

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**“CONTRIBUIÇÃO AO CONHECIMENTO
QUÍMICO DO ÓLEO-RESINA DE COPAÍBA:
CONFIGURAÇÃO ABSOLUTA DE TERPENOS”**

Aluno: Adriano Lopes Romero

Orientador: Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura

Campinas, fevereiro de 2007

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP**

R664c	Romero, Adriano Lopes. Contribuição ao conhecimento químico do óleo- resina de copaíba: configuração absoluta de terpenos . -- Campinas, SP: [s.n], 2007. Orientador: Paulo Mitsuo Imamura. Mestrado- Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1.Óleo-resina de copaíba. 2.Terpenos. 3. Configuração absoluta. I. Imamura, Paulo Mitsuo. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.
-------	--

Título em inglês: Contribution for the chemical knowledge of the copaiba oleoresin: absolute configuration of terpenes.

Palavras-chaves em inglês: Copaíba oleoresin, terpenes, absolute configuration.

Área de concentração: Química Orgânica.

Titulação: Mestre em Química Orgânica.

Banca examinadora: Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura (orientador), Prof. Dr. Massuo Jorge Kato (IQ-USP), Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli (IQ-Unicamp).

Data de defesa: 28/02/2007

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais José Antônio e Maria de Lourdes, à minha irmã Patricia, à minha sobrinha Caroline e especialmente à minha noiva Rafaelle.

Os sujeitos de qualidades extraordinárias dependem do tempo em que vivemos. Nem todos tiveram a época que mereciam e muitos que tiveram não souberam aproveitá-la. Alguns merecem tempos melhores, pois nem tudo o que é bom triunfa sempre. Todas as coisas têm suas estações e até os valores estão sujeitos à moda. Mas o sábio tem uma vantagem: é eterno. Se este não é seu século, muitos outros serão.

Não existe ninguém que não possa ser mestre de alguém em alguma coisa, e não há quem exceda quem excede. O sábio estima a todos, pois reconhece o que há de bom em cada um e sabe como custa fazer algo bem feito.

Baltazar Gracián

Agradecimentos

No final desta etapa tenho que agradecer a muitas pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração deste trabalho:

À minha noiva, Rafaella, pela amizade, paciência, compreensão, companheirismo e apoio sem os quais não teria concluído este trabalho.

Aos professores Aloísio Sueo Tanaka e Expedito Leite Silva da Universidade Estadual de Maringá com os quais tive a oportunidade de trabalhar e começar a admirar o fantástico mundo da química.

À professora Cleuza Conceição da Silva pela orientação durante um projeto de iniciação científica onde me iniciei na área de química de produtos naturais.

Aos professores do departamento de química da UEM que foram responsáveis pela minha formação acadêmica, e, principalmente aos professores Marcelo Pimentel da Silveira e Neide Maria Kjouranis Michellan pelas discussões e formação na área de Ensino de Química.

Aos professores Antonio Cláudio Herrera Braga, Roberto Rittner Neto e Anita Jocelyne Marsaioli responsáveis pela minha formação enquanto mestrando.

Aos técnicos Dona Rute, Ricardo (HPLC), Cláudia (UV), Paula, Soninha e Thiago (RMN) e Jose (CG-EM).

Aos colegas do laboratório Regina, Marinaldo, Ana Maria e Lu pela amizade e divertidas conversas.

À Simone, Marcela e Alessandra pela convivência e troca de experiências durante as disciplinas do mestrado.

Ao professor Paulo Imamura, pela orientação, dedicação e paciência indispensáveis à conclusão deste trabalho, e, principalmente por ser um ótimo modelo de pesquisador.

Ao IQ-UNICAMP pela concessão de recursos para viagens e facilidades concedidas para a realização deste trabalho.

Ao CNPq pela bolsa de mestrado.

1. Dados Pessoais

Nome: Adriano Lopes Romero

Data de Nascimento: 07/07/1983

Nacionalidade: Brasileiro

Filiação: José Antônio Lopes Romero e Maria de Lourdes Farias Romero

Endereço: Rua Jerônimo Pattaro, nº 251 - fundo, CEP: 13084-110, Campinas-SP

2. Formação acadêmica

2.1. Mestrado em Química

Instituição: Universidade Estadual de Campinas

Título da dissertação: Contribuição ao conhecimento químico do óleo-resina de copaíba: configuração absoluta de terpenos

Orientador: Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura

Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

2.2. Graduação em Licenciatura em Química

Instituição: Universidade Estadual de Maringá

Período: 2001-2004

3. Atividades extracurriculares e profissionais

3.1. Iniciação científica

3.1.1. **Projeto:** CIC – Tabela Periódica: Um laboratório dinâmico para o ensino de química, **Orientador:** Prof. Msc. Aloísio Sueo Tanaka, **período:** 03/2001 a 03/2003, bolsista da Pró-reitoria de extensão no período de 03/2003.

3.1.2. **Projeto:** Estudo químico da espécie vegetal *Sloanea garckeana* (Elaeocarpaceae), **Orientadora:** Profa. Dra. Cleuza Conceição da Silva, **período:** 03/2003 a 02/2005, bolsista do CNPq.

3.2. Participação em disciplinas

3.2.1. Monitor das disciplinas de química para o Ensino Médio do Colégio Marista de Maringá-PR no período de 03/2004 a 01/2005.

3.2.2. Estágio docente na disciplina QO-321 (turmas A e B) - 2º semestre de 2006, sob supervisão da profa. Dra. Raquel Marques Braga.

4. Artigos

- 4.1. ROMERO, A. L.; BONZANINI, R.; TANAKA, A. S.; SILVA, E. L.; BOROSKI, M. Reação relógio com produtos de uso diário. *Arquivos da Apadec*, 2003, 7, 53-53.
- 4.2. ROMERO, A. L.; BONZANINI, R.; VIANNA FILHO, E. A.; TANAKA, A. S. O tempo das reações químicas: A atuação dos catalisadores. *Arquivos da Apadec*, 2002, 6, 30-30.
- 4.3. ROMERO, A. L.; FERREIRA, H. V.; FANTE, A. C. S.; VIANNA FILHO, E. A.; TANAKA, A. S. CIC - Divertindo-se com os elementos químicos e a tabela periódica no ensino fundamental e médio. *Arquivos da Apadec*, 2002, 6, 37.

5. Trabalhos apresentados em eventos

- 5.1. ROMERO, A. L.; Imamura, P. M. The isolation and absolute configuration of a new dinorlabdane terpenoid from copaiba oil. In: The 3rd Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, 2006, São Pedro - SP. The 3rd Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, S2-074.
- 5.2. ROMERO, A. L.; Imamura, P. M. Caracterização de terpenos isolados do óleo-resina de copaiba. In: XIX Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 2006, Salvador. Anais do XIX Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil.
- 5.3. ROMERO, A. L.; Nakamura, C. V.; Dias Filho, B. P.; Carvalho, J. E.; Ferreira, H. D.; OLIVEIRA, C. M. A.; SILVA, C. C. Estudo químico e farmacológico da espécie vegetal *Sloanea garckeana* (Elaeocarpaceae). In: XIX Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 2006, Salvador. Anais do XIX Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil.
- 5.4. ROMERO, A. L.; Imamura, P. M. Estudo visando a síntese dos diterpenos marinhos *ent*-polyrharphina-D e *ent*-marginatona. In: 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2006, Águas de Lindóia. Anais da 29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.
- 5.5. ROMERO, A. L.; SILVA, E. L.; MICHELLAN, N. M. K. Teor de vitamina C em sucos de frutas: Uma proposta de atividade experimental. In: V Encontro Nacional de Pesquisa em Educação em Ciências, 2005, Bauru. Atas do 5º Encontro Nacional de Pesquisa em Educação em Ciências.

- 5.6. ROMERO, A. L.; SILVA, C. C. Estudo químico da espécie vegetal *Sloanea garckeana* (Elaeocarpaceae). In: XIII Encontro Anual de Iniciação Científica, 2004, Londrina - PR. Anais do XIII Encontro Anual de Iniciação Científica.
- 5.7. ROMERO, A. L.; BONZANINI, F.; BONZANINI, R.; DINIZ, S. P. S. S. Composição química e avaliação da atividade antifúngica de *Thymus vulgaris*. In: XIII Encontro Anual de Iniciação Científica, 2004, Londrina - PR. Anais do XIII Encontro Anual de Iniciação Científica.
- 5.8. ROMERO, A. L.; SCHIMITT, E.; FONTANA, A.; SILVA, C. C. Açúcares e esteróide glicosilado das folhas da espécie vegetal *Sloanea garckeana*. In: XI Encontro de Química da Região Sul, 2003, Pelotas. Anais do XI Encontro de Química da Região Sul.
- 5.9. ROMERO, A. L.; SILVA, C. C.; SCHIMITT, E.; OLIVEIRA, C. M. A. Triterpeno e esteróide glicosilado de *Sloanea guianensis* (Elaeocarpaceae). In: XI Encontro de Química da Região Sul, 2003, Pelotas. Livro de resumos do XI Encontro de Química da Região Sul.
- 5.10. ROMERO, A. L.; BONZANINI, F.; BONZANINI, R.; DINIZ, S. P. S. S. Bioatividade de óleos essenciais no controle do fungo *Sclerotinia spp.*. In: III EPCC - Encontro de Produção Científica do Cesumar, 2003, Maringá. Anais do III EPCC.
- 5.11. ROMERO, A. L.; BONZANINI, F.; BONZANINI, R.; DINIZ, S. P. S. S. Óleos essenciais como agentes de controle do crescimento do fungo *Myrothecium verrucaria*. In: III EPCC - Encontro de Produção Científica do Cesumar, 2003, Maringá. Anais do III EPCC.
- 5.12. ROMERO, A. L.; BONZANINI, R.; SILVA, E. L.; TANAKA, A. S. Análise dos Constituintes do óleo essencial da espécie *Croton zehntneri*. In: X Encontro de Química da Região Sul, 2002, Joinville. Livro de Resumos do X Encontro de Química da Região Sul, 342-342.

*Contribuição ao conhecimento químico do óleo-resina de copaíba:
configuração absoluta de terpenos*

O óleo-resina de copaíba comercial é um exudado do tronco de diversas espécies do gênero *Copaifera* (Caesalpinoideae, Leguminosae). Esse óleo é utilizado na medicina popular como cicatrizante, antiinflamatório, no tratamento de bronquites e doenças de pele, assim como na indústria cosmética como fixador para perfumes e como solvente para tintas e vernizes. Apesar de existir extensa literatura sobre o óleo de copaíba e alguns artigos recentes relatarem o isolamento de novos compostos, muitas das configurações absolutas permanecem indeterminadas. Diante desse fato este trabalho teve como objetivo, isolar os constituintes químicos do óleo de copaíba comercial para caracterização e efetuar a determinação das configurações absolutas dos mesmos.

O óleo-resina de copaíba foi submetido a uma extração ácido-base fornecendo duas frações: *Fração Neutra* (81,7%) e *Fração Ácida* (18,3%). O estudo da fração neutra permitiu o isolamento de onze sesquiterpenos, sendo dois deles relatados pela primeira vez neste material {(-)-7(11)-selinen-4-ol e (-)-torreyol}; três dinorlabdanos, sendo um inédito como produto natural; e o clerodano 7-acetoxibacchotricuneatina D. A configuração absoluta dos dinorlabdanos foram determinadas pela síntese a partir do ácido (-)-3-hidroxi-copálico e a estereoquímica do C-13 dos álcoois dinorlabdânicos foi estabelecida pela aplicação do método de Mosher modificado. Da fração ácida foram isolados três diterpenos ácidos (copálico, 3-acetoxi-copálico, 3-hidróxi-copálico). Além disso, após tratamento de uma amostra da fração ácida com diazometano e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, foram isolados oito diterpenos, sendo um destes inédito (3,19-diidróxi-copalato de metila) e dois terpenos raros (o guamaato de dimetila e o 4-hidroperóxido-18-norcopalato de metila).

Abstract

*Contribution for the chemical knowledge of the copaiba oleoresin:
absolute configuration of terpenes*

The commercial copaiba oleoresin is an exuded obtained from the trunk of many species of the *Copaifera* genus (Caesalpinoideae, Leguminosae). This oil is used in the popular medicine as cicatrizant, anti-inflammatory, in the treatment of bronchitis and for skin diseases, and also in the cosmetic industry as fixative of the perfumes and as solvent for inks and varnishes. Although there are an extensive report concerning the composition of copaiba oil in the literature and some recent papers report the isolation of new compounds, the absolute configuration of many of then remains unknown. Thus, this work had as objective to isolate the compounds of the commercial copaiba oleoresin in order to characterize and determine the absolute configurations. Thus, the copaiba oleoresin was submitted to acid-base extraction supplying two fractions: *Neutral Fraction* (81.7%) and *Acidic Fraction* (18.3%). The study of the neutral fraction allowed the isolation of eleven sesquiterpenes, where two of then were not yet reported previously in this material {(-)-7(11)-selinen-4-ol and (-)-torreyol}; one new dinorlabdane and two known dinorlabdane and the diterpene clerodane 7-acetoxibacchotricuneatine D. The absolute configuration of dinorlabdanes was established by synthesis starting from (-)-3-hydroxy-copalic acid and the stereochemistry of the C-13 carbon was determined using Mosher's modified method. From the acid fraction were isolated three diterpenic acids (copalic, 3-acetoxy-copalic, 3-hydroxy-copalic). Besides, after treatment of a sample of acidic fraction with diazomethane and purification through SiO₂ gel column chromatography, a new compound (methyl 3,19-dihydroxy-copalate) was isolated along with two rare diterpenes (dimethyl guamaate and methyl 4-hydroperoxy-18-norcopalate) and five known diterpenes.

Símbolos e Abreviaturas

δ : deslocamento químico

$v_{\max}$: estiramento máximo

Ac: acetila

CCD: cromatografia em camada delgada

CCDP: cromatografia em camada delgada preparativa

CG-EM: cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

COSY: *homonuclear COrrelation Spectroscopy*

DCC: dicicloexilcarbodiimida

DEPT: *distortionless enhancement by polarization transfer*

DMPA: N,N-dimetilaminopiridina

ee: excesso enantiomérico

EM: espectrometria de massas

eV: elétron volts

gCOSY: *gradient correlated spectroscopy*

HETCOR: *heteronuclear correlated spectroscopy*

HSQC: *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

HMBC: *Heteronuclear MultipleBond Coherence*

IV: infravermelho

J: constante de acoplamento escalar

M⁺: íon molecular

MHz: megahertz

m/z: razão entre a massa do fragmento e sua respectiva carga elétrica

nOe: *nuclear overhauser effect spectroscopy*

NOESY: *Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy*

P.F.: ponto de fusão

Pi: piridina

RMN de ¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1

RMN de ¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono-13

t.a.: temperatura ambiente

THF: tetraidrofurano

Sumário

Índice de figuras	xxv
Índice de tabelas	xxvii
Índice de espectros	xxix
 Capítulo 1 - Introdução.....	 3
1.1 Química de Produtos Naturais	3
1.2 Óleo-resina de copaíba	6
1.2.1 <i>Características do gênero Copaifera</i>	10
1.2.2 <i>Aspectos históricos do uso do óleo-resina de copaíba</i>	14
1.2.3 <i>Aplicações industriais do óleo-resina de copaíba</i>	16
1.2.4 <i>Estudos químicos</i>	18
1.2.5 <i>Avaliação de atividades biológicas</i>	26
1.2.6 <i>Antecedentes do Laboratório de Química de Produtos Naturais</i> <i>e Síntese Orgânica</i>	28
1.2.7 <i>Objetivos</i>	29
 Capítulo 2 - Resultados e Discussão	 35
2.1. Análise de óleo-resina de copaíba por CG-EM	35
2.2. Estudo químico do óleo-resina de copaíba comercial	37
2.2.1. Estudo da fração neutra	39
2.2.1.1 Discussão sobre determinação das estruturas	42
Composto (68): (-)- α -trans-bergamoteno	42
Composto (69): (-)- γ -muuroleno	44
Composto (10): (-)- β -trans-cariofileno	46
Composto (8): (-)- β -bisaboleno	49
Composto (15): (-)-óxido de cariofileno	52
Composto (70): 5,6-epoxi-1,8-humuladieno	55
Compostos 71 e 72: Diepóxidos de humuleno	56

Composto 73: 7(11)-selinen-4-ol ou eudesm-7(11)-en-4-ol	57
Compostos 74 e 75: torreyol (74) e α -cadinol (75)	60
Compostos 40 e 55: (+)-7-acetoxibacchotricuneatina D (40) e (-)-3-hidroxi-14,15-dinorlabd-8(17)-eno-13-ona (55)	63
Compostos 88 e 89: (-)-(3R,13R)-14,15-dinorlabd-8(17)-en-3 α ,13-diol (88) e (-)-(3R,13S)-14,15-dinorlabd-8(17)-en-3 α ,13-diol (89)	66
Composto 78 e 79: cariolano-1,9 α -diol (78) e cariolano-1,9 β -diol (79)	72
2.2.2 Estudo da fração ácida.....	73
2.2.2.1. Discussão sobre determinação das estruturas	76
Composto 41: ácido copálico	76
Composto 31a: hardwickato de metila	77
Composto 43: 3-acetoxi-copálico	79
Composto 52: ácido ent-agático.....	81
Composto 42: ácido 3-hidroxi-copálico	82
Composto 90: guamaato de dimetila.....	83
Composto 92: 4 β -hidroperoxi-18-nor-copalato de metila.....	86
Composto 94: 3,19-diidroxi-copalato de metila	88
2.3. Considerações sobre a biossíntese dos diterpenos relatados nos óleo-resina de copaíba.....	91
2.4. Considerações finais	99
Capítulo 3 - Parte experimental	103
3.1 Materiais e métodos.....	103
3.1.1 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono.....	103
3.1.2. Espectroscopia no infravermelho – FTIR.....	104
3.1.3. Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas: CG-EM	104
3.1.4. Ponto de fusão e Rotação óptica.....	104
3.1.5. Métodos cromatográficos	105
3.2. Procedimentos gerais e Reações orgânicas	106
3.2.1. Extração ácido-base do óleo-resina de copaíba	106
3.2.2. Síntese da (-)-3 β -hidroxi-14,15-dinorlabd-8(17)-en-13-ona (55)	106
3.2.4. Redução da mistura dos compostos 40 e 55.....	108
3.2.5. Síntese dos álcoois (-)-3 β -hidroxi-15,16-dinorlabd-8(17)-em-13R-ol (88) e (-)-3 β -hidroxi-15,16-dinorlabd-8(17)-em-13S-ol (89).....	109

3.2.6. Obtenção do éster mandelato 88a.....	111
3.2.7. Obtenção do éster mandelato 89a.....	112
3.3 Constantes físicas e dados espectroscópicos dos terpenóides isolados do óleo-resina de copaíba	113
Anexos: Espectros e Cromatogramas	129

Índice de tabelas

Tabela 1: Relação das espécies e distribuição das copaíbas endêmicas do Brasil.....	10
Tabela 2: Diterpenos encontrados nos óleos de copaíba	21
Tabela 3: Principais terpenóides identificados no óleo-resina de copaíba comercial.....	38
Tabela 4: Atribuição dos deslocamentos químicos de ^{13}C dos confômeros $\beta\alpha$ e $\beta\beta$ do β - <i>trans</i> -cariofileno (10) por comparação com dados da literatura.....	48
Tabela 5: Valores de rotação óptica reportados na literatura para os enantiômeros do β -bisaboleno (8).....	49
Tabela 6: Dados de RMN de ^1H (CDCl_3 , 60 MHz) dos <i>cis</i> e <i>trans</i> óxidos-cariofileno	53
Tabela 7: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos 88 e 89 com dados da literatura para o dinorditerpeno 56	67
Tabela 8: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos cariolanodióis 78 e 79 com o cariolano-1 β -ol (85).....	72
Tabela 9: Comparação dos valores de rotação óptica de alguns derivados preparados por Mahajan & Ferreira (1971) com dados reportados na literatura	82
Tabela 10: Comparação entre os deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C do agatato de dimetila (52a) e do guamaato de dimetila (90)	85
Tabela 11: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C do 4 β -hidroperoxi-18-nor-copalato de metila (92) com os dados da literatura para o 4 β -hidroxi-18-nor-copalato de metila (93).....	87
Tabela 12: Comparação dos dados de rotação óptica dos compostos isolados neste trabalho com reportados na literatura	97

Índice de figuras

Figura 1: Exemplos de produtos naturais de grande aplicação na indústria farmacêutica.....	3
Figura 2: Diferentes fontes de agentes terapêuticos	4
Figura 3: Extração do óleo-resina de copaíba: Trado tradicional (a); Coleta do óleo-resina de copaíba (b) e Cano PVC (c).....	7
Figura 4: Diferentes cores e tonalidades do óleo-resina de copaíba	9
Figura 5: Regiões onde o gênero <i>Copaifera</i> é encontrado	11
Figura 6: (a) “ <i>Lucretia</i> ” (óleo em madeira) por Jacopo Negretti, 1520/1530. GC-EM de duas amostras de uma camada de verniz retirada do lado superior-direito da pintura (b) e camada de verniz do fundo marrom escuro próximo à face de <i>Lucretia</i> (c), respectivamente. L - componentes do óleo de linhaça, C - componentes do óleo-resina de copaíba, W - componentes da cera de abelha, M - componentes do <i>mastic</i>	16
Figura 7: Principais sesquiterpenos relatados no óleo-resina de copaíba	20
Figura 8: Estruturas dos clerodanos e labdanos relatados nos óleo-resina de copaíba	23
Figura 9: Produtos naturais sintetizados a partir do ácido copálico (41).....	28
Figura 10: Cromatograma do óleo-resina de <i>Copaifera multijuga</i>	35
Figura 11: Amostras de óleo-resina de copaíba dispostas por tonalidade.....	36
Figura 12: Cromatograma do óleo-resina de copaíba estudado.....	37
Figura 13: Dados de RMN dos isômeros <i>cis</i> (68a) e <i>trans</i> (68b) do α -bergamoteno.....	43
Figura 14: Atribuição dos deslocamentos químicos de ^{13}C para o γ -muuroleno (69).....	45
Figura 15: Cromatograma do β - <i>trans</i> -cariofileno (10).....	46
Figura 16: Dados da análise conformacional do β - <i>trans</i> -cariofileno (10).....	47
Figura 17: Região de prótons olefínicos do β - <i>trans</i> -cariofileno: a) dados da literatura (300 MHz, CDCl_3); b) dados do composto 10 (300 MHz, CDCl_3).....	47
Figura 18: Atribuições dos dados de RMN de ^{13}C para o β -bisaboleno (8)	51
Figura 19: Análise por CG do óxido de cariofileno (15)	52
Figura 20: Produtos de oxidação dos sesquiterpenos β -cariofileno (15) e isocariofileno (81) ⁹⁷	53
Figura 21: Cromatograma da mistura dos diepóxidos de humuleno 71 e 72	57
Figura 22: Cromatograma da mistura dos álcoois (-)-torreyol (74) e α -cadinol (75)	60

Figura 23: Região de hidrogênios olefínicos dos álcoois torreyol (74) e α -cadinol (75).....	61
Figura 24: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura dos compostos 40 e 55	63
Figura 25: Modelo proposto por Trost para determinar a configuração absoluta de álcoois secundários utilizando RMN de ^1H	70
Figura 26: Cromatograma da fração ácida esterificada.....	73
Figura 27: Configuração relativa do composto 94 estudada por NOESY	90
Figura 28: Formação de intermediários na biossíntese de diterpenos	92
Figura 29: Terpenoides isolados de <i>Araucaria bidwilli</i>	94
Figura 30: Proposta de biogênese dos diterpenóides isolados do óleo-resina de copaíba.....	98

Índice de espectros

Óleo-resina de copaíba

Cromatograma do óleo-resina de <i>Copaifera multijuga</i>	131
Cromatograma do óleo-resina de copaíba ORC-1	132
Cromatograma do óleo-resina de copaíba ORC-2	133
Cromatograma do óleo-resina de copaíba ORC-3	134
Cromatograma do óleo-resina de copaíba ORC-4	135
Cromatograma do óleo-resina de copaíba ORC-5	136
Cromatograma do óleo-resina de copaíba ORC-6	137
Cromatograma do óleo-resina de copaíba ORC-7	138

Espectros de massas de baixa resolução	139
---	-----

α -trans-bergamoteno (68)

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	143
Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	144
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	144

δ -muuroleno (69)

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	145
Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	145
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	146

β -bisaboleno (8)

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	146
Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	147
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	147

β -cariofileno (10)

Espectro de IV (filme)	148
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	148
Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	149
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	149

óxido de cariofileno (15)

Espectro de IV (filme)	150
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	150
Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	151
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	151

Óxido de humuleno (70)

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	152
Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	152
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	153
Mapa de contornos de RMN 2D de correlações ^1H , ^1H gCOSY (500 MHz, CDCl_3)	154

Diepóxidos de humuleno (71) e (72)

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	155
Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	155
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	156

Eudesm-7(11)-em-4-ol (73)

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	156
Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	157
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	157

Torreyol e cadinol

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	158
Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	158

Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl ₃)	159
--	-----

***Ent*-3 β -acetoxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (55a)**

Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃)	159
Espectro de RMN de ¹³ C (125,7 MHz, CDCl ₃)	160
Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl ₃)	160
Mapa de contornos de RMN 2D de correlações ¹ H, ¹ H gCOSY (500 MHz, CDCl ₃)	161
Mapa de contornos de RMN 2D (CDCl ₃ , TMS) de correlações ¹ H (500 MHz), ¹³ C (125,7 MHz) ¹ J HSQC	162
Mapa de contornos de RMN 2D (CDCl ₃ , TMS) de correlações ¹ H (500 MHz), ¹³ C (125,7 MHz) ⁿ J HMBC	163

***Ent*-3 β -hidroxi-14,15-dinorlabdan-13-ona (55)**

Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃)	164
Espectro de RMN de ¹³ C (125,7 MHz, CDCl ₃)	164
Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl ₃)	165
Mapa de contornos de RMN 2D (CDCl ₃ , TMS) de correlações ¹ H (500 MHz), ¹³ C (125,7 MHz) ¹ J HSQC	166
Mapa de contornos de RMN 2D (CDCl ₃ , TMS) de correlações ¹ H (500 MHz), ¹³ C (125,7 MHz) ⁿ J HMBC	167

***Ent*-bacchotricuneatina D (87)**

Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃)	168
Espectro de RMN de ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃)	168
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl ₃)	169

Álcool dinorlabdânico (88)

Espectro de IV (filme)	169
Espectro de massas de alta resolução	170
Espectro de RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃)	170
Espectro de RMN de ¹³ C (125,75 MHz, CDCl ₃)	171

Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	171
Mapa de contornos de RMN 2D (CDCl_3 , TMS) de correlações ^1H (500 MHz), ^{13}C (125,7 MHz) ^1J HSQC	172

Álcool dinorlabdânico (88)

Espectro de IV (filme)	173
Espectro de massas de alta resolução	173
Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)	174
Espectro de RMN de ^{13}C (125,75 MHz, CDCl_3)	174
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	175
Mapa de contornos de RMN 2D (CDCl_3 , TMS) de correlações ^1H (500 MHz), ^{13}C (125,7 MHz) ^1J HSQC	176

Mandelato 88a

Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)	177
Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3)	177
Espectro de DEPT 90 e 135 (62,5 MHz, CDCl_3)	178

Mandelato 88b

Espectro de RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3)	178
Espectro de RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3)	179
Espectro de DEPT 90 e 135 (62,5 MHz, CDCl_3)	179

Acetal 85

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	180
Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	180
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	181

β -cariofilenol (85)

Espectro de IV (filme)	181
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	182

Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	182
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	183

Cariofilenodiol 78

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	183
Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	184
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	184

Cariofilenodiol 79

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	185
Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	185
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	186

Ácido copálico (41)

Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3)	186
Espectro de RMN de ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3)	187
Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl_3)	187

Hardwickato de metila (33a)

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	188
Espectro de RMN de ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3)	188
Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl_3)	189

7-acetoxi-hardwickato de metila (39a)

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	189
Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	190
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3)	190

Ácido 3-acetoxi-copálico (43)

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)	191
Espectro de RMN de ^{13}C (125,75 MHz, CDCl_3)	191

Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl ₃)	192
---	-----

3-acetoxi-copalato de metila (43a)

Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃)	192
---	-----

Ent-ácido agático (52)

Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃)	193
Espectro de RMN de ¹³ C (125,7 MHz, CDCl ₃)	193
Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl ₃)	194

Guamaato de metila (90)

Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃)	194
Espectro de RMN de ¹³ C (75,5 MHz, CDCl ₃)	195
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl ₃)	195

4-hidroperóxido-copalato de metila (92)

Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃)	196
Espectro de RMN de ¹³ C (125,7 MHz, CDCl ₃)	196
Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl ₃)	197
Mapa de contornos de RMN 2D (CDCl ₃ , TMS) de correlações ¹ H (500 MHz), ¹³ C (125,7 MHz) ¹ J HSQC	198
Mapa de contornos de RMN 2D de correlações ¹ H, ¹ H gCOSY (500 MHz, CDCl ₃)	199

3-hidroxi-copalato de metila (42)

Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃)	200
Espectro de RMN de ¹³ C (125,7 MHz, CDCl ₃)	200
Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl ₃)	201

3,19-diidroxi-copalato de metila (94)

Espectro de massas de alta resolução	201
Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃)	202

Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)	202
Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3).....	203
Experimento de diferença de Noe (δ 4,19, 500 MHz, CDCl_3)	203
Experimento de diferença de Noe (δ 3,32, 500 MHz, CDCl_3)	204

Introdução



Os comedores de batata

Pintura feita por Vicent van Gogh em abril de 1885, período em que residiu em Nuenen, Netherland. *Dados do quadro:* Óleo sobre tela, com dimensões de 82 por 14 cm, localizado no Museu van Gogh em Amsterdã-Holanda.

Capítulo 1 - Introdução

1.1 Química de Produtos Naturais

Desde os tempos remotos a humanidade utiliza plantas com finalidade terapêutica. Enquanto buscava alimentação, o homem foi descobrindo as propriedades tóxicas e curativas das plantas. Esse conhecimento etnofarmacológico acumulado ao longo de nossa evolução culminou com o desenvolvimento de fármacos de grande importância na terapêutica atual, tais como o ácido salicílico (**1**), a atropina (**2**), a pilocarpina (**3**), a quinina (**4**), a artemisina (**5**), o taxol (**6**) e a morfina (**7**) (**Figura 1**).^{1,2,3}

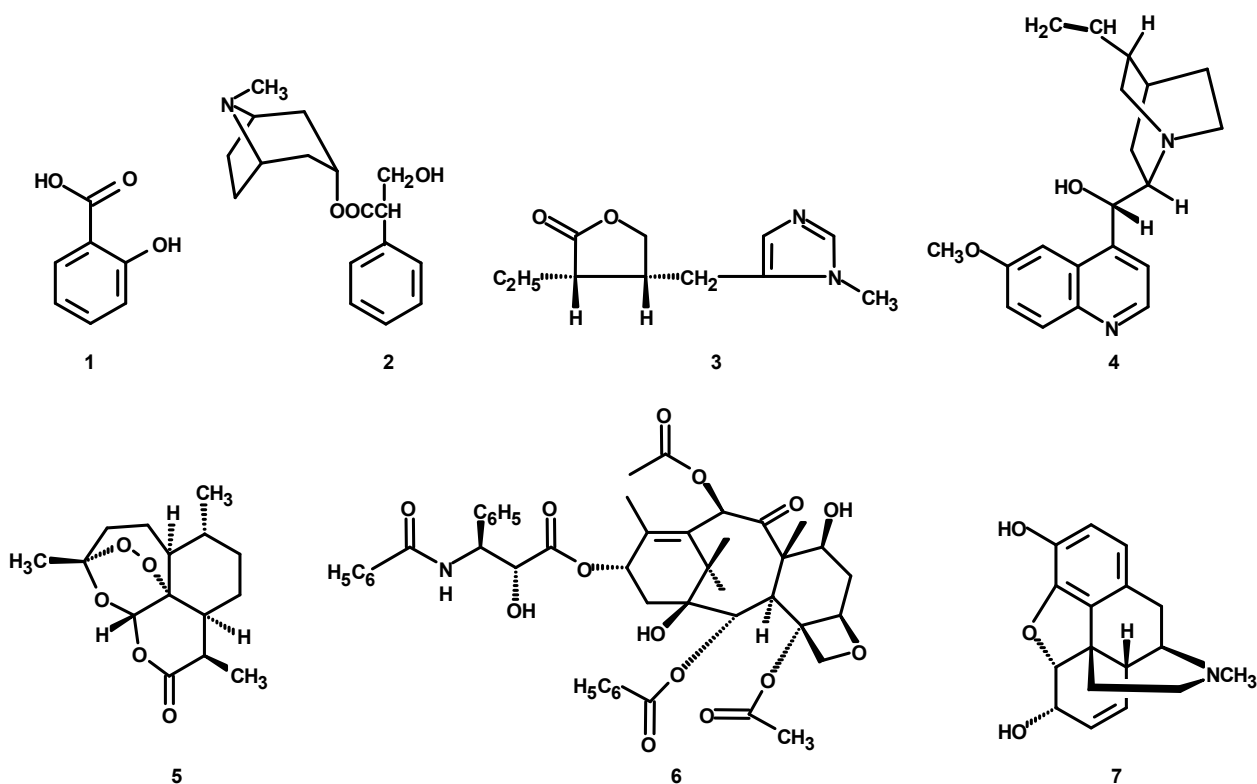


Figura 1: Exemplos de produtos naturais de grande aplicação na indústria farmacêutica

¹ Alves, H. M., *Cadernos temáticos da Química Nova na Escola*, **2001**, 3, 10-15.

² Barreiro, E. J., *Cadernos temáticos da Química Nova na Escola*, **2001**, 3, 4-9.

As plantas representaram, durante séculos, a única fonte de agentes terapêuticos para o homem. No início do século XIX, com o desenvolvimento da química farmacêutica, as plantas passaram a representar a primeira fonte de substâncias para o desenvolvimento de medicamentos.⁴ Atualmente, apesar do grande desenvolvimento da síntese orgânica e de novos processos biotecnológicos, 25% dos medicamentos prescritos nos países industrializados são originários de plantas e 120 compostos de origem natural, obtidos a partir de cerca de 90 espécies de plantas, são utilizados na terapia moderna. De fato, os produtos naturais estão envolvidos no desenvolvimento de 44% de todas as novas drogas (**Figura 2**).

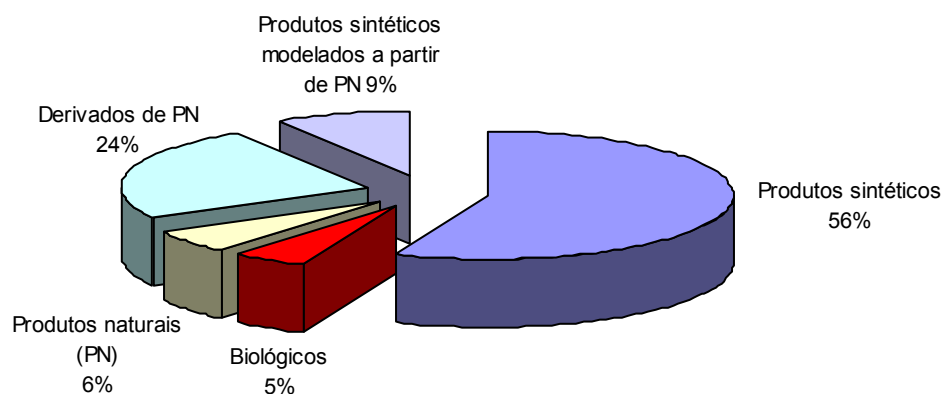


Figura 2: Diferentes fontes de agentes terapêuticos

Os vegetais respondem a estímulos ambientais bastante variáveis, de natureza física, química ou biológica. Fatores tais como a fertilidade e tipo do solo, umidade, radiação solar, vento, temperatura e poluição atmosférica, dentre outros, podem influenciar e alterar a composição química dos vegetais (metabólitos secundários). Os metabólitos secundários despertam grande interesse, não só pelas atividades biológicas produzidas pelas plantas em resposta aos estímulos do meio ambiente, mas pelas atividades farmacológicas apresentadas por grande parte desses compostos^{1,2}.

O potencial químico dos vegetais estimula o interesse de indústrias alimentícias, devido ao uso de produtos naturais para dar cor e sabor aos alimentos; de cosméticos

³ Simões, C. M. O, e colaboradores. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Ed. Da UFSC, **1999**.

⁴ Hostettmann, K., Queiroz, E. F., Vieira, P. C., *Princípios ativos de plantas superiores*. EduFscar, **2003**.

pela utilização de essências naturais na fabricação de perfumes; farmacêutica, como fonte de fármacos e ainda, na indústria agroquímica, pelo uso cada vez mais freqüente de herbicidas, fungicidas e inseticidas naturais.

