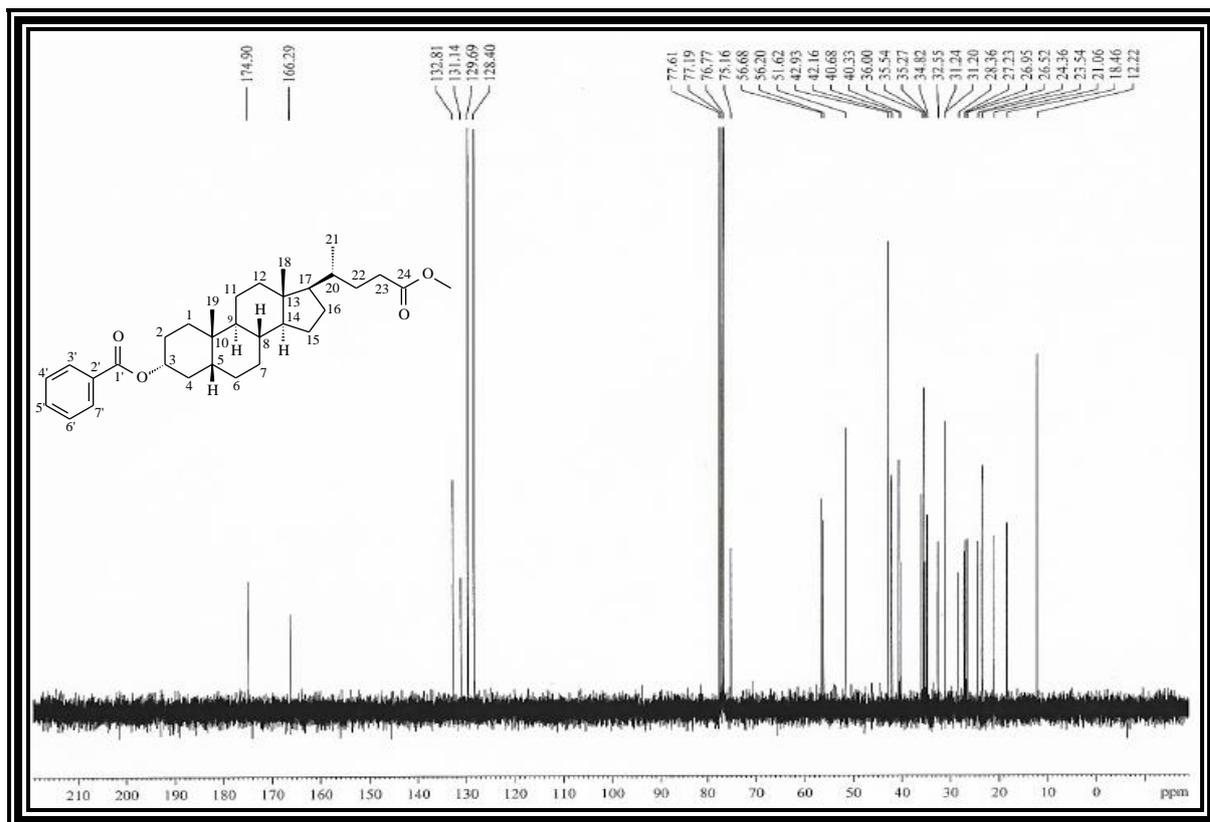


Figura 181 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-1a**

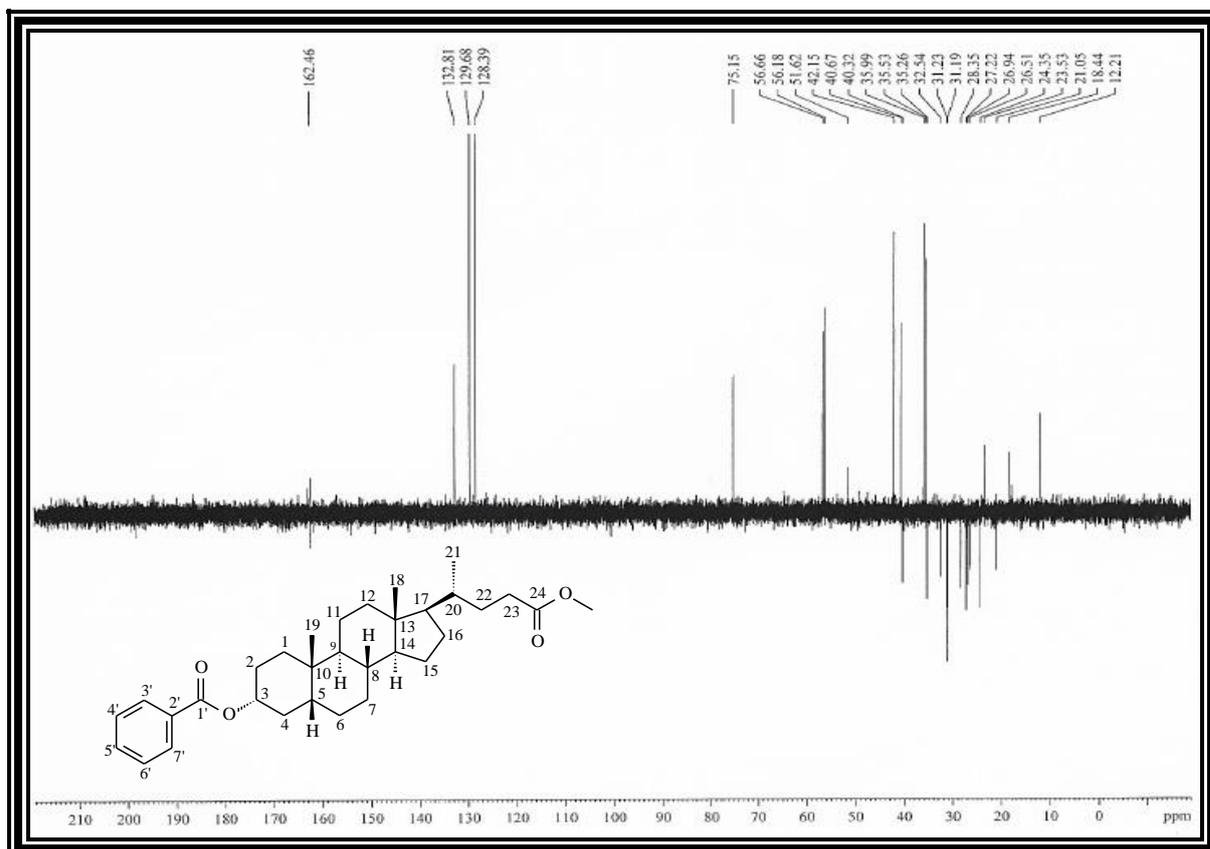


Tabela 54 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-1a** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}	$^*\delta_{\text{C}}$	$^*\delta_{\text{H}}$
C				
10	34,82	-	31,09	
13	42,93	-	42,70	
24	174,90	-	174,77	
1'	166,29	-	165,92	
2'	131,14	-	131,19	
CH				
3	75,16	4,99 (m, 1H, H-3 β)	71,40	1,82 (s, 1H, 3-OH)
5	42,16		42,19	
8	36,00		35,70	
9	40,68		39,96	
14	56,68		56,57	
17	56,20		55,99	
20	35,54		35,38	
3'	129,68	8,06 (dt, $J = 7,2$ e $1,2$ Hz, 2H, H-3', H-7')	129,51	8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H)
4'	128,38	7,44 (td, $J = 7,2$ e $1,5$ Hz, 2H, H-4', H-6')	121,31	7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H)
6'	128,38	7,44 (td, $J = 7,2$ e $1,5$ Hz, 2H, H-4', H-6')	121,31	7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H)
7'	129,68	8,06 (dt, $J = 7,2$ e $1,2$ Hz, 2H, H-3', H-7')	129,51	8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H)
5'	132,81	7,55 (tt, $J = 7,2$ e $1,5$ Hz, 1H, H-5')	132,68	7,55 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H)
CH₂				
1	32,55		31,07	
2	28,36		28,19	
4	35,27		35,00	
6	26,95		26,19	
7	26,52		25,22	
11	21,06		21,14	
12	40,33		37,40	
15	24,36		24,20	
16	27,23		26,57	
22	31,24		31,02	
23	31,20	2,17 - 2,28 (m, 1H, H-23) 2,31 - 2,42 (m, 1H, H-23)	30,80	2,18 - 2,26 (m, 1H, H-23) 2,32 - 2,40 (m, 1H, H-23)
CH₃				
18	12,22	0,66 (s, 3H, 18-Me)	12,08	0,66 (s, 3H, 18-Me)
19	23,54	0,97 (s, 3H, 19-Me)	24,04	
21	18,46	0,91 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, 21-Me)	18,29	0,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, 21-Me)
OCH ₃	51,62	3,67 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)	51,48	3,67 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)

* (TOGNOLINI, *et al.*, 2012)

ANEXO 2B - Dados espectroscópicos da substância AL-1b

Figura 182 - Espectro na região do IV de AL-1b (KBr)

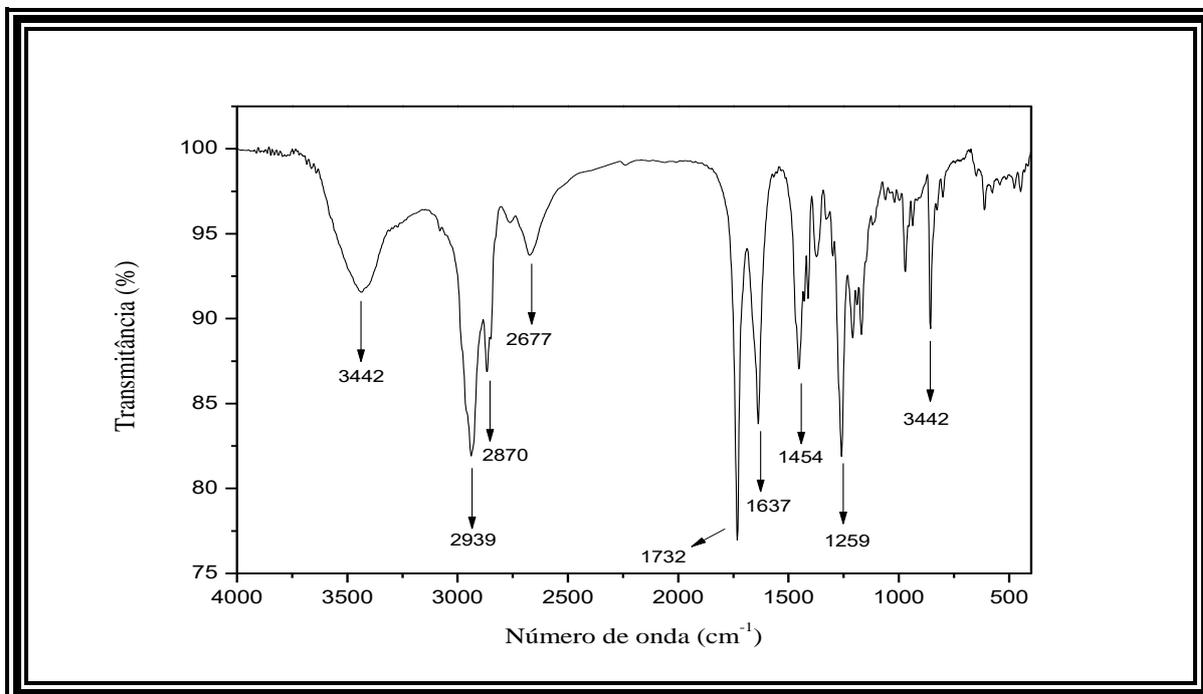
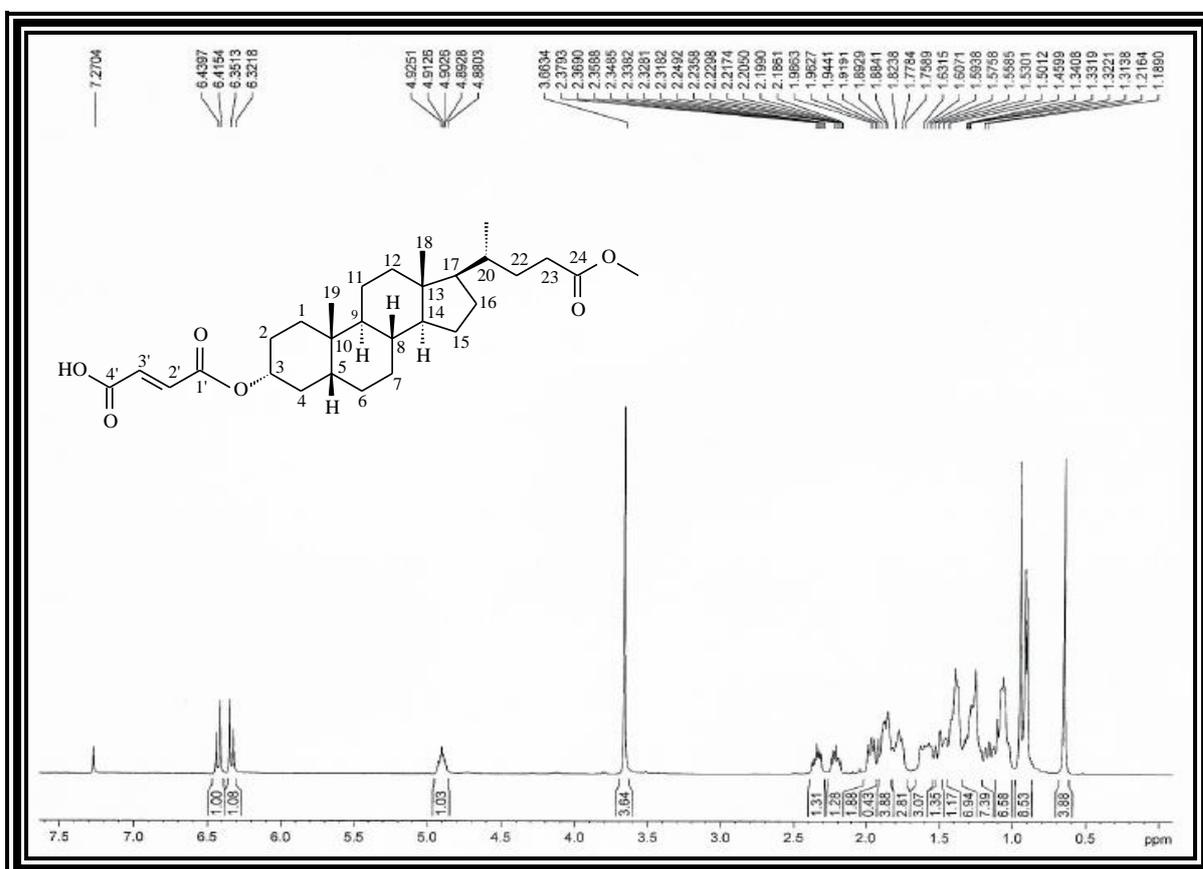
Figura 183 - Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) de AL-1b

Figura 184 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **AL-1b**

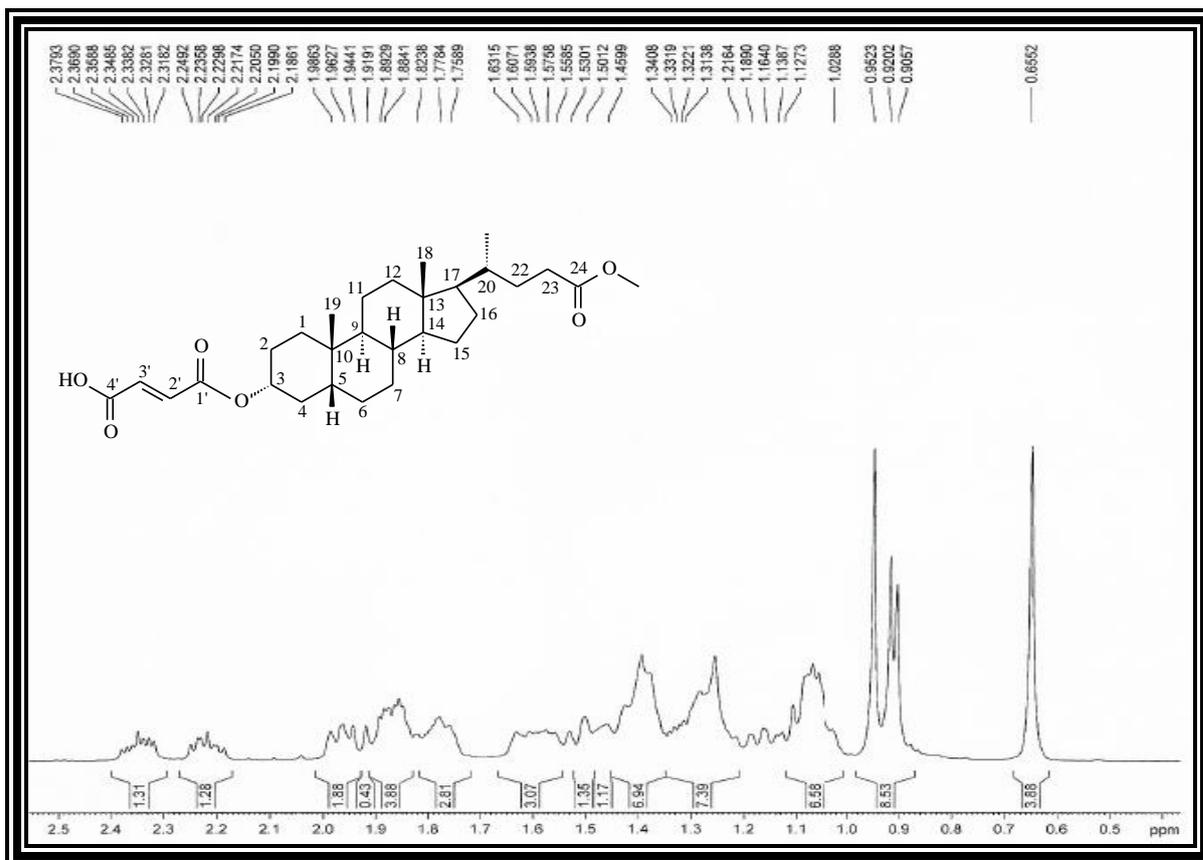


Figura 185 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (125 MHz, CDCl_3) de **AL-1b**

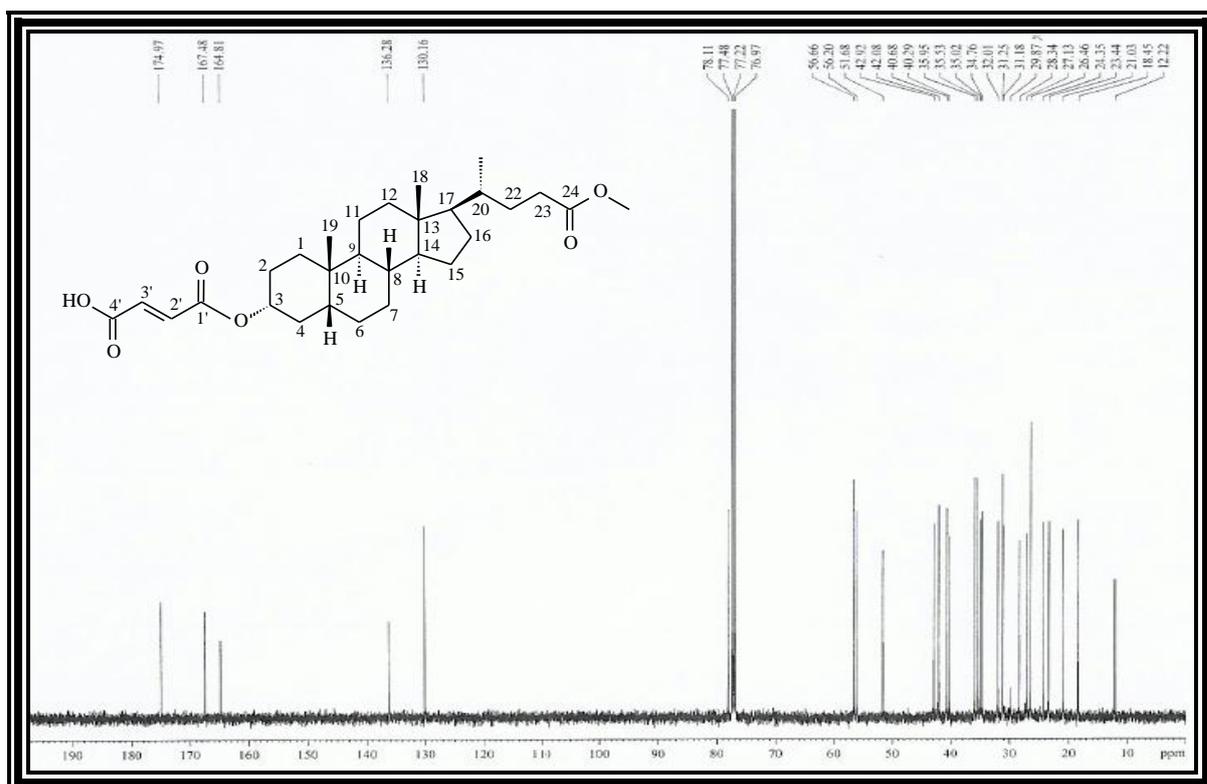


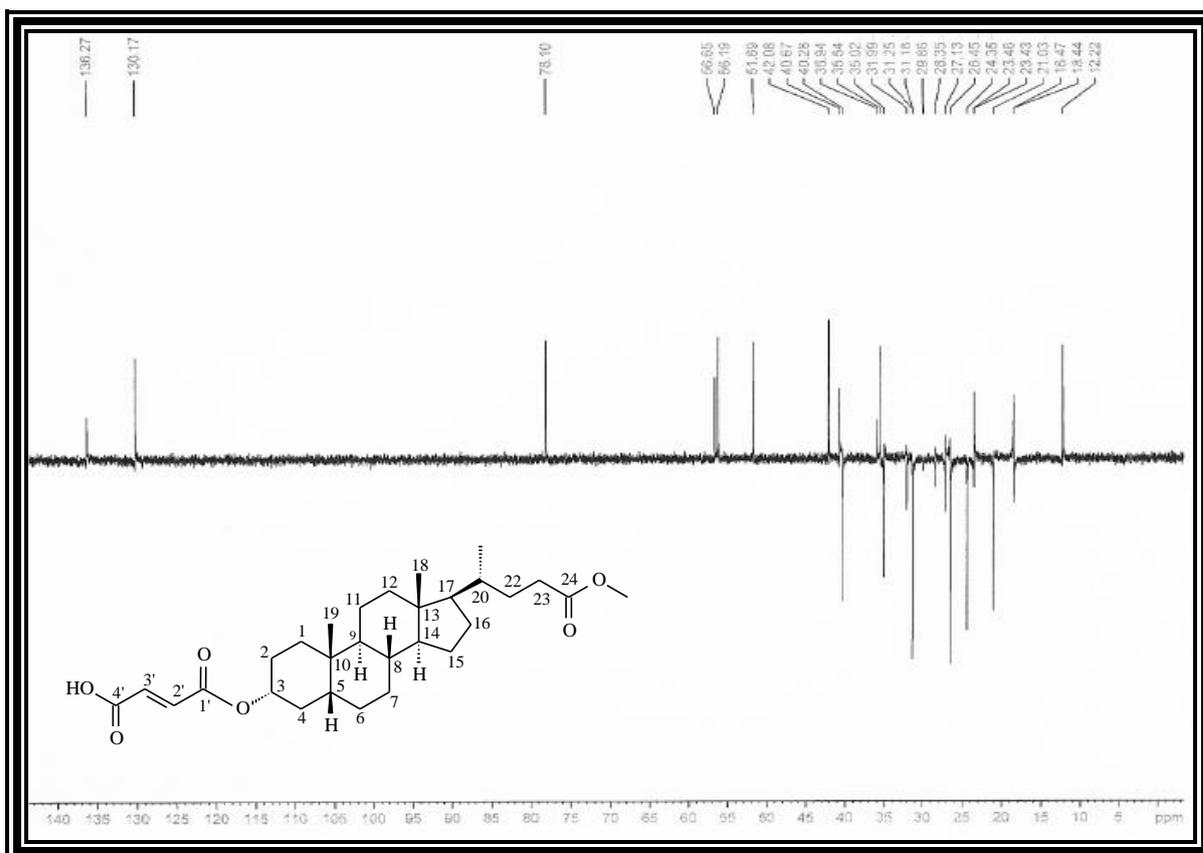
Figura 186 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-1b**

Tabela 55 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-1b** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,76	-
13	42,92	-
24	174,97	-
1'	164,81	-
4'	167,48	-
CH		
3	78,11	4,91 (m, 1H, H-3 β)
5	42,08	
8	35,95	
9	40,68	
14	56,66	
17	56,20	
20	35,53	
2'	136,28	6,34 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H, H-2')
3'	130,16	6,43 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H, H-3')
CH₂		
1	32,01	
2	29,86	
4	35,02	
6	27,13	
7	26,46	
11	21,03	
12	40,29	
15	24,35	
16	28,35	
22	31,25	
23	31,18	2,17 - 2,25 (m, 1H, H-23) 2,32 - 2,38 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,22	0,66 (s, 3H, 18-Me)
19	23,44	0,95 (s, 3H, 19-Me)
21	18,45	0,91 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, 21-Me)
OCH ₃	51,68	3,66 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)

ANEXO 2C - Dados espectroscópicos da substância AL-1c

Figura 187 - Espectro na região do IV de AL-1c (KBr)

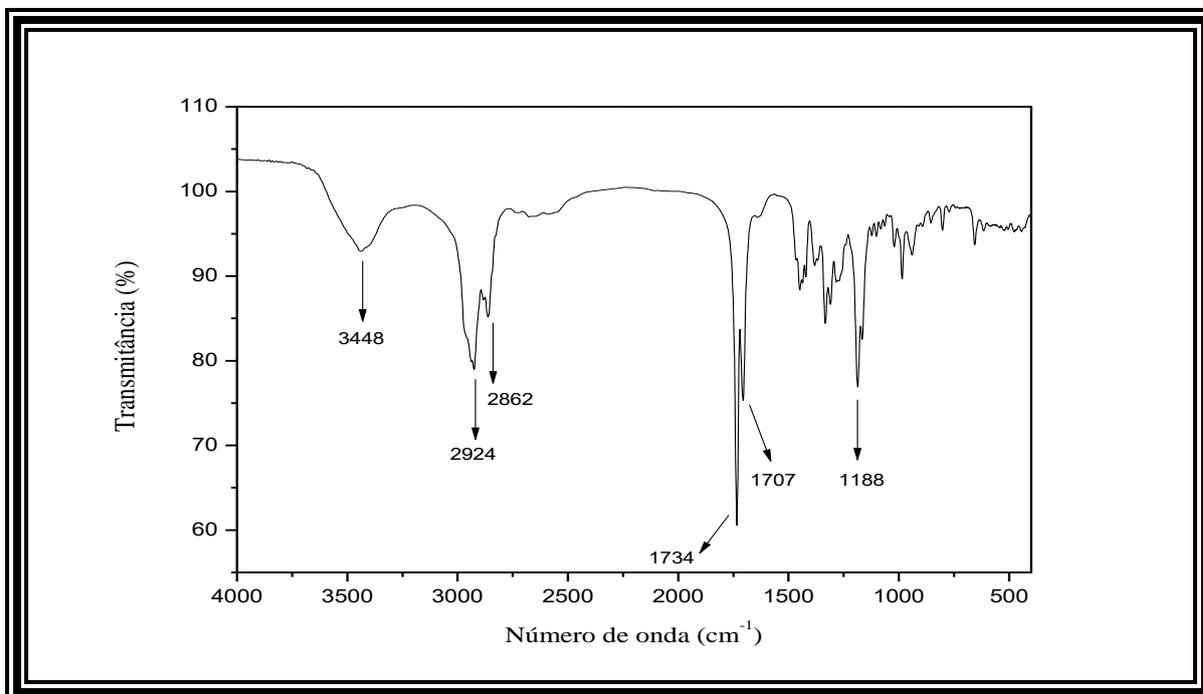
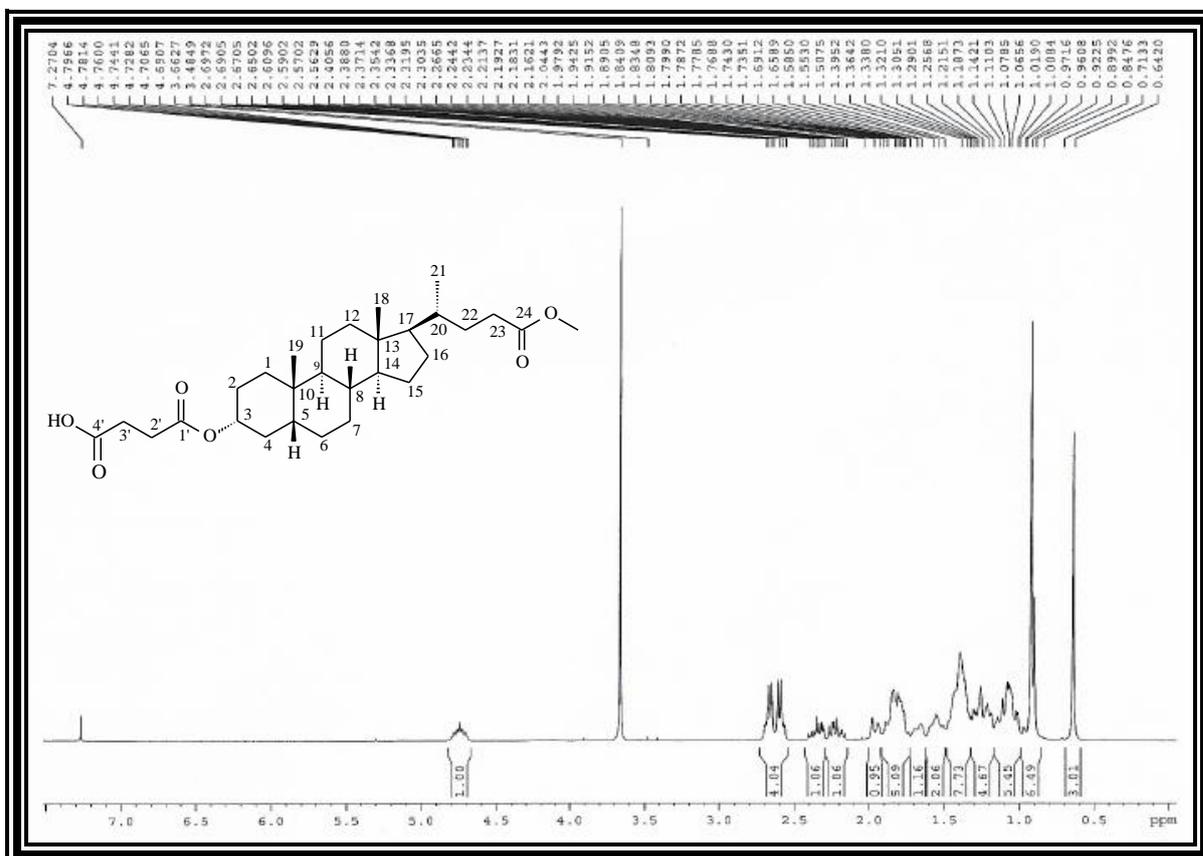
Figura 188 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-1c

Figura 189 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1c

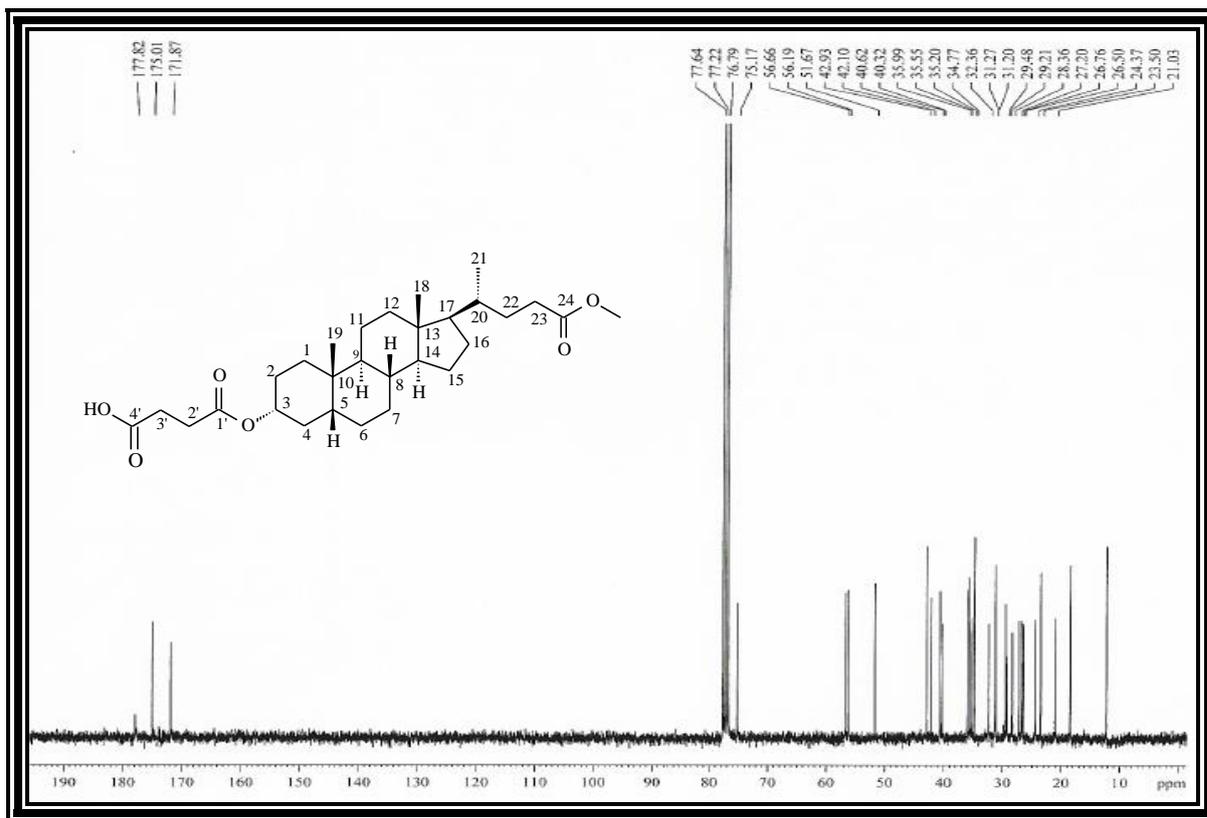


Figura 190 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1c

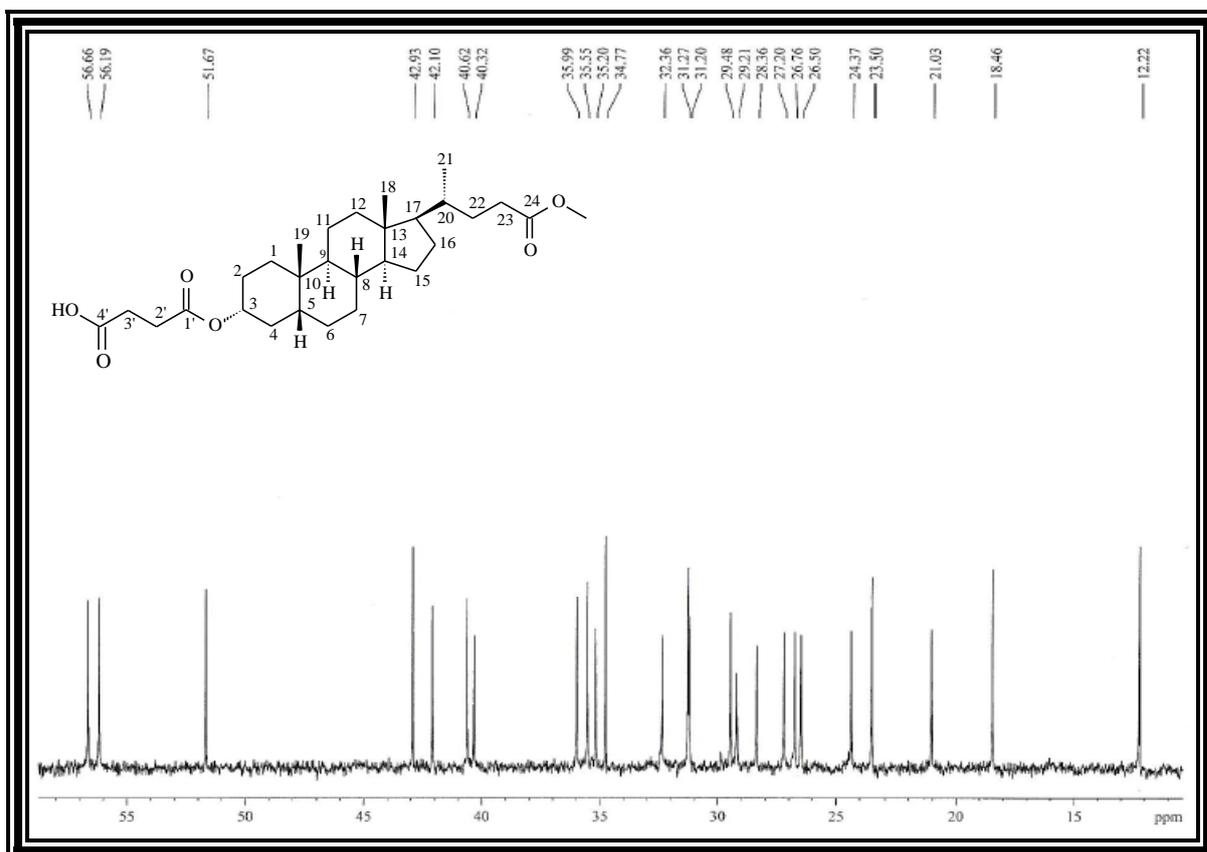


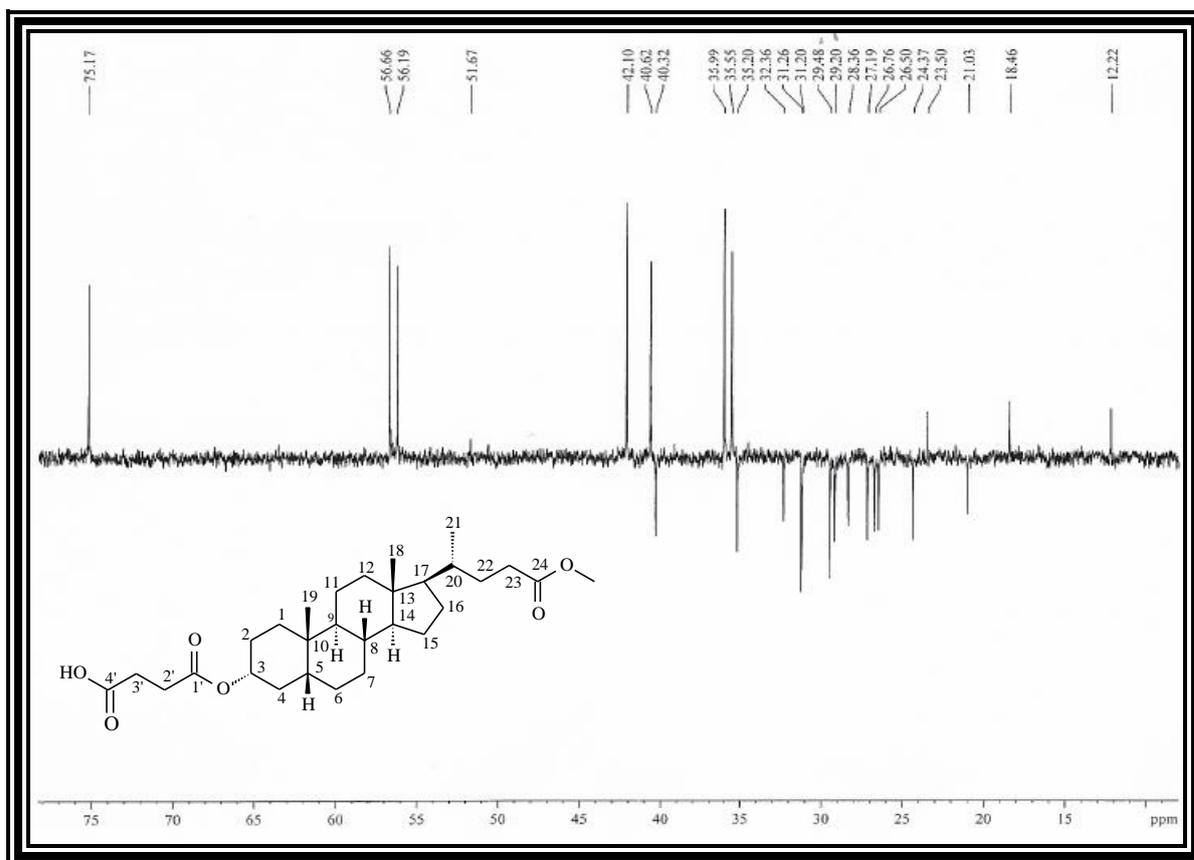
Figura 191 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-1c**

Tabela 56 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-1c** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,77	-
13	42,93	-
24	175,01	-
1'	171,87	-
4'	177,82	-
CH		
3	75,17	4,75 (m, 1H, H-3 β)
5	42,10	
8	35,99	
9	40,62	
14	56,66	
17	56,19	
20	35,55	
CH₂		
1	32,36	
2	28,36	
4	35,20	
6	26,76	
7	26,50	
11	21,03	
12	40,32	
15	24,37	
16	27,19	
22	31,26	
23	31,20	2,16 - 2,26 (m, 1H, H-23) 2,30 - 2,41 (m, 1H, H-23)
2'	29,48	2,58 (dd, $J = 5,8$ e $8,2$ Hz, 2H, H-2')
3'	29,21	2,68 (dd, $J = 6,1$ e $12,1$ Hz, 2H, H-3')
CH₃		
18	12,22	0,64 (s, 3H, 18-Me)
19	23,50	0,92 (s, 3H, 19-Me)
21	18,46	0,90 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, 21-Me)
OCH ₃	51,67	3,66 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)

ANEXO 2D - Dados espectroscópicos da substância AL-1d

Figura 192 - Espectro na região do IV de AL-1d (KBr)

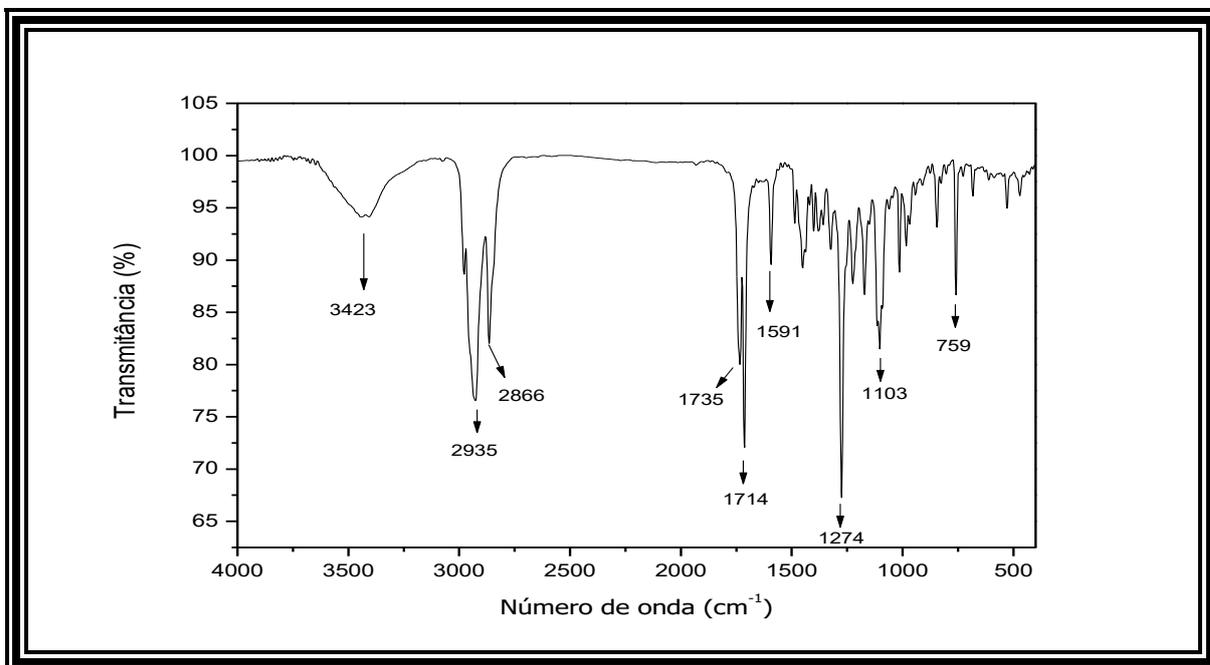
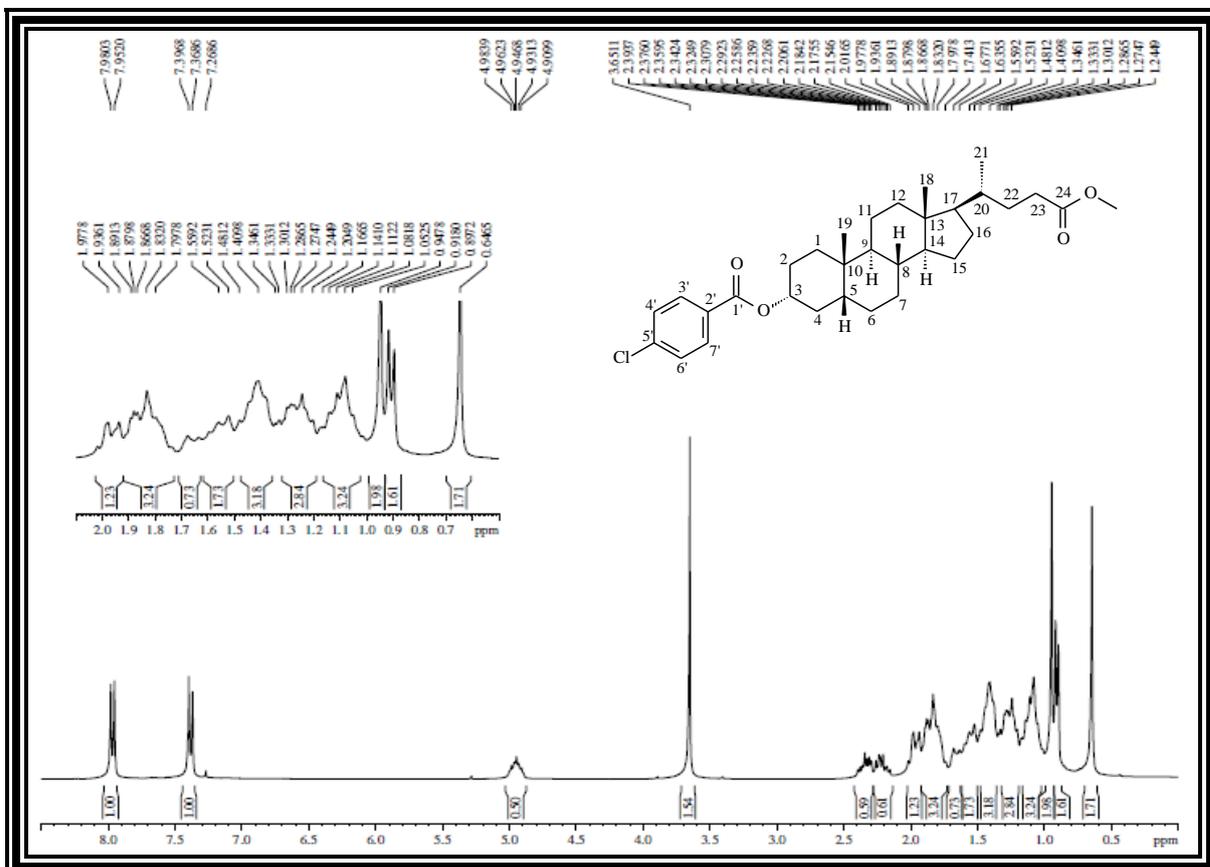
Figura 193 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-1d

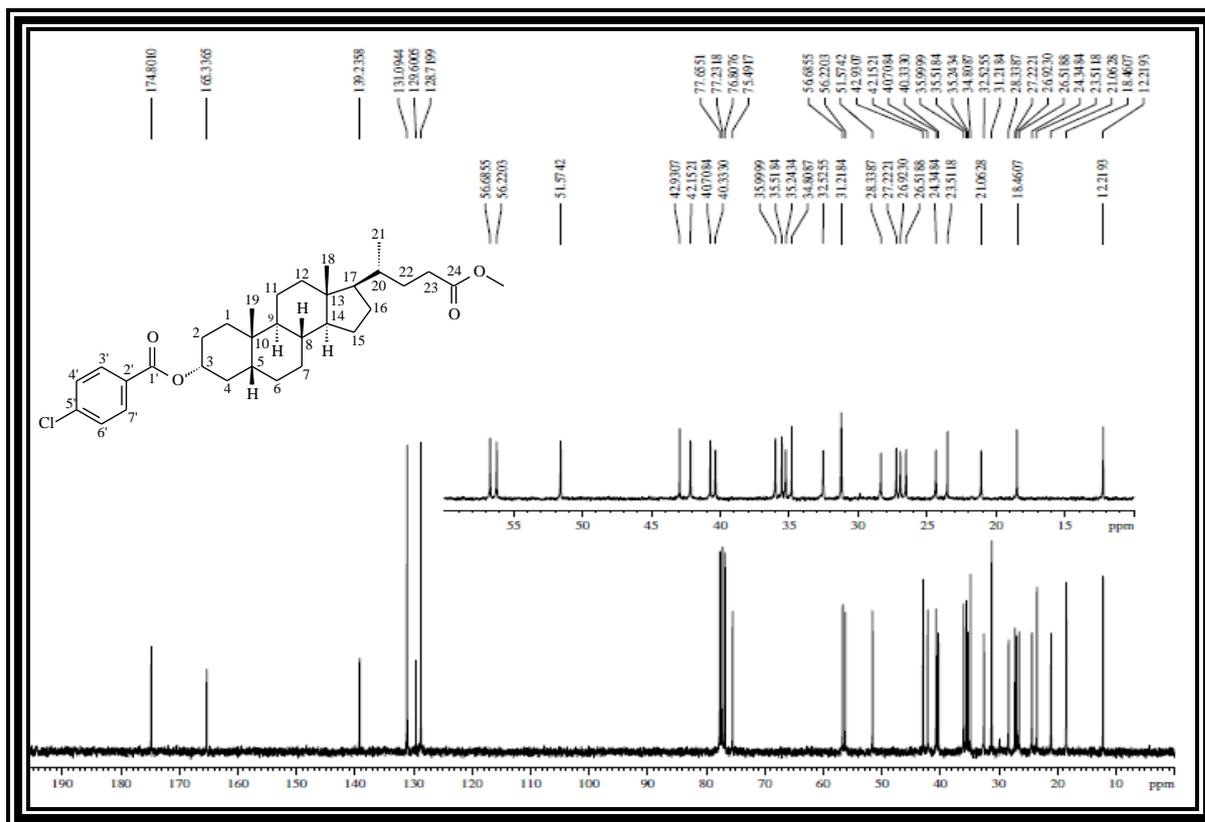
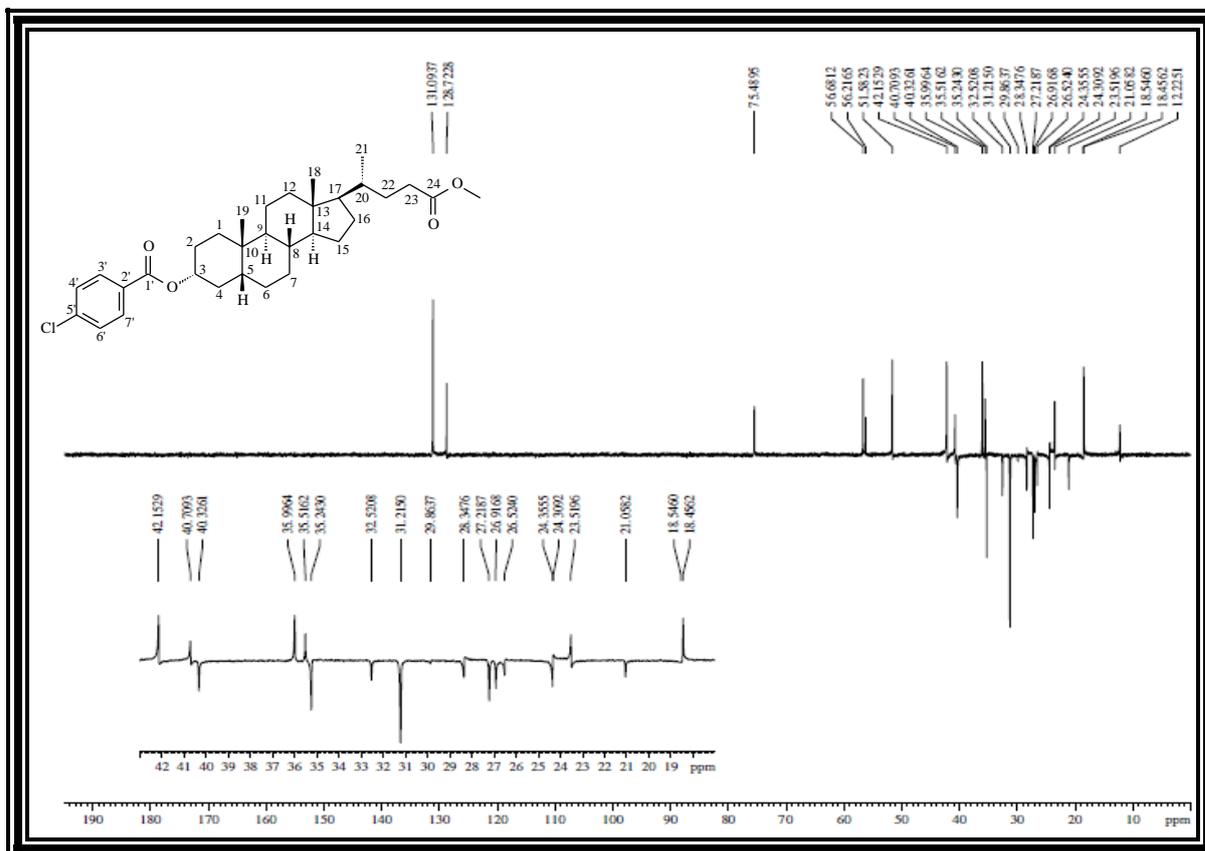
Figura 194 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-1d****Figura 195** - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-1d**

Tabela 57 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-1d** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,81	-
13	42,93	-
24	174,80	-
1'	165,34	-
2'	139,24	-
5'	129,60	-
CH		
3	75,49	4,95 (m, 1H, H-3 β)
5	42,15	
8	35,99	
9	40,71	
14	56,68	
17	56,22	
20	35,52	
3'	131,09	7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3', H-7')
4'	128,72	7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-4', H-6')
6'	128,72	7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-4', H-6')
7'	131,09	7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3', H-7')
CH₂		
1	32,52	
2	28,35	
4	35,24	
6	26,92	
7	26,52	
11	21,06	
12	40,32	
15	24,35	
16	27,22	
22	31,21	
23	31,21	2,16 - 2,26 (m, 1H, H-23) 2,29 - 2,39 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,22	0,65 (s, 3H, 18-Me)
19	23,51	0,95 (s, 3H, 19-Me)
21	18,46	0,89 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, 21-Me)
OCH ₃	51,58	3,65 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)

ANEXO 2E - Dados espectroscópicos da substância AL-1e

Figura 196 - Espectro na região do IV de AL-1e (KBr)

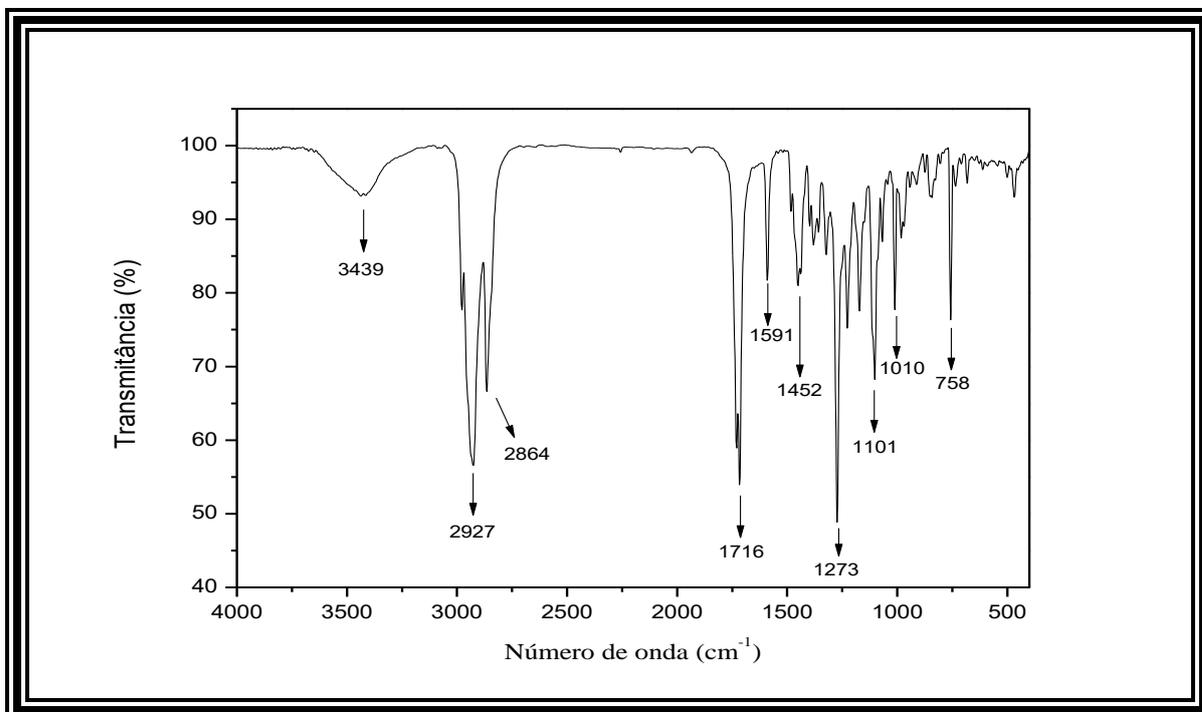
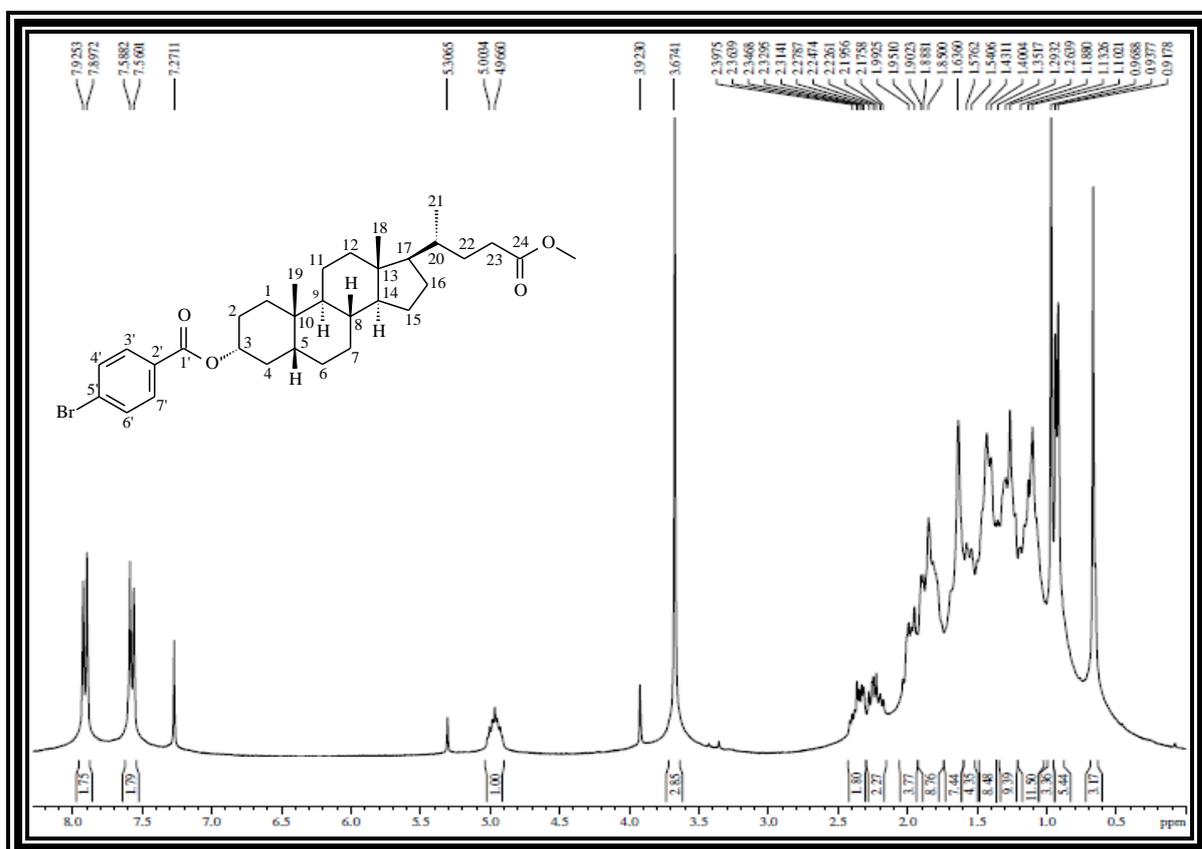
Figura 197 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-1e

Figura 198 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AL-1e**

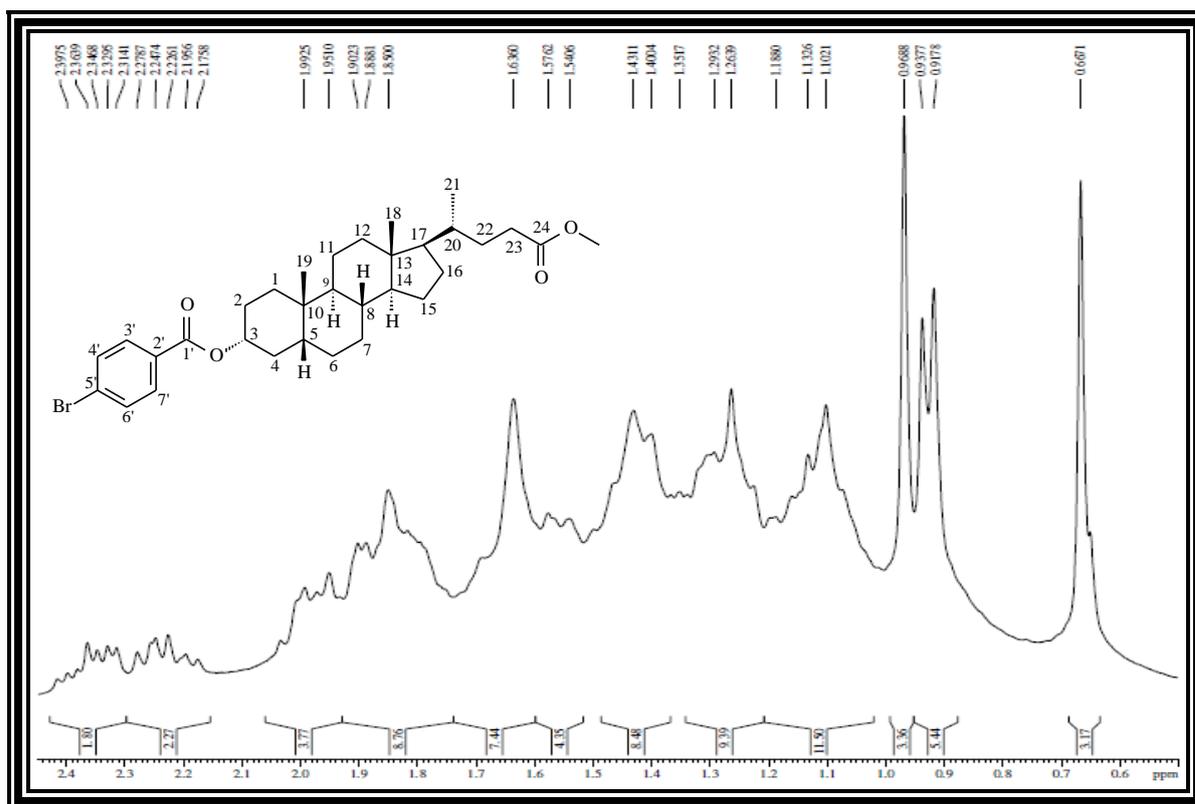


Figura 199 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-1e**

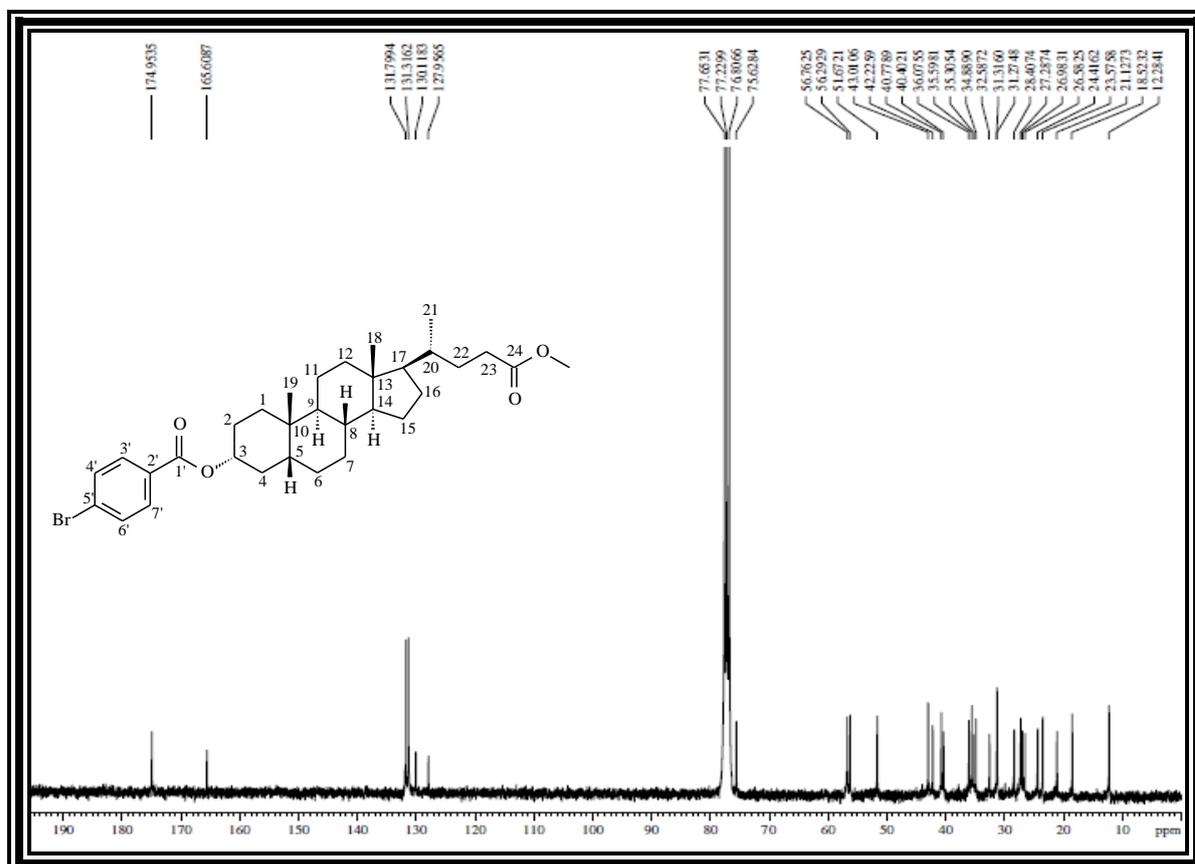


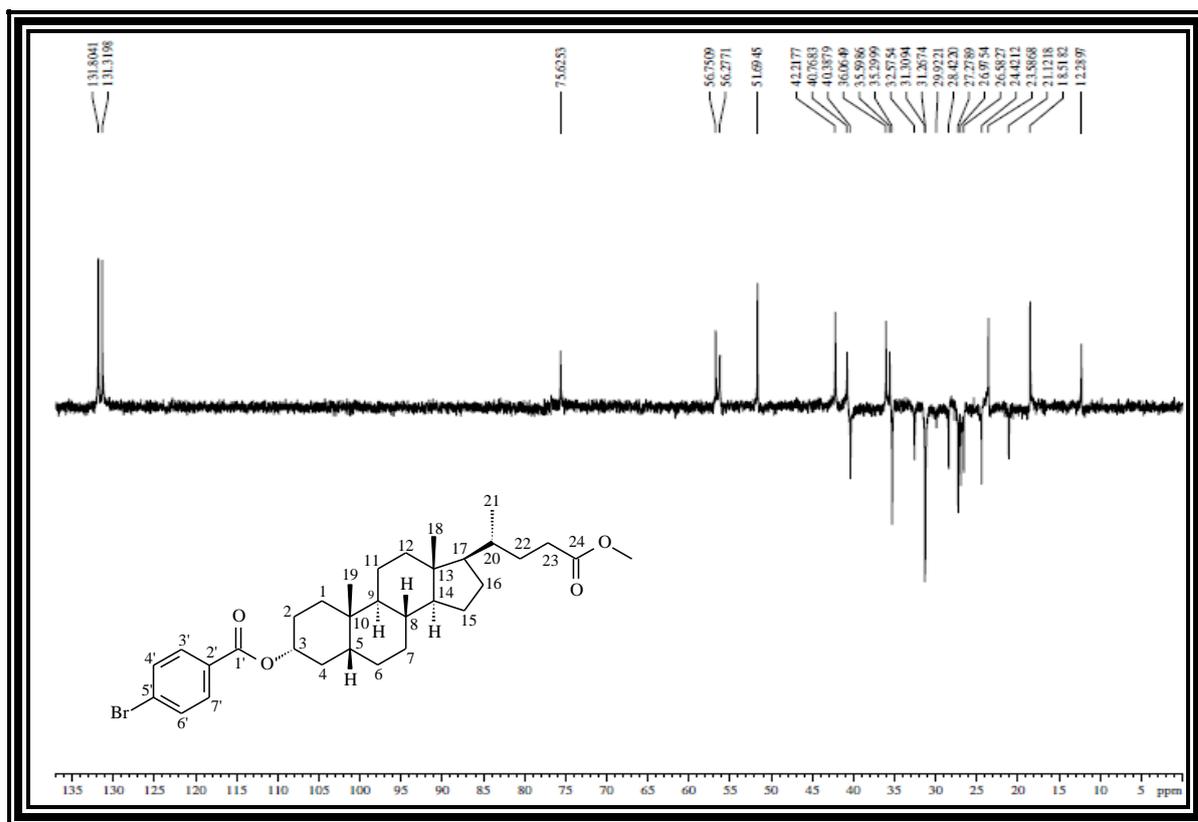
Figura 200 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-1e**