Assim, a investigação fitoquímica é de grande importância, pois o isolamento de princípios ativos e a modificação química destes pode resultar em descobertas de novos compostos com aplicação terapêutica. Outro aspecto a ser considerado é o fato que o estudo fitoquímico pode contribuir na classificação das plantas em função dos seus constituintes químicos fornecerem subsídios para estudos de quimiotaxonomia^{1,2,3}.

O Brasil, com uma área territorial extensa de 8,5 milhões de quilômetros quadrados e vários biomas (Mata Atlântica, Cerrado, Pantanal, Amazônia e Caatinga), apresenta uma grande diversidade de solos e climas que favorece a riqueza e variedade de tipos de vegetação e espécies de flora distribuídas nos diversos ecossistemas brasileiros. Mundialmente, existem aproximadamente 250.000 espécies de plantas vasculares e briófitas. No Brasil se estima uma existência de cerca de 60.000 espécies de um total de mais de 155.000 reconhecidas entre as angiospermas tropicais⁵.

O uso de plantas medicinais é uma prática comum no país, a qual tem sido transmitida de geração em geração e é realizada por meio do extrativismo. Tem sua origem na cultura dos diversos grupos indígenas que habitavam o país, misturada, ainda, com as tradições de uso dos europeus e africanos que chegaram posteriormente e constitui a atual farmacopéia local, despertando grandes interesses nacionais e internacionais pelo potencial terapêutico e econômico que representa. Um exemplo de planta medicinal muito difundida no Brasil é a *Copaifera* L. cujo óleo, conhecido popularmente como óleo de copaíba, pode ser encontrado à venda em quase todas as feiras livres, mercados populares, ervanários e farmácias de produtos naturais de todo o país⁶.

⁵ Silva, S. R., Buítrón, X., Oliveira, L. H., Martins, M. V. M., Plantas medicinais do Brasil: Aspectos gerais sobre legislação e comércio, disponível no endereço eletrônico: www.traffic.org/content/439.pdf, acessado em 08/01/2007.

⁶ Maciel, M. A. M., Pinto, A. C., Veiga Jr., V. F., Grynberg, N. F., Echevarria, A., *Quím. Nova*, **2002**, 25, 429-438.

1.2 Óleo-resina de copaíba

...Aí da esposa!... Sentiu já o golpe no coração e como a copaíba ferida no âmago, destila as lágrimas em fio.

José de Alencar, *Iracema*, 1865.

O óleo-resina de copaíba, tal como está subentendido na citação acima, é obtido de diversas espécies de árvores do gênero *Copaifera* (Caesalpiniaceae, Leguminosae), onde é extraído, geralmente, por meio de incisões ou perfurações no caule^{7,8,9,10}. A extração do óleo se dá basicamente de três formas¹¹:

Extração tradicional - É a extração realizada através de uma abertura do tronco da árvore realizada com machado, que praticamente inutiliza a planta e desperdiça grandes quantidades de óleo. A descrição de Le Conte (1927)¹² sobre esse processo resume tudo: para extração emprega-se um processo grosseiro, que consiste em abrir a árvore com o machado até o seu âmago, e a árvore quando não morre, nunca mais fornece outra colheita.

Extração total - É a obtenção do óleo a partir das grandes derrubadas, onde as árvores são abatidas e abertas para extração total de seu óleo, a madeira é vendida ou simplesmente queimada para dar lugar aos roçados.

Extração racional - É a realizada com a utilização de um trado, com o qual se faz um pequeno orifício no tronco da árvore, buscando atingir o seu veio, vedando em seguida o canal de extração. Para obtenção do óleo, é inserido ao orifício no tronco um cano com uma mangueira que conduz o óleo a um recipiente. Após a produção, o pedaço de cano é vedado com uma rosca e permanece no tronco para facilitar futuras extrações (**Figura 3**).

⁷ Phillips, J., *Medical Botany*, V. 3, 373-375, **1793**.

⁸ Duncan, A., *The Edinburgh New Dispensatory*, 3ª edição, 251-252, **1806**.

⁹ Pereira, J., *The elements of materia medica and therapeutics*, V. II – parte II, 364-375, **1857**.

¹⁰ [a] Lorenzi, H., *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas*, Instituto Plantarum, **2002**. [b] Cordeiro, A. D., Czank Junior, L., Rodrigues, L. S., Fraga, A. C., Castro Neto, P., Cardoso, M. G., I Congresso brasileiro de plantas oleaginosas, óleos, gorduras e biodiesel, **2002**.

¹¹ Leite, A. C. P., Neoextrativismo e desenvolvimento no Estado do Acre: o caso do manejo comunitário do óleo de copaíba na reserva extrativista Chico Mendes, Dissertação de Mestrado, UFSC, **2004**.

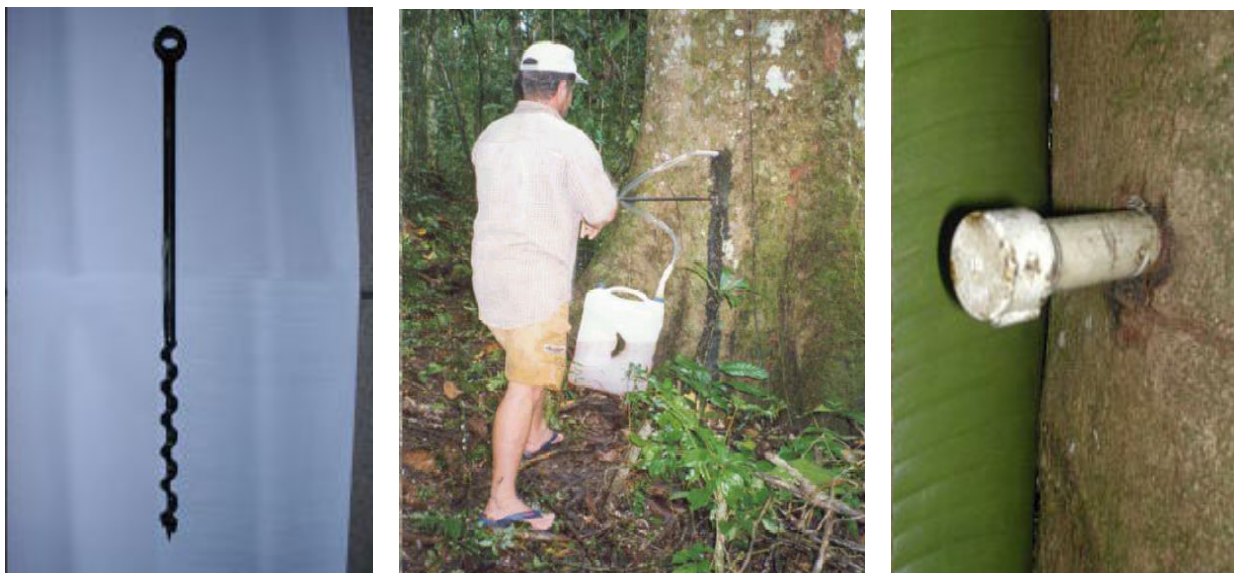


Figura 3: Extração do óleo-resina de copaíba¹³: Trado tradicional (a); Coleta do óleo-resina de copaíba (b) e Cano PVC (c).

Avaliações realizadas no início do século passado indicam diferenças na produção entre as diversas espécies de copaíba, sendo a *C. reticulata* a espécie considerada de maior potencial produtivo, em comparação com *C. martii* Hayne.¹⁴ Atualmente, considera-se que a produção média varia de 0,3 a 3 L/árvore, podendo ser esperado ocasionalmente indivíduos com produção da ordem de 30 L/árvore para uma coleta, sem haver informações, entretanto, do tempo para que novas coletas possam ser refeitas em uma mesma árvore.¹⁵ Vinte espécies de copaíba da América do Sul são conhecidas fontes de óleo-resina comercializadas, no Brasil as espécies majoritárias são: *C. reticulata* Ducke (80%), *C. guianensis* Desf. (10%), *C. multijuga* Hayne (5%) e *C. officinalis* L. (5%)¹⁶.

Segundo Alencar (1982)¹⁷, a produção média, durante as cinco extrações, variou de 235 mL na primeira extração a 34 mL na quinta extração. Uma das árvores chegou a apresentar 3.500 mL na segunda extração, após ter produzido apenas 400 mL na

¹² Le Conte, P., *Apontamentos sobre as sementes oleaginosas*; Museu comercial do Pará, 3ª edição, 1927.

¹³ Oliveira, E. C. P.; Lameira, O. A.; Zoghbi, M. G. B., *Rev. Bras. Pl. Med.*, 2006, 8, 14-23.

¹⁴ Corrêa, M. P., *Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas*, volume II, 1984, 370-375.

¹⁵ Rigamonte-Azevedo, O. C., Wadt, P. G. S., Wadt, L. H. O., *Rev. Árvore*, 2006, 30, 583-591.

¹⁶ Plowden, C., *Economic Botany*, 2004, 58, 729-739.

¹⁷ Alencar, J. C., *Acta Amazônica*, 1982, 12, 75-89.

primeira exploração. Gottlieb (1945)¹⁸ relata que a extração pode render 30 litros, e de 4 a 50 litros com a utilização de uma bomba para sucção do óleo. Nas experiências de campo realizadas pelo Projeto Copaíba, foi registrada uma produção média de 2 a 3 litros por árvore, ocorreram alguns casos de árvores produziram na primeira extração mais de 50 litros de óleo, em seguida vedadas para um ciclo a cada três anos. De cada quatro árvores perfuradas, apenas uma era produtiva. Foram encontradas árvores que não produziram óleo no primeiro ano de extração, mas que o produziram no ano posterior.¹¹

A época mais indicada para extração de óleo é a das chuvas, principalmente devido à maior quantidade de água e maior fluidez do óleo. As extrações realizadas no período seco apresentam a produção de um óleo bem mais denso. Se uma mesma árvore for explorada em períodos diferentes, poderá produzir óleos de qualidade diferente, inclusive de cor, densidade e componentes químicos.²⁰

As variações da produção do óleo podem ser devidas a diversos fatores como solo, água, época do ano, espécies, herança genética. Uma das principais vantagens da produção do óleo de copaíba com comunidades é que exige pouca mão-de-obra, não competindo com outras atividades do calendário agrícola.¹¹

A disseminação da indústria de produtos naturais em todo mundo e no Brasil, nos últimos anos, levou à comercialização extensiva do óleo-resina de copaíba pelos laboratórios farmacêuticos. Das pequenas cidades do interior da Amazônia, esses óleos são transportados para as cidades de Manaus e Belém, de onde são exportados para a Europa e América do Norte ou enviados para a região sudeste para serem vendidos pelas farmácias que comercializam produtos naturais. Os óleos podem ser encontrados nas farmácias de todo o país em diversas apresentações, sendo as mais comuns cápsulas ou pequenos frascos de 30 mL.^{19,20}

O óleo de copaíba comercializado sem controle sofre constantes adulterações, as mais comuns são com óleos graxos e o álcool etílico.¹⁹ É possível encontrar, ainda, adição de água ou gordura animal, ou impurezas como cascas, cinzas e terra, que afetam a aparência e conteúdo do produto, ou ainda alterações causadas pela armazenagem errada em recipientes plásticos ou exposição à luz solar. O óleo de

¹⁸ Gottlieb, O. R., *Rev. Quím. Ind.*, **1945**, 14, 20-21.

copaíba apresenta uma grande variação de tonalidade, viscosidade e intensidade de cor tal como pode ser observado na **Figura 4**. Para a espécie *C. langsdorfii* o óleo de copaíba apresenta-se vermelho, semelhante ao sangue de dragão (*Croton sp.*), recebendo a denominação popular de copaíba vermelha.²⁰



Figura 4: Diferentes cores e tonalidades do óleo-resina de copaíba

Essa variação de cores e tonalidades é desconhecida por parte do mercado consumidor, principalmente do consumidor doméstico e de algumas empresas atacadistas que adquirem o produto sem exigências de origem e qualidade. As empresas atacadistas de maior porte exigem laudos de análise química e de cor. A coloração é um atributo importante, pois os óleos incolores têm maior procura e melhores preços. Devido às adulterações, muitas empresas exigem amostras prévias para definir os preços^{11,20}.

¹⁹ Vasconcelos, A. F. F.; Godinho, O. E. S., *Quím. Nova*, **2002**, 25, 1057-1060.

1.2.1 Características do gênero *Copaifera*

O gênero *Copaifera* abrange 72 espécies²⁰, sendo dezessete^{21,22} endêmicas do Brasil (**Tabela 1**). Esse gênero é nativo da região tropical da América Latina e também da África Ocidental. Na América Latina são encontradas espécies na região que se estende do México ao norte da Argentina.

Tabela 1: Relação das espécies e distribuição das copaíbas endêmicas do Brasil²¹

Espécie	Local onde é encontrada
<i>C. malmei</i> Harms	MT
<i>C. glycyarpa</i> Ducke	AM, PA
<i>C. brasiliensis</i> Dwyer	MT
<i>C. martii</i> Hayne	PA, MA, PI, GO, MT
<i>C. lutzburgii</i> Harms	PI, PE, BA
<i>C. coriacea</i> Mart	PI, MA, BA
<i>C. marginata</i> Benth.	Chapada das mangabeiras, GO
<i>C. elliptica</i> Mart.	MT
<i>C. oblongifolia</i> Mart.	MA, GO, MG
<i>C. trapezifolia</i> Hayne	região sudeste, sul, MS
<i>C. multijuga</i> Hayne	PA, AM
<i>C. lucens</i> Dwyer	RJ
<i>C. majorina</i> Dwyer	BA
<i>C. duckei</i> Dwyer	BA, CE, PA, MA
<i>C. confertifolia</i> Benth.	PI
<i>C. rondonii</i> Hoehne	Urupá-RO, serra da Pacca-Nova, Rio Cautário, MT
<i>C. cearensis</i> Huber ex Ducke ²²	CE

²⁰ Veiga Jr, V. F., Pinto, A. C., *Quim. Nova*, **2002**, 25, 273-286.

²¹ Dwyer, J. D., *Brittonia*, **1951**, 7, 143-172.

²² Ducke, A., *An. Acad. Bras. Cien.*, **1967**, 39, 327-329.

Apesar de não ser uma espécie endêmica do Brasil, a *C. langsdorfii* Desf. é particularmente importante por estar distribuída por todo o território (da Amazônia a Santa Catarina, no nordeste e centro-oeste) e por possuir quatro diferentes variedades: *C. langsdorfii* var. *grandifolia*, *grandiflora*, *laxa* e *glabra*.²⁰

Popularmente conhecidas como copaiberas ou pau d'óleo, essas árvores são encontradas facilmente nas regiões amazônica e centro-oeste do Brasil^{20,23,24}. Na África Ocidental são descritas 19 espécies na região que inclui Congo, Camarões, Guiné e Angola (**Figura 5**). Destas, as espécies *C. convertifolia*, *C. demeusii* (Copal do Congo), *C. coleosperma* (Copal da Rodésia), *C. conjugata*, *C. hymenaefolia*, *C. chodatiana* e *C. fissicuspis*, descritas como pertencentes ao gênero *Copaifera*, têm sinonímia nos gêneros *Guibourtia*, *Gorakia* (*Gorakia conjugata*) e *Cynometra* (*C. fissicuspis*). Nesta região são comuns as citações de âmbar (óleo-resinas fossilizadas)²⁵ provenientes de espécies do gênero *Copaifera*.



Figura 5: Regiões onde o gênero *Copaifera* é encontrado

²³ [a] Veiga Jr., V. F., Zunino, L., Calixto, J. B., Patitucci, M. L., Pinto, A. C., *Phytoter. Res.*, **2001**, 15, 476-480. [b] Pinto, A. C., Veiga Jr., V. F., O olhar dos primeiros cronistas da história do Brasil sobre a copaíba. Disponível no endereço eletrônico <http://www.sbg.org.br/PN-NET/causo6.htm>, acessado em 23/08/2005.

²⁴ Stashenko, E., Wiame, H., Dassy, S., Martinez, J. R., Shibamoto, T., *J. High Resol. Chrom.*, **1995**, 18, 54-58.

²⁵ Sutton, D. A., *J. Chem. Soc.*, **1948**, 676-682.

Segundo Dwyer (1951)²¹, pode-se caracterizar o gênero *Copaífera* como árvores com casca aromática; folhas compostas com 1-12 pares de folíolos; inflorescências paniculadas com flores pequenas, numerosas e sésseis, dispostas em espigas; sépalas quatro; estames geralmente dez, ovários estipitados; dois óvulos; fruto com duas válvulas, geralmente lisas, com endocarpo subfibroso; sementes solitárias, brilhosas e cobertas com arilo colorido. As copaibeiras são árvores de crescimento lento, alcançam de 25 a 40 metros de altura, podendo viver até 400 anos. O tronco é áspero, de coloração escura, medindo de 0,4 a 4 metros de diâmetro. As folhas são alternadas, pecioladas e penuladas. Os frutos contêm uma semente ovóide envolvida por um arilo abundante e colorido.^{13,20,26}

Na **Figura 6** é apresentado uma prancha publicada na obra *Flora Braziliensis*²⁷ onde é indicado caracteres das folhas, sementes e inflorescência das *Copaífera langsdorffi* e *Copaífera martii*.

²⁶ Corrêa, M. P., *Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas*, volume II, **1984**, 370-375.

²⁷ A obra *Flora Braziliensis* foi produzida entre 1840 e 1906 e contém o tratamento taxonômico de onze espécies de copaibeiras, sendo oito delas endêmicas do Brasil. A obra digitalizada encontra-se disponível no endereço eletrônico: <http://florabraziliensis.cria.org.br>.



Figura 6: Caracteres das espécies *C. langsdorffii* e *C. martii*

1.2.2 Aspectos históricos do uso do óleo-resina de copaíba

A origem do nome copaíba parece vir do tupi cupa-yba, a árvore de depósito, ou que tem jazida, em alusão clara ao óleo que guarda em seu interior. Chamado de copaíva ou copahu pelos indígenas (do tupi: Kupa'iwa e Kupa'ü, respectivamente), e cupay, na Argentina e no Paraguai (guarani), o óleo de copaíba e suas propriedades medicinais eram bastante difundidos entre os índios latino-americanos à época que aqui chegaram os primeiros exploradores europeus no século XVI.^{20,23}

Não há dúvida de que os aborígenes foram os primeiros descobridores de certas propriedades benéficas do óleo de copaíba, onde utilizavam como cicatrizante de feridas e úlceras, assim como antitetânico, especialmente sobre o umbigo dos recém nascidos.²⁶ Este conhecimento, tudo indica, veio da observação do comportamento de certos animais que, quando feridos, esfregavam-se nos troncos das copaiberas para cicatrizar suas feridas, como relatou o holandês Gaspar Barléu.²⁰

“Vêem-se estas plantas esfoladas pelo atrito dos animais, que, procuram instintivamente este remédio da natureza...”

As propriedades do óleo tão apreciado pelos índios fizeram com que a copaíba fosse uma das primeiras espécies a serem descritas pelos cronistas portugueses. Este fato pode ser observado no trecho a seguir:²⁰

*“... o balsamo é celebrado com razão por seu excelente odor, e muito maior efeito para curar feridas, e outros diversos remédios para enfermidade, que nele se experimentam...
... nos tempos antigos os índios apreciavam em muito o bálsamo, com ele os índios curavam suas feridas e que delas aprenderão os espanhóis...”*

O óleo-resina de copaíba, desde o início da colonização do Brasil, continua sendo amplamente utilizado na medicina popular como cicatrizante, antiinflamatório

das vias urinárias^{28,29,30}, em infecções pulmonares (tosses, bronquites, gripes e resfriados)³¹, anti-séptico, antitumoral³², e como agente para tratar doenças de pele¹⁷, nas úlceras³³. Dos Índios, veio o costume sertanejo de aplicá-lo no corte do umbigo dos recém-nascidos, para evitar as afecções tetânicas, conhecidas popularmente por *mal de 7 dias*.^{33,34}

Devido à popularidade do óleo-resina de copaíba na Europa juntamente com sua fácil importação da América do Sul e seu efeito de inibir a secagem da tinta a óleo levou vários pintores conhecidos a utilizar este material. Um dos pintores adeptos ao uso do óleo-resina de copaíba foi Vicent van Gogh que utilizou este material durante o período de 1884-85 (período Nuenem). Esse óleo também foi utilizado a partir de 1863 por Max von Pettenkofer na restauração de pinturas, denominado de processo Pettenkofer e panteteado em 1867.^{35,36}

Trabalhos recentes comprovaram o uso de óleo-resina de copaíba em pinturas desta época pela identificação via CG-EM de ácidos diterpênicos característicos deste material. Como exemplo podemos citar a restauração* do painel “*Lucretia*” pintado por Jacopo Negretti, 1520/1530, onde a composição da camada de verniz foi examinada por CG-EM³⁶. Duas amostras provenientes do lado superior-direito da pintura e da camada de verniz do fundo marrom escuro próximo à face de *Lucretia* foram analisadas por CG-EM e apresentaram o mesmo perfil cromatográfico (**Figura 7**). O composto majoritário nessas amostras foi o éster metílico do ácido caur-16-en-19-óico seguido de uma série de labdanos, incluindo os ésteres metílicos dos ácidos eperuico, labdânico e pinifólico, característicos do óleo-resina de copaíba.³⁶

²⁸ Stillé, A., *A systematic treatise on the action and uses of medicinal agents, including their description and history*. V II, 682-689, **1860**.

²⁹ Parker, L., *The modern treatment of syphilitic diseases*. 71-75, **1854**.

³⁰ Fleury, M., *Acta bot. Gallica*, **1997**, 144, 473-479.

³¹ Paiva, L. A., Rao, V. S., Gramosa, N. V., Silveira, E. R., *J. Ethnopharmacol.*, **1998**, 62, 73-78.

³² Ohsaki, A., Yan, L. T., Ito, S., Edatsugi, H., Iwata, D., Komoda, Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, 4, 2889.

³³ Silva, J. R. Monteiro, *Plantas Medicinaes e Industrias*, 126-127, **1923**.

³⁴ Braga, R., *Plantas do nordeste, especialmente do Ceará*, 401-402, **1960**.

³⁵ S. Schmitt, Effects of regeneration methods on paintlayers - with special reference to the effects of solvent vapour and copaiba balsam, disponível no endereço eletrônico: http://www.amolf.nl/research/biomacromolecular_mass_spectrometry/molart/Pettenkofer.html, acessado em 02/01/2007.

³⁶ Pitthard, V., Griesser, M., Stanek, S., Bayerov, T., *Macromol. Symp.*, **2006**, 238, 37-45.

* Restauração realizada pelo Departamento de Ciências da Conservação do Kunsthistorisches Museum, Viena - Áustria.

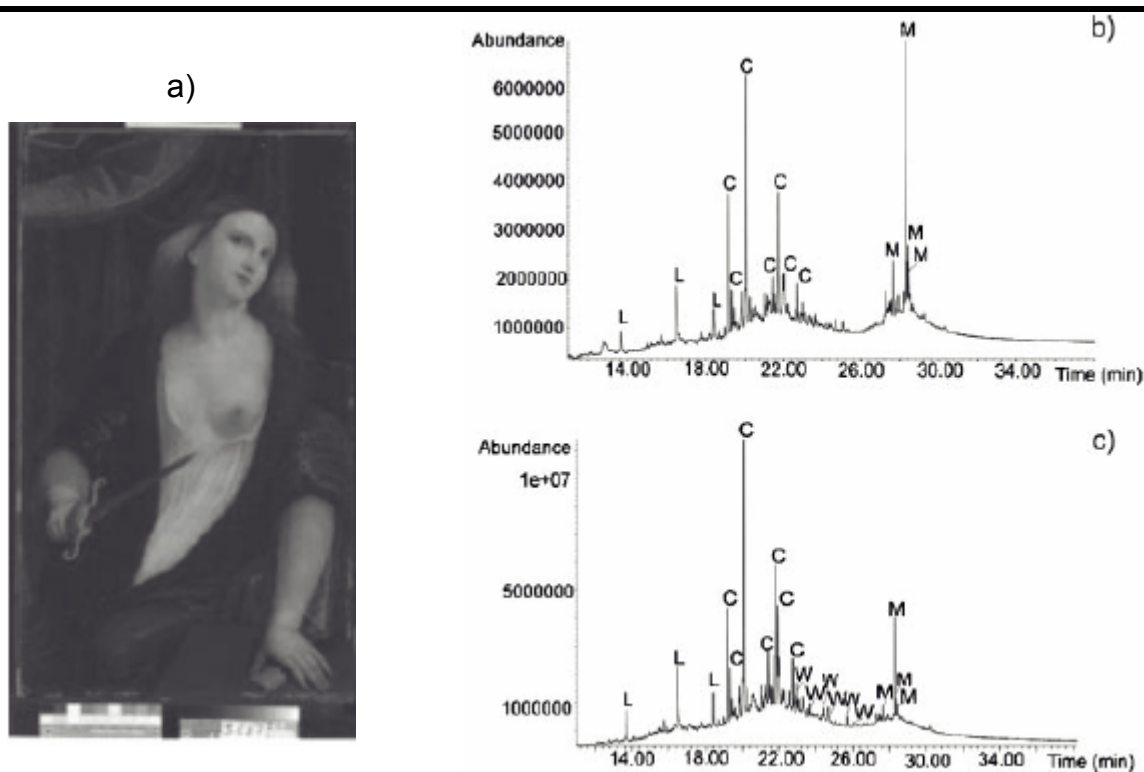


Figura 7: (a) “*Lucretia*” (óleo em madeira) por Jacopo Negretti, 1520/1530. GC-EM de duas amostras de uma camada de verniz retirada do lado superior-direito da pintura (b) e camada de verniz do fundo marrom escuro próximo à face de *Lucretia* (c), respectivamente. L - componentes do óleo de linhaça, C - componentes do óleo-resina de copaíba, W - componentes da cera de abelha, M - componentes do *mastic*.

Outros quadros que foram pintados utilizando óleo-resina de copaíba são apresentados na abertura de cada capítulo desta dissertação.

1.2.3 Aplicações industriais do óleo-resina de copaíba

O óleo-resina de copaíba tem sido um produto extrativo de relativo valor na economia regional da Amazônia, uma vez que este produto encontra várias aplicações na indústria. Segundo Alencar (1982)¹⁷, no período de 1974-1979 somente o estado de Amazonas exportou 101 toneladas de óleo para o mercado nacional e 433 toneladas foram exportados para o exterior. No século passado esse óleo ocupou o segundo lugar nas exportações brasileiras de drogas medicinais e dados de 1992 apontam

exportações de cerca de 24 toneladas de óleo para os Estados Unidos e Europa³⁷. Segundo IBGE (2003) foram comercializadas 463 t de óleo-resina de copaíba em 2003, somando aproximadamente R\$ 1,4 bilhões, sendo 458 t provenientes da Região Norte e 5 t do Mato Grosso.³⁸

Na indústria, o óleo de copaíba, é utilizado como fixador para perfumes, em cosméticos, em vernizes e como solvente para tintas em pó.²⁰ Esta importância é refletida no considerável número de patentes relacionadas ao óleo-resina de copaíba, cerca de quarenta³⁹, sendo uma das mais antiga datada de 1898 (GB189803261)⁴⁰ que utiliza cápsulas de copaíba no tratamento da inflamação da uretra (gonorréia). Uma das inúmeras empresas que utilizam esse óleo é a francesa Technico-flor S/A que obteve na França, em dezembro de 1993, a publicação do registro de patente (FR2692480)⁴¹ sobre "*novas composições cosméticas ou alimentares incluindo Copaíba*". Em junho de 1994 conseguiu o mesmo registro na WIPO (WO9400105)⁴², o que lhe dá domínio mundial sobre a patente. Nos Estados Unidos a Aveda Corp conseguiu em março de 1999 o registro da patente (US5888251)⁴³ sobre "*método para colorir cabelo ou pestanas com composições contendo metal, pigmentos e resina de Copaíba*".⁴⁴ São poucas, entretanto, com fins na terapêutica (Beverly, 1950⁴⁵; Gerolano & Gimenes, 1986⁴⁶; Ichimaru Pharcos Co Ltd, 1995⁴⁷; Harger, 2002⁴⁸), dentre estas somente duas são nacionais (Gerolano & Gimenes, 1986⁴⁶; Harger, 2002⁴⁸), o que demonstra a

³⁷ Tappin, M. R. R., Pereira, J. F. G., Lima, L. A., Siani, A. C., Mazzei, J. L., Ramos, M. F. S., *Quim. Nova*, **2004**, 27, 236-240.

³⁸ Costa, P., *Manejo Sustentado do óleo de Copaíba e as ações do Projeto Kamukaia*, disponível no endereço eletrônico: <http://www.ruralnet.com.br>, acessado em 05/01/2007.

³⁹ Revisão realizada no USPTO-US Patent & Trademark Office (<http://www.uspto.gov/patft/index.html>) e European Patent Office (<http://www.european-patent-office.org/index.en.php>).

⁴⁰ SIEGFRIED, Z., *Complete Equipment for Urethritis (Inflammation of the Urethra, Gonorrhoea)*. Patente nº (GB189803261), data da publicação: 07/09/1898.

⁴¹ Patrick, S. F., Albert, C. (TECHNICO FLOR S/A), *Nouvelles compositions cosmétiques ou alimentaires renfermant du copaiba*. Patente nº FR2692480, data da publicação: 24/12/1993.

⁴² Patrick, S. F., Albert, C. (TECHNICO FLOR S/A), *Cosmetic or food compositions containing copaiba*. Patente nº WO9400105, data da publicação: 01/06/1994.

⁴³ Ray, F. S., Roland, K. T., (AVEDA CORP), *Method of coloring hair or eyelashes with compositions which contain metal containing pigments and a copaiba resin*. Patente nº US5888251, data da publicação: 30/03/1999.

⁴⁴ [a] Melo, E., *Estrangeiros registram patentes sobre produtos da Amazônia*, disponível no endereço eletrônico: www.ibpm.org.br/noticias.shtml, acessado em 07/11/2006. [b] Amazonlink.org, *Limite éticos acerca do registro de marcas e patentes de recursos biológicos e conhecimentos tradicionais da Amazônia: o caso da copaíba*, disponível no endereço eletrônico: www.amazonlink.org/biopirataria/copaiba.htm, acessado em 07/11/2006.

⁴⁵ Beverly M. Sparling, *Medicinal Preparation*. Patente nº GB637440, data da publicação: 06/07/1950.

⁴⁶ Gerolano, D. Q., Gimenes, J. Q., *Pomada de copaíba*, patente nº BR8605738, data de publicação: 28/06/1988.

⁴⁷ Ichimaru Pharcos Co Ltd, *External preparation for skin and bathing agent*. Patente nº JP07-278001, data da publicação: 24/10/1995.

necessidade emergente das pesquisas brasileiras, além de gerarem produção científica, que é uma demanda no país, também possam ser orientadas à produção de recursos e tecnologia.

1.2.4 Estudos químicos

Quimicamente, o óleo-resina de copaíba pode ser definido como uma solução de ácidos diterpênicos em um óleo essencial constituído majoritariamente por sesquiterpenos.⁴⁹ Do ponto de vista biológico, é um produto de excreção ou desintoxicação do organismo vegetal, e funciona como defesa da planta contra animais, fungos e bactérias^{17,50}. Esse óleo-resina é encontrado em pequenas bolsas distribuídas nas folhas e no xilema primário, cuja secreção ocorre em canais axiais do tipo esquizógenos, formados a partir do afastamento das células parenquimáticas na posição vertical e interconectados de tal forma que o óleo-resina drena quando um deles é perfurado.

Os estudos mais antigos sobre a constituição química do óleo-resina de copaíba datam do início do século XIX. Schweitzer, em 1829, foi o primeiro a descrever a solidificação do óleo de copaíba em uma substância que cristalizava após longo tempo em repouso. A esta substância deu o nome de ácido copaívico. Flückiger observou um depósito similar no óleo de *Copaifera officinalis*, em Trinidad. Fehling, em 1841, obteve um depósito cristalino diferente de uma copaíba do Pará, a que ele deu o nome de ácido oxycopaívico, de fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_3$. Strauss, em 1865, isolou outro ácido cristalino, de fórmula $C_{22}H_{34}O_4$, a que ele chamou de ácido meta-copaívico, com fusão entre 205-206°C. Já no século XX, Tschirch encontrou os dois ácidos acima descritos, misturados a outros, não cristalizados. Keto, seu colaborador, descobriu outros dois ácidos no óleo de copaíba do Pará, a que chamou de ácido paracopaívico,

⁴⁸ Harger, C. A., *Tratamento de hemorróidas, com óleo vegetal extraído de plantas da espécie das copaíferas (copaíba)*. Patente nº BR8203234, data da publicação: 09/05/2002.

⁴⁹ Cascon, V., Gilbert, B., *Phytochemistry*, **2000**, 5, 773-778.

⁵⁰ Pontes, A. B., Correia, D. Z., Coutinho, M. S., Mothé, C. G., *Revista Analytica*, **2003**, 36-42.

de fórmula $C_{20}H_{32}O_3$, de ponto de fusão entre 142-145°C; e ácido homoparacopaívico, de fórmula $C_{18}H_{28}O_3$, fundindo entre 111-112°C.⁵¹

O único dos ácidos descrito acima que encontra similar nos diterpenos isolados e identificados após o advento das técnicas espectroscópicas parece ser o ácido paracopaívico. Delle Monache, 70 anos depois de Keto, isolou o ácido *ent*-11-hidróxi-labda-8(17),13-dien-15-óico do óleo de *Copaifera multijuga*, que possui a mesma fórmula molecular e a mesma faixa de ponto de fusão.²⁰

Um dos primeiros estudos químicos sobre o óleo de copaíba foi realizado por Freise (1934)⁵² onde é descrita a obtenção do óleo essencial a partir do óleo-resina de *copaifera*. Posteriormente, Gottlieb (1945)¹⁸ obteve 52,3% de óleo essencial a partir do óleo-resina de copaíba comercial, neste óleo foi caracterizado o sesquiterpeno isocariofileno em 50% de rendimento. Ferrari e colaboradores (1971)⁵³ relataram que o óleo-resina obtido a partir da *Copaifera langsdorfii* L. é constituída por 50% de hidrocarbonetos sesquiterpênicos e 25% de ácidos diterpênicos com esqueletos (-)-labdanos e (-)-cauranos. A partir da fração sesquiterpênica, Ferrari e colaboradores (1971)⁵³, obtiveram como constituintes majoritários os sesquiterpenos cariofileno, copaeno e β -bisaboleno (**8**) e como minoritários o α -bourbouneno, cipereno, humuleno e γ -cadineno (**9**). Craveiro e colaboradores (1981)⁵⁴ descreveram a composição do óleo essencial obtido a partir do óleo-resina de *Copaifera* sp., onde os principais sesquiterpenos identificados foram o β -cariofileno (**10**), α -humuleno (**11**), β -bisaboleno (**8**), α -cubebeno (**12**), α -muuroleno, α -copaeno (**13**), *trans*- β -farneseno, δ -cadineno (**14**) e α -bergamoteno. Outros sesquiterpenos relatados com frequência nos óleo-resina de copaíba são o óxido de cariofileno (**15**), α -selineno (**16**), β -selineno (**17**), β -elemeno (**18**), δ -elemeno (**19**), β -copaeno (**20**) e β -humuleno (**21**) (Figura 8)²⁰.

⁵¹ Felter, H. W., Lloyd, J. U., King's American Dispensatory: Copaíba, disponível no endereço eletrônico: www.henriettesherbal.com/eclectic/kings/copaiba.html, acessado em 05/01/07.

⁵² Freise, F. W., *Perfumery Essent. Oil Record*, **1934**, 25, 218-219.

⁵³ Ferrari, M., Pagnoni, U. M., Pelizzoni, F., Lukes, V., Ferrari, G., *Phytochemistry*, **1971**, 10, 905-907.

⁵⁴ Craveiro, A. A., Fernandes, A. G., Andrade, C. H. S., Matos, F. J. A., Alencar, J. W., Machado, M. I. L., *Óleos essenciais de plantas do Nordeste*, **1981**, 79.

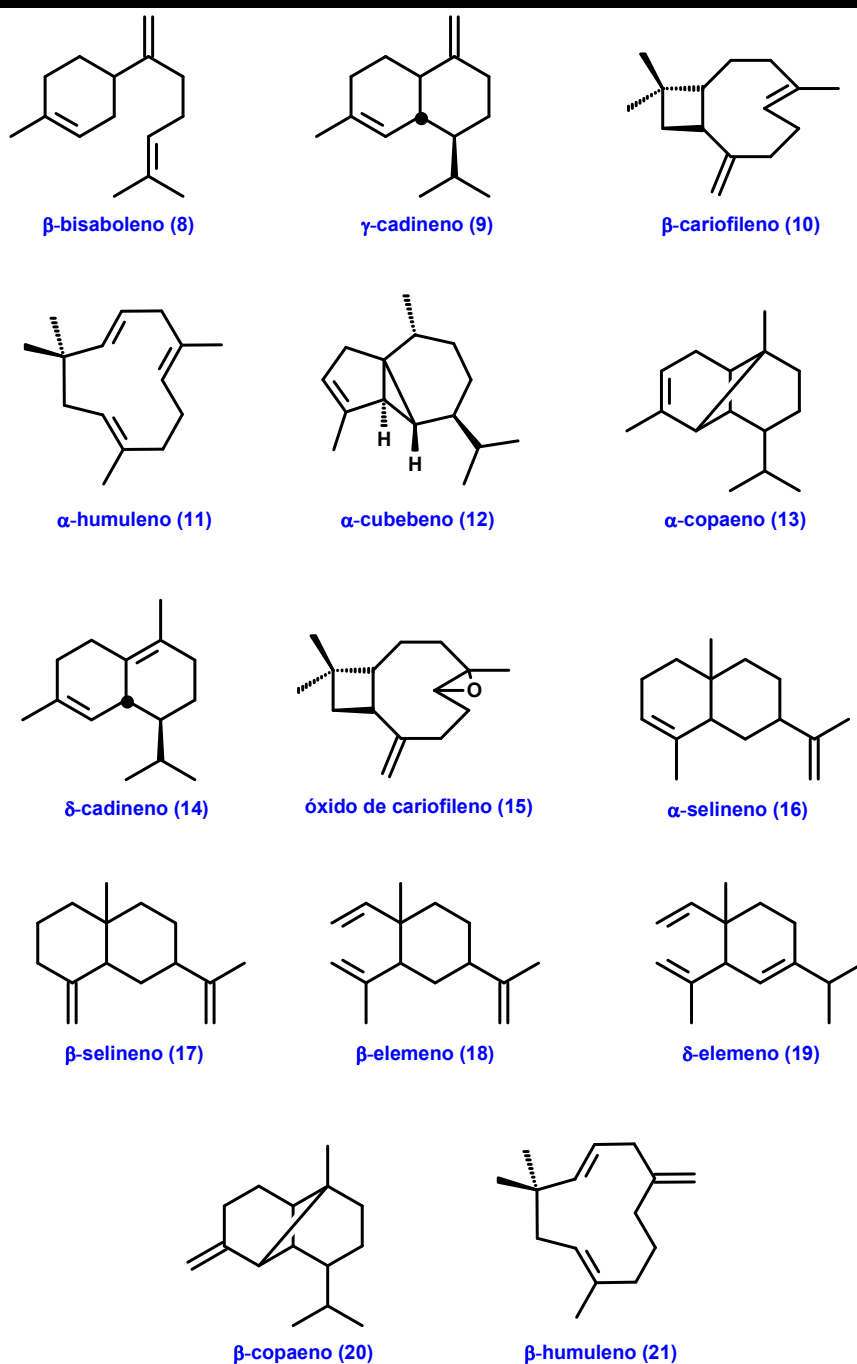


Figura 8: Principais sesquiterpenos relatados no óleo-resina de copaíba

Segundo revisão feita por Veiga Jr. e Pinto (2002)^{20,55} são descritos, na literatura, cerca de setenta e dois sesquiterpenos no óleo-resina de copaíba, a maioria identificados a partir de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas.

Desses sesquiterpenos apenas os compostos δ -cadineno⁵⁶ e α -copaeno⁵⁷ tiveram as suas configurações absolutas determinadas no óleo-resina de copaíba. Os sesquiterpenos são responsáveis pelo aroma do óleo-resina de copaíba e seu concentrado chega a ser 600 vezes mais caro do que o do óleo bruto.²⁰

A composição química da fração sesquiterpênica do óleo-resina de copaíba é bastante variável, no entanto, geralmente o β -cariofileno (**10**) e seu óxido (**15**) são os constituintes majoritários. A variação na composição dos óleos-resina de copaíba está relacionada a fatores bióticos externos, tais como a injúria provocada por insetos ou fungos²⁰. Um exemplo seria a produção de β -cariofileno (**10**), que é particularmente efetivo contra lepidópteros, e do óxido de cariofileno (**15**), que atua diretamente na inibição de fungos⁵⁸.

Além dos sesquiterpenos, no óleo-resina de copaíba, são relatados trinta e cinco diterpenos que possuem esqueletos caurano (6 compostos), labdano (16 compostos) e clerodano (13 compostos). Desses compostos, vinte e três são encontrados na forma ácida e doze como álcoois e diterpenos neutros (**Tabela 2**).

Tabela 2: Diterpenos encontrados nos óleos de copaíba*

Esqueleto	Constituintes	Referências
Caurano	Ácido <i>ent</i> -16- β -cauran-19-óico (22)	[23a] ¹ , [53] ³ , [73] ⁷
	Ácido <i>ent</i> -caura-16-en-19-óico (23)	[23a] ¹ , [53] ³ , [73] ⁷
	<i>ent</i> -caura-16-eno (24)	[59] ³
	<i>ent</i> -caura-16-en-19-al (25)	[59] ³
	19- <i>nor</i> -caur-16-en-4 α -ol (26)	[59] ³
	<i>ent</i> -caur-16-en-19-ol (27)	[59] ³
Clerodano	Ácido 3-cleroden-15,18-óico (28)	[23a] ¹ , [60] ²
	Ácido cleroden-15,18-óico (29)	[60] ²

⁵⁵ Rigamonte-Azevedo, O. C., Wadt, P. G. S., Wadt, L.H. O., Veiga Jr., V. F., Pinto, A. C., Regiani, A.M., Rev. Bras. Ol.Fibros., **2004**, 8, 851-861.

⁵⁶ Sant'anna, B. M. P., Caracterização dos constituintes odoríferos do óleo de Copaíba (*Copaifera multijuga* Hayne). Dissertação de Mestrado, UFRJ, **2003**.

⁵⁷ Jacobson, M., Uebel, E. C., Lusby, W. R., Waters, R. M., J. Agric. Food Chem., **1987**, 35, 798-800.

⁵⁸ Langenheim, J. H., Am. Sci., **1990**, 78, 16.

* As estereoestruturas dos compostos apresentados na revisão bibliográfica do presente trabalho estão de acordo com as apresentadas nos artigos originais, assim como na revisão de Veiga Jr. & Pinto (2002).

⁵⁹ Gramosa, N. V., Estudo Químico-farmacológico de *Copaifera langsdorffii* Desf., Tese de Doutorado, Universidade Federal do Ceará, **2001**.

⁶⁰ Braga, W. F., Veiga Jr. V. F., Patitucci, M. L., Garrido, F. M. S., Bergter, L., Antunes, O. A., Pinto, A. C., J. Braz. Chem. Soc., **2000**, 11, 355.

	Ácido colavênico (30)	[23a] ¹ , [60] ²
	Colavenol (31)	[32] ³ , [60] ³ , [68] ¹
	Cis-colavenol (32)	[32] ³ , [60] ³
	Ácido hardwickiico (33)	[32] ³ , [61] ³ , [62] ⁴
	Ácido 7-hidroxi-hardwickiico (34)	[62] ⁴
	Ácido clorechinico (35)	[60] ²
	Ácido patagônico (36)	[60] ²
	Ácido 13-cleroden-15,16-olideo-18-óico (37)	[60] ²
	ent-neo-4(18), 13-clerodadien-15-ol (38)	[32] ³
	Ácido 7-acetoxi-hardwickiico (39)	[63] ¹
	7 α -acetoxibacchotriconeatina D (40)	[64] ¹
Labdano	Ácido copálico (41)	[65] ¹ , [32] ³ , [23a] ¹
	Ácido 3-hidróxi-copálico (42)	[65] ¹
	Ácido 3-acetoxi-copálico (43)	[49] ⁴
	Ácido 11-hidróxi-copálico (44)	[66] ⁴ , [23a] ¹
	Ácido 11-acetoxi-copálico (45)	[23a] ¹
	Ácido copaiferólico (46)	[62] ⁴
	Ácido copaiférico (47)	[62] ⁴
	8(17),13-labdadien-15-ol (48)	[68] ¹ , [32] ³
	Ácido eperúico (49)	[67] ⁶ , [60] ²
	Ácido eperu-8(20)-15,18-dióico (50)	[49] ^{4,7,8} , [53] ³
	Ácido catívico (51)	[60] ²
	Ácido ent-agático (52)	[23a] ¹ , [65] ¹
	Ácido poliáltico (53)	[53] ³ , [49] ⁷
	14,15-dinorlabdan-8(17)-en-13-ona (54)	[67] ⁶
	3 β -ol-14,15-dinorlabdan-8(17)-en-13-ona (55)	[64] ¹
	3 β -ol-14,15-dinorlabdan-8(17)-en-13-ol (56)	[68] ¹

Identificado e/ou isolado de: 1 - óleo-resina de copaíba comercial; 2 - *Copaifera cearensis*; 3 - *C. langsdorfii*; 4 - *C. multijuga*; 5 - *C. officinalis*; 6 - *C. paupera*; 7 - *C. duckei* Dwyer; 8 - *C. guianensis*.

⁶¹ Cocker, W., Moore, A. L., Pratt, A. C., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 24, 1983-1985.

⁶² Delle Monache, F., Corio, E., D'Albuquerque, I. L., Marini-Bettolo, G. B., *Ann. Chim.*, **1969**, 59, 539-551.

⁶³ Spanevello, R. A., Vila, A., *Phytochemistry*, **1994**, 35, 537-538

⁶⁴ Monti, H., Tiliacos, N., Faure, R., *Phytochemistry*, **1996**, 42, 1653.

⁶⁵ Mahajan, J. R., Ferreira, G. A. L., *An. Acad. Brasil. Ciênc.*, **1971**, 43, 611-613.

⁶⁶ Delle Monache, G., Dálbuquerque, I. L., Delle Monache, F., Marini-Berttolo, G. B. M., Nano, G. M., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 8, 659.

⁶⁷ Tincusi, B. M., Jiménez, I. A., Bazzocchi, I. L., Moujir, L. M., Mamani, Z. A., Barroso, J. P., Ravelo, A. G., Hernández, B. V., *Planta Med.*, **2002**, 68, 808-812.

⁶⁸ Monti, H., Tiliacos, N., Faure, R., *Phytochemistry*, **1999**, 51, 1013-1015.

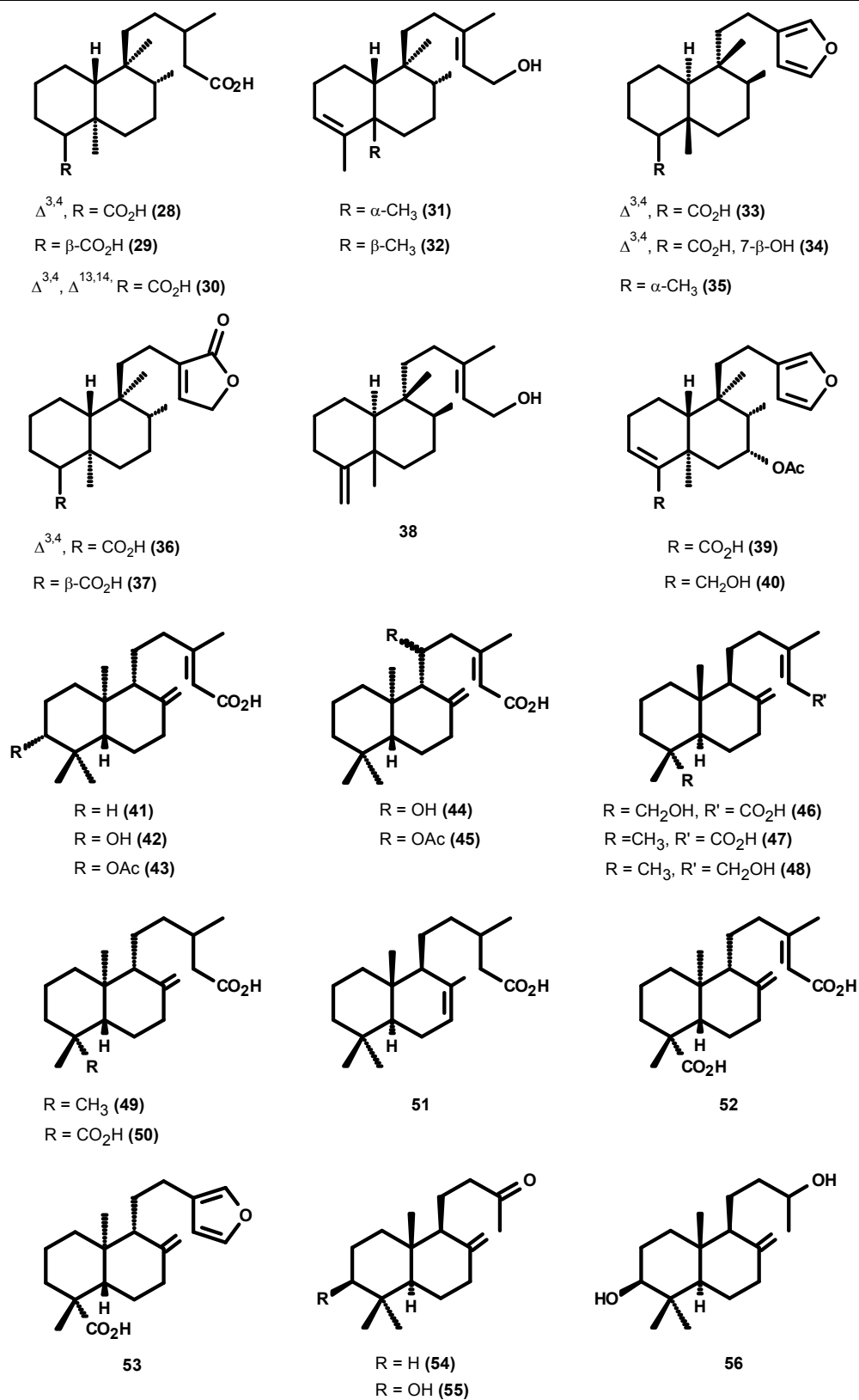
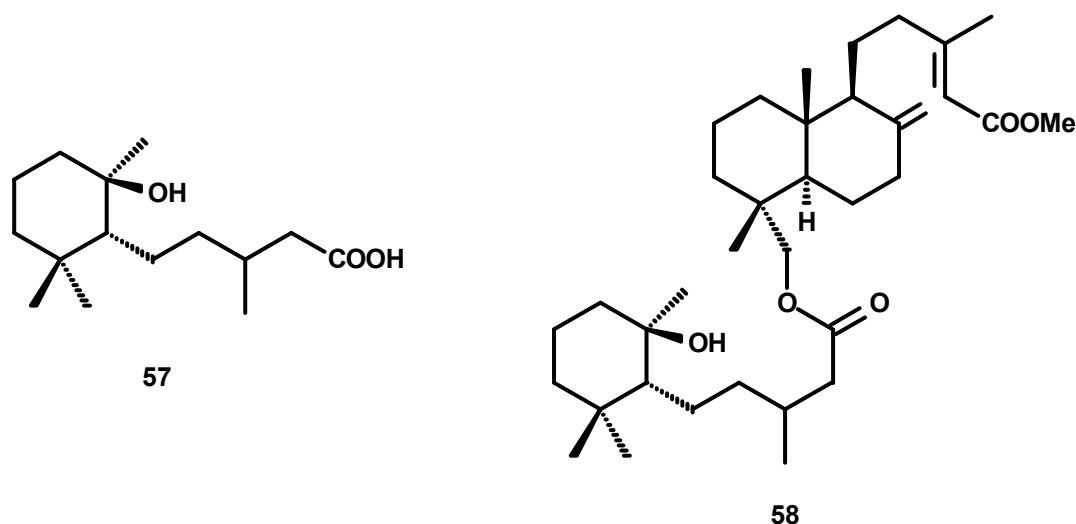


Figura 9: Estruturas dos clerodanos e labdanos relatados nos óleo-resina de copaíba

Entre os diterpenos relatados na **Tabela 2**, os mais comumente encontrados são os ácidos copálico (**41**), 3-hidroxi-copálico (**42**), 3-acetoxi-copálico (**43**), *ent*-agático (**52**), hardwickiico (**33**), 7-hidroxi-hardwickiico (**34**) e 7-acetoxi-hardwickiico (**39**) (**Figura 9**).

Além dos compostos mencionados anteriormente, Braga e colaboradores (1998)⁶⁹ isolaram do óleo-resina da *Copaifera cearensis* um sesquiterpeno ácido (**57**) que posteriormente foi isolado do óleo-resina de *C. paupera* na forma livre, assim como esterificado ao ácido copaiferólico (**46**) dando origem a um novo composto denominado de pauperol (**58**)⁶⁷.



Apesar da extensa literatura sobre óleos de copaíba, poucas referências discriminam a espécie de *Copaifera* que está sendo estudada²⁰. Somente oito espécies tiveram seus óleo-resina estudados: *C. multijuga* Hayne, *C. duckei* Dwyer, *C. cearensis* Huber ex Ducke, *C. langsdorfii* Desf., *C. officinalis* L., *C. reticulata* Ducke, *C. paupera* e *C. guianensis* Desf., destas apenas as três primeiras são endêmicas do Brasil.

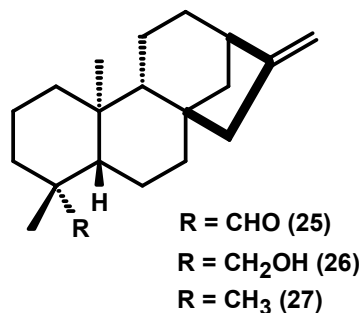
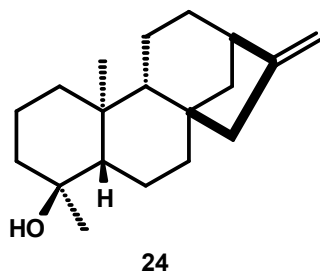
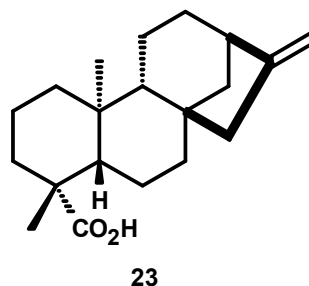
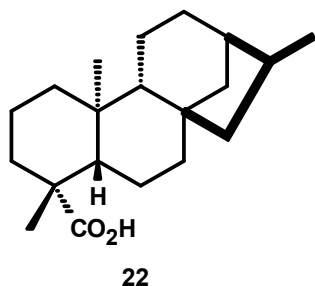
Cascon & Gilbert (2000)⁴⁹ ao estudarem a composição química do óleo-resina de *C. guianensis* determinaram por CG-EM um composto presente em 11,5% que não teve sua identidade determinada. Este composto possui um padrão de fragmentação de um álcool diterpênico (MM = 288). Do óleo-resina de *C. duckei* determinaram um composto

⁶⁹ Braga, W. F., Rezende, C. M., Antunes, O. A. C., Pinto, A. C., *Phytochemistry*, **1998**, 49, 263-264.

presente em 3,7% que possui padrão de fragmentação de um aldeído (MM = 286) relacionado ao éster metílico do ácido caura-16-en-19-óico.

Veiga Jr. e colaboradores (2001)^{23[a]} também tiveram quatro ésteres metílicos de ácidos diterpênicos não identificados nos vários óleo-resina de copaíba comercial estudados. Um desses compostos está presente em 4,8% e 6,6% em amostras adquiridas no Rio de Janeiro e Salvador, respectivamente.

Os dois relatos descritos acima têm a intenção de mostrar que, apesar de vários trabalhos versando sobre a composição química do óleo-resina de copaíba, muito ainda tem que ser feito para elucidar completamente as estruturas dos compostos presente neste óleo, principalmente no que diz respeito à configuração absoluta.



1.2.5 Avaliação de atividades biológicas

Devido ao grande número de indicações medicinais, o óleo de copaíba já foi considerado uma verdadeira panacéia, mas a sua utilização e, principalmente, sua prescrição médica diminuíram muito nas últimas décadas. À época do seu descobrimento pela terapêutica ocidental, algumas de suas principais propriedades foram deixadas de lado em função de sua grande atividade contra alguns males para os quais não havia medicação eficiente, como a blenorragia e a gonorréia. No século XVIII, a experiência secular já então limitava as indicações e o produto fez-se quase um específico para as vias urinárias.²⁰

No Brasil, um exemplo do uso do óleo-resina de copaíba, é o rol de compras de medicamentos para a botica do Hospital Militar de Cuiabá, feita em 1866 pelo farmacêutico Manoel Francisco de Oliveira, onde constava cápsulas de copaíba, óleo de amêndoas doces e linhaça. No ano de 1877, a farmácia da Colônia Militar “Lamare” também apresentou ao Comando do Exército a lista de medicamentos para o tratamento da sífilis encontrados na sua botica. Da lista constavam o óleo de rícino, a copaíba, o anti-sifilítico de Dupuyton e os calemanos, sendo que estes últimos eram usados para preparar as injeções de mercúrio, as quais tinham a finalidade de amenizar as dores causadas pelo medicamento quando entrava em contato com a pele.⁷⁰ A descoberta no século XX de agentes terapêuticos sintéticos mais eficientes, como a penicilina, diminuiu bastante sua utilização.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) do Rio de Janeiro, já comprovou o poder antitumoral desse óleo em tubos de ensaio e em testes com animais - falta agora completar o teste com seres humanos. A copaíba já se revelou capaz, também, de impedir o crescimento do *Trypanosoma cruzi*, protozoário causador do mal de Chagas, doença que atinge oito milhões de brasileiros e contra a qual não existe ainda uma droga eficaz.

Até o momento, não foram encontrados estudos clínicos utilizando óleo-resina de copaíba⁷¹, porém alguns trabalhos sobre a atividade biológica em animais foram recentemente publicados, como atividade antitumoral⁷², analgésica⁷³, efeito protetor de colite aguda e do dano intestinal³¹ e antiinflamatório^{73,74,75}.

A atividade antiinflamatória é, sem dúvida, a mais difundida na medicina popular e tem sido investigada no meio científico. Basile e colaboradores (1998)⁷⁴ mostraram, em modelo animal, a ação antiinflamatória do óleo-resina de copaíba comerciais, estimando a DL₅₀ em 3,79 mL/Kg. No estudo realizado por Fernandes e colaboradores (1992)⁷⁶ demonstraram que o óleo-resina obtido de *C. cearensis* Huber apresentou atividade antiinflamatória maior do que as substâncias isoladas (bisabolol, ácido copálico, éster metílico do ácido solidago) presentes neste material.

A atividade anti-tumoral de óleos de *Copaifera langsdorfii* foi observada contra carcinoma IMC, em camundongos. O fracionamento desse óleo-resina guiado por bioensaio mostrou que os diterpenos colavenol (**31**) e o ácido hardwickiico (**33**) apresentam potente atividade anti-tumoral, sem, contudo, apresentarem citotoxicidade contra as mesmas células.³²

Outras atividades demonstradas pelo óleo-resina de copaíba são cercaricida⁶⁵, repelentes de insetos⁷⁷, antimicrobiana²⁰ e proteção contra a penetração de cercárias de *Schistosoma mansoni*⁷⁸.

Os frutos da copaíba também são citados pelos seringueiros como um vermífugo natural. É comum ouvir a afirmação dos seringueiros de que “se não tivesse copaíba no mato, macaco morria de verme”. Durante a frutificação da copaíba, é possível encontrar um grande número de fezes de macaco com parasitas que são expelidos devido ao consumo dos frutos da copaíba. Além dos usos com o óleo, as sementes e as cascas são indicadas para uso como chás para doenças respiratórias.

⁷⁰ Cavalcante, E. D. A., A sífilis em Cuiabá: saber médico, profilaxia e discurso moral (1870-1890). Dissertação de Mestrado, UFMT, **2003**.

⁷¹ Biavatti, M. W., Dossin, D., Deschamps, F. C., Lima, M. P., *Rev. Bras. Farmacogn.*, **2006**, 16, 230-235.

⁷² Lima, S. R., Veiga Jr., V. F., Christo, H. B., Pinto, A. C., Fernandes, P. D., *Phytother. Res.*, **2003**, 17, 1048-1053.

⁷³ Carvalho, J. C. T., Cascon, V., Possebon, L. S., Morimoto, M. S. S., Cardoso, L. G. V., Kaplan, M. A. C., Gilbert, B., *Phytother. Res.*, **2005**, 19, 946-950.

⁷⁴ Basile, A. C., Sertié, J. A. A., Freitas, P. C. D., Zanini, A. C., *J. Ethnopharmacol.*, **1988**, 22, 101-109.

⁷⁵ Lopes, R. J., Resina de árvore vira antiinflamatório, *Folha de São Paulo*, **27/07/2006**.

⁷⁶ Fernandes, R. M., Pereira, N. A., Paulo, L. G., *Rev. Bras. Farm.*, **1992**, 73, 53.

⁷⁷ [a] Lacey, L. A.; Schreck, C. E.; McGovern, T. P.; *Mosquito News*, **1981**, 41, 376. [b] Jones, S. C.; Carter, F. L.; Mauldin, J. K.; *Env. Entomol.*, **1983**, 12, 458.

1.2.6 Antecedentes do Laboratório de Química de Produtos Naturais e Síntese Orgânica

O nosso grupo de pesquisa ao longo de sua história vem buscando nas plantas medicinais brasileiras novas fontes ricas em terpenos que possam ser utilizados como sinton quiral. Esses sinton quirais são submetidos a transformações químicas de grupos funcionais que levem a produtos naturais conhecidos e que tenham atividade biológica e/ou para confirmação das estruturas químicas propostas. Dentre as fontes naturais utilizadas em nosso laboratório destaca-se o óleo-resina de copaíba onde a partir da fração ácida são isolados os ácidos copálico (**41**) e hardwickiico (**33**). Esses ácidos tem sido empregados como substratos quirais na síntese de uma grande variedade de produtos naturais, dentre eles destacamos os derivados odoríferos do ambargris⁷⁹, *ent*-ambrox (**61**) e *ent*-(8)-*epi*-ambraceta (**62**), o *ent*-hyrtyosal (**63**)⁸⁰, o (-)- α -polypodatetraene (**64**)⁸¹, o *ent*-eperuol (**65**) e o *ent*-queilantenodiol (**66**) sintetizados a partir do ácido copálico (**41**) (Figura 10).

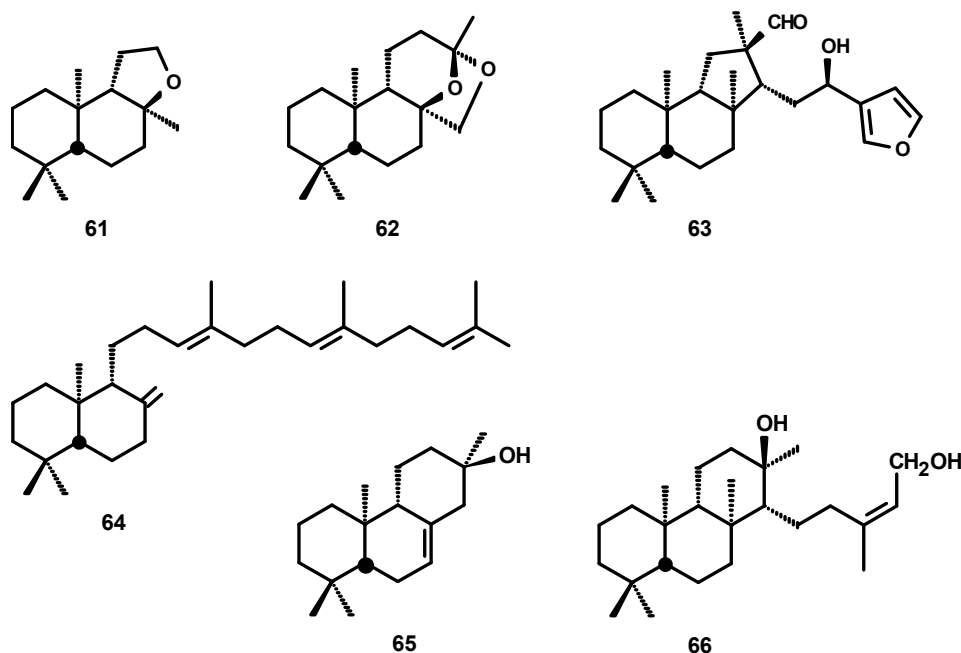


Figura 10: Produtos naturais sintetizados a partir do ácido copálico (**41**)

⁷⁸ Gilbert, B.; Mors, W. B.; Baker, P. M.; Tomassini, T. C.; Pellegrino, J.; *An. Acad. Bras. Ciências*, **1972**, *44*, 423.

⁷⁹ Nunes, F. M. N.; Imamura, P. M.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **1996**, *7*, 181-186.

⁸⁰ Lunardi, I.; Santiago, G. M. P.; Imamura, P. M.; *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43*, 3609-3611.

1.2.7 Configuração absoluta de terpenóides

Configuração absoluta é um termo químico relacionado a moléculas quirais que é definido, segundo a IUPAC, como o arranjo espacial de átomos de uma entidade molecular quiral (ou grupo) e sua descrição estereoquímica, i.e. *R* ou *S*.

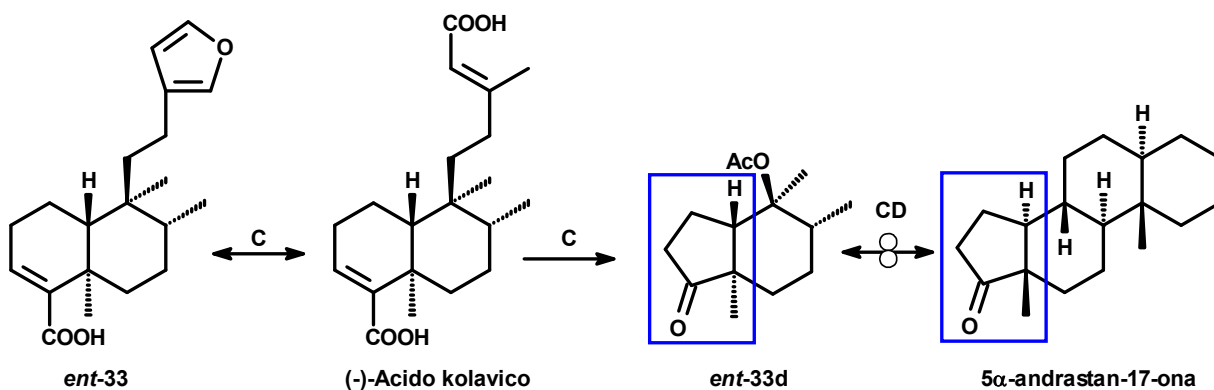
Existe uma grande variedade de métodos para determinar a configuração absoluta de compostos orgânicos, tais como a cristalografia de Raios-X, dispersão óptica rotatória, dicroísmo circular, ressonância magnética nuclear, cromatografia líquida de alta eficiência e correlação química*. Dos métodos citados, a difração de Raios-X é o único que permite determinar a configuração absoluta diretamente. Para os terpenóides presentes no óleo-resina de copaíba, apenas alguns diterpenos possuem a configuração absoluta determinada, sendo a grande maioria determinadas por correlações químicas a partir do esclareol ou manool.

Para os compostos contendo esqueleto clerodânico a configuração absoluta foi determinada a partir da correlação química com o (-)-ácido hardwickiico (**ent-33**), composto que teve sua configuração absoluta determinada a partir da comparação das curvas de dicroísmo circular apresentada pelo seu derivado **ent-33d** com o composto 5 α -andrastan-17-ona (**Esquema 1**)[†].

⁸¹ Pantarotto, H., Imamura, P. M., *Liebigs Annalen Chemie*, **1995**, 1891-1894.

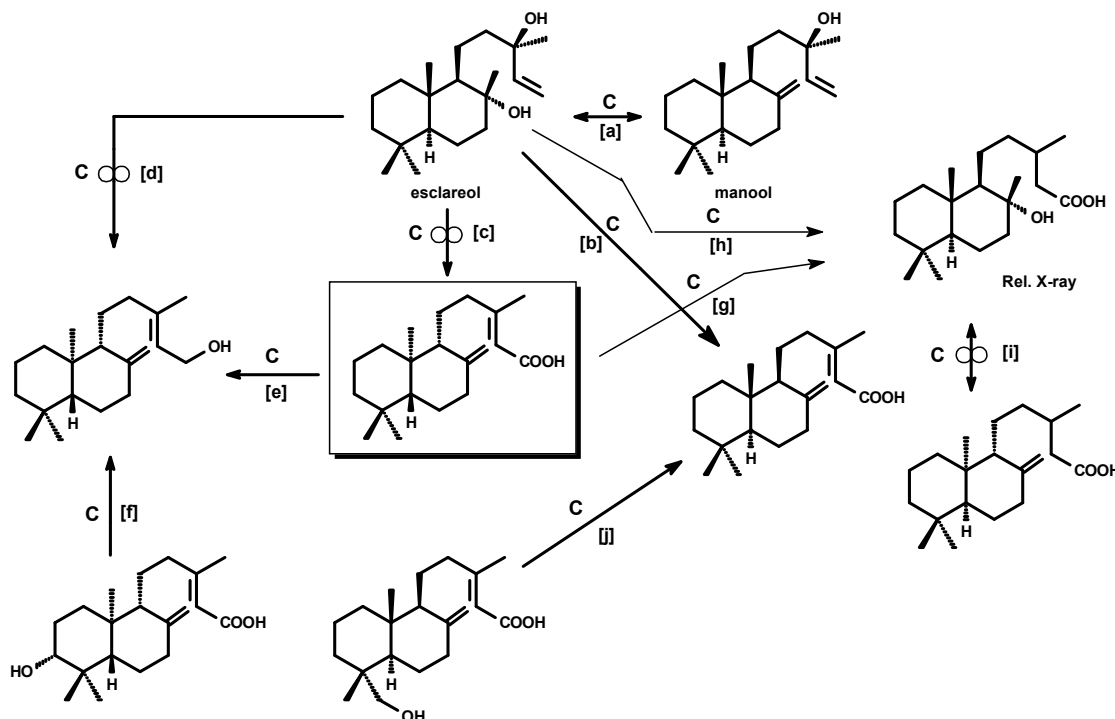
* Método indireto para determinar a configuração absoluta de um centro quiral. Este método consiste em transformar a molécula problema em uma outra de configuração absoluta conhecida, através de reações químicas controladas (não envolvendo o centro estereogênico, ou se envolver, conhecendo se houve inversão ou retenção de configuração), em seguida o sinal da rotação óptica do produto é comparado com o sinal da rotação da molécula conhecida.

♦ Misra, R., Pandey, R. C., Dev, S., *Tet. Letters*, **1968**, 2681. A letra **C** em cima das flexas indica uma correlação química, a sigla **CD** indica dicroísmo circular e o símbolo ∞ entre as flexas indica comparação entre unidades estereogênicas contrárias ou produção do composto enantiômérico ao mostrado no esquema.



Esquema 1: Determinação da configuração do (-)-ácido hardwickiico

Já para os compostos labdânicos as configurações absolutas foram determinadas por correlações químicas com o manool ou sclareol ou com derivados sintetizados a partir destes (**Esquema 2**)^{*}.



Esquema 2: Determinação da configuração absoluta de alguns labdanos

^{*} [a] Hosking, J. R., Brandt, C. W., Ber., 1935, 68, 1311. [b] referência 62. [c] Nakano, T., Djerassi, C., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 167. [d] . [e] referência 65. [f] referência 65. [g] [h] Bjamer, K., Ferguson, G., Melville, R. D., *Acta Cryst.*, **1968**, B24, 855. [i] Henrick, C. A., Jefferies, P. R., *Tetrahedron*, **1965**, 21, 1175; Graham, E. M., Overton, K. H., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 126.

1.2.8 *Objetivos*

O presente trabalho teve como objetivo o isolamento e a identificação dos compostos presentes no óleo-resina de copaíba comercial dando ênfase à determinação da configuração absoluta de sesqui e diterpenóides presentes neste material.

Resultados e Discussão



A garota com o brinco de pérola

Pintura feita por Johannes Vermeer no século XVII. *Dados do quadro:* óleo sobre tela com dimensões de 44,5 por 39 cm, localizado no museu Mauritshuis, The Hague.

Capítulo 2 - Resultados e Discussão

2.1. Análise de óleo-resina de copaiba por CG-EM

Uma alíquota do óleo-resina obtido da espécie *Copaifera multijuga* proveniente da reserva de desenvolvimento sustentável do Tupé (Manaus-AM), fornecido pela engenheira florestal Karol de Souza Barbosa, foi esterificado com diazometano e analisado por cromatografia gasosa (**Figura 11**).