Tabela 58 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-1e** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,89	-
13	43,01	-
24	174,95	-
1'	165,61	-
2'	130,12	-
5'	127,96	-
CH		
3	75,63	4,99 (m, 1H, H-3 β)
5	42,23	
8	36,08	
9	40,78	
14	56,76	
17	56,30	
20	35,59	
3'	131,80	7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-3', H-7')
4'	131,32	7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-4', H-6')
6'	131,32	7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-4', H-6')
7'	131,80	7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-3', H-7')
CH₂		
1	32,59	
2	28,40	
4	35,31	
6	26,98	
7	26,58	
11	21,12	
12	40,40	
15	24,41	
16	27,28	
22	31,31	
23	31,27	2,17 - 2,28 (m, 1H, H-23) 2,31 - 2,39 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,28	0,68 (s, 3H, 18-Me)
19	23,57	0,97 (s, 3H, 19-Me)
21	18,52	0,92 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, 21-Me)
OCH ₃	51,67	3,67 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)

ANEXO 2F - Dados espectroscópicos da substância AL-1f

Figura 201 - Espectro na região do IV de AL-1f (KBr)

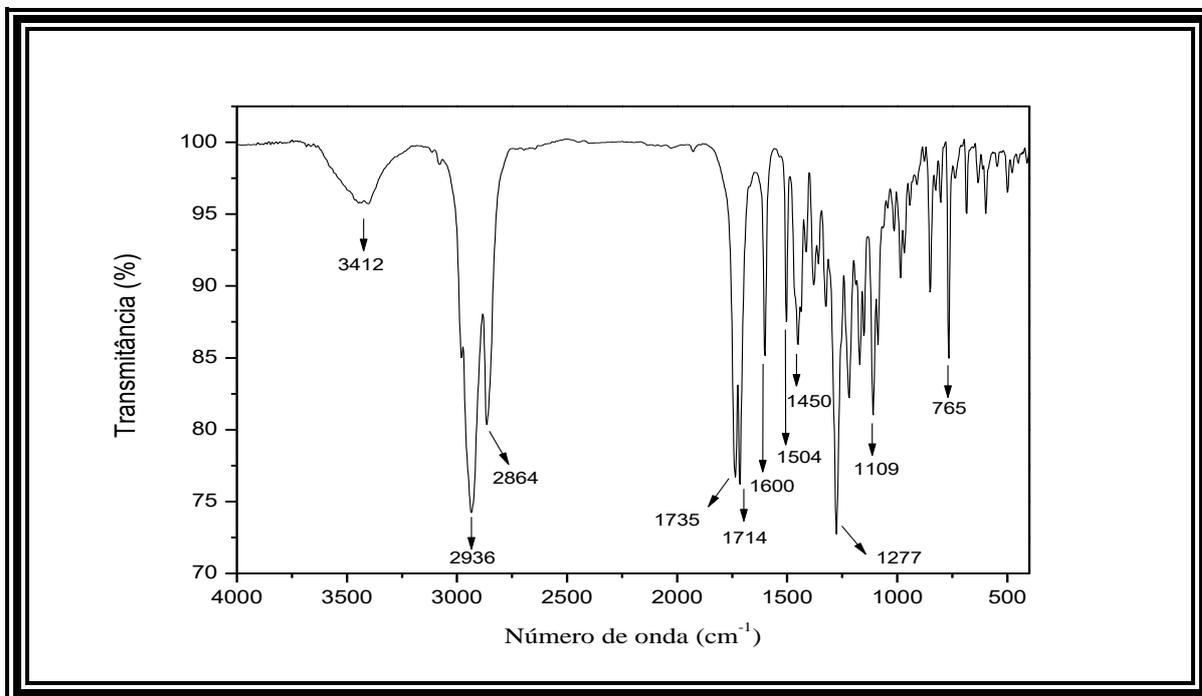
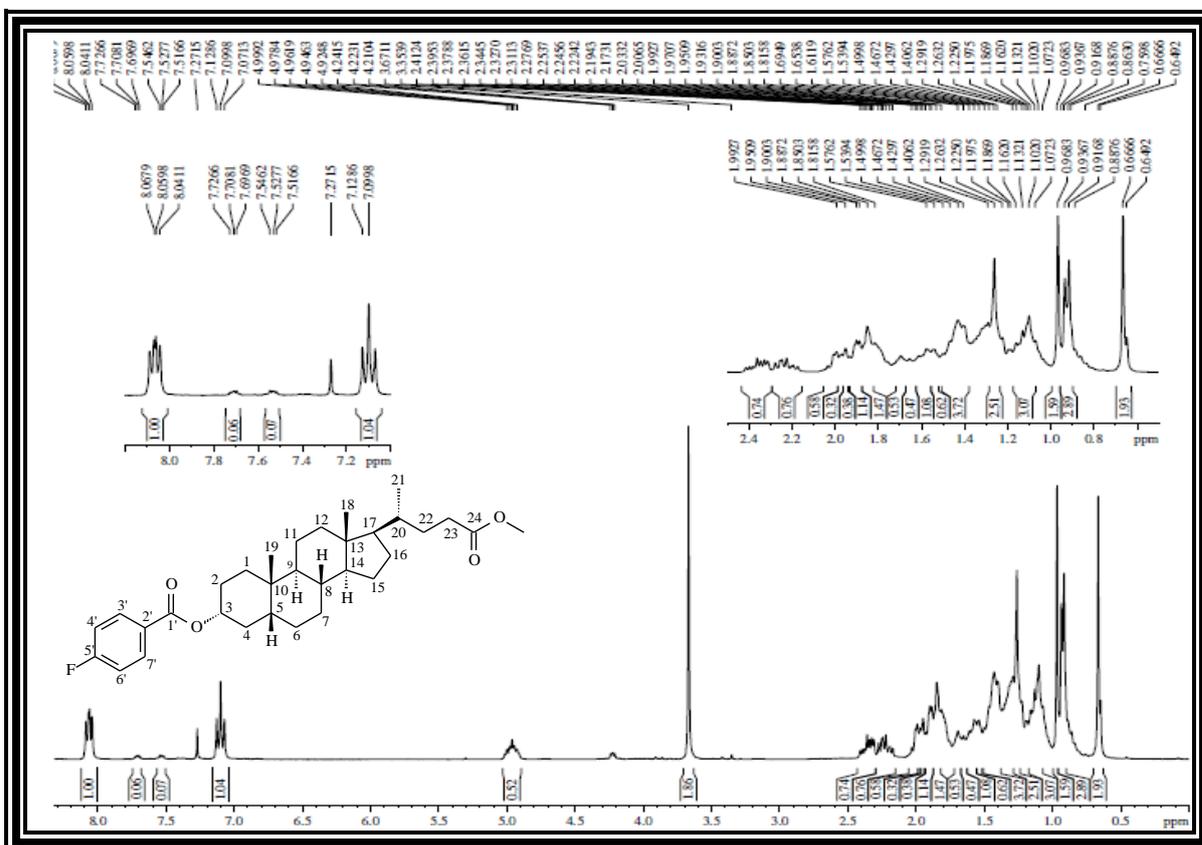
Figura 202 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-1f

Figura 203 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1f

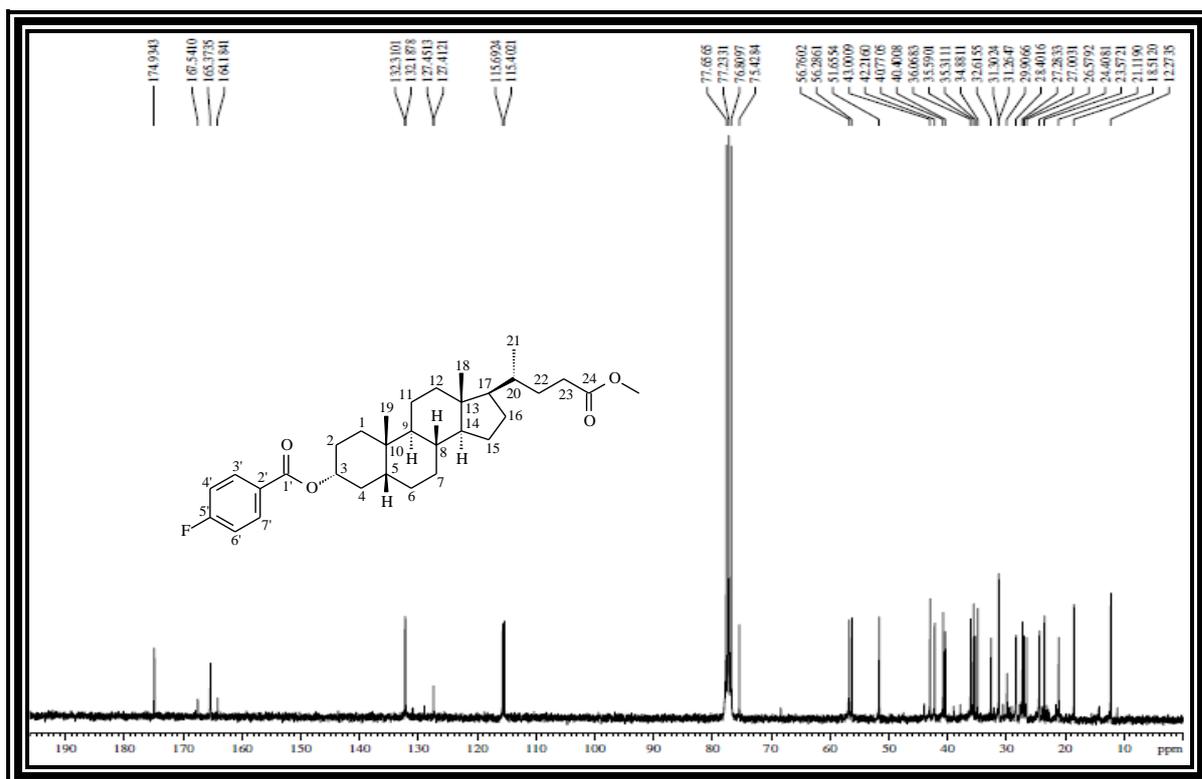


Figura 204 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1f

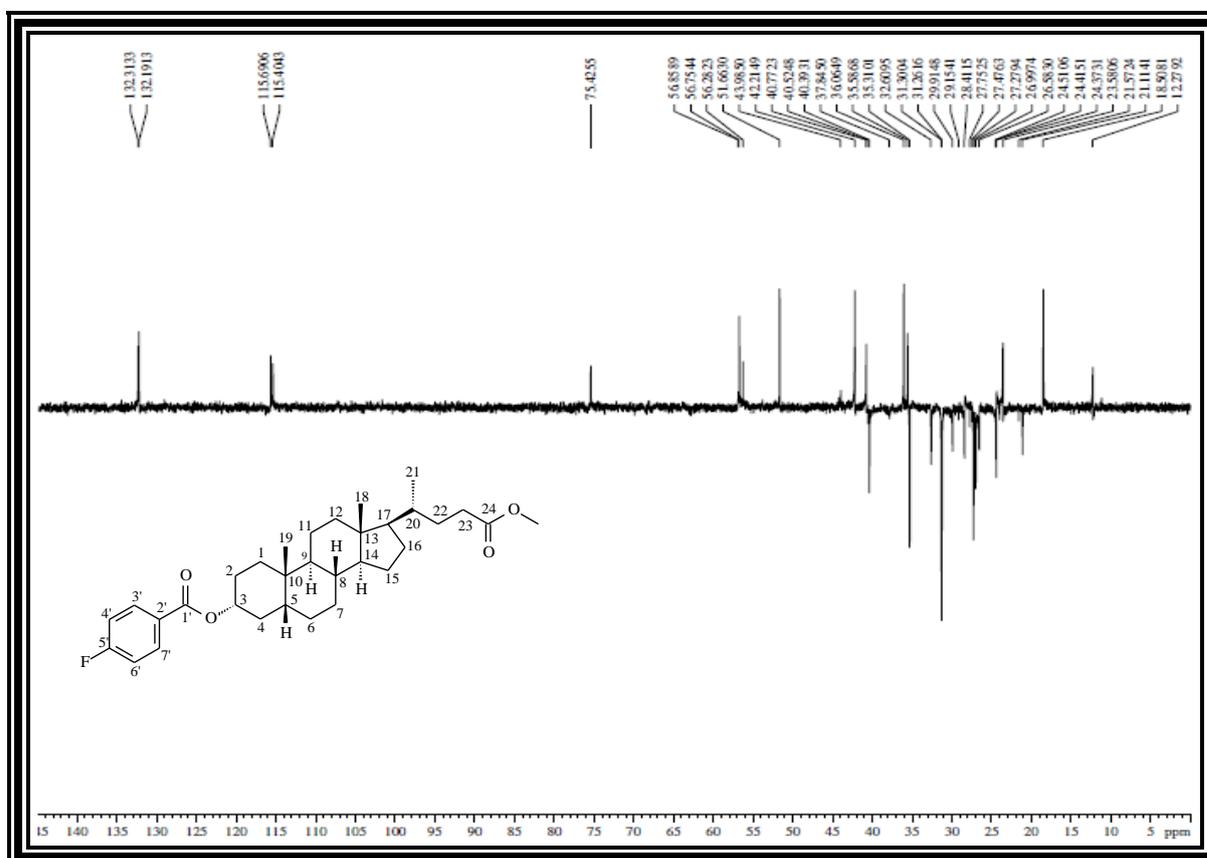


Tabela 59 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-1f** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,88	-
13	43,00	-
24	174,93	-
1'	165,37	-
2'	127,43 ($J = 2,9$ Hz)	-
5'	165,86 ($J = 251,8$ Hz)	-
CH		
3	75,43	4,96 (m, 1H, H-3 β)
5	42,22	
8	36,06	
9	40,77	
14	56,76	
17	56,28	
20	35,59	
3'	132,25 ($J = 9,2$ Hz)	8,05 (dtl, 2H, H-3', H-7')
4'	115,55 ($J = 21,8$ Hz)	7,09 (tl, 2H, H-4', H-6')
6'	115,55 ($J = 21,8$ Hz)	7,09 (tl, 2H, H-4', H-6')
7'	132,25 ($J = 9,2$ Hz)	8,05 (dtl, 2H, H-3', H-7')
CH₂		
1	32,61	
2	28,40	
4	35,31	
6	27,00	
7	26,57	
11	21,11	
12	40,40	
15	24,40	
16	27,28	
22	31,30	
23	31,26	2,16 - 2,27 (m, 1H, H-23) 2,31 - 2,39 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,27	0,67 (s, 3H, 18-Me)
19	23,57	0,97 (s, 3H, 19-Me)
21	18,51	0,93 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, 21-Me)
OCH ₃	51,65	3,67 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)

ANEXO 2G - Dados espectroscópicos da substância AL-1g

Figura 205 - Espectro na região do IV de AL-1g (KBr)

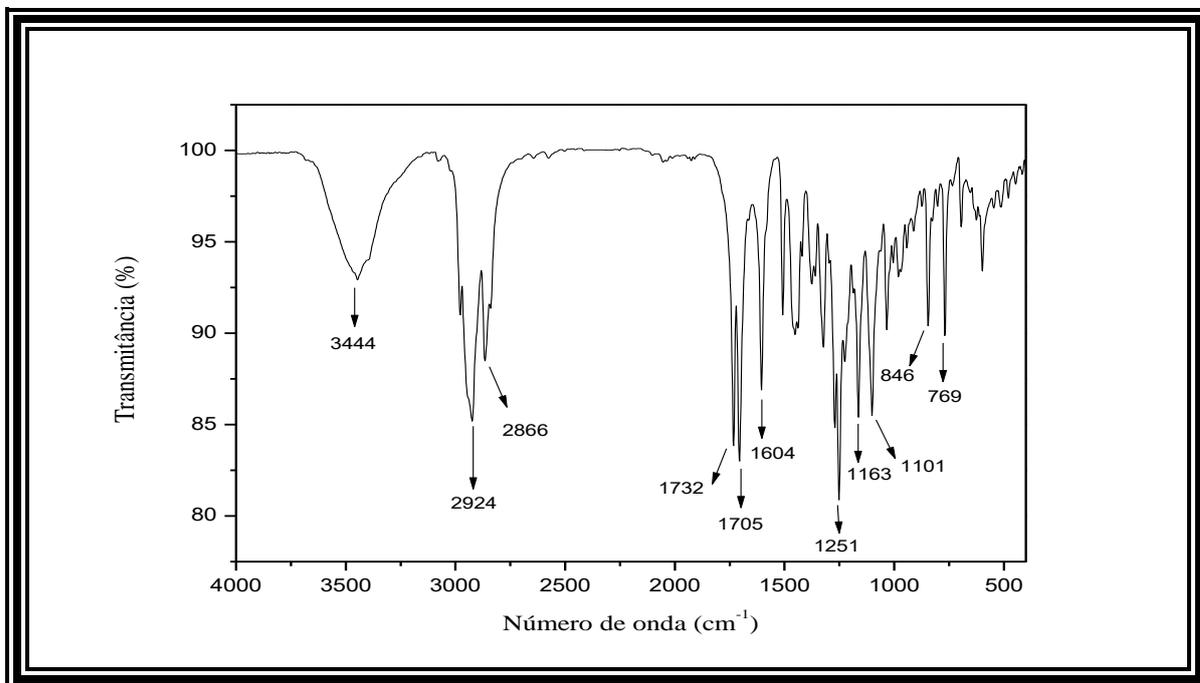


Figura 206 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-1g

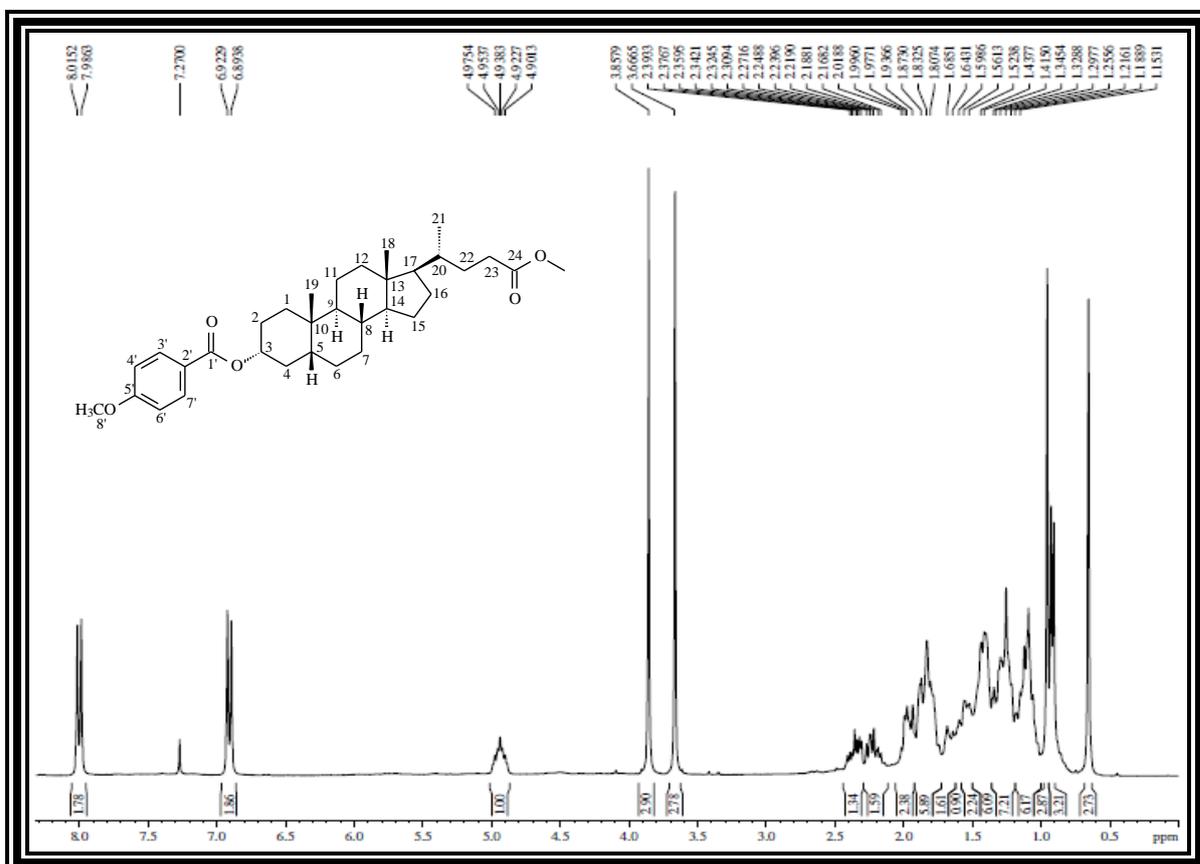


Figura 207 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AL-1g**

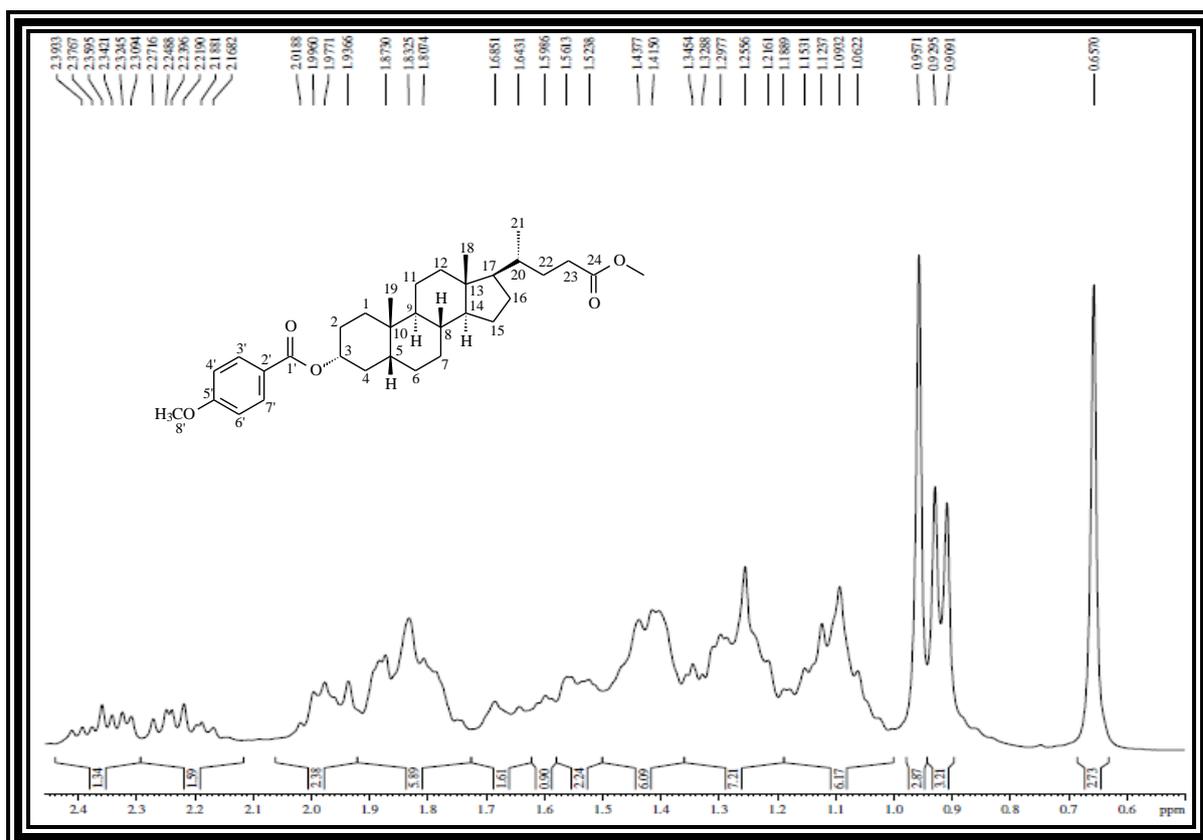


Figura 208 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-1g**

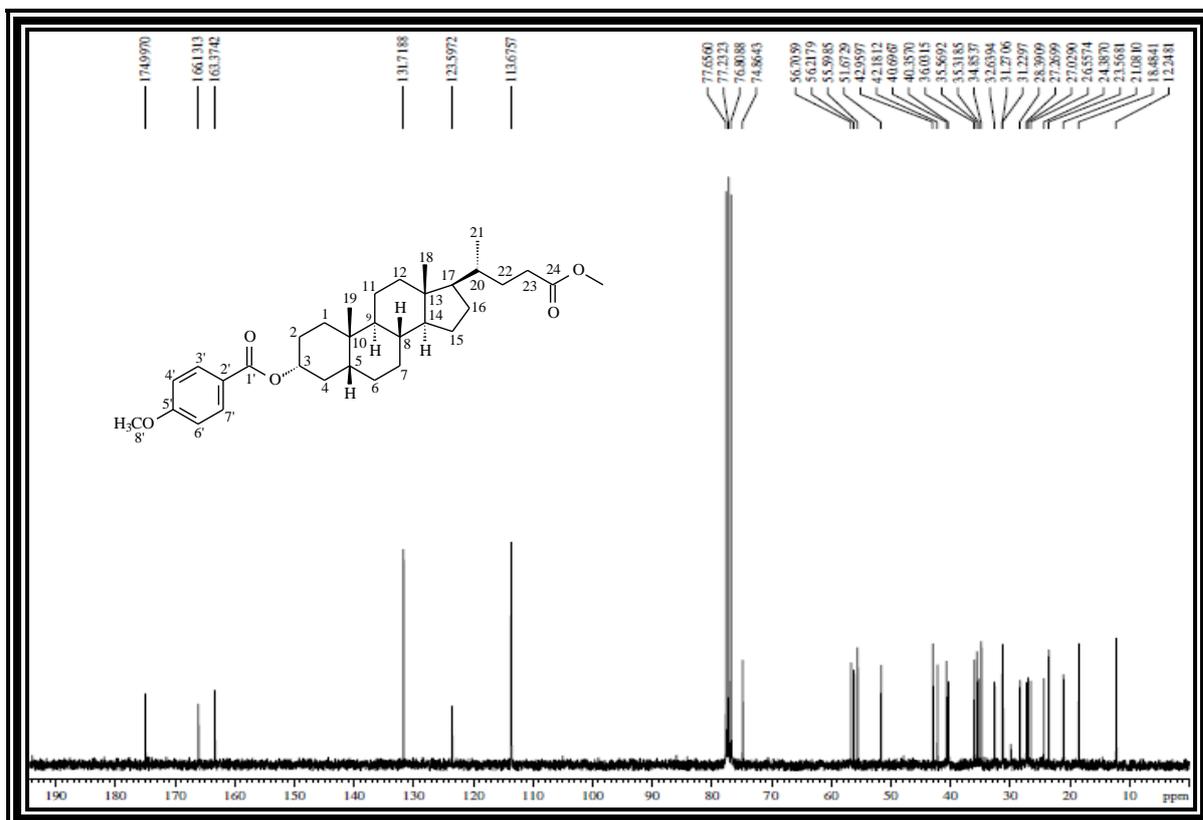


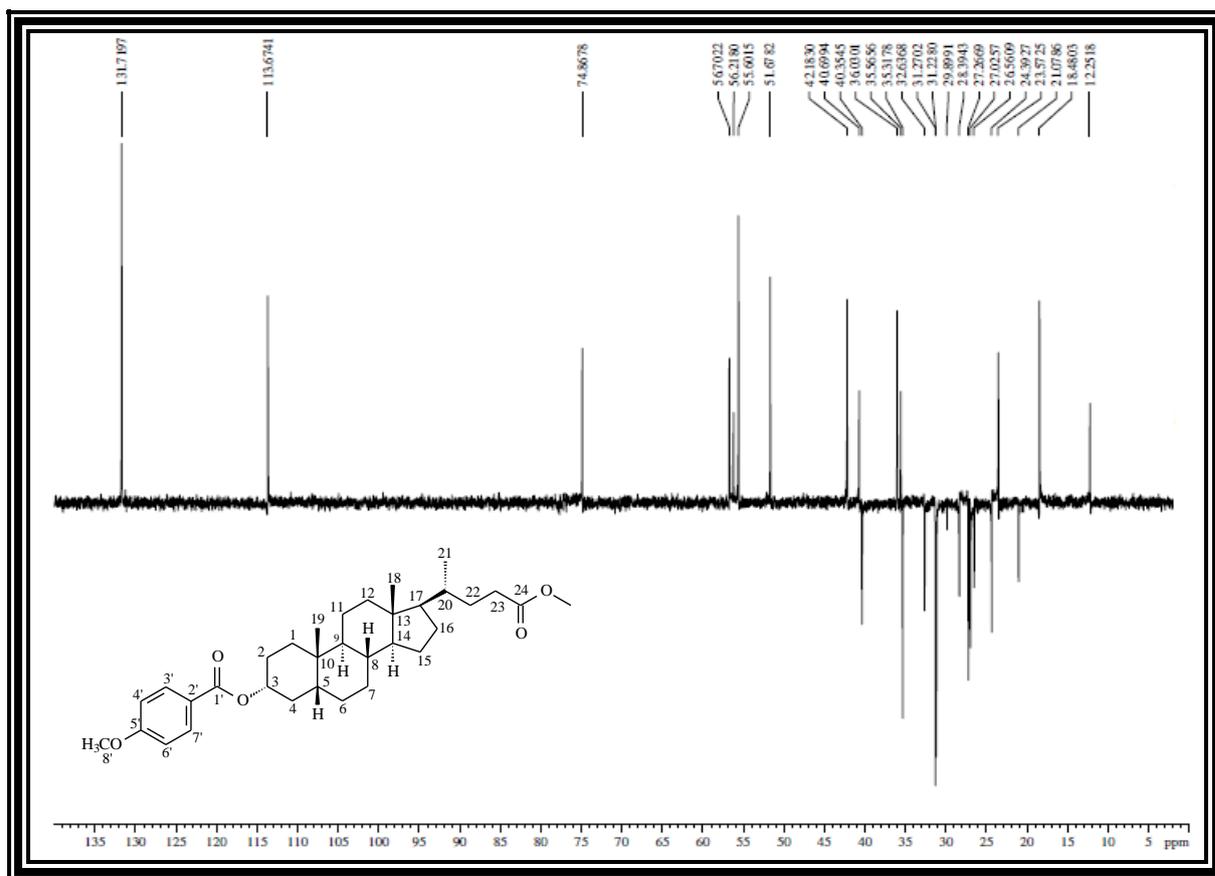
Figura 209 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-1g**

Tabela 60 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-1g** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,85	-
13	42,96	-
24	175,00	-
1'	166,13	-
2'	123,60	-
5'	163,37	-
CH		
3	74,86	4,94 (m, 1H, H-3 β)
5	42,18	
8	36,03	
9	40,70	
14	56,71	
17	56,21	
20	35,60	
3'	131,72	7,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3', H-7')
4'	113,68	6,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-4', H-6')
6'	113,68	6,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-4', H-6')
7'	131,72	7,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3', H-7')
CH₂		
1	32,64	
2	28,39	
4	35,32	
6	27,03	
7	26,56	
11	21,08	
12	40,35	
15	24,39	
16	27,27	
22	31,27	
23	31,21	2,16 - 2,27 (m, 1H, H-23) 2,31 - 2,39 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,24	0,66 (s, 3H, 18-Me)
19	23,57	0,96 (s, 3H, 19-Me)
21	18,48	0,91 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, 21-Me)
OCH ₃	51,67	3,67 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)
8'	55,59	3,85 (s, 3H, H-8')

Figura 212 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AL-1h**

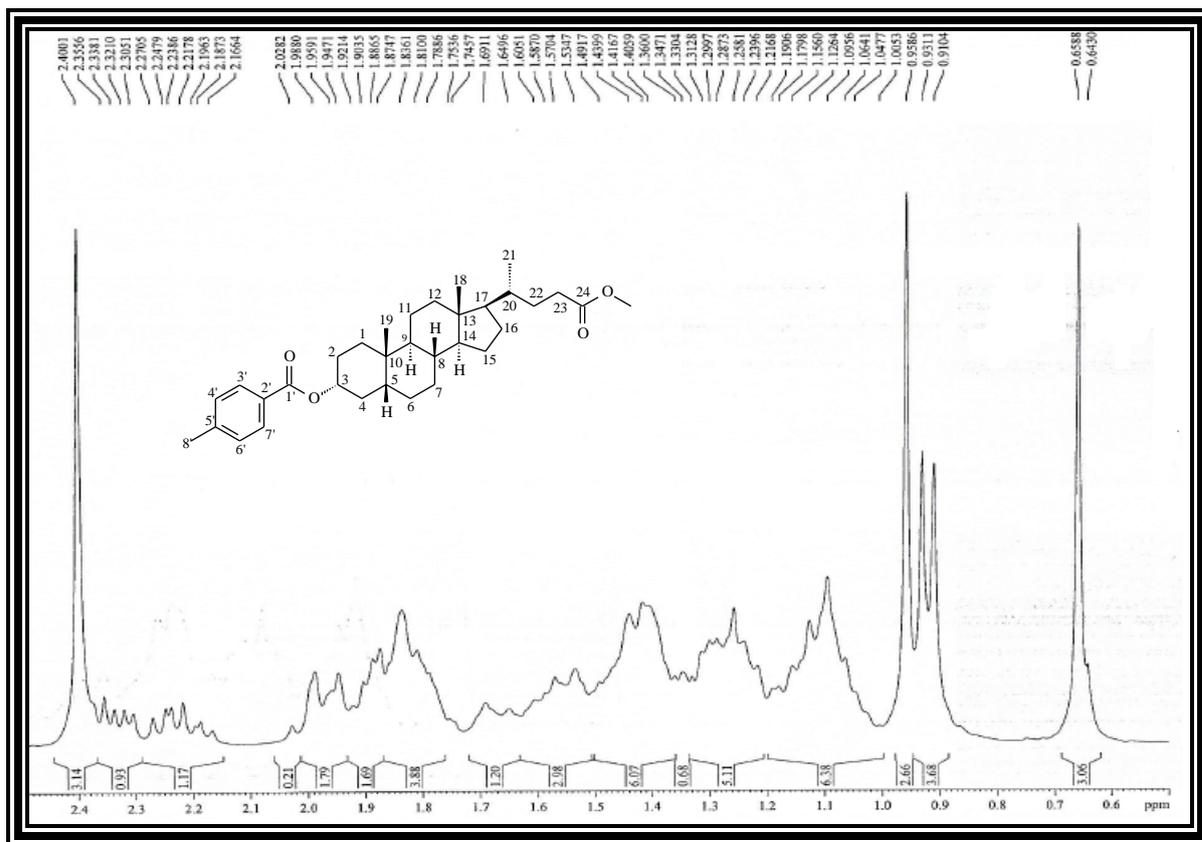


Figura 213 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-1h**

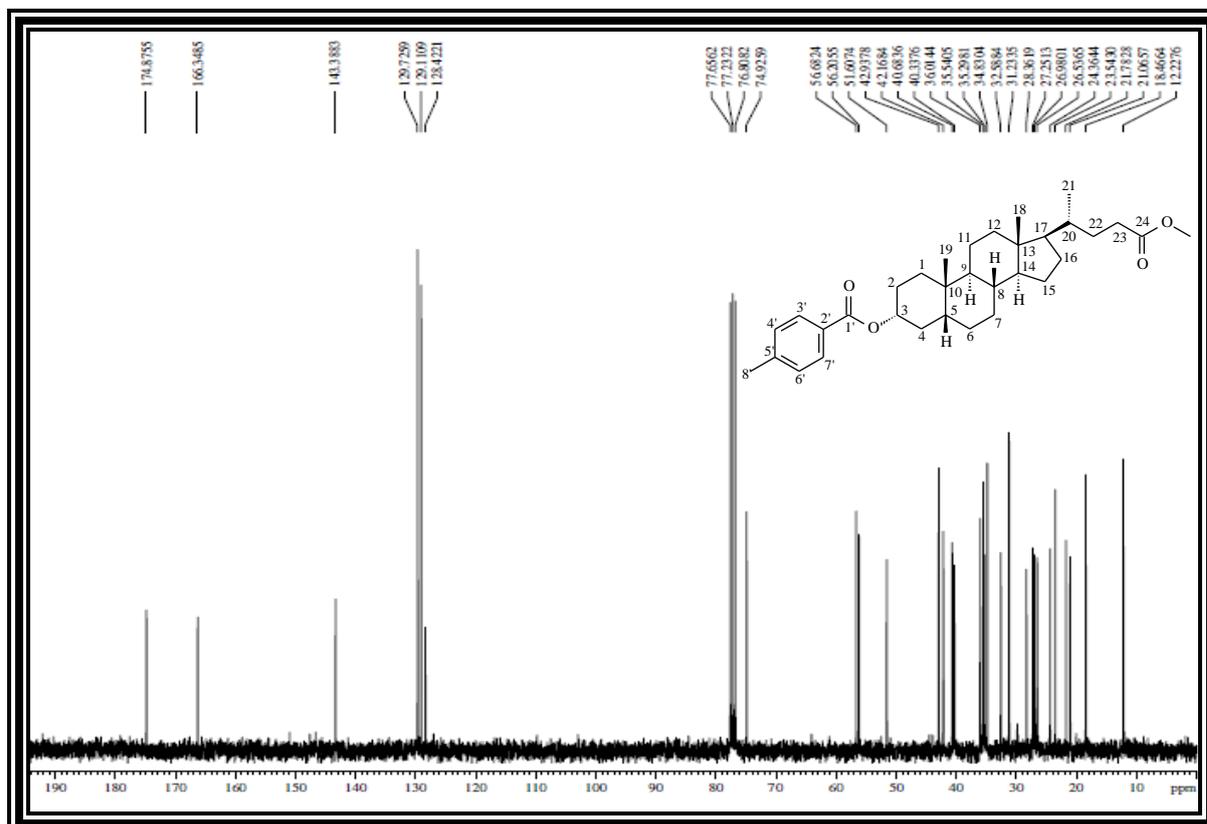


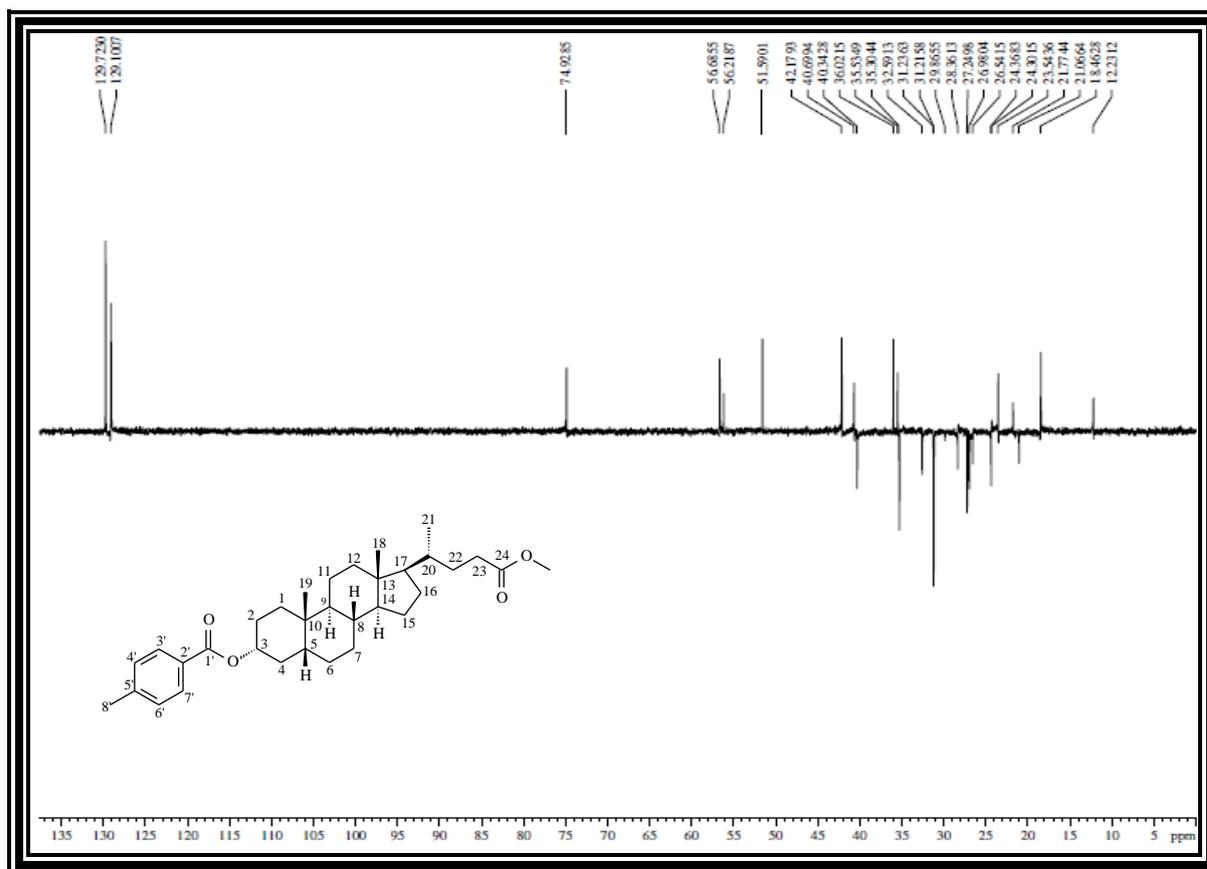
Figura 214 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-1h**

Tabela 61 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-1h** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,83	-
13	42,93	-
24	174,88	-
1'	166,35	-
2'	143,38	-
5'	128,42	-
CH		
3	74,92	4,96 (m, 1H, H-3 β)
5	42,16	
8	36,01	
9	40,68	
14	56,68	
17	56,20	
20	35,54	
3'	129,72	7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3', H-7')
4'	129,11	7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4', H-6')
6'	129,11	7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4', H-6')
7'	129,72	7,92 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3', H-7')
CH₂		
1	32,59	
2	28,36	
4	35,30	
6	26,98	
7	26,54	
11	21,06	
12	40,34	
15	24,36	
16	27,25	
22	31,23	
23	31,23	2,17 - 2,27 (m, 1H, H-23) 2,30 - 2,36 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,22	0,66 (s, 3H, 18-Me)
19	23,54	0,96 (s, 3H, 19-Me)
21	18,47	0,91 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, 21-Me)
OCH ₃	51,60	3,66 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)
8'	21,78	2,40 (s, 3H, H-8')

ANEXO 2I - Dados espectroscópicos da substância AL-1i

Figura 215 - Espectro na região do IV de AL-1i (KBr)

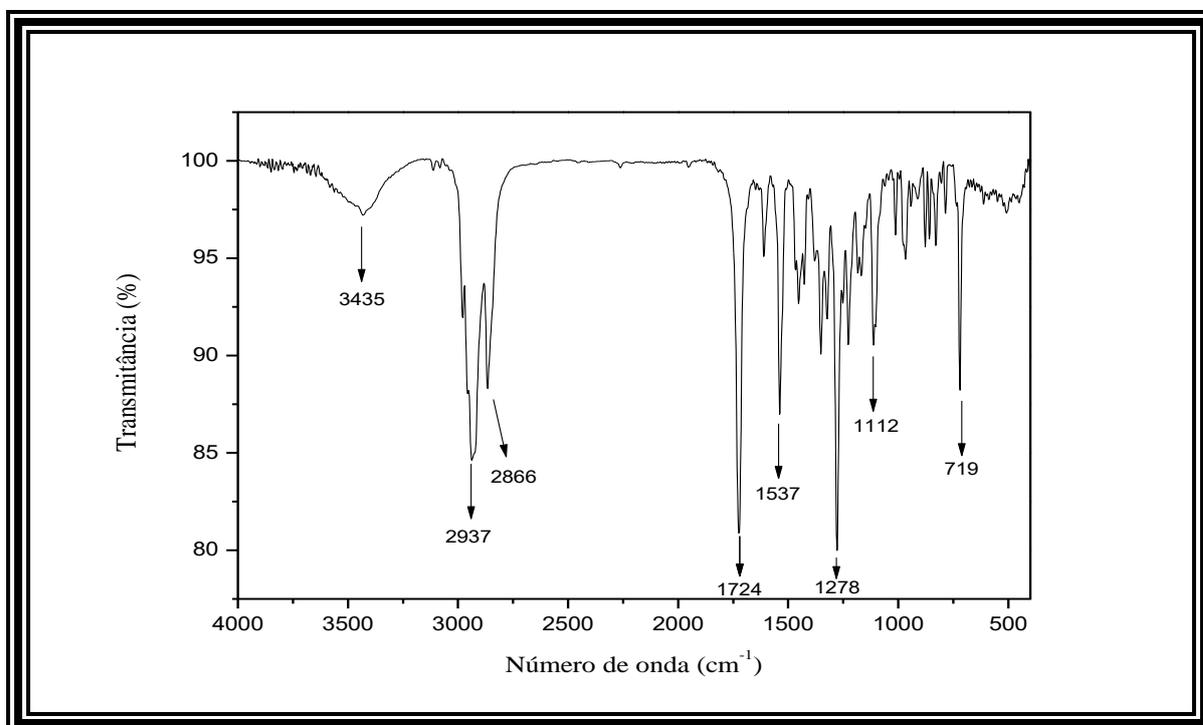


Figura 216 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-1i

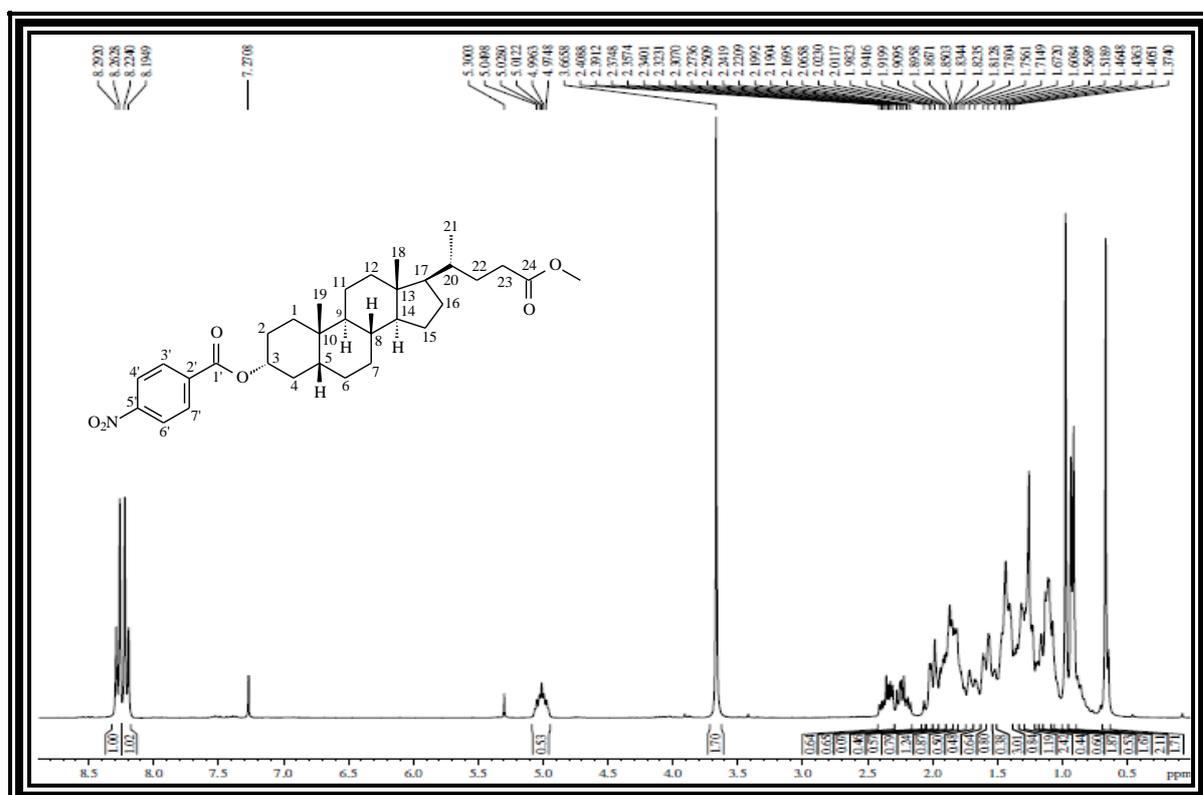


Figura 217 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AL-1i**

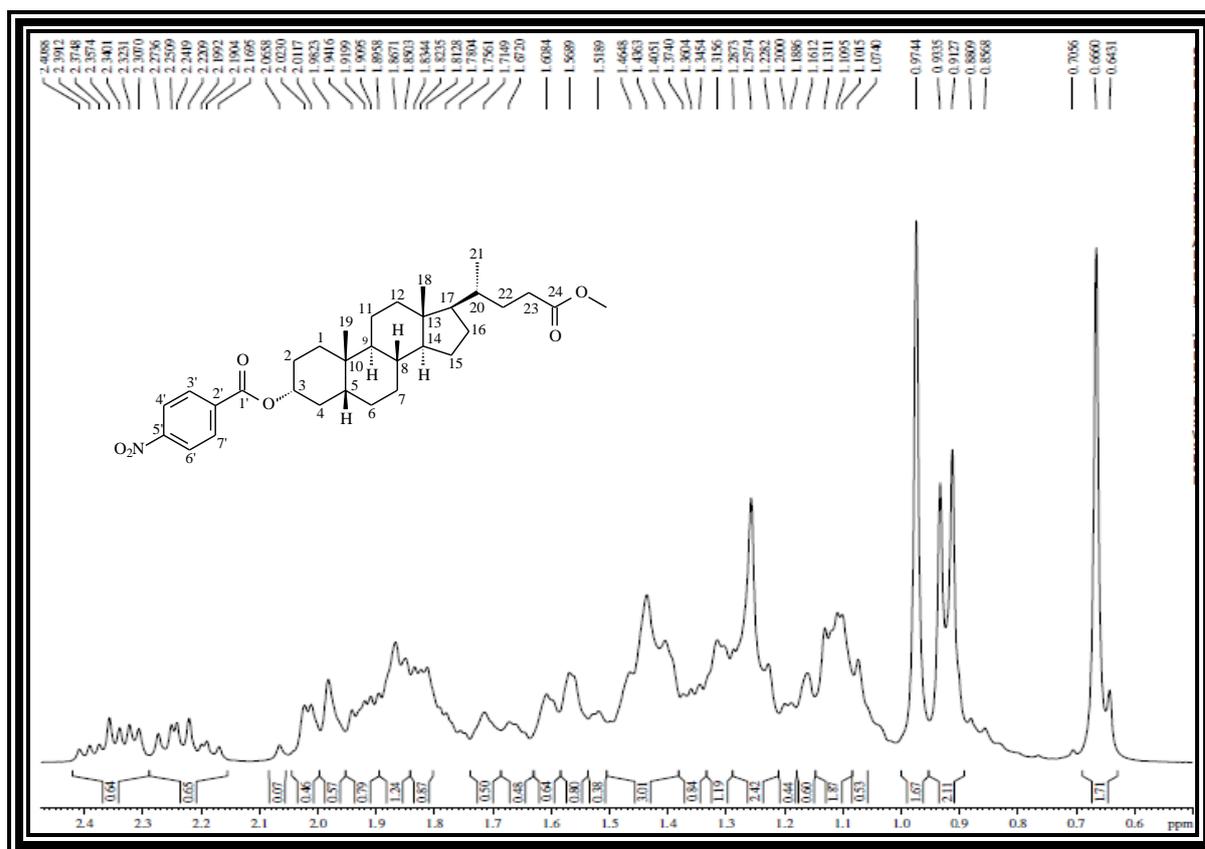


Figura 218 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-1i**

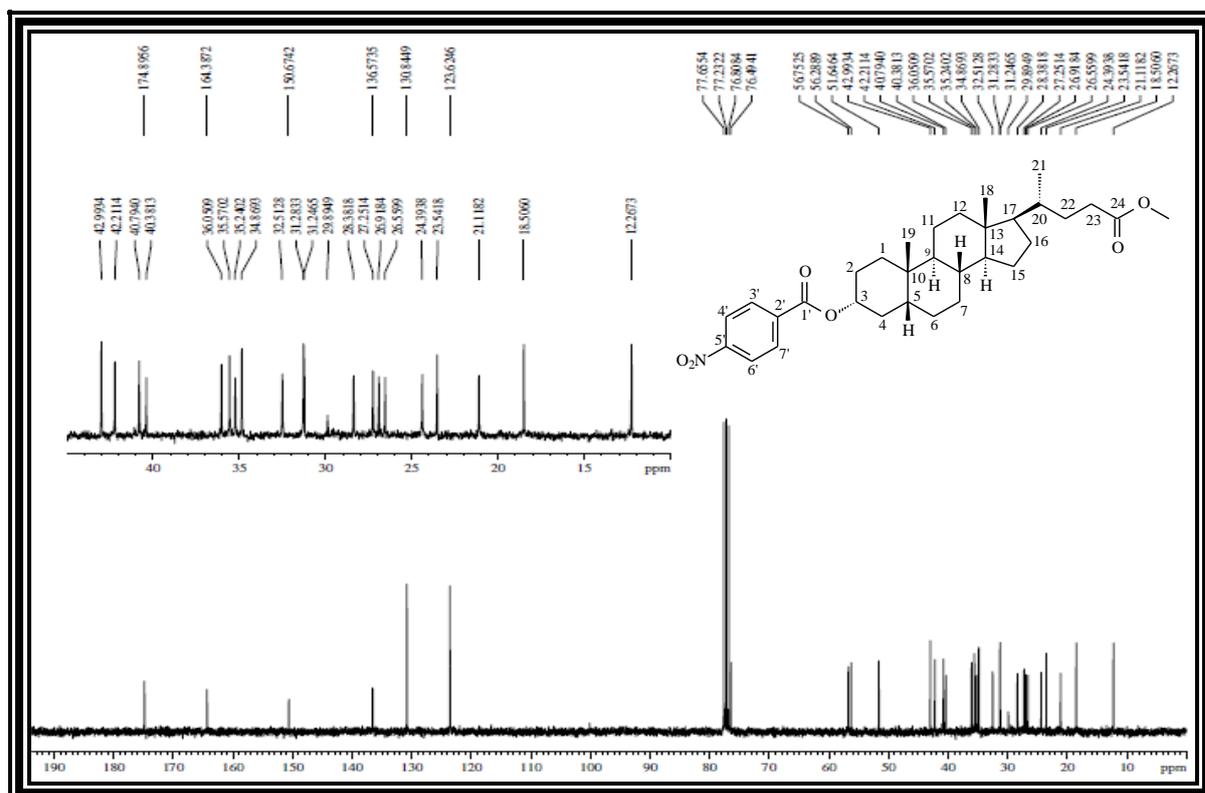


Tabela 62 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-1i** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,86	-
13	42,99	-
24	174,90	-
1'	164,38	-
2'	136,57	-
5'	150,67	-
CH		
3	74,49	5,01 (m, 1H, H-3 β)
5	42,21	
8	36,05	
9	40,79	
14	56,75	
17	56,28	
20	35,57	
3'	130,84	8,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3', H-7')
4'	123,62	8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-4', H-6')
6'	123,62	8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-4', H-6')
7'	130,84	8,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3', H-7')
CH₂		
1	32,50	
2	28,39	
4	35,23	
6	26,91	
7	26,56	
11	21,11	
12	40,37	
15	24,40	
16	27,24	
22	31,28	
23	31,24	2,17 - 2,27 (m, 1H, H-23) 2,30 - 2,41 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,27	0,67 (s, 3H, 18-Me)
19	23,54	0,97 (s, 3H, 19-Me)
21	18,51	0,91 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, 21-Me)
OCH ₃	51,65	3,67 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)

ANEXO 2J - Dados espectroscópicos da substância AL-1j

Figura 220 - Espectro na região do IV de AL-1j (KBr)

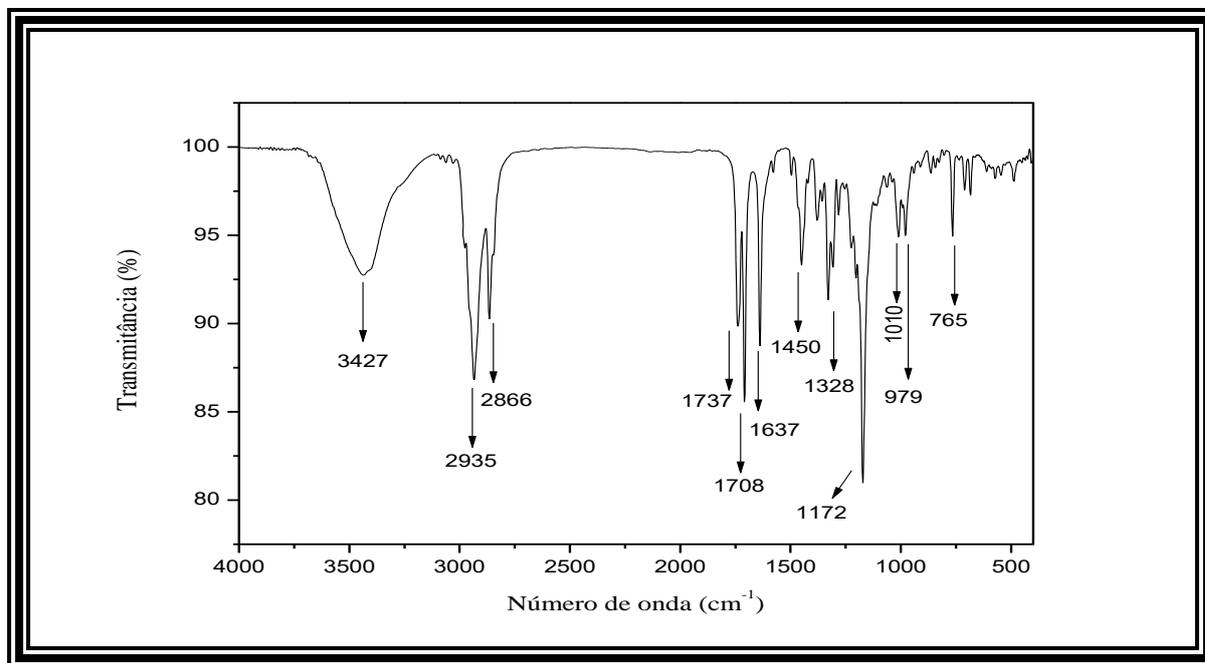
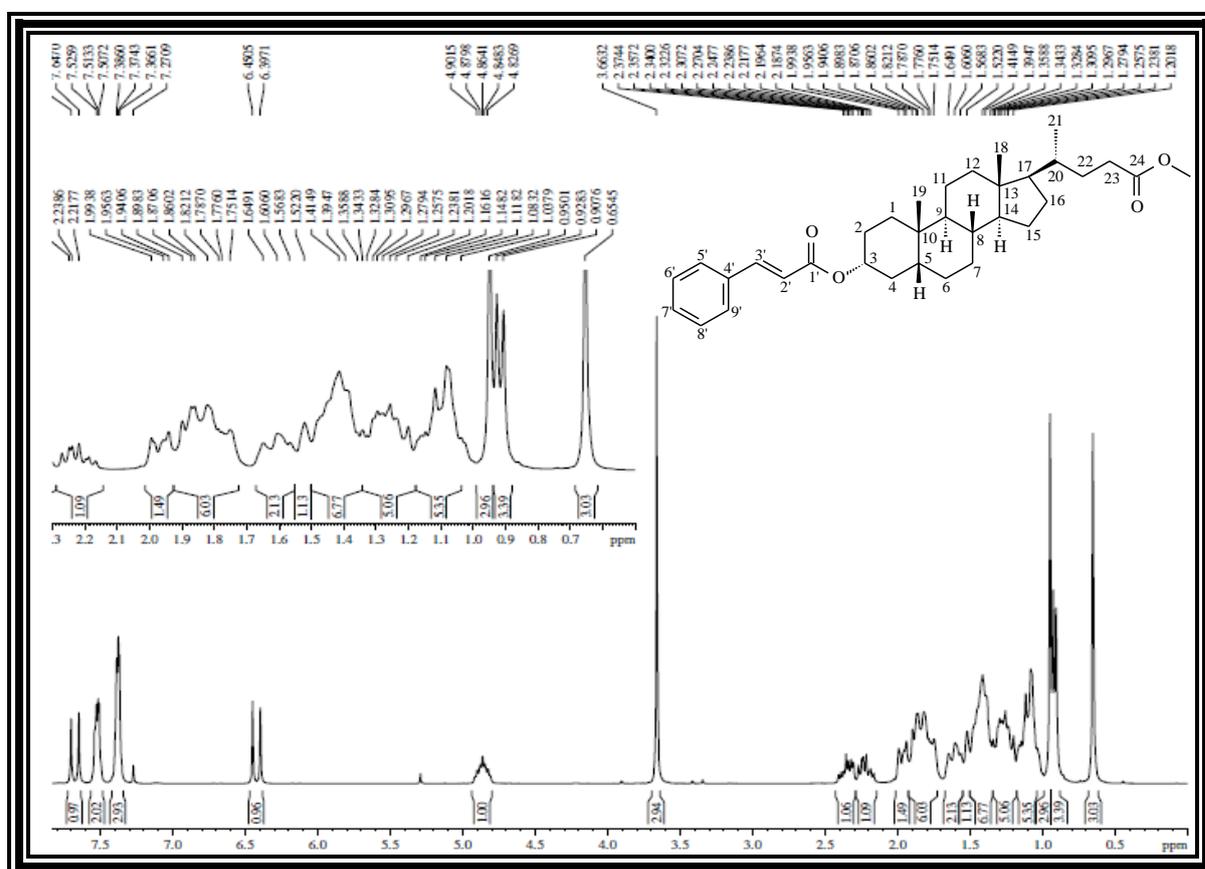
Figura 221 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-1j

Figura 222 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1j

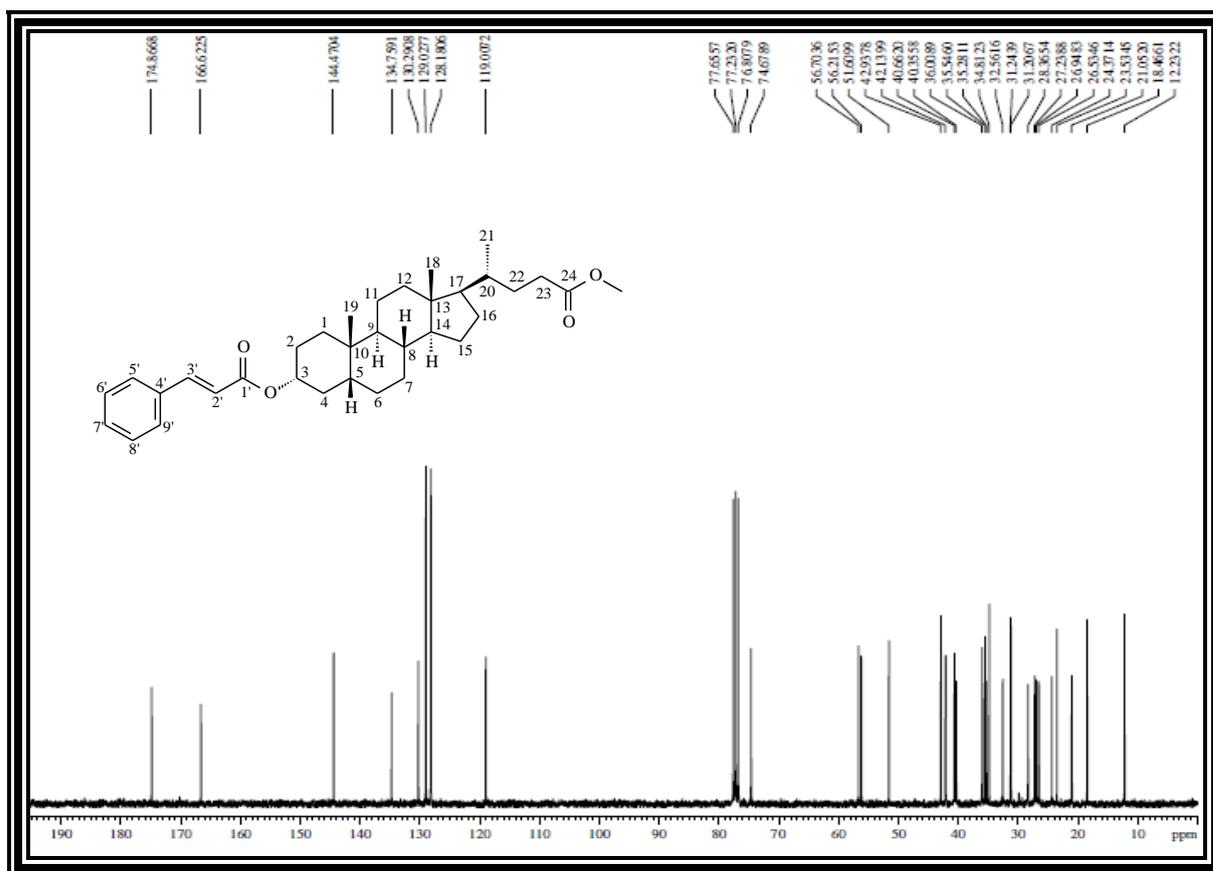


Figura 223 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1j

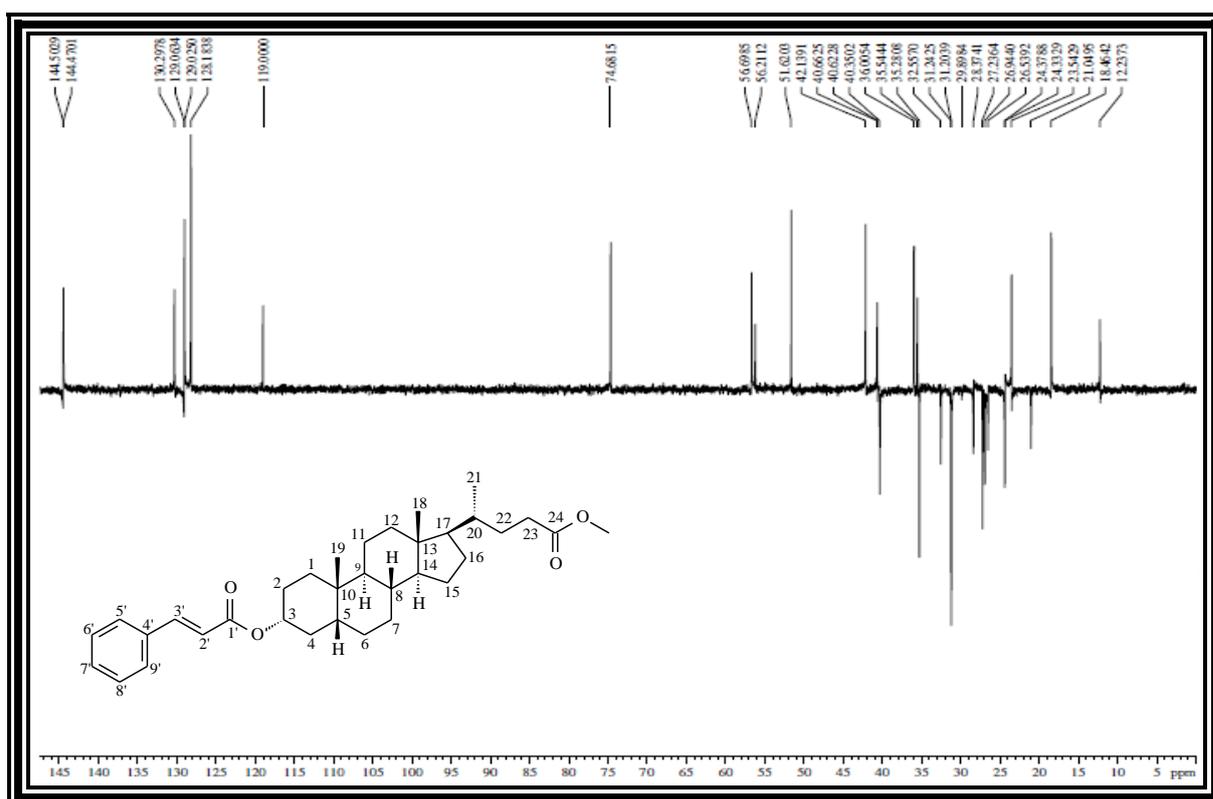


Tabela 63 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-1j** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}	* δ_{H}
C			
10	34,81	-	
13	42,94	-	
24	174,87	-	
1'	166,62	-	
4'	134,76	-	
CH			
3	74,68	4,86 (m, 1H, H-3 β)	4,86 (m, 1H, 3-OH)
5	42,14		
8	36,01		
9	40,66		
14	56,70		
17	56,22		
20	35,54		
2'	119,01	6,42 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-2')	6,42 (d, 1H, H-1')
3'	144,47	7,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-3')	7,67 (d, 1H, H-3')
5'	128,18	7,51 (tl, 2H, H-5', H-9')	7,52 (m, 2H, Ar)
6'	129,03	7,37 (m, 2H, H-6', H-8')	7,38 (m, 3H, Ar)
7'	130,29	7,37 (m, 1H, H-7')	7,38 (m, 3H, Ar)
8'	129,03	7,37 (m, 2H, H-6', H-8')	7,38 (m, 3H, Ar)
9'	128,18	7,51 (tl, 2H, H-5', H-9')	7,52 (m, 2H, Ar)
CH₂			
1	32,56		
2	28,36		
4	35,28		
6	26,95		
7	26,53		
11	21,05		
12	40,36		
15	24,37		
16	27,24		
22	31,24		
23	31,21	2,19 - 2,27 (m, 1H, H-23) 2,31 - 2,34 (m, 1H, H-23)	2,18 - 2,40 (m, 1H, H-23)
CH₃			
18	12,23	0,65 (s, 3H, 18-Me)	0,66 (s, 3H, 18-Me)
19	23,53	0,95 (s, 3H, 19-Me)	0,95 (s, 3H, 19-Me)
21	18,47	0,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, 21-Me)	0,92 (d, 3H, 21-Me)
OCH ₃	51,61	3,66 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)	3,66 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)