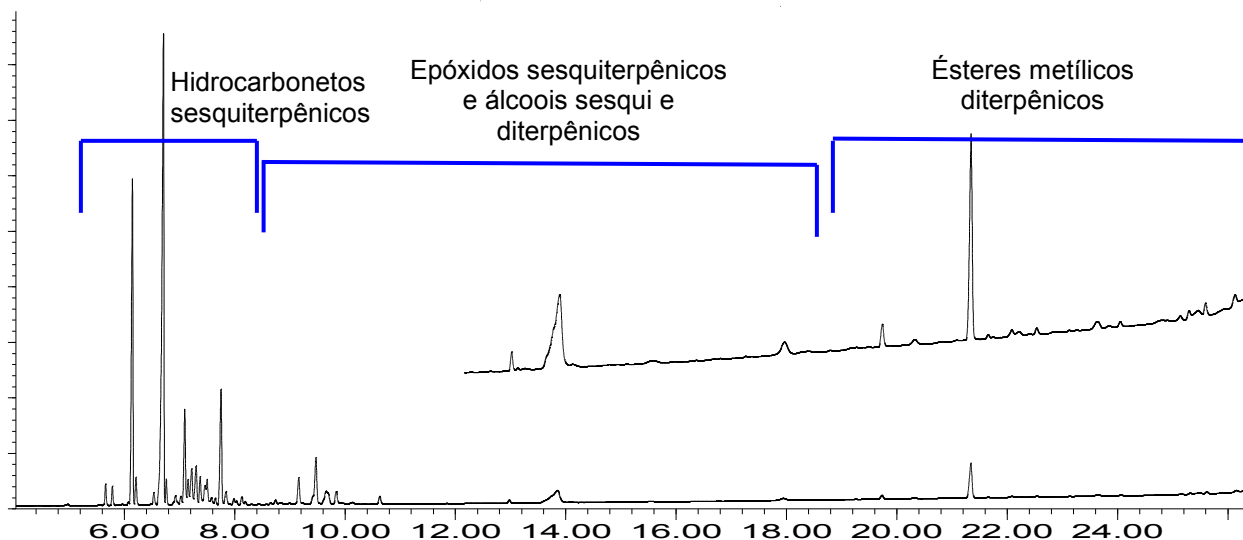


Figura 11: Cromatograma do óleo-resina de *Copaifera multijuga*

Nas condições selecionadas observou-se três grupos de substâncias resolvidos em faixas de retenções específicas e distintas. Os compostos presentes na região com menor tempo de retenção (5.00-8.50 min.), fração majoritária e correspondente aos hidrocarbonetos sesquiterpênicos, apresentaram massa molecular igual a 204 ($C_{15}H_{24}$) sendo o β -*trans*-cariofileno (**10**) o principal constituinte. A segunda região (8.50-18.00 min.) corresponde aos epóxidos sesquiterpênicos e álcoois sesqui e diterpênicos e a última região (19.00-26.00 min.) é constituída por ésteres metílicos diterpênicos, onde o principal constituinte foi identificado como copalato de metila (**41**).

Esse perfil cromatográfico foi observado em sete amostras de óleo-resina de copaíba de diferentes tonalidades (**Figura 12**), adquiridas de uma mesma localidade, coletados de diferentes indivíduos da mesma espécie, mas sem identificação botânica.

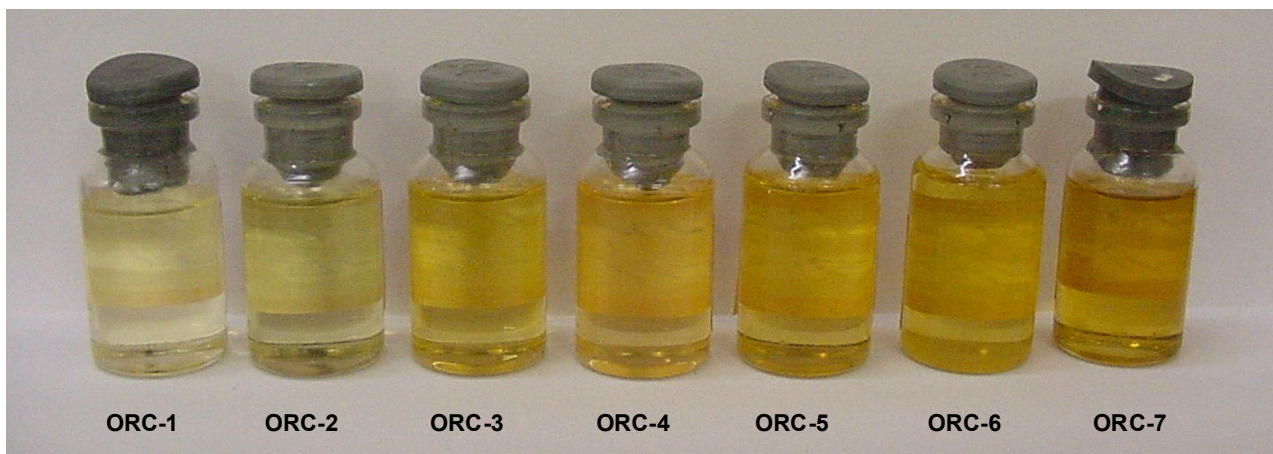


Figura 12: Amostras de óleo-resina de copaíba dispostas por tonalidade

Os óleo-resinas de copaíba analisados apresentaram composição química diferenciadas, no entanto não foi possível fazer uma correlação entre a tonalidade e a composição química do material. O que pode ser observado para o óleo-resina de copaíba ORC-1, de tonalidade mais claro, que é constituído majoritariamente por β -cariofileno (**10**), enquanto que no ORC-2 o óxido de cariofileno (**15**) é o constituinte majoritário. De forma geral, podemos dizer que as amostras analisadas são constituídas majoritariamente por sesquiterpenos, acrescidos de um teor bastante reduzido de ácidos diterpênicos, onde o ácido copálico (**41**) é o principal componente.

Como pode ser observado pelas amostras analisadas por cromatografia gasosa, a produção de óleo-resina por árvore é muito variável, e ainda não se tem conhecimento sobre os fatores que a determinam. É conhecido na literatura¹⁷ que as condições ambientais dos locais de crescimento das árvores, a época do ano e suas características genéticas são tidas como responsáveis por parte da variação observada na produção das árvores.

2.2. Estudo químico do óleo-resina de copaíba comercial

Para realização deste estudo utilizamos um óleo-resina de copaíba comercial disponível em nosso laboratório, uma vez que, tínhamos uma boa quantidade deste material (aproximadamente 1L). A **Figura 13** apresenta o cromatograma desse óleo-resina esterificado com diazometano, onde observa-se o mesmo perfil cromatográfico dos outros óleos discutido na seção anterior. Neste caso, também, o ácido diterpênico encontrado em maior proporção é o ácido copálico (**41**).

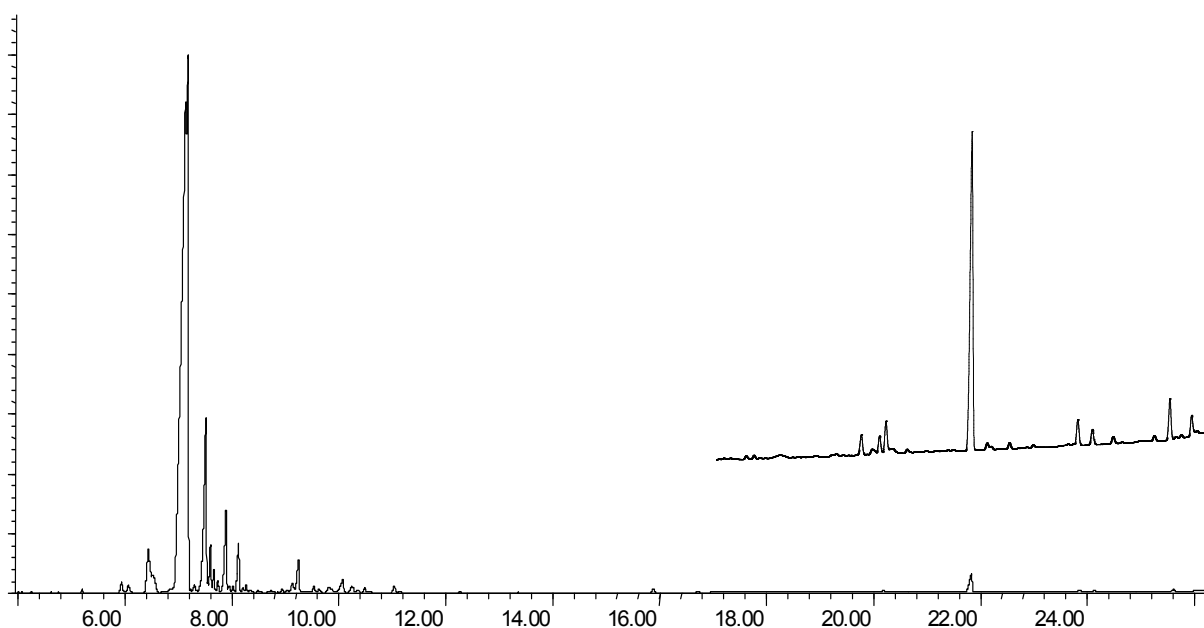


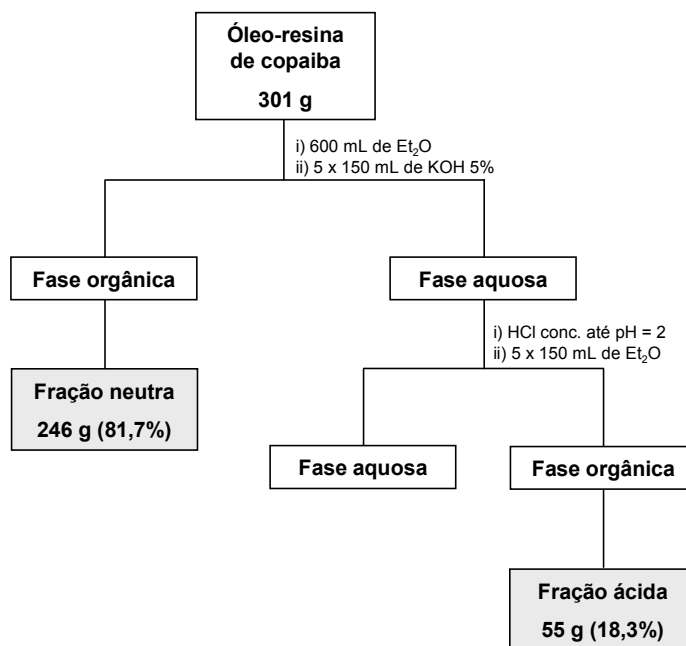
Figura 13: Cromatograma do óleo-resina de copaíba estudado

A comparação dos espectros de massas obtidos pela análise de CG-EM do óleo-resina de copaíba com os espectros de massas reportados na literatura para sesquiterpenos permitiu a identificação dos principais compostos presente neste material (**Tabela 3**).

Tabela 3: Principais terpenóides identificados no óleo-resina de copaíba comercial

Tempo de retenção	Composto	Tempo de retenção	Composto
5.104	δ -elemeno	6.893	δ -cadineno
5.211	biciclofelandreno	7.051	β -bisaboleno
5.507	α -copaeno	7.528	γ -elemeno
5.977	β - <i>trans</i> -cariofileno	8.761	torreyol
6.322	humuleno	9.453	Álcool sesquiterpênico (NI)
6.434	γ -muuroleno	19.437	Copalato de metila

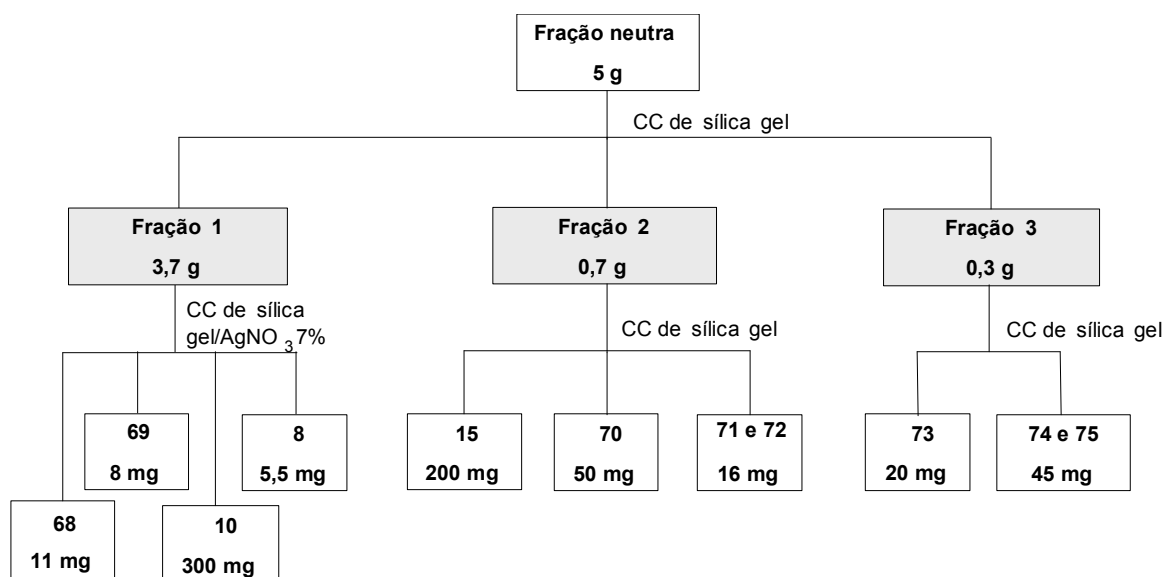
Esse óleo-resina comercial (301 g) foi submetido a uma extração ácido/base a partir da qual obteve-se duas frações: *fração neutra* (246 g, 81,7%) e *fração ácida* (55 g, 18,3%) (**Esquema 3**).

**Esquema 3:** Obtenção das frações neutra e ácida a partir do óleo-resina de copaíba

Na sequência as frações neutra e ácida, separadamente, foram submetidas à sucessivas colunas cromatográficas onde foi possível isolar uma grande variedade de terpenos e conseqüentemente estudar as configurações absolutas dos mesmos. As discussões a respeito desse trabalho estão divididas nas seções 2.2.1. e 2.2.2. onde é abordado o estudo dos compostos presentes na fração neutra e ácida, respectivamente.

2.2.1. Estudo da fração neutra

A fração neutra (5 g) foi submetida à cromatografia de coluna em sílica-gel e a eluição com éter de petróleo:acetato de etila (95:5) forneceu três frações principais: *Fração 1*: hidrocarbonetos sesquiterpênicos (3,7 g); *Fração 2*: epóxidos sesquiterpênicos (0,7 g); *Fração 3*: álcoois sesqui e diterpênicos (0,3 g) (**Esquema 4**).



Esquema 4: Terpenóides isolados da fração neutra do óleo-resina de copaíba

A fração denominada de hidrocarbonetos sesquiterpênicos apresentou apenas uma mancha em CCD de sílica gel e quatro manchas bem definidas em CCD de sílica gel/AgNO₃ 7%. Parte desta fração (400 mg) foi submetida à cromatografia de coluna em sílica gel/AgNO₃ 7% e a eluição com hexano forneceu 11,0 mg do (-)- α -*trans*-bergamoteno (**68**), 8,0 mg do (-)- γ -muuroleno (**69**), 300 mg do (-)- β -*trans*-cariofileno (**10**) e 5,5 mg do (-)- β -bisaboleno (**8**).

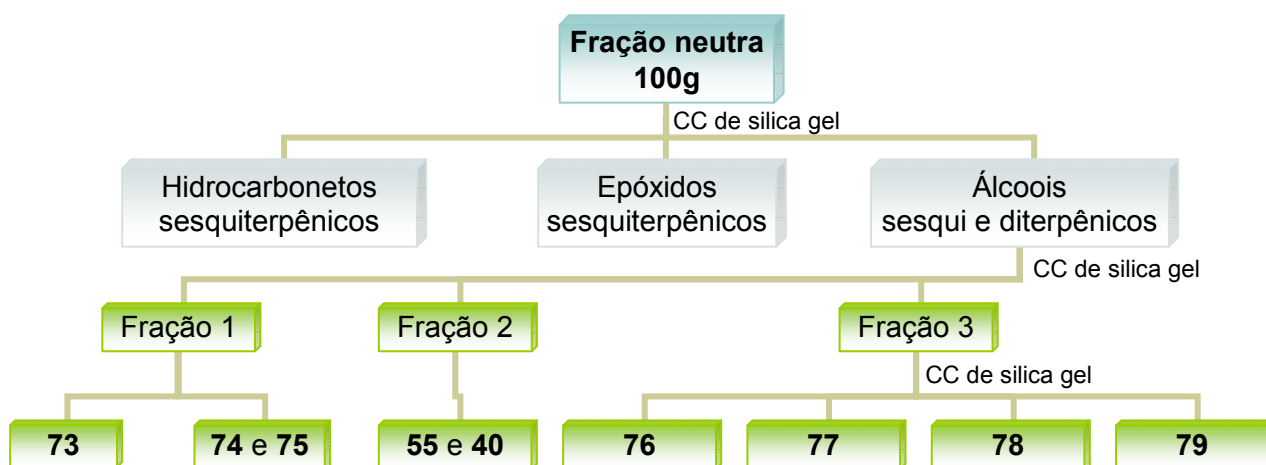
A fração denominada de epóxidos sesquiterpênicos (300 mg) foi submetida à cromatografia de coluna em sílica gel e eluída com hexano:acetato de etila (98:2) forneceu 200 mg de (-)-óxido de cariofileno (**15**), 50 mg de (-)-óxido de humuleno (**70**), 16 mg de uma mistura dos diepóxidos de humuleno (**71**) e (**72**).

A fração denominada de álcoois sesqui e diterpênicos (300 mg) foi submetida à cromatografia de coluna em sílica gel e eluída com hexano:acetato de etila (95:5)

forneceu 20 mg do álcool sesquiterpênico (-)-7(11)-selinen-4-ol (**73**) e 45 mg da mistura dos álcoois (-)-torreyol (**74**) e α -cadinol (**75**). Nesta mesma coluna foram obtidas frações mais polares de compostos praticamente puros, no entanto com massa menores que 5 mg.

Com o intuito de estudar melhor os compostos presentes na fração álcoois sesqui e diterpenos submeteu-se 100g de fração neutra à cromatografia em coluna de sílica gel nas condições mencionadas anteriormente. No entanto, desta vez, a fração álcoois sesqui e diterpenos foi subdivida em três frações:

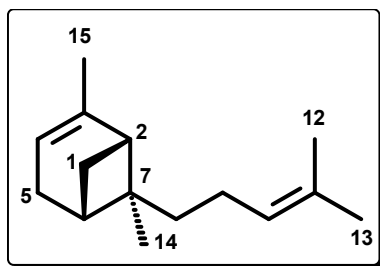
- *fração 1* (álcoois de menor polaridade): apresenta duas manchas principais quando analisadas em CCD analítica cujos R_f são coincidentes com os álcoois sesquiterpênicos **73**, **74** e **75**;
- *fração 2* (álcoois de média polaridade): contém uma mistura dos álcoois **55** e **40**, que não apresentaram separação nos vários eluentes utilizados.
- *fração 3* (álcoois de maior polaridade): a separação cromatográfica em sílica gel eluída com éter de petróleo:Et₂O (70:30) desta fração resultou no isolamento dos álcoois dinorlabdanos **76** e **77**, continuando a eluição com éter de petróleo:Et₂O (80:20) resultou no isolamento dos álcoois sesquiterpênicos **78** e **79**.



Esquema 5: Isolamento de álcoois sesqui e diterpênicos a partir da fração neutra do óleo-resina de copaíba

2.2.1.1 Discussão sobre determinação das estruturas

Composto (68): (-)- α -trans-bergamoteno



O sesquiterpeno α -trans-bergamoteno (**68**), óleo incolor, apresentou $[\alpha]_D = -34,9^\circ$ (c 1,1; CHCl_3), (literatura⁸²: $[\alpha]_D = -44,1^\circ$ (CHCl_3)). No espectro de RMN de ^1H observou-se um simpleto em δ 0,85 atribuído aos hidrogênios metílicos H-14, três simpletos em δ 1,71, 1,67 e 1,64 atribuídos aos hidrogênios metílicos H-13, H-15 e H-12, respectivamente. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se 15 sinais os quais foram designados pelo espectro de DEPT como sendo: quatro carbonos metílicos, quatro metilênicos, quatro metínicos e três quaternários. Os deslocamentos de carbono mais característicos são δ 144,4, 130,9, 125,2 e 116,4 atribuídos aos carbonos olefínicos C-3, C-11, C-10 e C-4, respectivamente.

A estereoquímica do C-7 foi determinada pela comparação dos seus dados de RMN de ^{13}C com os dados da literatura⁸³ para os isômeros *cis* (**68a**) e *trans* (**68b**) do α -bergamoteno (**Figura 14**).

⁸² Kováts, E., *Helv. Chim. Acta*, **1963**, 46, 2705-2731.

⁸³ [a] Snider, B., B., Beal, B. R., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4508-4515. [b] Sy, Lai-King, Brown, G. D., *Magn. Reson. Chem.*, **1997**, 35, 424-425. [c] Kulkarni, Y.S. et al., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2809-2815.

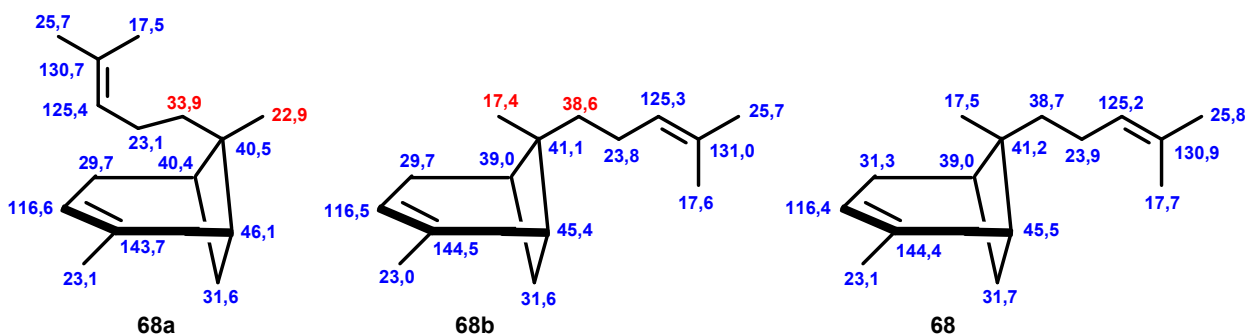


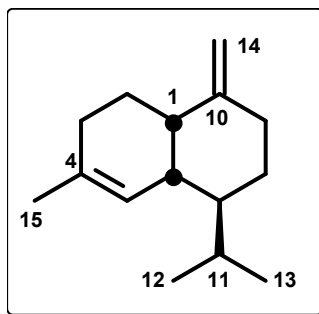
Figura 14: Dados de RMN dos isômeros *cis* (**68a**) e *trans* (**68b**) do α -bergamoteno

Os isômeros *cis* e *trans* do α -bergamoteno apresentam diferenças significativas nos deslocamentos químicos dos carbonos C-8 e C-14, assim como o deslocamento químico de RMN de ^1H da metila H-14 do isômero *cis* sofre um efeito de proteção de aproximadamente 0,4 ppm quando comparada ao isômero *trans*. Esses dados da literatura permitiram atribuir a estereoquímica *trans* para o nosso composto.

Neste estudo o sesquiterpeno **68** foi encontrado como produto minoritário do óleo-resina de copaíba comercial, no entanto, em alguns trabalhos esse composto aparece como produto majoritário ou como um dos principais componentes. A maior proporção do α -*trans*-bergamoteno em amostras de óleo-resina de copaíba parece ocorrer principalmente quando os teores de β -cariofileno (**10**) e óxido de cariofileno (**15**) são baixos. Um exemplo descrito na literatura⁴⁹ ocorreu com o óleo-resina de *C. duckei* coletada no Amapá, onde a composição química deste material analisada em dois anos consecutivos apresentou teores aproximados de 11% e 20% de α -*trans*-bergamoteno e baixos teores de β -cariofileno (**10**) e óxido de cariofileno (**15**). O mesmo comportamento foi observado no óleo-resina de *C. duckei* obtido no Pará, onde os sesquiterpenos majoritários foram o α -bergamoteno (14,7%) e β -bisaboleno (**8**) (27,4%)⁸⁴.

⁸⁴ Carvalho, J. C. T., Cascon, V., Possebon, L. S., Morimoto, M. S. S., Cardoso, L. G. V., Kaplan, M. A. C., Gilbert, B., *Phytother. Res.*, **2005**, 19, 946-950.

Composto (69): (-)- γ -muuroleno



O sesquiterpeno γ -muuroleno (**69**), óleo incolor, apresentou $[\alpha]_D = -5,7^\circ$ (c 0,74; CHCl_3), (literatura⁸⁵: $[\alpha]_D = -1,8^\circ$ (solvente e concentração não informados)).

No espectro de RMN de ^1H observou-se dois dupletos em δ 0,80 ($J = 6,9$ Hz) e 0,93 ($J = 6,9$ Hz) atribuídos as metilas C-13 e C-12 do grupo isopropil e um simpleto largo em δ 1,60 atribuído a metila C-15. Na região de hidrogênios olefínicos observou-se um tripleto em δ 4,60 ($J = 2,4$ Hz), um simpleto largo em δ 4,66 correspondentes ao hidrogênios exocíclicos H-14 e um duplete largo em δ 5,56 ($J = 3,6$ Hz) atribuído ao hidrogênio H-5.

O valor da constante de acoplamento do hidrogênio H-5 foi utilizada para determinar a fusão entre os anéis decalínicos. Segundo estudo feito por Cheng e colaboradores⁸⁶ para compostos Δ^4 -decalínicos com fusão *cis* há um acoplamento significativo ($J \approx 6$ Hz) entre o próton olefínico e o próton H-6, enquanto que para compostos com fusão *trans* o acoplamento entre esses prótons não é significativo ($J \leq 2$ Hz).

No espectro de RMN de ^{13}C observou-se 15 sinais os quais foram designados pelo espectro de DEPT como sendo: três metílicos, cinco metilênicos, cinco metínicos e dois quaternários. Os deslocamentos de carbono mais característicos são δ 154,3, 133,8, 124,5, 106,5 atribuídos aos carbonos olefínicos C-10, C-4, C-5 e C-14, respectivamente. Os dados de RMN de ^{13}C do composto são concordantes com os

⁸⁵ Briggs, L. H., White, G. W., *Aust. J. Chem.*, **1973**, 26, 2229-2233.

⁸⁶ Cheng, Y. S., Kuo, Y. H., Lin, Y. T., *Chem. Commun.*, **1967**, 565.

dados da literatura⁸⁷ para o sesquiterpeno γ -muuroleno, no entanto, a atribuição dos deslocamentos químicos para os C-4 e C-10 da literatura está trocada (**Figura 15**).

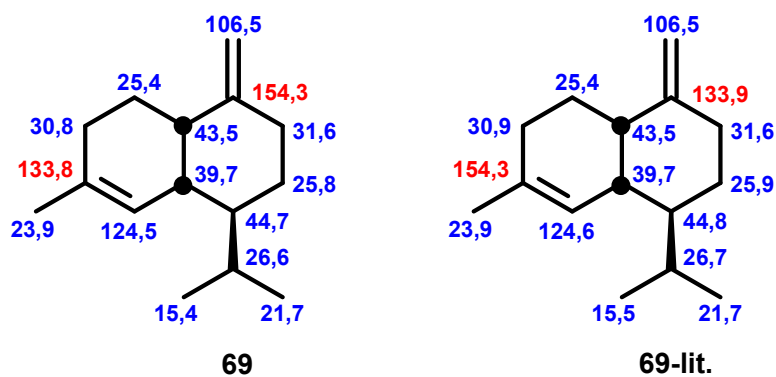
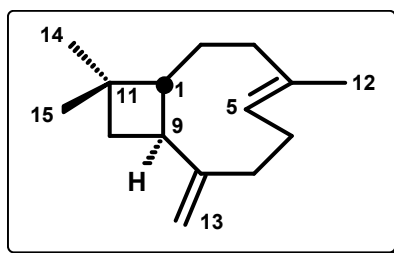


Figura 15: Atribuição dos deslocamentos químicos de ^{13}C para o γ -muuroleno (**69**)

⁸⁷ Büllow, N., König, W. A., *Phytochemistry*, **2000**, 55, 141-168.

Composto (10): (-)- β -*trans*-cariofileno



O β -*trans*-cariofileno (**10**), constituinte majoritário da fração neutra, foi isolado como um óleo incolor de odor amadeirado e apresentou $[\alpha]_D = -15,0^\circ$ (c 2,2; CHCl_3) (literatura⁸⁸: $[\alpha]_D = -15,0^\circ$ (c 2,6; CHCl_3). Esse composto ao ser analisado por CG apresentou pureza maior que 90% (**Figura 15**).

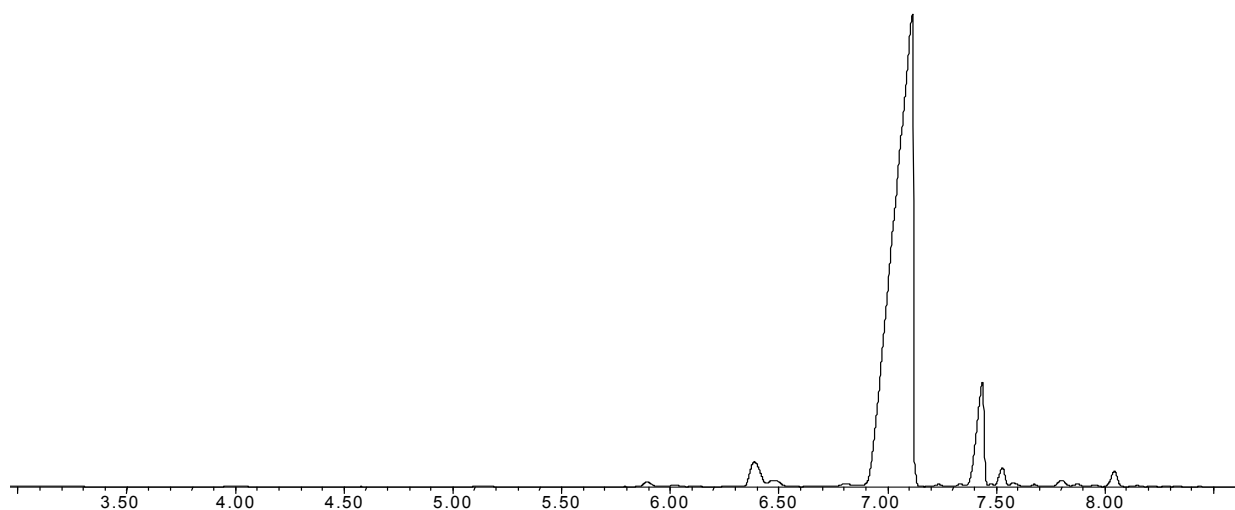


Figura 16: Cromatograma do β -*trans*-cariofileno (**10**)

Esse hidrocarboneto sesquiterpênico, constituinte de muitos óleos essenciais, possui uma olefina *trans* em um anel de 9 membros e possui oito isômeros possíveis originados a partir de três elementos estereogênicos presentes na molécula.

⁸⁸ Atwater, Norman W.; Reid, Evans B. *Chemistry & Industry*, **1953**, 688-689.

Segundo Barrero e colaboradores (1995)⁸⁹ a 25°C esse composto existe como uma mistura de dois isômeros conformacionais⁹⁰: $\beta\alpha$ e $\beta\beta$ na razão de 82:18, respectivamente (**Figura 17**).

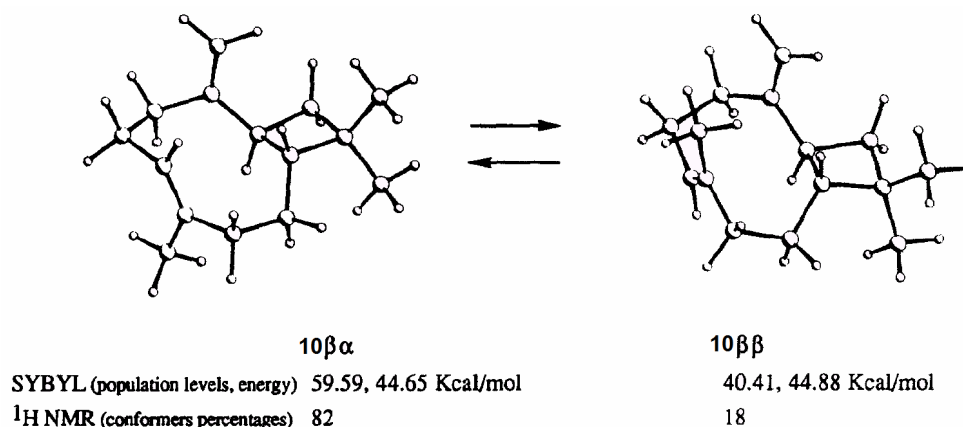


Figura 17: Dados da análise conformacional do β -*trans*-cariofileno (**10**)

Essa proporção aproximada foi observada integrando os sinais correspondentes aos hidrogênios olefínicos no espectro de RMN de ¹H (**Figura 18**).

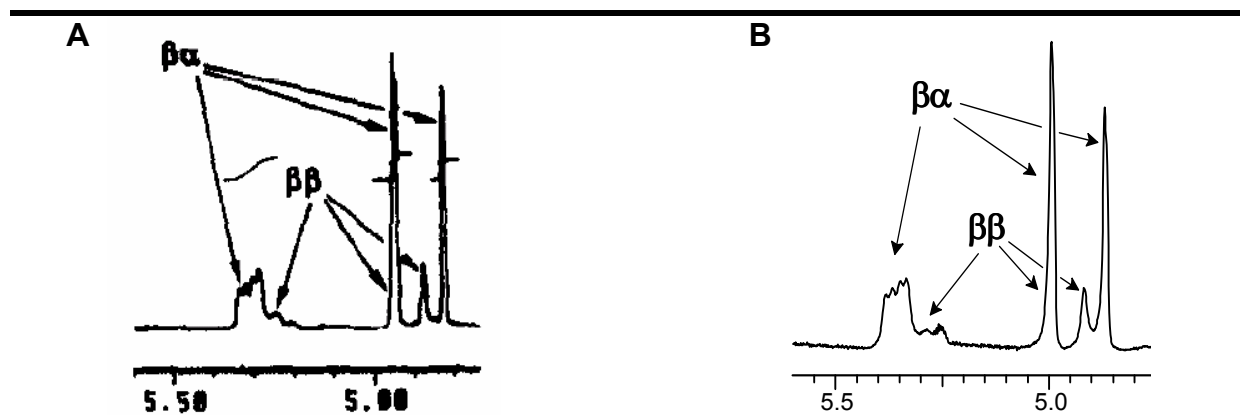


Figura 18: Região de hidrogênios olefínicos do β -*trans*-cariofileno: a) dados da literatura⁸⁹ (300 MHz, CDCl₃); b) dados do composto **10** (300 MHz, CDCl₃).

⁸⁹ Barrero, A. F., Molina, J., Oltra, J. E., Altarejos, J., Barragán, A., Lara, A., Segura, M., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 3813-3822.

⁹⁰ Pequena variação entre a proporção dos isômeros conformacionais do β -cariofileno pode ocorrer de acordo com o artigo consultado. [a] Fitjer, L., Malich, A., Paschke, C., Kluge, S., Gerke, R., Rissom, R., Weiser, J., Noltemeyer, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 9180-9189. [b] Guella, T., Chiasera, G., N'Diaye, I., Pietra, F., *Helv. Chim. Acta*, **1994**, 77, 1203-1221. [c] Collado, I. G., Hanson, J. R., Macías-Sánchez, A. J., *Nat. Prod. Rep.*, **1998**, 187-204.

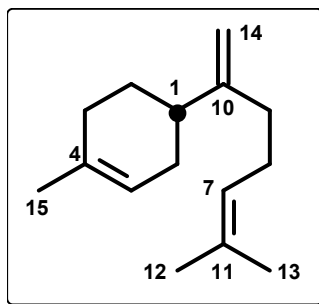
No espectro de RMN de ^1H observou-se dois simpletos em δ 1,03 e 1,06 atribuídos as metilas H-14 e H-13, um simpleto largo em δ 1,66 atribuído a metila H-15, dois simpletos largos em δ 4,87 e 4,99 atribuídos ao hidrogênios olefínicos H-12 e um multipeto em δ 5,35 atribuído ao hidrogênio olefínico H-9.

No espectro de RMN de ^{13}C observou-se 15 sinais de maior intensidade, os quais foram designados pelo espectro de DEPT como sendo: três metílicos, seis metilênicos, três metínicos e três quaternários. Os sinais correspondentes ao conformero $\beta\alpha$ são mais intensos do que os do conformero $\beta\beta$ e a atribuição dos deslocamentos químicos para as duas conformações são concordantes com os dados publicados na literatura⁹⁰ (**Tabela 4**).