* (KOIVUKORPI, KOLEHMAINEN, 2009)

ANEXO 2K - Dados espectroscópicos da substância AL-1k

Figura 224 - Espectro na região do IV de AL-1k (KBr)

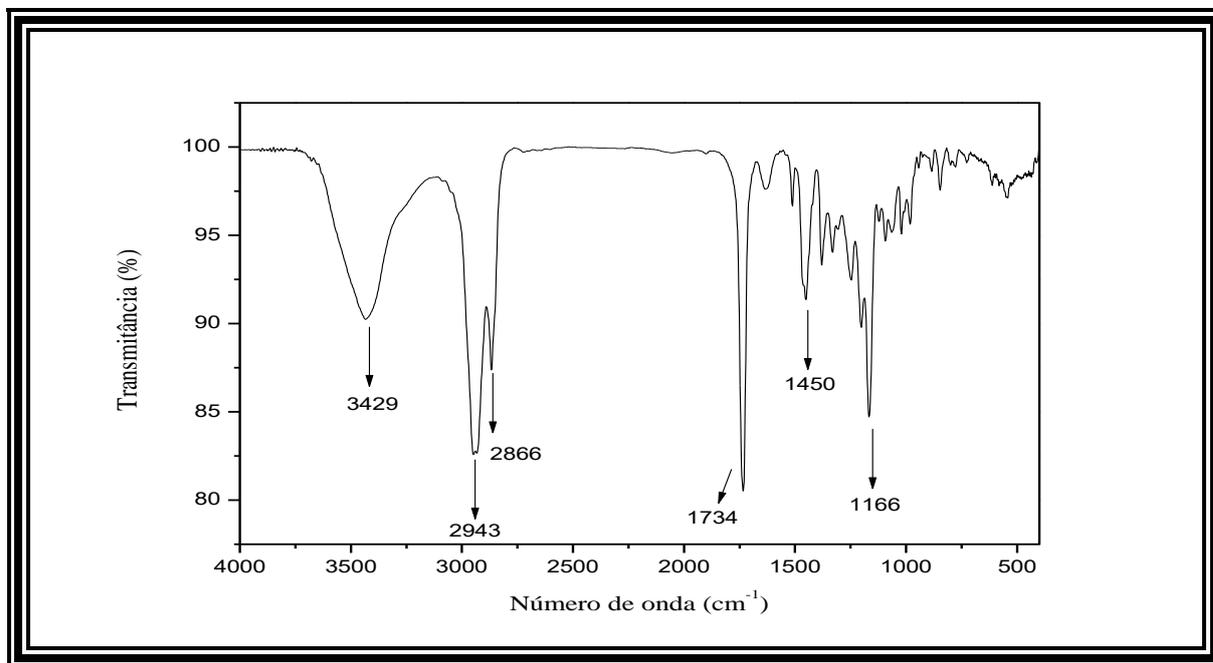
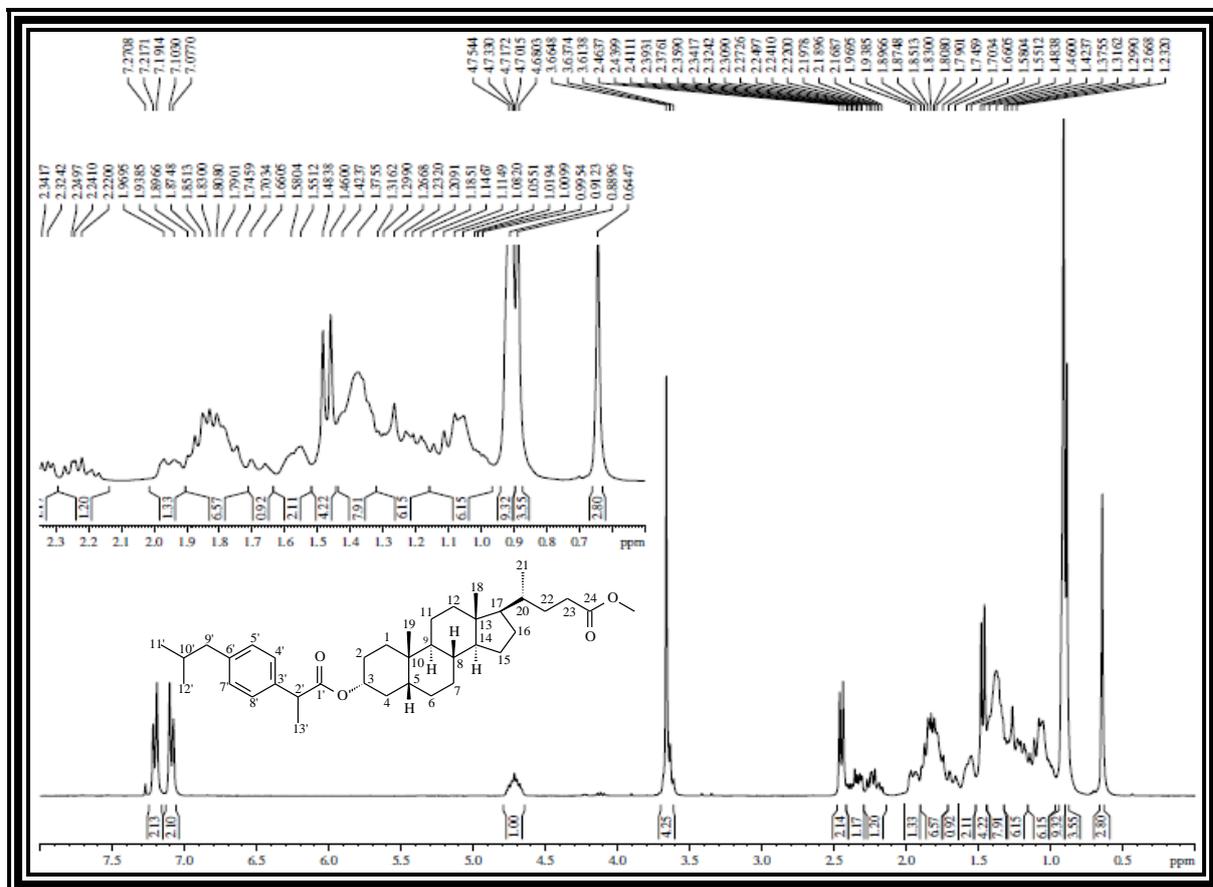
Figura 225 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-1k

Figura 226 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1k

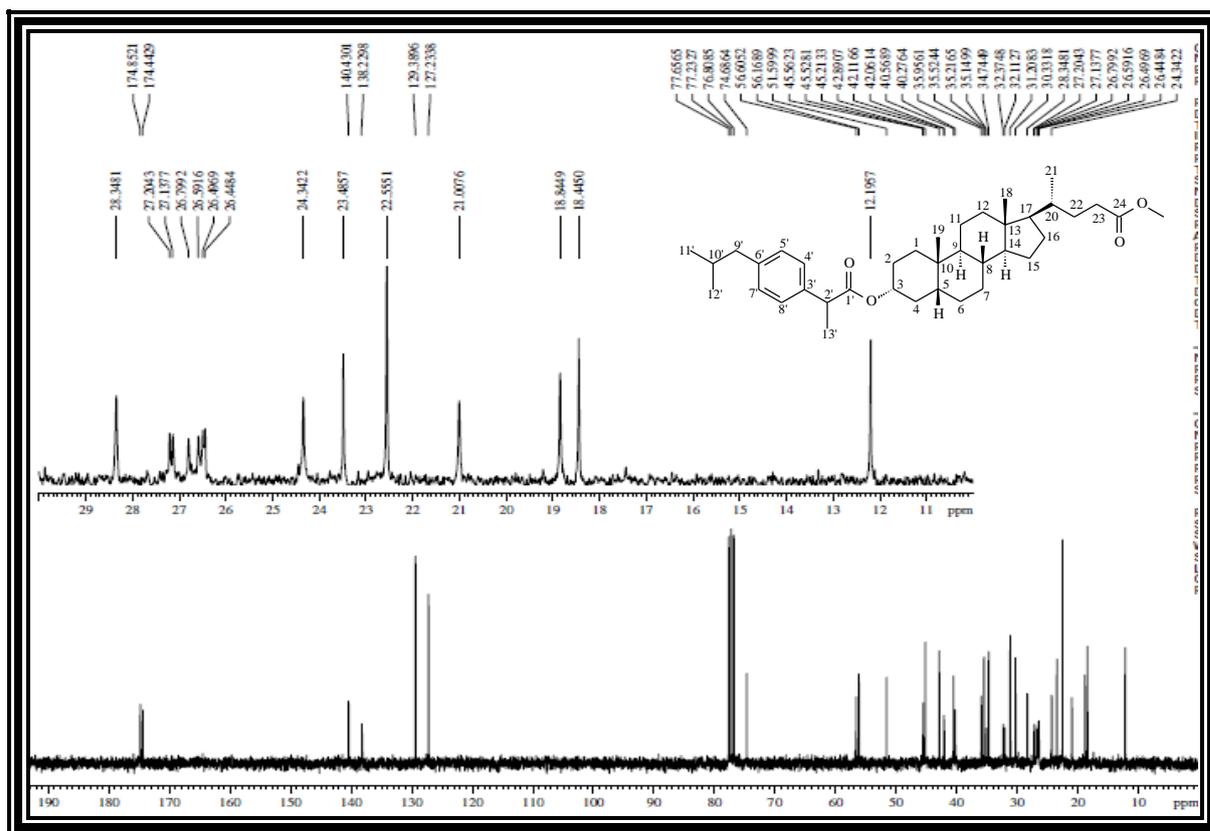


Figura 227 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1k

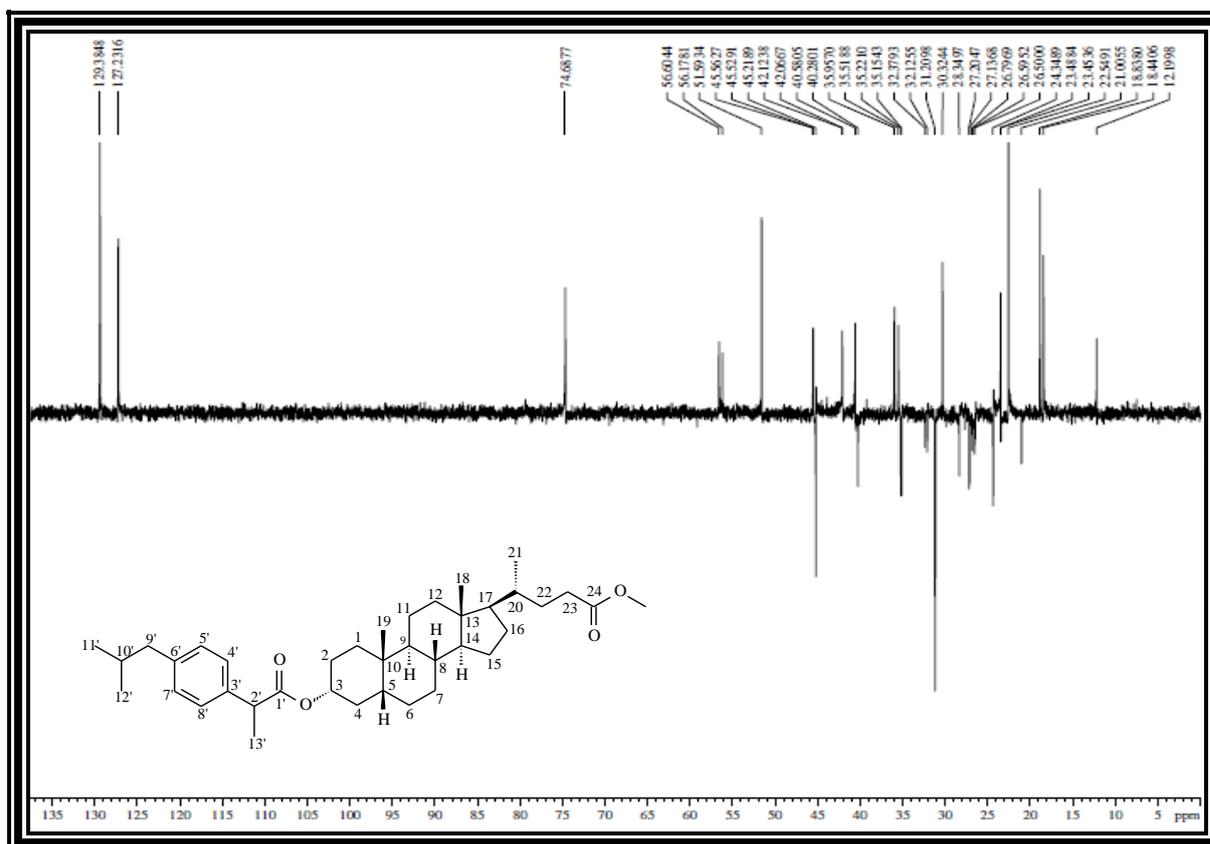


Tabela 64 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-1k** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,74	-
13	42,89	-
24	174,85	-
1'	174,44	-
3'	138,23	-
6'	140,43	-
CH		
3	74,69	4,72 (m, 1H, H-3 β)
5	42,12	
8	35,96	
9	40,57	
14	56,61	
17	56,17	
20	35,52	
2'	45,56	3,62 (q, 1H, H-2')
4'	127,23	7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-4' e H-8')
5'	129,39	7,20 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-5' e H-7')
7'	129,03	7,20 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-5' e H-7')
8'	127,23	7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-4' e H-8')
10'	30,33	
CH₂		
1	32,37	
2	28,35	
4	35,22	
6	26,80	
7	26,50	
11	21,01	
12	40,28	
15	24,34	
16	27,20	
22	32,11	
23	31,21	2,17 - 2,27 (m, 1H, H-23) 2,31 - 2,41 (m, 1H, H-23)
9'	45,21	2,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H-9')
CH₃		
18	12,20	0,64 (s, 3H, 18-Me)
19	23,49	0,91 (s, 3H, 19-Me)
21	18,45	0,89 (d, 3H, 21-Me)
OCH₃		
11'	22,55	
12'	22,55	
13'	18,84	1,47 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, H-13')

ANEXO 2L - Dados espectroscópicos da substância AL-11

Figura 228 - Espectro na região do IV de AL-11 (KBr)

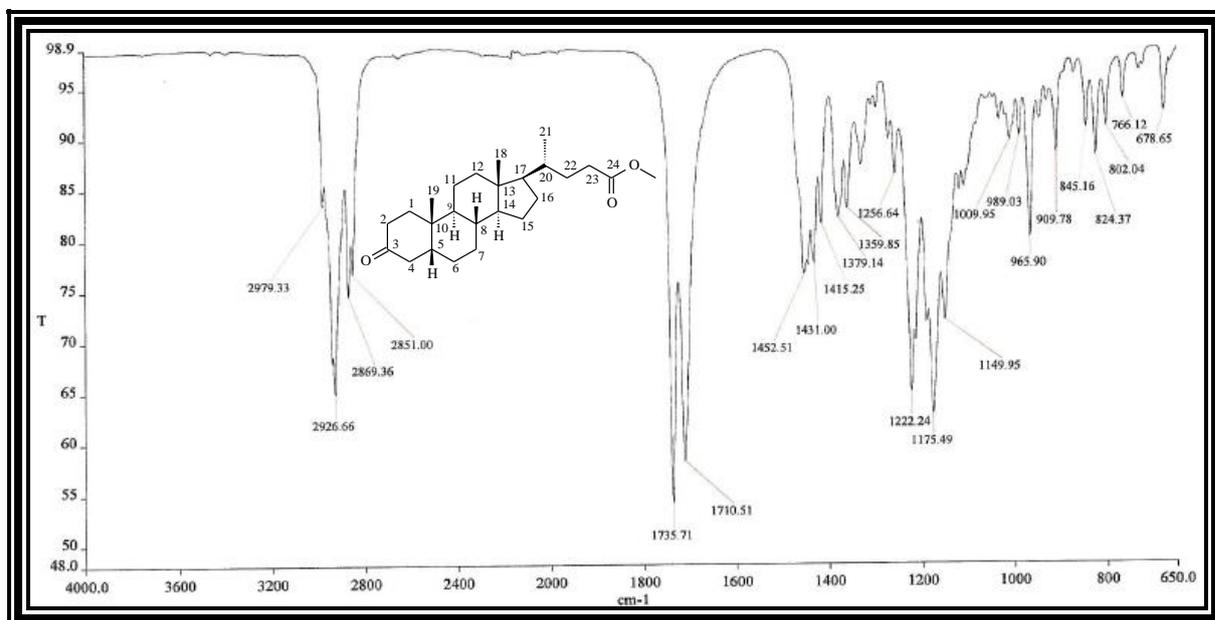
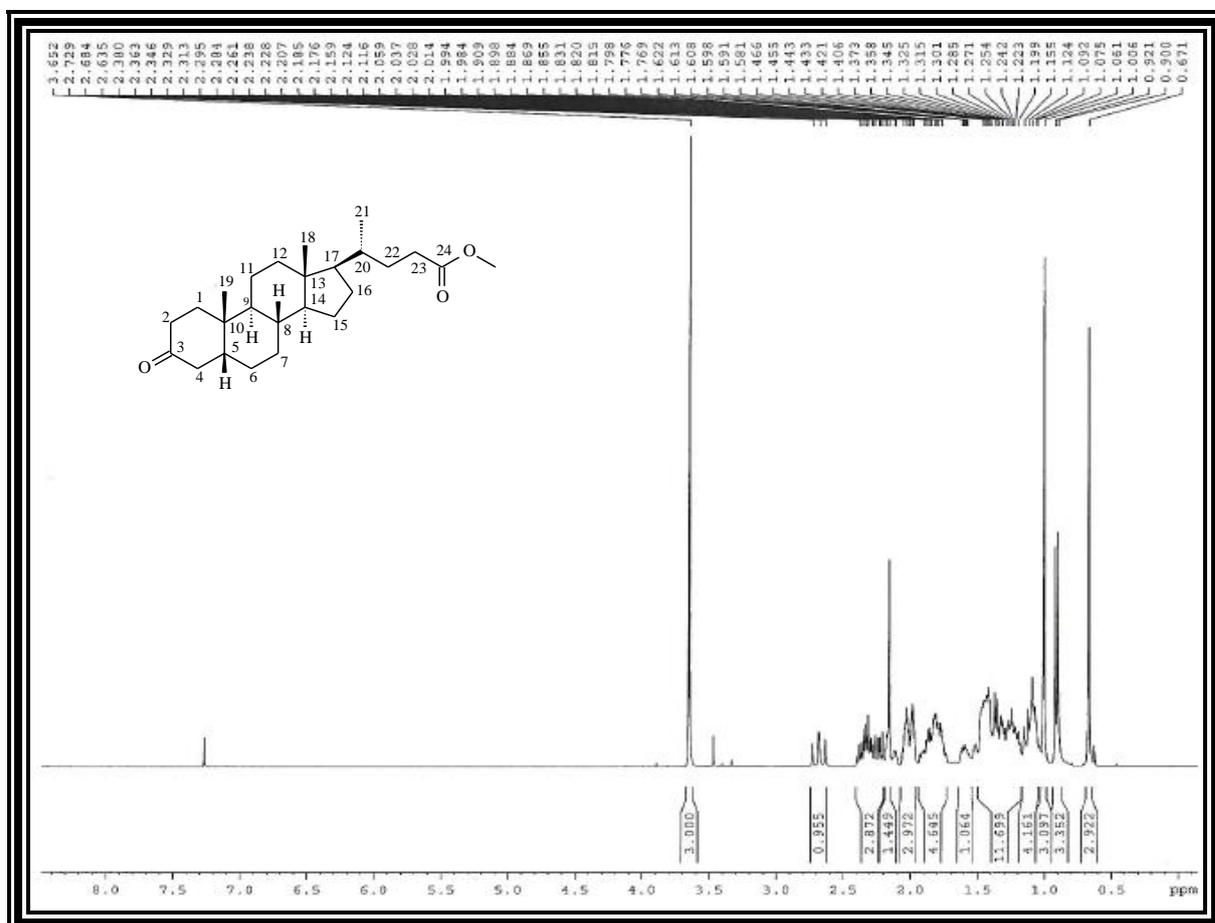
Figura 229 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-11

Figura 230 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-11**

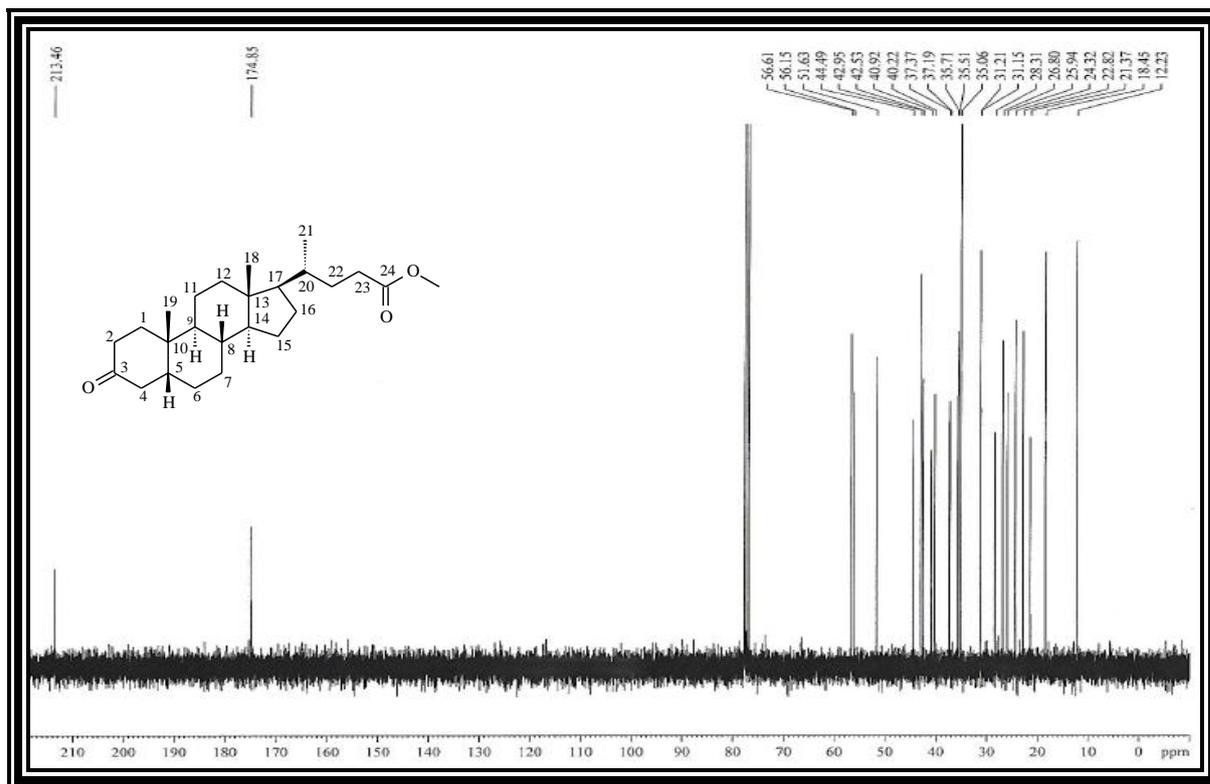


Figura 231 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-11**

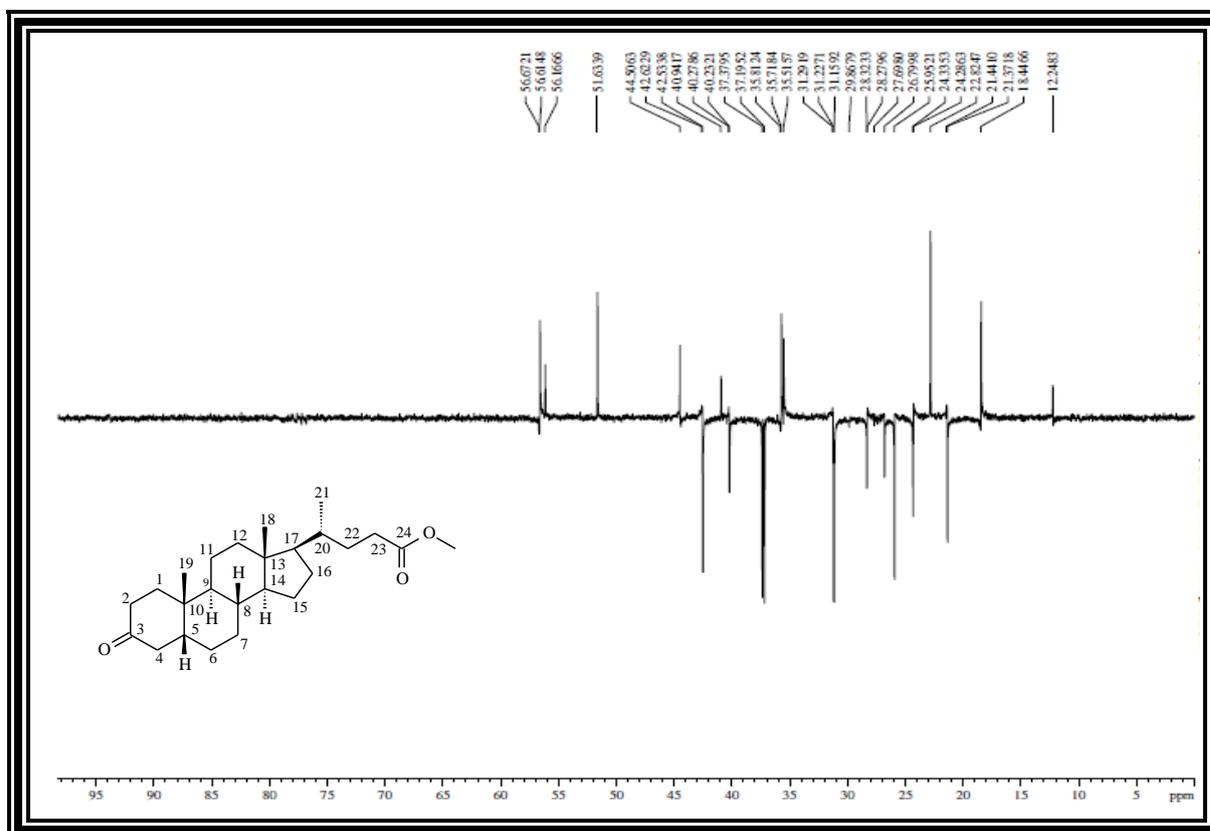


Tabela 65 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-11** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}	* δ_{C}
C			
3	213,46	-	212,17
10	35,06	-	34,64
13	42,95	-	42,54
24	174,85	-	173,94
CH			
5	44,49		44,06
8	35,51		35,11
9	40,92		40,48
14	56,61		56,18
17	56,15		55,76
20	35,71		35,32
CH₂			
1	37,37		36,89
2	37,19		36,81
4	42,53		42,02
6	25,94		25,61
7	26,80		26,47
11	21,37		21,04
12	40,22		39,85
15	24,32		23,99
16	28,31		27,95
22	31,21		30,75
23	31,15	2,11 - 2,26 (m, 1H, H-23) 2,28 - 2,38 (m, 1H, H-23)	30,75
CH₃			
18	12,23	0,67 (s, 3H, 18-Me)	11,90
19	22,82	1,00 (s, 3H, 19-Me)	22,46
21	18,45	0,91 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, 21-Me)	18,10
OCH ₃	51,63	3,65 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)	51,12

* (SELDES, DELUCA, GROS, 1986)

ANEXO 2M - Dados espectroscópicos da substância AL-1m

Figura 232 - Espectro na região do IV de AL-1m (KBr)

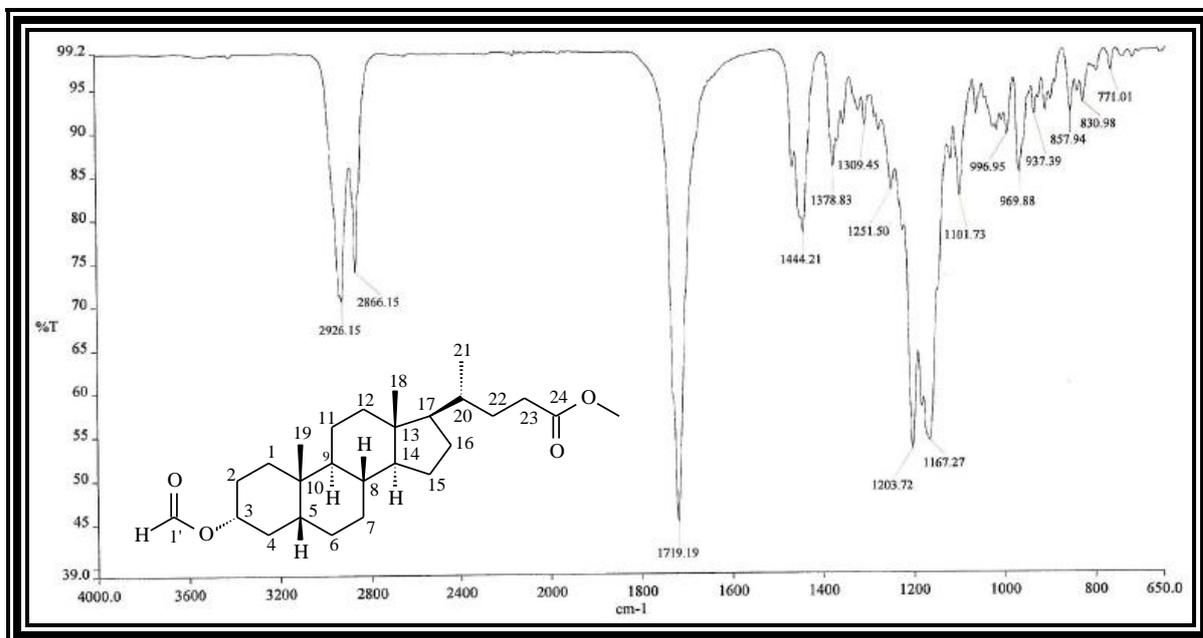
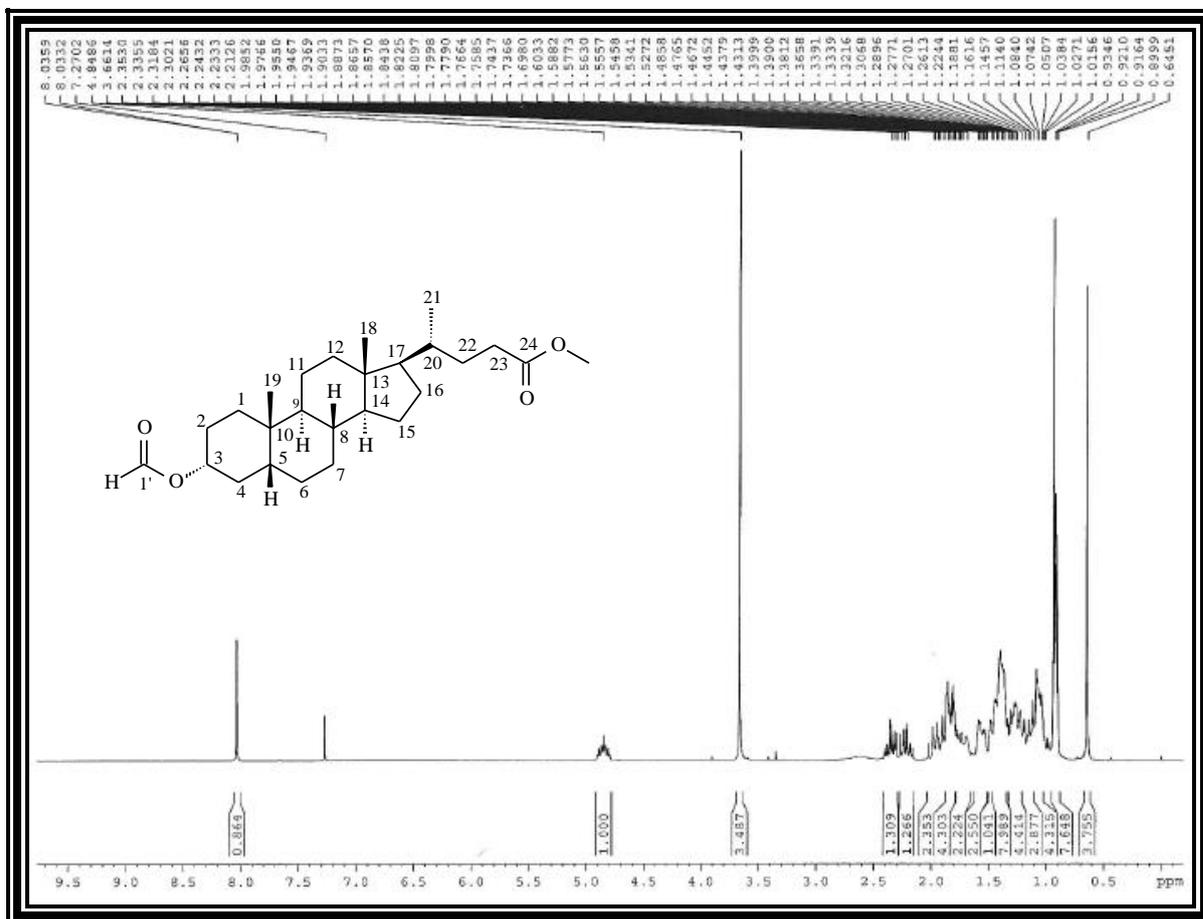
Figura 233 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-1m

Figura 234 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-1m

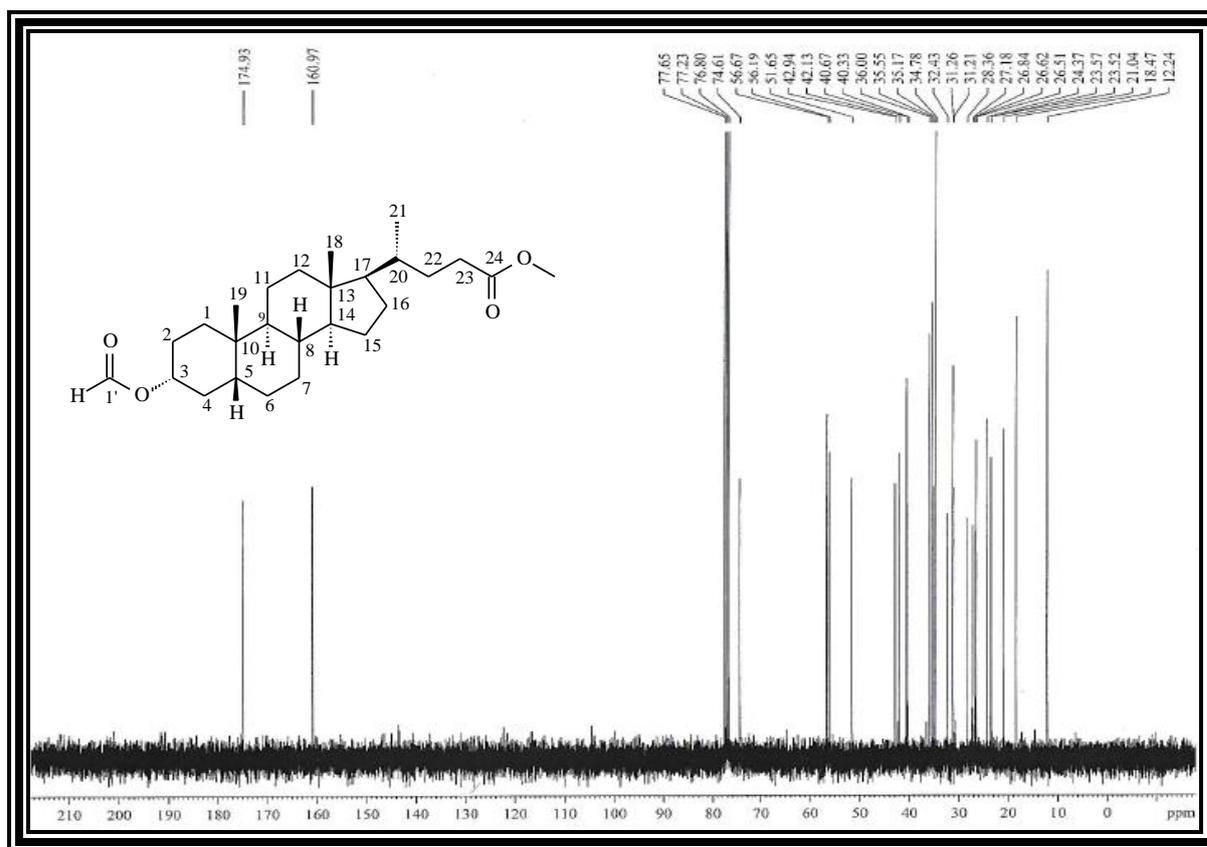


Figura 235 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-1m

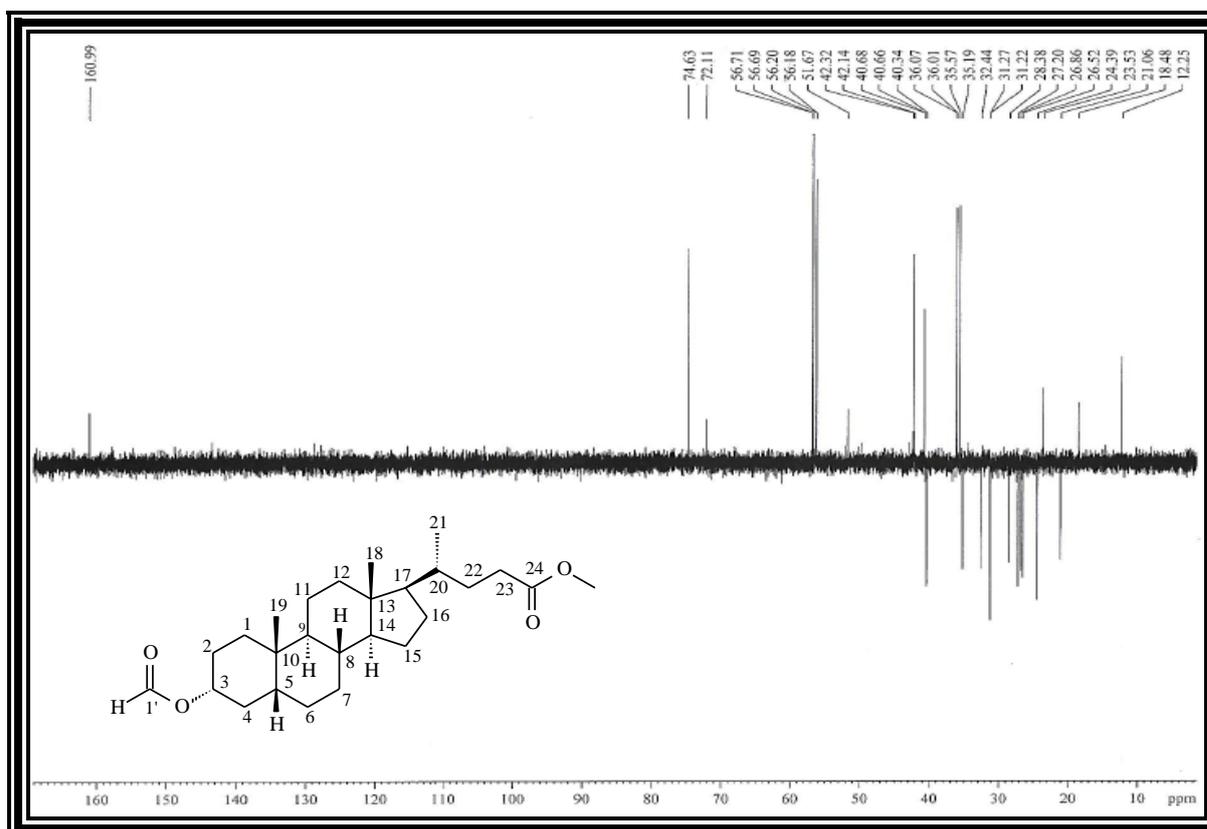


Tabela 66 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-1m** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}	* δ_{C}	* δ_{H}
C				
10	34,78	-	34,7	
13	42,94	-	42,6	
24	174,93	-	174,4	
CH				
3	74,61	4,83 (m, 1H, H-3 β)	70,3	5,15 (m, 1H, H-3 β)
5	42,13		37,1	
8	36,00		35,5	
9	40,67		39,8	
14	56,67		56,4	
17	56,19		55,8	
20	35,55		35,2	
1'	160,97	8,04 (s, 1H, H-1')	160,5	8,00 (s, 1H, H-1')
CH₂				
1	31,21		30,4	
2	26,51		24,9	
4	35,17		30,5	
6	27,18		26,3	
7	26,84		26,0	
11	21,04		20,9	
12	40,33		40,0	
15	24,37		24,0	
16	28,36		28,0	
22	31,26		30,8	
23	32,43	2,18 - 2,27 (m, 1H, H-23) 2,30 - 2,37 (m, 1H, H-23)	30,8	2,11 - 2,19 (m, 1H, H-23) 2,24 - 2,31 (m, 1H, H-23)
CH₃				
18	12,24	0,64 (s, 3H, 18-Me)	11,9	0,60 (s, 3H, 18-Me)
19	23,52	0,93 (s, 3H, 19-Me)	23,6	0,91 (s, 3H, 19-Me)
21	18,47	0,91 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H, 21-Me)	18,1	0,85 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, 21-Me)
OCH ₃	51,65	3,66 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)	51,2	3,59 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)

* (VALKONEN, LAHTINEN, TAMMINEN, KOLEHMAINEN, 2008)

ANEXO 3A - Dados espectroscópicos da substância AL-2a

Figura 236 - Espectro na região do IV de AL-2a (KBr)

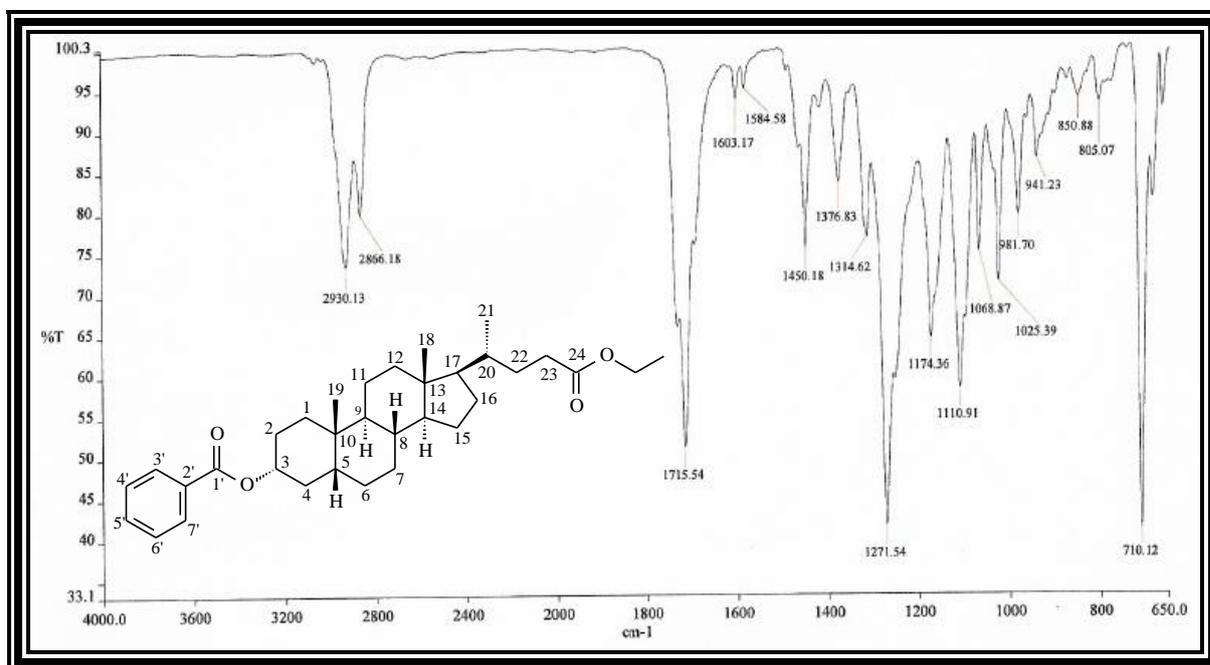
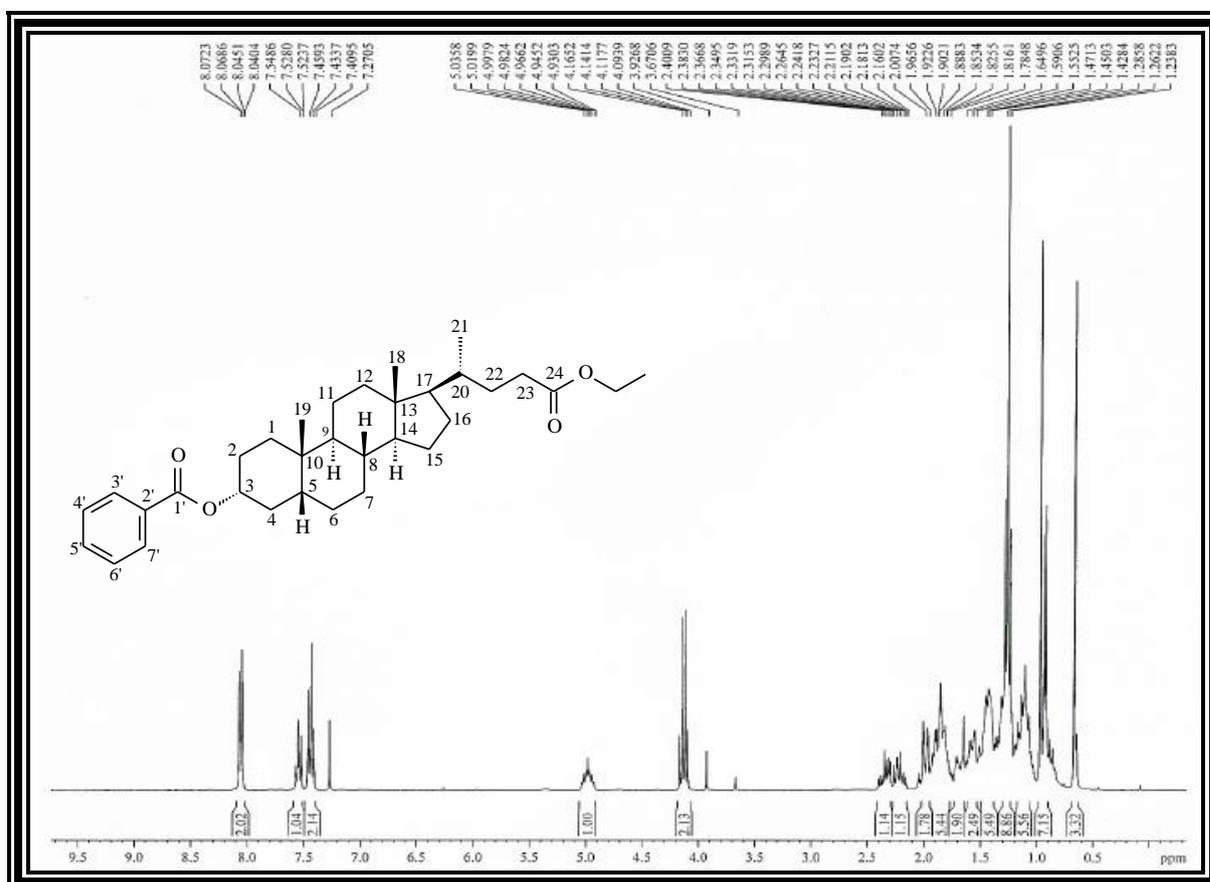
Figura 237 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-2a

Figura 238 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AL-2a**

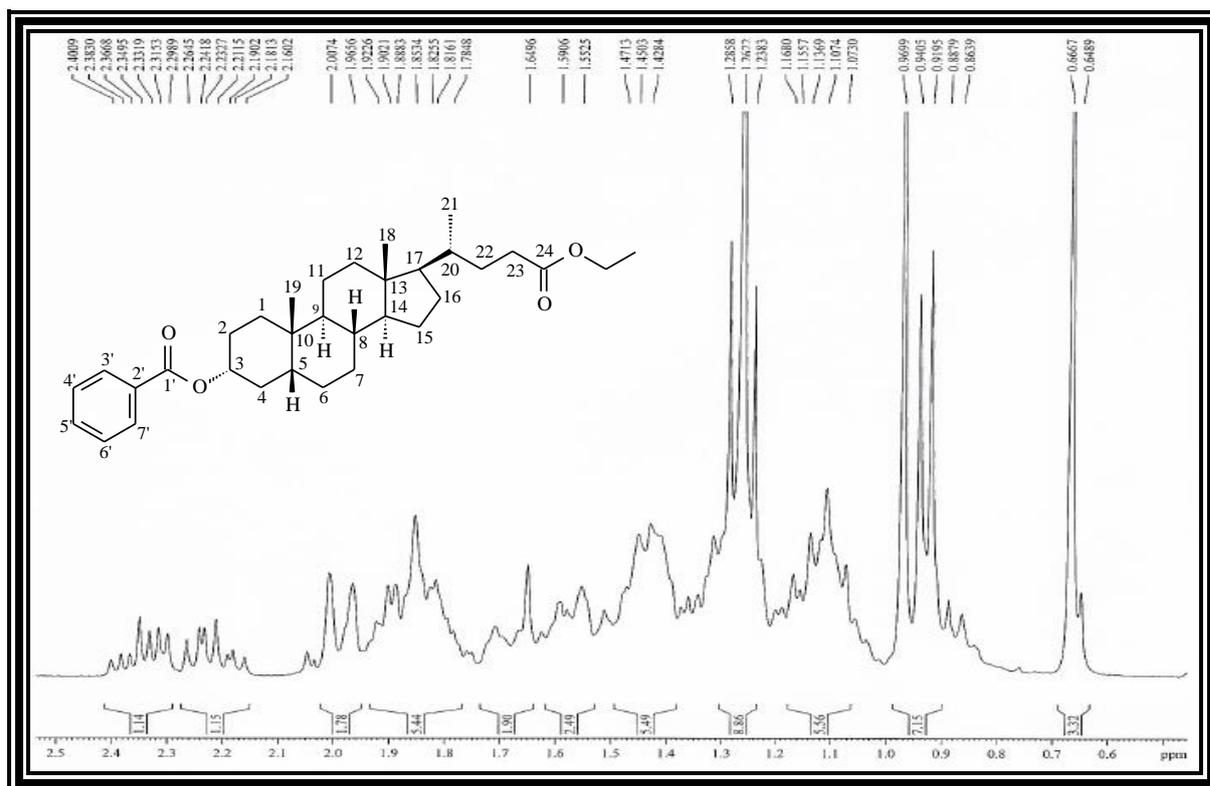


Figura 239 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-2a**

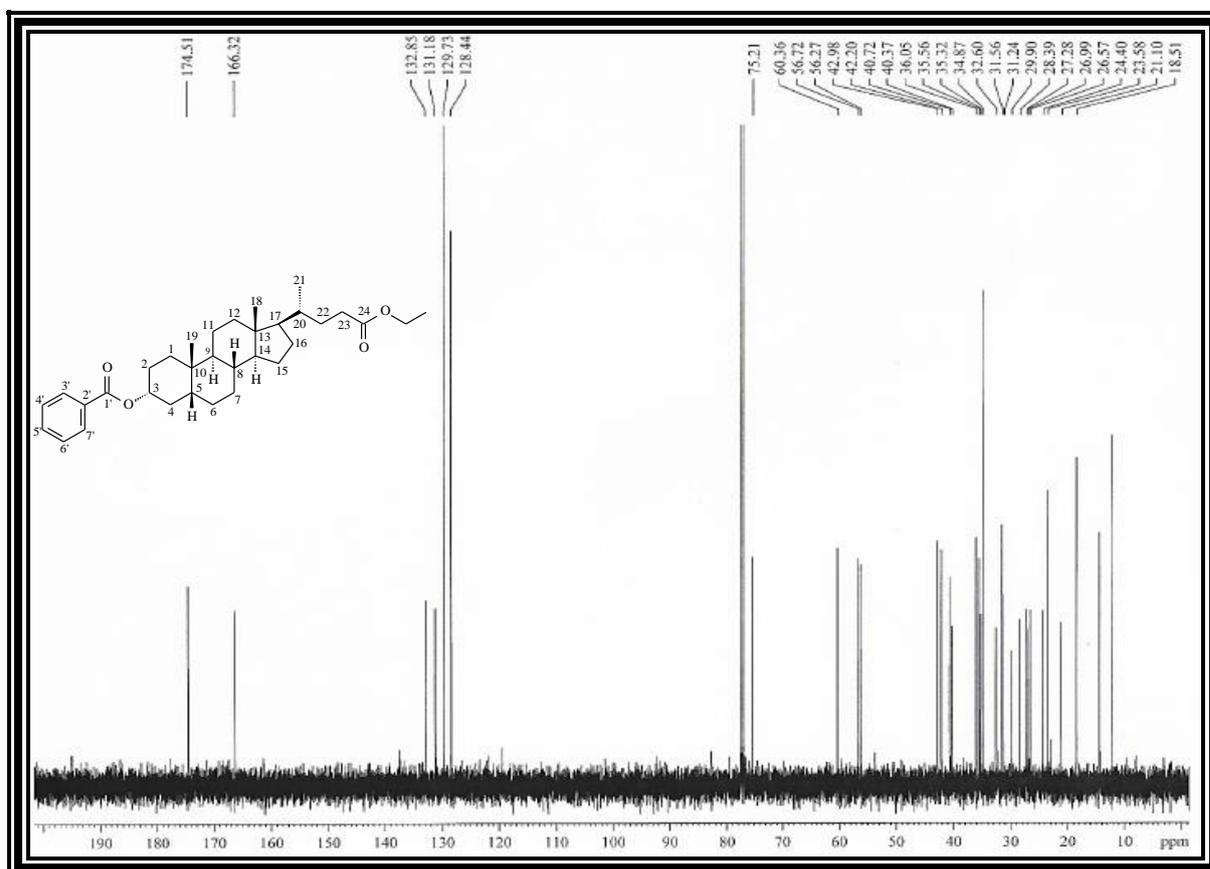


Figura 240 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2a

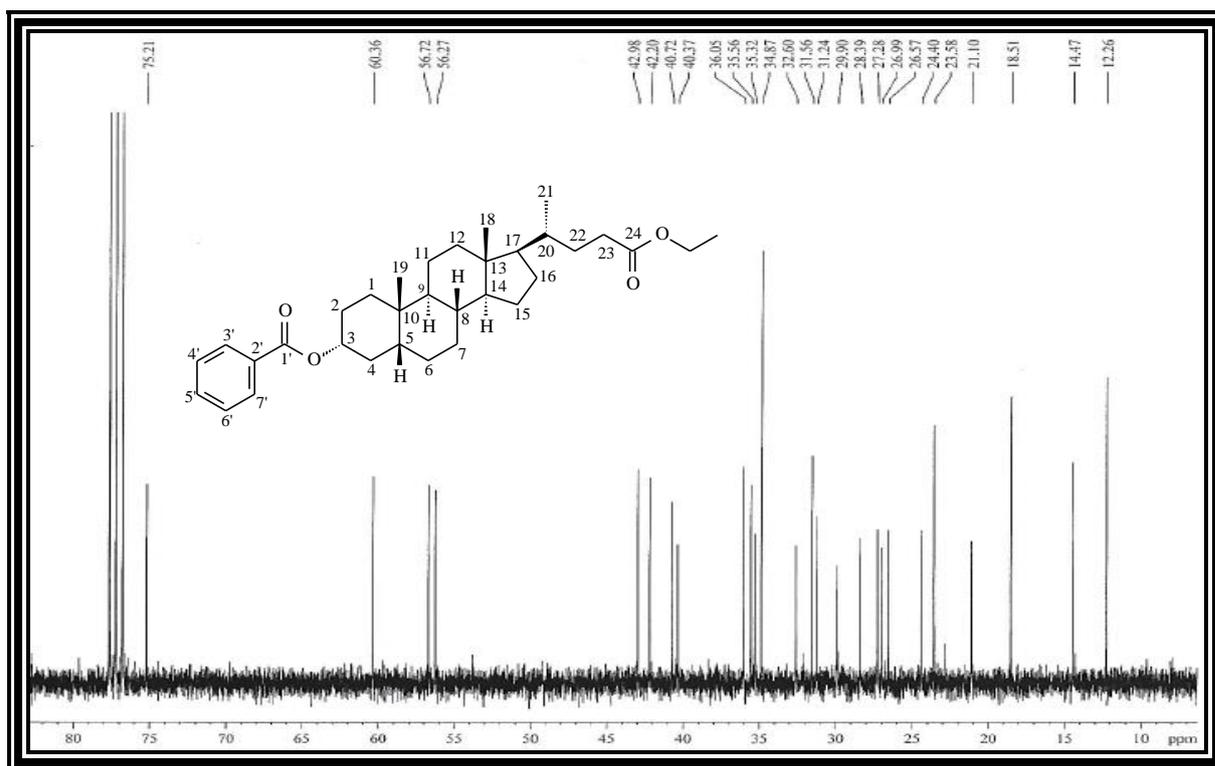


Figura 241 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2a

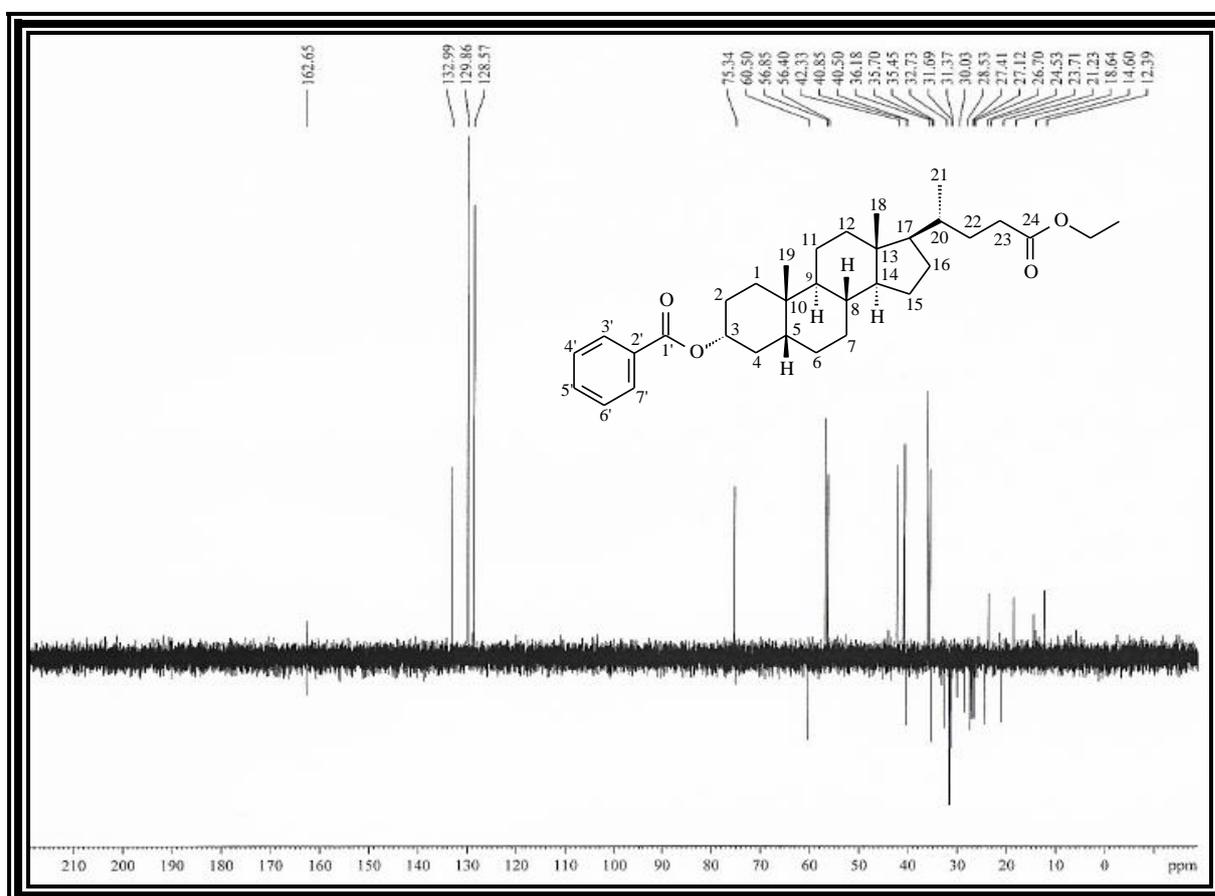


Tabela 67 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-2a** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,87	-
13	42,98	-
24	174,51	-
1'	166,32	-
2'	131,18	-
CH		
3	75,21	4,98 (m, 1H, H-3 β)
5	42,20	
8	36,05	
9	40,72	
14	56,72	
17	56,27	
20	35,56	
3'	129,86	8,05 (dt, $J = 8,5$ e $1,4$ Hz, 2H, H-3', H-7')
4'	128,57	7,43 (td, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-4', H-6')
6'	128,57	7,43 (td, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-4', H-6')
7'	129,86	8,05 (dt, $J = 8,5$ e $1,4$ Hz, 2H, H-3', H-7')
5'	132,99	7,53 (tt, $J = 7,5$ e $1,3$ Hz, 1H, H-5')
CH₂		
1	32,60	
2	28,39	
4	35,32	
6	26,99	
7	26,57	
11	21,10	
12	40,50	
15	24,40	
16	27,28	
22	31,56	
23	31,24	2,16 - 2,26 (m, 1H, H-23) 2,30 - 2,40 (m, 1H, H-23)
OCH ₂	60,36	4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CO ₂ CH ₂)
CH₃		
18	12,26	0,67 (s, 3H, 18-Me)
19	23,58	0,97 (s, 3H, 19-Me)
21	18,51	0,92 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, 21-Me)
CH ₃	14,47	1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

ANEXO 3B - Dados espectroscópicos da substância AL-2b

Figura 242 - Espectro na região do IV de AL-2b (KBr)

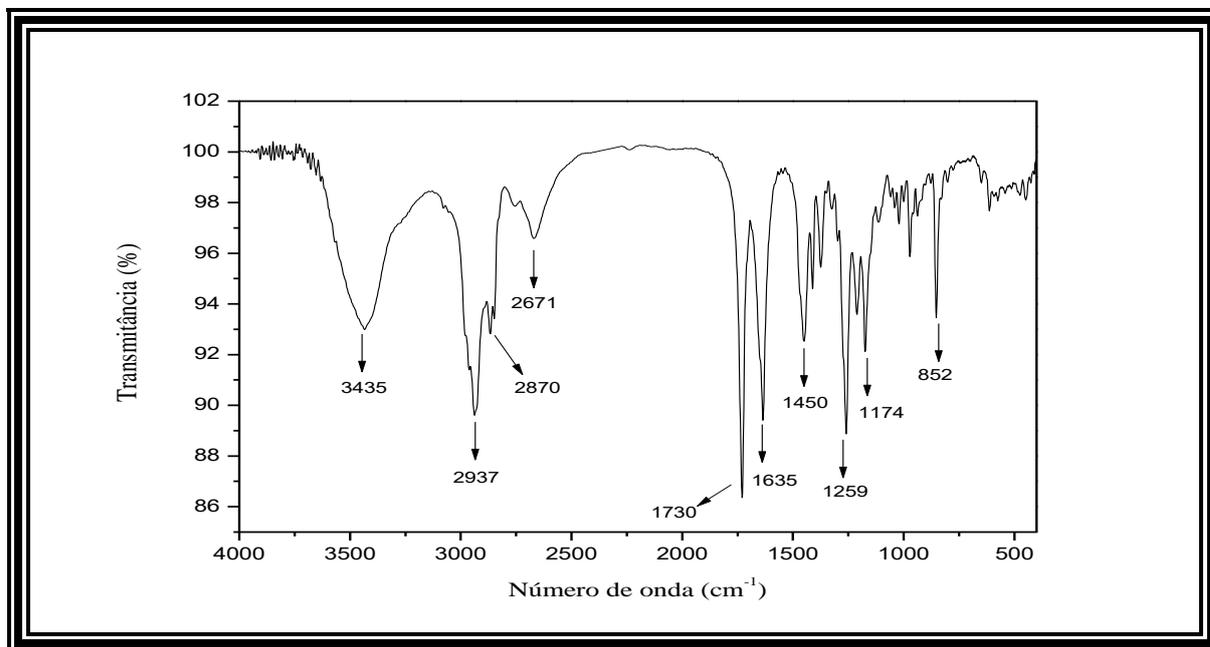
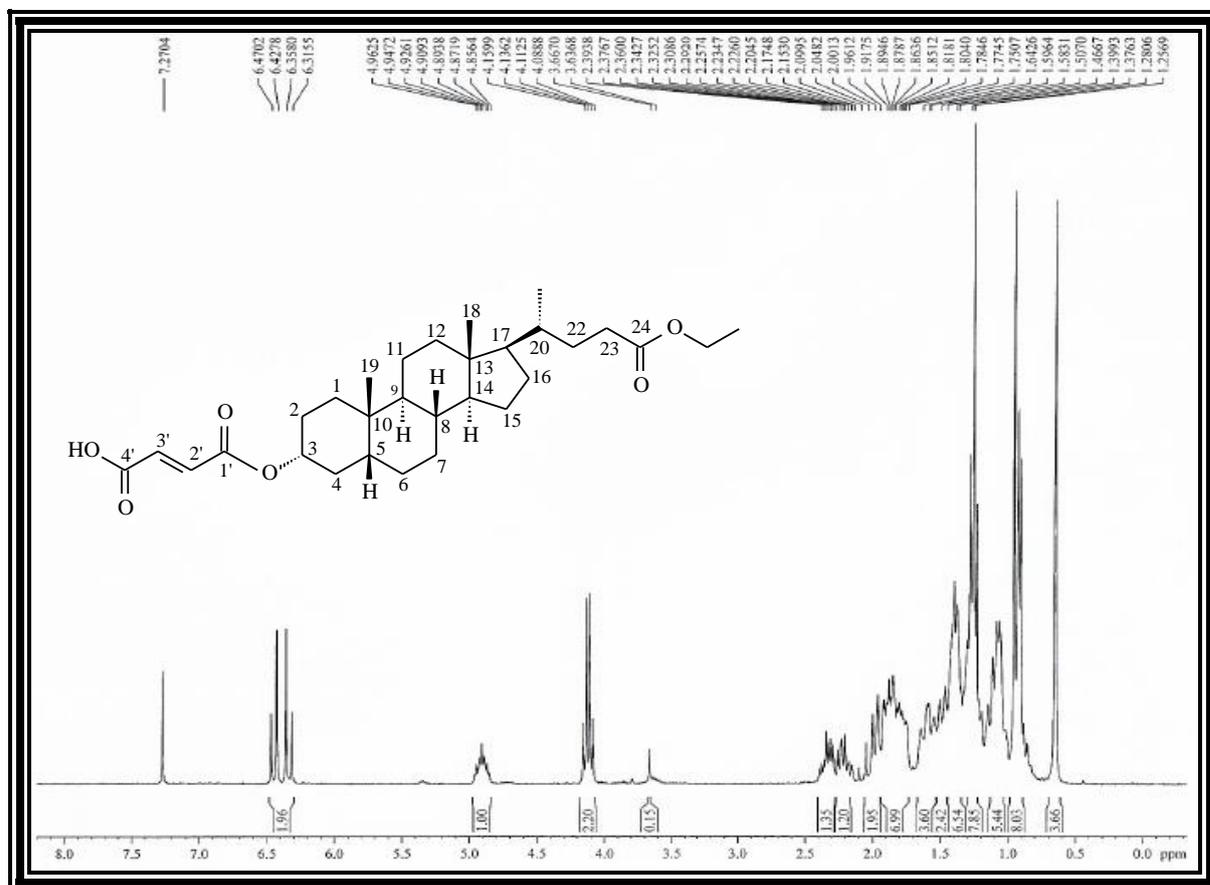
Figura 243 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-2b

Figura 244 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AL-2b**

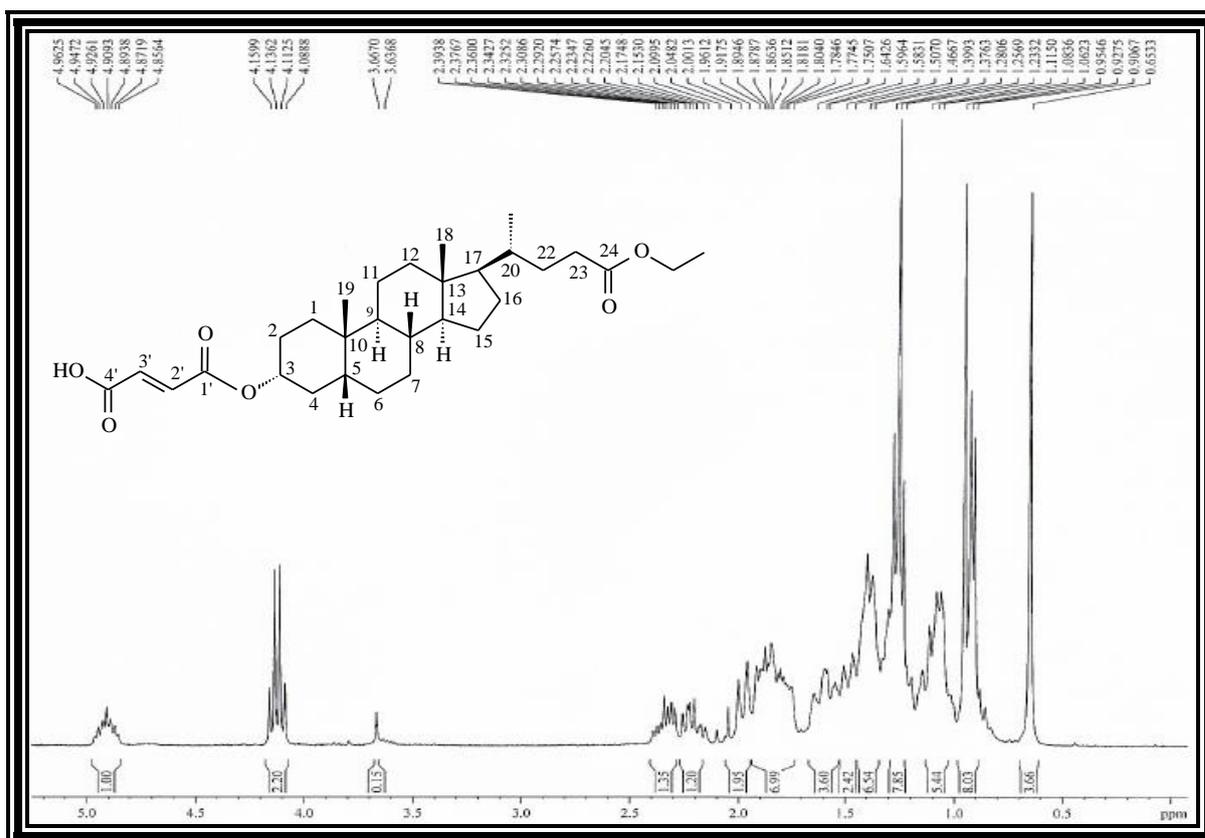


Figura 245 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-2b**

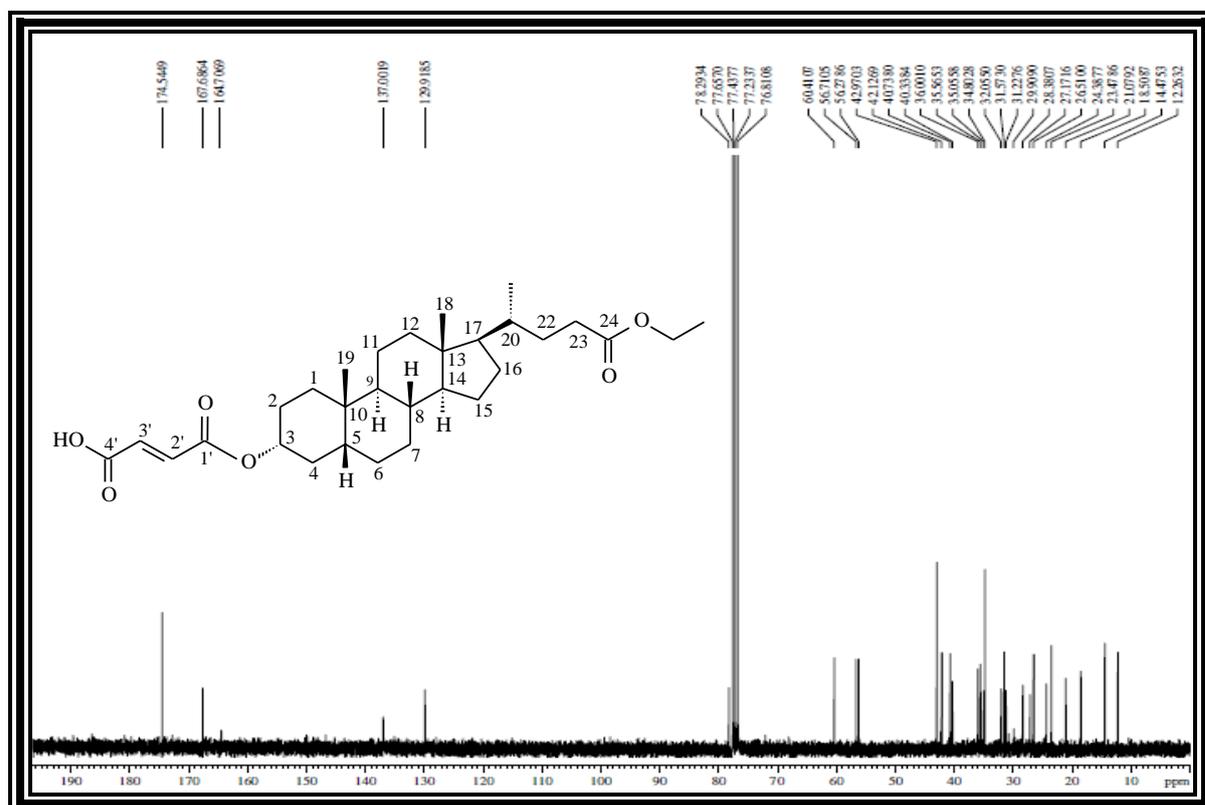


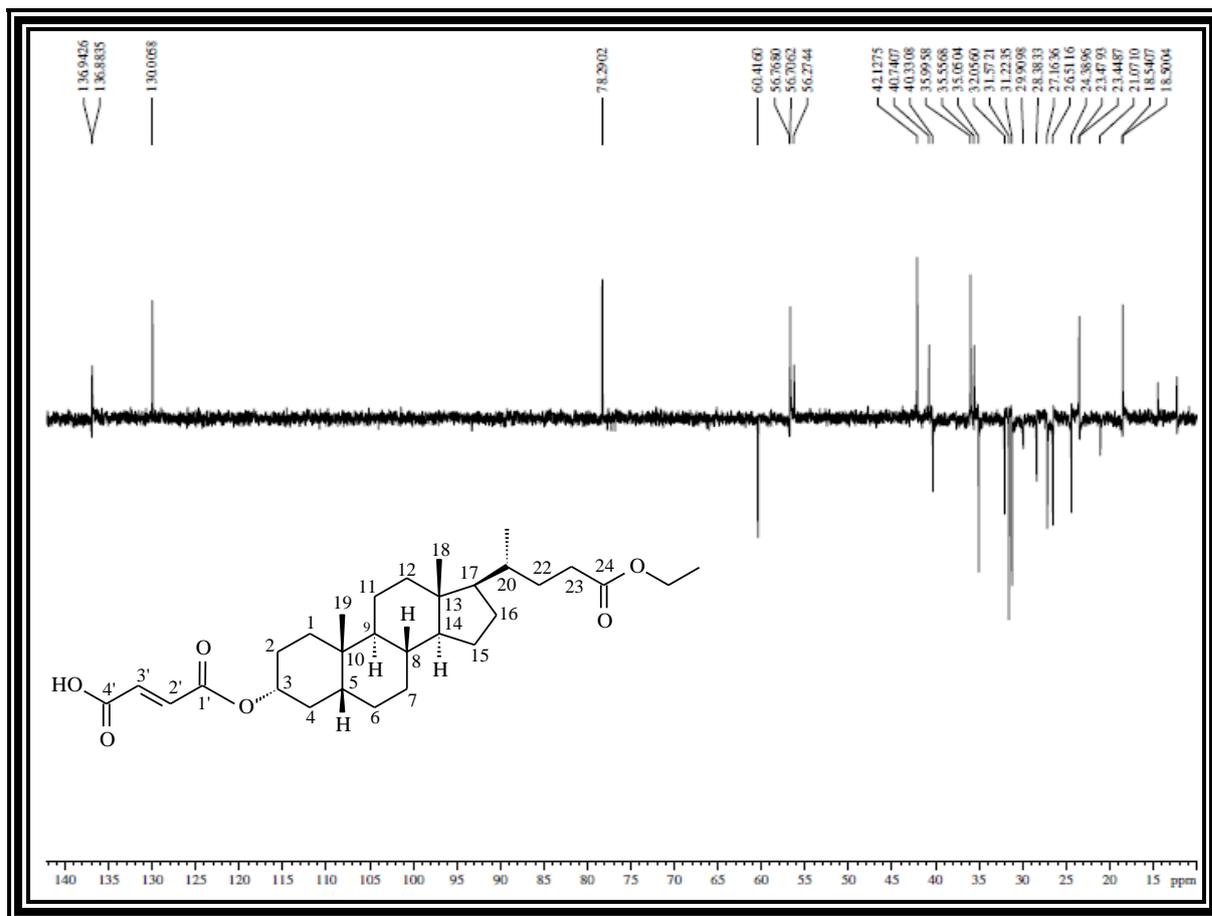
Figura 246 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-2b**

Tabela 68 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-2b** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,73	-
13	42,90	-
24	174,48	-
1'	164,52	-
4'	167,62	-
CH		
3	78,23	4,91 (m, 1H, H-3 β)
5	42,05	
8	35,93	
9	40,67	
14	56,64	
17	56,21	
20	35,50	
2'	137,93	6,32 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H, H-2')
3'	129,85	6,43 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H, H-3')
CH₂		
1	31,98	
2	29,84	
4	34,99	
6	27,10	
7	26,44	
11	21,01	
12	40,27	
15	24,32	
16	28,31	
22	31,50	
23	31,16	2,15 - 2,26 (m, 1H, H-23) 2,29 - 2,39 (m, 1H, H-23)
OCH ₂	60,34	4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CO ₂ CH ₂)
CH₃		
18	12,20	0,65 (s, 3H, 18-Me)
19	23,41	0,95 (s, 3H, 19-Me)
21	18,44	0,91 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, 21-Me)
CH ₃	14,40	1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

ANEXO 3C - Dados espectroscópicos da substância AL-2c

Figura 247 - Espectro na região do IV de AL-2c (KBr)

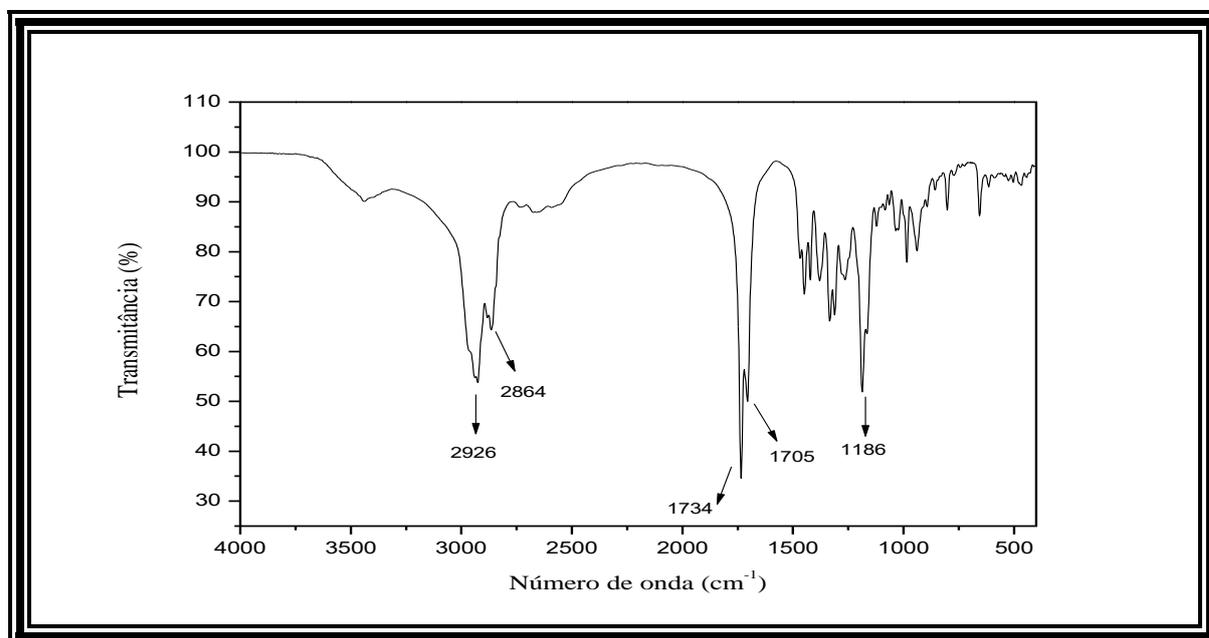
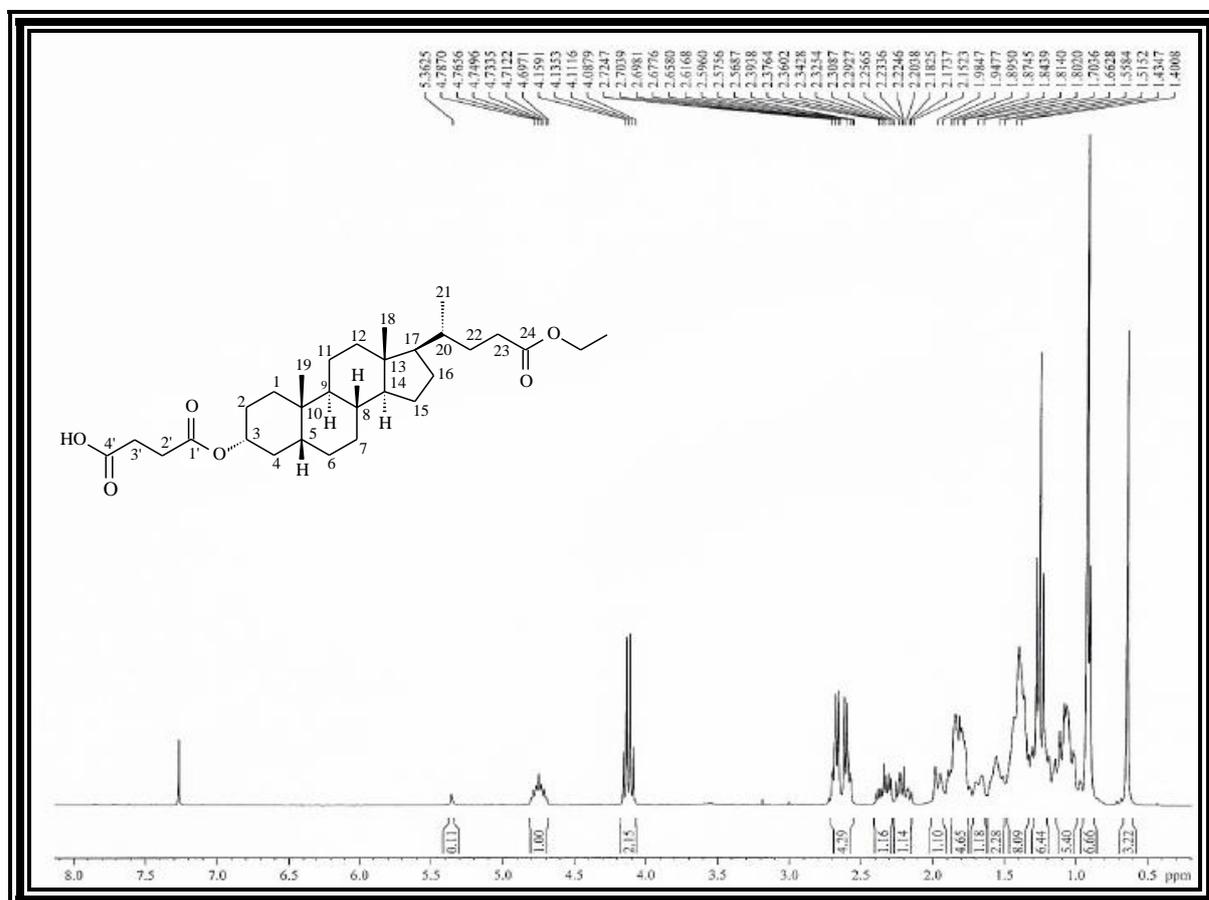
Figura 248 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-2c

Figura 249 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-2c

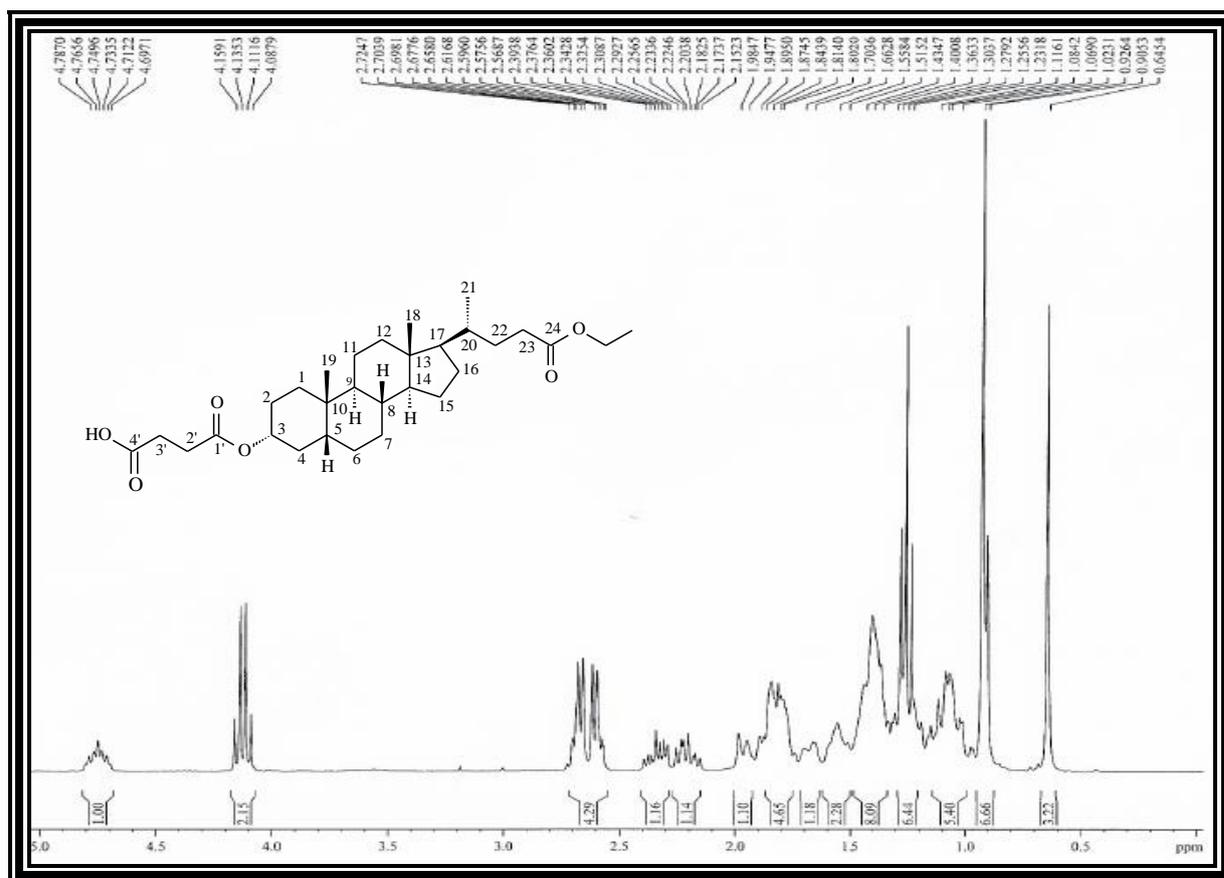


Figura 250 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2c

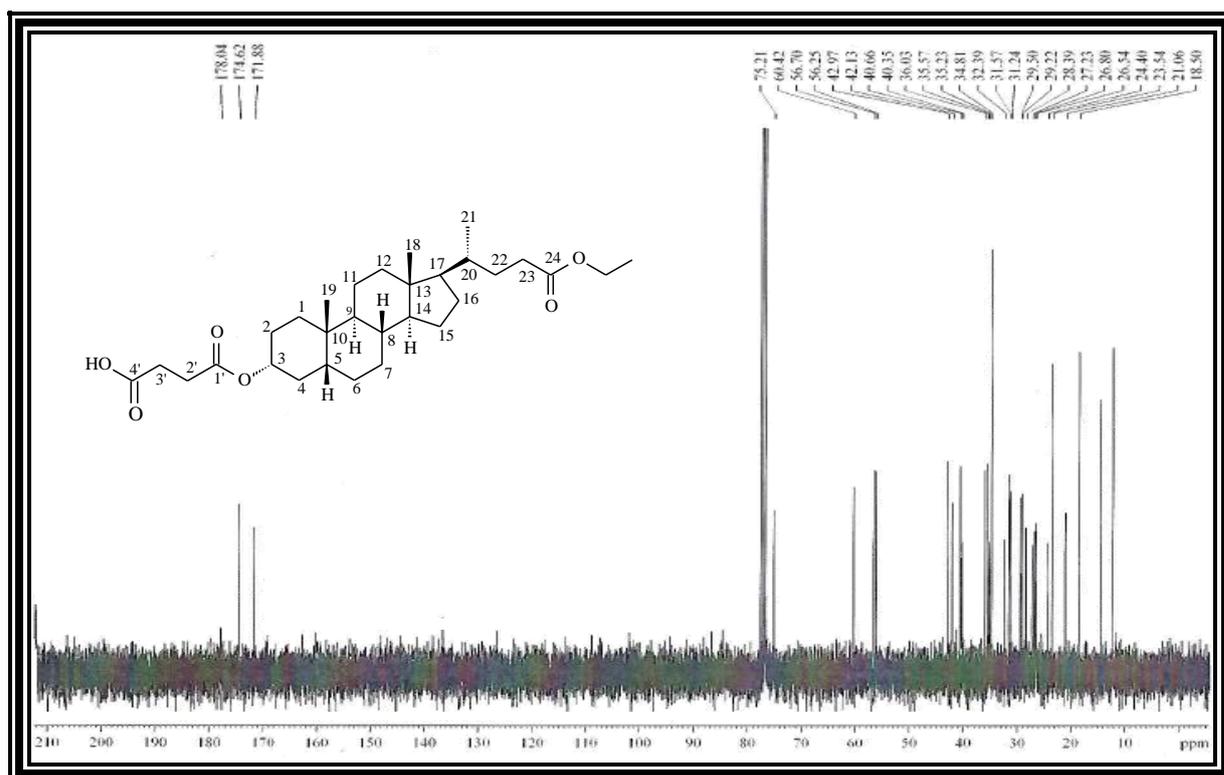


Figura 251 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-2c**



Figura 252 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-2c**

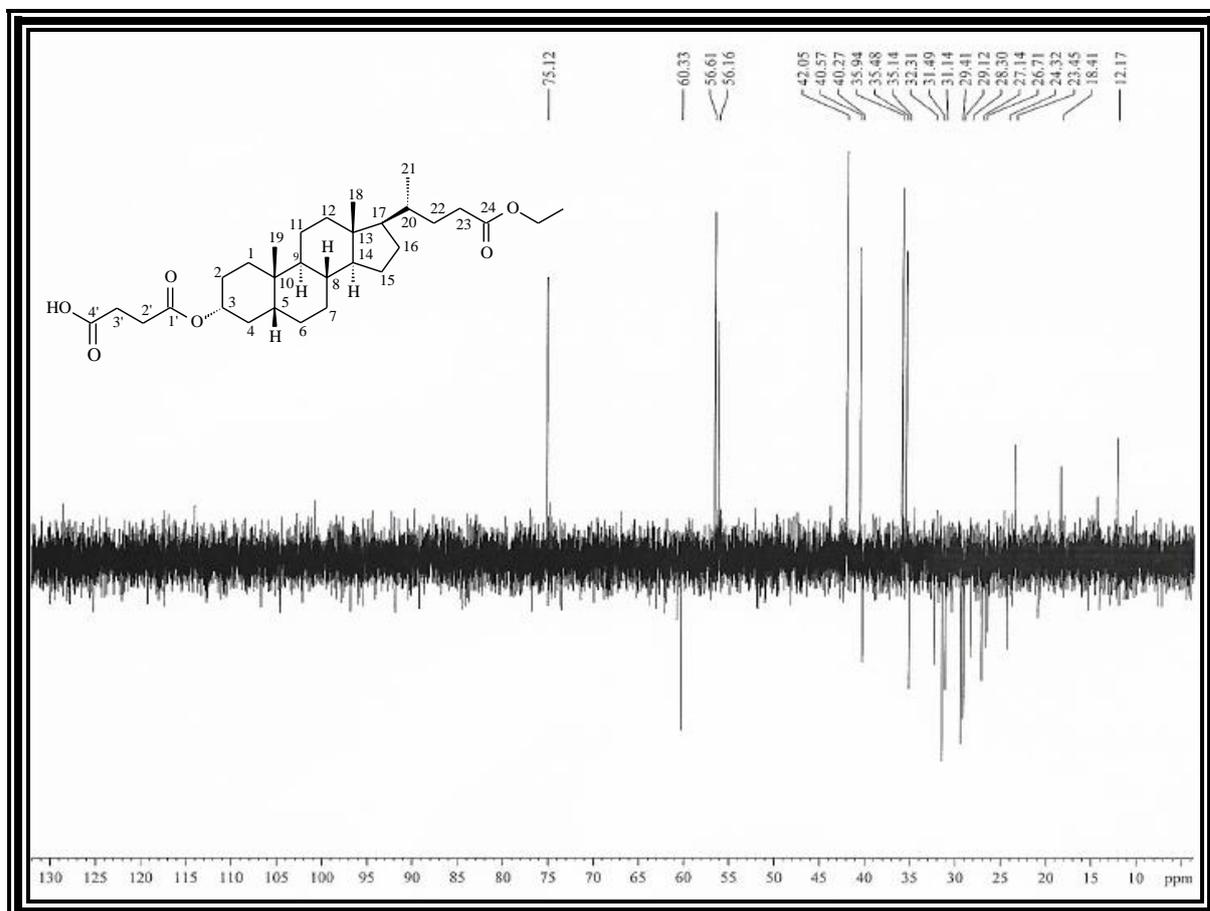


Tabela 69 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-2c** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,81	-
13	42,97	-
24	174,62	-
1'	171,88	-
4'	178,04	-
CH		
3	75,21	4,75 (m, 1H, H-3 β)
5	42,13	
8	36,03	
9	40,66	
14	56,70	
17	56,25	
20	35,57	
CH₂		
1	32,39	
2	28,39	
4	35,23	
6	26,80	
7	26,54	
11	21,06	
12	40,35	
15	24,40	
16	27,23	
22	31,57	
23	31,24	2,15 - 2,26 (m, 1H, H-23) 2,29 - 2,39 (m, 1H, H-23)
OCH ₂	60,42	4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CO ₂ CH ₂)
2'	29,50	2,60 (dd, $J = 6,2$ e $8,2$ Hz, 2H, H-2')
3'	29,22	2,70 (dd, $J = 5,9$ e $12,0$ Hz, 2H, H-3')
CH₃		
18	12,25	0,64 (s, 3H, 18-Me)
19	23,50	0,92 (s, 3H, 19-Me)
21	18,50	0,90 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, 21-Me)
CH ₃	14,47	1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

ANEXO 3D - Dados espectroscópicos da substância AL-2d

Figura 253 - Espectro na região do IV de AL-2d (KBr)

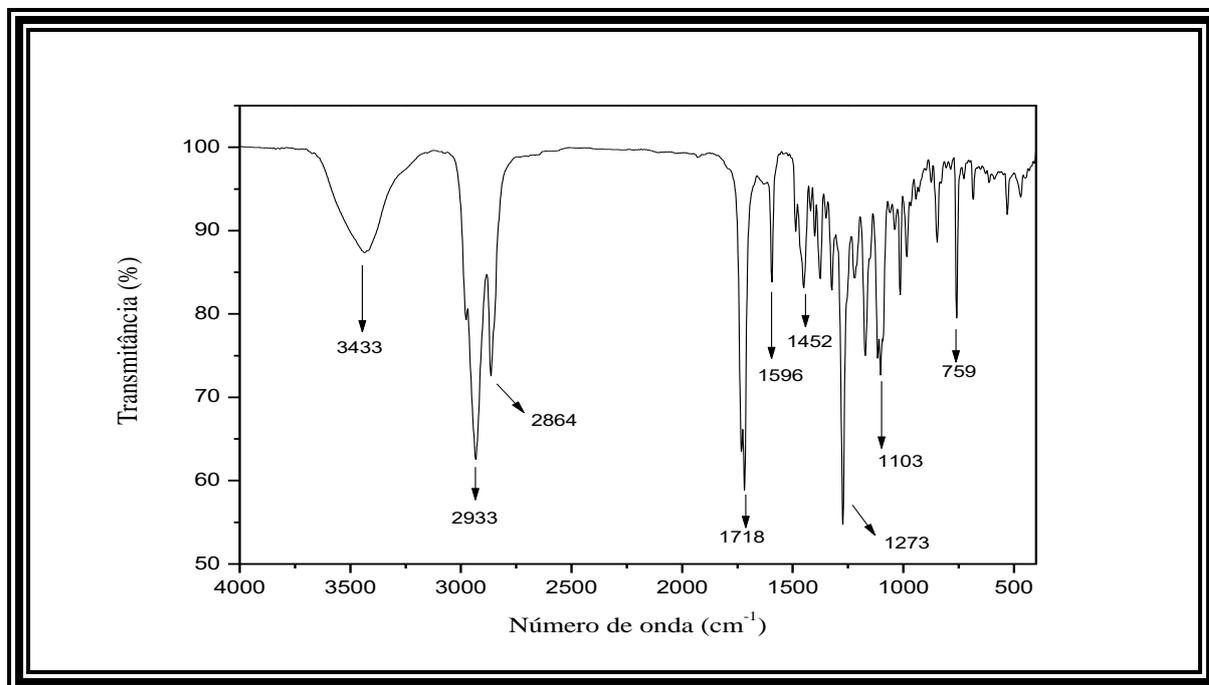
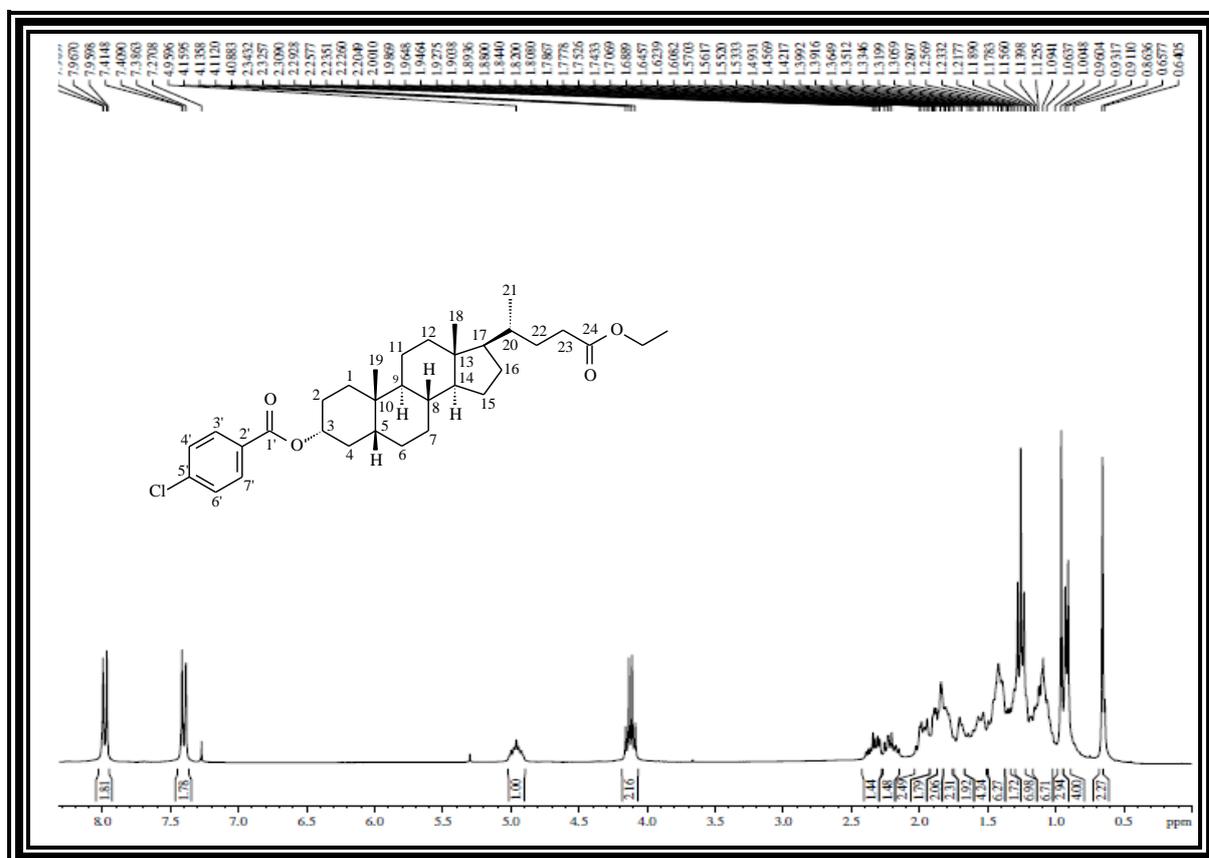
Figura 254 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-2d

Figura 255 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2d

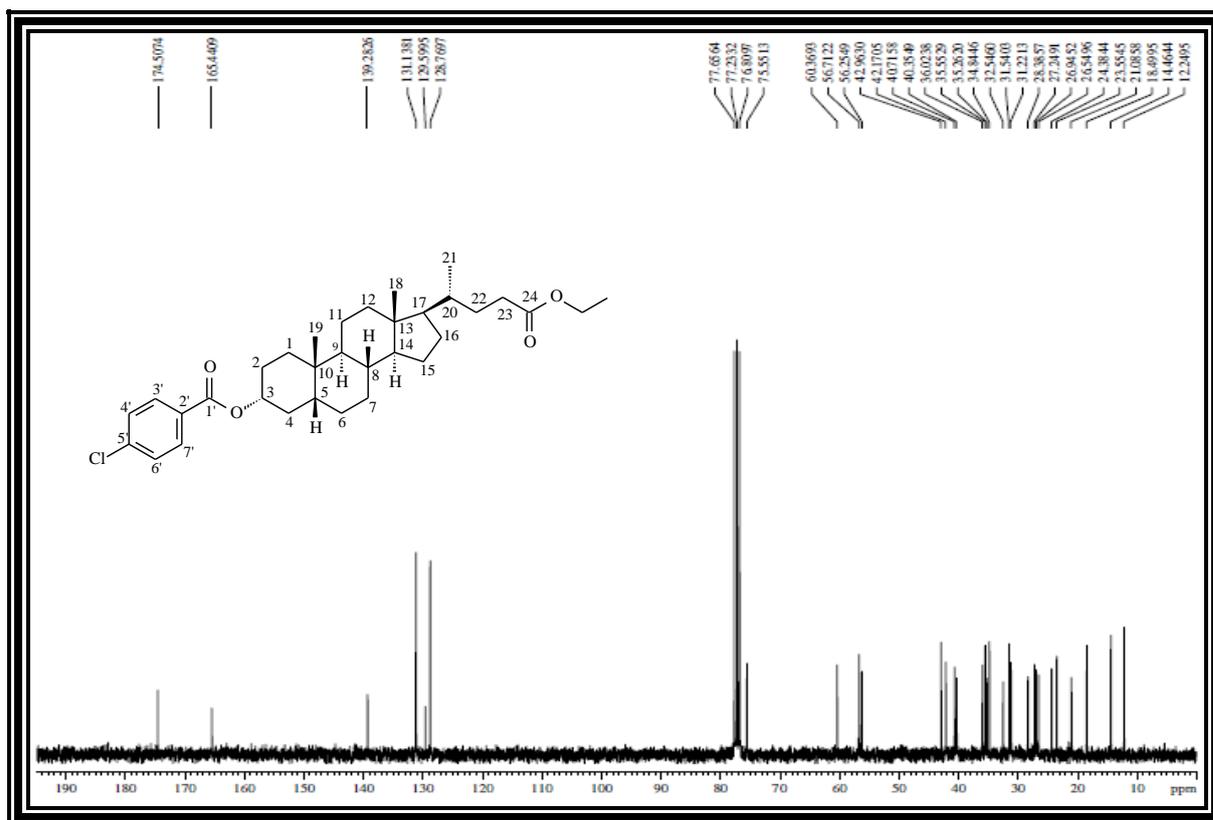


Figura 256 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2d

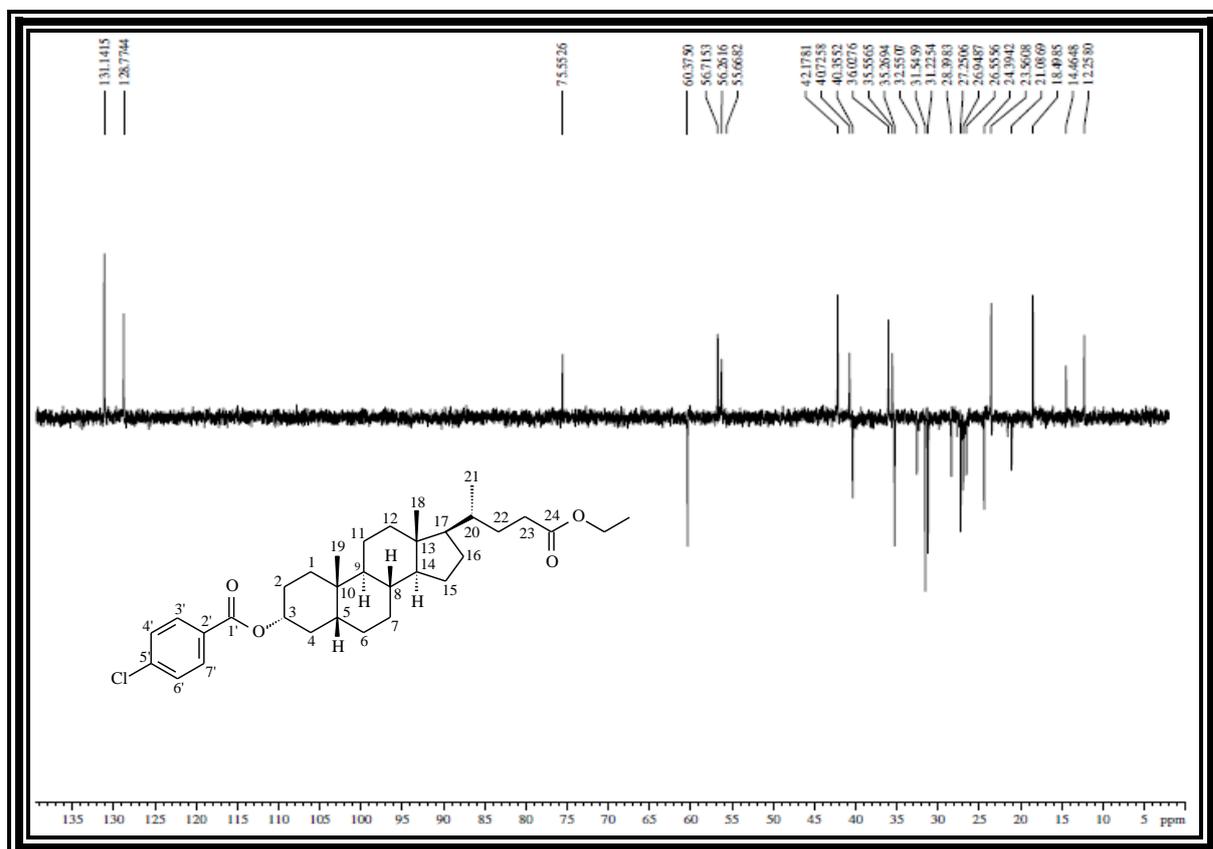


Tabela 70 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-2d** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,84	-
13	42,96	-
24	174,51	-
1'	165,44	-
2'	129,60	-
5'	139,28	-
CH		
3	75,56	4,95 (m, 1H, H-3 β)
5	42,17	
8	36,02	
9	40,72	
14	56,71	
17	56,25	
20	35,55	
3'	131,14	7,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
4'	128,77	7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
6'	128,77	7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
7'	131,14	7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
CH₂		
1	32,55	
2	29,38	
4	35,26	
6	26,95	
7	26,55	
11	21,09	
12	40,35	
15	24,38	
16	27,25	
22	31,54	
23	31,22	2,15 - 2,25 (m, 1H, H-23); 2,29 - 2,36 (m, 1H, H-23)
OCH ₂	60,37	4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CO ₂ CH ₂)
CH₃		
18	12,25	0,65 (s, 3H, 18-Me)
19	23,55	0,96 (s, 3H, 19-Me)
21	18,50	0,91 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, 21-Me)
CH ₃	14,45	1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

Figura 259 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2e

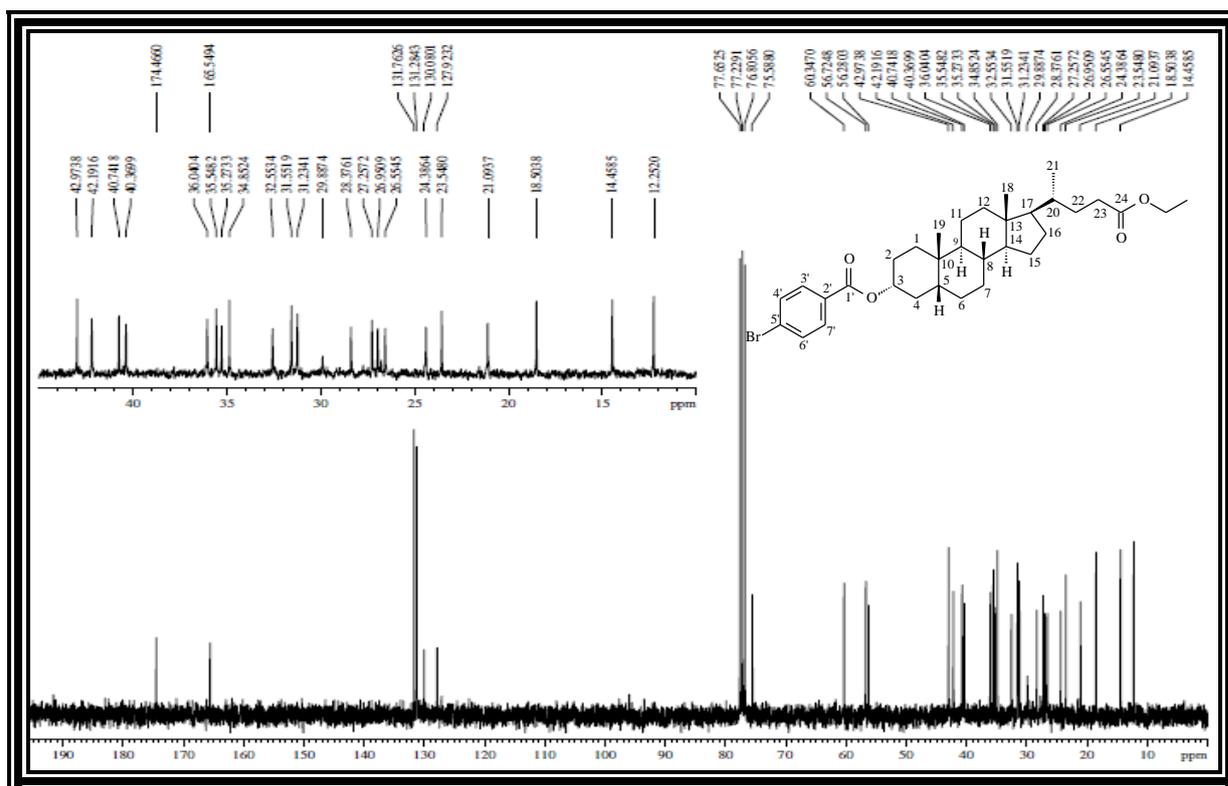


Figura 260 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2e

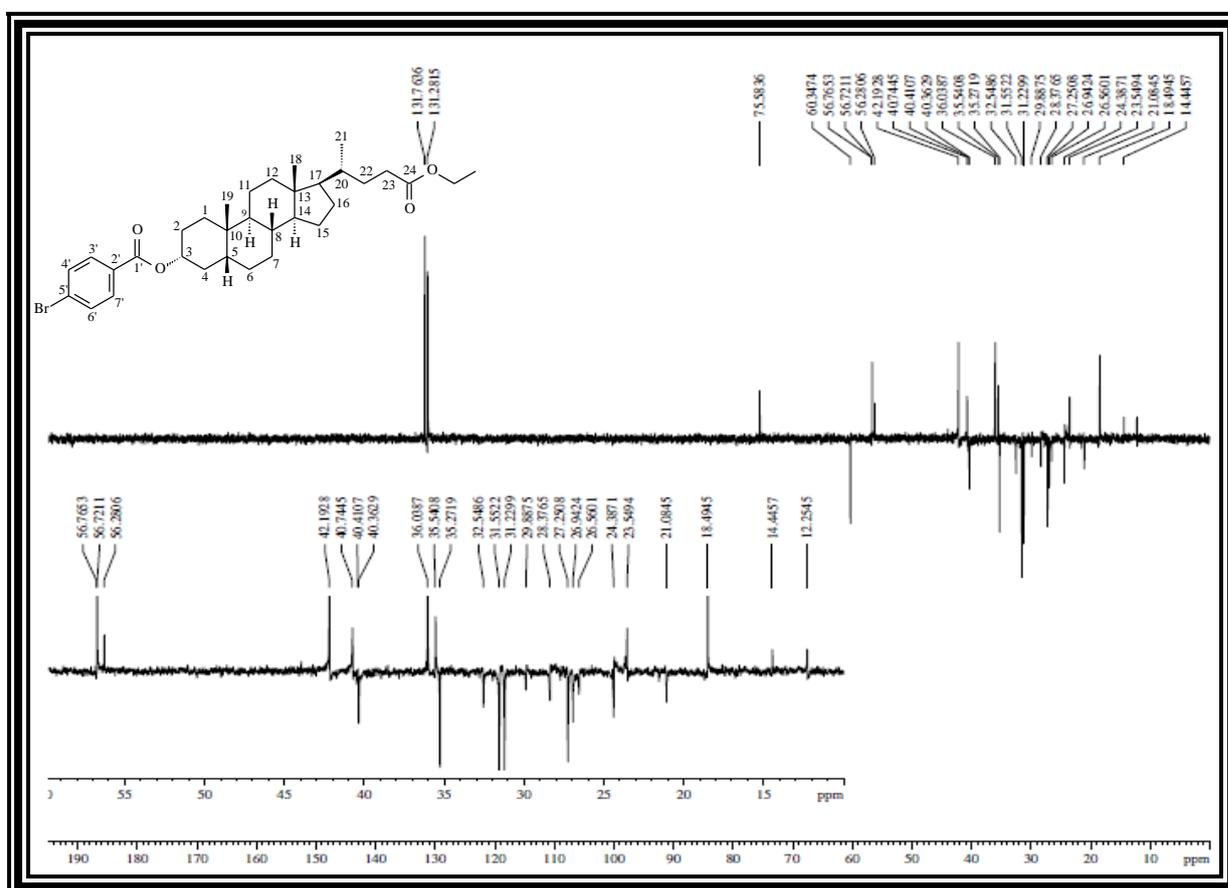


Tabela 71 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-2e** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,85	-
13	42,97	-
24	174,47	-
1'	165,55	-
2'	130,08	-
5'	127,92	-
CH		
3	75,59	4,96 (m, 1H, H-3 β)
5	42,19	
8	36,04	
9	40,74	
14	56,72	
17	56,28	
20	35,54	
3'	131,74	7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
4'	131,28	7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
6'	131,28	7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
7'	131,74	7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
CH₂		
1	32,54	
2	29,88	
4	35,27	
6	27,25	
7	26,94	
11	21,08	
12	40,36	
15	24,34	
16	28,37	
22	31,55	
23	31,22	2,17 - 2,25 (m, 1H, H-23); 2,29 - 2,37 (m, 1H, H-23)
OCH ₂	60,34	4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CO ₂ CH ₂)
CH₃		
18	12,25	0,66 (s, 3H, 18-Me)
19	23,54	0,96 (s, 3H, 19-Me)
21	18,50	0,91 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, 21-Me)
CH ₃	14,45	1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

ANEXO 3F - Dados espectroscópicos da substância AL-2f

Figura 261 - Espectro na região do IV de AL-2f (KBr)

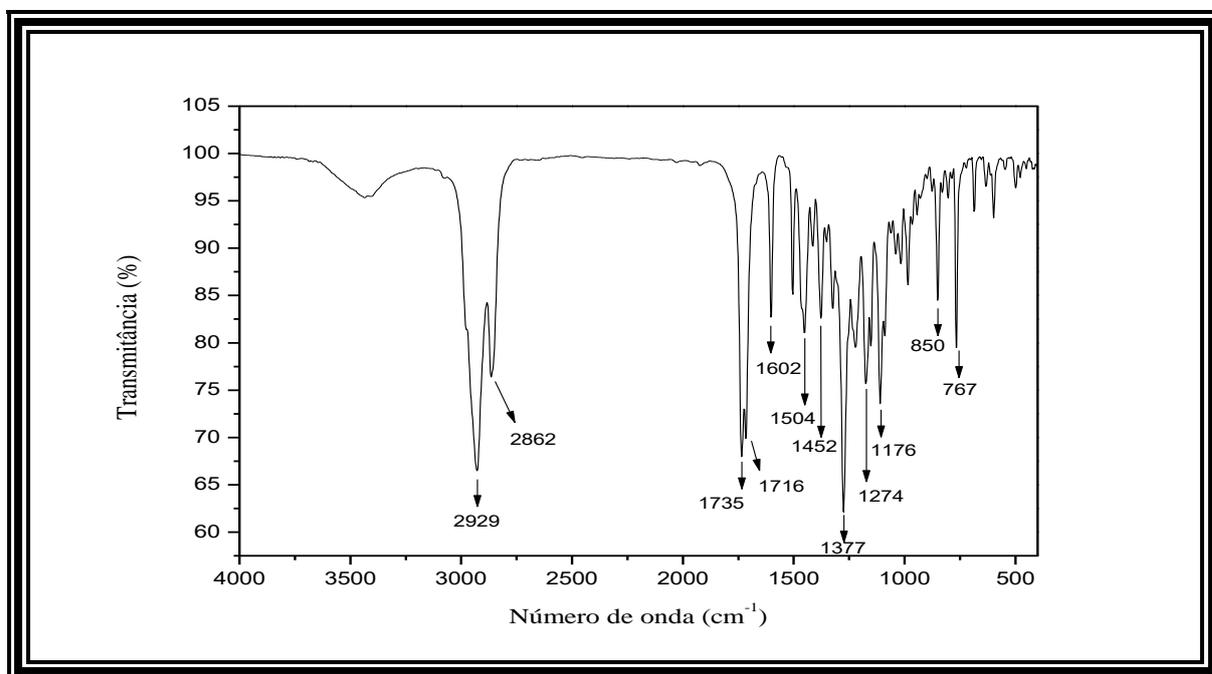


Figura 262 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-2f

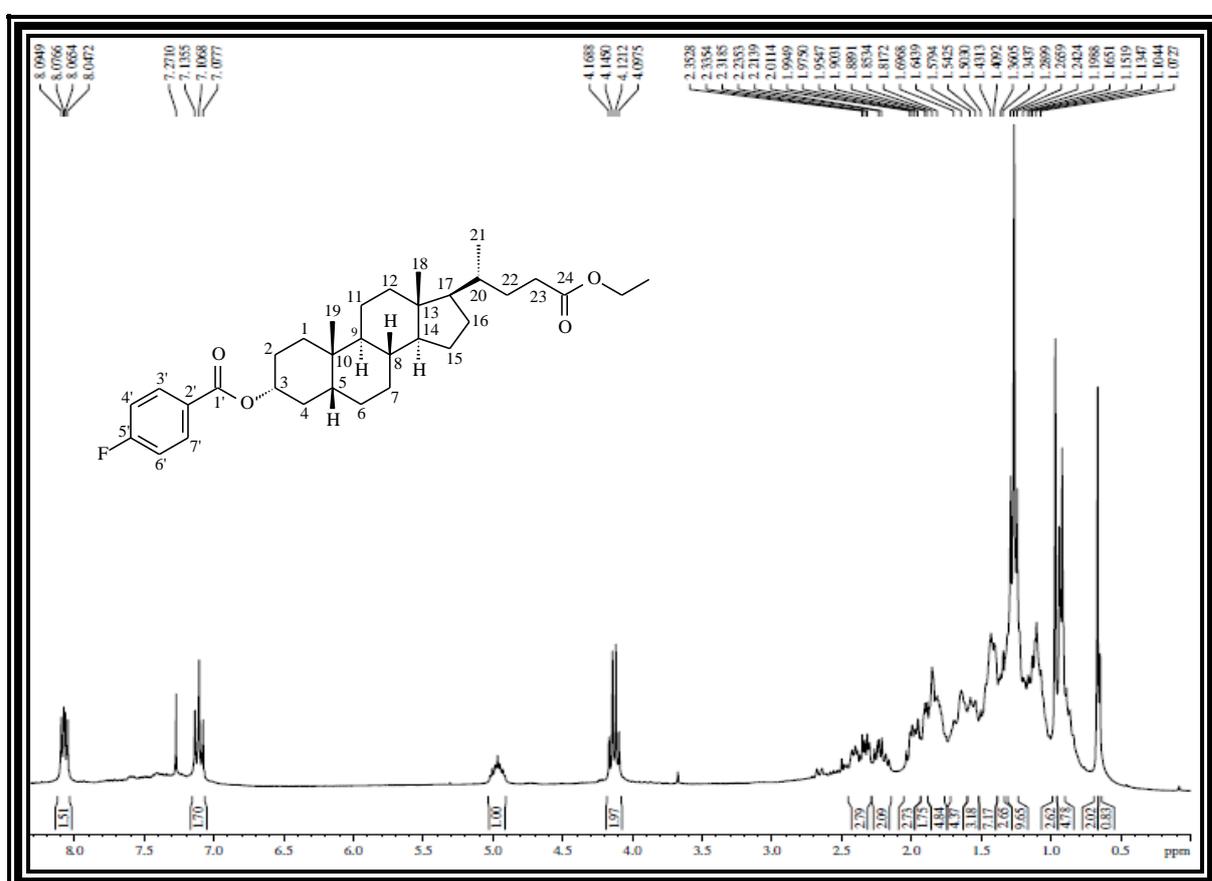


Figura 263 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AL-2f**

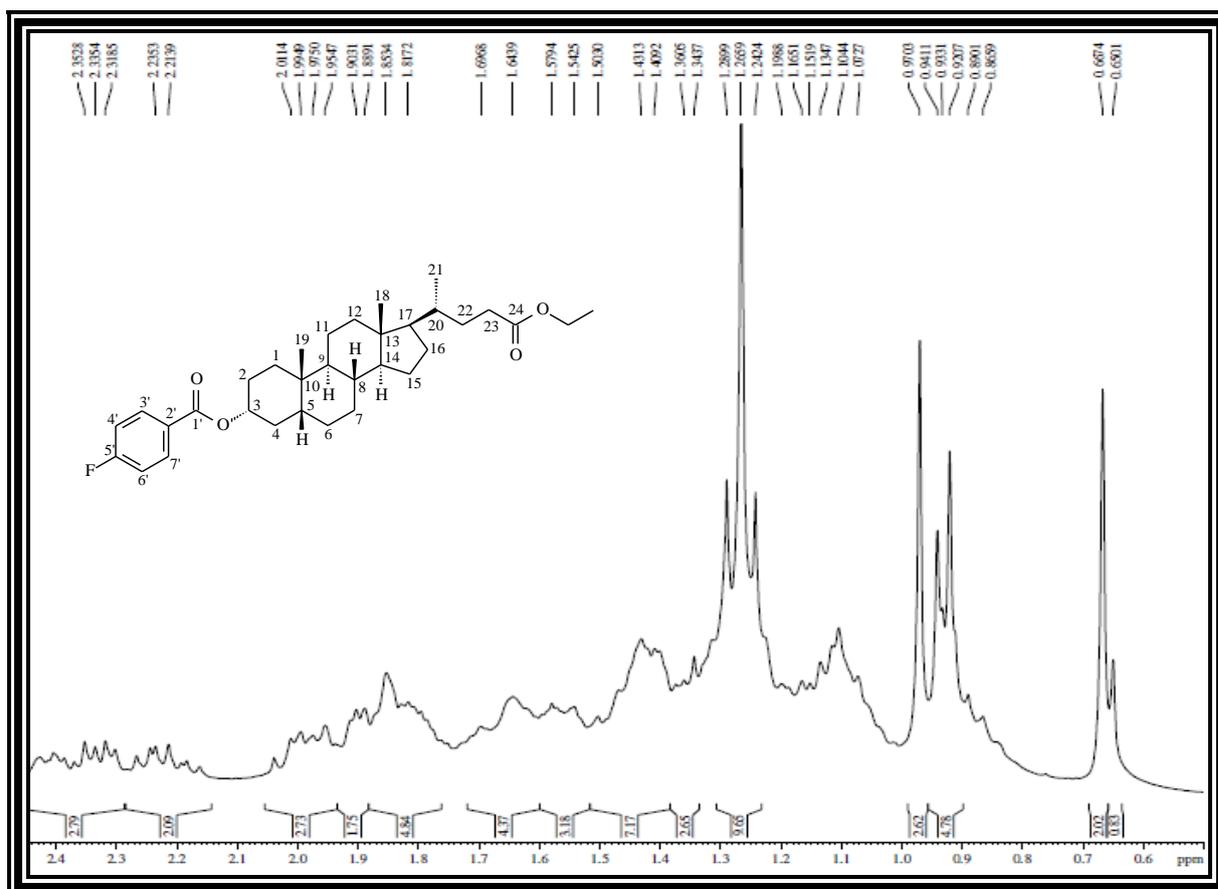


Figura 264 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-2f**



Figura 265 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2f

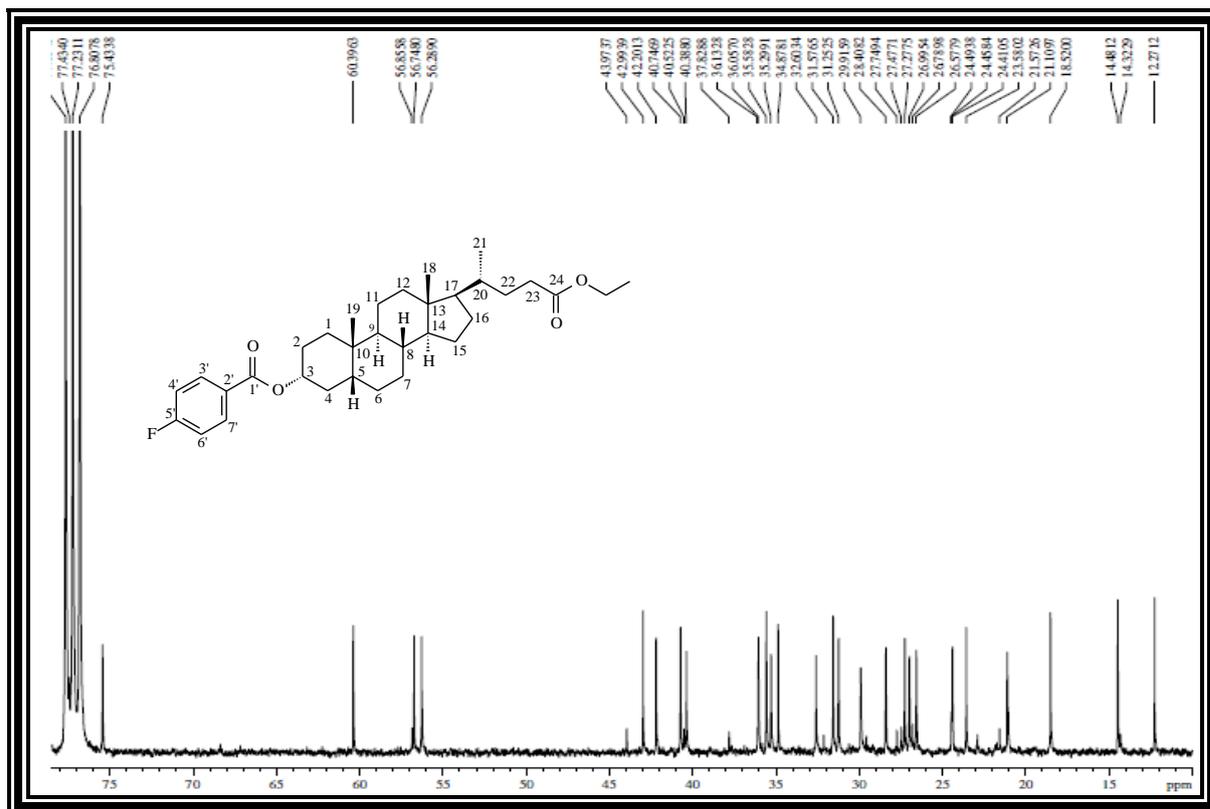


Figura 266 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2f

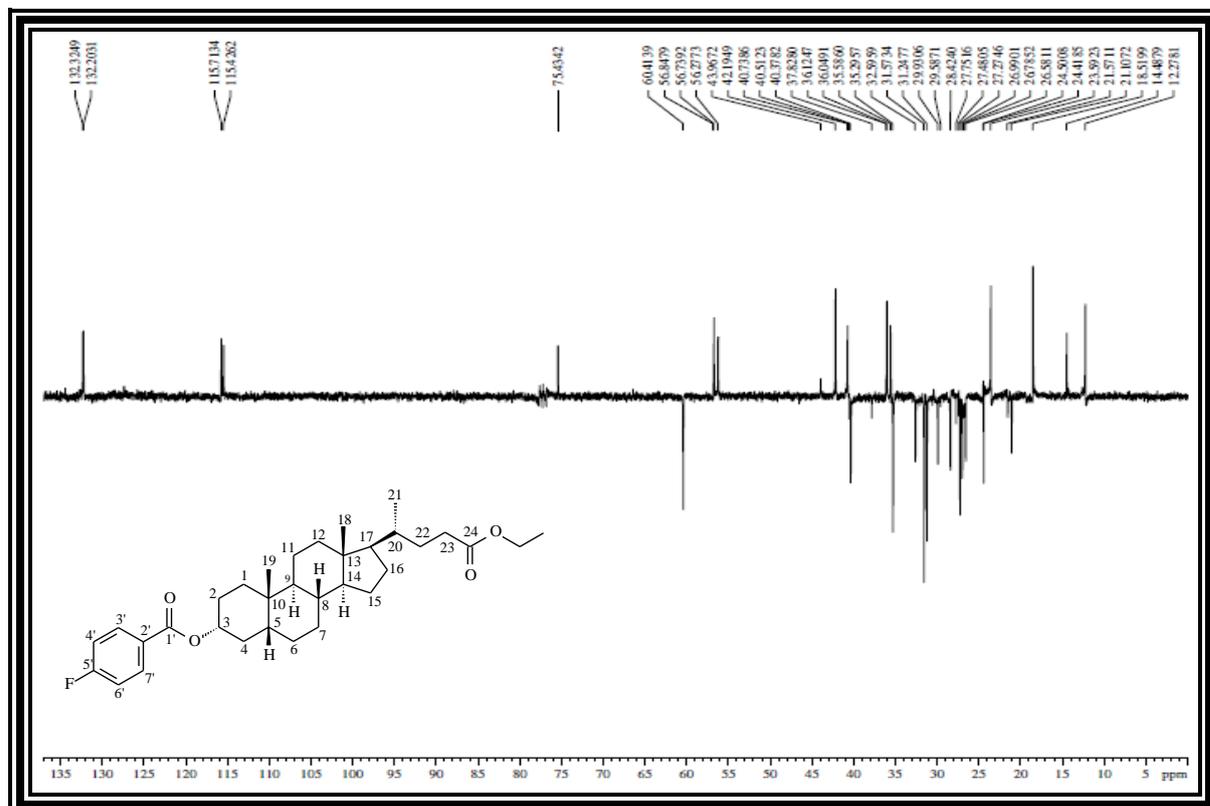


Tabela 72 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-2f** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,89	-
13	42,99	-
24	174,55	-
1'	165,40	-
2'	127,41 ($J = 3,0$ Hz)	-
5'	165,86 ($J = 252,0$ Hz)	-
CH		
3	75,43	4,97 (m, 1H, H-3 β)
5	42,20	
8	36,06	
9	40,75	
14	56,75	
17	56,29	
20	35,58	
3'	132,26 ($J = 9,2$ Hz)	8,07 (dtl, 2H, H-3', H-7')
4'	115,57 ($J = 21,8$ Hz)	7,11 (tl, 2H, H-4', H-6')
6'	115,57 ($J = 21,8$ Hz)	7,11 (tl, 2H, H-4', H-6')
7'	132,26 ($J = 9,2$ Hz)	8,07 (dtl, 2H, H-3', H-7')
CH₂		
1	32,60	
2	28,41	
4	35,30	
6	27,00	
7	26,58	
11	21,11	
12	40,39	
15	24,41	
16	27,28	
22	31,58	
23	31,25	2,21 - 2,24 (m, 1H, H-23) 2,32 - 2,35 (m, 1H, H-23)
OCH ₂	60,40	4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CO ₂ CH ₂)
CH₃		
18	12,27	0,67 (s, 3H, 18-Me)
19	23,58	0,97 (s, 3H, 19-Me)
21	18,52	0,93 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, 21-Me)
CH ₃	14,48	1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