Tabela 4: Atribuição dos deslocamentos químicos de ^{13}C dos conformeros $\beta\alpha$ e $\beta\beta$ do β -*trans*-cariofileno (**10**) por comparação com dados da literatura⁸⁹

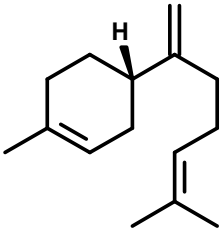
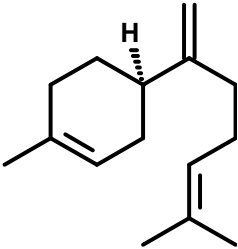
Carbono	Composto 10		10 - literatura	
	$\beta\alpha$	$\beta\beta$	$\beta\alpha$	$\beta\beta$
1	53,6	55,9	53,7	56,0
2	28,3	29,7	28,4	29,8
3	40,0	34,8	40,1	34,9
4	135,5	135,4	135,6	135,1
5	124,3	124,5	124,4	124,6
6	29,3	31,4	29,5	31,5
7	34,8	40,0	34,9	39,9
8	154,7	154,8	154,8	155,2
9	48,5	49,3	48,6	49,5
10	40,3	42,6	40,4	42,7
11	33,0	33,0	33,1	33,1
12	22,6	22,0	22,7	22,0
13	30,0	29,8	30,2	29,9
14	16,3	16,3	16,4	16,4
15	111,6	110,8	111,7	110,9

Composto (8): (-)-β-bisaboleno



O sesquiterpeno β-bisaboleno (**8**), óleo incolor, apresentou $[\alpha]_D = -32,6^\circ$ (c 0,51; CHCl₃). Os valores de rotação óptica reportados na literatura para os dois enantiômeros do β-bisaboleno são um pouco discrepantes (**Tabela 5**), no entanto, podemos dizer que o nosso composto contém provavelmente um excesso enantiomérico da forma *levorotatória*.

Tabela 5: Valores de rotação óptica reportados na literatura⁹¹ para os enantiômeros do β-bisaboleno (**8**)

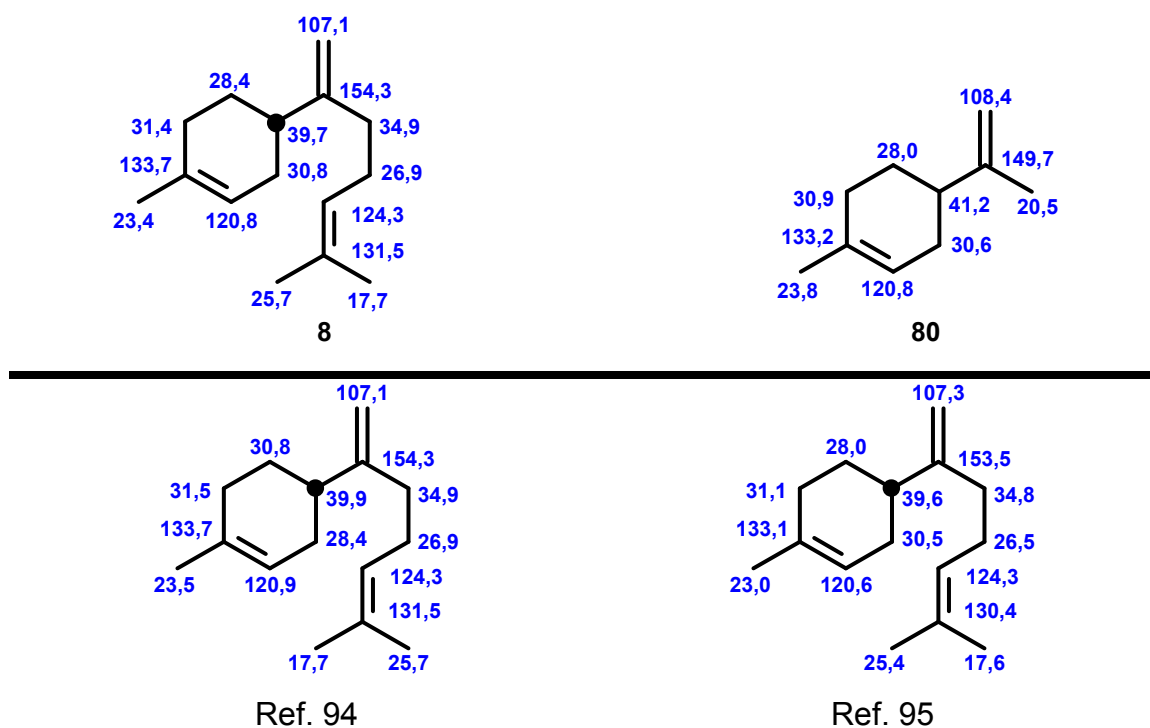
 (S)-8	 (R)-8⁹²
- 68° (c 0,33, EtOH) ^[a]	+ 74° (c 0,36, EtOH) ^[a]
- 66,8° ^[b]	+ 52° ^[e]
- 67° ^[c]	+ 56 (c 2,94, EtOH) ^[f]
- 51,2 (c 0,33, EtOH) ^[d]	+ 41 ± 3 (c 0,22, CCl ₄)

⁹¹ [a] Crawford, R. J., Erman, W. F., Broaddus, C. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4298-4306. [b] Naves, Y. R., Ardizio, P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1954**, 334. [c] Birch, A. J., Murray, A. R., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1888. [d] Argenti, L., Bellina, F., Carpita, A., Rossi, R., *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 2909-2921. [e] Anderson, N. H., Syrdal, D. O., *Phytochemistry*, **1970**, 9, 1325. [f] Sakane, S., Fujiwara, J., Massoka, K., Yamamoto, H., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2193.

⁹² A propriedade *dextrorotatória* foi correlacionada com o enantiômero (*R*) por Mills, J. A., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4976-4985.

No espectro de RMN de ^1H observou-se três simpletos largos em δ 1,62, 1,66, 1,70 atribuídos as metilas alílicas H-13, H-12 e H-15. O próton monoalílico axial (H-2) aparece no espectro como um multipeto em δ 1,46. Na região de prótons olefínicos observou-se três simpletos largos atribuídos em δ 5,41 (H-5), 4,77 e 4,75 (H-14) e um duplo dupeto em δ 5,13 ($J = 7,0$ e $5,5$ Hz) atribuído ao hidrogênio H-7.

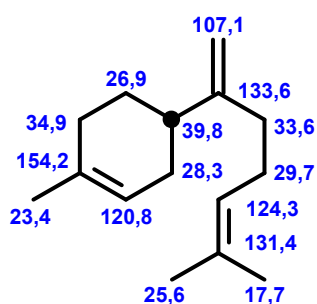
No espectro de RMN de ^{13}C observou-se 15 sinais, os quais foram designados pelo espectro de DEPT como sendo: três metílicos, seis metilênicos, três metínicos e três quaternários. Existe grande divergência na literatura nas atribuições dos deslocamentos químicos de ^{13}C para o β -bisaboleno. Utilizando como modelo o composto limoneno (**80**)⁹³, chegou-se a mesma atribuição feita por Scheffrahn e colaboradores (1983)⁹⁵ (**Figura 19**).



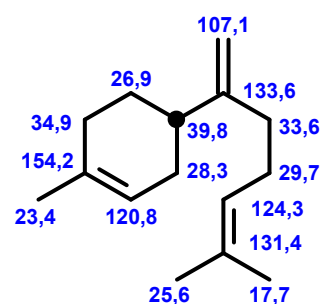
⁹³ Bohlmann, F., Zeisberg, R., *Org. Magn. Reson.*, **1975**, 7, 426-432.

⁹⁴ Miyazawa, M., Kameoka, H., *Phytochemistry*, **1983**, 22, 1040-1042.

⁹⁵ Scheffrahn, R. H., Gaston, L. K., Sims, J. J., Rust, M. K., *J. Chem. Ecol.*, **1983**, 9, 1293-1305.



Ref. 96



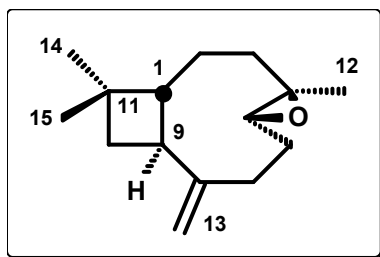
Ref. 97

Figura 19: Atribuições dos deslocamentos químicos de ^{13}C para o β -bisaboleno (8)

⁹⁶ Sakurai, H., Hosomi, A., Saito, M., Sasaki, H., Iguchi, H., Sasaki, Jun-Ichi, Araki, Y., *Tetrahedron*, **1983**, 39, 883-894.

⁹⁷ Klochkov, S. G., Kozlovskii, V. I., Pushin, A. N., *Chem. Nat. Comp.*, **1989**, 361-363.

Composto (15): (-)-óxido de cariofileno



O (-)-óxido de cariofileno (**15**), sólido branco, apresentou ponto de fusão 61-62°C e $[\alpha]_D = -45,4^\circ$ (c 1,77; CHCl₃), (literatura⁹⁸: p.f.: 60-62°C e $[\alpha]_D = -57,7^\circ$ (c 0,60; CHCl₃). A análise por cromatografia gasosa mostrou um constituinte predominante com área relativa de 92% (**Figura 20**).

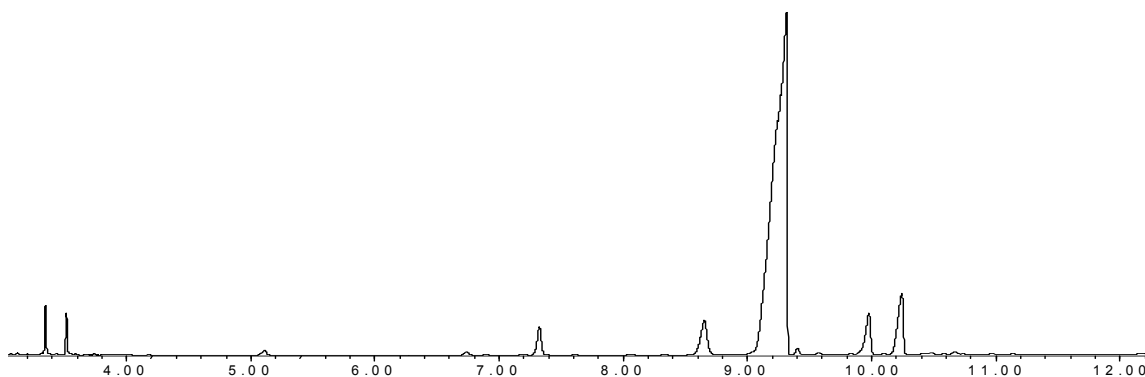


Figura 20: Análise por CG do óxido de cariofileno (**15**)

No espectro de RMN de ¹H observou-se três simpletos em δ 0,97, 0,99 e 1,19 atribuídos às metilas C-15, C-14 e C-12, respectivamente. Observou-se também um duplo duplete em δ 2,86 ($J = 10,5$ e $4,5$ Hz) atribuído ao hidrogênio H-5 e dois simpletos largos em δ 4,85 e 4,96 atribuídos aos hidrogênios H-13 da dupla exocíclica. Esses dados de RMN de ¹H são concordantes com os dados do *trans*-óxido de cariofileno (**15**) reportados por Warnhoff e Srinivasan (1973)⁹⁹ (**Tabela 6**).

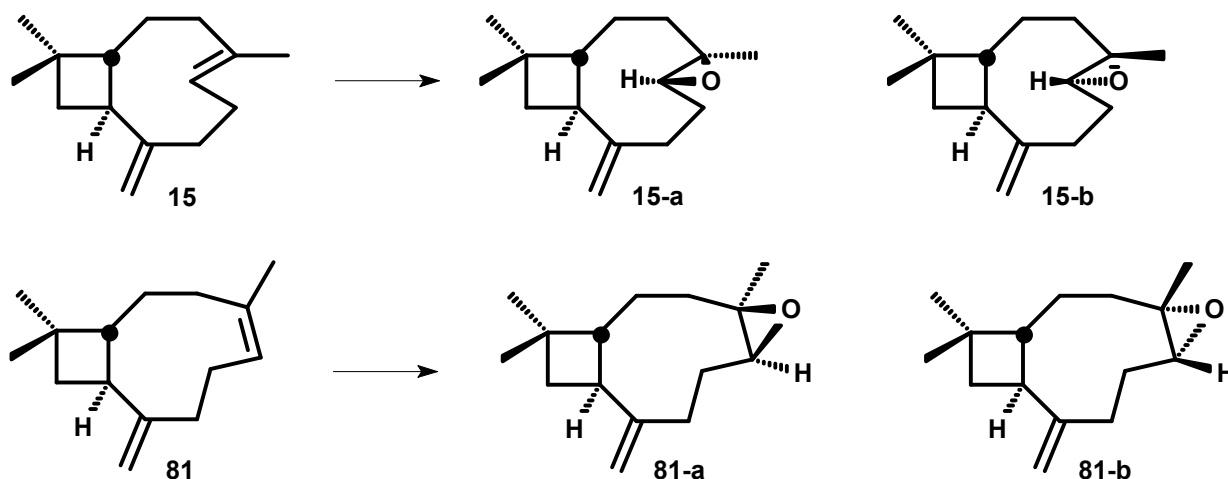
⁹⁸ Heymann, H., Tezuka, Y., Kikuchi, T., Supriyatna, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 138.

⁹⁹ Warnhoff, E. W., Srinivasan, V., *Can. J. Chem.*, **1973**, 51, 3955-3962.

Tabela 6: Dados de RMN de ^1H (CDCl_3 , 60 MHz) dos *cis* e *trans* óxidos-cariofileno⁹⁹

Isômero	<i>gem</i> -metilas	C ₄ - Me	= CH ₂
<i>trans</i> -óxido 15-a	1,00 (2 Me)	1,19	4,87, 4,97
<i>trans</i> -óxido 15-b	0,95, 0,97	1,23	4,97, 5,09
<i>cis</i> -óxido 81-a	1,00 (2 Me)	1,27	4,67, 4,80
<i>cis</i> -óxido 81-b	1,00, 1,06	1,25	4,91 (2H)

Warnhoff e Srinivasan (1973)⁹⁹ observaram que epóxidos de cariofileno com estereoquímica *trans* são obtidos a partir da oxidação do β -cariofileno, enquanto que os epóxidos com estereoquímica *cis* são obtidos do isocariofileno (**81**). Nos dois casos os produtos de oxidação estão de acordo com a proporção entre os confôrmeros do sesquiterpeno de origem, desta forma os epóxidos *trans* e *cis* foram obtidos na proporção de 86:14 (**15-a:15-b**) e 50:50 (**81-a:81-b**), respectivamente (**Figura 21**).

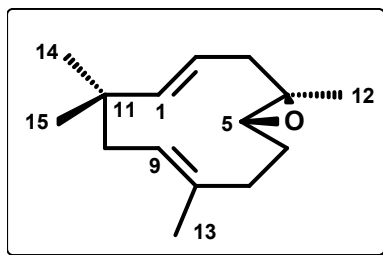
**Figura 21:** Produtos de oxidação dos sesquiterpenos β -cariofileno (**15**) e isocariofileno (**81**)⁹⁹

No espectro de RMN de ^{13}C observou-se 15 carbonos, os quais foram designados pelo espectro de DEPT como sendo: três metílicos, seis metilênicos, três metínicos e três quaternários. Os deslocamentos de carbono mais característicos são δ 151,7 e 112,7 atribuídos aos carbonos C-8 e C-13 da dupla exocíclica, assim como os deslocamentos em δ 59,7 e 63,6 atribuídos aos carbonos da oxirana C-4 e C-5.

Alguns pesquisadores consideram esse composto como produto de autooxidação do β -cariofileno (**10**), um exemplo é Gramosa e Silveira (2005)¹⁰⁰ que reportaram a autooxidação completa do β -cariofileno (**10**) isolado do óleo-resina de copaíba num período de 15 dias. A natureza do óxido de cariofileno (**15**) como produto natural no óleo-resina de copaíba foi constatada por Cascon & Gilbert (2000)⁴⁹, que demonstraram que este sesquiterpeno está presente em 19% no óleo-resina da *Copaifera guianensis* recém extraído.

¹⁰⁰ Gramosa, N. V., Silveira, E. R., *J. Essent. Oil Res.*, **2005**, 17, 130-132.

Composto (70): 5,6-epoxi-1,8-humuladieno



O 5,6-epoxi-1,8-humuladieno (**70**), óleo incolor, apresentou $[\alpha]_D = -31,0^\circ$ (c 4,0; CHCl_3), (literatura¹⁰¹: $[\alpha]_D = -31,2^\circ$ (c 4,2; CHCl_3). No espectro de RMN de ^1H observou quatro simpletos em δ 1,08 e 1,11 atribuídos as metilas geminais H-14 e H-15, em δ 1,30 atribuído a metila da oxirana e em δ 1,56 atribuído a metila sobre dupla H-13. Na região de prótons olefínicos observou-se um duplo duplo duplete em δ 5,27 ($^3J_{H2-H1} = 15,8$, $^3J_{H2-H3a} = 9,7$, $^3J_{H2-H3b} = 5,2$ Hz), um duplete em 5,14 ($^3J_{H1-H2} = 15,8$ Hz) e um duplo duplete largo em δ 5,00 ($J_{H9-H10a} = 13,9$, $J_{H9-H10b} = 6,5$ Hz), atribuídos aos hidrogênios H-2, H-1 e H-9, respectivamente. O valor da constante de acoplamento entre os hidrogênios H-1 e H-2 confirma a estereoquímica *trans* da dupla ligação C1-C2.

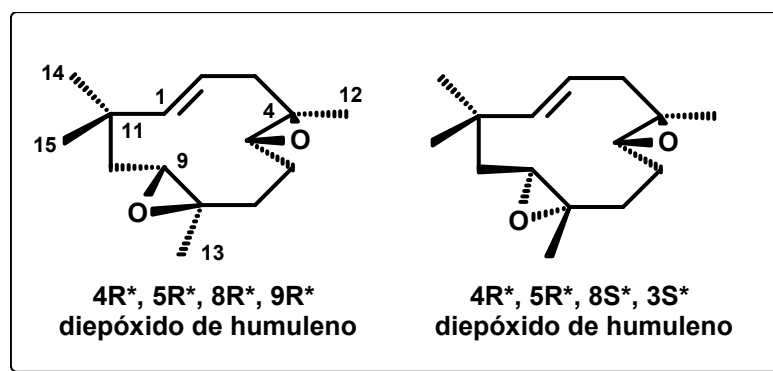
No espectro de RMN de ^{13}C observou-se 15 sinais, os quais foram designados pelo espectro de DEPT como sendo: quatro metílicos, quatro metilênicos, quatro metínicos e três quaternários. A análise dos deslocamentos químicos sugerem a presença de dois carbonos oxigenados em δ_c 61,9 (CH) e 63,2 (C_0) atribuídos aos carbonos C-5 e C-4. Na região de carbonos olefínicos observou-se quatro sinais em δ 122,0, 125,7, 131,8 e 143,0 atribuídos aos carbonos C-2, C-9, C-8 e C-1, respectivamente. Os sinais para as metilas C-14 e C-15 apresentou-se como linhas fortemente alargadas em relação aos outros picos. Tsui e Brown (1996)¹⁰² descreveram que esse alargamento pode ser progressivamente reduzido com o aumento da temperatura e ambas ressonâncias alcançaram uma forma normal à 60°C em C_6D_6 . Tal comportamento é consistente com o grau de rigidez conformacional na porção do anel

¹⁰¹ Damodaran, N. P., *Tetrahedron*, **1968**, 24, 4123.

¹⁰² Tsui, Wing-Yan, Brown, J. *Nat. Prod.*, **1996**, 59, 1084-1086.

de 11 membros próximo ao grupo *gem*-dimetil, relativo ao resto da molécula, que é superada a temperaturas altas. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C são concordantes com os dados da literatura^{102,103} para o sesquiterpeno 4,5-epoxi-1,8-humuladieno (**70**).

Compostos **71** e **72**: Diepóxidos de humuleno



A mistura dos diepóxidos de humuleno **71** e **72** apresentou-se como sólido branco com ponto de fusão 105-106°C (dados da literatura: diepóxido **71**¹⁰⁴ p.f.: 102-105°C; diepóxido **72**¹⁰⁴ p.f.: 66-69°C; mistura dos diepóxidos¹⁰⁵ **71** e **72** p.f.: 105°C). A análise por cromatografia gasosa indicou dois compostos na proporção aproximada de 80:20 (**Figura 22**). A mistura desses diepóxidos, provavelmente, é um artefato produzido pela oxidação do óxido de humuleno (**70**).

¹⁰³ [a] Schneider, Hans-Jörg, Agrawal, P. K., *Magn. Reson. Chem.*, **1986**, 24,718-722. [b] Tsui, W. Y., *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 1084. [c] Sakar, M. K., *Fitoterapia*, **1999**, 70, 103-105. [d] Itokawa, H., Yoshimoto, S., Morita, H., *Phytochemistry*, **1988**, 27, 435-438.

¹⁰⁴ [a] Hayano, K., Shinjo, T., Mochizuki, K., *Heterocycles*, **1996**, 43, 523-526. [b] Hayano, K., Mochizuki, K., *Heterocycles*, **2003**, 59, 387-393.

¹⁰⁵ Ramaswami, S. K., Bhattacharyya, S. C., *Tetrahedron*, **1962**, 18, 575-579.

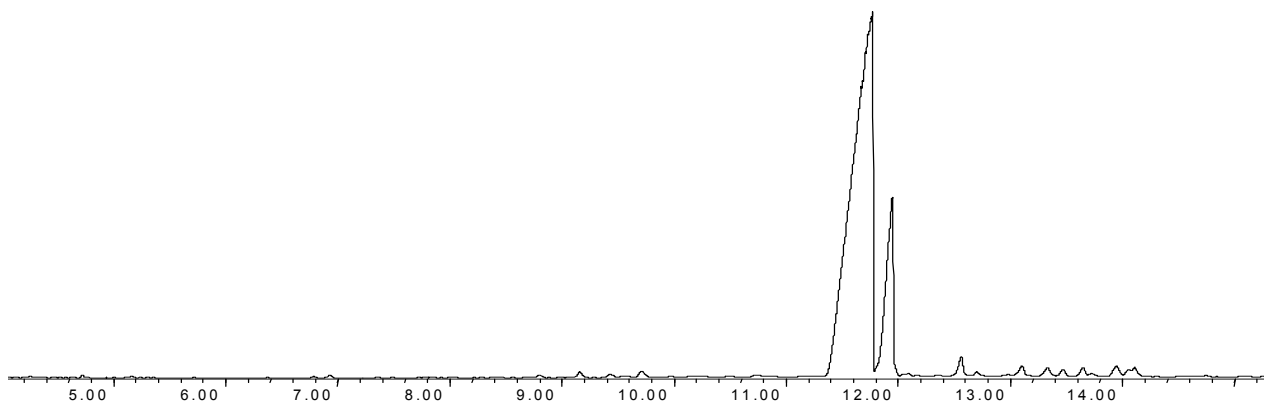
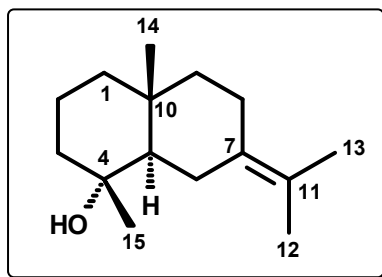


Figura 22: Cromatograma da mistura dos diepóxidos de humuleno **71** e **72**

No espectro de RMN de ^1H a proporção entre os diepóxidos **71** e **72** (76:24) foi calculado a partir da integração dos sinais das metilas e está de acordo com o encontrado pela cromatografia gasosa. Esse valor foi ligeiramente diferente da proporção (91,5:8,5) obtida por Hayano e colaboradores durante a epoxidação do óxido de humuleno com *m*-CPBA.

No espectro de RMN de ^{13}C observou-se 28 sinais, sendo 2 carbonos comuns a ambos os compostos, onde a intensidade dos sinais está de acordo com a proporção entre os diepóxidos determinados pela cromatografia gasosa e pelo espectro de RMN de ^1H .

Composto 73: 7(11)-selinen-4-ol ou eudesm-7(11)-en-4-ol



O álcool sesquiterpênico 7(11)-selinen-4-ol (**73**), sólido cristalino, apresentou ponto de fusão 121-123°C e $[\alpha]_D = -3,7^\circ$ (c 0,92; CHCl_3). As duas formas

enantioméricas do composto **73** são conhecidas, sendo o isômero *levorotatório* descrito como um óleo¹⁰⁶ com $[\alpha]_D = -3,0^\circ$ (c 2,41; CHCl₃) cuja magnitude é significativamente diferente do produto sintético opticamente puro¹⁰⁷ $[\alpha]_D = -6,0^\circ$ (c 2,45; CHCl₃). O enantiômero *dextrorotatório* é descrito como um sólido¹⁰⁸ com ponto de fusão: 76-77° e $[\alpha]_D = +4,0^\circ$ (c 0,5; MeOH), já a mistura racêmica¹⁰⁹ apresenta ponto de fusão: 148-149°C.

No espectro de RMN de ¹H observou-se dois simpletos em δ 0,95 e 1,13, correspondentes as metilas H-14 e H-15, dois simpletos largos em δ 1,66 e 1,69 característicos de metilas ligadas a carbono olefínico (metilas H-12 e H-13). Os hidrogênios diastereotópicos H-8 α e H-6 α que estão na posição pseudo-equatorial possuem acoplamentos do tipo W e aparecem em δ 2,50 (dddd, $J = 14,5, 2,5$ e $2,5$ Hz) e 2,81 (ddd, $J = 13,4, 2,3$ e $2,3$ Hz), respectivamente. A não usual desproteção do sinal H-6 α que ocorre devido ao efeito de desblindagem do grupo hidroxila¹⁰⁶ e o sinal de H-5 em δ 1,15 (dd, $J = 12,6$ e $2,8$ Hz) são evidências para uma fusão *trans* entre os anéis decalínicos.

No espectro de RMN de ¹³C observou-se 15 sinais, sendo quatro metílicos, seis metilênicos, um metínico e quatro quaternários. Os deslocamentos de carbono mais característicos são δ 120,9 e 131,4 atribuídos aos carbonos olefínicos C-11 e C-7, assim como um sinal de carbono carbinólico em δ 72,3.

A configuração do centro quaternário em C-4 foi determinado utilizando os modelos **82** e **83**, onde o deslocamento químico da metila C-15 em δ 22,0 do álcool **73** esta de acordo com o modelo **82** (metila em axial)¹¹⁰.

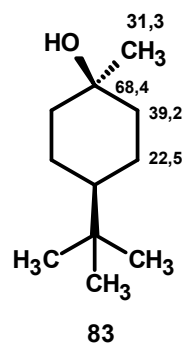
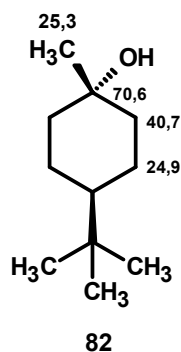
¹⁰⁶ Bohlmann, F., Zdero, C., King, R. M., Robinson, H., *Phytochemistry*, **1982**, 21, 147.

¹⁰⁷ Toyota, M., Saito, T., Asakawa, Y., *Phytochemistry*, **1999**, 51, 913-920.

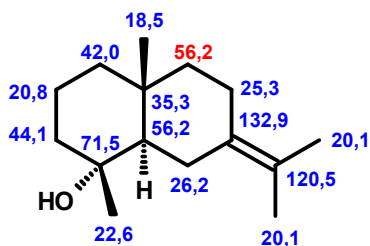
¹⁰⁸ [a] *Dictionary of Natural Products on CD-ROM*, versão 11.2, **2003**. [b] Zhao, Y., Yue, J., Lin, Z., Ding, J., Sun, H., *Phytochemistry*, **1997**, 44, 459.

¹⁰⁹ Dachriyanus, Bakhtiar, A., Sargent, M. V., Skelton, B. W., White, A. H., *Acta Cryst.*, **2004**, C60, o503.

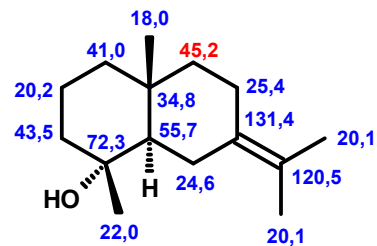
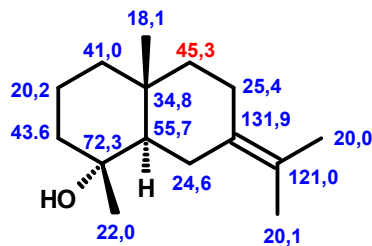
¹¹⁰ Sepulchre, A. M., Septe, B., Lukacs, G., Gero, S. D., *Tetrahedron*, **1974**, 30, 905.



Os dados de RMN de ^{13}C do composto **73** está de acordo com os dados da literatura^{108,109} para o composto eudesm-7(11)-en-4-ol, com exceção do sinal do C-9 reportado por Zhao e colaboradores (1997)¹⁰⁸.



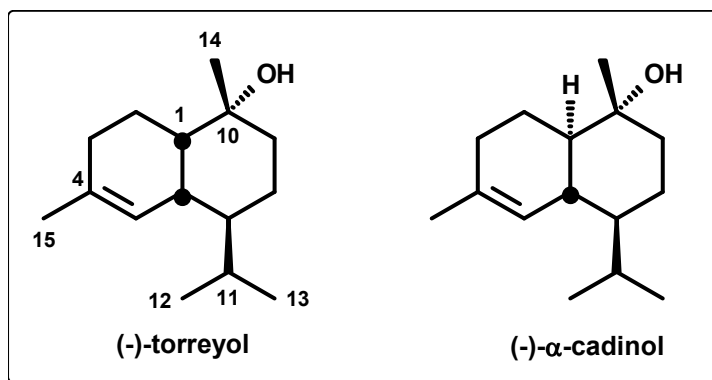
Phytochemistry, **1997**, 44, 459



Acta Cryst., **2004**, C60, o503.

Este álcool não havia sido relatado e/ou isolado do óleo-resina de copaíba, no entanto, alguns compostos do tipo eudesmano têm sido reportado neste produto, tais como o α -sileneno (**16**) e β -sileneno (**17**).

Compostos 74 e 75: torreyol (74) e α -cadinol (75)



A mistura dos álcoois sesquiterpênicos torreyol (**74**) e α -cadinol (**75**), ao ser analisada por cromatografia gasosa revelou que estes estão numa proporção de 85:15 (**Figura 23**). A mistura dos álcoois **74** e **75**, sólido branco, apresentou ponto de fusão 132-133°C e $[\alpha]_D = -67,8^\circ$ (c 0,7; CHCl₃). Os dados da literatura¹¹¹ são: composto **74**, ponto de fusão 138-139° e $[\alpha]_D = -100,4^\circ$ (c 1,2; CHCl₃); composto **75**, ponto de fusão: 73-74° e $[\alpha]_D = -37,1^\circ$ (c 0,9; CHCl₃).

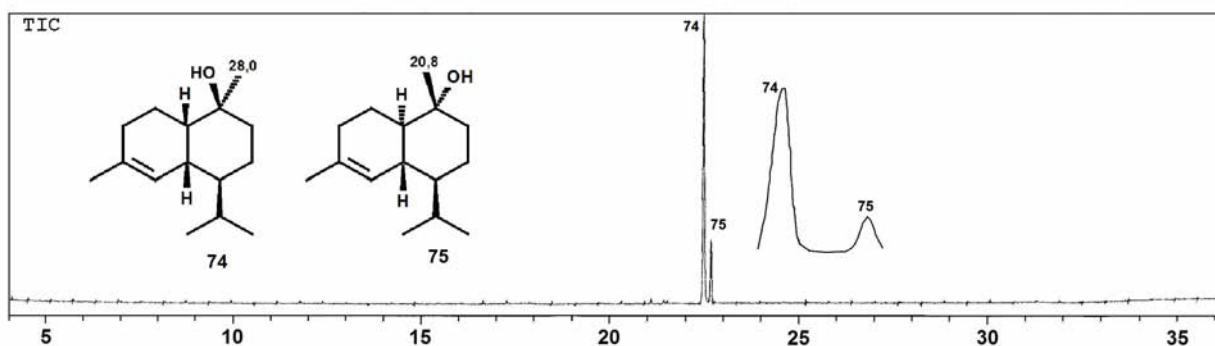


Figura 23: Cromatograma da mistura dos álcoois (-)-torreyol (**74**) e α -cadinol (**75**)

A diferença na proporção entre os compostos **74** e **75** possibilitou atribuir corretamente os deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono desses compostos. No espectro de RMN de ¹H observou-se dois pares de dupletos em δ 0,81 ($J = 7$ Hz) e 0,89 ($J = 7$ Hz) para o composto **74** e em δ 0,77 ($J = 7$ Hz) e 0,92 ($J = 7$ Hz) para o

composto **75**, atribuídos as metilas do grupo isopropila. A fusão entre os anéis decalinicos dos compostos **74** e **75** foram determinados utilizando o estudo feito por Cheng e colaboradores⁸⁶. Analisando a expansão do espectro de RMN de ^1H da mistura dos álcoois **74** e **75**, região correspondente aos prótons olefínicos H-5, observou-se um simpleto largo em δ 5,50 atribuído ao composto **75** e um duplo quarteto em δ 5,52 ($^3J_{\text{H5-H6}} = 5,0$, $^4J_{\text{H5-H15}} = 1,5$ Hz) atribuído ao composto **74** (Figura 24).

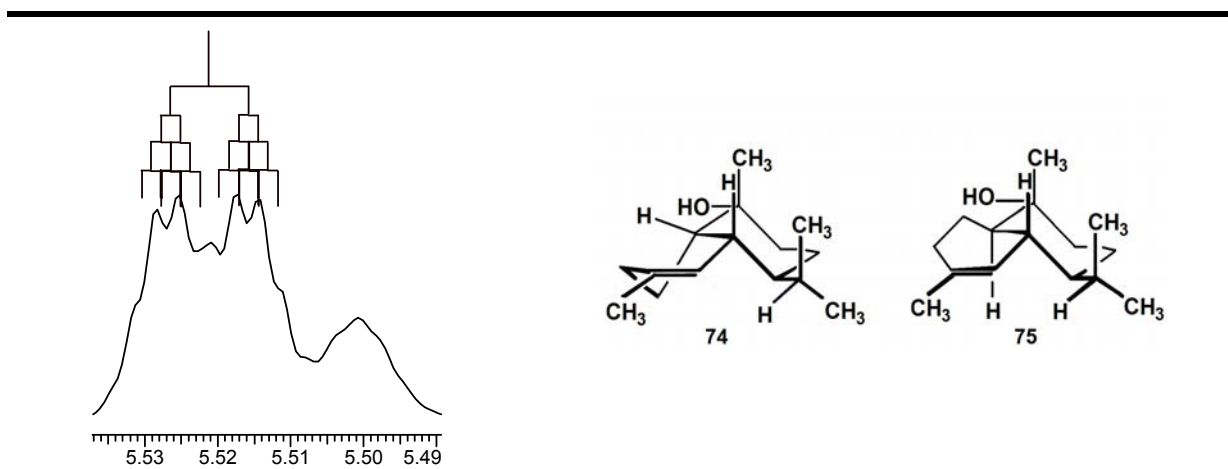


Figura 24: Região de hidrogênios olefínicos dos álcoois torreyol (**74**) e α -cadinol (**75**)

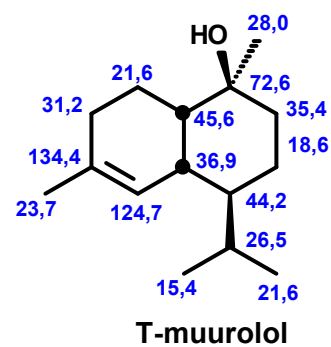
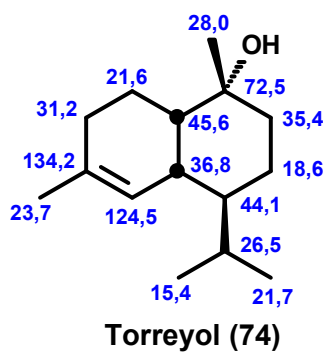
No espectro de RMN de ^{13}C observou-se 30 carbonos, sendo que os compostos **74** e **75** apresentaram o mesmo tipo e número de carbonos: quatro metílicos, quatro metilênicos, cinco metínicos e dois quaternários. A configuração do centro quaternário em C-10 dos compostos **75** e **75** foi determinado utilizando os modelos **82** e **83**¹¹⁰.

Monti e colaboradores (1998)¹¹² reportaram o isolamento dos álcoois α -cadinol (**76**), T-muurolol (**84**) e 8 β -hidroxi-cariofileno (**85**) a partir do óleo-resina de copaíba comercial. Entretanto, os dados de RMN de ^{13}C do T-muurolol apresentados no trabalho em questão são, segundo revisão da literatura¹¹³, atribuído ao seu epímero torreyol (**74**).

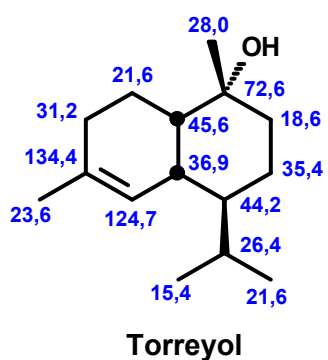
¹¹¹ Borg-Karlson, A. K., Norin, T., *Tetrahedron*, **1981**, 37, 425.