ANEXO 3G - Dados espectroscópicos da substância AL-2g

Figura 267 - Espectro na região do IV de AL-2g (KBr)

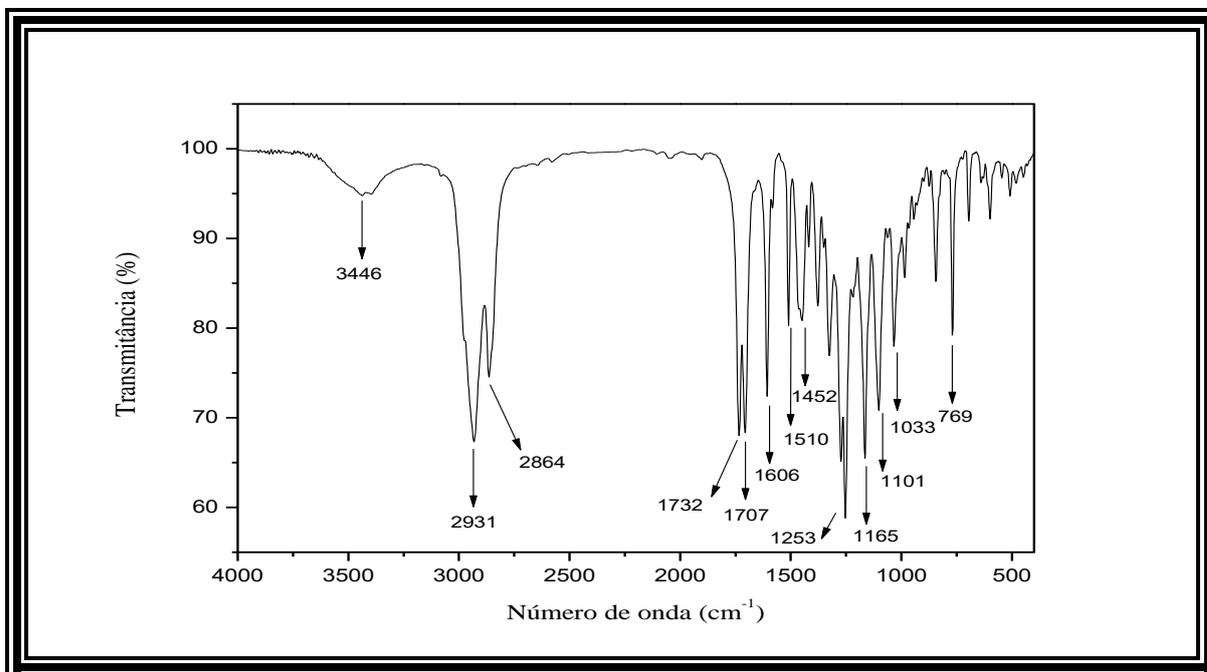
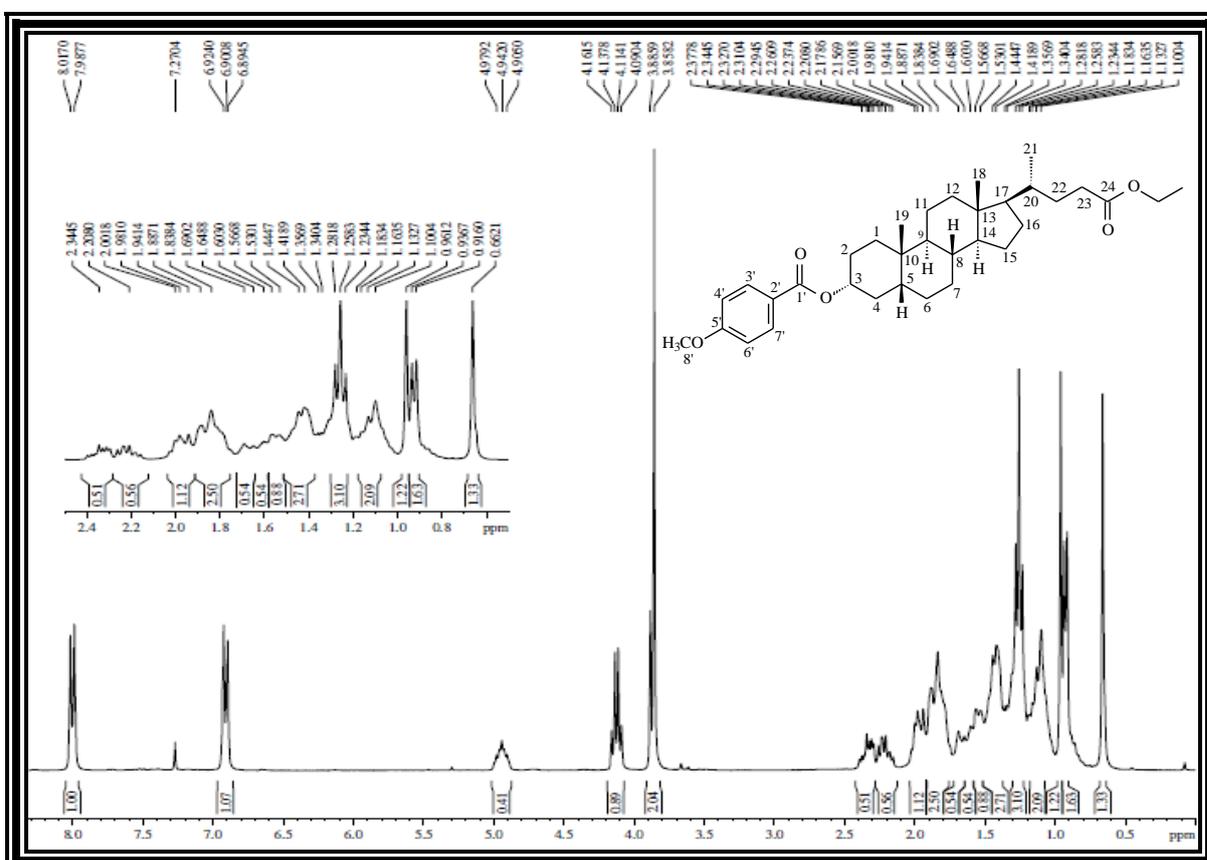
Figura 268 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-2g

Figura 269 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2g

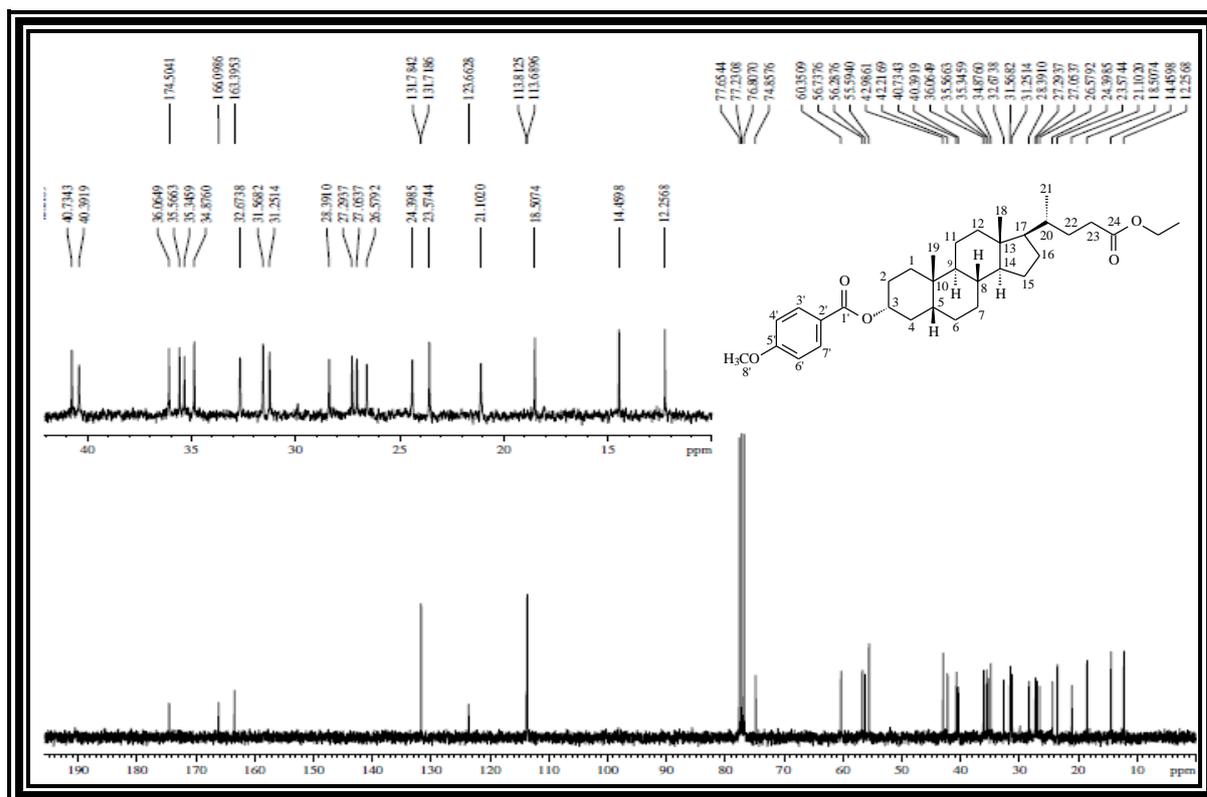


Figura 270 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2g

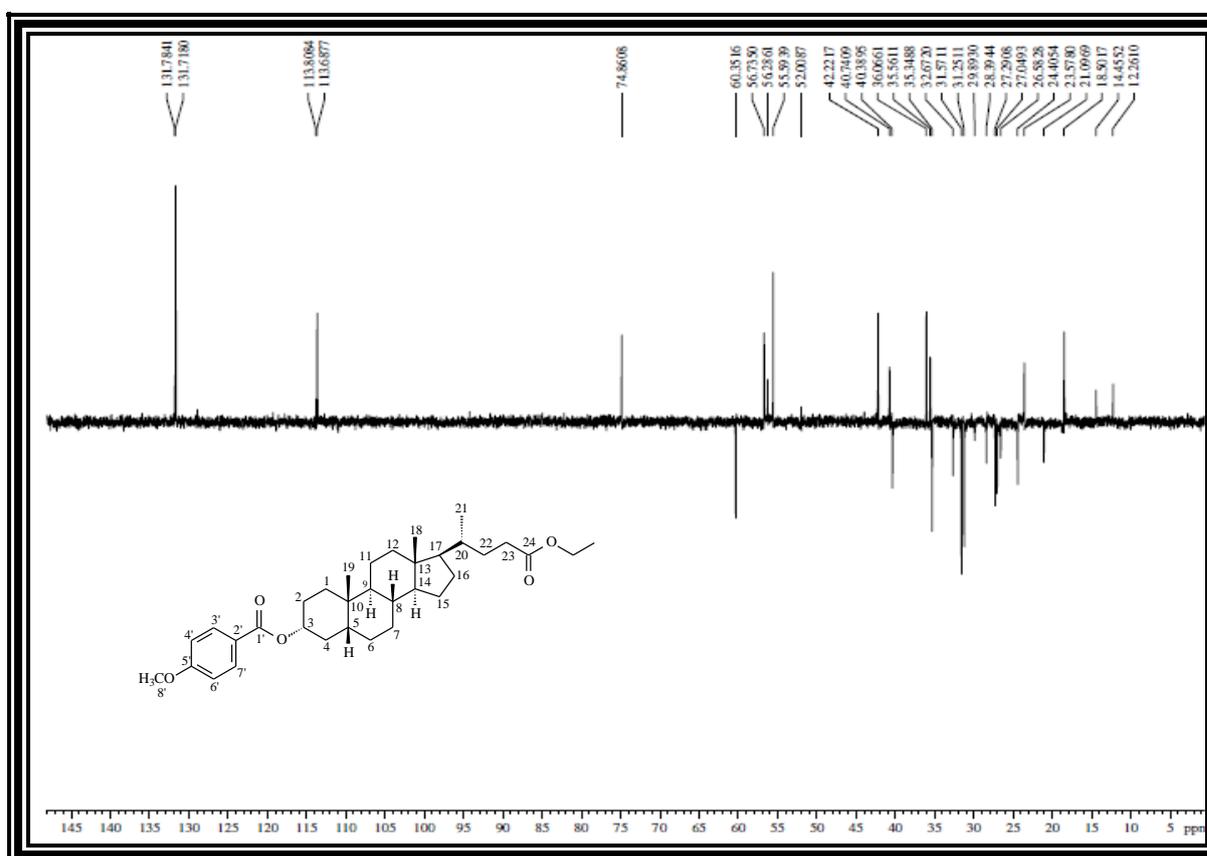


Tabela 73 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-2g** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,87	-
13	42,98	-
24	174,50	-
1'	166,10	-
2'	123,66	-
5'	163,39	-
CH		
3	74,86	4,94 (m, 1H, H-3 β)
5	42,22	
8	36,06	
9	40,74	
14	56,73	
17	56,28	
20	35,56	
3'	131,78	7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
4'	113,81	6,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
6'	113,81	6,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
7'	131,78	7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
CH₂		
1	32,67	
2	28,39	
4	35,34	
6	27,06	
7	26,57	
11	21,10	
12	40,73	
15	24,40	
16	27,29	
22	31,56	
23	31,25	2,15 - 2,26 (m, 1H, H-23); 2,29 - 2,37 (m, 1H, H-23)
OCH ₂	60,35	4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CO ₂ CH ₂)
CH₃		
18	12,25	0,66 (s, 3H, 18-Me)
19	23,57	0,96 (s, 3H, 19-Me)
21	18,50	0,91 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, 21-Me)
CH ₃	14,46	1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)
8'	55,59	3,85 (s, 3H, H-8')

ANEXO 3H - Dados espectroscópicos da substância AL-2h

Figura 271 - Espectro na região do IV de AL-2h (KBr)

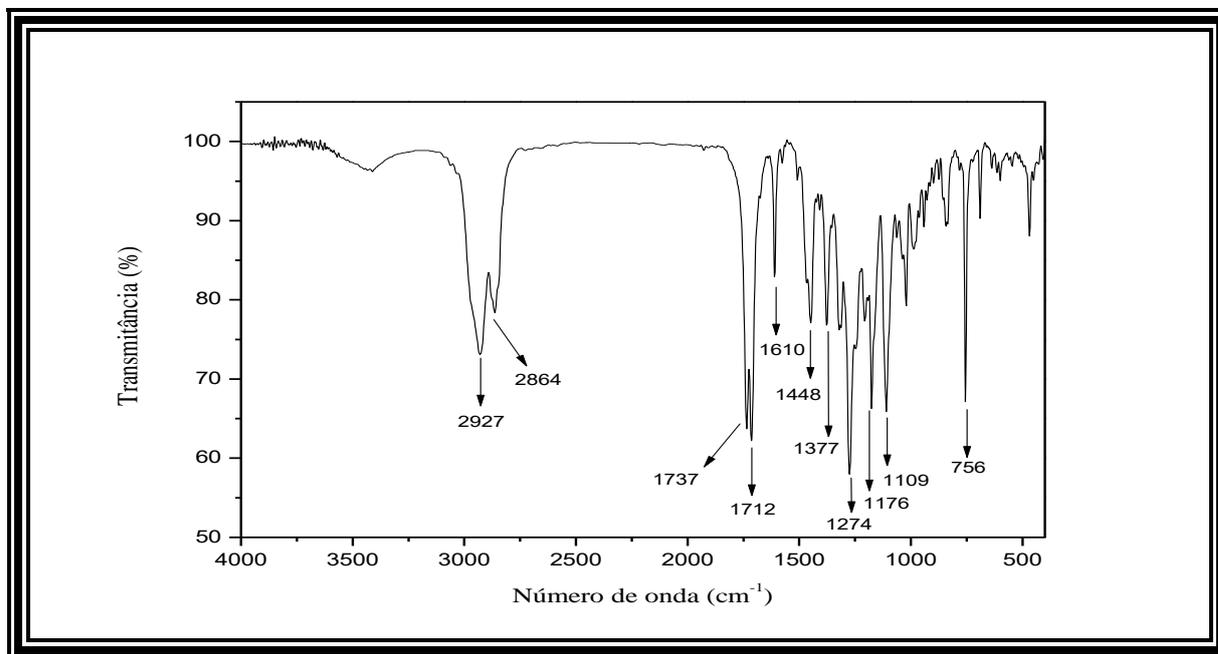
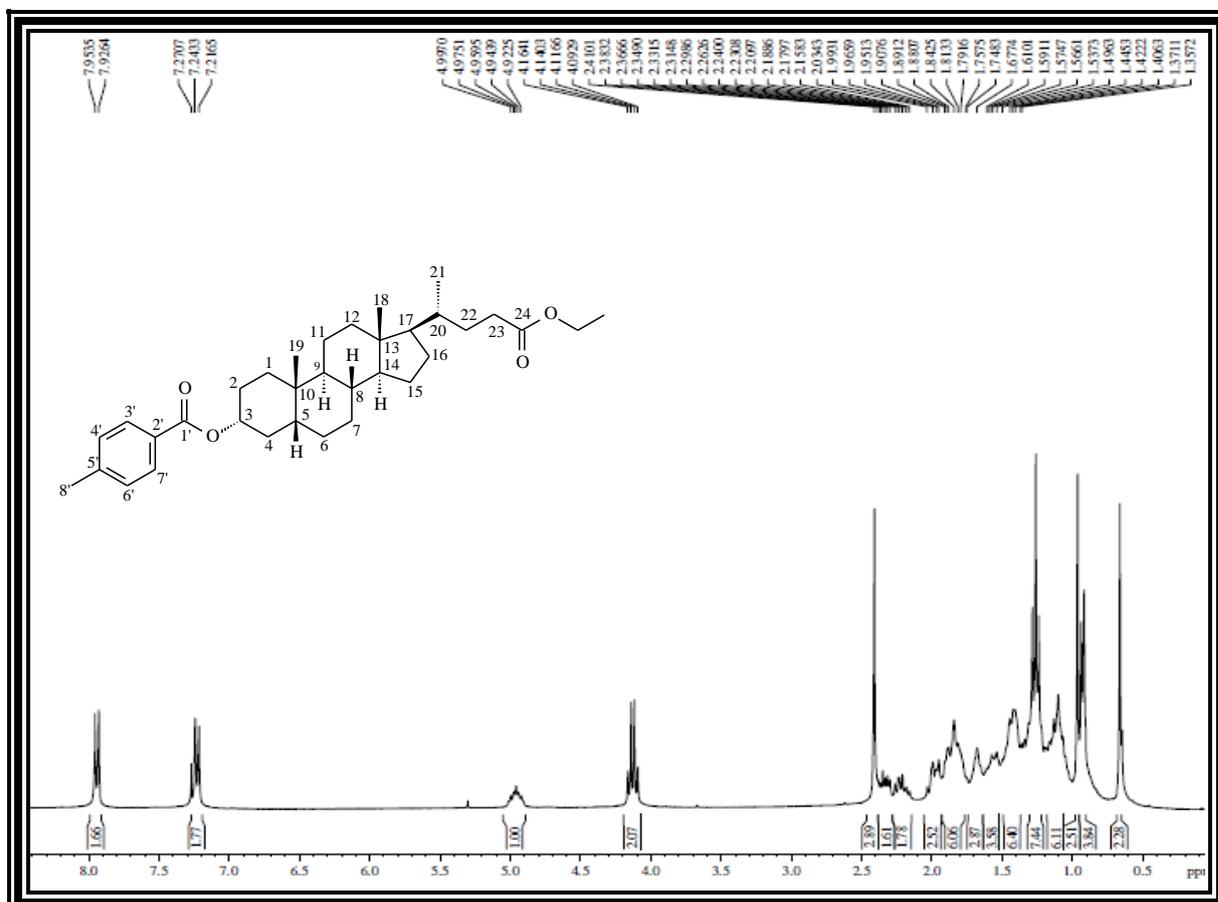
Figura 272 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-2h

Figura 273 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AL-2h**

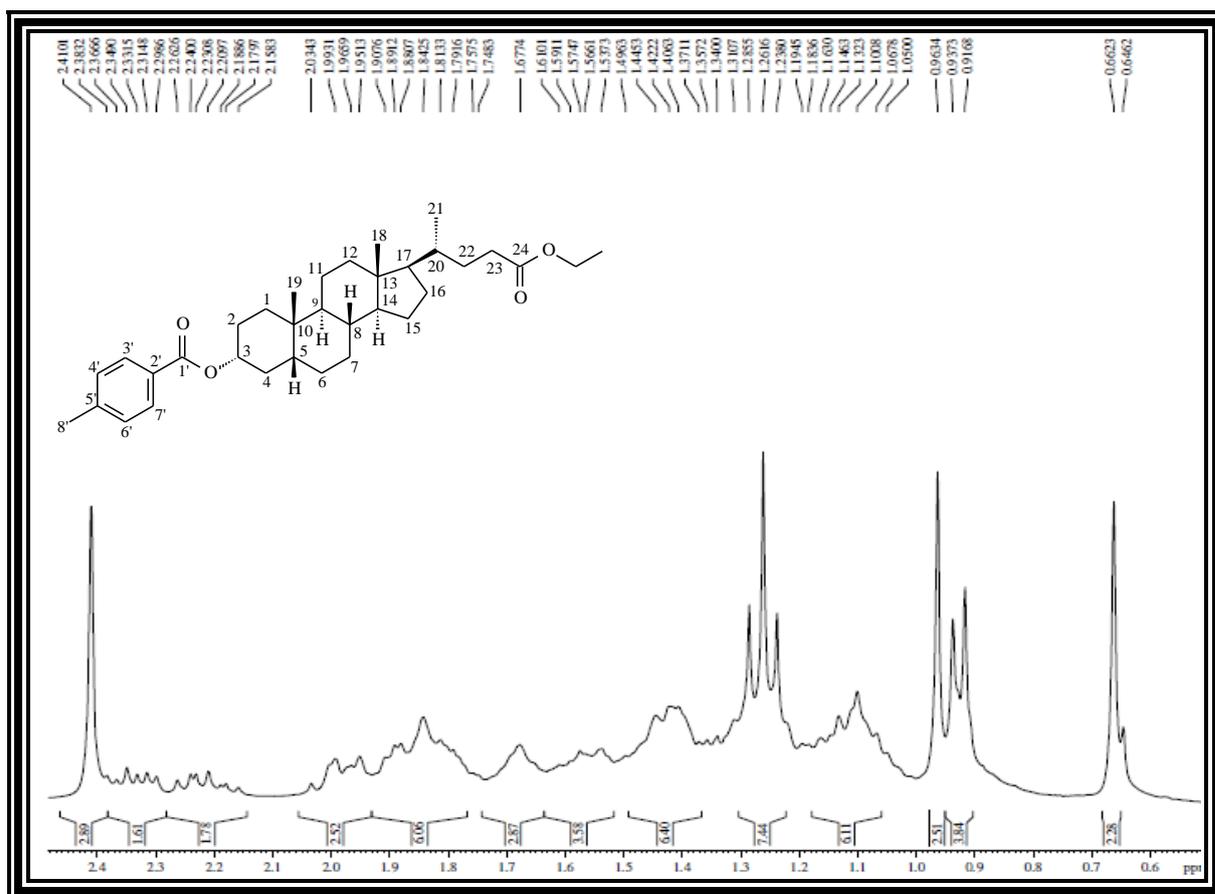


Figura 274 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-2h**

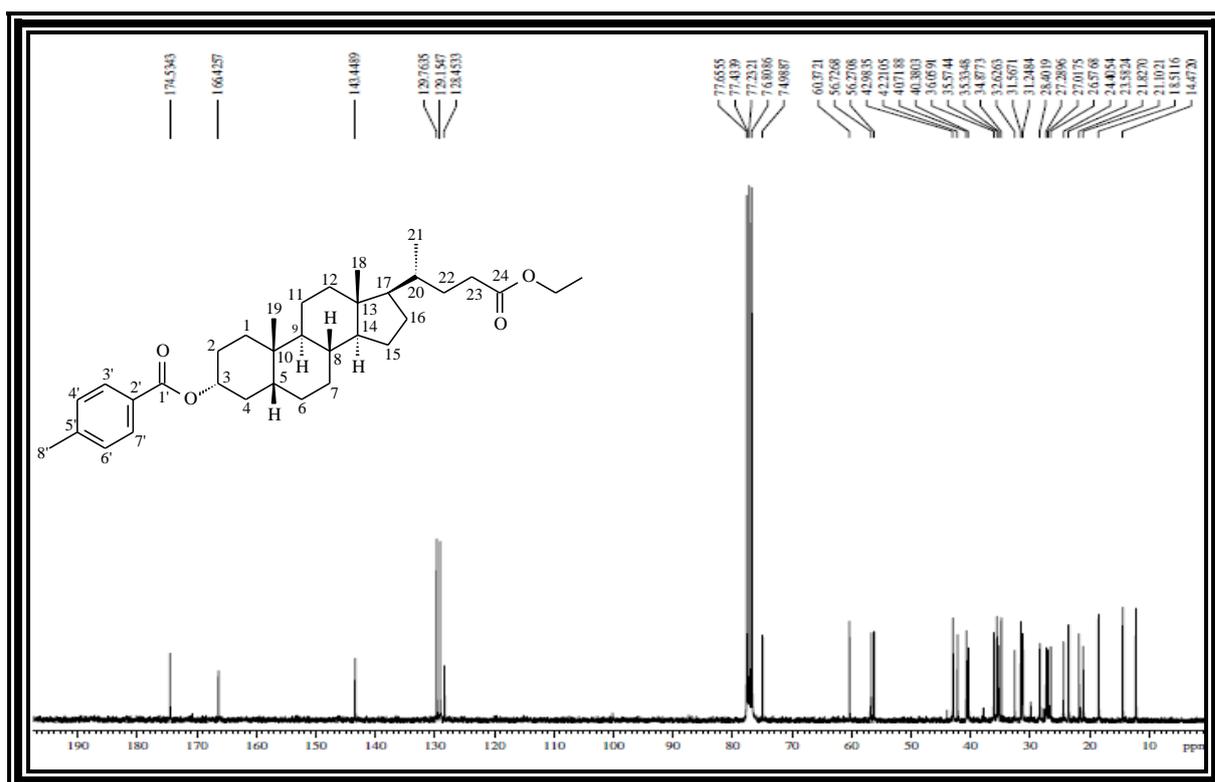


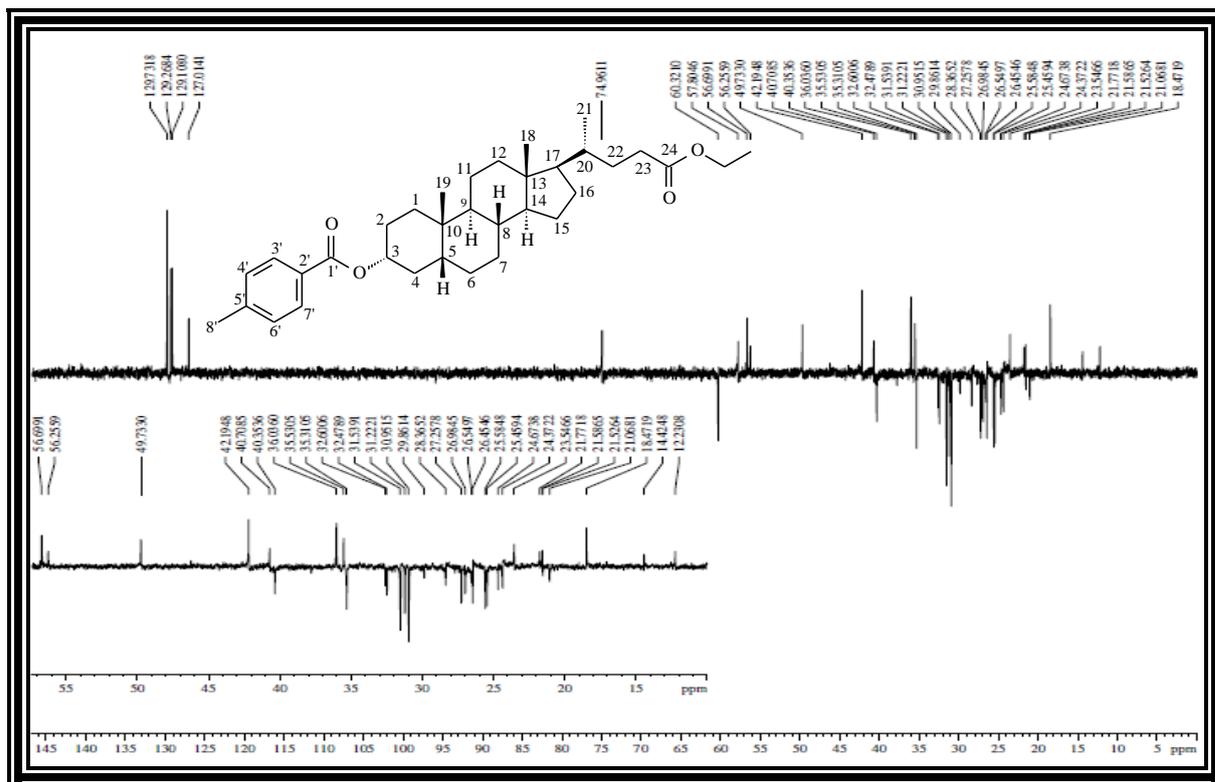
Figura 275 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135 $^{\circ}$ (CDCl_3) de AL-2h

Tabela 74 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-2h** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,87	-
13	42,98	-
24	174,53	-
1'	166,43	-
2'	143,45	-
5'	128,45	-
CH		
3	74,99	4,96 (m, 1H, H-3 β)
5	42,21	
8	36,05	
9	40,72	
14	56,73	
17	56,27	
20	35,57	
3'	129,76	7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
4'	129,15	7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
6'	129,15	7,2 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
7'	129,76	7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
CH₂		
1	32,63	
2	28,40	
4	35,33	
6	27,01	
7	26,58	
11	21,10	
12	40,38	
15	24,40	
16	27,29	
22	31,57	
23	31,24	2,16 - 2,26 (m, 1H, H-23); 2,29 - 2,38 (m, 1H, H-23)
OCH ₂	60,37	4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CO ₂ CH ₂)
CH₃		
18	12,26	0,66 (s, 3H, 18-Me)
19	23,58	0,96 (s, 3H, 19-Me)
21	18,51	0,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, 21-Me)
CH ₃	14,47	1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)
8'	21,23	2,41 (s, 3H, H-8')

Figura 278 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2i

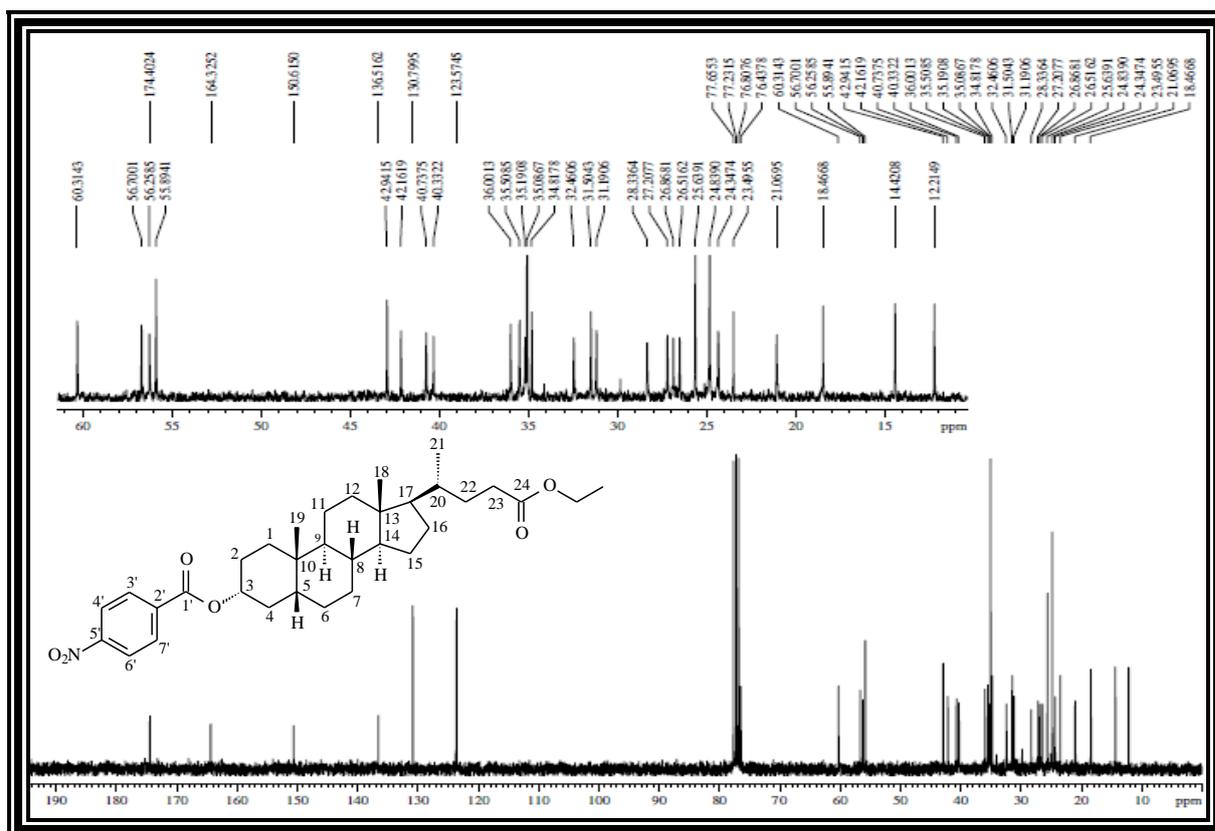


Figura 279 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2i

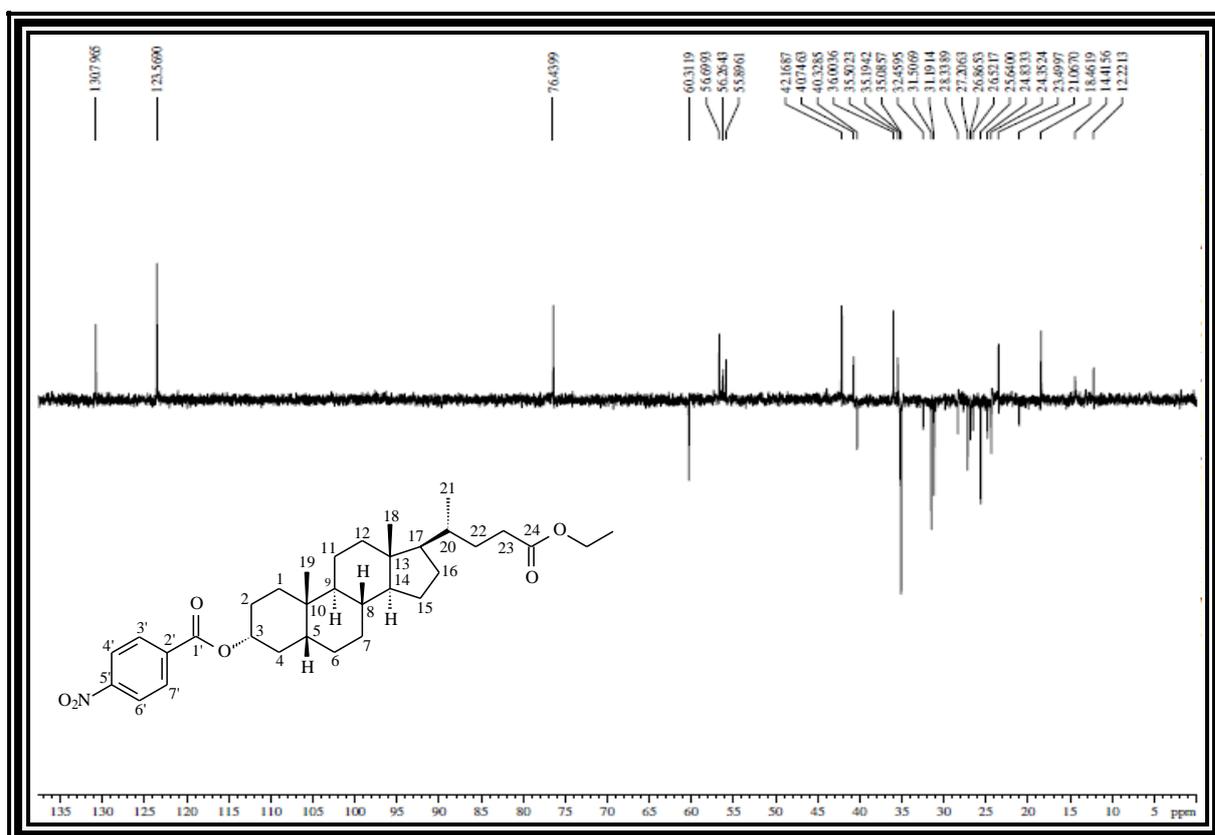


Tabela 75 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-2i** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,81	-
13	42,94	-
24	174,40	-
1'	164,32	-
2'	136,51	-
5'	150,61	-
CH		
3	76,44	4,98 (m, 1H, H-3 β)
5	42,16	
8	36,00	
9	40,74	
14	56,70	
17	56,26	
20	35,50	
3'	130,80	8,18 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
4'	123,57	8,24 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
6'	123,57	8,24 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
7'	130,80	8,18 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
CH₂		
1	32,46	
2	28,34	
4	35,08	
6	26,86	
7	26,52	
11	21,06	
12	40,32	
15	24,35	
16	27,20	
22	31,50	
23	31,19	2,05 - 2,25 (m, 1H, H-23); 2,27 - 2,36 (m, 1H, H-23)
OCH ₂	60,31	4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CO ₂ CH ₂)
CH₃		
18	12,22	0,65 (s, 3H, 18-Me)
19	23,50	0,96 (s, 3H, 19-Me)
21	18,46	0,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, 21-Me)
CH ₃	14,41	1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

ANEXO 3J - Dados espectroscópicos da substância AL-2j

Figura 280 - Espectro na região do IV de AL-2j (KBr)

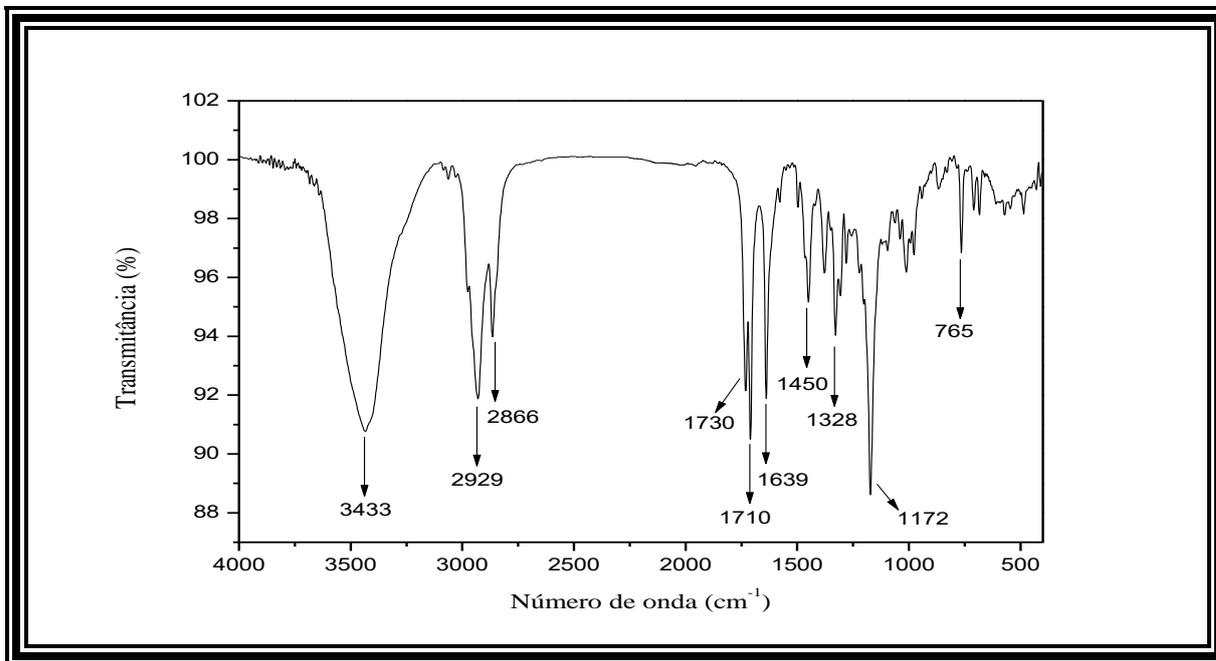
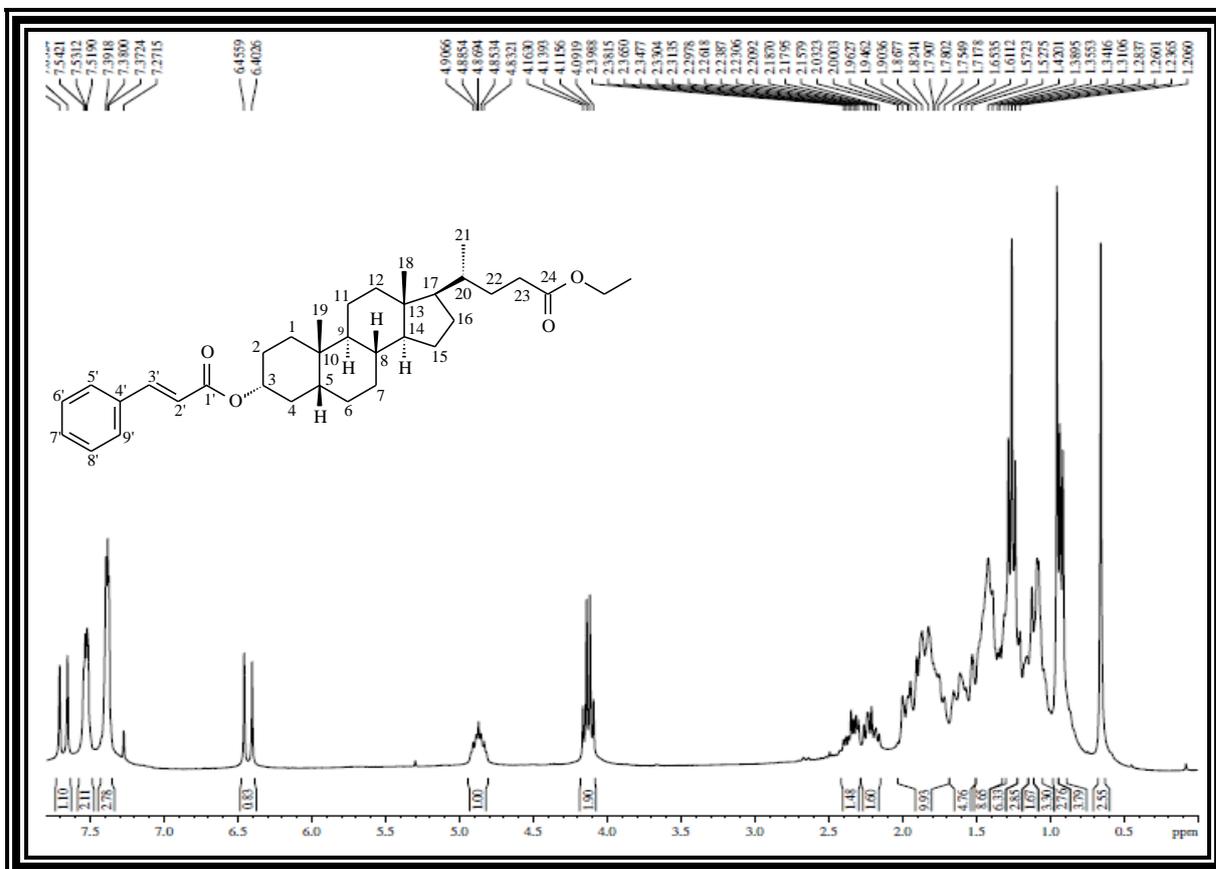
Figura 281 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-2j

Figura 282 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AL-2j**

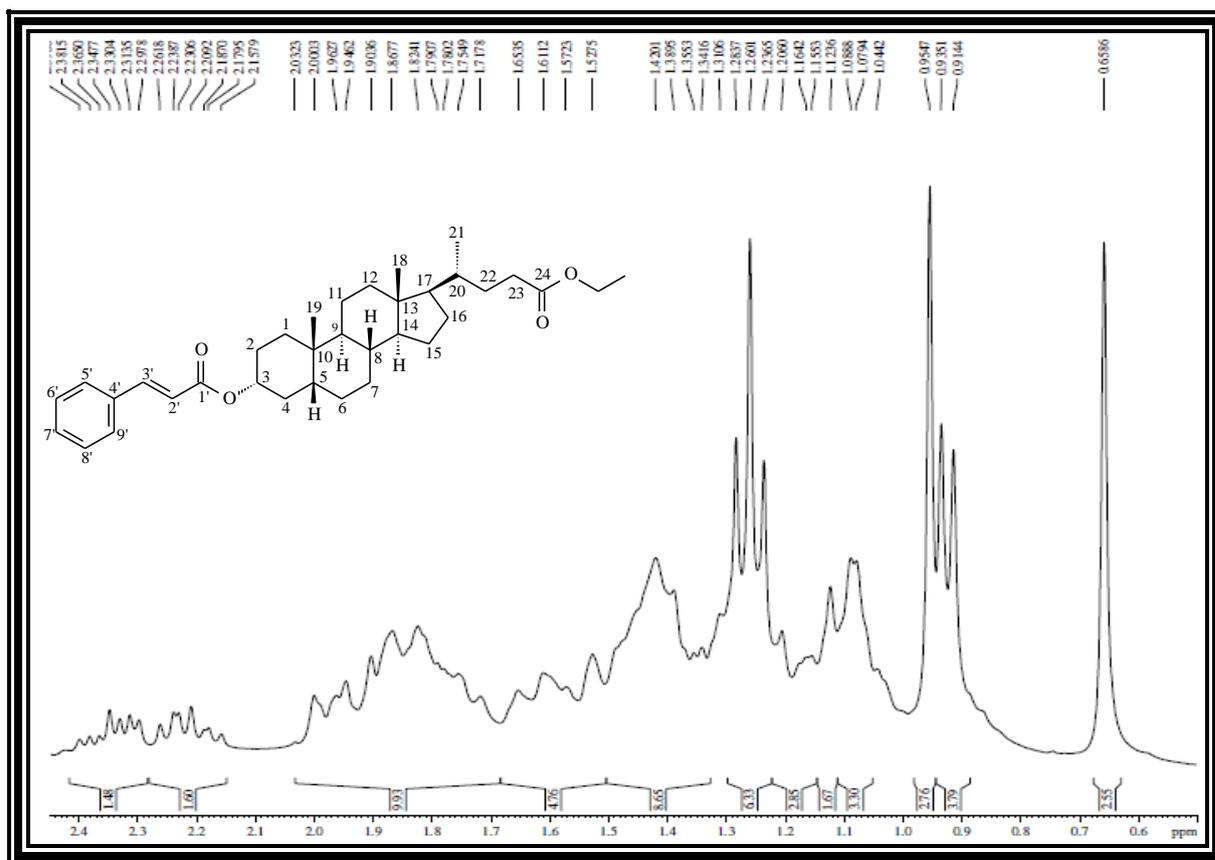


Figura 283 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-2j**

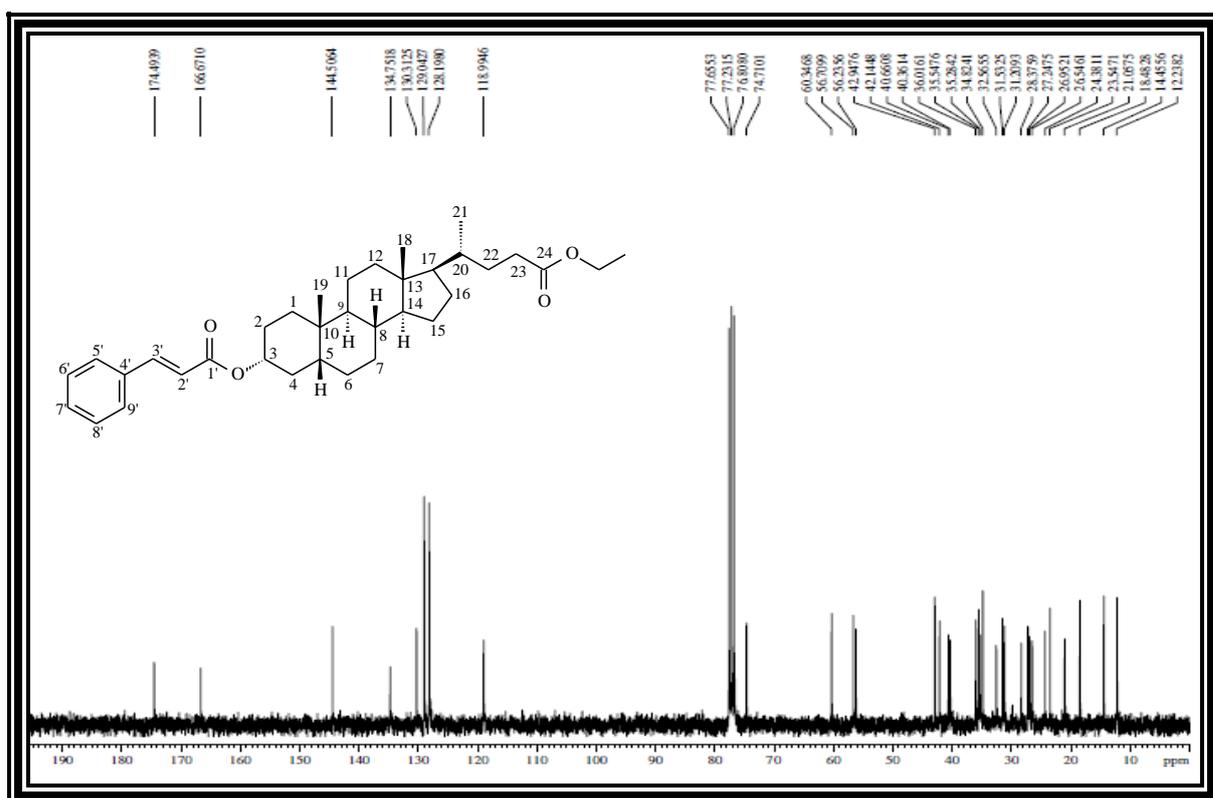


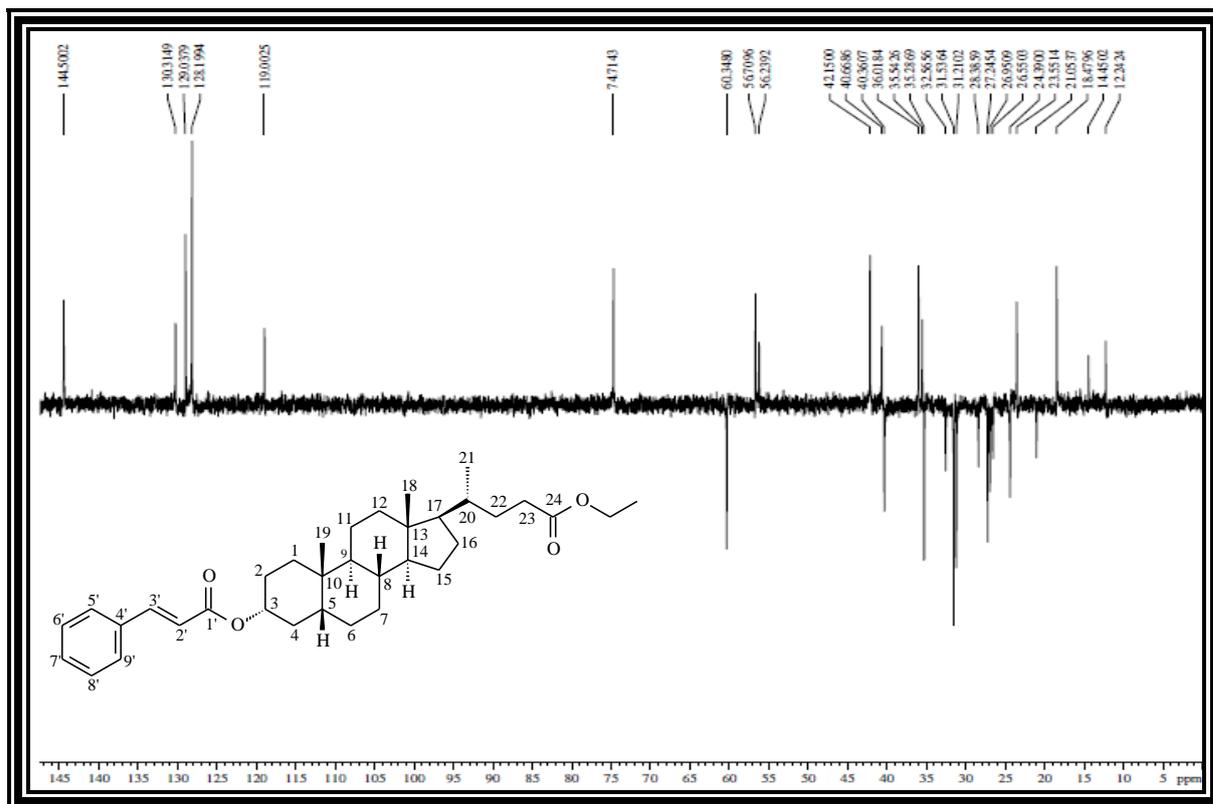
Figura 284 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-2j**

Tabela 76 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-2j** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,82	-
13	42,95	-
24	174,49	-
1'	166,67	-
4'	134,75	-
CH		
3	74,71	4,87 (m, 1H, H-3 β)
5	42,14	
8	36,02	
9	40,66	
14	56,71	
17	56,24	
20	35,55	
2'	118,99	6,42 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-2')
3'	144,51	7,68 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-3')
5'	128,20	7,53 (tl, 2H, H-5', H-9')
6'	129,04	7,38 (m, 2H, H-6', H-8')
7'	130,31	7,38 (m, 1H, H-7')
8'	129,04	7,38 (m, 2H, H-6', H-8')
9'	128,20	7,53 (tl, 2H, H-5', H-9')
CH₂		
1	32,57	
2	28,38	
4	35,28	
6	26,95	
7	26,55	
11	21,06	
12	40,36	
15	24,38	
16	27,25	
22	31,53	
23	31,21	2,16 - 2,26 (m, 1H, H-23) 2,30 - 2,40 (m, 1H, H-23)
OCH ₂	60,35	4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CO ₂ CH ₂)
CH₃		
18	12,24	0,66 (s, 3H, 18-Me)
19	23,55	0,95 (s, 3H, 19-Me)
21	18,48	0,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, 21-Me)
CH ₃	14,46	1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

ANEXO 3K - Dados espectroscópicos da substância AL-2k

Figura 285 - Espectro na região do IV de AL-2k (KBr)

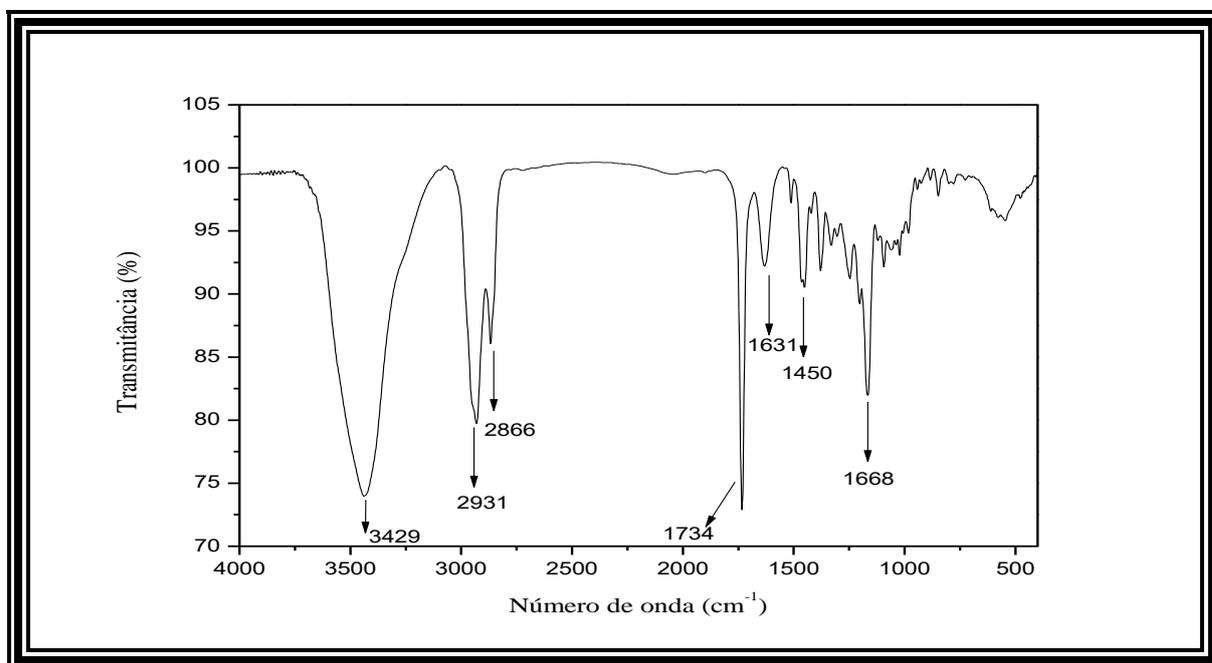
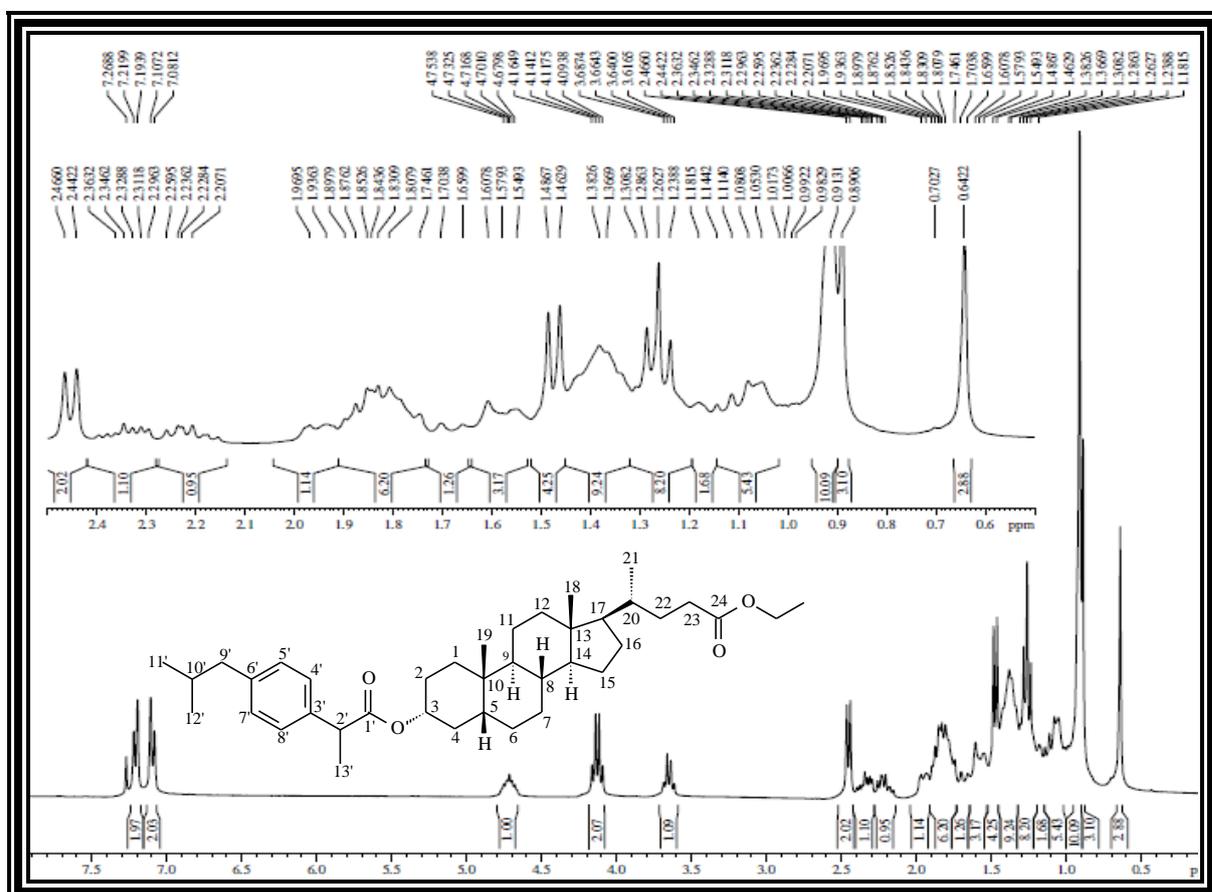
Figura 286 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-2k

Figura 287 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2k

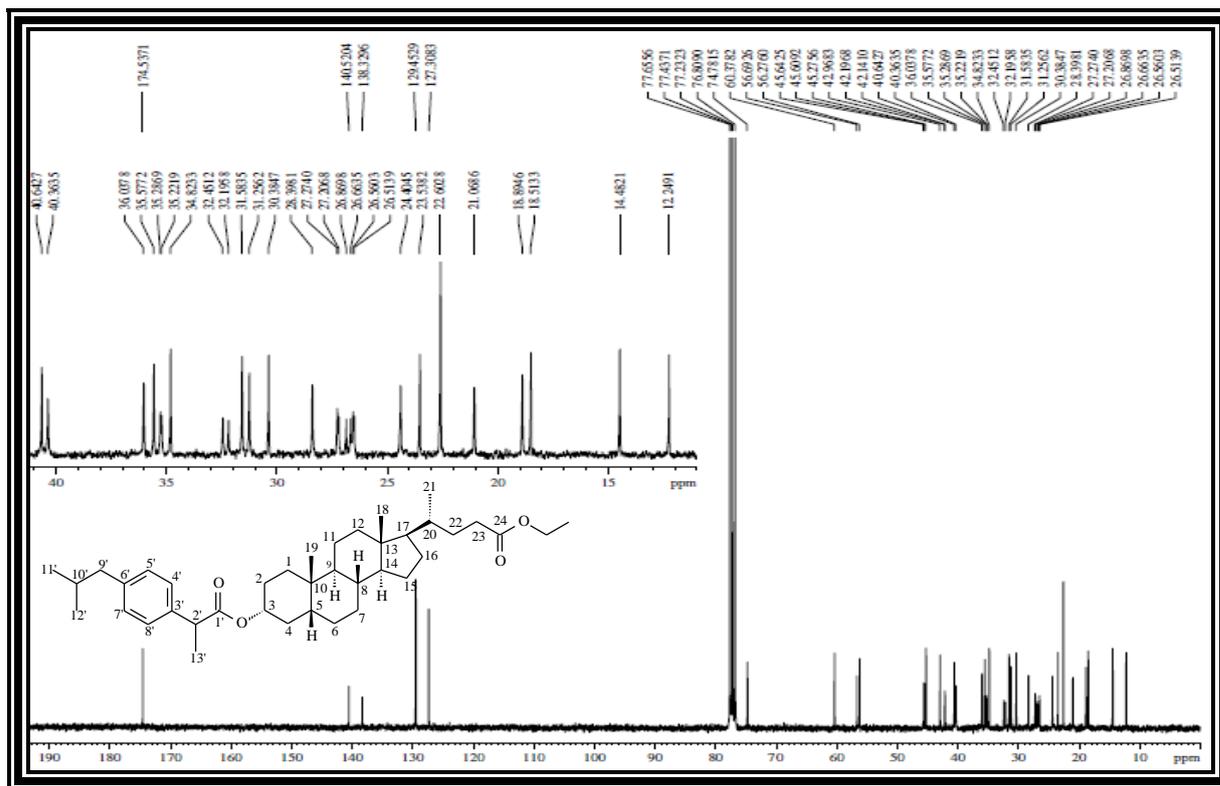


Figura 288 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2k

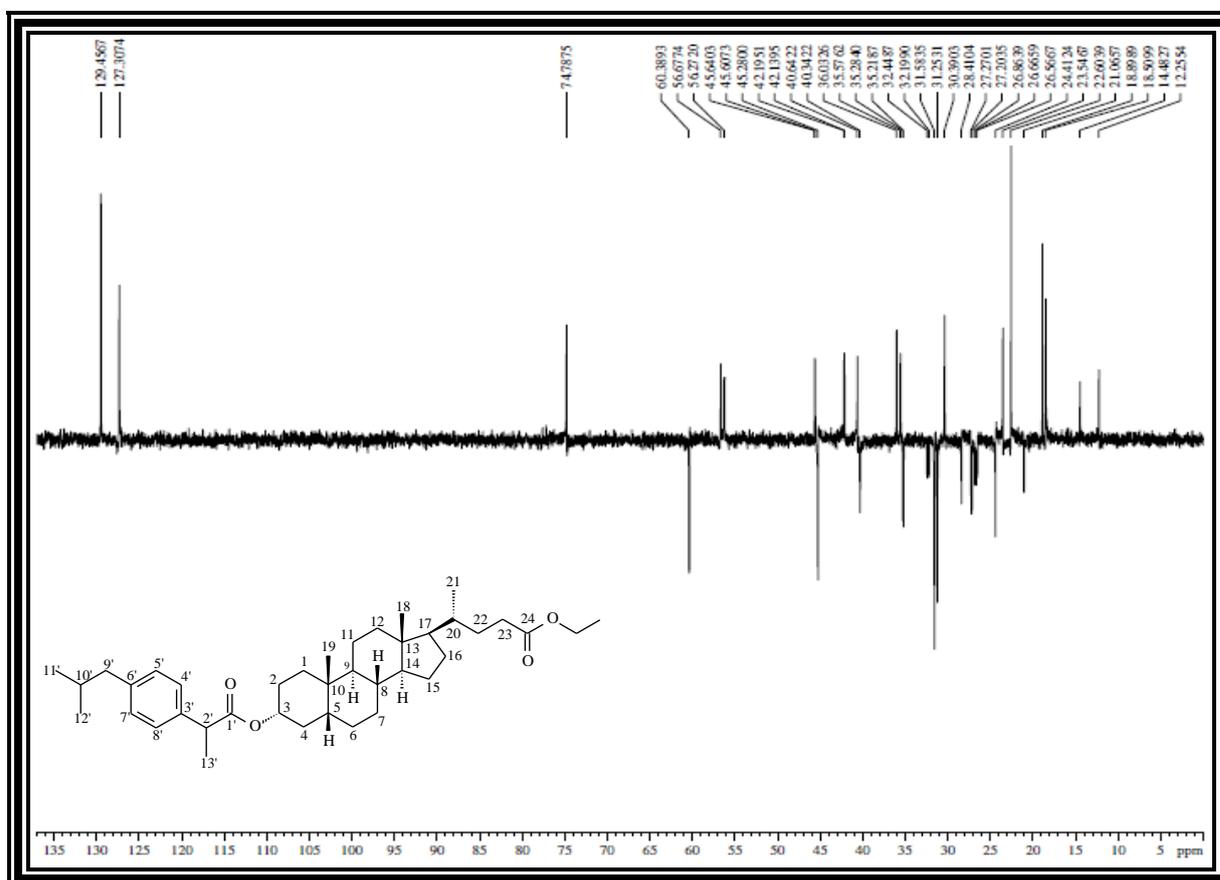


Tabela 77 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-2k** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,82	-
13	42,87	-
24	174,54	-
1'	174,54	-
3'	138,33	-
6'	140,52	-
CH		
3	74,78	4,72 (m, 1H, H-3 β)
5	42,14	
8	36,04	
9	40,64	
14	56,69	
17	56,28	
20	35,58	
2'	45,61	3,65 (q, 1H, H-2')
4'	127,31	7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-4' e H-8')
5'	129,45	7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-5' e H-7')
7'	129,45	7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-5' e H-7')
8'	127,31	7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-4' e H-8')
10'	30,38	
CH₂		
1	32,45	
2	28,40	
4	35,22	
6	26,87	
7	26,51	
11	21,07	
12	40,36	
15	24,40	
16	27,21	
22	31,58	
23	31,26	2,21 - 2,26 (m, 1H, H-23) 2,30 - 2,36 (m, 1H, H-23)
OCH ₂	60,38	4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CO ₂ CH ₂)
9'	45,28	2,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H-9')
CH₃		
18	12,25	0,64 (s, 3H, 18-Me)
19	23,54	0,91 (s, 3H, 19-Me)
21	18,51	0,89 (d, 3H, 21-Me)
CH ₃	14,48	1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)
11'	22,60	
12'	22,60	
13'	18,89	1,47 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, H-13')

ANEXO 3L - Dados espectroscópicos da substância AL-2I

Figura 289 - Espectro na região do IV de AL-2I (KBr)

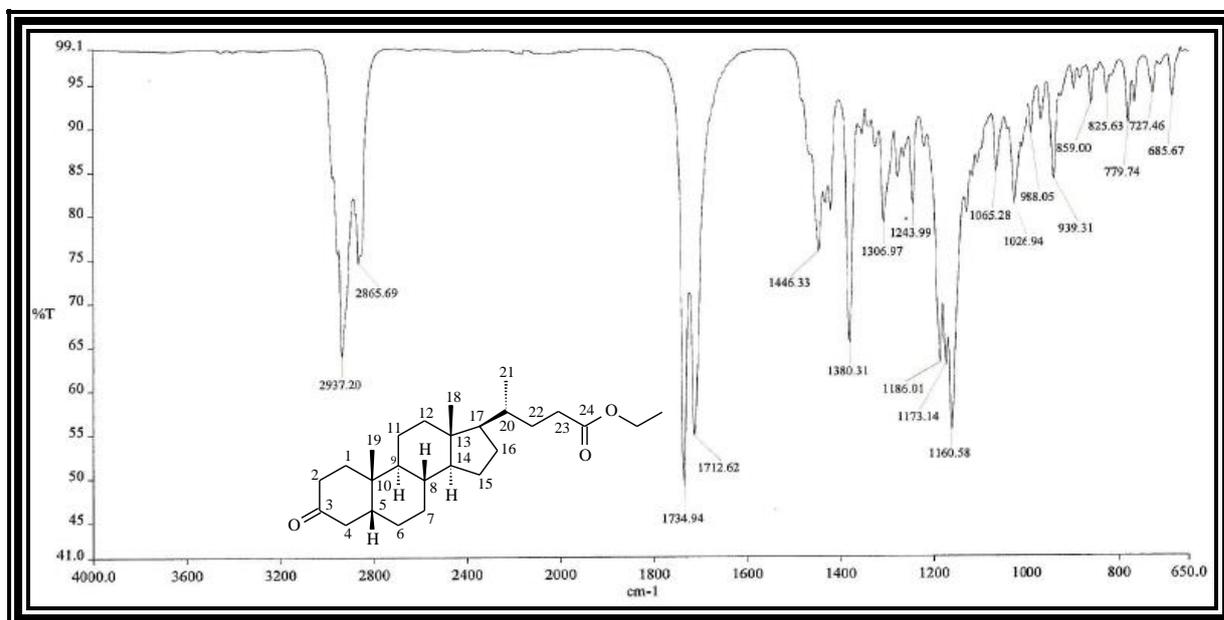
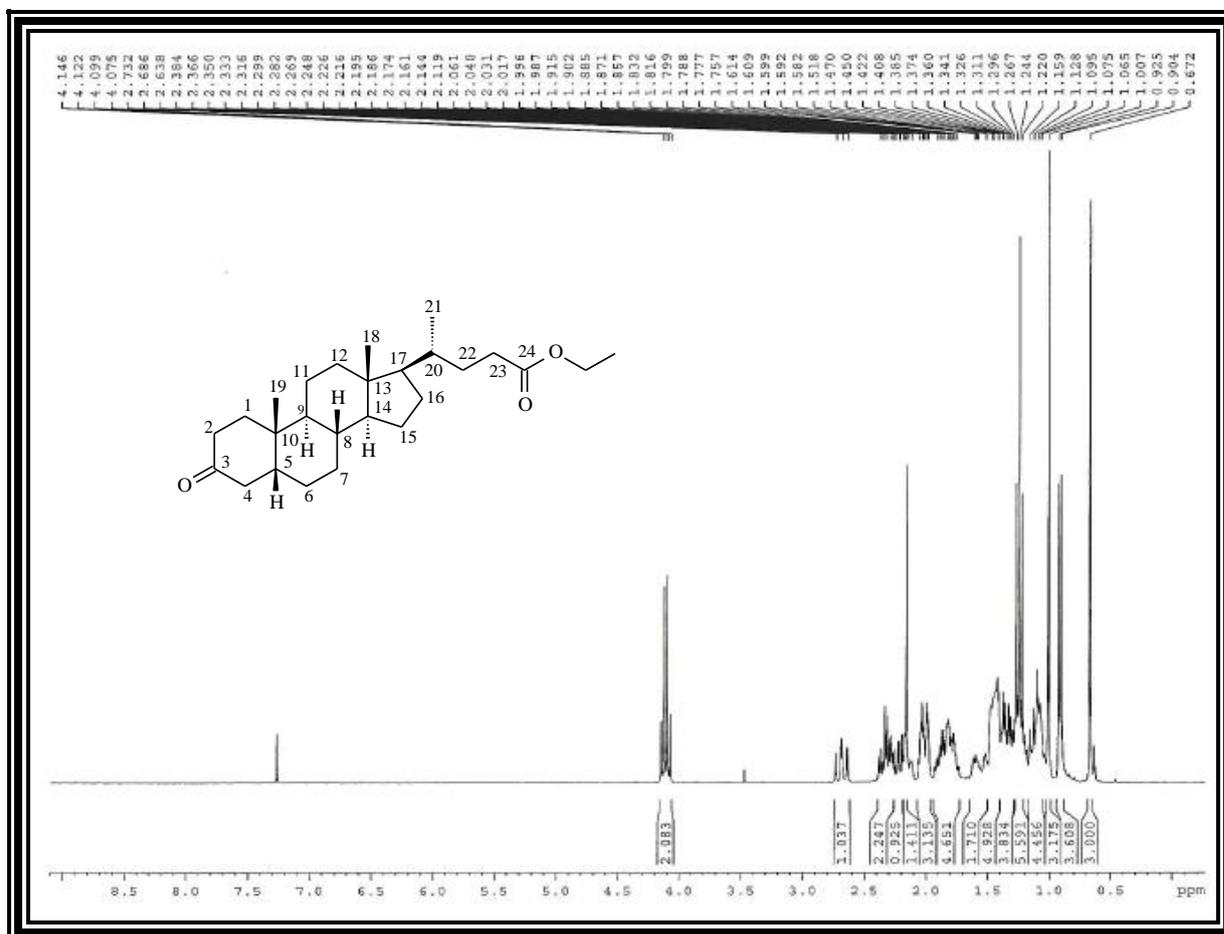
Figura 290 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-2I

Figura 291 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-21**

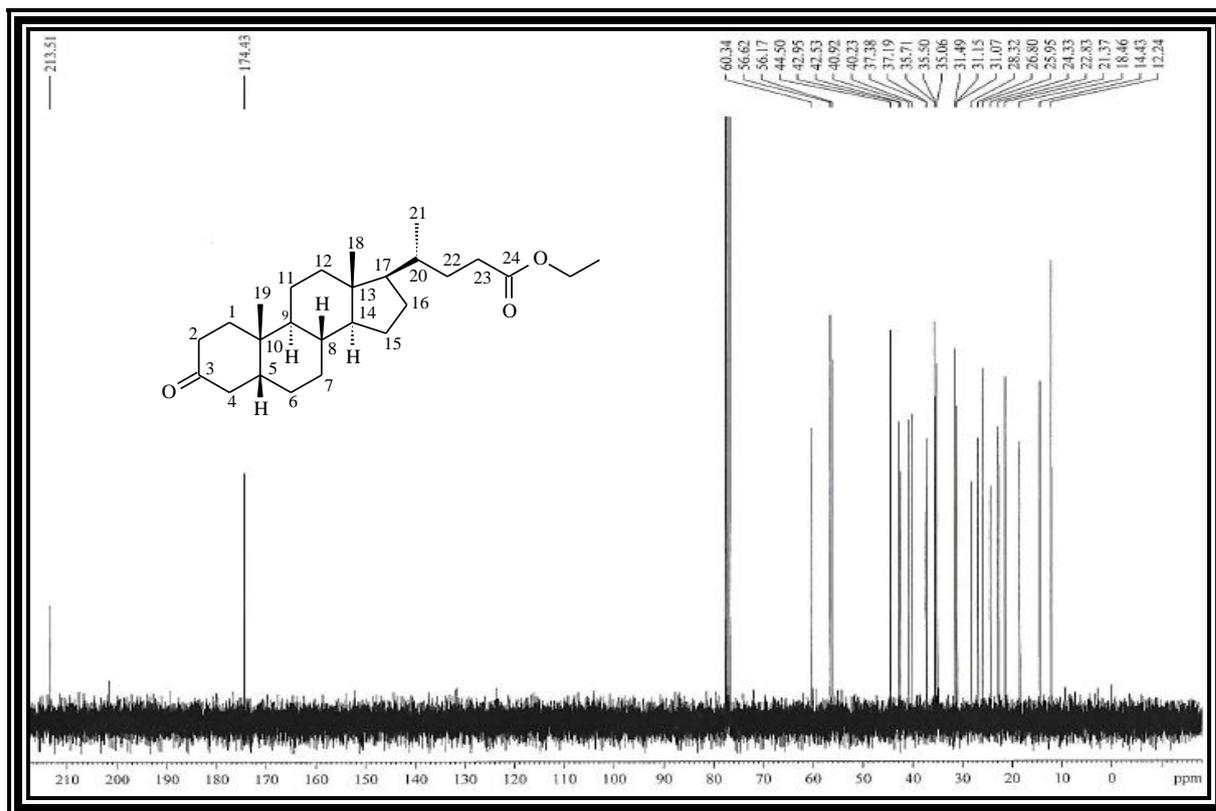


Figura 292 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-21**

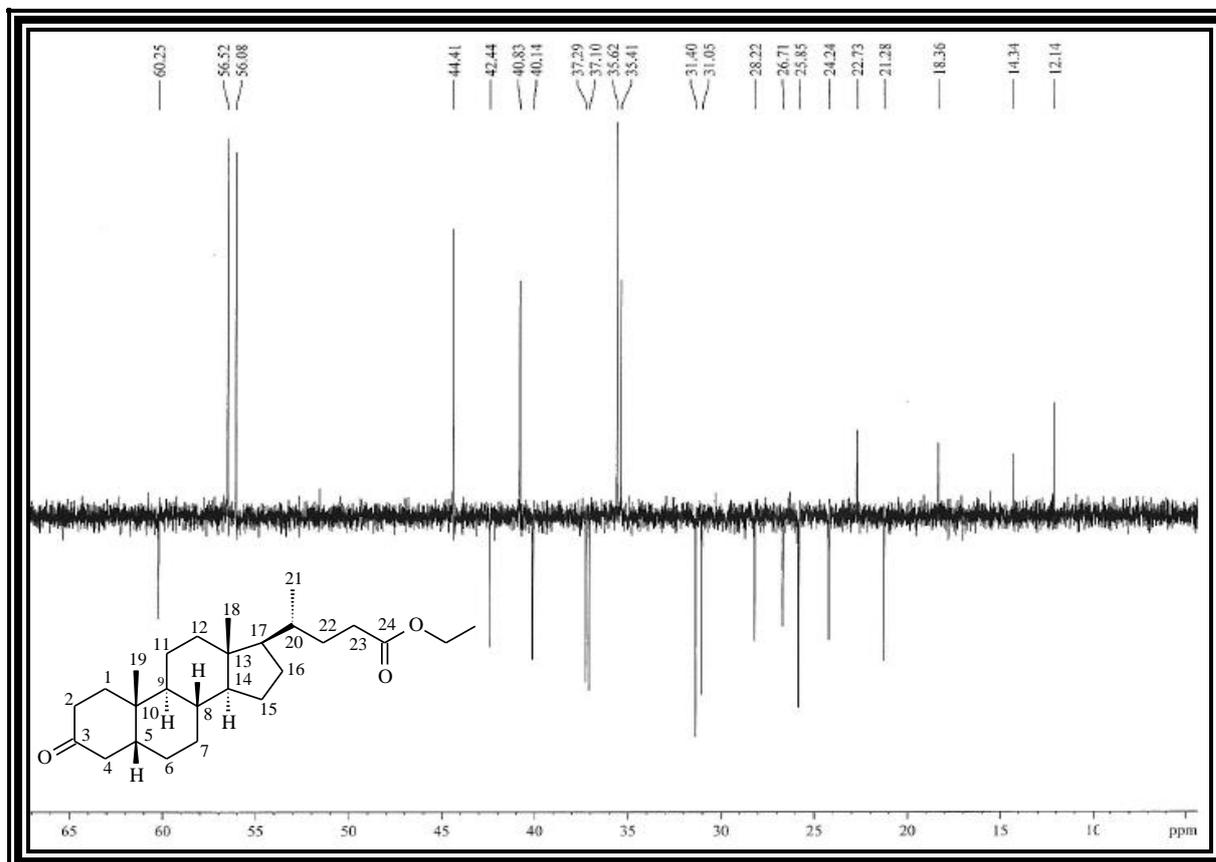


Tabela 78 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-2I** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}	* δ_{C}	* δ_{H}
C				
3	213,51	-	213,5	-
10	35,06	-	34,9	-
13	42,95	-	42,8	-
24	174,43	-	174,4	-
CH				
5	44,50		44,4	
8	35,50		35,5	
9	40,92		40,7	
14	56,62		56,4	
17	56,17		56,3	
20	35,71		35,4	
CH₂				
1	37,38		37,3	
2	37,19		37,0	
4	42,53		42,4	
6	25,95		25,8	
7	26,80		26,6	
11	21,37		21,2	
12	40,23		40,1	
15	24,33		24,2	
16	28,32		28,4	
22	31,15		31,3	
23	31,07	2,21 - 2,26 (m, 1H, H-23) 2,28 - 2,38 (m, 1H, H-23)	31,0	
OCH ₂	60,34	4,11 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CO ₂ CH ₂)	60,1	4,08 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CO ₂ CH ₂)
CH₃				
18	12,24	0,67 (s, 3H, 18-Me)	12,1	0,62 (s, 3H, 18-Me)
19	22,83	1,00 (s, 3H, 19-Me)	22,7	0,88 (s, 3H, 19-Me)
21	18,46	0,91 (d, $J = 6,3$ Hz 3H, 21-Me)	18,3	0,90 (d, $J = 6,4$ Hz 3H, 21-Me)
CH ₃	14,43	1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)	14,0	1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

* (NAHAR, TURNER, 2004)

ANEXO 3M - Dados espectroscópicos da substância AL-2m

Figura 293 - Espectro na região do IV de AL-2m (KBr)

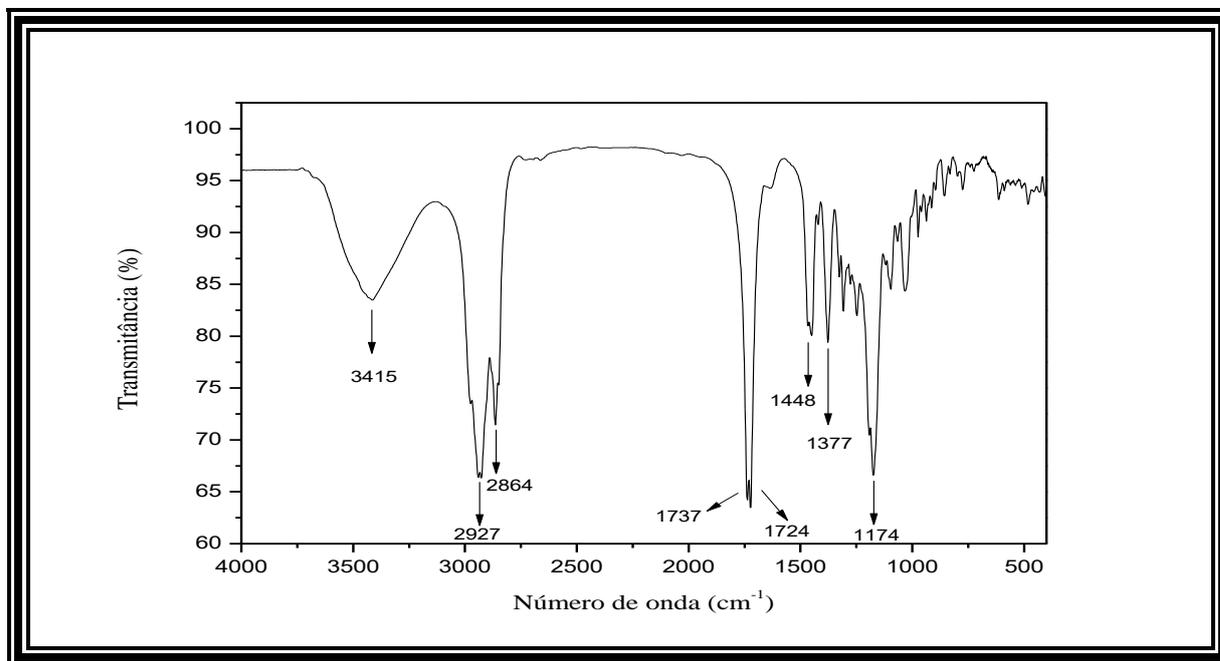
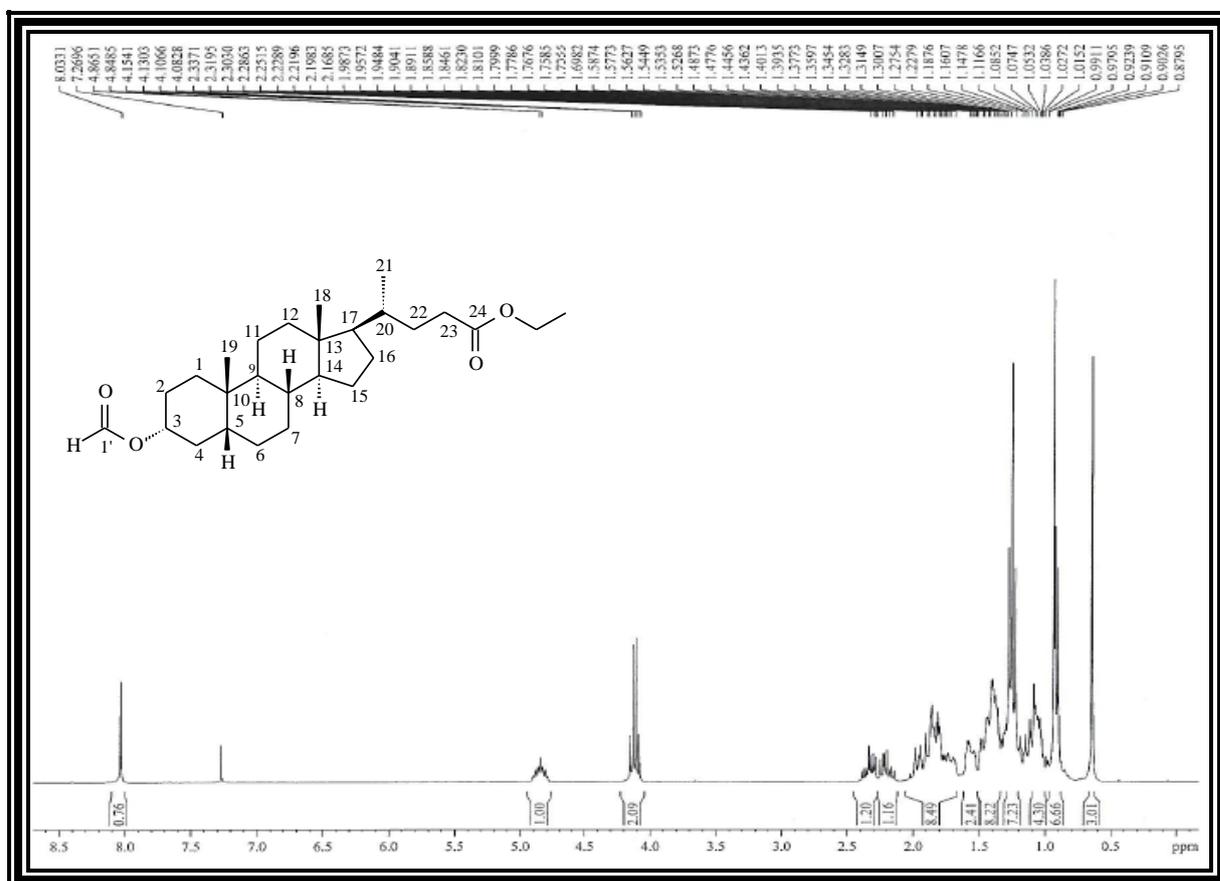
Figura 294 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-2m

Figura 295 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AL-2m**

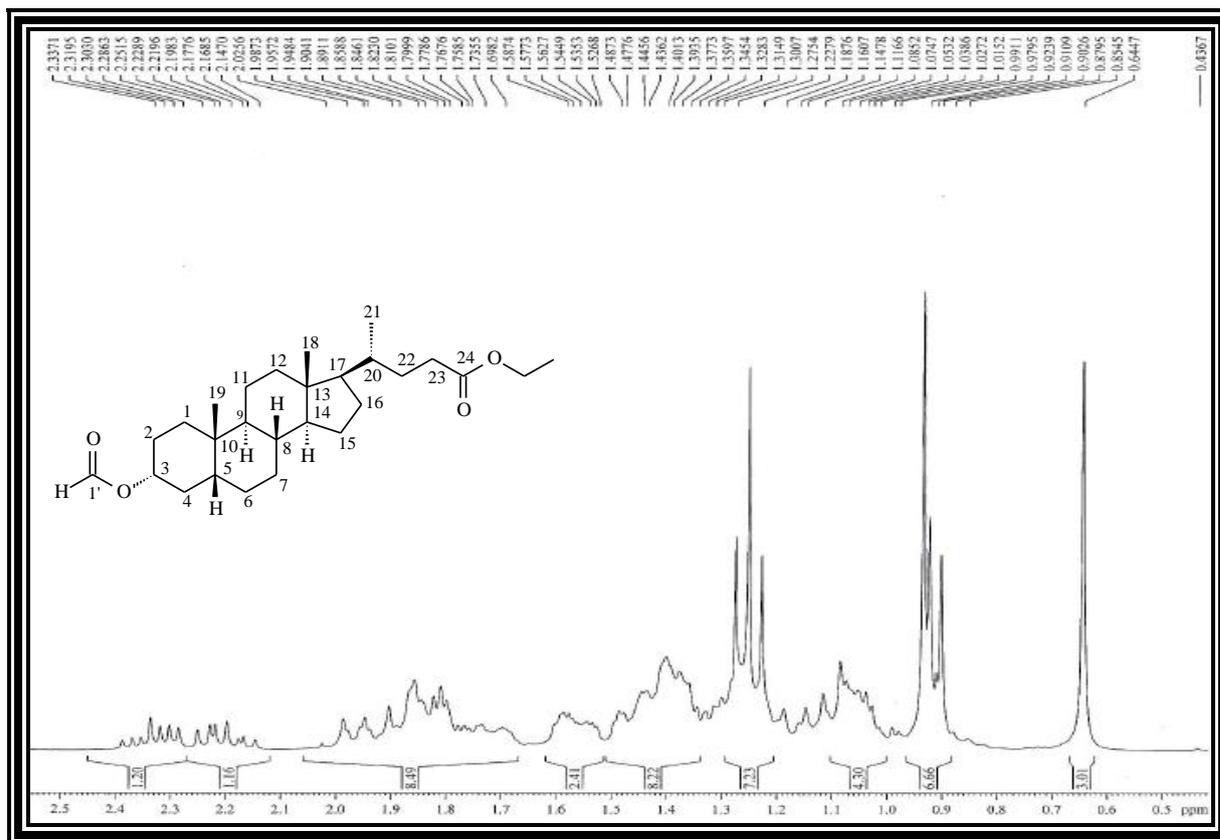


Figura 296 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-2m**

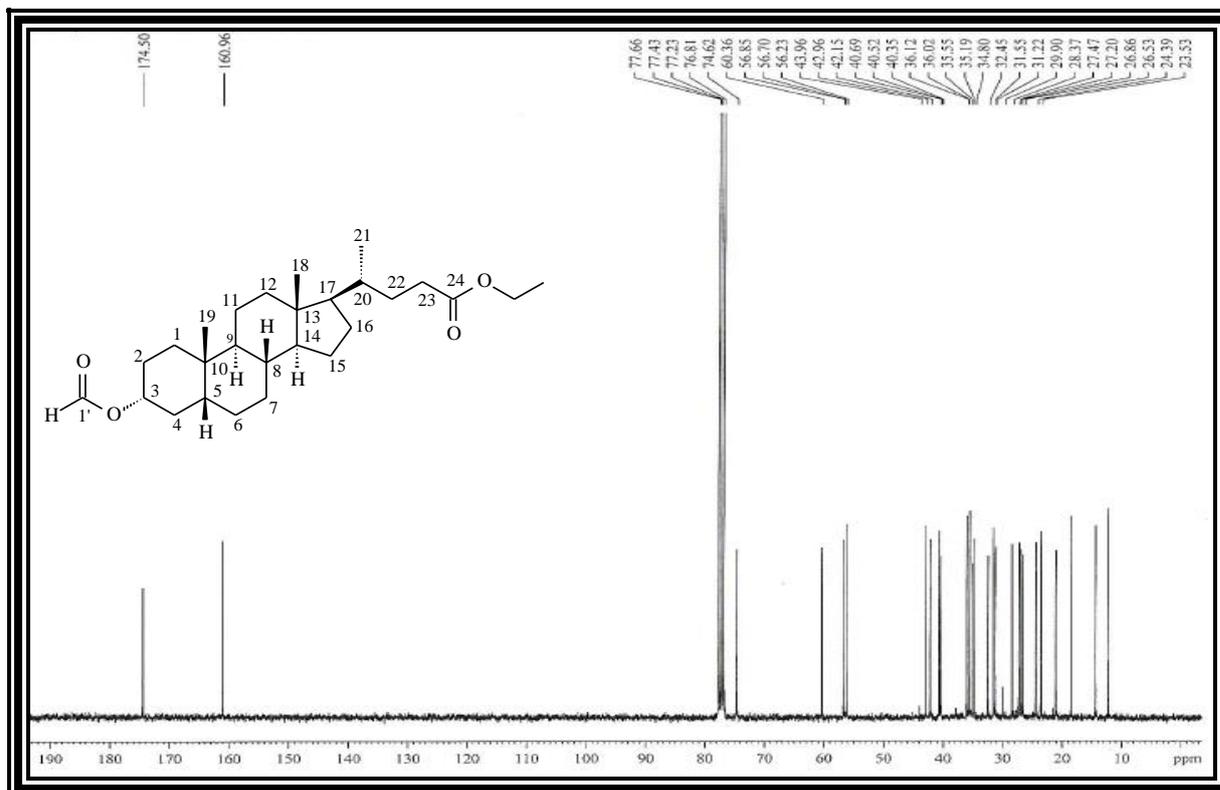


Figura 297 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-2m

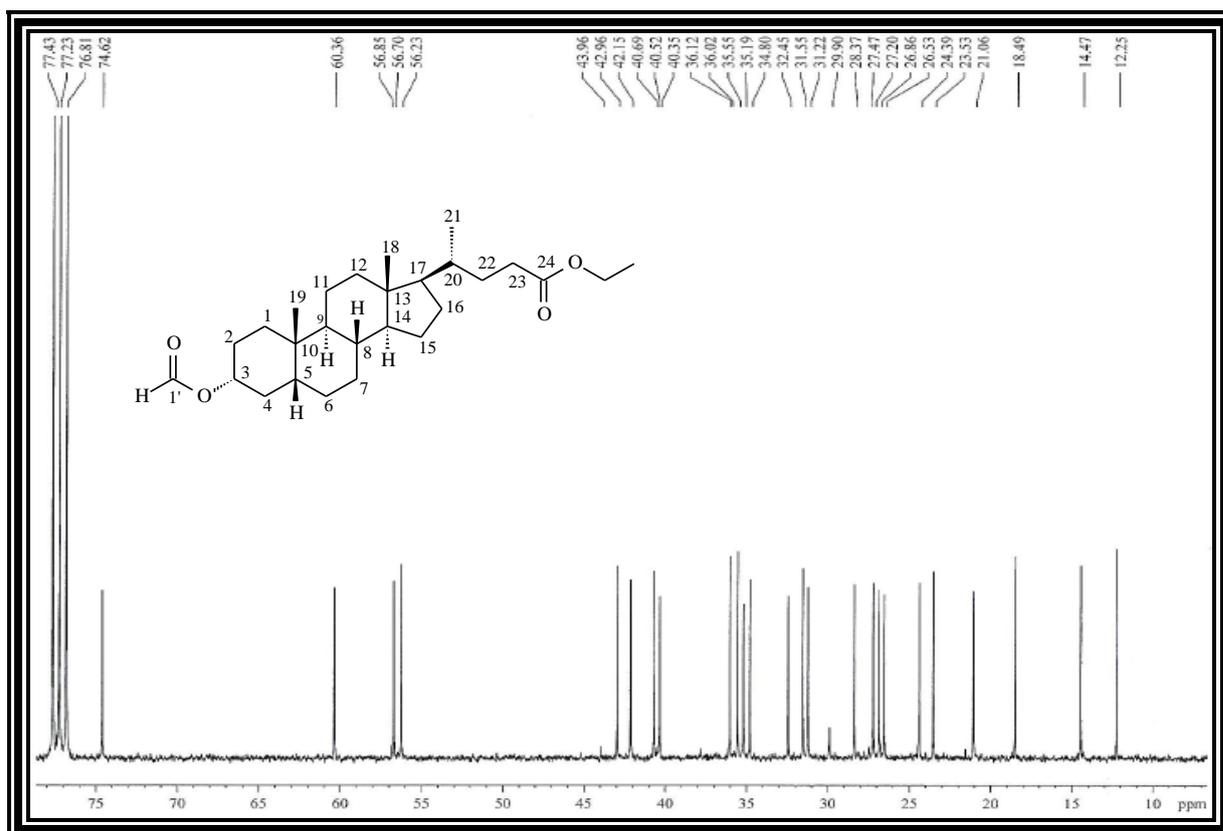


Figura 298 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-2m

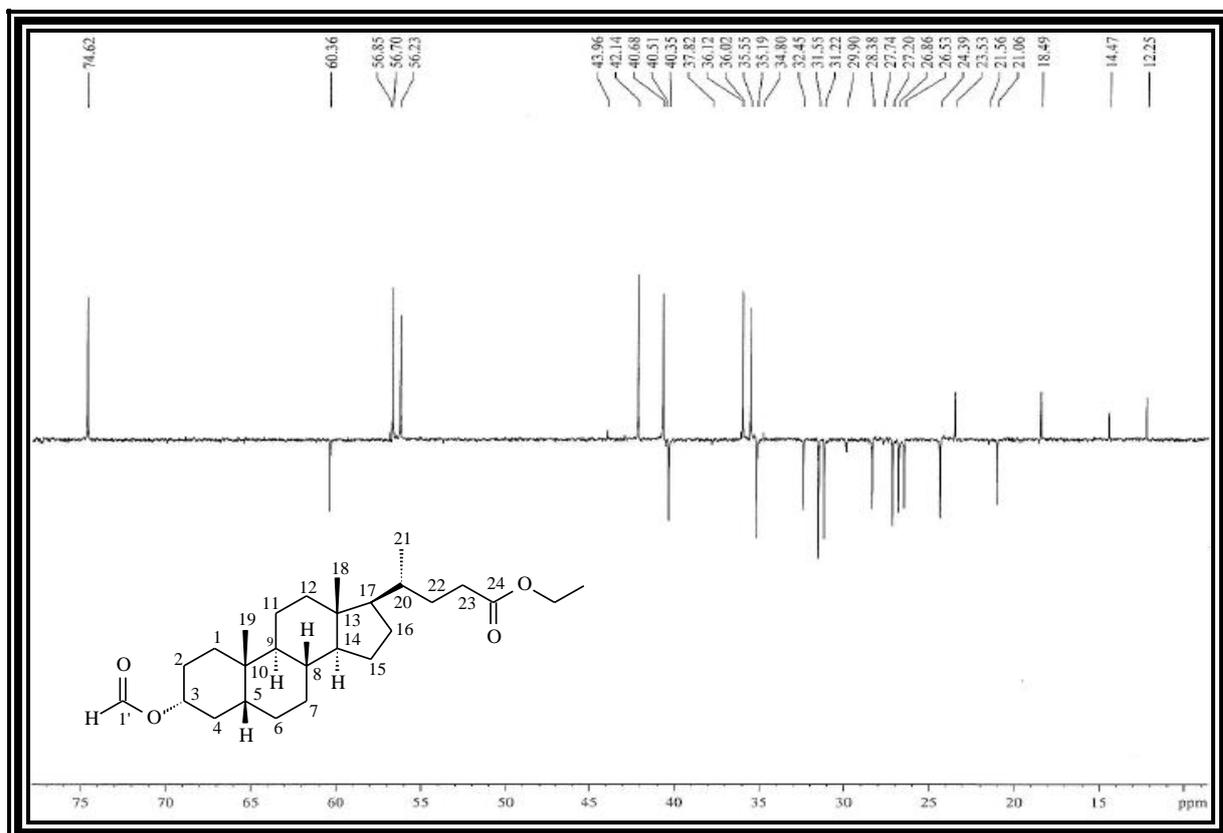


Tabela 79 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-2m** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,80	-
13	42,96	-
24	174,50	-
CH		
3	74,62	4,86 (m, 1H, H-3 β)
5	42,15	
8	36,02	
9	40,69	
14	56,70	
17	56,23	
20	35,55	
1'	160,96	8,03 (s, 1H, H-1')
CH₂		
1	31,22	
2	26,53	
4	35,19	
6	27,20	
7	26,86	
11	21,06	
12	40,35	
15	24,39	
16	28,37	
22	31,55	
23	32,45	2,14 - 2,25 (m, 1H, H-23) 2,28 - 2,34 (m, 1H, H-23)
OCH ₂	60,36	4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CO ₂ CH ₂)
CH₃		
18	12,25	0,64 (s, 3H, 18-Me)
19	23,53	0,90 (s, 3H, 19-Me)
21	18,49	0,92 (d, $J = 3,9$ Hz, 3H, 21-Me)
CH ₃	14,47	1,23 (t, $J = 7,6$ Hz 3H)

Figura 301 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3a

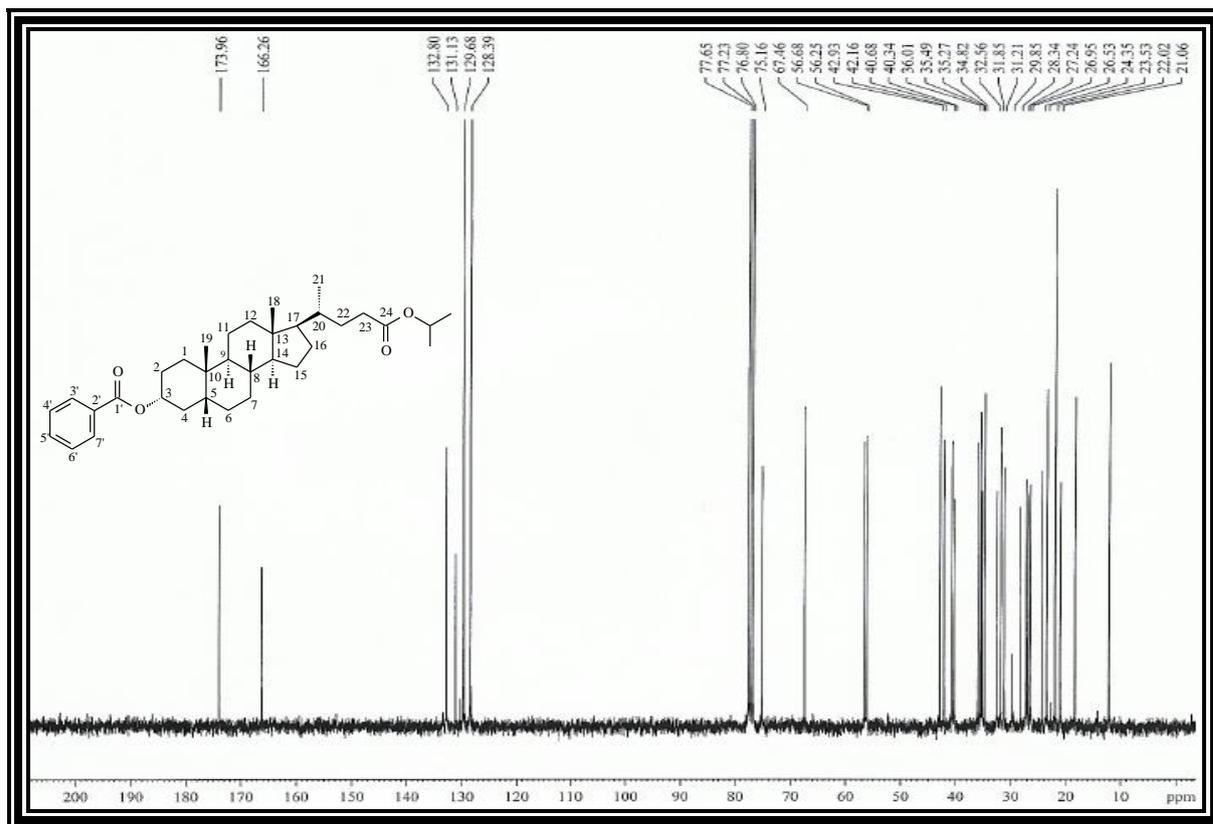


Figura 302 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3a

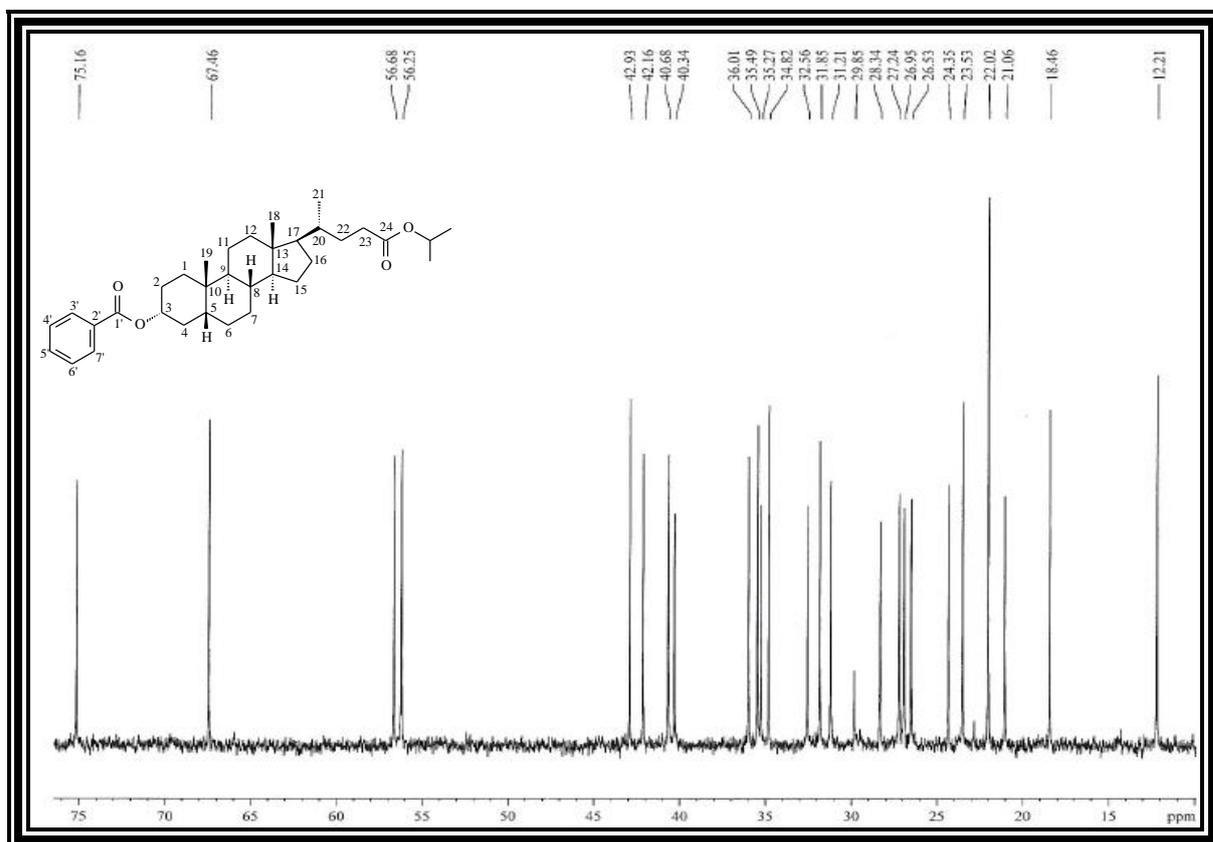


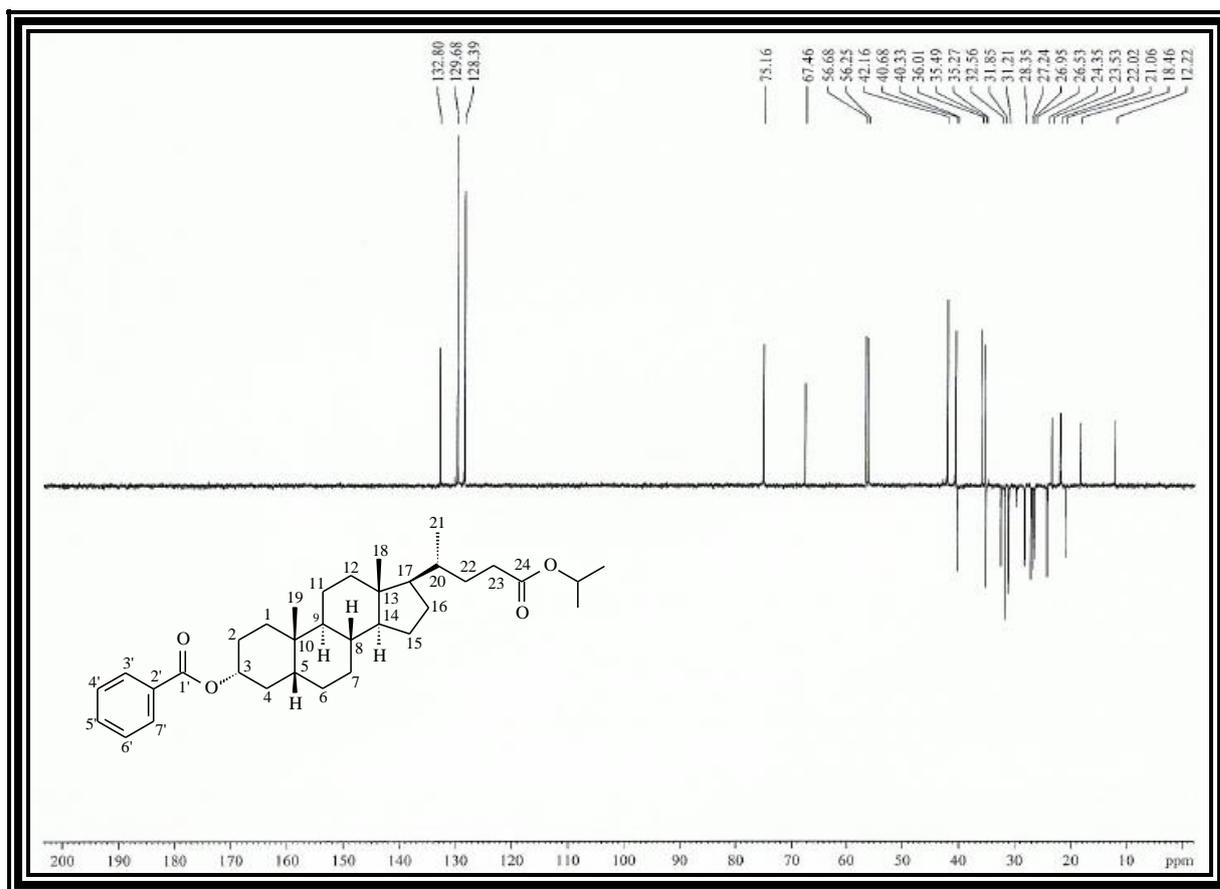
Figura 303 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-3a**

Tabela 80 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-3a** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,82	-
13	42,93	-
24	173,96	-
1'	166,26	-
2'	131,13	-
CH		
3	75,16	4,98 (m, 1H, H-3 β)
5	42,16	
8	36,01	
9	40,68	
14	56,68	
17	56,25	
20	35,49	
OCH	67,46	4,93 - 5,02 (m, 1H, CO ₂ CH)
3'	129,68	8,03 (d, 2H, H-3', H-7')
4'	128,39	7,42 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-4', H-6')
6'	128,39	7,42 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-4', H-6')
7'	129,68	8,03 (d, 2H, H-3', H-7')
5'	132,80	7,53 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-5')
CH₂		
1	32,56	
2	28,35	
4	35,27	
6	26,95	
7	26,53	
11	21,06	
12	40,33	
15	24,35	
16	27,24	
22	31,85	
23	31,21	2,14 - 2,25 (m, 1H, H-23) 2,28 - 2,38 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,22	0,65 (s, 3H, 18-Me)
19	23,53	0,96 (s, 3H, 19-Me)
21	18,46	0,91 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, 21-Me)
2CH ₃	22,02	1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H)

ANEXO 4B - Dados espectroscópicos da substância AL-3b

Figura 304 - Espectro na região do IV de AL-3b (KBr)

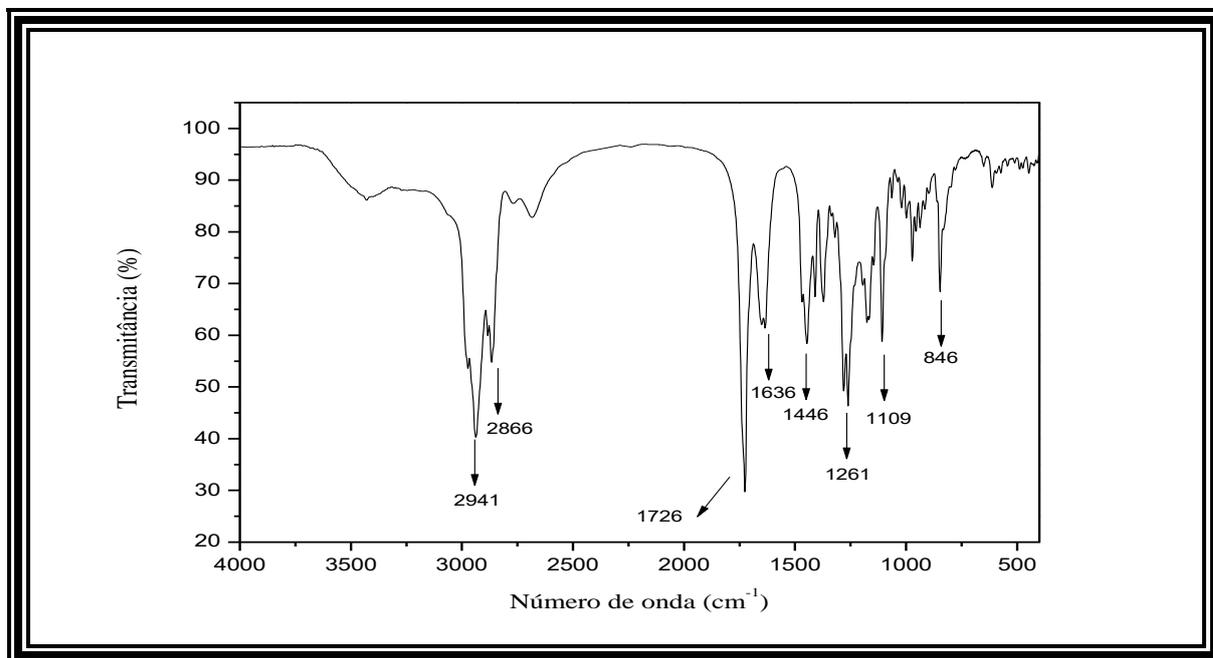
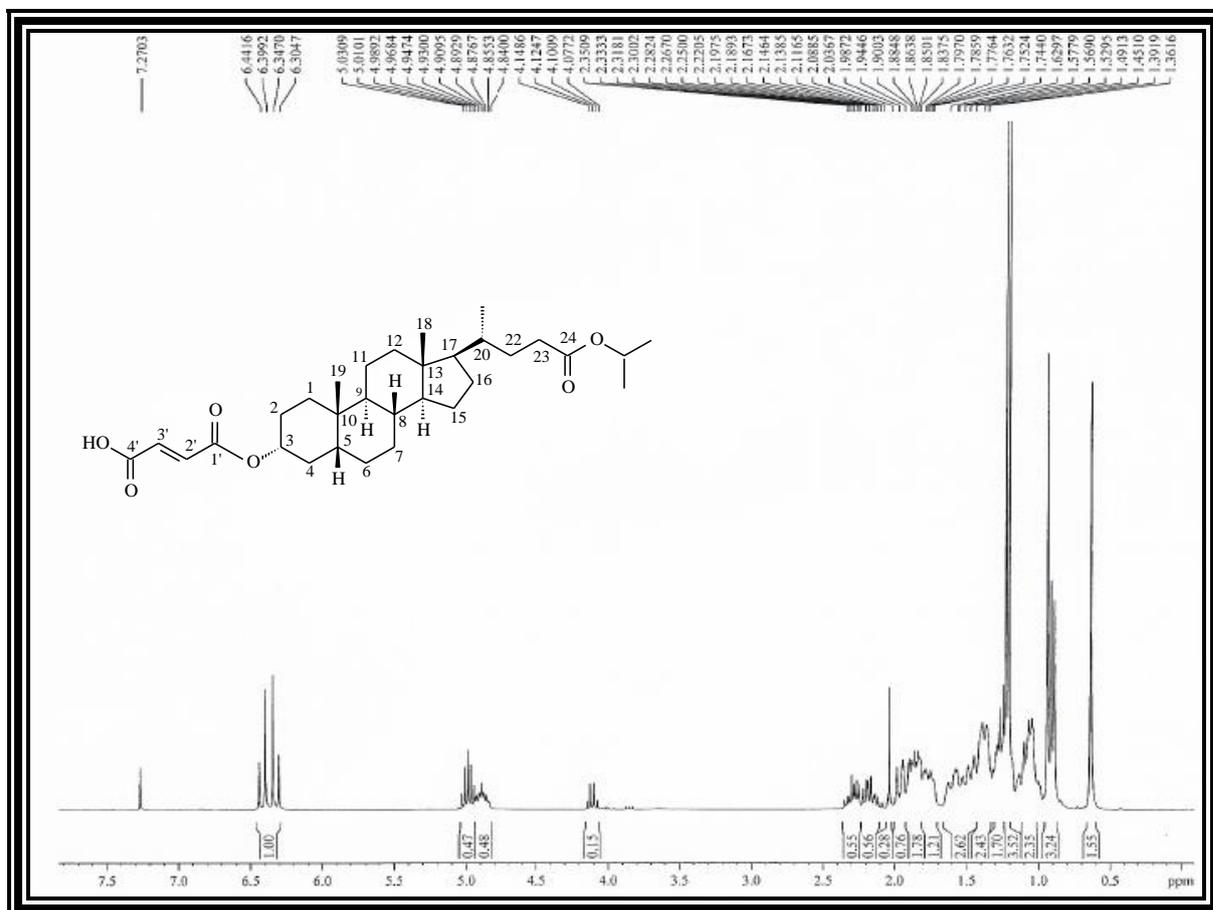
Figura 305 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-3b

Figura 306 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AL-3b**

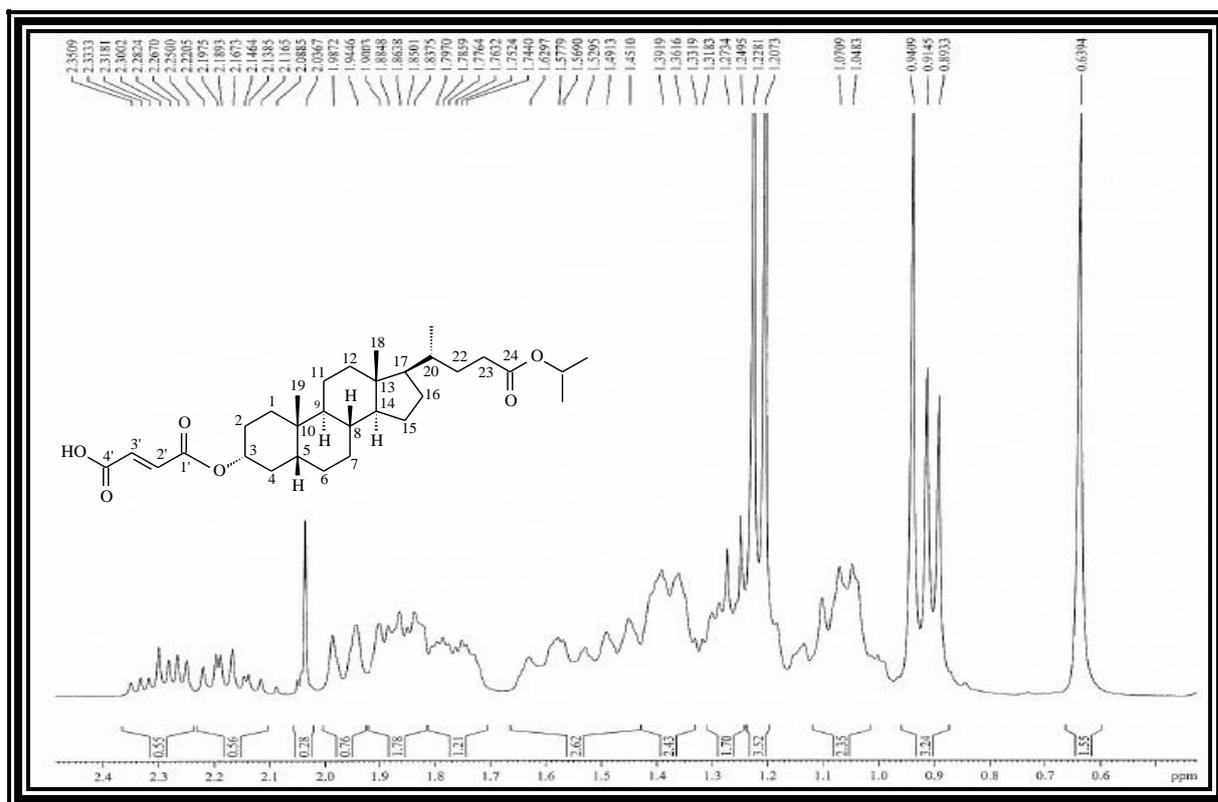


Figura 307 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-3b**

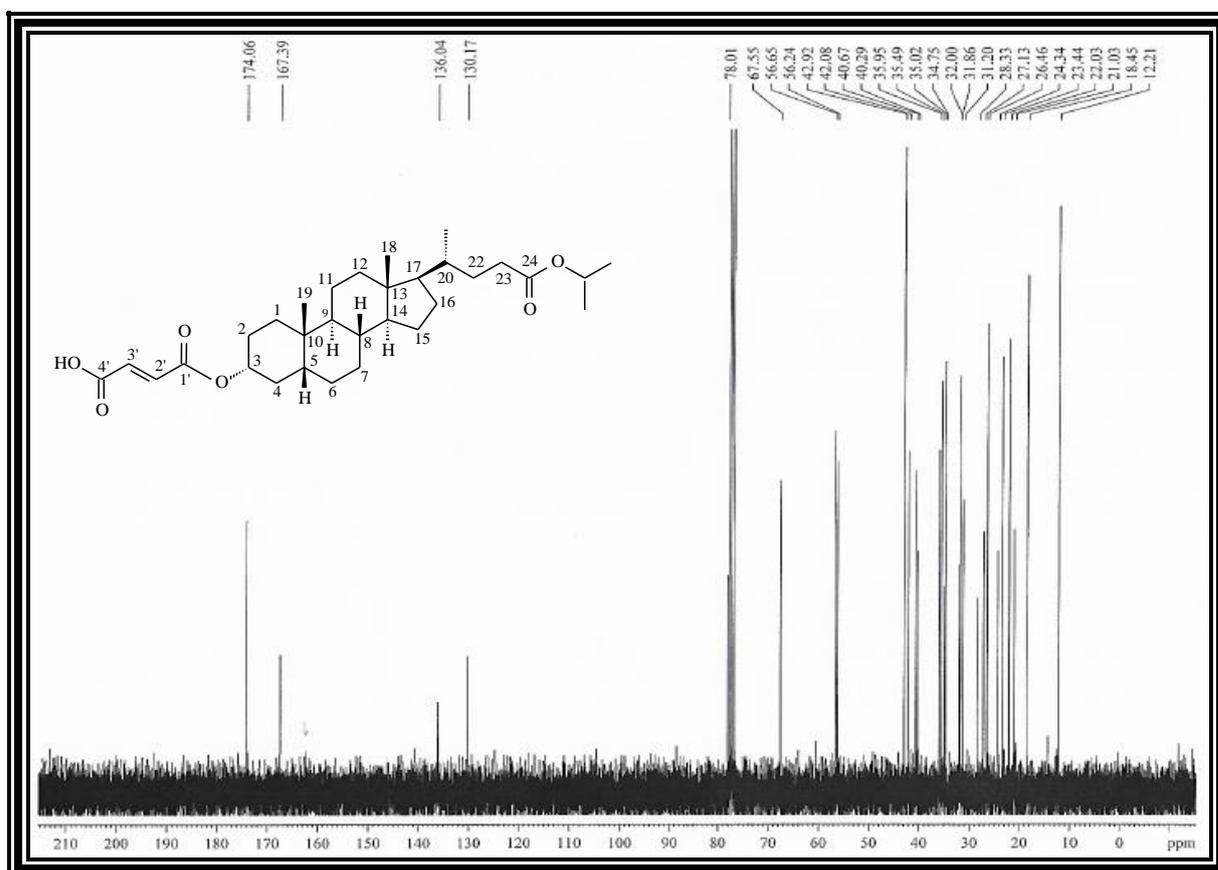


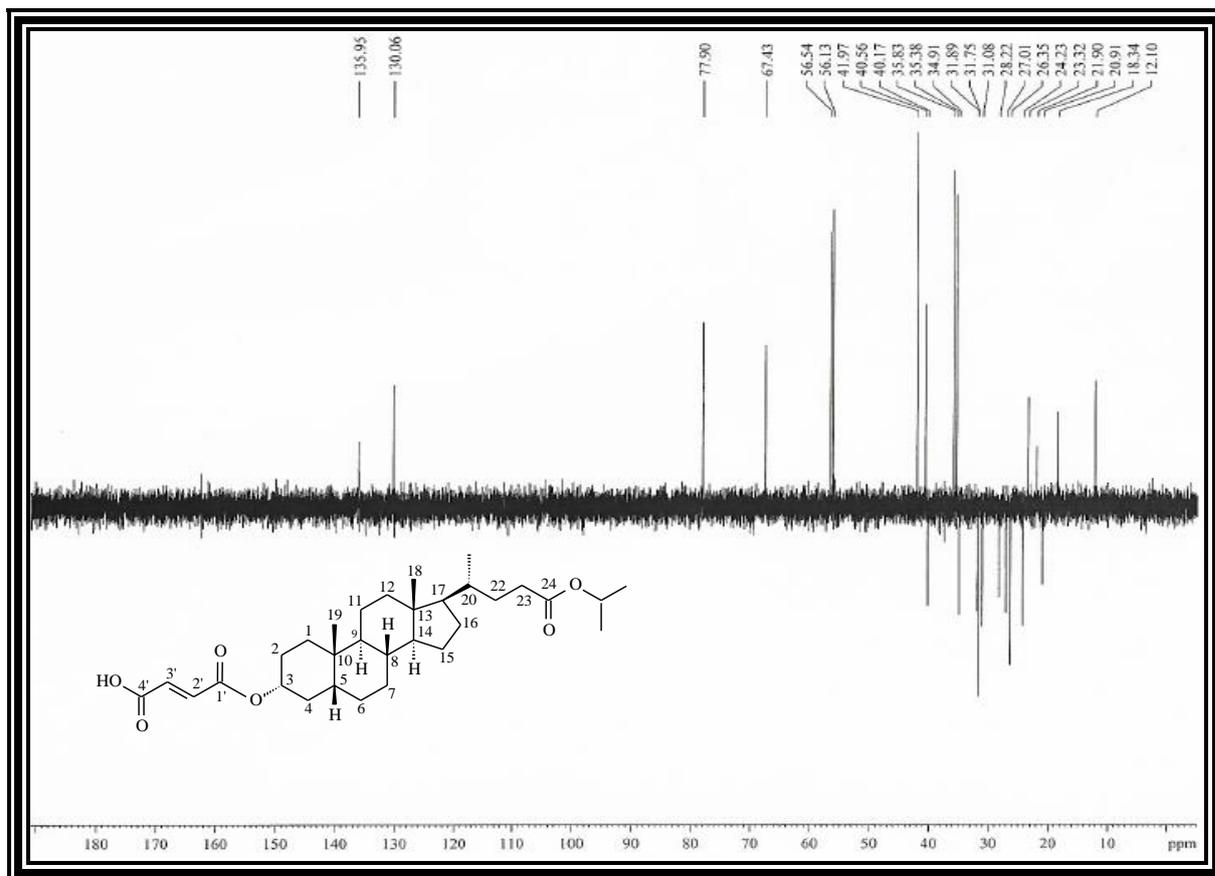
Figura 308 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-3b**

Tabela 81 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-3b** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,75	-
13	42,92	-
24	174,06	-
1'	164,81	-
4'	167,39	-
CH		
3	78,01	4,85 (m, 1H, H-3 β)
5	42,08	
8	35,95	
9	40,67	
14	56,65	
17	56,24	
20	35,49	
OCH	67,55	4,95 - 5,03 (m, 1H, CO ₂ CH)
2'	136,04	6,31 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H, H-2')
3'	130,17	6,40 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H, H-3')
CH₂		
1	32,00	
2	31,86	
4	35,02	
6	27,13	
7	26,46	
11	21,03	
12	40,29	
15	24,34	
16	28,33	
22	31,20	
23	31,20	2,09 - 2,22 (m, 1H, H-23) 2,25 - 2,35 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,21	0,64 (s, 3H, 18-Me)
19	23,44	0,94 (s, 3H, 19-Me)
21	18,45	0,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, 21-Me)
2CH ₃	22,03	1,21 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H)

ANEXO 4C - Dados espectroscópicos da substância AL-3c

Figura 309 - Espectro na região do IV de AL-3c (KBr)

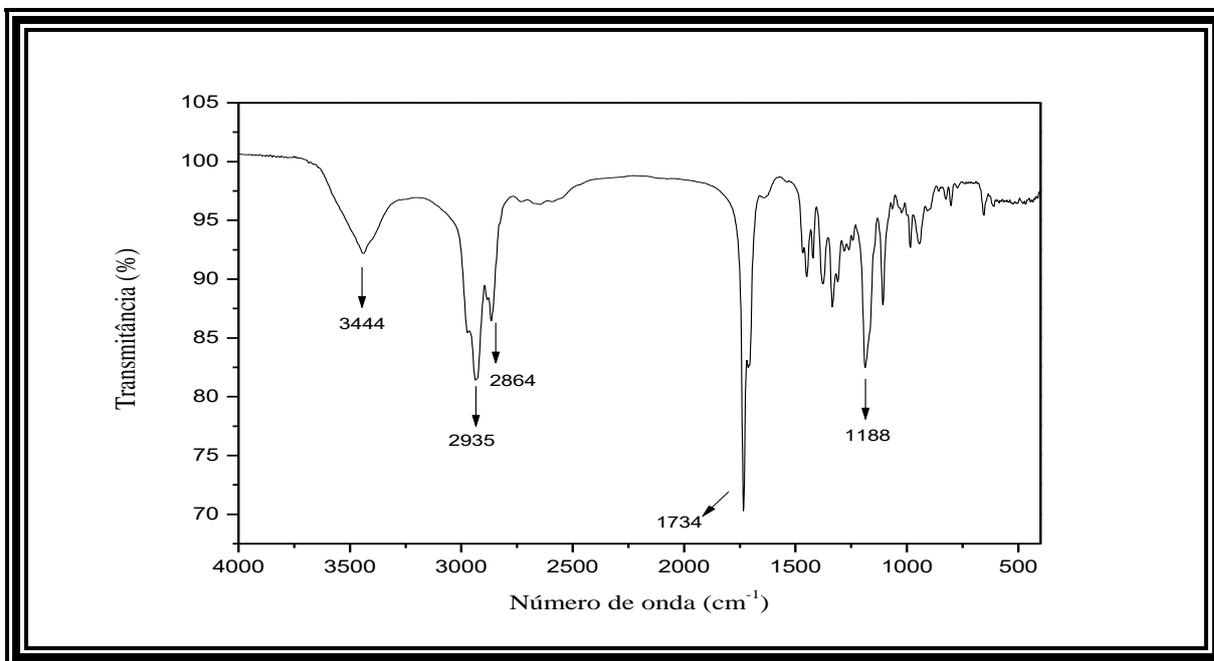
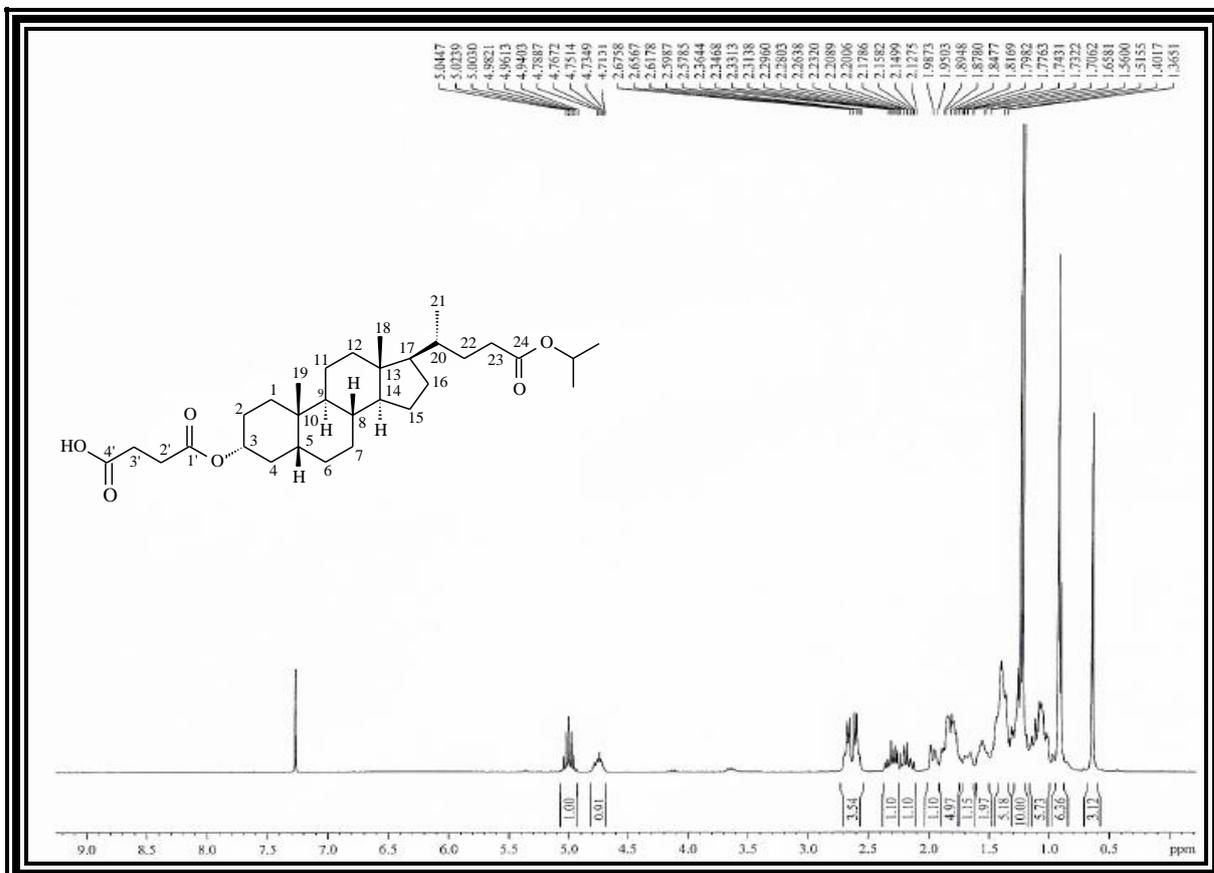
Figura 310 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-3c