¹¹² Monti, H., Tiliacos, N., Faure, R., Aubert, C., *Pharm. Pharmacol. Lett.*, **1998**, 8, 41-42.

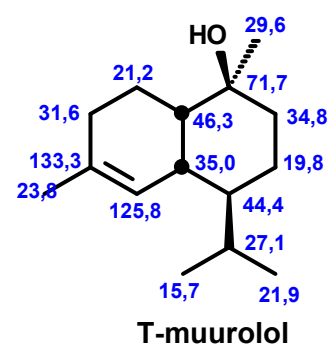
¹¹³ [a] Nagashima, F., Suda, K., Asakawa, Y., *Phytochemistry*, **1994**, 37, 1323-1325. [b] Franke, L. R. Rodriguez-Avil, Wolf, H., *Tetrahedron*, **1984**, 40, 3491-3498.



Pharm. Pharmacol. Lett., **1998**, 8, 41-42

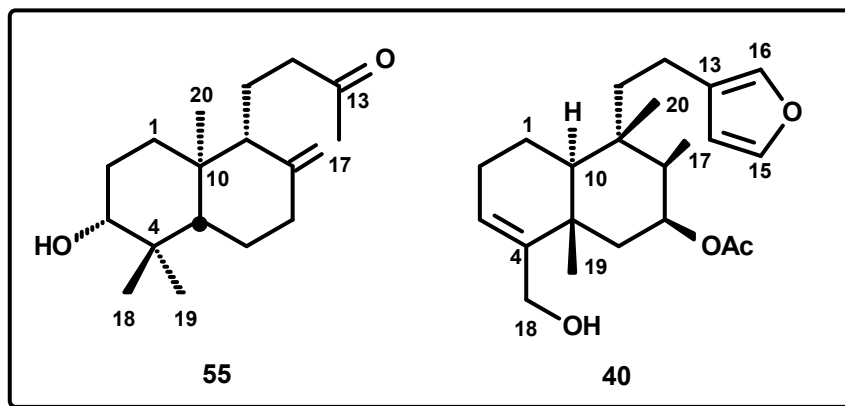


Phytochemistry, **1994**, 37, 1323-1325



Tetrahedron, **1984**, 40, 3491-3498

Compostos 40 e 55: (+)-7-acetoxibacchotricuneatina D (40) e (-)-3-hidroxi-14,15-dinorlabad-8(17)-en-13-ona (55)



O espectro de RMN de ^1H (**Figura 25**) dessa fração apresentou sinais característicos de compostos com esqueleto labdano e clerodano, indicando uma possível mistura de dois compostos. No entanto não tivemos sucesso na separação desses compostos em CCD analítica nos vários eluentes utilizados. Os deslocamentos químicos de ^1H da mistura foram concordantes com os dados reportados na literatura⁶⁴ para os compostos **40** e **55**, diterpenos isolados do óleo-resina de copaíba e que segundo Monti & Faure (1996)⁶⁴ também não apresentam separação por CCD.

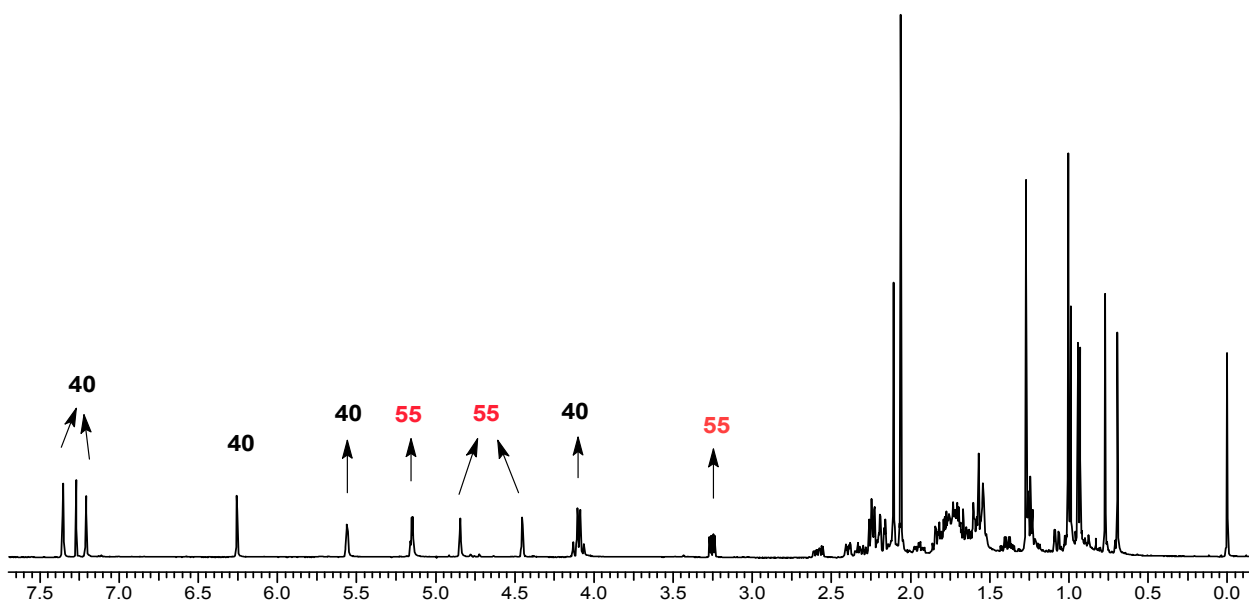


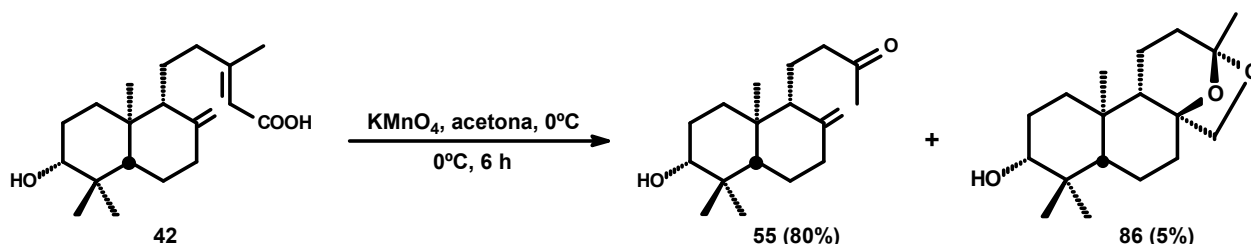
Figura 25: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura dos compostos **40** e **55**

Segundo Monti & Faure (1996)⁶⁴, a separação dos compostos **40** e **55** só ocorreu, após acetilação, devido à diferença de reatividade das hidroxilas alílica e secundária, respectivamente. No entanto, utilizando o mesmo procedimento obtivemos uma mistura dos compostos acetilados **40a** e **55a**, que não apresentaram separação em CCD em vários eluentes utilizados.

Por CLAE analítica de fase reversa utilizando como eluente metanol:água (30:70) observou-se uma boa separação. No entanto a pequena quantidade da mistura não tornou viável a separação em escala semipreparativa.

Apesar de não ter sido observado separação dos compostos **40** e **55** em CCD analítica impregnada com nitrato de prata, uma alíquota da mistura foi submetida a CC de sílica gel impregnada com 15% de AgNO₃. A eluição isocrática com hexano:acetato de etila 20% possibilitou a obtenção de uma fração pura da cetona **55**. A cetona **55** apresentou deslocamentos químicos de ¹H e ¹³C concordantes com os reportados na literatura⁶⁴. O valor da rotação óptica do composto **55** {[α]_D = - 1,3° (c 1,6; CHCl₃)} foi semelhante ao reportado na literatura⁶⁴ [α]_D = - 1,0° (c 1,4; CHCl₃).

O dinorlabdano **55** foi sintetizado a partir da clivagem oxidativa da olefina conjugada a carbonila do ácido 3-hidróxi-copálico (**42**). Utilizando a metodologia descrita por Dey e colaboradores¹¹⁴ obteve-se, após purificação por cromatografia de coluna em sílica gel eluída com hexano:acetato de etila 75:25, o dinorlabdano **55** (80%) e como produto minoritário o acetal **86** (5%) (**Esquema 4**).

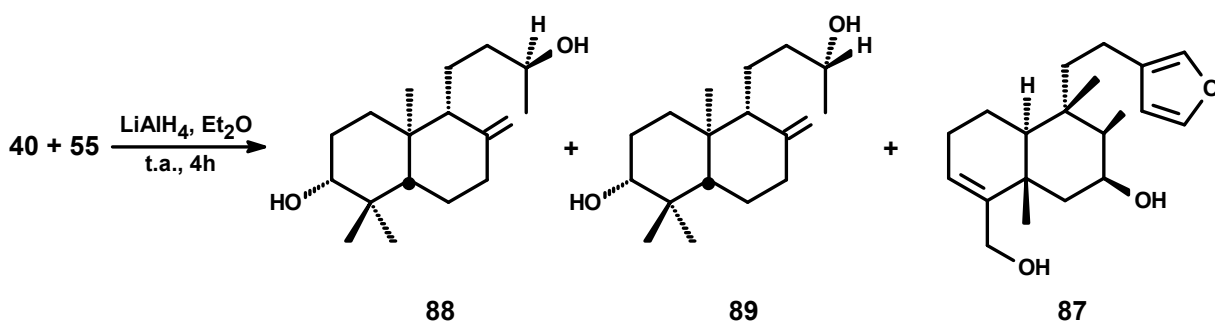


Esquema 6: Síntese da cetona dinorlabdânica **55**

¹¹⁴ [a] Dey, A. K., Wolf, H. R., *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 1004. [b] Pantarotto, H., Síntese do triterpeno bicíclico *ent*-α-polipodatetraeno. Confirmação da configuração absoluta do produto natural. Dissertação de mestrado, UNICAMP, 1996.

O espectro de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **55** sintético são concordantes com os reportados na literatura⁶⁴. Já o valor de rotação óptica do produto sintético $[\alpha]_{\text{D}} = -8,7^\circ$ (c 1,5; CHCl_3) foi numericamente maior do que o do produto natural $\{[\alpha]_{\text{D}} = -1,3^\circ$ (c 1,6; $\text{CHCl}_3\}$. A análise dos sinais da rotação óptica do dinorlabdano sintético e natural permitiu determinar a configuração absoluta do composto **55** como sendo da série enantiomérica.

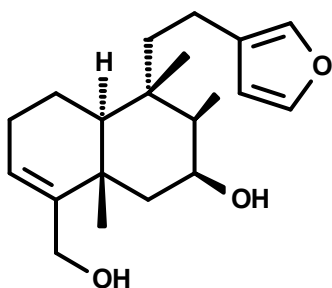
Uma fração (20 mg) da mistura dos compostos **40** e **55** foi submetida à redução com LiAlH_4 em éter etílico a temperatura ambiente e após manipulação da reação e cromatografia em coluna de sílica eluída com éter de petróleo:éter etílico (70:30) obteve-se 6 mg do diol **87**, além do diol **88** e **89** (Esquema 5).



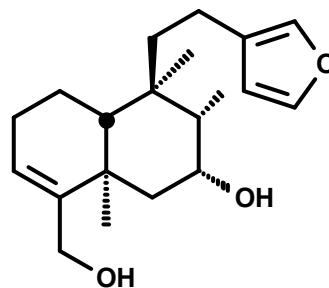
Esquema 7: Redução da mistura dos compostos **40** e **55**

O composto **87** $\{[\alpha]_{\text{D}} = +25,3^\circ$ (c 1,0; $\text{CHCl}_3\}$ apresentou deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C concordantes para o composto bacchotricuneatina D (**90**) $\{[\alpha]_{\text{D}} = -7,41^\circ$ (c 0,58; $\text{CHCl}_3\}$.¹¹⁵ No entanto, os sinais contrários de rotação óptica indica que o composto **87** é pertencente a série enantiomérica dos clerodanos, assim como os ácidos hardwickiico (**33**), 7-hidroxi-hardwickiico (**34**) e 7-acetoxi-hardwickiico (**39**) também encontrados no óleo-resina de copaíba.

¹¹⁵ Wagner, H.; Sitz, R.; Lotter, H., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 3339-3345.



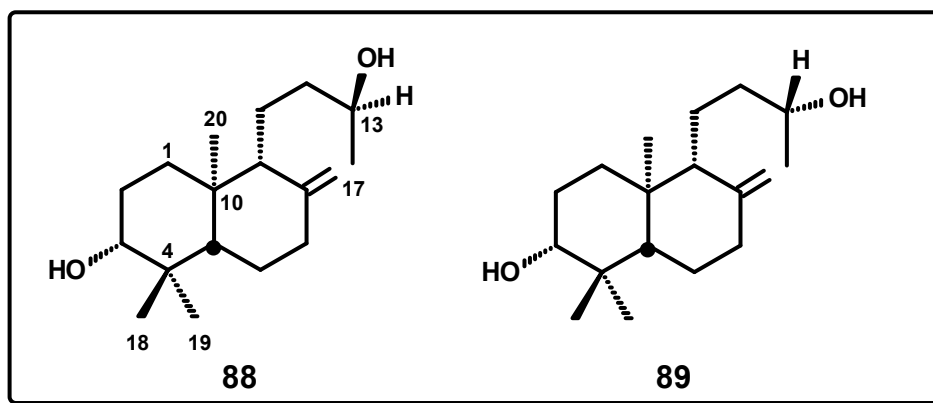
87

 $[\alpha]_D = +25,3^\circ$ (c 1,0; CHCl_3)


90

 $[\alpha]_D = -7,41^\circ$ (c 0,58; CHCl_3)

Compostos 88 e 89: (-)-(3R,13S)-14,15-dinorlabd-8(17)-en-3 α ,13-diol (88) e (-)-(3R,13R)-14,15-dinorlabd-8(17)-en-3 α ,13-diol (89)



Os álcoois **88** e **89** foram separados da fração neutra do óleo-resina de copaíba como sólido branco {p.f. = 165,0-166,5°C, $[\alpha]_D^{25} = -1,3^\circ$ (c 1,1; CHCl_3)} e óleo incolor $\{[\alpha]_D^{25} = -1,0^\circ$ (c 1,7; CHCl_3)}, respectivamente. Esses compostos apresentaram o mesmo perfil de sinais nos espectros de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$, ao comparar esses dados com os dados da literatura para o composto 3 β -ol-14,15-dinorlabdano-8(17)-en-13 ξ -ol (**56**) (Tabela 7), observou-se que os deslocamentos químicos do álcool **89** são semelhantes aos reportados para o produto natural, enquanto que para o composto **88** diferenças significativas são observadas nos deslocamentos químicos dos carbonos C-8, C-9, C-11, C-12 e C-13. O composto **88**, até o momento, não havia sido relatado como produto natural.

Tabela 7: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C dos compostos **88** e **89** com dados da literatura para o dinorditerpeno **56**^[a]

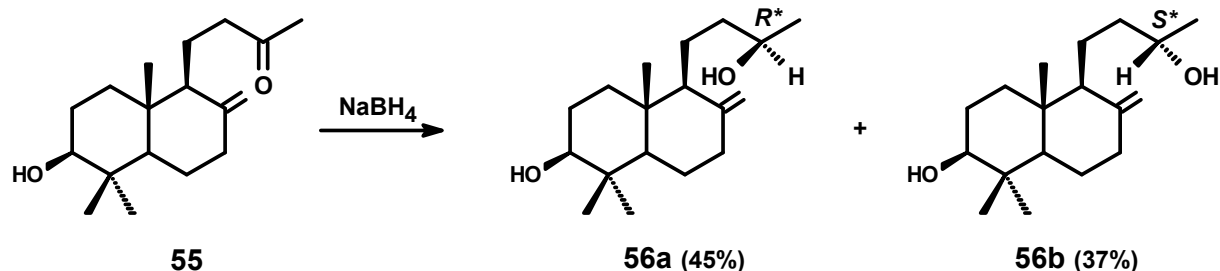
Carbono	56 natural	89	$\Delta\delta$	88	$\Delta\delta^{[b]}$
1	37,16	37,06	0,10	37,07	0,09
2	27,98	27,87	0,11	27,88	0,10
3	78,94	78,83	0,11	78,84	0,10
4	39,18	39,08	0,10	39,08	0,10
5	54,69	54,57	0,09	54,58	0,11
6	24,06	23,96	0,10	23,93	0,13
7	38,23	38,13	0,10	38,19	0,04
8	148,19	148,10	0,09	147,88	0,31
9	56,80	56,70	0,10	56,40	0,40
10	39,52	39,42	0,10	39,35	0,17
11	20,05	19,96	0,09	19,59	0,46
12	38,54	38,42	0,12	38,11	0,43
13	68,90	68,80	0,10	68,38	0,52
16	23,60	23,49	0,11	23,66	0,06
17	106,78	106,68	0,10	106,89	0,11
18	28,37	28,27	0,10	28,27	0,10
19	15,46	15,37	0,09	15,36	0,10
20	14,47	14,38	0,09	14,38	0,09

[a] Os dados mais significantes são apresentados em negrito.

A estereoquímica relativa $13S^*$ para o dinorlabdano **56** havia sido proposta por Justicia e colaboradores (2004)¹¹⁶. Segundo esses autores a face *Si* da cetona **55** (racêmica) é mais reativa à ataque nucleofílico do que a face oposta, desta forma o produto majoritário (**56a**) teria estereoquímica $13R^*$ e o produto minoritário (**56b**) teria estereoquímica $13S^*$ (**Esquema 8**). A estereoquímica $13S^*$ foi proposta ao dinorlabdano **56** uma vez que os deslocamentos químicos de ^{13}C relatados para esse

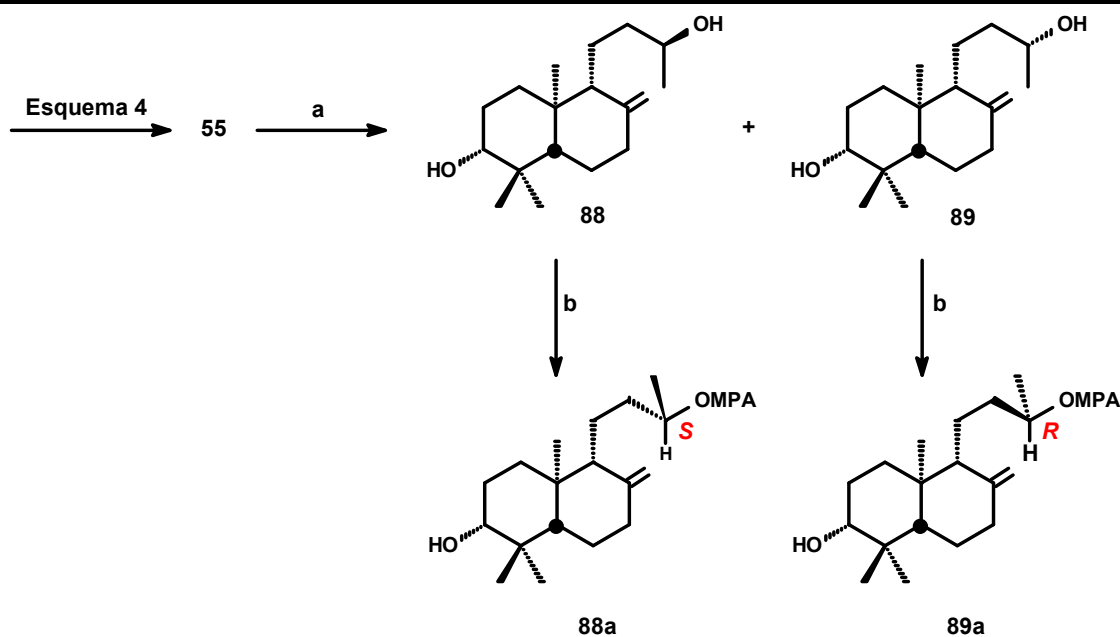
¹¹⁶ Justicia, J., Rosales, A., Buñuel, E., Oher-López, J., Valdivia, M., Haïdour, A., Oltra, J. E., Barrero, A. F., Cárdenas, D. J., Cuerva, J. M., *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 1778-1788.

composto são concordantes com o composto sintético minoritário. Correlacionando tais informações, o composto **89** teria configuração $13S^*$ e o composto **88** $13R^*$.



Esquema 8: Obtenção dos diastereoisômeros racêmicos

Com o intuito de confirmar a configuração do C-13 obtida por Justicia e colaboradores (2004)¹¹⁶, assim como determinar a configuração absoluta dos dinorlabdanos **88** e **89**, decidimos obter tais compostos a partir do ácido 3-hidroxi-copálico (**42**), diterpeno isolado da fração ácida do óleo-resina de copaíba e de configuração absoluta conhecida (**Esquema 9**).



a. LiAlH_4 , Et_2O , refluxo, 3 h, 95%; b. DCC, DMAP, ácido (S)-O-metoxifenilacético, CH_2Cl_2 , t.a., 10 h, 50%.

Esquema 9: Determinação da configuração absoluta dos dinordilabdanos **88** e **89**

A cetona **55**, obtida anteriormente (**Esquema 6**), foi reduzida com LiAlH_4 em éter etílico a temperatura ambiente, onde obteve-se após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com Et_2O :éter de petróleo (90:10) os álcoois epiméricos **88** {p.f. = 165,0-167,0°C, $[\alpha]_D^{25} = -27,0^\circ$ (c 1,1; CHCl_3)} e **89** {p.f. = 169,5-171,0°C, $[\alpha]_D^{25} = -12,0^\circ$ (c 1,7; CHCl_3)} na proporção aproximada de 1:1.

Os álcoois dinorlabdânicos **88** e **89** sintéticos apresentaram o mesmo sinal da rotação óptica do que os correspondentes álcoois naturais, no entanto com valores numericamente maior. Esta observação indica, possivelmente, que os compostos sintéticos são enantiomericamente puros ou que o excesso enantiomérico da forma (-)-antípoda é maior do que para os álcoois dinorlabdânicos naturais. O ácido 3-hidroxi copálico (**42**) utilizado como material de partida na síntese desses dinorlabdanos é, segundo nossos dados, opticamente puro (ver discussão para a determinação estrutural do composto **42**) o que conduziria a pureza óptica aos compostos **88** e **89** sintéticos.

Para determinar a configuração do C-13, os álcoois **88** e **89** foram submetidos, separadamente, à reação para obtenção dos correspondentes (S)-O-metilmandelatos e feito à análise dos espectros de RMN de ^1H dos álcoois de origem e dos correspondentes mandelatos. Nessas reações observou apenas a formação de 2 compostos, sendo um deles formado pela mono-esterificação da hidroxila ligada ao carbono C-13 (produto majoritário) e o outro pela di-esterificação das hidroxilas ligadas aos carbonos C-13 e C-3 (produto minoritário, aproximadamente 5%). A formação de apenas esses dois compostos corrobora com a hipótese dos álcoois **88** e **89** serem enantiomericamente puros e, por conseguinte o ácido 3-hidroxi copálico (**42**).

Segundo Trost e colaboradores¹¹⁷, para dois enantiômeros, os hidrogênios do substituinte que eclipsa com o grupo fenila do (S)-O-metilmandelato na correspondente projeção de Newman estendida, aparecem no espectro de RMN de ^1H mais protegidos (**Figura 26**).

¹¹⁷ Trost, B. M., Belletire, J. L., Godleski, S., McDougal, P. G., Balkovec, J. M., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2370.

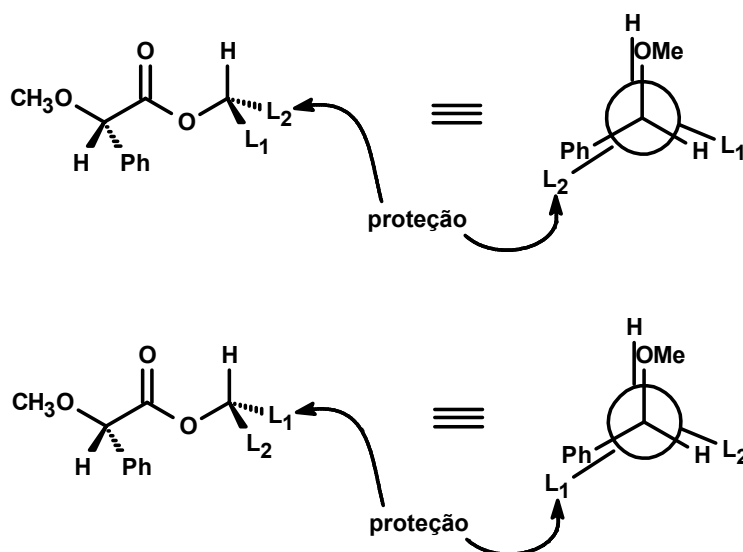
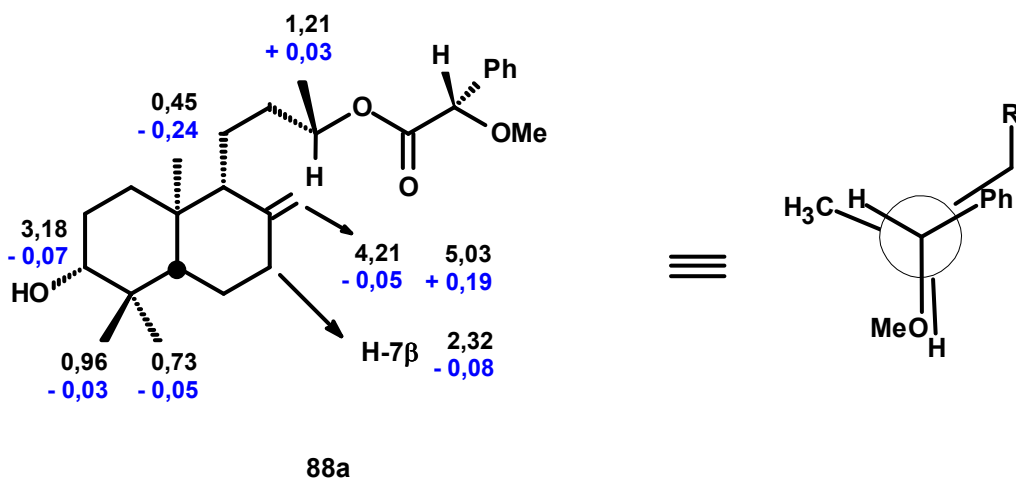


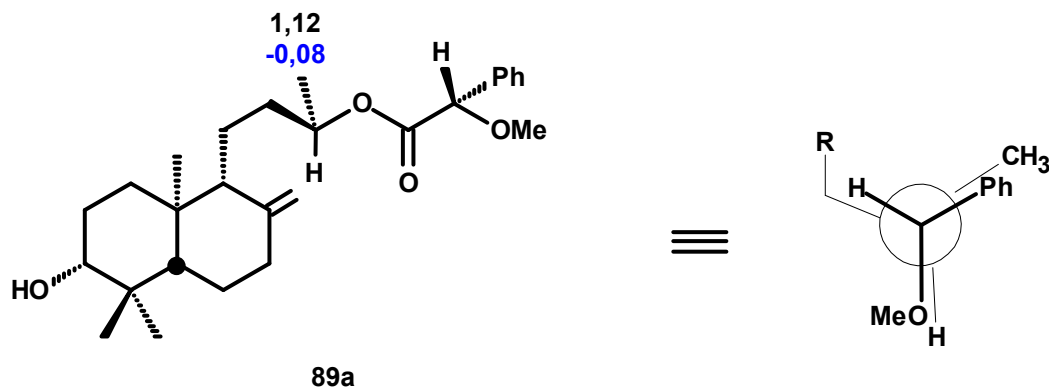
Figura 26: Modelo proposto por Trost para determinar a configuração absoluta de álcoois secundários utilizando RMN de ^1H

Comparando-se o espectro de RMN de ^1H do derivado **88a** com o do álcool **88** observamos que a metila H-16 (δ 1,21) sofre desproteção de 0,03 ppm, enquanto que para o restante da cadeia carbônica é observado efeito de proteção, indicando que a cadeia carbônica está eclipsada com o grupo fenila e que a configuração do C-13 é S.



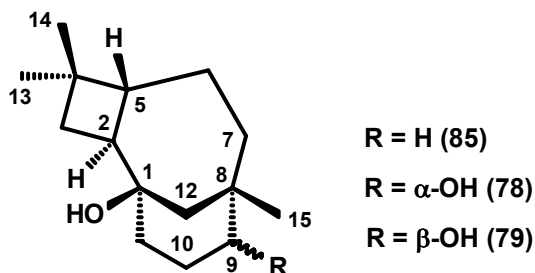
Já para o derivado **89a**, observamos efeito de proteção de 0,08 ppm para a metila H-16 (δ 1,12), em relação ao espectro do álcool **89**, e desproteção para o

restante da cadeia carbônica, indicando neste caso que a metila está eclipsada com o grupo fenila e que a configuração do C-13 é *R*.



As informações acerca da configuração absoluta dos dinorlabdanos **88** e **89** obtidas utilizando o modelo proposto por Trost e colaboradores (2004) estão contrárias aos dados empíricos de Justicia e colaboradores (2004)¹¹⁶ para a estereoquímica relativa do C-13 desses álcoois.

Composto 78 e 79: cariolano-1,9 α -diol (78) e cariolano-1,9 β -diol (79)



Os compostos **78** e **79** foram isolados puros, na forma sólida {p.f. = 135-137⁰C; literatura⁹⁸: 136,5-137,5⁰C} e como um óleo, respectivamente. Estes compostos são, provavelmente, artefatos produzidos a partir do óxido de cariofileno (**15**) durante a extração ácido-base do óleo-resina de copaíba.

A estereoquímica relativa e a atribuição dos deslocamentos químicos de RMN de ¹H e de ¹³C dos álcoois **78** e **79** foram atribuídos por comparação com o cariolano-1 β -ol¹¹⁸ (**85**) (Tabela 8). A introdução do grupo hidroxila no carbono C-9 na posição β , em relação a **86** (composto **79**), gera três interações *gauche* entre o grupo OH-C9 e os carbonos C-11, C-12 e C-15. Quando a hidroxila é introduzida na posição α (composto **78**) duas interações *gauche* são observadas, entre o grupo hidroxila-C9 e os carbonos C-7 e C-15. Essas informações são concordantes com a estereoquímica relativa dos dióis **78** e **79** proposta por Heymann e colaboradores (1994)⁹⁸.

Tabela 8: Comparação dos dados de RMN de ¹³C dos cariolanodióis **78** e **79** com o cariolano-1 β -ol (**85**).

C	85	78	$\Delta\delta$ (78-85)	79	$\Delta\delta$ (79-85)
7	36,6	29,5	- 7,1	35,3	- -
11	38,6	38,0	- -	33,3	- 5,3
12	48,7	47,5	- -	42,4	- 6,3
15	33,2	28,7	- 4,6	26,7	- 6,5

¹¹⁸ Composto obtido em nosso laboratório a partir da reação de ciclização em meio ácido do copalato de metila (**41a**) contendo como impureza o β -cariofileno. Esse composto é denominado em muitos trabalhos como β -cariofilenol, os dados físicos e espectroscópicos são concordantes com os reportados na literatura: [a] Barrow, C. J., Blunt, J. W., Munro, M. H. G., *Aust. J. Chem.*, **1988**, 41, 1755-1761. [b] Bohlmann, F., Ziesche, J., *Phytochemistry*, **1981**, 20, 469-472

2.2.2 Estudo da fração ácida

Uma alíquota da fração ácida obtida pelo tratamento ácido-base do óleo-resina de copaíba comercial apresentou, após esterificação com diazometano e análise por cromatografia gasosa, o cromatograma apresentado na **Figura 27**. No cromatograma em questão observamos os mesmos sinais presentes no óleo-resina de copaíba bruto (**Figura 13**), indicando que não houve formação de artefatos durante a extração ácido-base. Na região correspondente aos ésteres metílicos dos ácidos diterpênicos (21.00 a 26.00 min.) observamos a presença de oito picos majoritários, presentes na proporção relativa indicada no cromatograma da **Figura 27**, onde o sinal em 21.735 min. (38,8%) corresponde ao éster metílico do ácido copálico (**41a**).

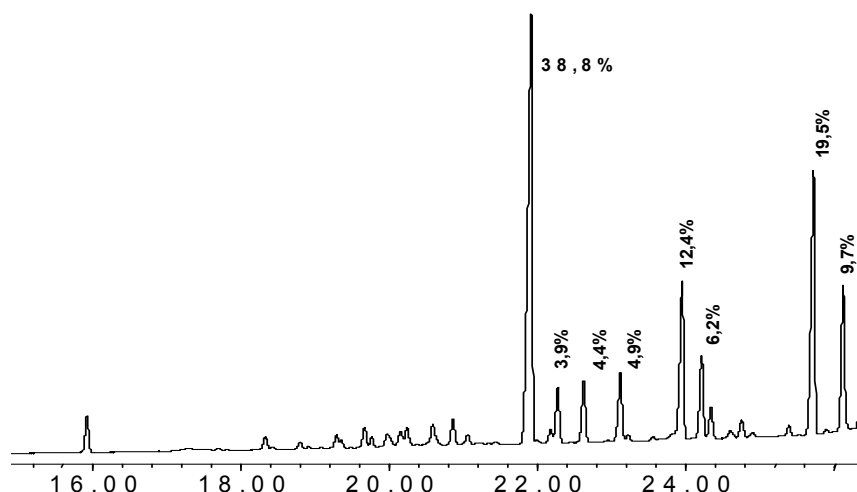
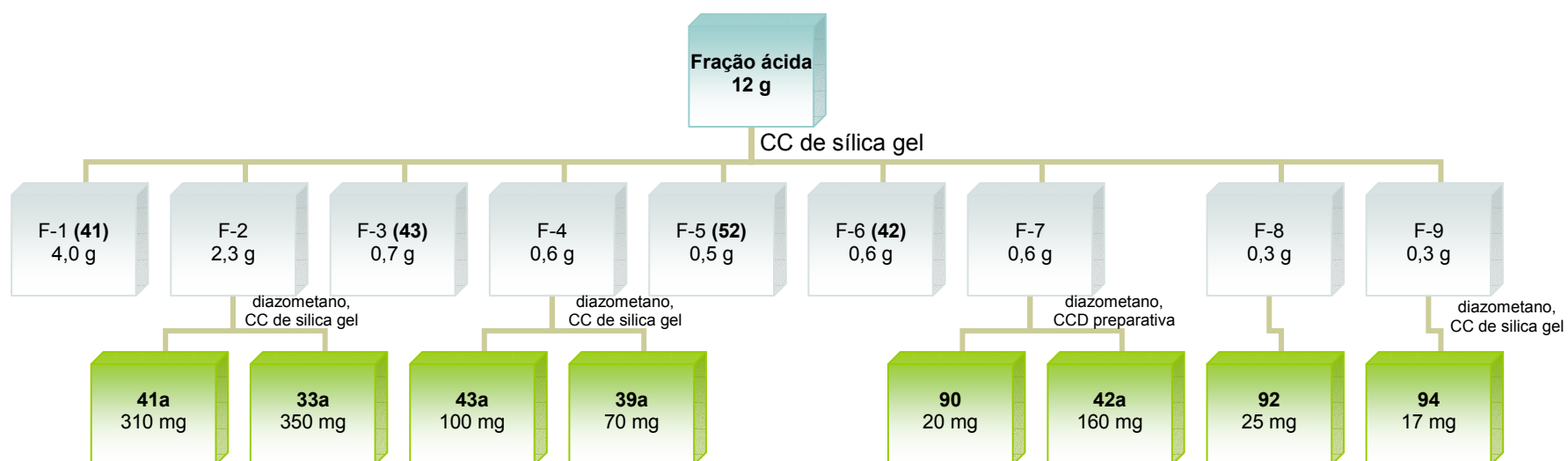


Figura 27: Cromatograma da fração ácida esterificada

O procedimento utilizado para isolar os constituintes majoritários presentes na fração ácida do óleo-resina de copaíba está apresentado no **Esquema 8**. Parte da fração ácida (12 g) foi submetida à coluna cromatográfica de sílica gel eluída com Hex:AcOEt (95:5) fornecendo nove frações que foram reunidas com base nas semelhanças por CCD analítica. Quatro destas frações forneceram ácidos diterpênicos puros: copálico (**41**), 3-acetoxi copálico (**43**), 3-hidróxido copálico (**42**) e *ent*-agático (**52**). As demais frações foram submetidas à esterificação com diazometano e posteriormente submetidas a novas separações cromatográficas: i) a fração

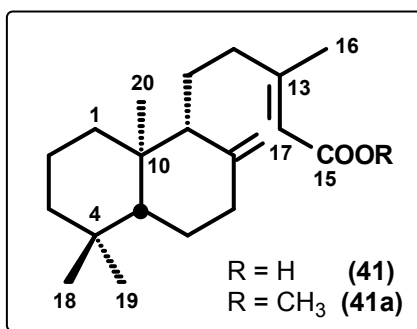
denominada de *F-2* forneceu, após esterificação com diazometano e coluna cromatográfica de sílica gel, os ésteres metílicos dos ácidos copálico (**41a**) e hardwickiico (**33a**); ii) a fração *F-4* forneceu, após esterificação com diazometano e coluna cromatográfica de sílica gel, os ésteres metílicos dos ácidos 3-acetoxi copálico (**43a**) e 7-acetoxi hardwickiico (**39a**); iii) a fração *F-7* forneceu, após esterificação com diazometano e CCD preparativa eluída com Hex:AcOEt (80:20), os ésteres metílicos dos ácidos 3-hidroxi copálico (**42a**) e guamáico (**90**); as frações *F-8* e *F-9* forneceram, após esterificação com diazometano e coluna cromatográfica de sílica gel, os ésteres metílicos dos ácidos 4 β -hidroperoxi-18-nor-copálico (**92**) e 3,19-diidroxi-copálico (**94**), respectivamente.