Figura 311 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3c

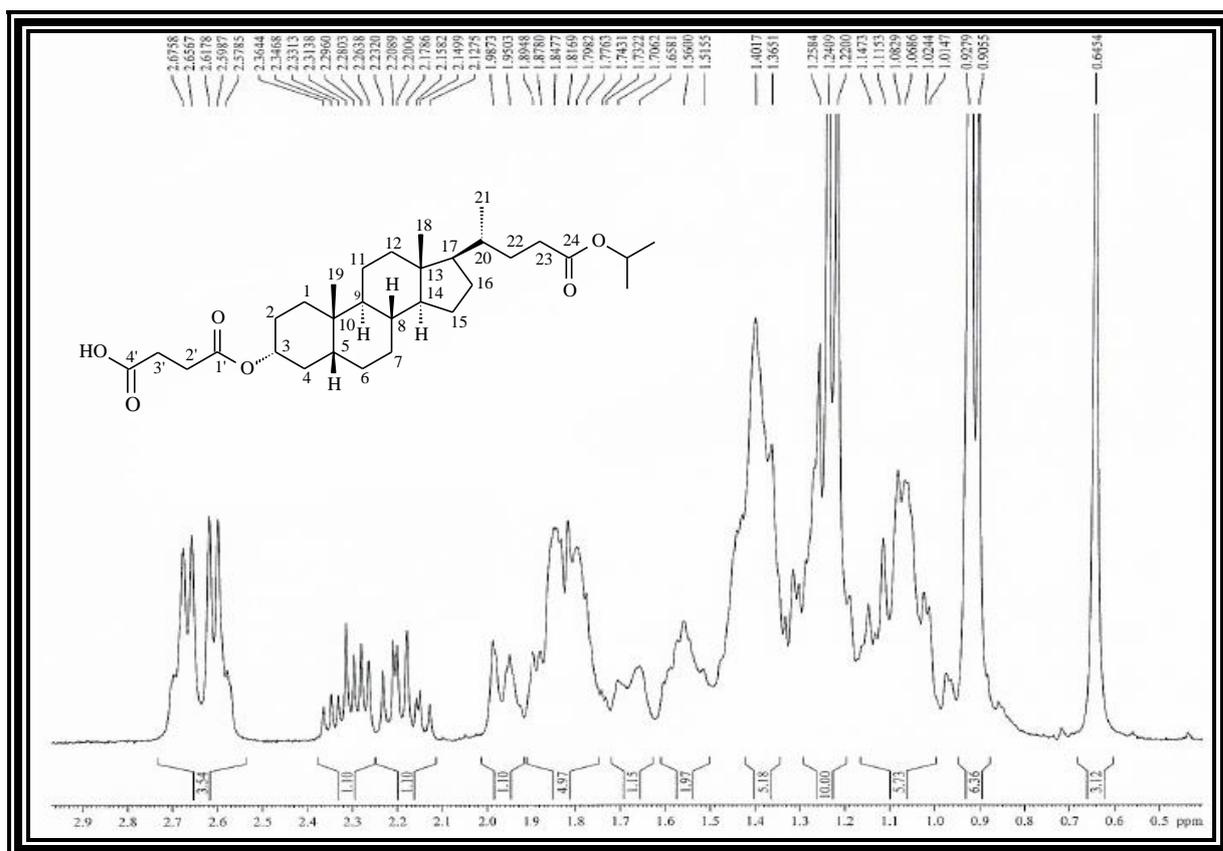


Figura 312 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3c

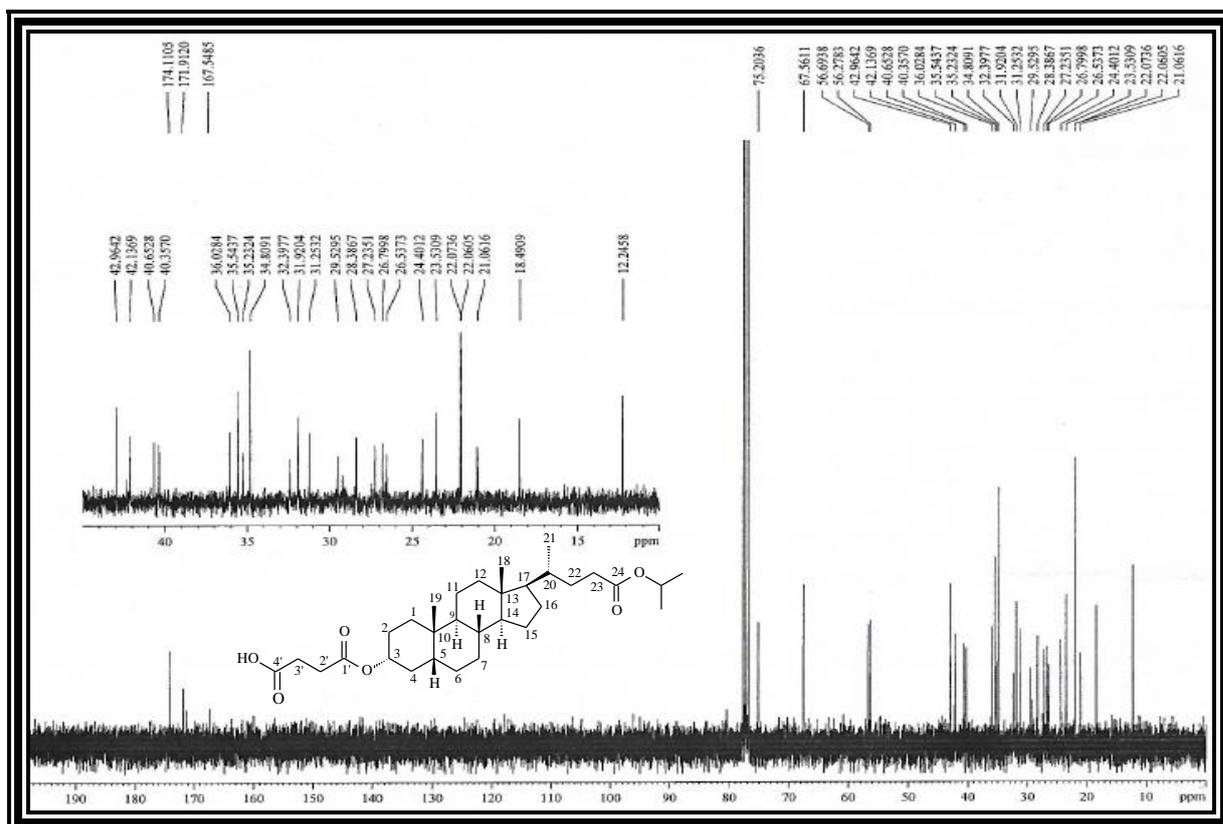


Tabela 82 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-3c** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,81	-
13	42,96	-
24	171,91	-
1'	167,53	-
4'	174,11	-
CH		
3	75,20	4,75 (m, 1H, H-3 β)
5	42,14	
8	36,03	
9	40,65	
14	56,69	
17	56,28	
20	35,54	
OCH	67,56	4,94 - 5,04 (m, 1H, CO ₂ CH)
CH₂		
1	32,40	
2	28,39	
4	35,23	
6	26,80	
7	26,54	
11	21,06	
12	40,36	
15	24,40	
16	27,24	
22	31,92	
23	31,25	2,13 - 2,23 (m, 1H, H-23) 2,26 - 2,36 (m, 1H, H-23)
2'	29,53	2,59 (dd, $J = 5,7$ Hz, 2H, H-2')
3'	29,25	2,67 (dd, $J = 5,7$ Hz, 2H, H-3')
CH₃		
18	12,25	0,65 (s, 3H, 18-Me)
19	23,53	0,93 (s, 3H, 19-Me)
21	18,49	0,91 (d, 3H, 21-Me)
2CH ₃	22,06/22,07	1,22 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H)

Figura 315 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-3d**

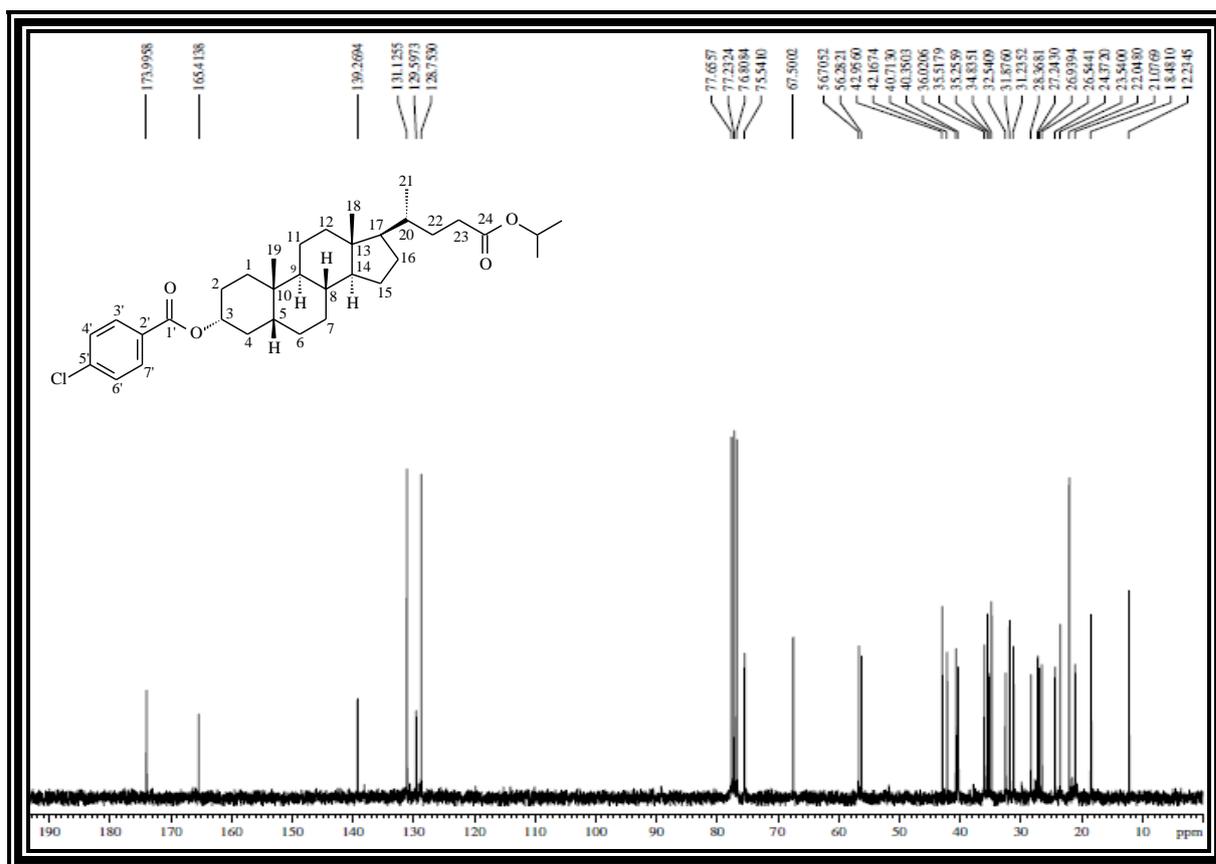


Figura 316 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-3d**

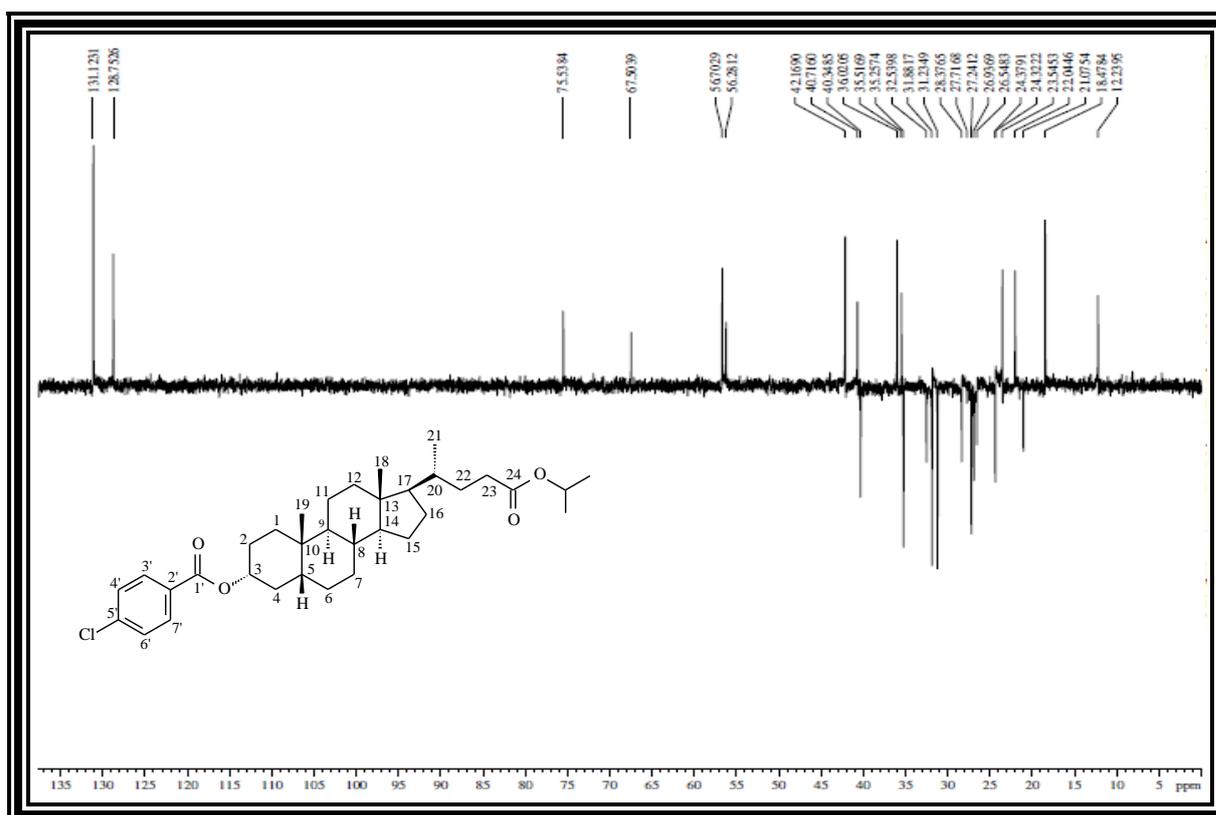


Tabela 83 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-3d** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,84	-
13	42,96	-
24	173,99	-
1'	165,41	-
2'	129,60	-
5'	139,27	-
CH		
3	75,54	4,97 (m, 1H, H-3 β)
5	42,17	
8	36,02	
9	40,71	
14	56,71	
17	56,28	
20	35,52	
OCH	67,50	4,92 - 5,02 (m, 1H, CO_2CH)
3'	131,13	7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
4'	128,75	7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
6'	128,75	7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
7'	131,13	7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
CH₂		
1	32,54	
2	29,37	
4	35,26	
6	26,94	
7	26,54	
11	21,08	
12	40,35	
15	24,37	
16	27,24	
22	31,88	
23	31,24	2,15 - 2,24 (m, 1H, H-23); 2,26 - 2,33 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,23	0,66 (s, 3H, 18-Me)
19	23,54	0,96 (s, 3H, 19-Me)
21	18,48	0,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, 21-Me)
2CH ₃	22,05	1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H)

ANEXO 4E - Dados espectroscópicos da substância AL-3e

Figura 317 - Espectro na região do IV de AL-3e (KBr)

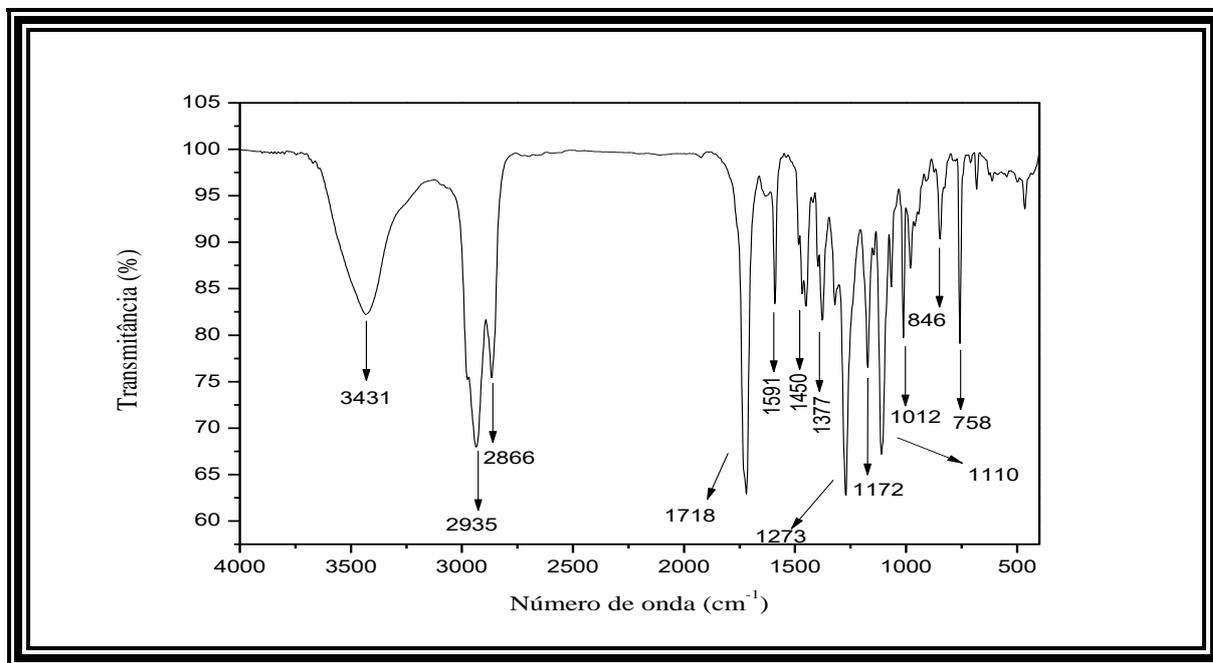
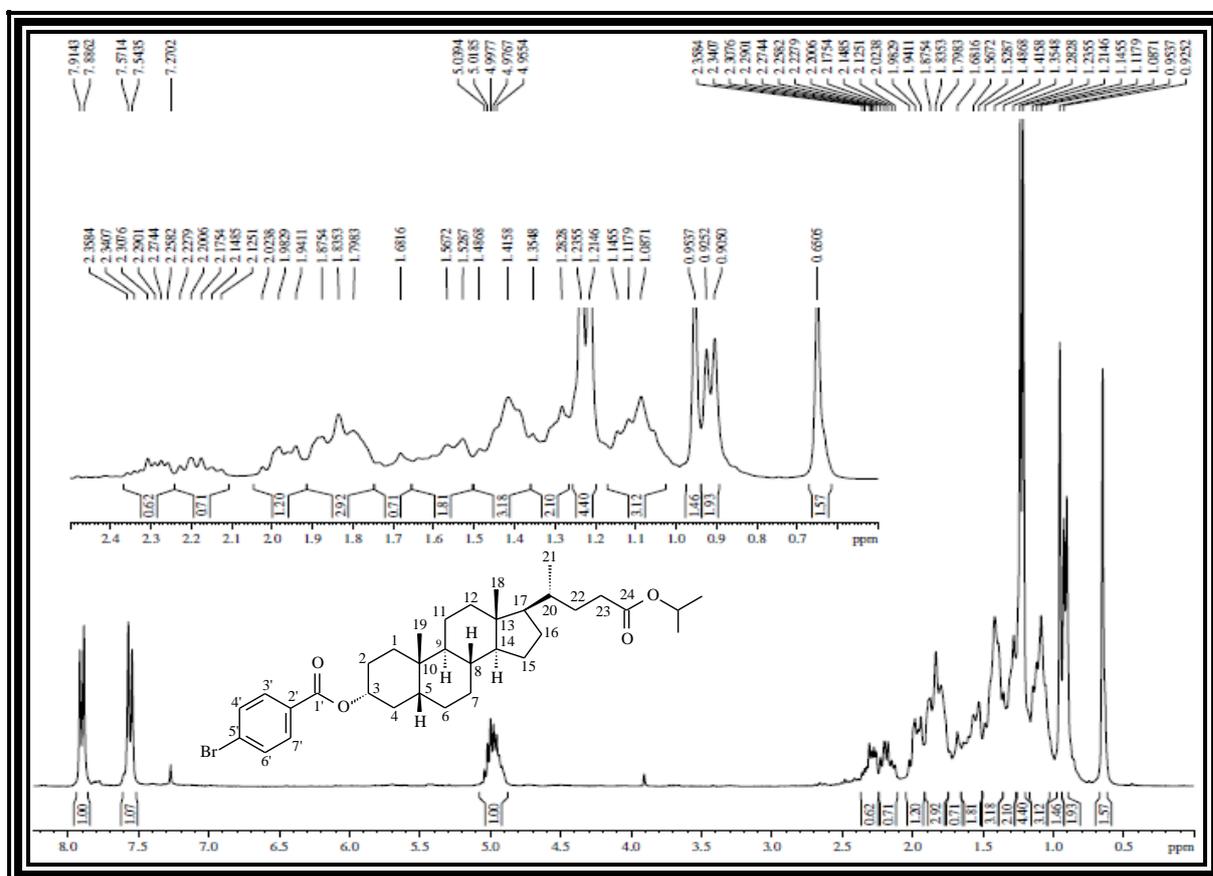
Figura 318 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-3e

Figura 319 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-3e**

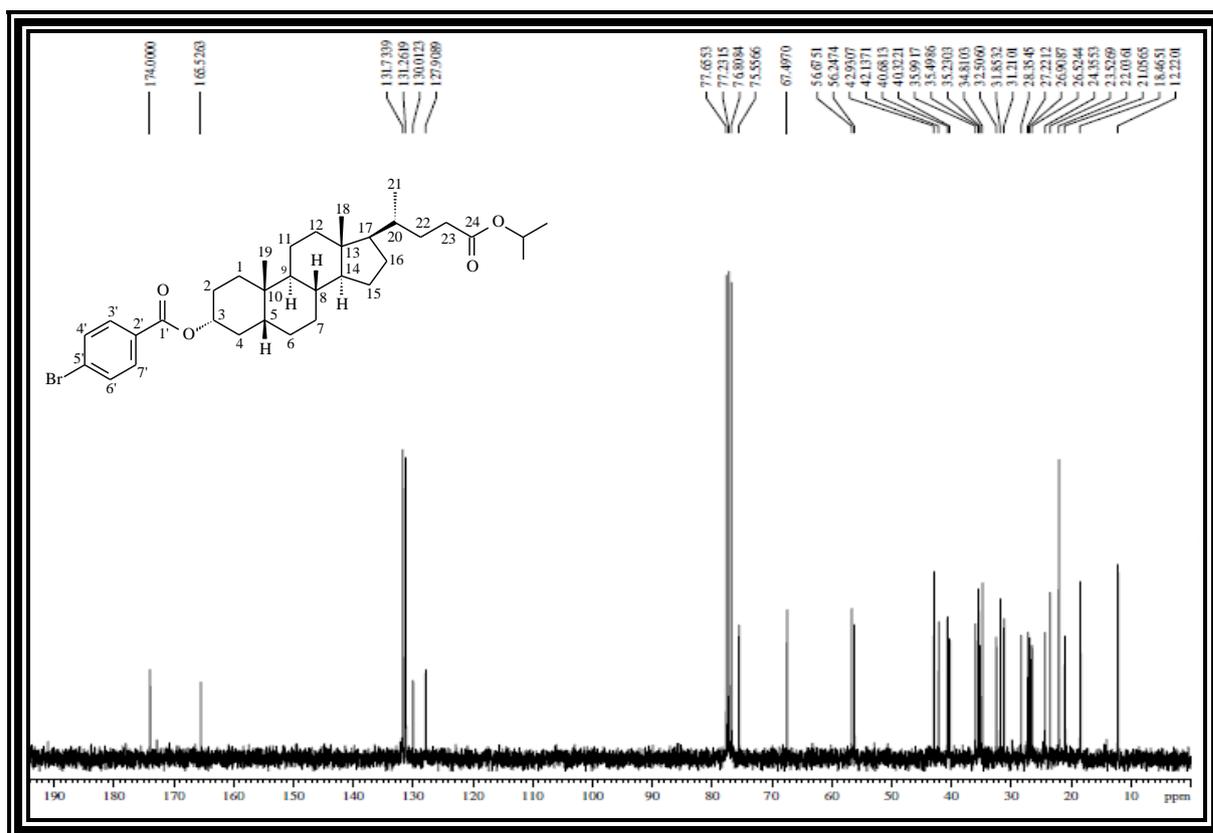


Figura 320 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-3e**

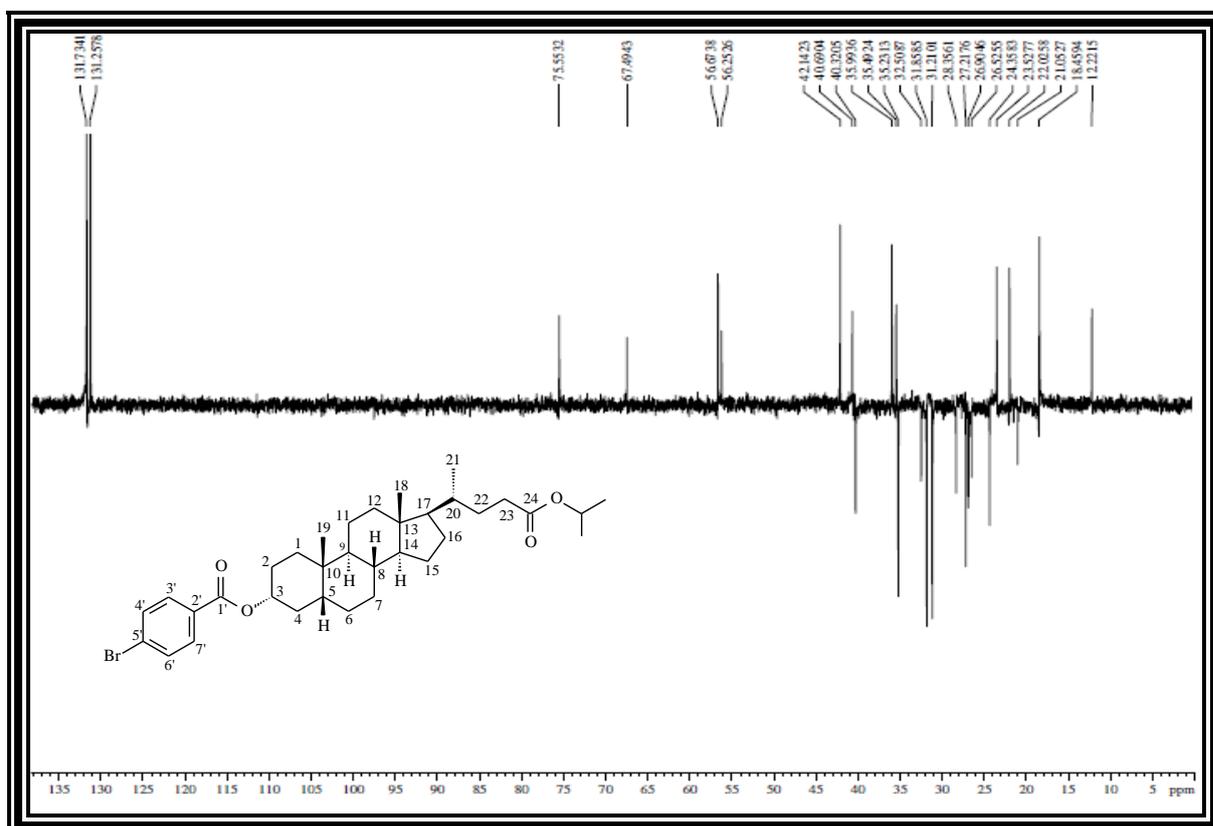


Tabela 84 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-3e** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,81	-
13	42,93	-
24	174,00	-
1'	165,53	-
2'	130,01	-
5'	127,91	-
CH		
3	75,56	5,00 (m, 1H, H-3 β)
5	42,14	
8	35,99	
9	40,68	
14	56,68	
17	56,25	
20	35,50	
OCH	67,50	4,96 - 5,04 (m, 1H, CO_2CH)
3'	131,73	7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
4'	131,26	7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
6'	131,26	7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
7'	131,73	7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
CH₂		
1	32,51	
2	28,35	
4	35,23	
6	26,91	
7	26,52	
11	21,07	
12	40,32	
15	24,36	
16	27,22	
22	31,85	
23	31,21	2,13 - 2,23 (m, 1H, H-23); 2,26 - 2,36 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,22	0,65 (s, 3H, 18-Me)
19	23,53	0,95 (s, 3H, 19-Me)
21	18,47	0,92 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, 21-Me)
2CH ₃	22,04	1,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H)

Figura 323 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3f

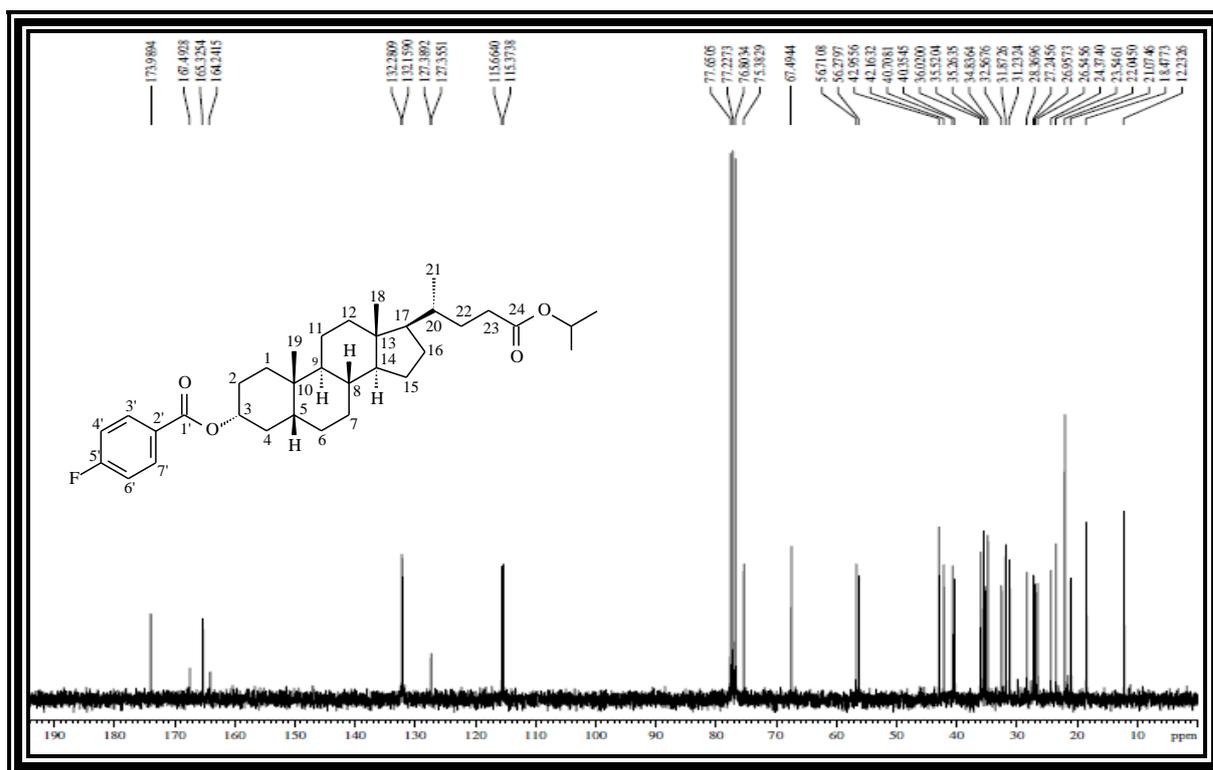


Figura 324 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3f

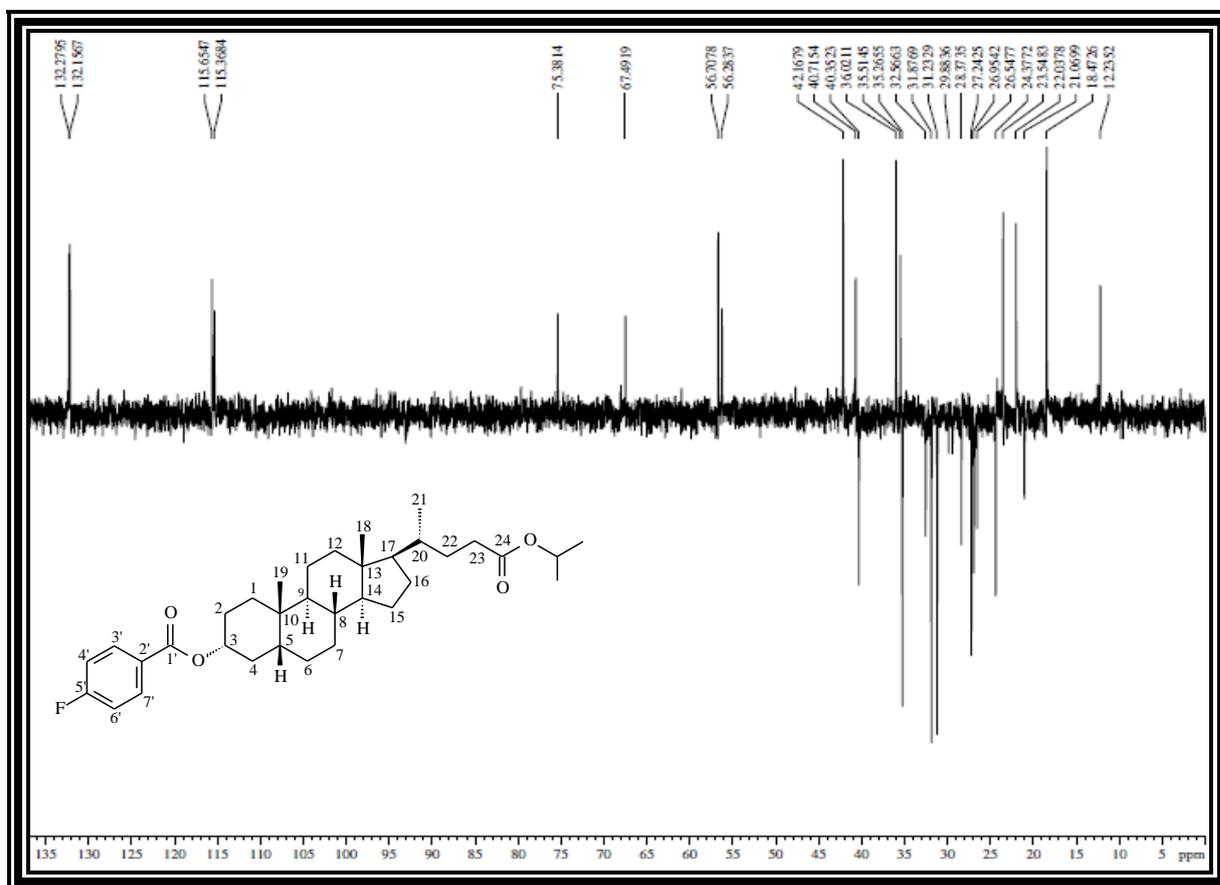


Tabela 85 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-3f** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,84	-
13	42,96	-
24	173,99	-
1'	165,33	-
2'	127,38 ($J = 2,6$ Hz)	-
5'	165,87 ($J = 243,9$ Hz)	-
CH		
3	75,38	4,97 (m, 1H, H-3 β)
5	42,16	
8	36,02	
9	40,71	
14	56,71	
17	56,28	
20	35,52	
OCH	67,49	4,92 - 5,04 (m, 1H, CO_2CH)
3'	132,22 ($J = 9,1$ Hz)	8,06 (dtl, 2H, H-3', H-7')
4'	115,52 ($J = 21,8$ Hz)	7,09 (tl, 2H, H-4', H-6')
6'	115,52 ($J = 21,8$ Hz)	7,09 (tl, 2H, H-4', H-6')
7'	132,22 ($J = 9,1$ Hz)	8,06 (dtl, 2H, H-3', H-7')
CH₂		
1	32,57	
2	28,37	
4	35,26	
6	26,96	
7	26,55	
11	21,07	
12	40,35	
15	24,37	
16	27,25	
22	31,87	
23	31,23	2,15 - 2,23 (m, 1H, H-23) 2,26 - 2,29 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,23	0,66 (s, 3H, 18-Me)
19	23,55	0,96 (s, 3H, 19-Me)
21	18,48	0,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, 21-Me)
2CH ₃	22,05	1,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H)

ANEXO 4G - Dados espectroscópicos da substância AL-3g

Figura 325 - Espectro na região do IV de AL-3g (KBr)

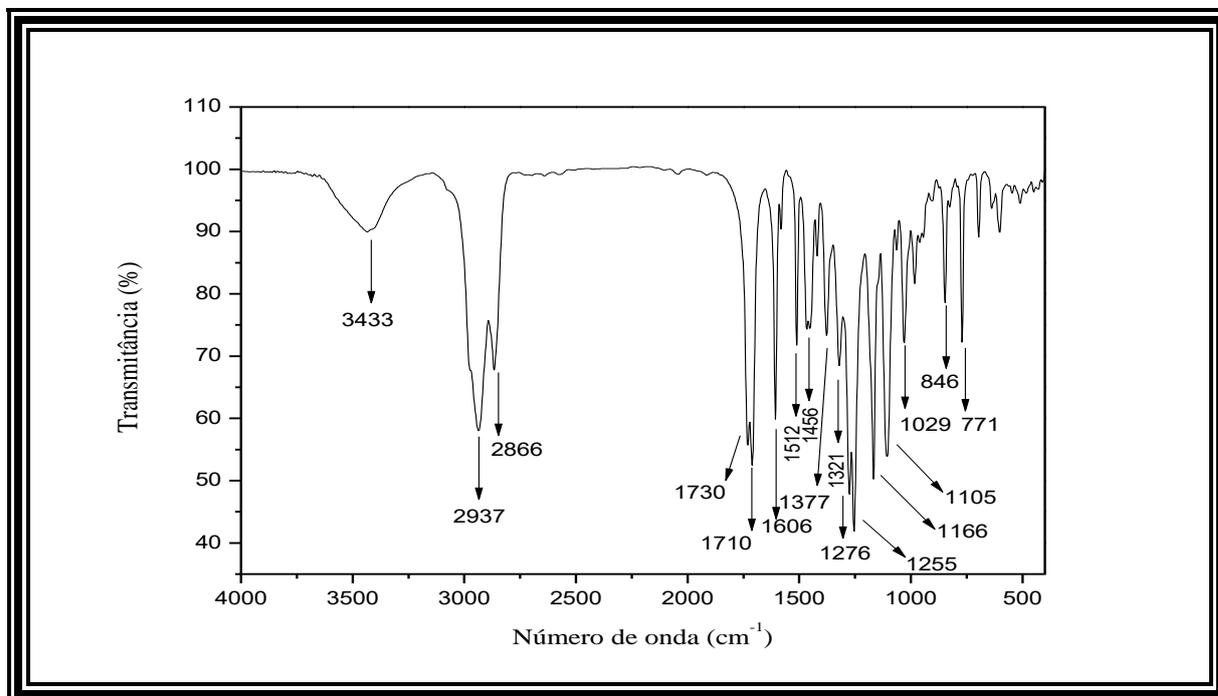
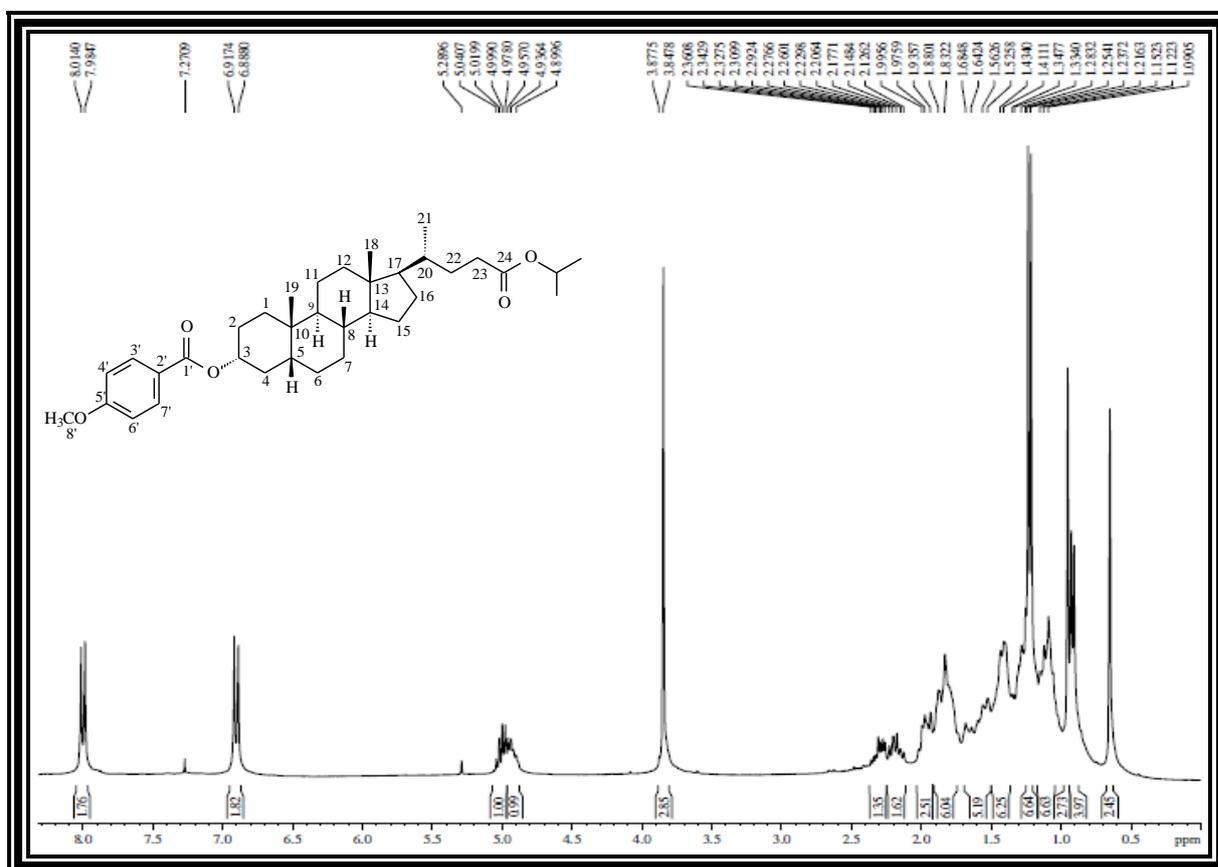
Figura 326 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-3g

Figura 327 - Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AL-3g**

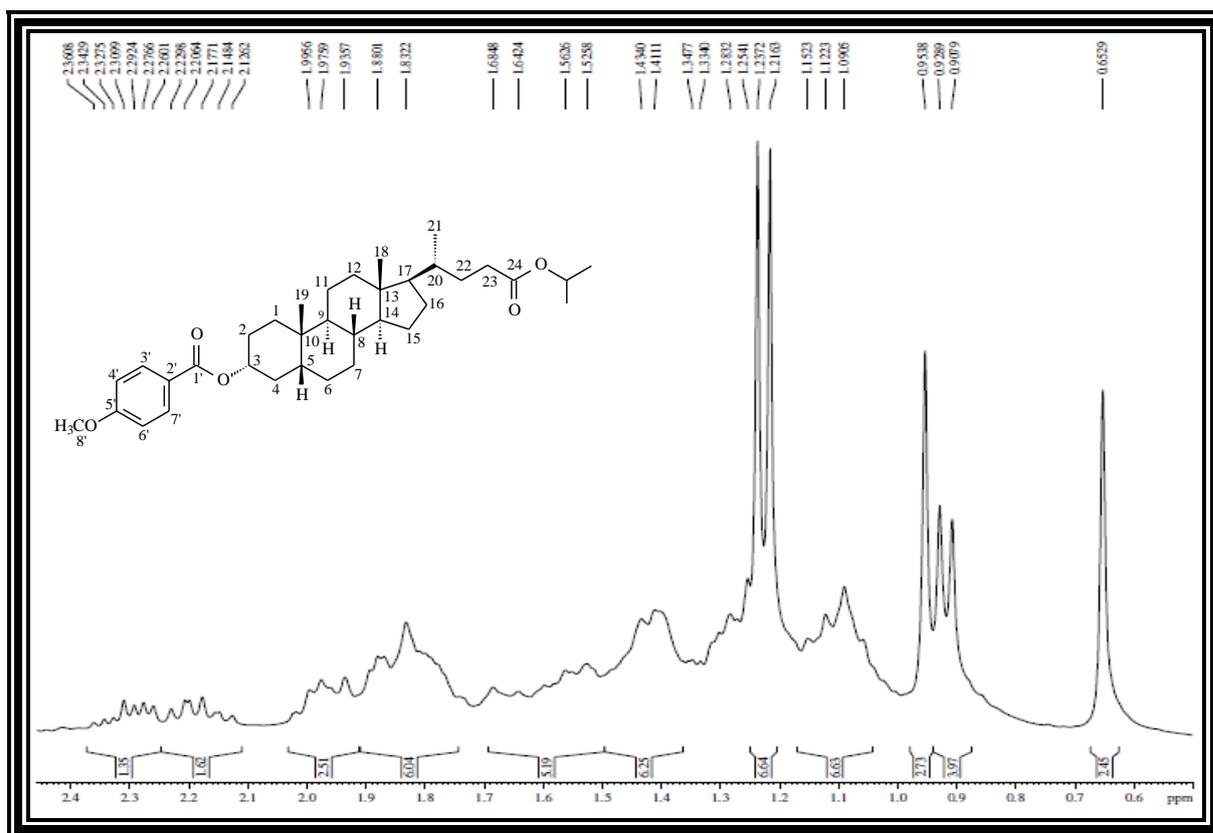


Figura 328 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-3g**

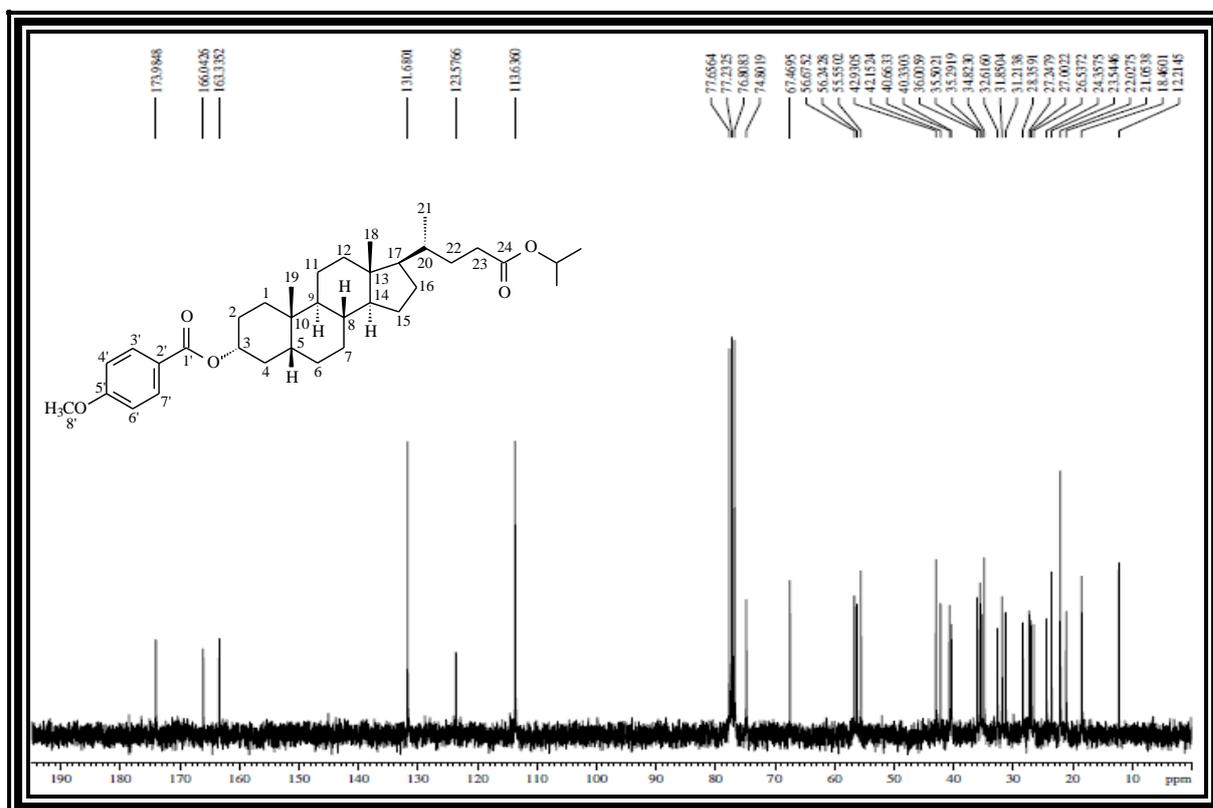


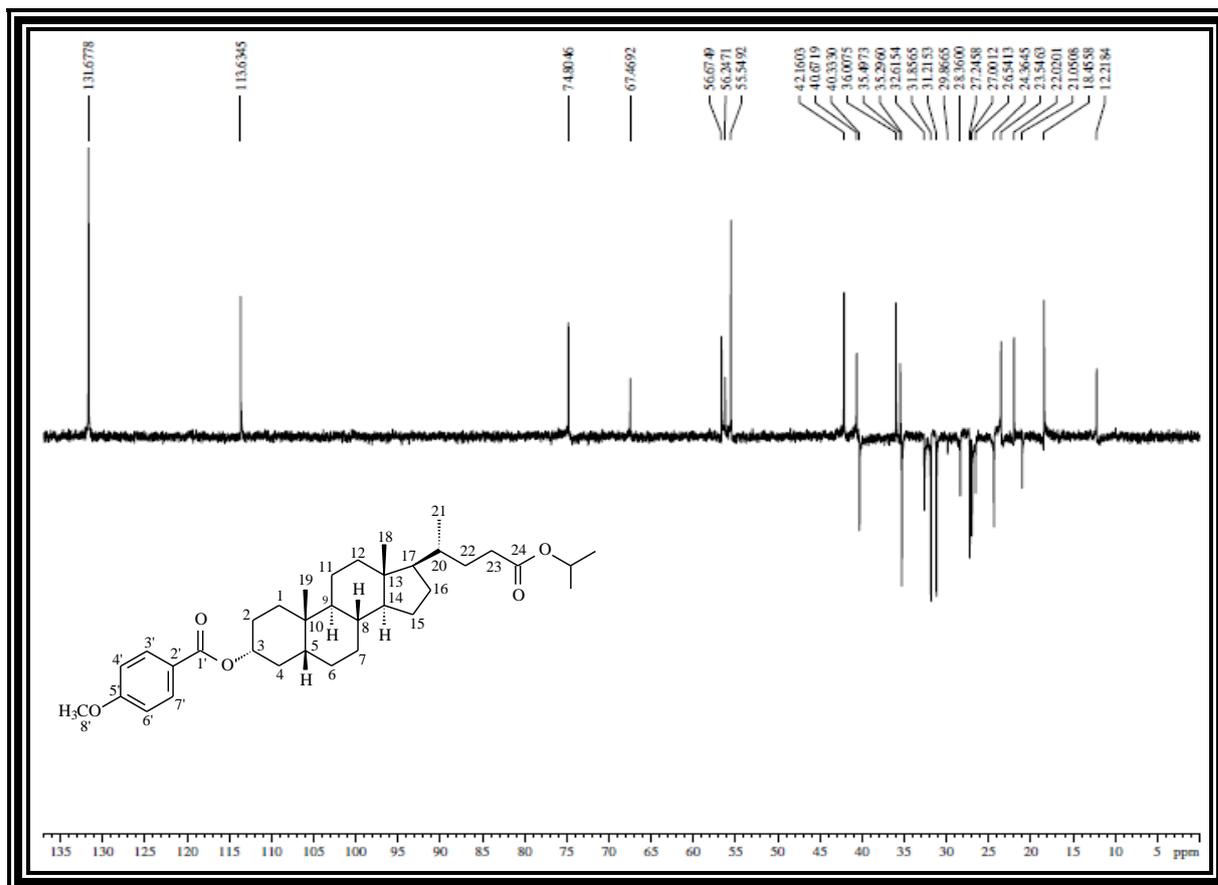
Figura 329 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-3g**

Tabela 86 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-3g** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,82	-
13	42,93	-
24	173,98	-
1'	166,04	-
2'	123,58	-
5'	163,33	-
CH		
3	74,80	4,97 (m, 1H, H-3 β)
5	42,15	
8	36,01	
9	40,66	
14	56,68	
17	56,24	
20	35,50	
OCH	67,47	4,90 - 5,04 (m, 1H, CO_2CH)
3'	131,68	8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
4'	113,64	6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
6'	113,64	6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
7'	131,68	8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
CH₂		
1	32,62	
2	28,36	
4	35,29	
6	27,00	
7	26,53	
11	21,05	
12	40,33	
15	24,36	
16	27,25	
22	31,85	
23	31,21	2,12 - 2,23 (m, 1H, H-23); 2,26 - 2,36 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,21	0,65 (s, 3H, 18-Me)
19	23,54	0,95 (s, 3H, 19-Me)
21	18,46	0,92 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, 21-Me)
2CH ₃	22,03	1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H)
8'	55,55	3,85 (s, 3H, H-8')

Figura 332 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3h

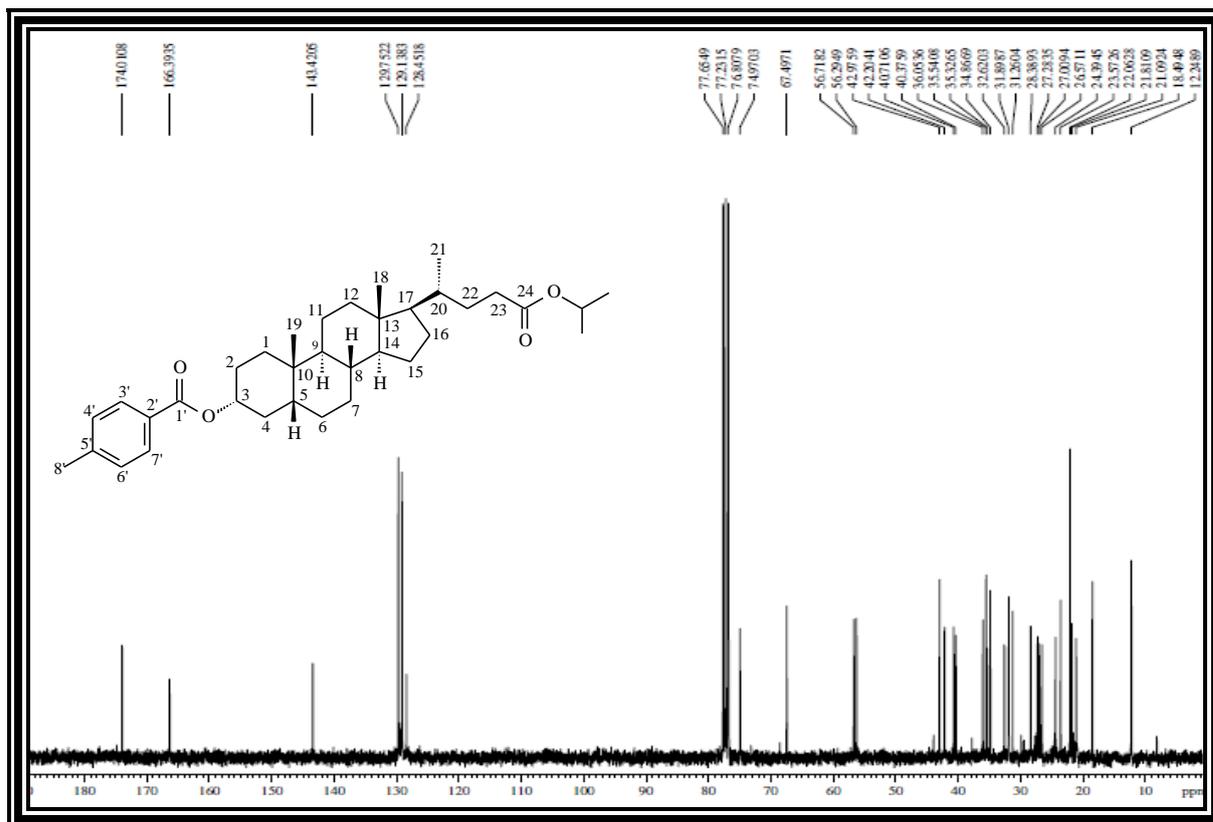


Figura 333 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3h

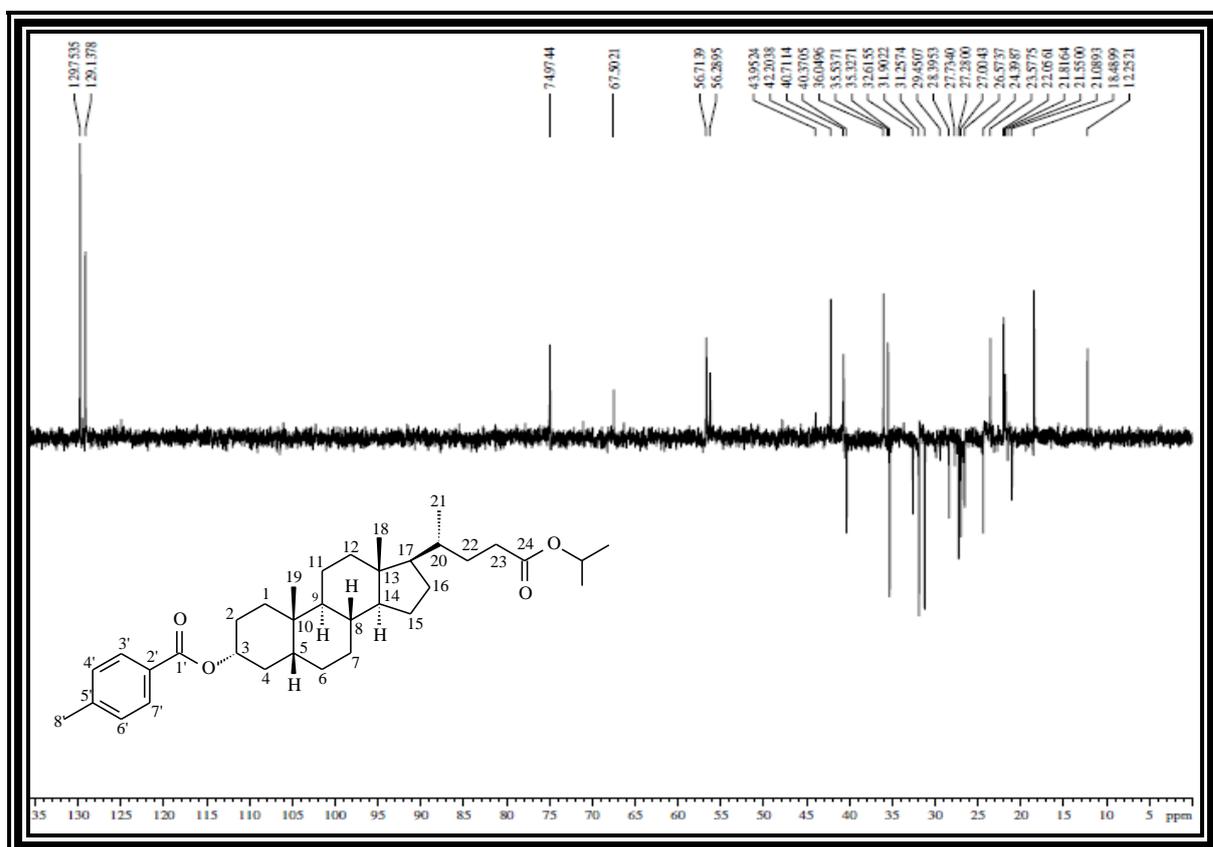


Tabela 87 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-3h**- CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,87	-
13	42,97	-
24	174,01	-
1'	166,39	-
2'	143,42	-
5'	128,45	-
CH		
3	74,97	4,95 (m, 1H, H-3 β)
5	42,20	
8	36,05	
9	40,71	
14	56,72	
17	56,29	
20	35,54	
OCH	67,50	4,96 - 5,03 (m, 1H, CO_2CH)
3'	129,75	7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
4'	129,14	7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
6'	129,14	7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
7'	129,75	7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
CH₂		
1	32,62	
2	28,39	
4	35,32	
6	27,01	
7	26,57	
11	21,09	
12	40,37	
15	24,39	
16	27,28	
22	31,90	
23	31,26	2,18 - 2,21 (m, 1H, H-23); 2,27 - 2,32 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,24	0,66 (s, 3H, 18-Me)
19	23,57	0,96 (s, 3H, 19-Me)
21	18,49	0,93 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, 21-Me)
2CH ₃	22,06	1,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H)
8'	21,81	2,41 (s, 3H, H-8')

ANEXO 4I - Dados espectroscópicos da substância AL-3i

Figura 334 - Espectro na região do IV de AL-3i (KBr)

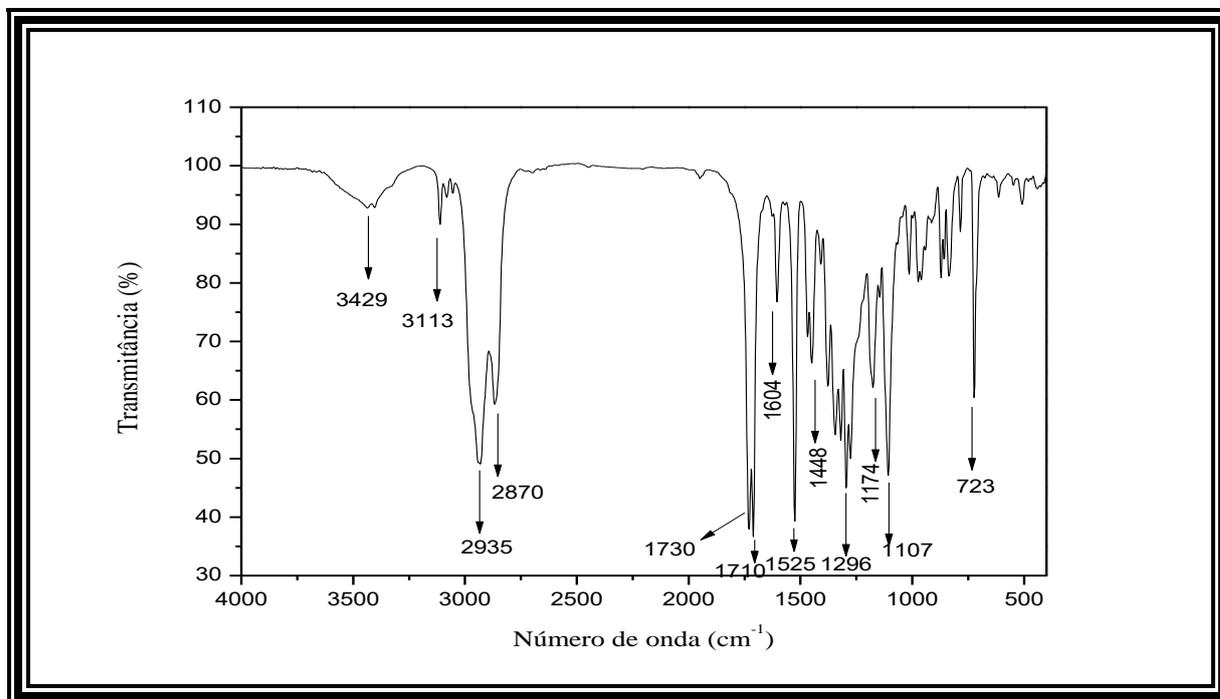
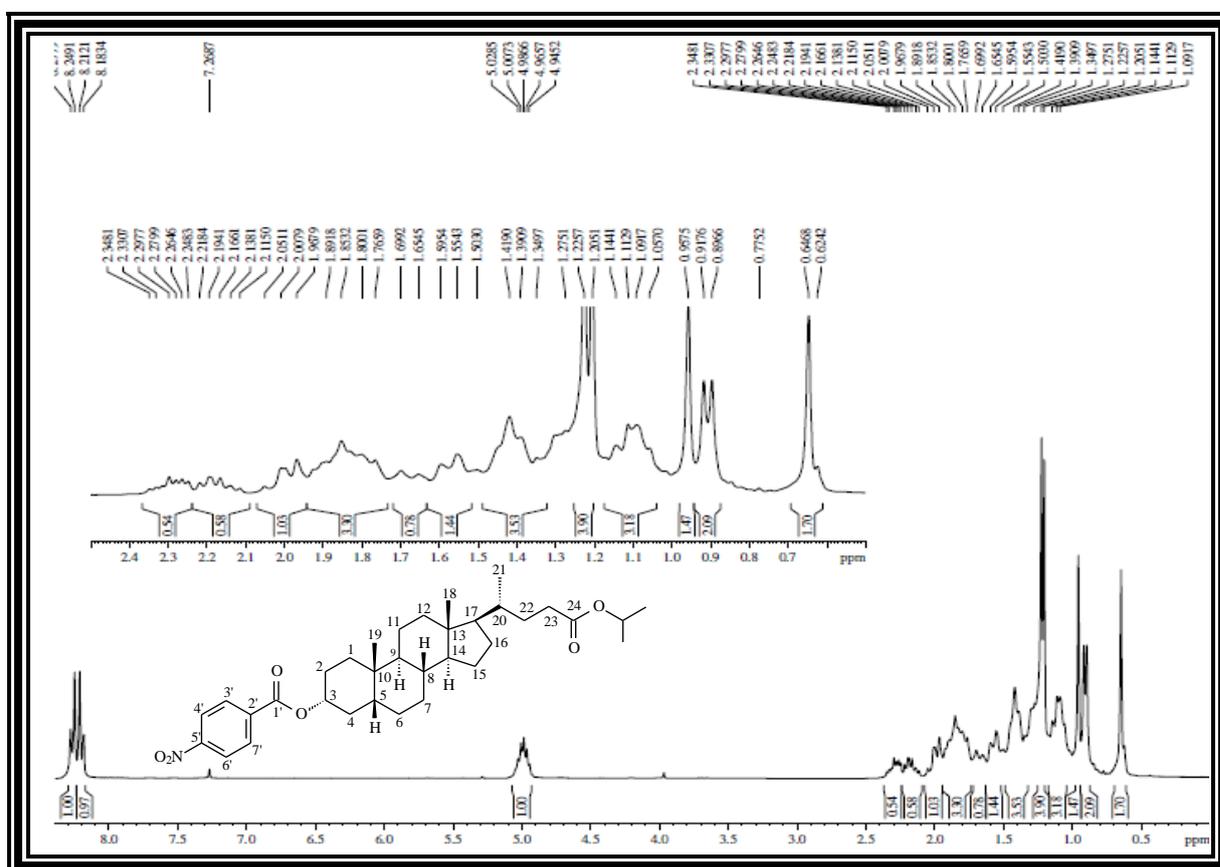
Figura 335 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-3i

Figura 336 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-3i**

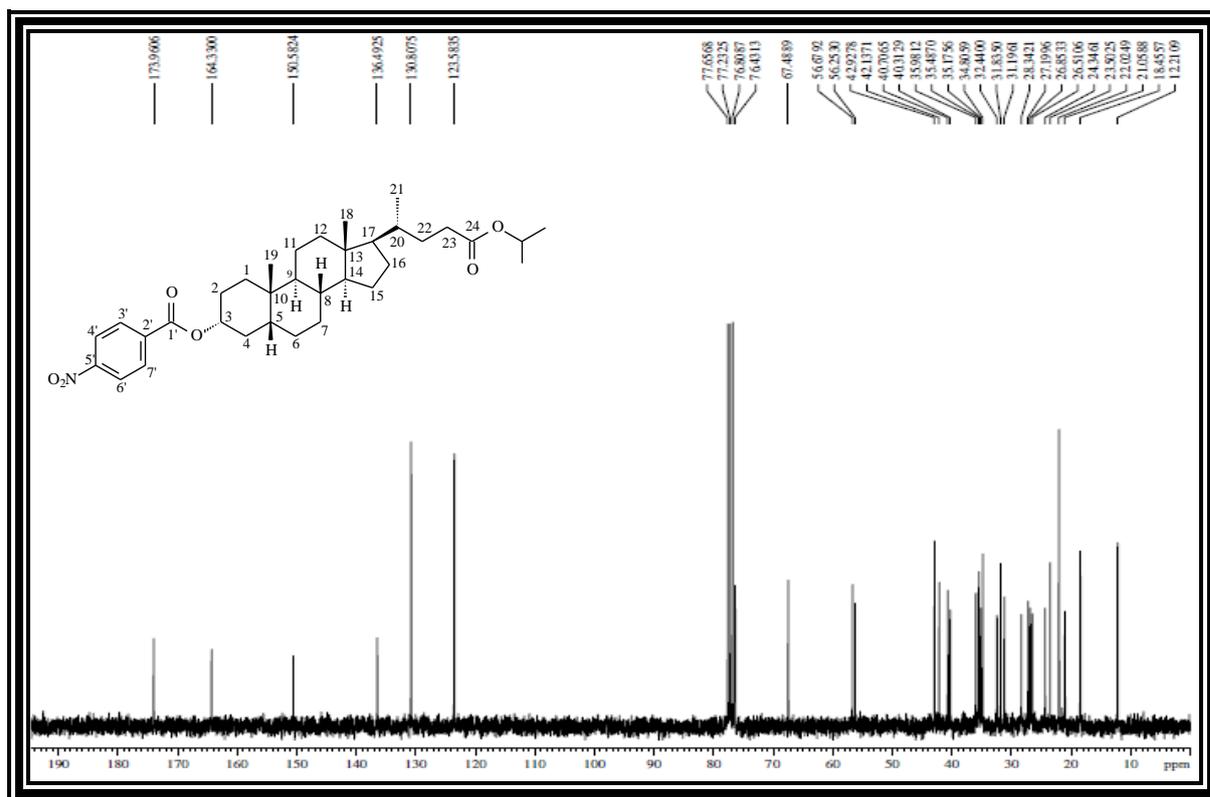


Figura 337 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-3i**

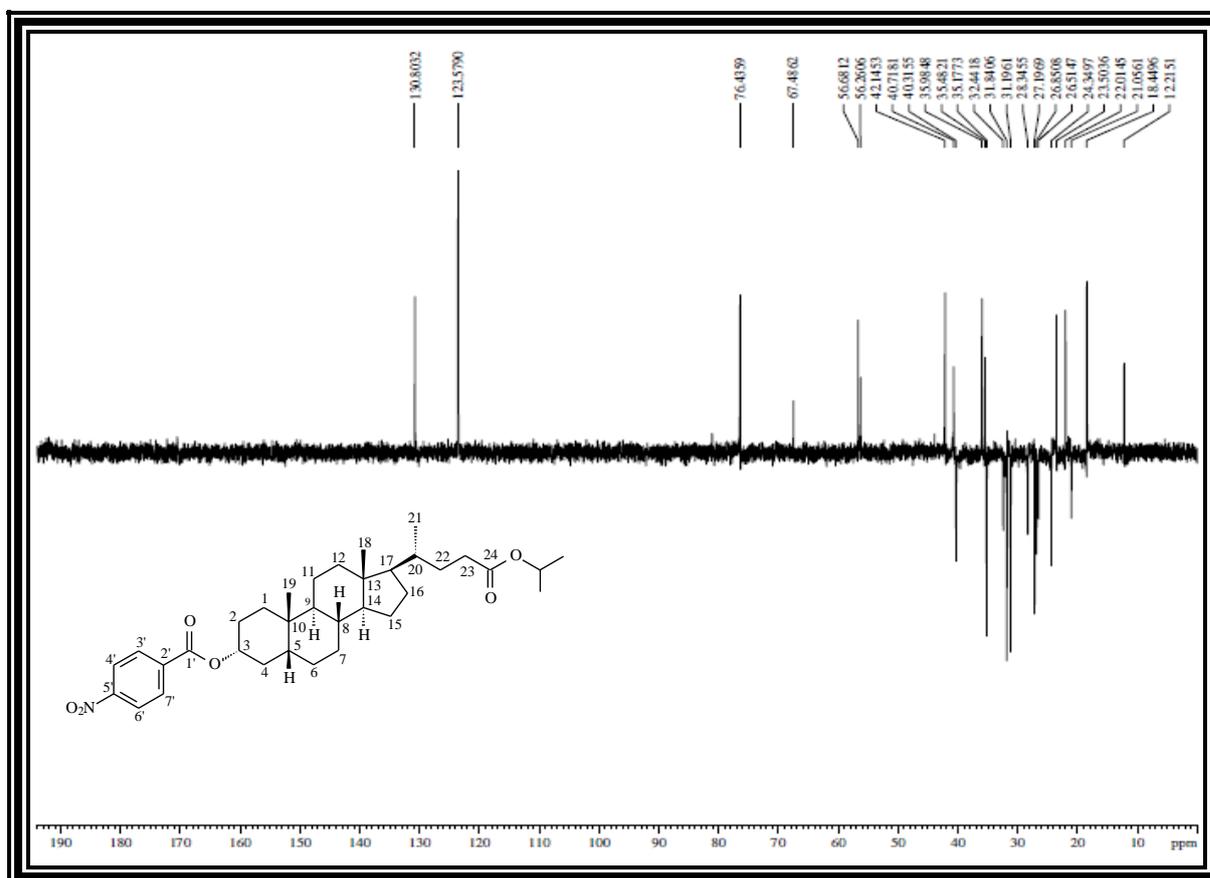


Tabela 88 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-3i** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,81	-
13	42,93	-
24	173,96	-
1'	164,33	-
2'	136,49	-
5'	150,58	-
CH		
3	76,43	4,99 (m, 1H, H-3 β)
5	42,13	
8	35,98	
9	40,71	
14	56,68	
17	56,25	
20	35,48	
OCH	67,49	4,95 - 5,03 (m, 1H, CO_2CH)
3'	130,81	8,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
4'	123,58	8,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
6'	123,58	8,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-4' e H-6')
7'	130,81	8,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-3' e H-7')
CH₂		
1	32,44	
2	28,34	
4	35,17	
6	26,85	
7	26,51	
11	21,06	
12	40,31	
15	24,35	
16	27,20	
22	31,84	
23	31,20	2,12 - 2,22 (m, 1H, H-23); 2,25 - 2,35 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,21	0,65 (s, 3H, 18-Me)
19	23,50	0,96 (s, 3H, 19-Me)
21	18,56	0,91 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, 21-Me)
CH₃	22,02	1,22 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H)

ANEXO 4J - Dados espectroscópicos da substância AL-3j

Figura 338 - Espectro na região do IV de AL-3j (KBr)

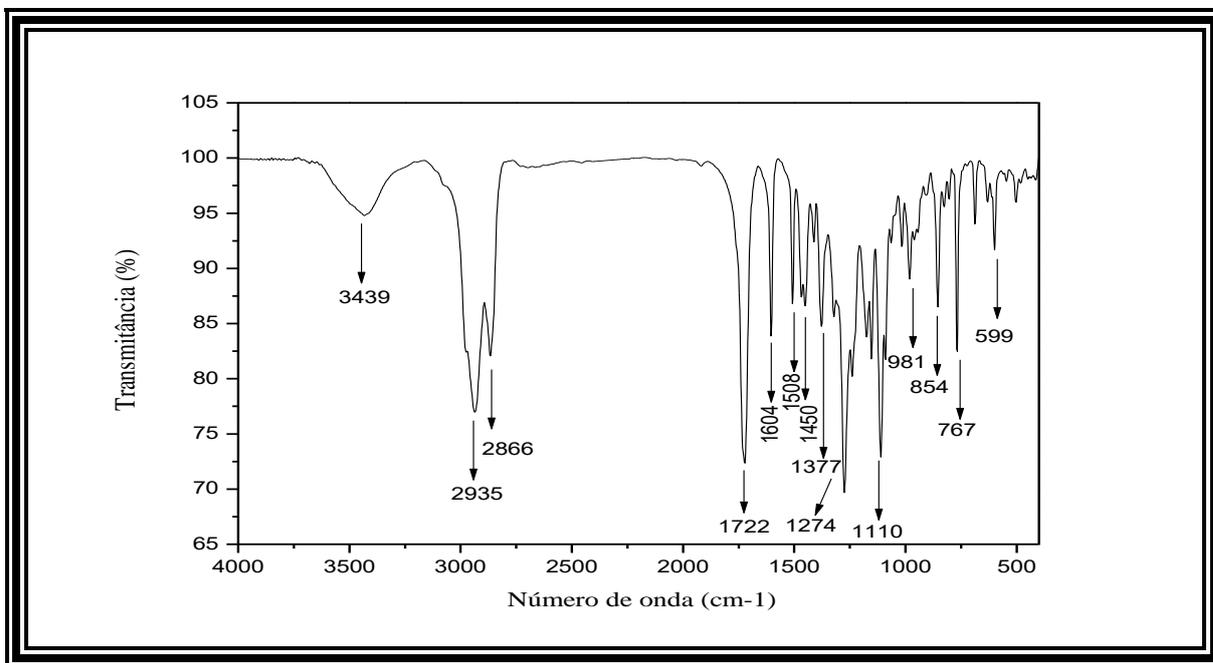
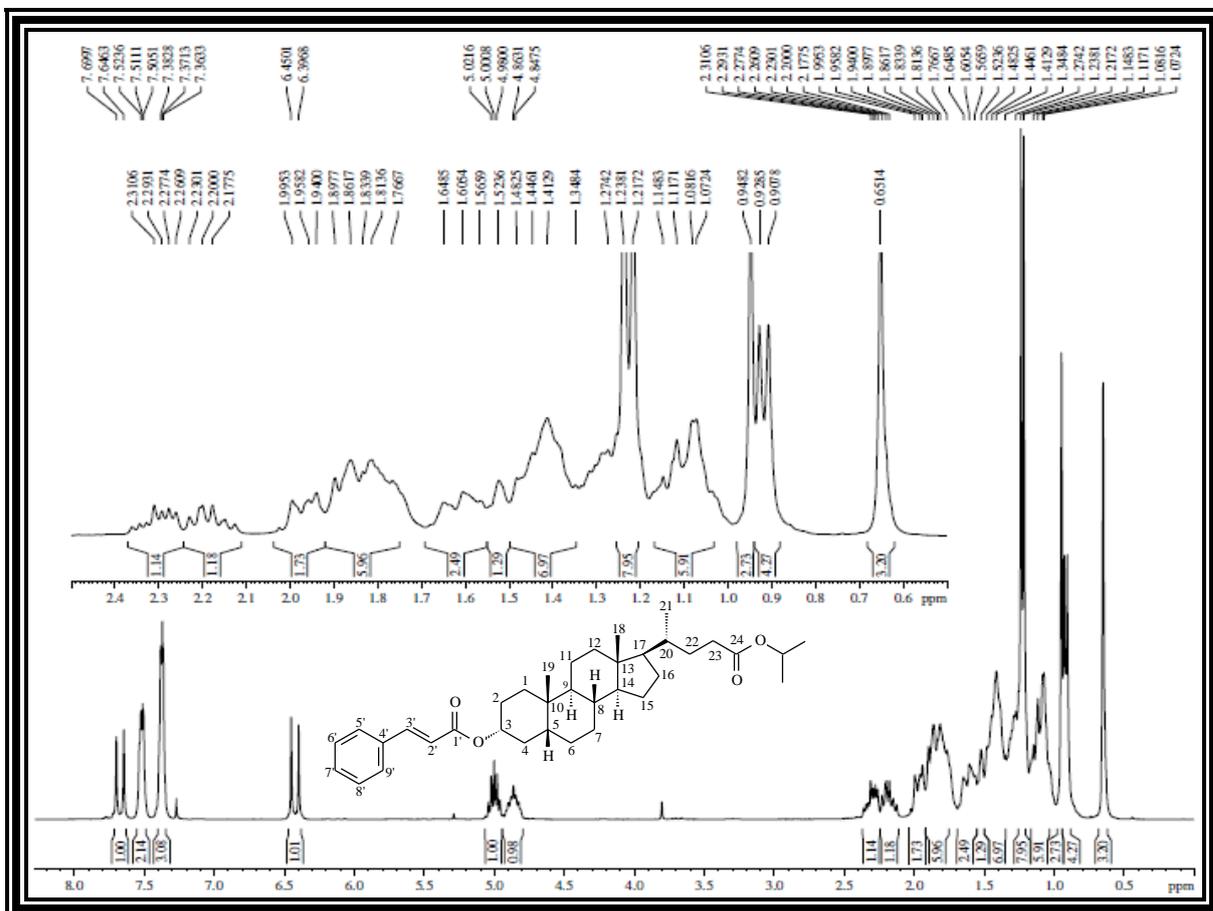
Figura 339 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-3j

Figura 340 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3j

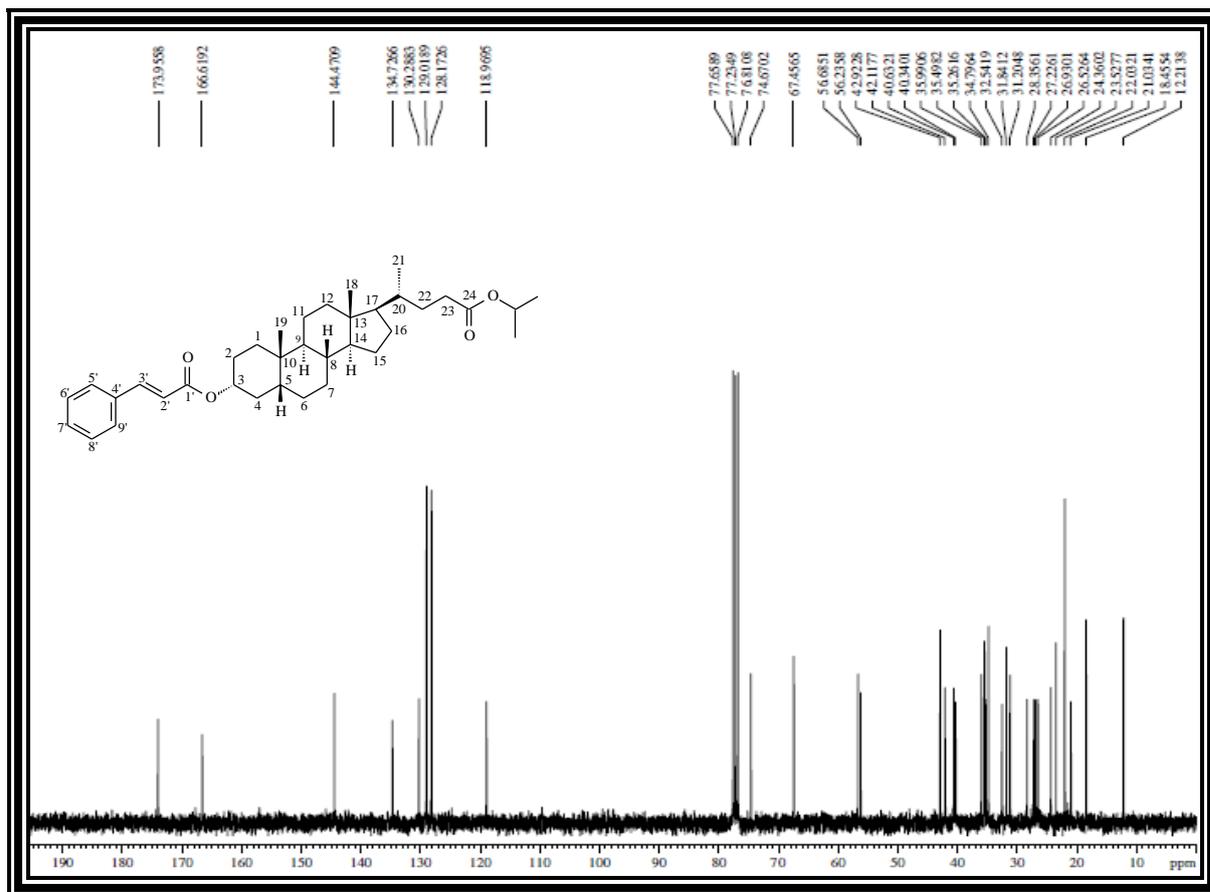


Figura 341 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de AL-3j

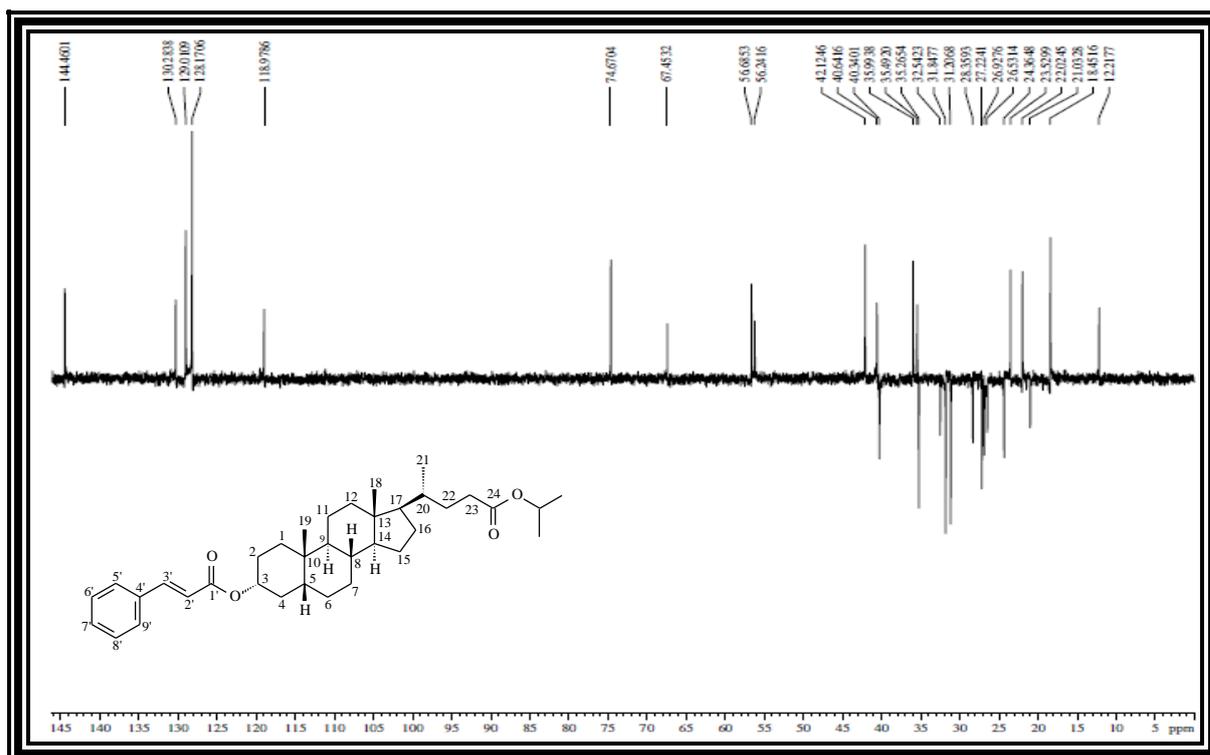


Tabela 89 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-3j** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,79	-
13	42,92	-
24	173,96	-
1'	166,62	-
4'	134,73	-
CH		
3	74,67	4,85 (m, 1H, H-3 β)
5	42,12	
8	35,99	
9	40,63	
14	56,69	
17	56,24	
20	35,49	
OCH		
2'	67,46	4,98 - 5,02 (m, 1H, CO ₂ CH)
3'	118,97	6,42 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-2')
5'	144,47	7,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-3')
6'	128,17	7,51 (tl, 2H, H-5', H-9')
7'	129,02	7,37 (m, 2H, H-6', H-8')
8'	130,29	7,37 (m, 1H, H-7')
9'	129,02	7,37 (m, 2H, H-6', H-8')
	128,17	7,51 (tl, 2H, H-5', H-9')
CH₂		
1	32,54	
2	28,35	
4	35,26	
6	26,93	
7	26,53	
11	21,03	
12	40,34	
15	24,36	
16	27,23	
22	31,84	
23	31,20	2,18 - 2,23 (m, 1H, H-23) 2,26 - 2,31 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,21	0,65 (s, 3H, 18-Me)
19	23,53	0,94 (s, 3H, 19-Me)
21	18,46	0,92 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, 21-Me)
2CH ₃	22,03	1,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H)

ANEXO 4K - Dados espectroscópicos da substância AL-3k

Figura 342 - Espectro na região do IV de AL-3k (KBr)

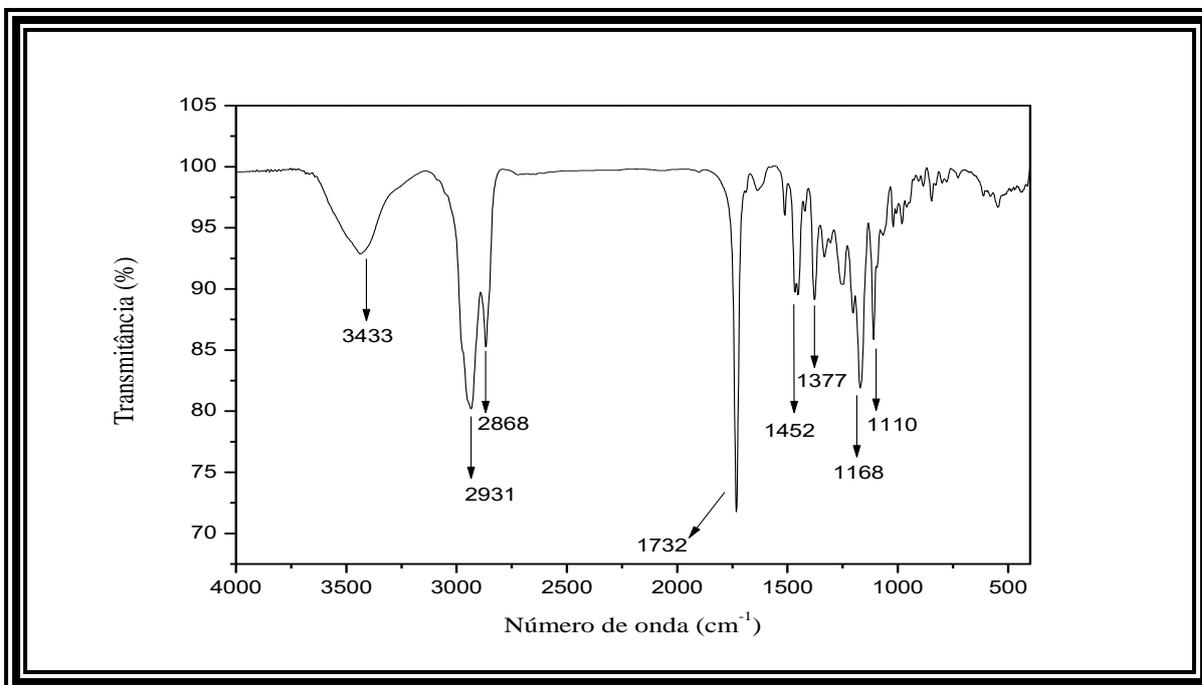
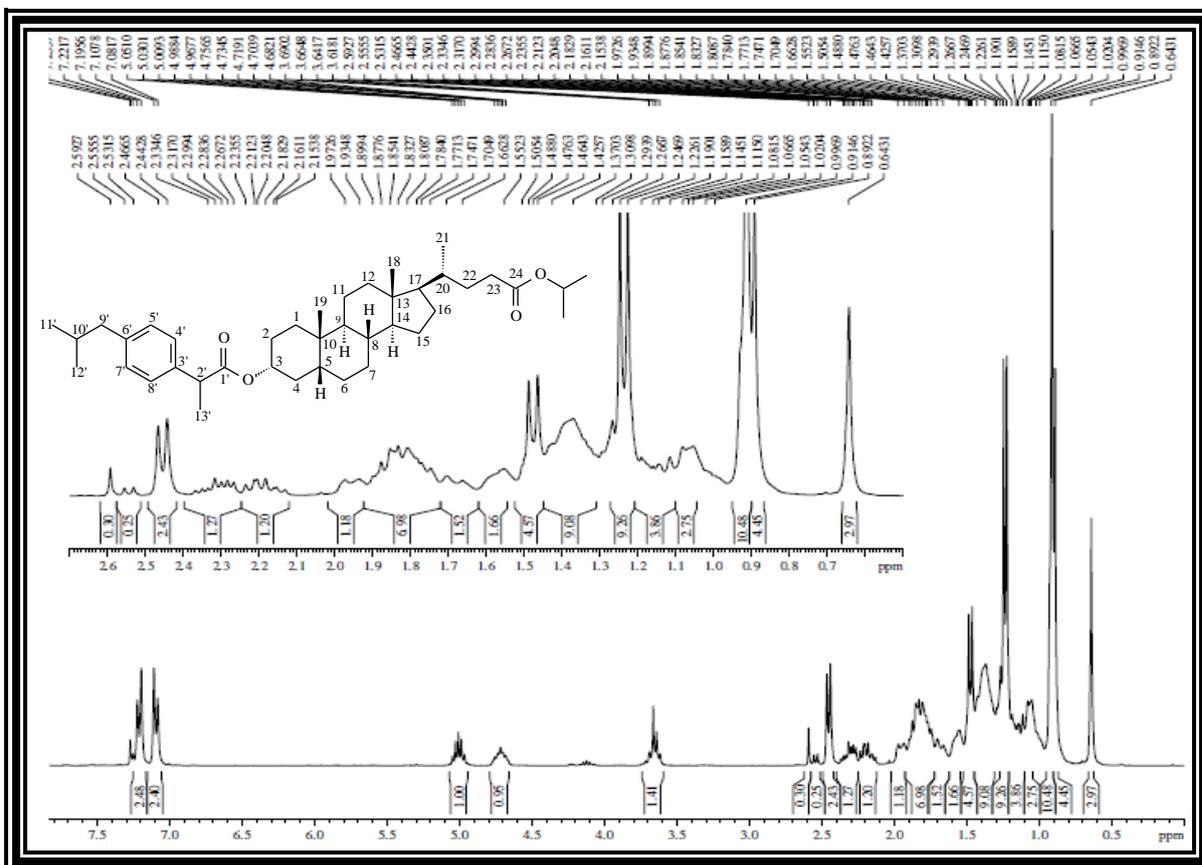
Figura 343 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-3k

Figura 344 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3k

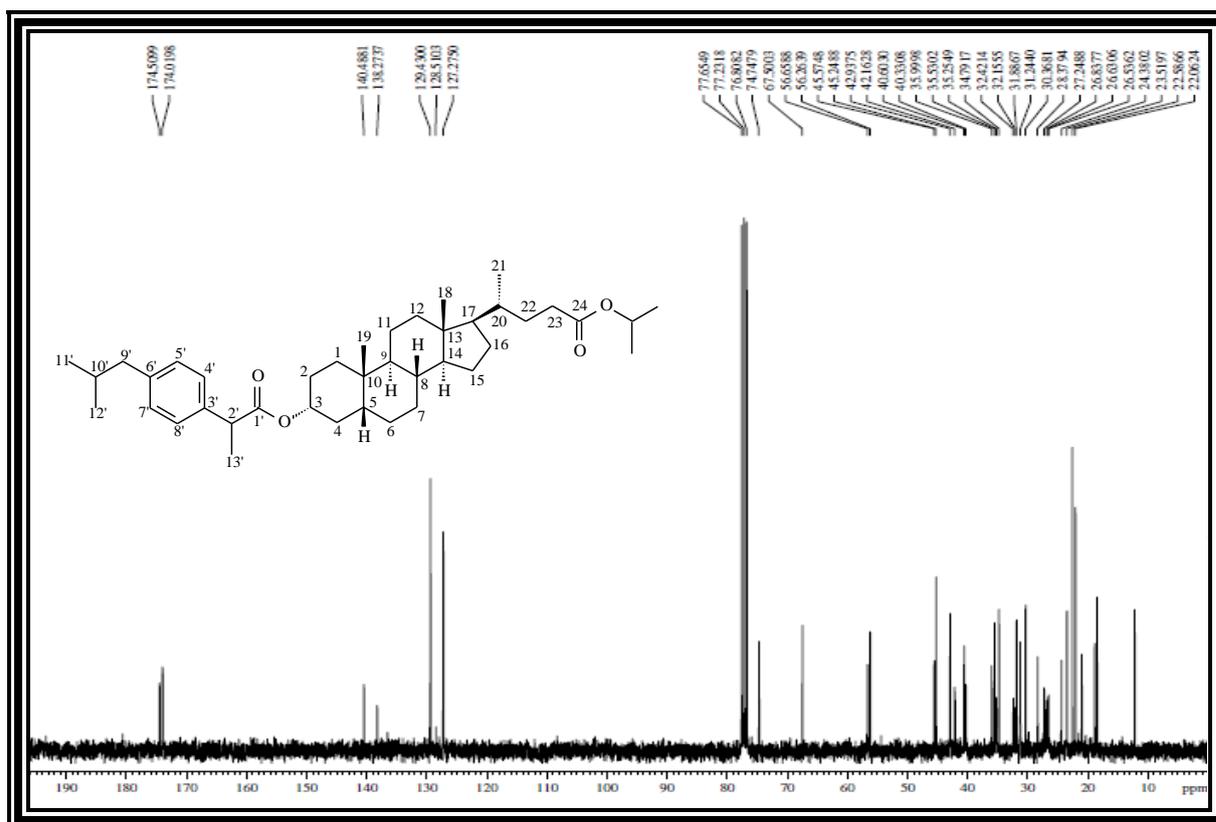


Figura 345 - Expansão do espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de AL-3k

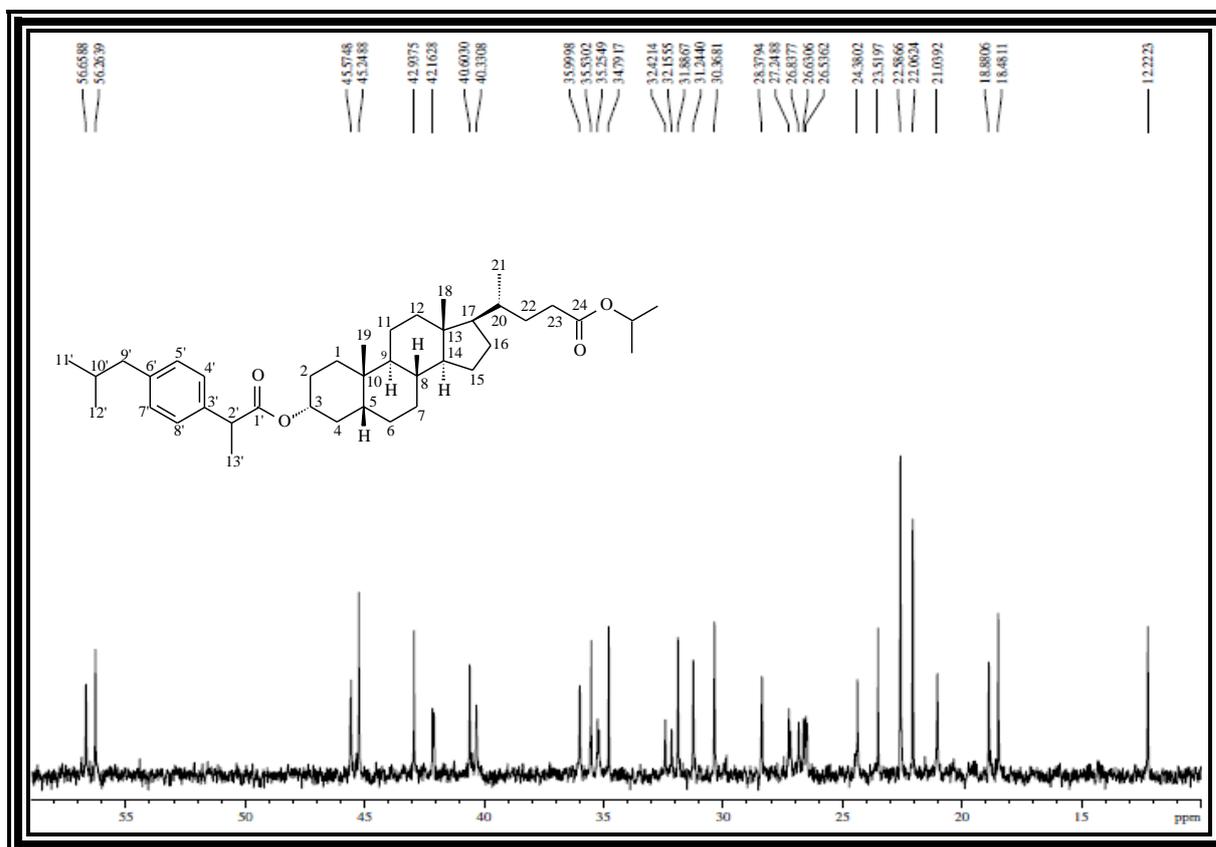


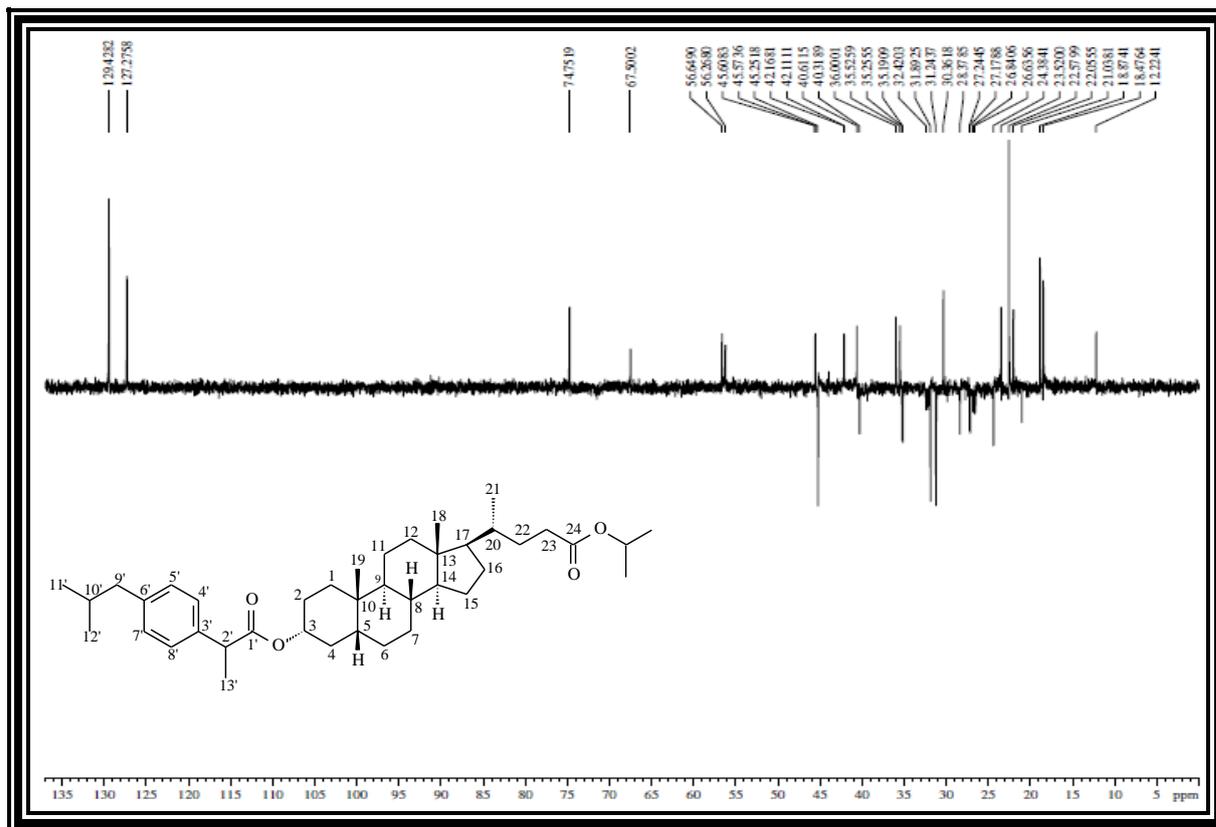
Figura 346 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-3k**

Tabela 90 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-3k** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,79	-
13	42,93	-
24	174,51	-
1'	174,02	-
3'	138,27	-
6'	140,49	-
CH		
3	74,75	4,75(m, 1H, H-3 β)
5	42,16	
8	36,00	
9	40,60	
14	56,66	
17	56,26	
20	35,53	
OCH	67,50	4,97 - 5,05 (m, 1H, CO ₂ CH)
2'	45,57	3,65 (q, 1H, H-2')
4'	127,28	7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-4' e H-8')
5'	129,43	7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-5' e H-7')
7'	129,43	7,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-5' e H-7')
8'	127,28	7,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-4' e H-8')
10'	30,37	
CH₂		
1	32,42	
2	28,38	
4	35,25	
6	26,84	
7	26,54	
11	21,04	
12	40,33	
15	24,38	
16	27,25	
22	31,89	
23	31,24	2,15 - 2,24 (m, 1H, H-23) 2,27 - 2,33 (m, 1H, H-23)
9'	45,25	2,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H, H-9')
CH₃		
18	12,23	0,64 (s, 3H, 18-Me)
19	23,51	0,91 (s, 3H, 19-Me)
21	18,48	0,89 (d, 3H, 21-Me)
2CH ₃	22,06	1,24 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H)
11'	22,59	
12'	22,59	
13'	18,87	1,48 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, H-13')

ANEXO 4L - Dados espectroscópicos da substância AL-3I

Figura 347 - Espectro na região do IV de AL-3I (KBr)

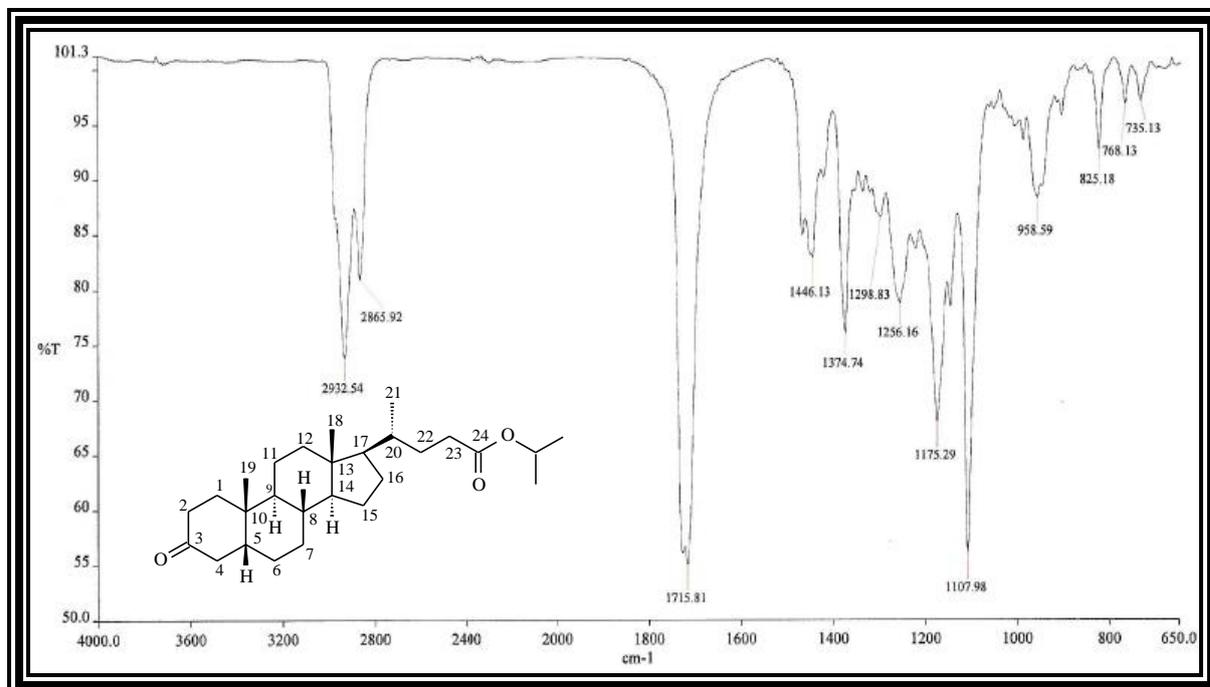
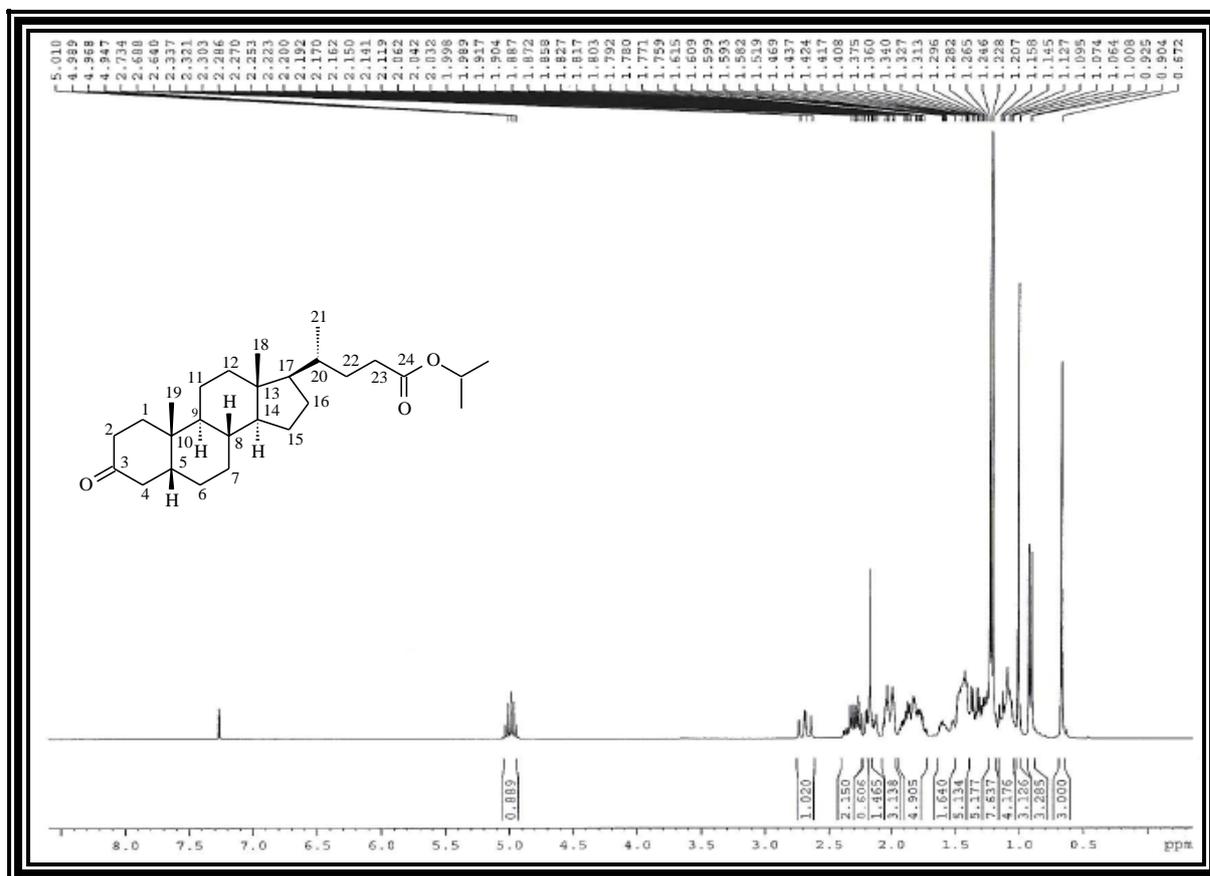
Figura 348 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AL-3I

Figura 349 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-31**

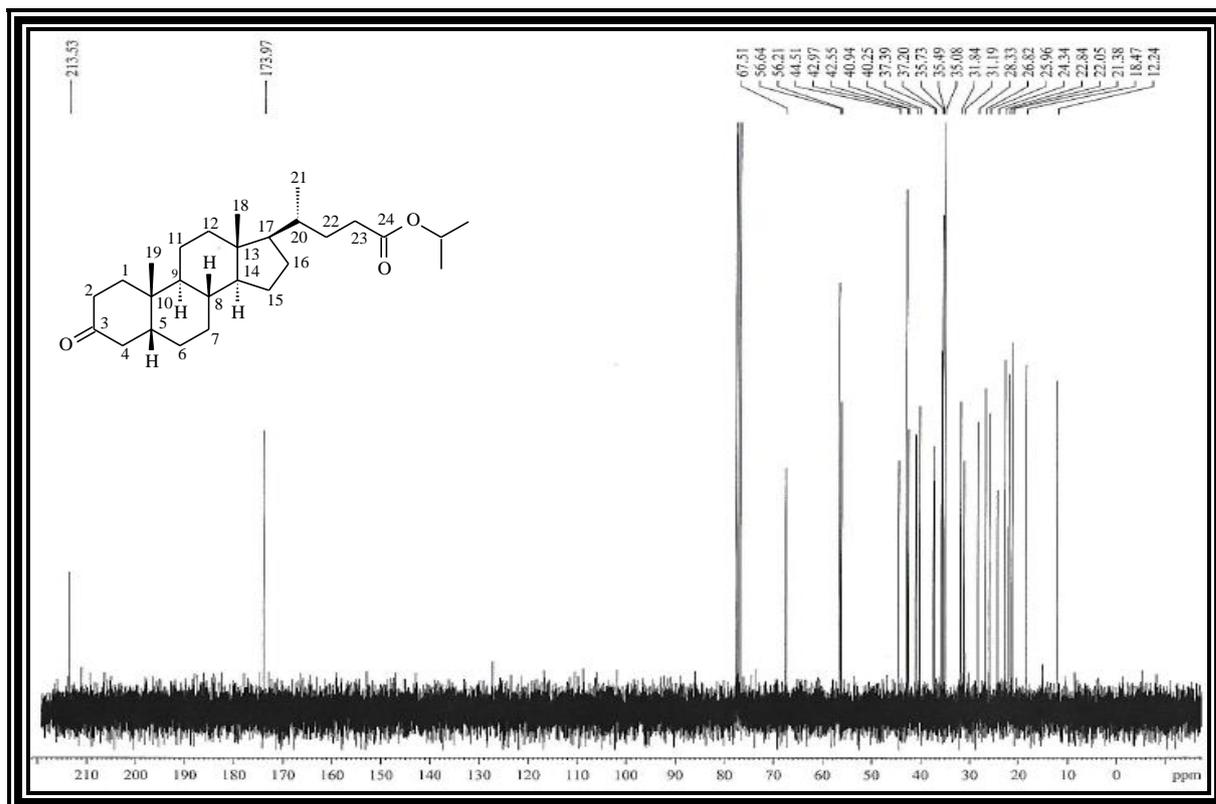


Figura 350 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-31**

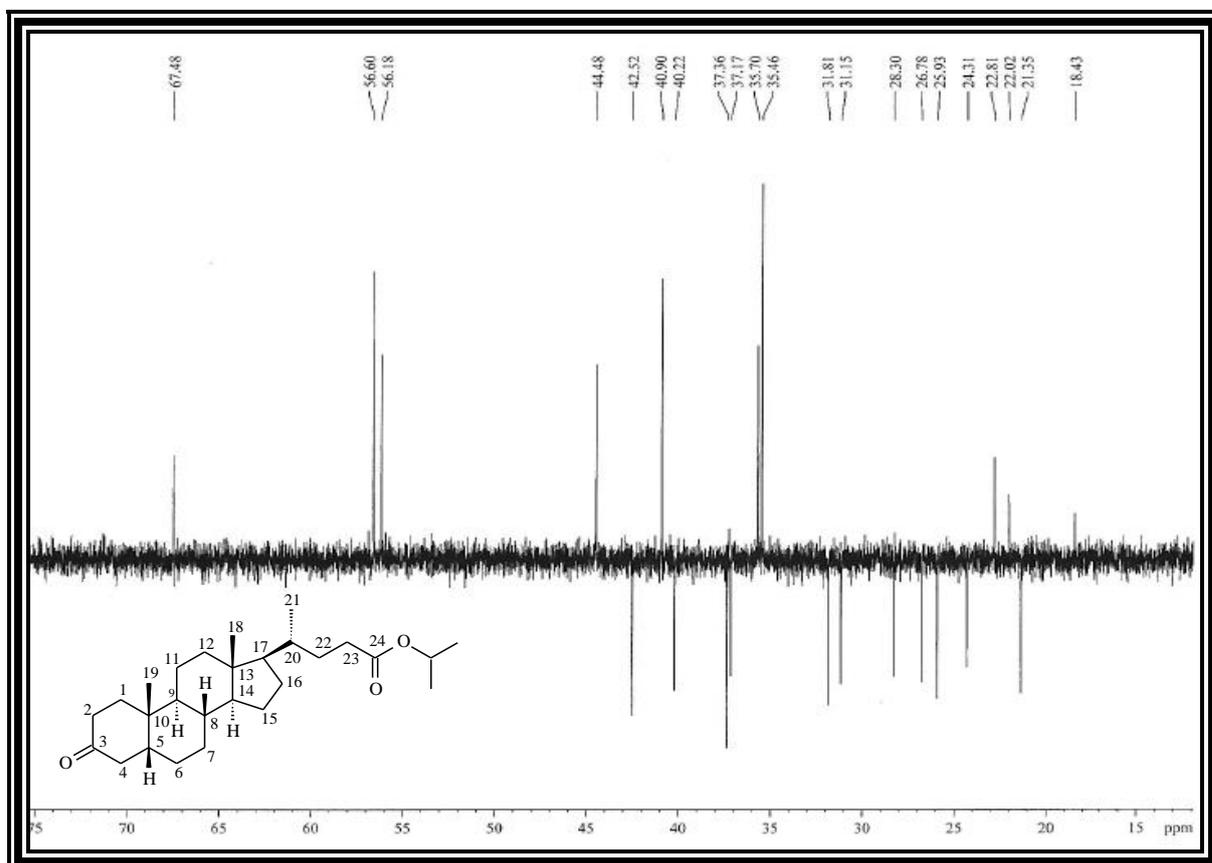


Tabela 91 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-31** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
3	213,53	
10	35,08	-
13	42,97	-
24	173,97	-
CH		
5	44,51	
8	35,49	
9	40,94	
14	56,64	
17	56,21	
20	35,73	
OCH	67,51	4,95 - 5,01 (m, 1H, CO_2CH)
CH₂		
1	37,39	
2	37,20	
4	42,55	
6	25,96	
7	26,82	
11	21,38	
12	40,25	
15	24,34	
16	28,33	
22	31,84	
23	31,19	2,19 - 2,25 (m, 1H, H-23) 2,27 - 2,34 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,24	0,67 (s, 3H, 18-Me)
19	22,84	1,00 (s, 3H, 19-Me)
21	18,47	0,91 (d, $J = 6,3$ Hz 3H, 21-Me)
2CH ₃	22,05	1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H)

ANEXO 4M - Dados espectroscópicos da substância AL-3m

Figura 351 - Espectro na região do IV de AL-3m (KBr)

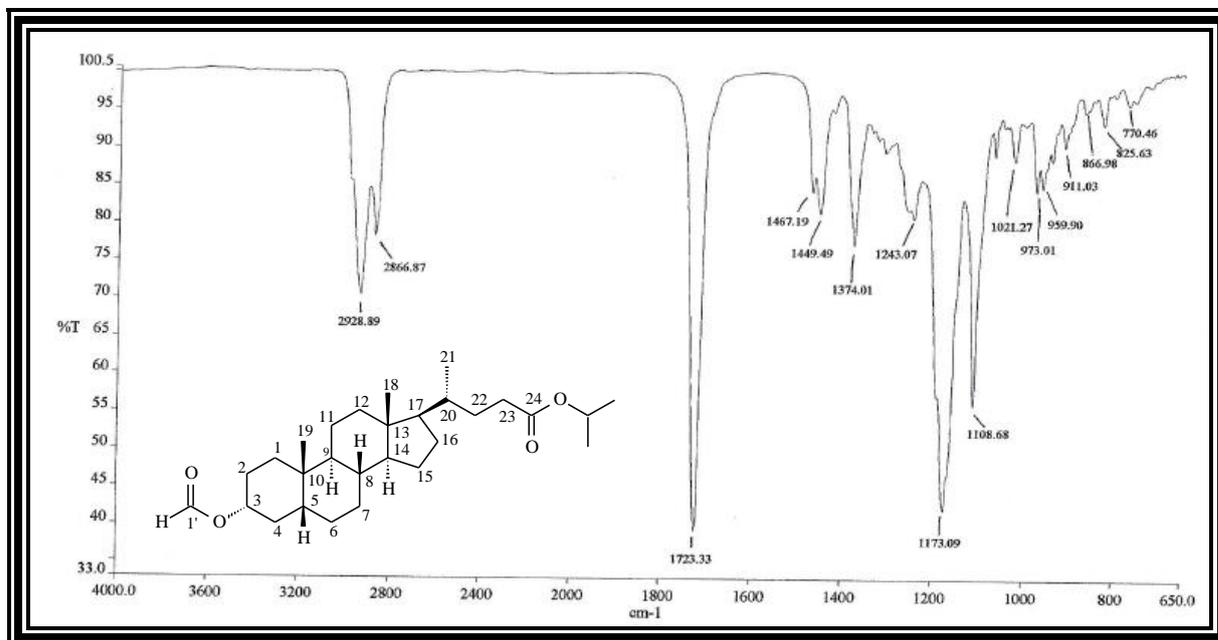
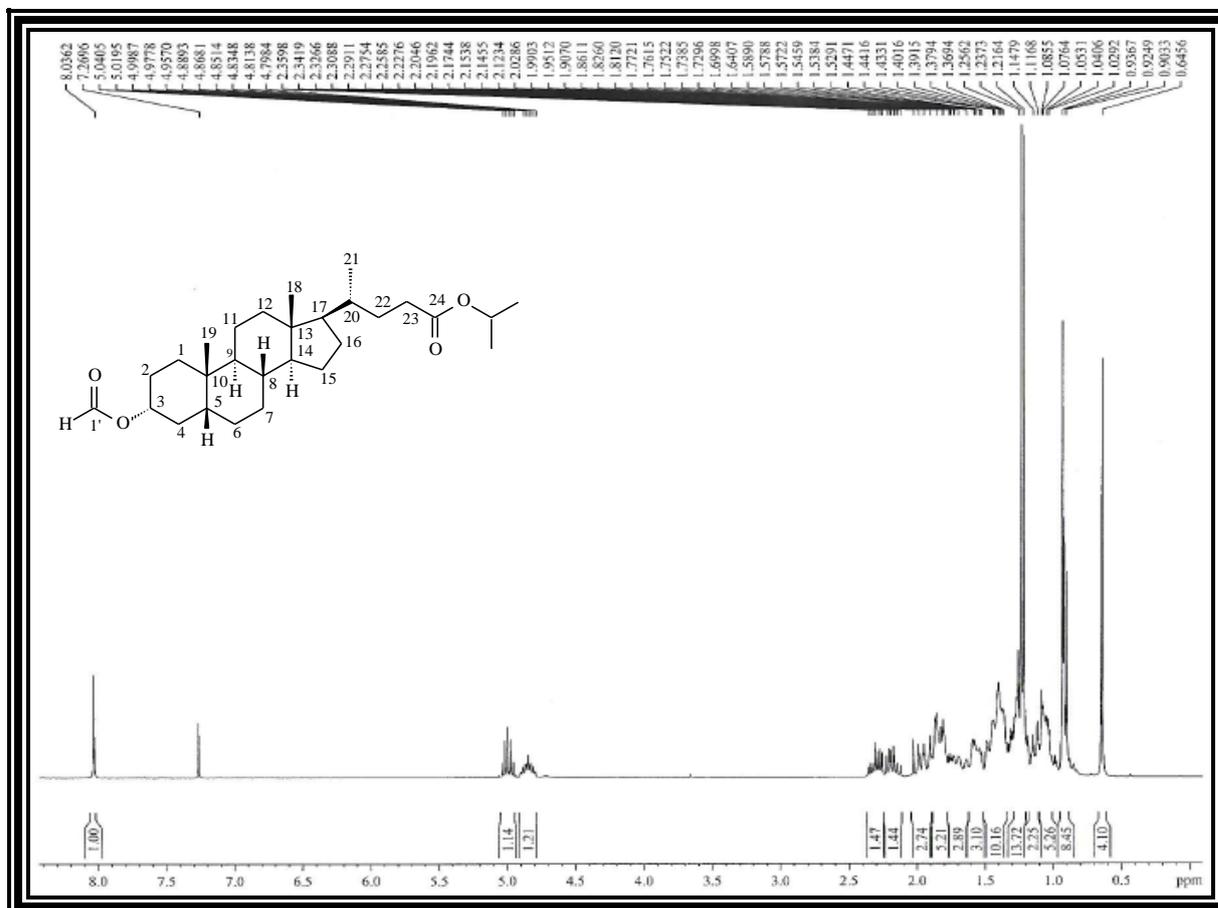
Figura 352 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de AL-3m

Figura 353 - Espectro de RMN de ^{13}C - BB (75 MHz, CDCl_3) de **AL-3m**

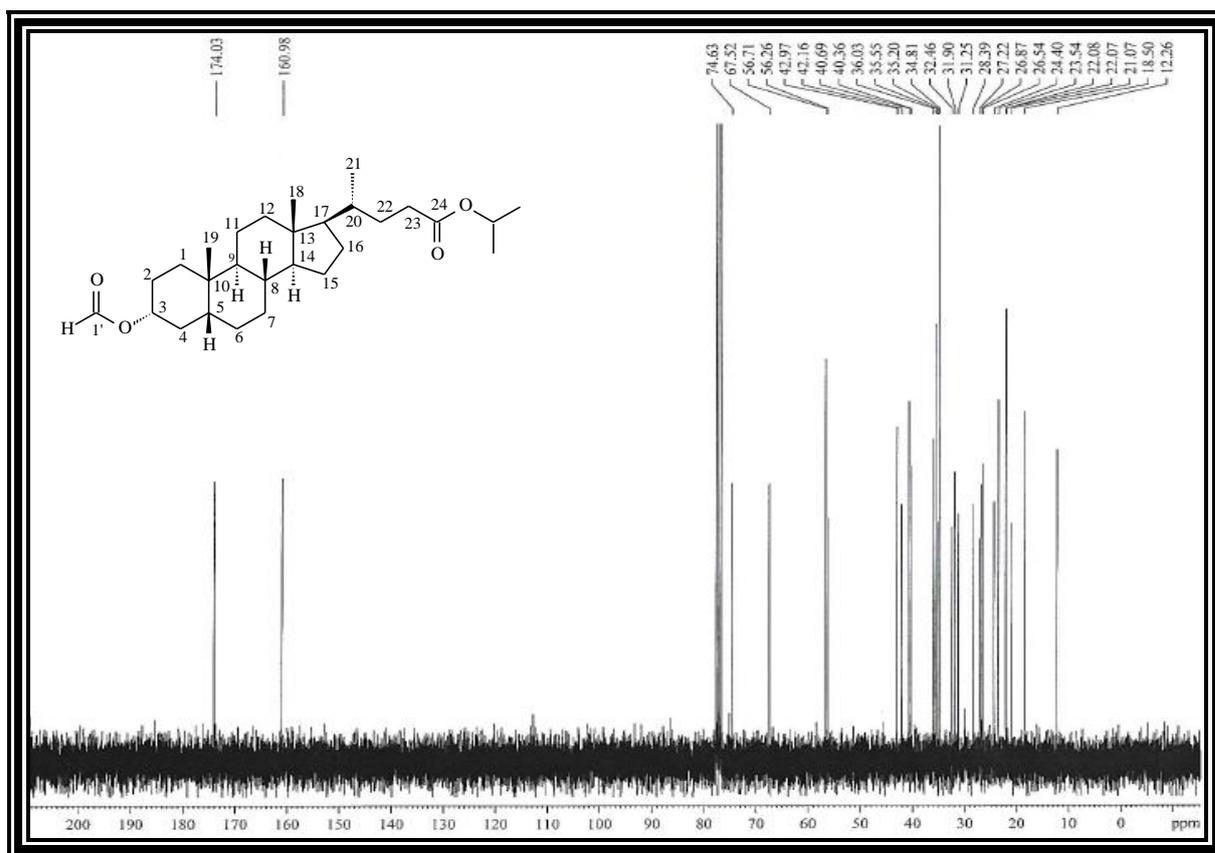


Figura 354 - Espectro de RMN de ^{13}C - DEPT 135° (CDCl_3) de **AL-3m**

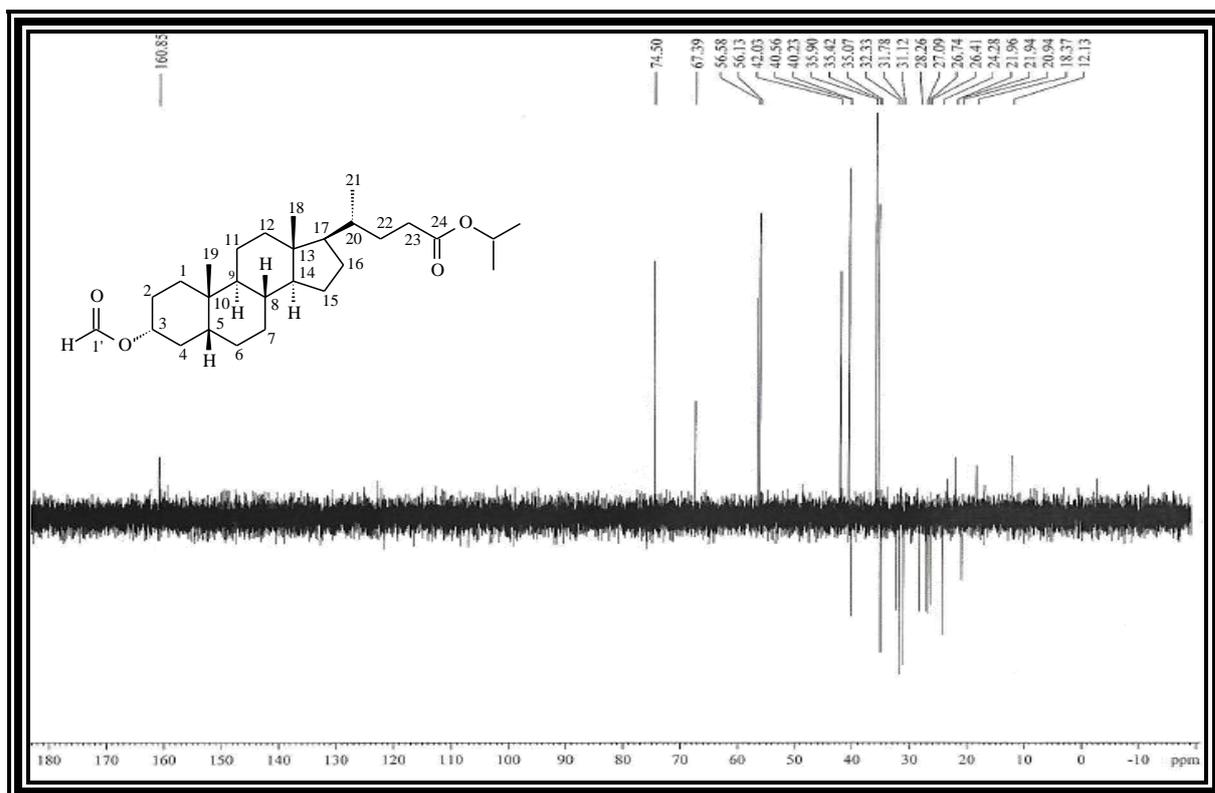
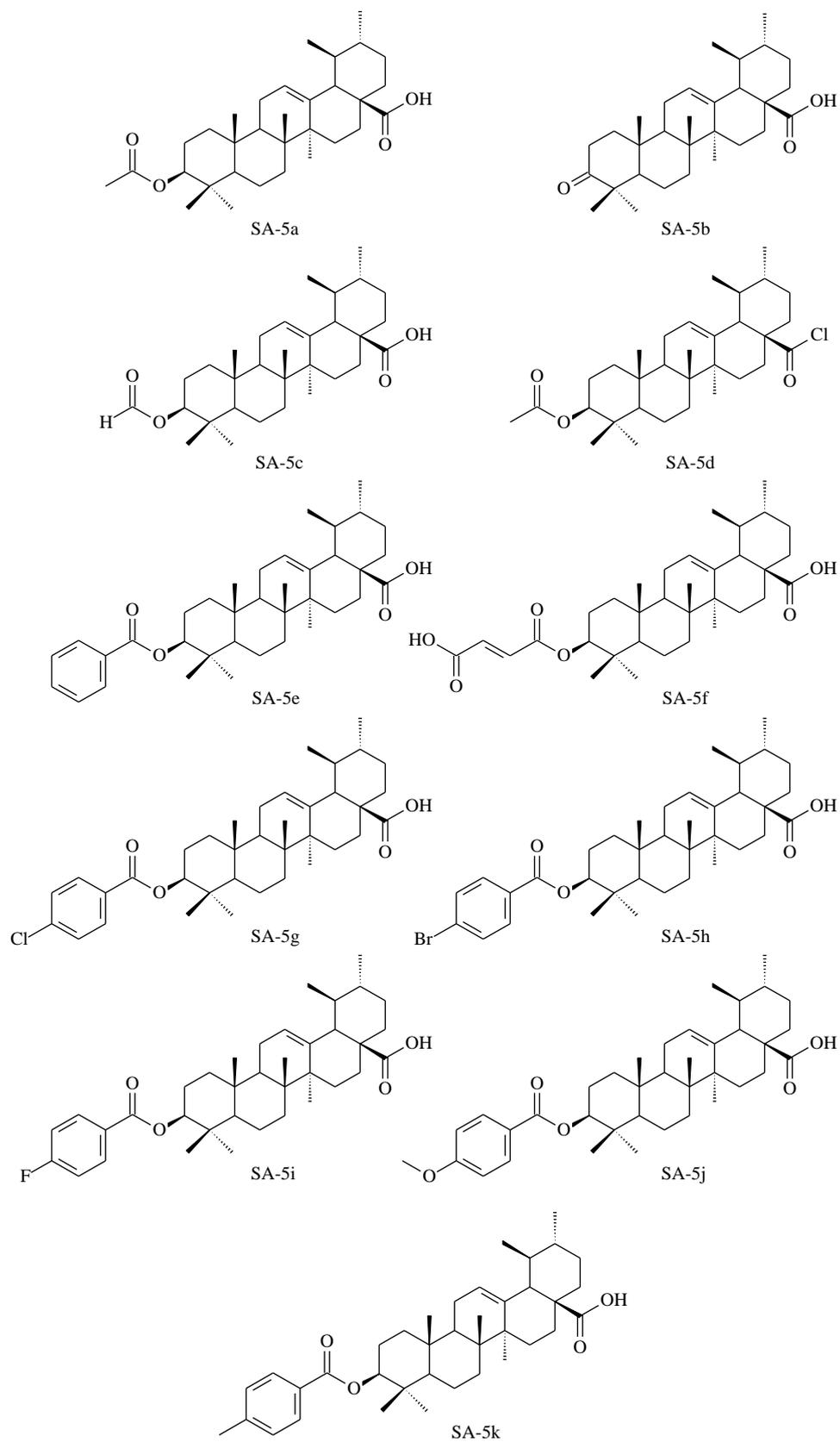


Tabela 92 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AL-3m** - CDCl_3

	δ_{C}	δ_{H}
C		
10	34,81	-
13	42,97	-
24	174,03	-
CH		
3	74,63	4,85 (m, 1H, H-3 β)
5	42,16	
8	36,03	
9	40,69	
14	56,71	
17	56,26	
20	35,55	
OCH	67,52	4,96 - 5,04 (m, 1H, CO ₂ CH)
1'	160,98	8,04 (s, 1H, H-1')
CH₂		
1	31,25	
2	26,54	
4	35,20	
6	27,22	
7	26,87	
11	21,07	
12	40,36	
15	24,40	
16	28,39	
22	31,20	
23	32,46	2,12 - 2,23 (m, 1H, H-23) 2,26 - 2,36 (m, 1H, H-23)
CH₃		
18	12,26	0,66 (s, 3H, 18-Me)
19	23,54	0,94 (s, 3H, 19-Me)
21	18,50	0,90 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, 21-Me)
2CH ₃	22,07/22,08	1,22 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H)

ANEXO N - Dados dos derivados do ácido ursólico (SA-5)

Figura 355 - Estrutura dos derivados do ácido ursólico (SA-5)



ANEXO O - Dados dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3)

Figura 356 - Estrutura dos derivados de 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila (AL-1), 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila (AL-2) e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila (AL-3)