Esquema 10: Isolamento de diterpenos da fração ácida do óleo-resina de copaíba

2.2.2.1. Discussão sobre determinação das estruturas

Composto 41: ácido copálico



O ácido copálico **(41)**, sólido branco, apresentou ponto de fusão: 105-106°C (literatura: 106-107°C). O éster metílico **41a**, óleo incolor, apresentou $[\alpha]_D^{23} = -16,3^\circ$ (c 3,10; CHCl₃) literatura¹¹⁹ $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ (c 1,2; CHCl₃).

O ácido resínico **41** foi identificado pelos dados de RMN de ¹H e ¹³C e por comparação com dados da literatura. O espectro de RMN de ¹H apresentou três simpletos em δ 0,70, 0,82, 0,89 e 2,18 correspondentes as metilas H-20, H-18, H-19 e H-16. Os simpletos largos em δ 4,50, 4,86 foram atribuídos aos hidrogênios olefínicos da dupla exocíclica H-17 e o simpleto em δ 5,68 ao hidrogênio olefínico H-14. No espectro de RMN de ¹³C observou-se a presença de 20 sinais que foram caracterizados pelo espectro de DEPT como sendo: quatro carbonos metílicos, oito metilênicos, três metínicos e cinco quaternários.

A configuração absoluta do composto **41** foi determinada pela comparação do sinal da rotação óptica do composto **41a** com os reportados na literatura para os ésteres metílicos dos ácidos copálico **(41)** $\{[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ (c 1,2; CHCl₃)} e copaiférico **(47)**¹²⁰ $\{[\alpha]_D^{20} = +46^\circ$ (c 0,5; CHCl₃)}, enantiômeros que possuem configurações absolutas estabelecidas. A partir da análise desses valores de rotação óptica

¹¹⁹ Hugel, G., Oehlschlager, A. C., Ourisson, G., *Tetrahedron*, **1966**, *Suppl. 8, parte I*, 203-216.

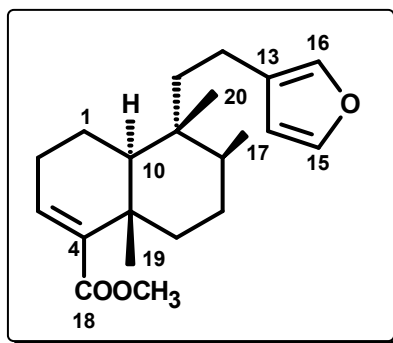
¹²⁰ [a] Ohloff, G., *Liebigs Ann.*, **1958**, 617, 134-147. [b] Bevan, C. W. L., Ekong, D. E. U., Okogun, J. I., *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 1067-1070.

observamos que nosso composto (**41**) contém uma mistura dos dois enantiômeros, onde a forma (-)-antípoda está presente em 36% de excesso enantiomérico.

Vale ressaltar que por quase três décadas o nosso grupo de pesquisa vem utilizando o ácido copálico (**41**) isolado do óleo-resina de copaíba comercial em síntese de produtos naturais e em nenhuma ocasião este composto foi obtido enantiomericamente puro e/ou na forma (+)-antípoda. No entanto Delle Monache e colaboradores reportaram o isolamento do ácido copaiférico (**47**), forma (+)-antípoda do ácido copálico, a partir do óleo-resina de *Copaifera multijuga* e cujo valor de rotação óptica para seu éster metílico $\{[\alpha]_D^{20} = +45,4^\circ$ (c 1,8; CHCl_3) $\}$ indica, possivelmente, que este composto foi obtido opticamente puro. Apesar da grande quantidade de artigos relatarem a composição química do óleo-resina de copaíba poucos mencionam os valores de rotação óptica dos compostos isolados o que dificulta uma análise mais detalhada sobre a co-ocorrência de ambos enantiômeros nesse material.

O ácido copálico (**41**) é um diterpeno característico do gênero *Copaifera*, encontrado em praticamente todas as amostras até então analisadas, desta forma muitos autores consideram este composto um biomarcador de óleos de copaíba.¹²¹

Composto 31a: hardwickato de metila



O éster metílico do ácido hardwickiico (**31a**), óleo incolor, apresentou $[\alpha]_D = +110,4^\circ$ (c 0,6; CHCl_3) (literatura: $[\alpha]_D = +117^\circ$ (c 1,5; CHCl_3)). O composto **31a** foi identificado pelos dados de RMN de ^1H e ^{13}C e por comparação com dados da

¹²¹ Veiga Jr., V. F., Pinto, A. C., Patitucci, M. L., *Quim. Nova*, **1997**, 20, 612.

literatura^{122,123}. No espectro de RMN de ^1H observou-se a presença de três simpletos em δ 0,77, 1,29 e 3,70, correspondentes as metilas H-20, H-19 e H-21, e um duplete em δ 0,84 ($J = 6,0$ Hz) atribuído a metila H-17. A presença do anel furânico β -monosubstituído foi confirmada pela presença do sistema ABX, onde os sinais em δ 6,26 (sl), 7,20 (sl), 7,35 (t, $J = 1,6$ Hz) foram atribuídos ao H-14, H-16 e H-15, respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C observou-se 21 que foram caracterizados pelo espectro de DEPT como sendo: quatro carbonos metílicos, seis metilênicos, seis metínicos e cinco quaternários. Os deslocamentos químicos em δ 138,3, 125,5, 110,9, 142,4 são atribuídos aos carbonos do anel furânico β -monossubstituído. A presença do grupo éster metílico α,β -conjugado foi confirmada pela presença dos sinais em δ 167,2 (C-18), 142,2 (C-4) e 136,7 (C-3), assim como a presença do tripleto em δ 6,60 ($J = 4,0$ Hz) no espectro de RMN de ^1H atribuído ao H-3.

A configuração absoluta do composto **31a** foi estabelecida como sendo da série enantiomérica¹²⁴, uma vez que este composto apresenta sinal de rotação óptica contrária ao (-)-ácido hardwickiico, clerodano que teve sua configuração absoluta determinada por Misra & Pandey (1968)¹²⁵.

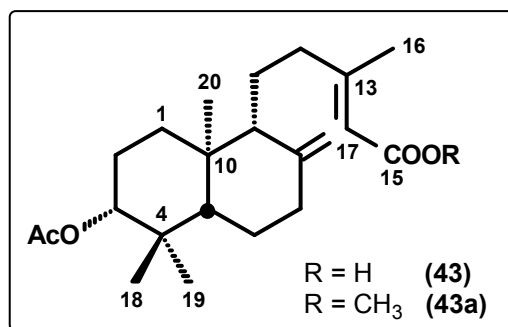
¹²² Heymann, H. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 1202-1207.

¹²³ Lu, T., Vargas, D., Franzblau, S. G., Fischer, N. H., *Phytochemistry*, **1995**, 38, 451-456.

¹²⁴ Merritt, A. T., Ley, S. V., *Nat. Prod. Rep.*, **1992**, 243-282. Segundo esses autores todos os compostos com estereoquímica absoluta contrária ao clerodino, primeiro representante da classe dos clerodanos, deveriam ser denominados de compostos enantioméricos, o que está de acordo com a nomenclatura utilizada neste trabalho.

¹²⁵ Misra, R., Pandey, R. C., Dev, S., *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 22, 2681-2684.

Composto 43: 3-acetoxi-copálico



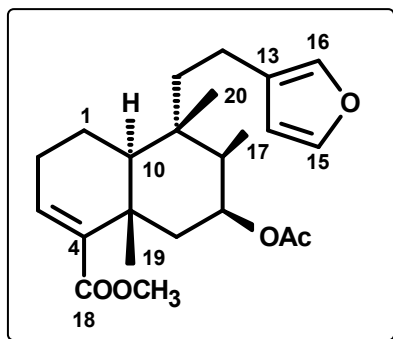
O ácido 3-acetoxi-copálico (**43**), sólido branco, apresentou ponto de fusão: 159-161°C e $[\alpha]_D = -72^\circ$ (c 0,7; CHCl₃), (literatura¹²⁶: p.f. = 160-161°C e $[\alpha]_D = -67^\circ$ (c 1,0; CHCl₃)). Posteriormente esse composto foi obtido esterificado (**43a**) durante a coluna cromatografica para separação dos ácidos **43** e **39**. Esse ácido resínico **43** foi identificado pelos dados de RMN de ¹H e ¹³C e por comparação com os dados reportados na literatura¹²⁷.

O espectro de RMN de ¹H do ácido 3-acetoxi-copálico (**43**) apresentou o mesmo perfil de sinais do espectro do ácido copálico (**41**), adicionalmente foi observado um simpleto em δ 2,06 atribuído a metila do grupo acetato e um duplo duplete em δ 4,54 ($J = 11,6$ e $4,6$ Hz) atribuído ao hidrogênio H-3. Já no espectro de RMN de ¹³C foram observados 22 sinais, que foram caracterizados pelo espectro de DEPT como sendo: cinco metílicos, sete metilênicos, quatro metínicos, seis quaternários.

¹²⁶ Imamura, P. M., Determinação da estereoquímica do C-13 e tentativa de síntese do diterpeno bromado isoaplisina-20. Tese de Doutorado, UNICAMP, **1981**.

¹²⁷ Braun, S., Breitenbach, H., *Tetrahedron*, **1977**, 33, 145-150.

Composto 39a: 7-acetoxi-hardwickiico

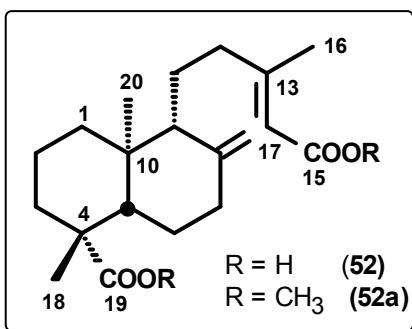


O éster metílico do ácido 7-acetoxi-hardwickiico (**39a**), óleo incolor, apresentou $[\alpha]_D = +103,7^\circ$ (c 3,2; CHCl_3), literatura¹²²: $[\alpha]_D = +86^\circ$ (c 1,7; CHCl_3).

O espectro de RMN de ^1H indicou a presença de quatro simpletos correspondentes a quatro diferentes grupos metílicos δ {1,00 (H-20), 1,44 (H-18), 2,04 (H-acetato) e 3,66 (H-21)}, um duplete em δ 0,91 ($J = 6,9$ Hz, H-17). As multiplicidades e constantes de acoplamento dos sinais em δ 2,70 (dd, $J_{\text{gem}} = 12$ e $J_{\text{e,e}} = 2,7$ Hz) e 5,16 (q, $J = 2,7$ Hz) são consistentes com os hidrogênios H-6 e H-7 (ambos na posição equatorial). A presença do anel furânico β -monosubstituído foi confirmada pela presença do sistema ABX, onde os sinais em δ 6,25 (sl), 7,20 (sl), 7,35 (t, $J = 3,0$ Hz) foram atribuídos ao H-14, H-16 e H-15, respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C observou-se 23 que foram caracterizados pelo espectro de DEPT como sendo: cinco carbonos metílicos, cinco metilênicos, sete metínicos e seis quaternários. A presença do grupo éster metílico α,β -conjugado, assim como no hardwickiicato de metila (**33a**), foi confirmada pela presença dos sinais em δ 167,2 (C-18), 142,2 (C-4) e 136,7 (C-3), assim como a presença de um tripleto em δ 6,60 ($J = 3,6$ Hz) atribuído ao hidrogênio olefínico H-3. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **39a** são concordantes com os dados reportados na literatura^{122,63} para o composto 7-acetoxi-hardwickiico.

Composto 52: ácido *ent*-agático



O ácido *ent*-agático (**52**), sólido branco, apresentou ponto de fusão = 196-198°C e $[\alpha]_D = -56,6^0$ (c 1,1; $CHCl_3$), (literatura⁶⁵: p.f. = 196-200°C e $[\alpha]_D = -56,2^0$ (c 1,0; $CHCl_3$). Esse diácido (**52**) foi identificado pelos dados de RMN de 1H e ^{13}C e por comparação com dados da literatura^{128,129,130}.

A introdução do grupo carbometoxi em C-4 α reflete mudanças significantes nos deslocamentos químicos dos carbonos C-2, C-3, C-4, C-5, C-9, C-18 e C-20, como relatado na literatura¹³⁰. O grande volume do grupo metil comparado com a forma achatada do grupo carbometoxi, que possui preferência em eclipsar na ligação C-3—C-4, induz uma desblindagem de aproximadamente 2 ppm em C-20 como uma consequência da interação *sin*-axial entre os dois grupos metilas. O mesmo argumento explica a blindagem de aproximadamente 2 ppm no C-6, neste caso pelo incremento do efeito γ -gauche entre o 4 β -Me e o C-6 (esse mesmo efeito aparece fracamente no C-2).

Estudo feito por Mahajan & Ferreira (1971) com o ácido *ent*-agático indica que, provavelmente, este composto foi obtido a partir do óleo-resina de copaíba comercial na forma enantiomericamente pura. O maior valor de rotação óptica reportado na literatura para as duas formas enantioméricas do ácido agático (**52**) concentram-se em torno de $+56^0$ e -56^0 quando o solvente utilizado é o clorofórmio e a concentração igual a 1,0 g/mL. Para alguns derivados preparados a partir de **52**, Mahajan & Ferreira (1971) observaram valores de rotação óptica numericamente similares aos maiores valores

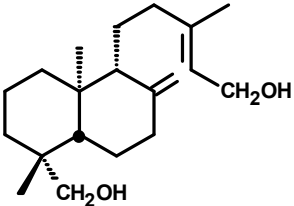
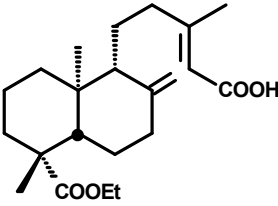
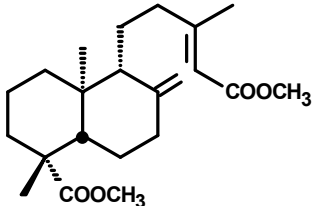
¹²⁸ Bastard, J. et al., *J. Nat. Prod.*, **1984**, 47, 592.

¹²⁹ Zdero, C., Bohlmann, F., King, R. M., *Phytochemistry*, **1991**, 30, 2991-3000.

¹³⁰ Barrero, A. F., Altarejos, J., *Magn. Reson. Chem.*, **1993**, 31, 299-308.

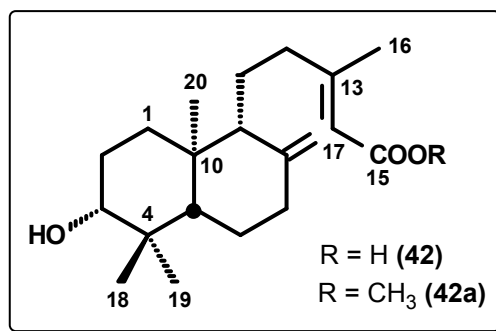
reportados na literatura (**Tabela 9**), evidência que suporta a hipótese da pureza óptica de **52**.

Tabela 9: Comparação dos valores de rotação óptica de alguns derivados preparados por Mahajan & Ferreira (1971)⁶⁵ com dados reportados na literatura*

			
Mahajan & Ferreira (1971)	- 33,2 ⁰ (c 1,0; CHCl ₃)	- 60,5 ⁰ (c 2,5; CHCl ₃)	- 53,0 ⁰ (c 1,0; CHCl ₃)
literatura*	+ 35,5 ⁰ (CHCl ₃)	+ 57,0 ⁰ (CHCl ₃)	+ 55,4 ⁰ (CHCl ₃)

* consultar as referências citadas por Mahajan & Ferreira (1971).

Composto 42: ácido 3-hidróxi-copálico

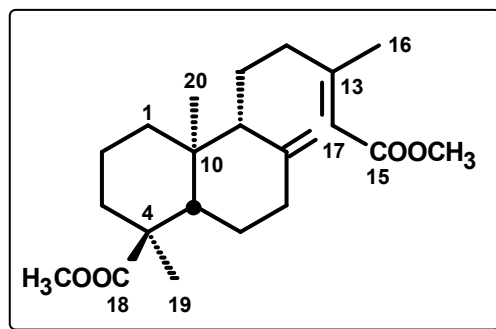


O ácido 3-hidróxi-copálico (**42**) foi obtido como um sólido com ponto de fusão: 159-160°C e $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ (c 1,1; CHCl₃), {literatura⁶⁵: p.f.: 158-160°C e $[\alpha]_D^{20} = -38,7^\circ$ (c 3,0; CHCl₃)} e apresentou apenas uma mancha em CCD analítica em várias eluentes utilizados. Quando uma alíquota deste sólido (120 mg) foi metilada com diazometano, o produto esterificado apresentou duas manchas em CCD analítica, eluída com hexano:acetato de etila (80:20). O produto metilado, submetido a CCD preparativa utilizando o eluente mencionado, forneceu os labdanos 3-hidróxi copalato de metila (**42a**) (90 mg, composto mais polar) e guamaato de dimetila (**90**) (18 mg, composto menos polar).

O espectro de RMN de ^1H do ácido 3-hidroxi-copálico (**42a**) apresentou o mesmo perfil de sinais dos espectros dos ácidos copálico (**41a**) e 3-acetoxi-copálico (**43a**). Neste espectro podemos observar os sinais dos hidrogênios olefínicos, característicos dos compostos com esqueleto labdano isolado do óleo-resina de copaíba, em δ 4,51 (H-17a), 4,86 (H-17b) e 5,64 (H-14); um duplo duplete em δ 3,27 ($J = 11,7$ e $4,5$ Hz) e um simpleto em δ 3,69 atribuídos aos hidrogênios H-3 e H-21, respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C observou-se 21 sinais, que foram caracterizados pelo espectro de DEPT como sendo: cinco metílicos, sete metilênicos, quatro metínicos, cinco quaternários. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C estão de acordo com os dados reportados na literatura^{65,127} e o valor de rotação óptica indica que o composto foi obtido enantiomericamente puro. Segundo Mahajan & Ferreira (1971)⁶⁵ o derivado *ent*-labd-8(17)-13-dien-15-ol possui $[\alpha]_D = -28^\circ$ (c 1,6; CHCl_3) valor numericamente próximo ao produto enantiomérico sintetizado a partir do esclareol (enantiomericamente puro) $\{[\alpha]_D = +33,2^\circ$ (c 0,9; $\text{CHCl}_3\)$ }¹²⁰.

Composto 90: guamaato de dimetila



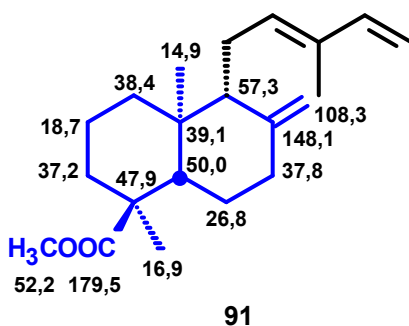
O guamaato de dimetila (**90**), óleo incolor, apresentou $[\alpha]_D = -36,3^\circ$ (c 1,1; CHCl_3) literatura¹³¹: $[\alpha]_D = -41^\circ$ (c 0,9; CHCl_3). O espectro de RMN de ^1H do composto 90 apresentou três sinais em δ 0,72, 1,15 e 2,17 (d, $J = 0,9$ Hz) atribuídos as metilas H-20, H-18 e H-16, respectivamente. Observou-se dois simpletos em δ 3,67 e 3,70

¹³¹ Cunningham, A.; Martin, Susan S.; Langenheim, Jean H. *Phytochemistry*, **1973**, 12, 633-635.

atribuídos as metoxilas H-21 e H-22 e três simpletos largos correspondentes aos prótons olefínicos H-15 (5,6 ppm) e H-17 (4,4 e 4,8 ppm).

O deslocamento químico em δ 0,72, atribuído a metila H-20, é indicativo de que o grupo carbometoxi ligado ao carbono C-4 está em equatorial.^{132,133,134} Quando o grupo carbometoxi está em axial, tal como para o *ent*-agatato de dimetila, a interação 1,3-diaxial entre o grupo carbometoxi e a metila H-20 é maior causando uma proteção de aproximadamente 0,2 ppm no deslocamento químico de H-20 (**Tabela 10**).

No espectro de RMN de ^{13}C observou-se 22 sinais, que foram caracterizados pelo espectro de DEPT como sendo: cinco metílicos, oito metilênicos, três metínicos, seis quaternários. A atribuição dos deslocamentos químicos de ^{13}C do guamaato de dimetila (**90**) foi feita utilizando como modelo os compostos (-)-ozato de metila (**91**)¹³⁵ e agatato de dimetila (**52a**).



¹³² [a] Cunningham, A., Martin, S. S., Langenheim, J. H., *Phytochemistry*, **1983**, 12, 633-635. [b] Norin, T., Sundin, S., Theander, O., *Acta Chem. Scand.*, **1971**, 25, 607-610.

¹³³ Zdero, C. et al., *Phytochemistry*, **1990**, 29, 326-329

¹³⁴ Henrick, C. A., Jefferies, P. R., *Tetrahedron*, **1965**, 21, 1175.

¹³⁵ Giacomini, R. A., Estudo fitoquímico do epicarpo de *Hymenaea courbaril* var. altíssima. Síntese de derivados odoríferos do tipo âmbar-gris e sesquiterpenos da classe drimano a partir do (-)-ácido ózico. Tese de Doutorado, UNICAMP, **2002**.

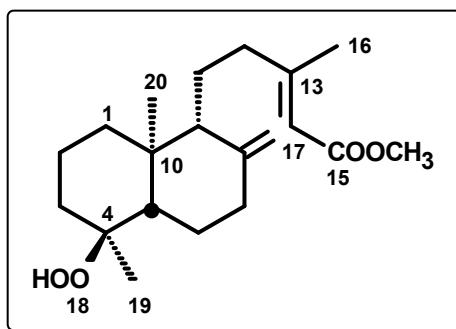
Tabela 10: Comparação entre os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C do *ent*-agatato de dimetila (**52a**) e do guamaato de dimetila (**90**)

	52a	90
<i>RMN de ^1H</i>		
H-18	-	1,15
H-19	1,16	-
H-20	0,49	0,72
H-21	3,59	3,67
H-22	3,66	3,70
<i>RMN de ^{13}C</i>		
C-1	39,1	38,0
C-2	20,0	18,5
C-3	38,2	37,0
C-4	44,2	47,7
C-5	56,2	49,9
C-6	26,3	26,8
C-7	38,7	37,8
C-8	147,5	147,6
C-9	55,3	56,0
C-10	40,2	39,0
C-11	21,7	21,3
C-12	39,7	39,6
C-13	160,6	160,8
C-14	114,8	115,0
C-15	167,0	167,3
C-16	18,8	18,9
C-17	106,3	107,0
C-18	28,8	179,2
C-19	177,4	16,6
C-20	12,6	14,7
C-21	50,7	50,8
C-22	51,1	51,9

O diterpeno **90** foi reportado em apenas duas fontes naturais, da resina proveniente da *Hymenaea oblongifolia*¹³¹ e *Grindelia aegialitis*¹³⁶. A presença desse composto no óleo-resina de copaíba reforça ainda mais a semelhança química existente entre o óleo-resina obtidas de plantas do gênero *Copaifera* e *Hymenaea* (ambos pertencentes à família Leguminosae).

¹³⁶ Oriental, M. A.; Guerreiro, E.; Giordano, O. S., *Revista Latinoamericana de Química*, **1984**, 15, 73-5

Composto 92: 4 β -hidroperoxi-18-*nor*-copalato de metila



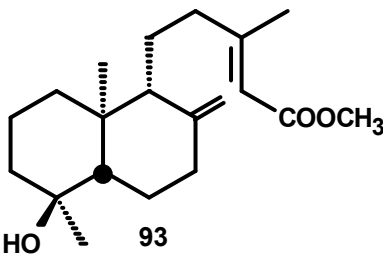
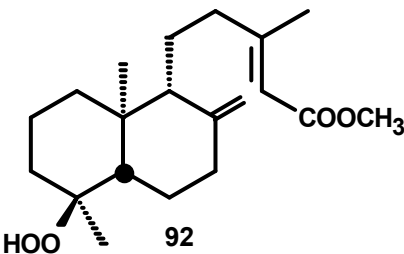
No espectro de RMN de ^1H do 4-hidroperoxi-18-*nor*-copalato de metila (**92**) observou-se apenas três sinais em δ 0,69, 1,09 e 2,16 (d, $J = 1,5$ Hz) correspondentes as metilas H-20, H-18 e H-16, respectivamente. O espectro apresentou também três simpletos largos em δ 4,4, 4,8 e 5,65 atribuídos aos prótons olefínicos H-14 e H-17, sinais característicos da maioria dos compostos labdânicos isolados do óleo de copaíba. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se 20 sinais, o que está de acordo com um éster metílico de um ácido *nor*-diterpênico. Os sinais foram caracterizados pelo espectro de DEPT como sendo: quatro metílicos, oito metilênicos, três metínicos e cinco quaternários.

A princípio pensou-se que se tratava do composto 4 β -hidroxi-18-*nor*-copalato de metila (**93**). Ao comparar os dados de RMN de ^{13}C descrito na literatura^{137,138} para o composto **93** com os dados obtidos para o nosso *nor*-diterpeno (**92**) observou-se discordâncias em apenas cinco carbonos (**Tabela 11**), observando efeito de desproteção de 12,7 ppm no carbono C-4, proteção de aproximadamente 7,0 ppm nos carbonos C-3 e C-6 e de 4,6 ppm no carbono C-19. Esses efeitos estão de acordo com a substituição do grupo hidroxil pelo grupo hidroperóxido.

¹³⁷ Manh, D. Do Khac, Bastard, J., Fétizon, M., Sévenet, T., *J. Nat. Prod.*, **1983**, 46, 262-273.

¹³⁸ Bastard, J., Duc, Do K., Fétizon, M. e colaboradores, *J. Nat. Prod.*, **1984**, 47, 592-599.

Tabela 11: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C do 4 β -hidroperoxi-18-*nor*-copalato de metila (**92**) com os dados da literatura para o 4 β -hidroxi-18-*nor*-copalato de metila (**93**)

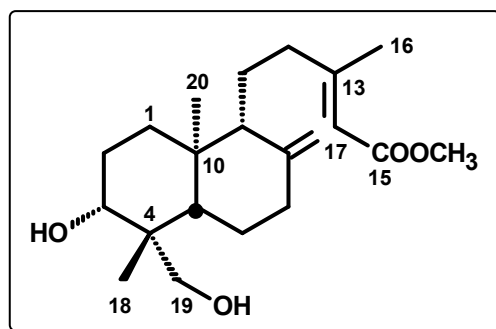
Carbono			$\Delta\delta$
3	42,7	35,6	- 7,1
4	72,2	84,9	+ 12,7
5	56,7	49,9	- 6,8
19	22,9	18,3	+ 4,6
20	13,7	14,3	+ 0,6

+, desproteção; -, proteção

Os dados de RMN de ^1H do 4 β -hidroperoxi-18-*nor*-copalato de metila (**92**) são concordantes com os dados reportados na literatura¹³⁷ e as atribuições dos deslocamentos químicos de ^{13}C foram feitas com base nos espectros de HSQC e HMBC.

O ácido 4 β -hidroperoxi-18-*nor*-copalato de metila (**92**), é segundo dados da literatura um intermediário ou produto lateral na biossíntese de 18-*nor*-labdanos. A presença deste composto no óleo-resina de copaíba indica a possibilidade da presença de 18-*nor*-labdanos, assim como ocorre no óleo-resina do gênero *Agathis*.¹³⁷

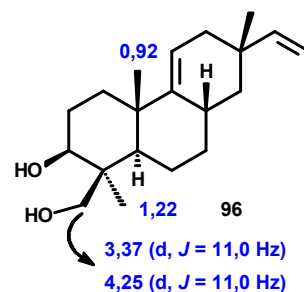
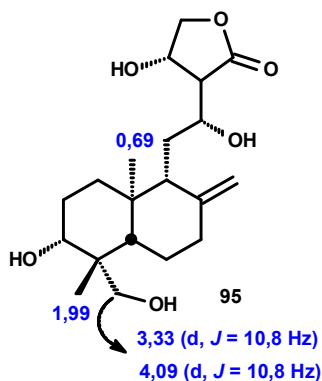
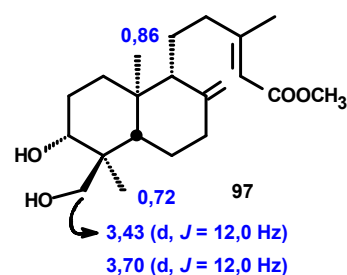
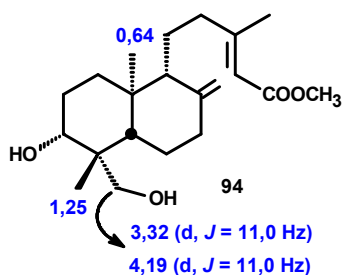
Composto 94: 3,19-diidroxi-copalato de metila



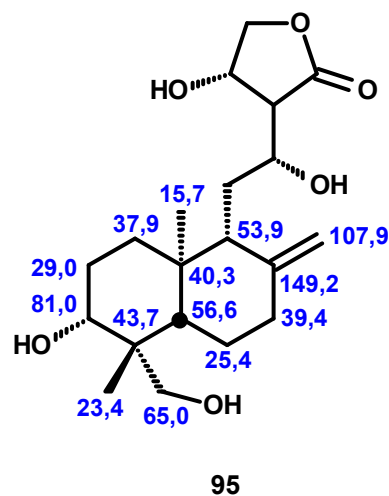
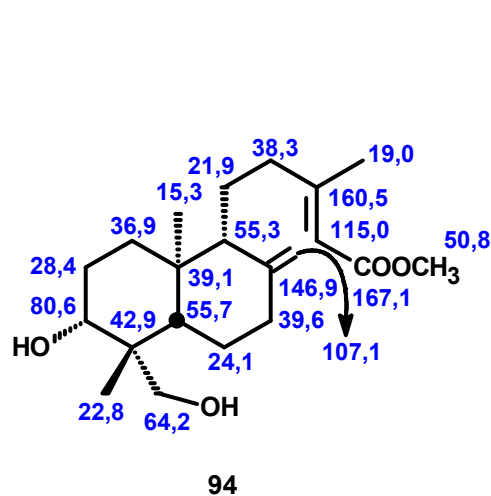
O composto 3,19-diidroxi-copalato de metila (**94**), uma substância inédita, foi isolado na forma de éster metílico como um óleo incolor. No espectro de RMN de ^1H observou-se quatro simpletos, integrando para 3H cada, em δ 0,64, 1,25, 2,16 e 3,70 correspondentes as metilas H-20, H-19, H-16 e H-21, respectivamente. Na região de hidrogênios olefínicos observou-se três simpletos largos em δ 5,64 atribuído ao H-14 e δ 4,87 e 4,52 atribuídos aos hidrogênios exocíclicos H-17. Dois dupletos em δ 3,32 e 4,19 ($J = 11,0$ Hz) foram atribuídos aos prótons hidrometilênicos H-19, cujos deslocamentos químicos e constante de acoplamento estão de acordo com os modelos **95**¹³⁹ e **96**¹⁴⁰ e bem distintos do composto **97** (epímero em C-4 do composto **94**). A metila H-20 dos compostos **94** (δ 0,64) e **95** (δ 0,69) possuem deslocamentos químicos semelhantes, no entanto para a metila H-18 uma enorme diferença é observada {**94** (δ 1,25) e **95** (δ 1,99)}, já em relação ao modelo **96** observa-se boa concordância (δ 1,22).

¹³⁹ Sem, Yun-Heng; Li, Rong-Tao; Xiao, Wei-Lie; Gang-Xu; Lin, Zhong-Wen; Zhao, Qin-Shi; Sun, Han-Dong, *J. Nat. Prod.*, **2006**, 69, 319-322.

¹⁴⁰ Jeffries, P. R.; Ratajczak, T., *Aust. J. Chem.*, **1973**, 26, 173-181.



A atribuição dos deslocamentos químicos de ¹³C foi feita utilizando como modelos os compostos 3-hidrôxi-copalato de metila (**42**) e **95**. Os deslocamentos químicos dos carbonos do sistema decalínico estão em boa concordância com o modelo **95**, inclusive para a metila H-18 {**94** (δ 22,8) e **95** (δ 23,4)} que no espectro de RMN de ¹H havia discrepância.



A configuração relativa do composto **94** foi confirmada por NOESY, onde podemos observar pelas correlações indicadas na **Figura 28**, que existe uma proximidade espacial entre os hidrogênios metilênicos H-19 (δ 3,23 e 4,19) e a metila C-20 (δ 0,64).

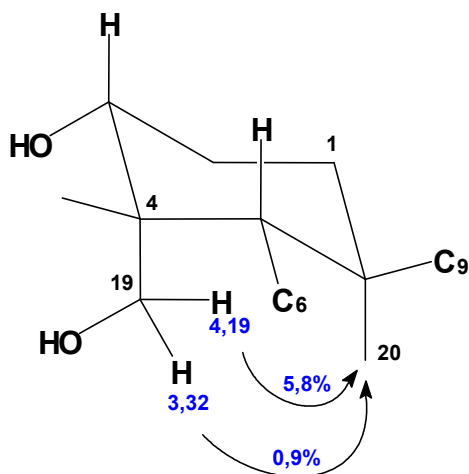
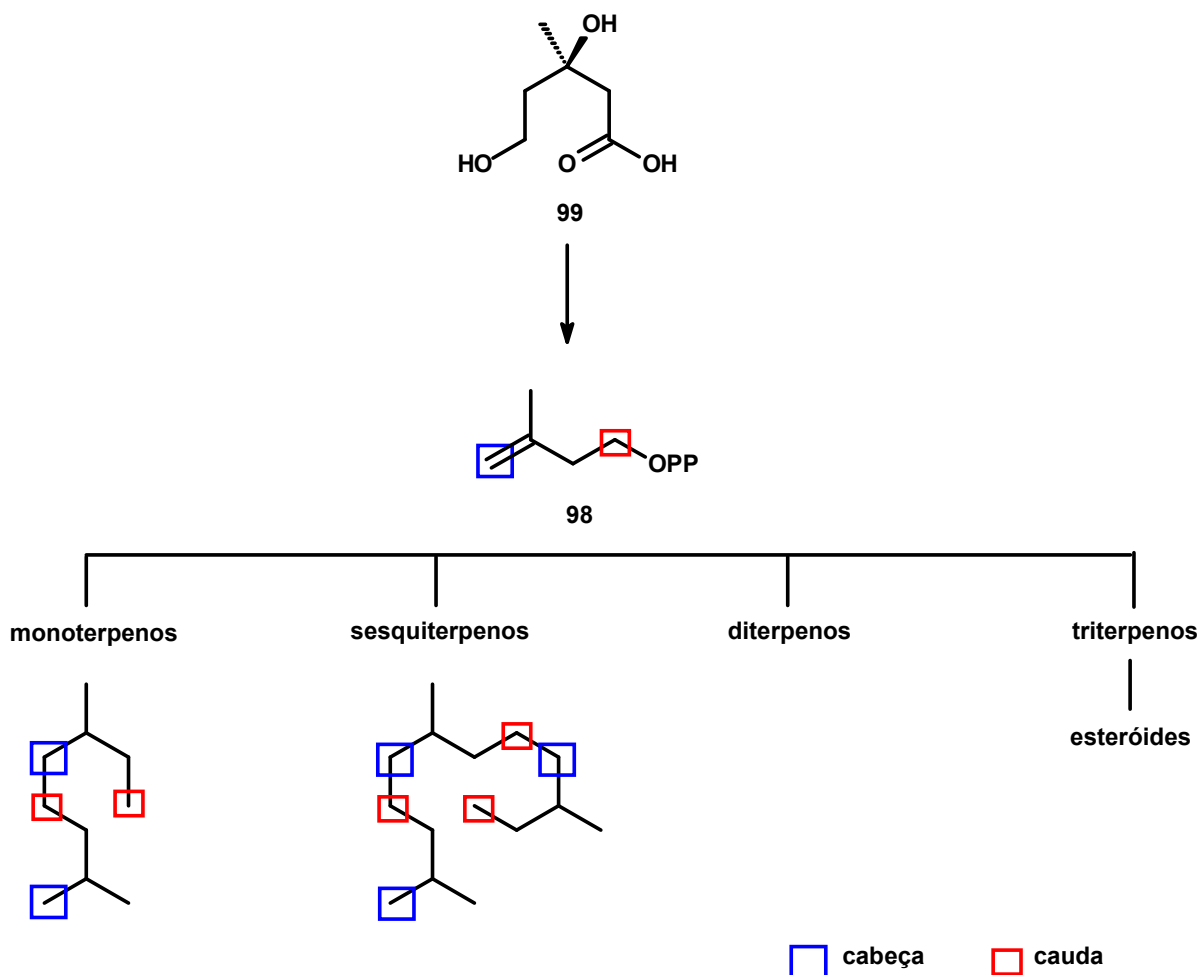


Figura 28: Configuração relativa do composto **94** estudada por NOESY

2.2. Considerações sobre a biossíntese dos diterpenos relatados nos óleo-resina de copaíba

Os terpenóides constituem uma grande variedade de substâncias vegetais, sendo este termo empregado para designar todas as substâncias cuja origem biossintética deriva da unidade do isopreno (**98**) (pirofosfato de isopentila = IPP)¹⁴¹. A unidade isoprênica, por sua vez, origina-se a partir do ácido mevalônico **99**. Os esqueletos carbônicos dos terpenóides, por sua vez, são formados pela condensação *cabeça-cauda* de um número variável de unidades isoprênicas (**Esquema 11**).



Esquema 11: Formação de terpenóides via condensação de unidades de isoprenílicas

¹⁴¹ Farmacognosia: da planta ao medicamento, 5ª edição, 2004.

Os diterpenos, tal como mostrado no **Esquema 11** são produzidos pela condensação do pirofosfato de farnesila com IPP dando origem ao pirofosfato de geranilgeranila, precursor aquiral e acíclico **100** de uma grande variedade de diterpenos. O precursor (**100**) pode ser convertido em carbocátions, tanto da série *normal* (**101a**) como da série *enantiomérica* (**101b**) (**Figura 29**). Essa hipótese pode explicar por que vários derivados labdânicos reportados na literatura são obtidos enantiomericamente impuros.¹⁴²

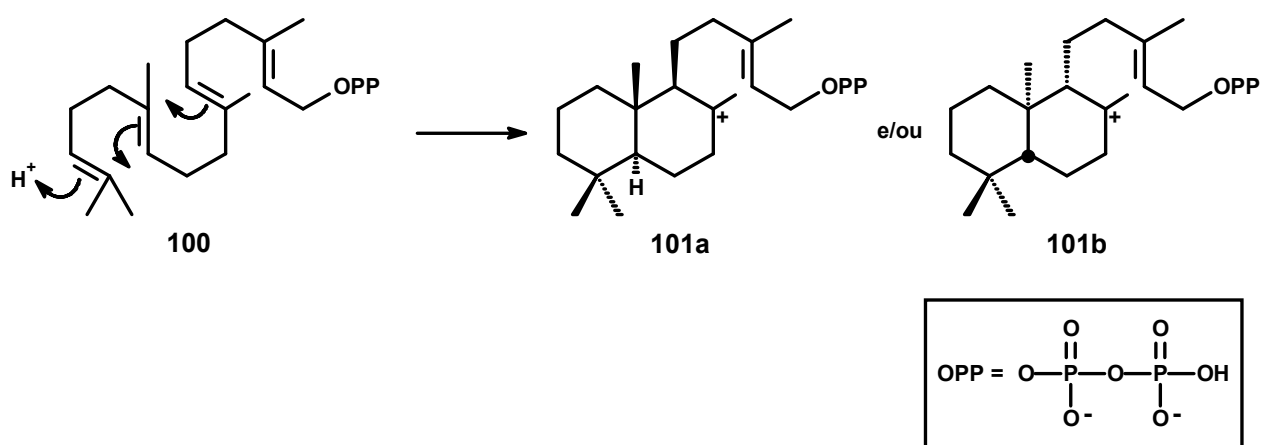


Figura 29: Formação de intermediários na biossíntese de diterpenos

Segundo revisões realizadas por Carman (1993)¹⁴² sobre labdanos isolados de plantas revela que, praticamente, todos os compostos pertencentes a esta classe são obtidos na forma racêmica ou com uma mistura das duas séries enantioméricas, um deles em excesso^{143,144}. Na seqüência, discorreremos brevemente, sobre a co-ocorrência de labdanos em várias fontes vegetais, assim como abordar os mecanismos biossintéticos que levam a formação de tais compostos.

O primeiro exemplo da co-ocorrência de diterpenos contendo ambos enantiomêros, foi relatada por Ekong e Okogun¹⁴⁵, que isolaram do tronco da espécie *Oxystigma oxyphyllum*, os ácidos labda-8(17),13-dien-15-óico (**47**), eperu-7,13-dien-15-óico (**102**), ácido eperúico (**49**) e eperu-7-en-15-óico (**51**). Os três compostos isolados

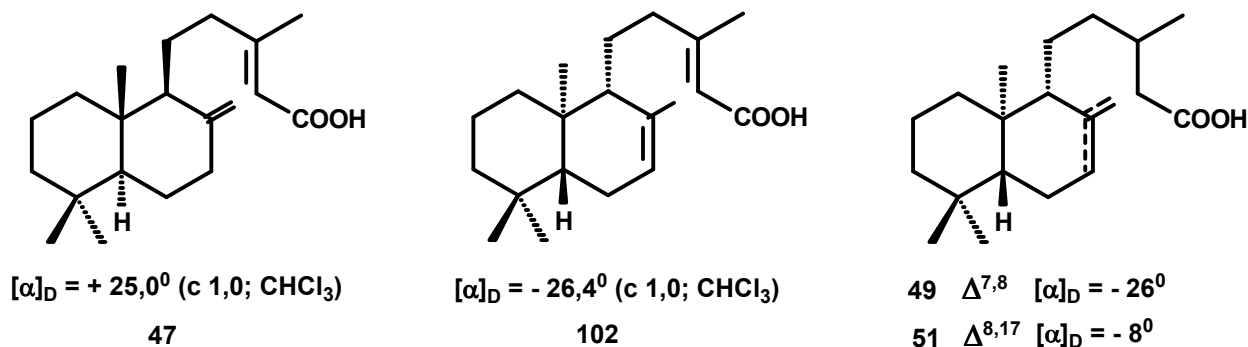
¹⁴² Carman, R. M., Duffield, A. R., *Aust. J. Chem.*, **1993**, 46, 1105-1114.

¹⁴³ Carman, R. M., *Aust. J. Chem.*, **1966**, 19, 629.

¹⁴⁴ Carman, R. M., Duffield, A. R., *Aust. J. Chem.*, **1995**, 48, 1357-1366.

¹⁴⁵ Ekong, D. E. U., Okogun, J. I., *Chem. Comm.*, **1967**, 2, 72.

com esqueleto eperuano apresentaram a estereoquímica da série enantiomérica como produto principal, já o composto **47** mostrou conter como produto principal a estereoquímica da série normal. Tendo como base o valor de rotação óptica reportado na literatura para o composto **47** sintético, $[\alpha]_D = + 45,0^0$ (CHCl_3), Ekong e Okogun determinaram a razão enantiomérica do composto isolado como sendo 4:1 (série normal:série enantiomérica).



O segundo exemplo foi descrito por Caputo e Mangoni¹⁴⁶ que isolaram oito diterpenos com esqueletos labdânicos e clerodânicos a partir da fração ácida esterificada da resina da espécie *Araucaria bidwilli* (**Figura 30**). Esse foi o primeiro artigo a descrever a co-ocorrência na mesma planta de diterpenos com esqueletos clerodano e labdano, e o segundo a descrever a co-ocorrência de ambos enantiômeros para compostos labdânicos. Os autores observaram que os compostos que possuem função oxigenada no carbono C-19 tem a configuração labdânica normal enquanto que os compostos com um grupo metila em C-19 possuem a configuração enantiomérica. Esta observação os levou a sugerir a existência na planta, de duas enzimas diferentes que agem alternadamente na ciclização dos compostos de acordo com a substituição em C-19.

¹⁴⁶ Caputo, R., Mangoni, L., *Phytochemistry*, **1967**, 13, 467.

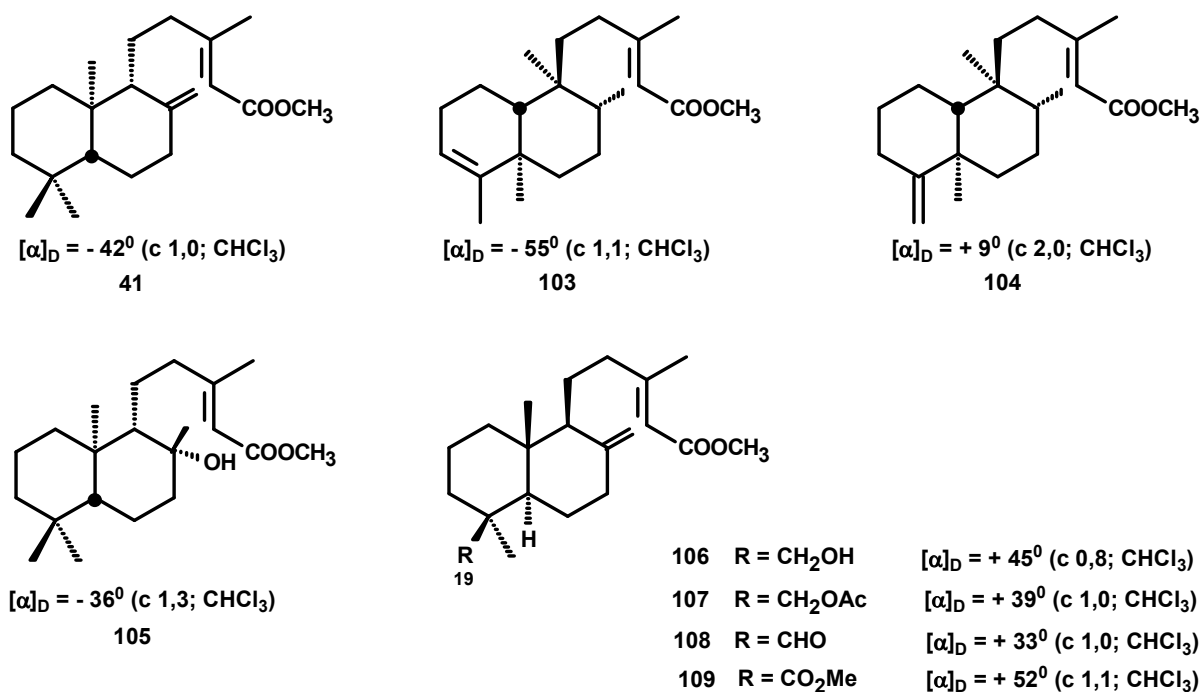
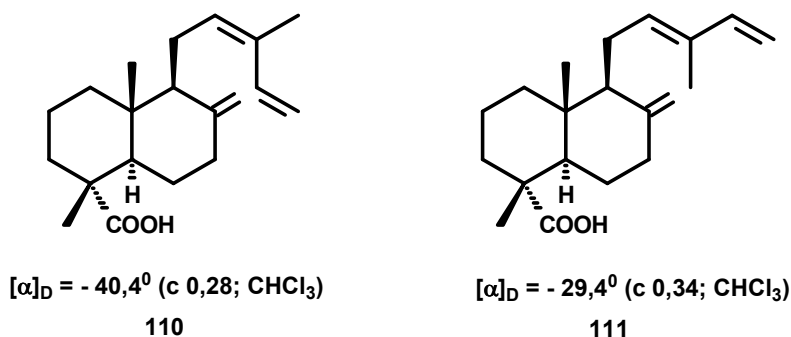


Figura 30: Terpenóides isolados de *Araucaria bidwilli*

Stipanovic e colaboradores¹⁴⁷ isolaram pela primeira vez da espécie de girassol silvestre *Helianthus occidentalis* os isômeros (-)-*cis* (**110**) e (-)-*trans* (**111**) do ácido ózico. Cada um desses ácidos foi obtido como uma mistura das duas formas enantioméricas, com um excesso enantiomérico para a forma (-) antípoda, consideração baseada nos valores de rotação óptica reportados na literatura¹⁴⁸ para os compostos **110** e **111**, $[\alpha]_D = +48,1^\circ$ (c 0,079; CHCl_3) e $[\alpha]_D = +34,5^\circ$ (c 0,251; CHCl_3), respectivamente.

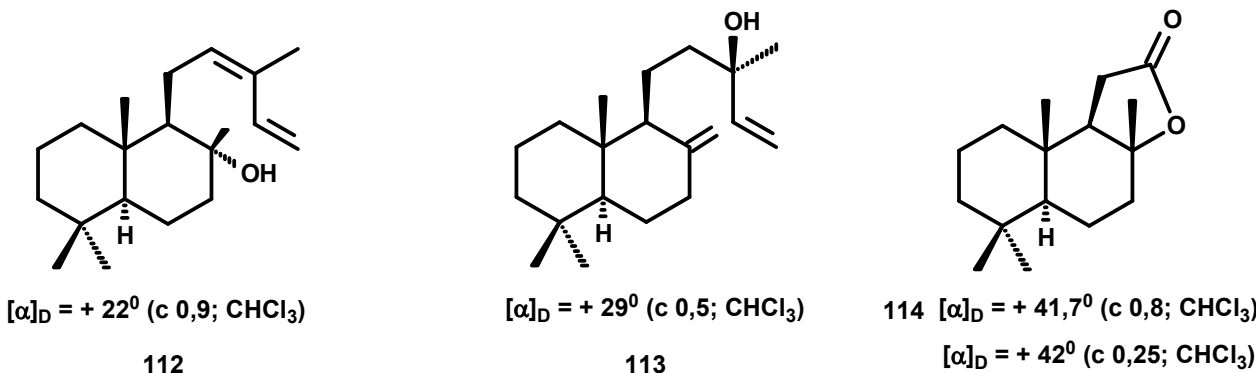


¹⁴⁷ Stipanovic, R. D., O'Brien, D. H., Rogers, C. E., Thompson, T. E., *J. Agric. Food Chem.*, **1979**, 27, 458.

¹⁴⁸ Bohlman, F., Zdero, C., *Chem. Ber.*, **1974**, 107, 1416-1419.

Os mecanismos biossintéticos que levam a planta produzir as duas séries, seja na forma de mistura racêmica e/ou com excesso enantiomérico, ainda é desconhecido.

O primeiro trabalho reportando a ocorrência de labdanos opticamente puros foi relatado por Carman e colaboradores (1993)¹⁴², que isolaram de *Halocarpus biforme* os diterpenos abienol (**112**) e manool (**113**).



A “evidência” de pureza enantiomérica do manool (**113**) e do abienol (**112**) foi baseada nas observações listadas no quadro abaixo:

Manool (113)	a) Não foi observado duplicação nos sinais de RMN de ¹³C quando adicionado reagente de deslocamento quiral (complexo de európio quiral). b) O composto apresentou apenas um pico quando analisado em CG quiral (β e γ-ciclodextrina), no entanto, eles não possuíam a mistura racêmica e/ou o outro enantiômero para confirmação. c) A cromatografia do composto sobre um substrato quiral não forneceu nenhum fracionamento enantiomérico. d) Como modelo utilizaram o linalol, por ser disponível na forma racêmica e possuir estrutura similar a cadeia lateral do manool. Neste caso a adição de reagente de deslocamento quiral resultou na duplicação dos sinais de RMN de ¹³C, no entanto no CG quiral não ocorreu a separação dos enantiômeros.
Abienol (112)	a) idem ao item a do manool b) Seu produto de oxidação, norambreinolida (114) apresenta o mesmo valor de rotação óptica publicado na literatura do composto opticamente puro. Este derivado (114) não apresentou duplicação nos sinais de RMN de ¹³C quando adicionado reagente de deslocamento quiral (complexo de európio quiral).

Como pode ser observado pelos pontos levantados nesta seção, os diterpenos labdanos podem ocorrer na forma racêmica ou como uma mistura das duas séries enantioméricas, um deles em excesso. Até o momento, na literatura, há “evidências” de pureza óptica para apenas dois labdanos **(112)** e **(113)**. Levando em consideração os dados de rotação óptica de labdanos de ocorrência natural e sintético reportados na literatura (**Tabela 12**), assim como a discussão feita para cada labdano isolado neste trabalho, consideramos a provável pureza óptica dos compostos 3-hidróxi copálico **(42)**, 3-acetoxi copálico **(43)**, *ent*-agático **(52)** e dos derivados metílicos dos ácidos hardwickiico **(39)**, 7-acetoxi hardwickiico **(39)** e guamáico **(90)**.

De posse das informações discutidas nesta seção propomos a seguinte biogênese para os compostos isolados neste trabalho:

Os compostos com esqueleto clerodano {ácido hardwickiico **(39)**, ácido 7-acetoxi hardwickiico **(39)** e 7-acetoxibacchotricuneatina D **(38)**} seriam obtidos pela reação enzimática específica envolvendo um rearranjo de Wagner-Meerwein na quais as cinco etapas de migração de hidreto e metila ocorrem concertadamente de apenas uma forma enantiomérica do intermediário **101a** (**Figura 31**).

Para a obtenção dos derivados do ácido copálico “enantiomericamente puros”, isto é, 3-hidróxi-copálico **(42)**, 3-acetoxi-copálico **(43)**, *ent*-agático **(52)**, guamáico **(90)** e 3,19-diidroxi-copalato de metila **(94)**, haveria outra enzima específica que reagiria apenas com o intermediário **101b**, enquanto que para os nordilabdanos **55**, **88** e **89** seriam obtidos por oxidação dos intermediários **101a/101b** de forma não específica.

Tabela 12: Comparação dos dados de rotação óptica dos compostos isolados neste trabalho com reportados na literatura^{108[a]}

Composto	$[\alpha]_D$ - literatura	Fonte
Ácido copálico (41), 41a : $[\alpha]_D = -16,3^0$ (c 3,1; CHCl ₃)		
41	- 4,4° (c 1,0; CHCl ₃)	Óleo de copaíba comercial
41a	- 11,2° (c 0,5; CHCl ₃)	Óleo de copaíba comercial
41a	- 45° (c 1,3; CHCl ₃)	<i>Trachylobium verrucosum</i>
41a	- 42,4° (c 0,03; CHCl ₃)	<i>Oxystigma oxyphyllum</i>
ent-41	+ 53,2° (c 0,9; CHCl ₃)	Sintético (Carman)
ent-41	+ 47° (c 0,57; CHCl ₃)	Sintético
ent-41a	+ 46° (c 0,5; MeOH)	<i>Pinus monticola</i>
ent-41a	+ 37,4° (c 2,1; CHCl ₃)	Sintético (Carman)
ent-41a	+ 45,4° (c 1,8; CHCl ₃)	<i>Copaifera multijuga</i>
Ácido 3-hidróxi copálico (42), $[\alpha]_D^{20} = -32^0$ (c 1,1; CHCl ₃)		
42	- 38,7° (c 3,0; CHCl ₃)	Óleo de copaíba comercial
42a	- 40,0° (c 1,0; CHCl ₃)	Óleo de copaíba comercial
42a	- 1,0° (c 1,82; CHCl ₃)	<i>Olearia teretifolia</i>
ent-42	+ 40,7° (c 0,2; CHCl ₃)	<i>Cheilanthes argentea</i>
Ácido 3-acetoxi copálico (43), $[\alpha]_D = -72,0^0$ (c 0,7; CHCl ₃)		
43	- 67,0° (c 1,0; CHCl ₃)	
ent-43	+ 64,2° (c 2,0; CHCl ₃)	<i>Metasequoia glyptostroboides</i>
Ácido agático (52), $[\alpha]_D = -56,6^0$ (c 1,1; CHCl ₃)		
52	- 56,2° (c 1,0; CHCl ₃)	Óleo de copaíba comercial
ent-52	+ 56,1° (EtOH)	<i>Agathis australis</i>
Ácido guamáico (90), $[\alpha]_D = -36,3^0$ (c 1,1; CHCl ₃)		
90	- 41 (c 0,9; CHCl ₃)	<i>Hynenaea oblongifolia</i>
90	- 31,8 (c 0,54; CHCl ₃)	<i>Grindelia aegialitis</i>
ent-90	+ 39 (c 1,6; EtOH)	<i>Pinus sylvestris</i>
Ácido hardwickiico (33), 33a : $[\alpha]_D = +110,4^0$ (c 0,6; CHCl ₃)		
33	+ 120 (c 1,5; CHCl ₃)	<i>Copaifera multijuga</i>
33a	+ 105 (c 1,7; CHCl ₃)	<i>Copaifera multijuga</i>
ent-33	- 114,7 (CHCl ₃)	<i>Hardwickia pinnata</i>
Ácido 7-acetoxi hardwickiico (39), 39a : $[\alpha]_D = +103,7^0$ (c 3,2; CHCl ₃)		
39a	+ 86° (c 1,7; CHCl ₃)	<i>Copaifera multijuga</i>
39	+ 88° (c 2,2; CHCl ₃)	<i>Sinodora sumatrana</i>

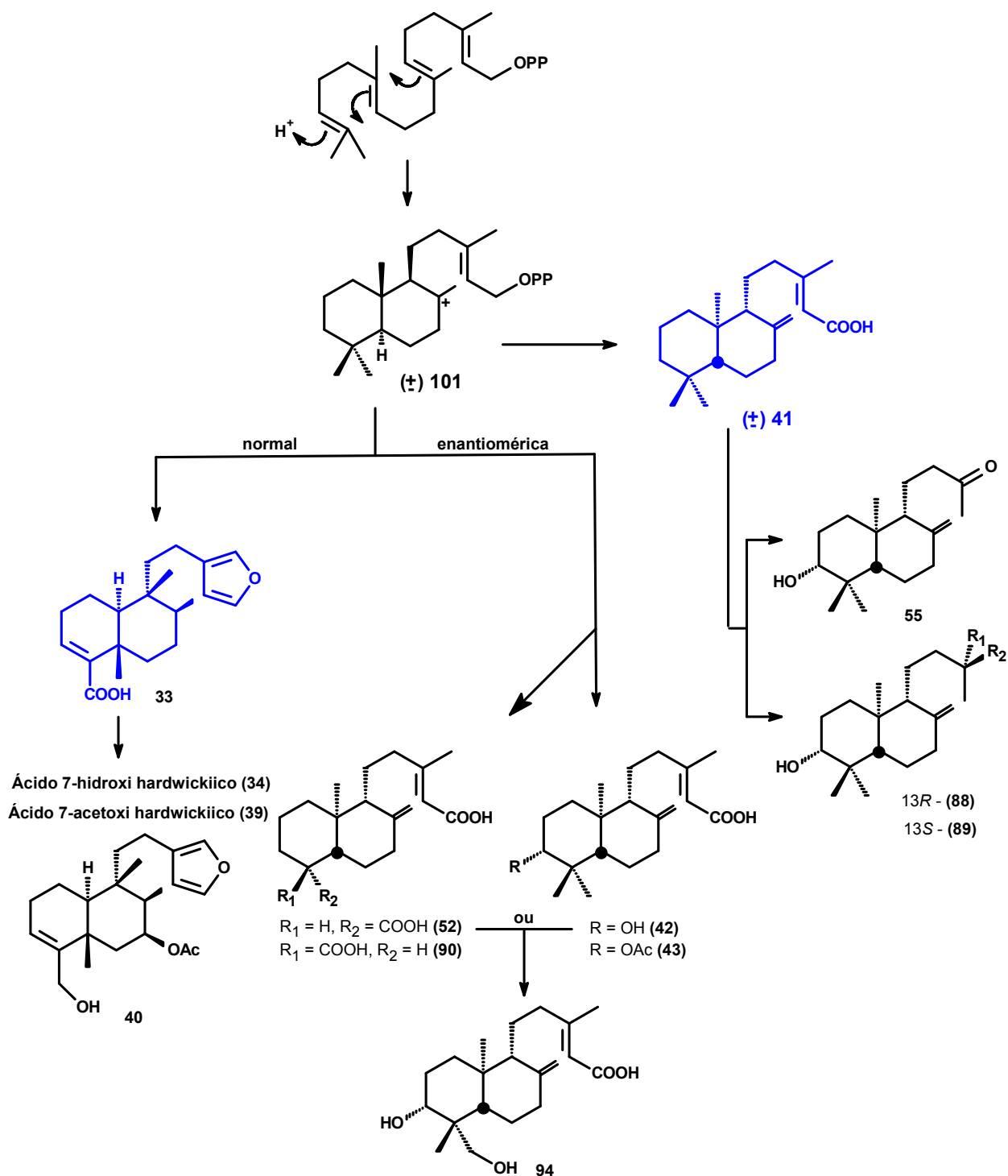


Figura 31: Proposta de biogênese dos diterpenóides isolados do óleo-resina de copaíba

2.4. Considerações finais

O estudo químico da fração neutra do óleo-resina de copaíba permitiu o isolamento de quatro hidrocarbonetos sesquiterpênicos, quatro sesquiterpenos epoxidados e cinco álcoois sesquiterpênicos. Os constituintes majoritários dessa fração são o β -*trans*-cariofileno (**10**) e seu óxido (**15**). Três dinorlabdanos foram isolados, uma cetona (**55**) e dois álcoois (**88**) e (**89**), sendo que o álcool dinorlabdânico **88** foi obtido pela primeira vez como produto natural. A estereoquímica do C-13 e a configuração absoluta dos álcoois **88** e **89**, foram determinadas pela síntese a partir do ácido 3-hidroxi-copálico (**42**) e estudos de RMN de ^1H dos mandelatos dos correspondentes álcoois. Os álcoois sesquiterpênicos (-)-torreyol (**75**) e (-)-eudesm-7(11)-en-4-ol (**73**) não haviam sido isolados e/ou identificados no óleo-resina de copaíba.

O estudo químico da fração ácida do óleo-resina de copaíba permitiu o isolamento de sete diterpenos ácidos. Os constituintes majoritários isolados dessa fração foram os ácidos copálico (**41**), 3-hidroxi-copálico (**42**), 3-acetoxi-copálico (**43**) e *ent*-agático (**52**). Um diterpeno inédito (**94**) foi obtido nessa fração e um composto raro o ácido guamáico (**90**) obtido como éster metílico. A análise dos dados de rotação óptica dos diterpenos isolados neste trabalho permitiu fazer algumas considerações a respeito da configuração absoluta desses compostos, assim como uma proposta de biossíntese.

Parte experimental



Farmhouses in Loosduinen near The Hague at Twilight.

Pintura feita por Vicent van Gogh em agosto de 1883.
Dados do quadro: Óleo sobre madeira com dimensões de 33 x 50 cm.

Capítulo 3 - Parte experimental

3.1 Materiais e métodos

3.1.1 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono

Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos em espectrômetros Gemini 300P-Varian Instrumentos (300 MHz) e INOVA (500 MHz). Os deslocamentos químicos foram registrados em δ , tomando-se como padrões de referência interna o tetrametilsilano (TMS, δ 0,00) ou o CDCl_3 (δ 7,27). Os solventes utilizados nas análises eram todos solventes deuterados da ALDRICH e/ou ISOTEC. Os sinais obtidos foram caracterizados, conforme recomendação da AUREMN¹⁴⁹, como: s = simpleto, sl = simpleto largo, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, quint. = quinteto, m = multiplete, dd = duplo duplete, dt = duplo tripleto, dq = duplo quarteto. As constantes de acoplamento (J) foram citadas em Hertz. Em alguns casos, dados adicionais foram obtidos pelo uso da técnica gCOSY, permitindo verificar em mapas de contorno o acoplamento entre hidrogênios a três ligações.

Os espectros de RMN de ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Gemini 300P-Varian Instruments (75,5 MHz) ou Varian – INOVA 500 (125,7 MHz). Os deslocamentos químicos foram registrados em δ , tomando-se como padrões de referência interna o tetrametilsilano (TMS, δ 0,00) ou o CDCl_3 (δ 77,00). O número de hidrogênios ligados aos átomos de carbono foi determinado através dos espectros de RMN de ^{13}C , com o auxílio das técnicas de RMN de ^{13}C /DEPT (90 e 135, onde CH_3/CH = sinal positivo, CH_2 = sinal negativo e $\text{C}_{\text{quaternário}}$ = ausente). Além disso, espectros bidimensionais de correlações ^1H , ^{13}C a uma ligação (HSQC) e múltiplas ligações (gHMBC) foram utilizados nas assinalações dos dados espectroscópicos.

¹⁴⁹ Recomendação oficial da Comissão de Terminologia em RMN da Associação de Usuários de Ressonância Magnética Nuclear.

3.1.2. Espectroscopia no infravermelho – FTIR

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em cela de KBr para líquidos (filme) ou em pastilha de KBr (sólidos), empregando-se um espectrofotômetro Perkin-Elmer 298 e 1660 FTIR. Como padrão de referência, utilizou-se a absorção em 1601 cm^{-1} , de um filme de poliestireno, fornecido pelo fabricante.

3.1.3. Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas: CG-EM

As análises de CG-EM foram realizadas empregando-se um cromatógrafo Hewlett Packard 5890B SERIES II, acoplado a um detector seletivo de massas HP 5970, operando com uma fonte de elétrons com energia de ionização de 70 eV. O cromatógrafo operava com coluna capilar de sílica fundida do tipo HP-5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm). Empregou-se hélio de alta pureza como gás de arraste, com fluxo de 1 mL/min. As análises foram realizadas com injetor operando a 250°C e interface a 280°C. Os volumes injetados foram de 1 μL de solução, sem divisão de fluxo.

3.1.4. Ponto de fusão e Rotação óptica

Os pontos de fusão foram determinados em placa de aquecimento Mettler FP-52, instalada em um microscópio modelo Olympus CBA-K. A determinação foi realizada a uma taxa de aquecimento de 2°C/min. e os valores obtidos não foram corrigidos.

Os valores de rotação óptica foram determinados em um polarímetro PerkinElmer modelo 341, empregando-se CHCl_3 como solvente. A rotação óptica específica, em função do comprimento de onda da raia D do sódio, foi obtida conforme a seguinte equação:

$$[\alpha]_d = \frac{100 \cdot \alpha \cdot 100}{c \cdot l}, \text{ onde:}$$

c = concentração da amostra em g/100mL;

l = tamanho da célula em mm (10 mm);

t = temperatura em que foi realizada a análise;

α = rotação óptica angular nas condições de $\lambda = 589$ nm e temperatura t

3.1.5. Métodos cromatográficos

As cromatografias em coluna (CC) foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 da Merck, com granulometria 70-230 mesh e solventes destilados. O diâmetro interno e a altura das colunas cromatográficas variaram de acordo com a quantidade de substrato a ser separado. As placas cromatográficas em camada preparativa (CCP) foram preparadas com sílica gel GF₂₅₄ sobre placas de vidro 20 x 20 cm e com 1,0 mm de espessura.

As cromatografias em camada delgada (CCD) analíticas, para monitoramento das reações e purificação dos produtos por cromatografia em coluna, foram efetuadas em sílica gel 60. A visualização dos compostos em CCD foi feita por irradiação com lâmpada de ultravioleta no comprimento de onda de 254 nm e por pulverização com uma solução de anisaldeído [4-metoxi-benzaldeído/ácido sulfúrico/ácido acético/metanol (1:2:1:100)] e subsequente aquecimento em uma chapa elétrica.

As cromatografias em coluna e em camada delgadas adsorvidas com nitrato de prata foram preparadas segundo Norin & Westfelt¹⁵⁰.

Os reagentes em geral tinham grau de pureza P.A. e empregados como adquiridos. Os solventes anidros foram preparados conforme as metodologias descritas por Perrin & Armarego¹⁵¹.

¹⁵⁰ Norin, T., Westfelt, L., *Acta Chem. Scand.*, **1963**, 17, 1828-1830.

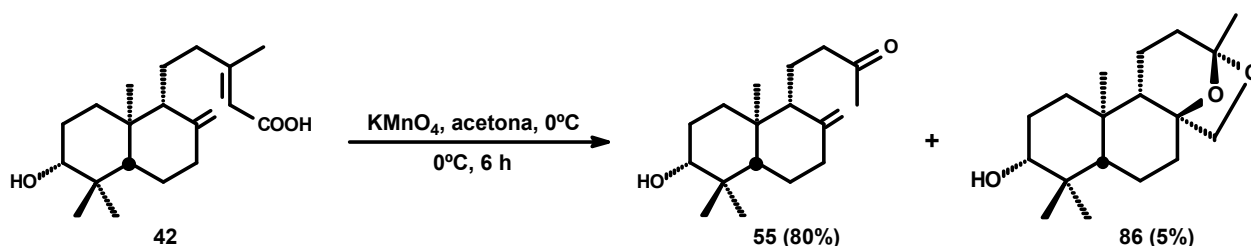
¹⁵¹ Perrin D. D., Armarego W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, **1998**, 3rd Ed. Pergamon Press.

3.2. Procedimentos gerais e Reações orgânicas

3.2.1. Extração ácido-base do óleo-resina de copaíba comercial

301 g do óleo de copaíba comercial foram dissolvidos em 600 mL de éter etílico e a solução resultante extraída com solução de KOH 5% (5 x 150 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro e evaporada para fornecer 246 g (81,7%) da *fração neutra*. A fase aquosa foi acidificada com HCl concentrado até pH = 2 e extraída com éter etílico (5 x 150 mL). A fase aquosa resultante foi descartada e a fase etérea foi lavada com solução de cloreto de sódio saturada até atingir pH = 7, seca com sulfato de sódio anidro e evaporada para fornecer 55 g (18,3%) de *fração ácida*.

3.2.2. Preparação da (-)-3 β -hidroxi-14,15-dinorlabd-8(17)-en-13-ona (**55**)



A uma solução (resfriada em banho de gelo) do ácido 3-hidróxi-copálico (**42**) (300 mg, 0,94 mmol) em acetona (5 mL), foi adicionado, sob agitação, permanganato de potássio (200 mg, mol) em cinco porções no transcorrer da reação: 75 mg (início), 50 mg (2 horas), 25 mg (4, 5 e 6 horas). Após 7 horas, foram adicionados 150 mg de sulfito de sódio (saturado em água) ao meio reacional, agitando-se por mais 5 minutos. O dióxido de manganês formado foi removido por filtração e o filtrado foi tratado com solução aquosa de hidróxido de sódio 10% (10 mL) e extraído com éter etílico (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada a vácuo. O produto bruto obtido foi

cromatografado em coluna de sílica gel e eluído com hexano:acetato de etila 15%, obtendo-se 209,06 mg (0,75 mmol, 80%) da cetona **55** e 13,8 mg ($4,7 \cdot 10^{-5}$ mol, 5%) do acetal **86**.

Composto 55

Aspecto físico: óleo incolor

$[\alpha]_D = -8,75^\circ$ (c 1,5; CHCl_3)

RMN de ^1H (300,1 MHz, CDCl_3): δ 0,70 (s, 3H, H-20); 0,78 (s, 3H, H-18); 1,00 (s, 3H, H-19); 1,08 (dd, $^3J_{\text{H5-H6ax}} = 12,5$ e $^3J_{\text{H5-H6eq}} = 2,9$ Hz, 1H, H-5); 1,38 (qd, $^2J_{\text{H6ax-H6eq}} = ^3J_{\text{H6ax-H5ax}} = ^3J_{\text{H6ax-H7ax}} = 13,0$ e $^3J_{\text{H6ax-H7eq}} = 4,3$ Hz, 1H, H-6ax.); 1,94 (td, $^2J_{\text{H7ax-H7eq}} = ^3J_{\text{H7ax-H6aq}} = 13,2$ e $^3J_{\text{H7ax-H6eq}} = 5,0$ Hz, 1H, H-7ax.); 2,11 (s, 3H, H-16); 2,30 (dd, $^2J_{\text{H12a-H12b}} = 17,8$ e 7,4 Hz, 1H, H-12a); 2,40 (ddd, $^2J_{\text{H7eq-H7ax}} = 12,8$, $^3J_{\text{H7eq-H6ax}} = 4,2$ e $^2J_{\text{H7eq-H6eq}} = 2,4$ Hz, 1H, H-7eq.); 2,58 (ddd, $^2J_{\text{H12b-H12a}} = 17,8$, 9,0 e 4,0 Hz, 1H, H-12b); 3,24 (dd, $^3J_{\text{H3-H2ax}} = 11,7$ e $^3J_{\text{H3-H2eq}} = 4,6$ Hz, 1H, H-3); 4,46 (s, 1H, H-17); 4,85 (s, 1H, H-17).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (C-20); 15,5 (C-18); 17,6 (C-11); 24,0 (C-6); 28,0 (C-2); 28,4 (C-19); 30,1 (C-14); 37,0 (C-1); 38,1 (C-7); 39,2 (C-4); 39,5 (C-10); 42,7 (C-12); 54,6 (C-5); 56,0 (C-9); 78,8 (C-3); 106,6 (C-17); 147,6 (C-8); 209,0 (C-13).

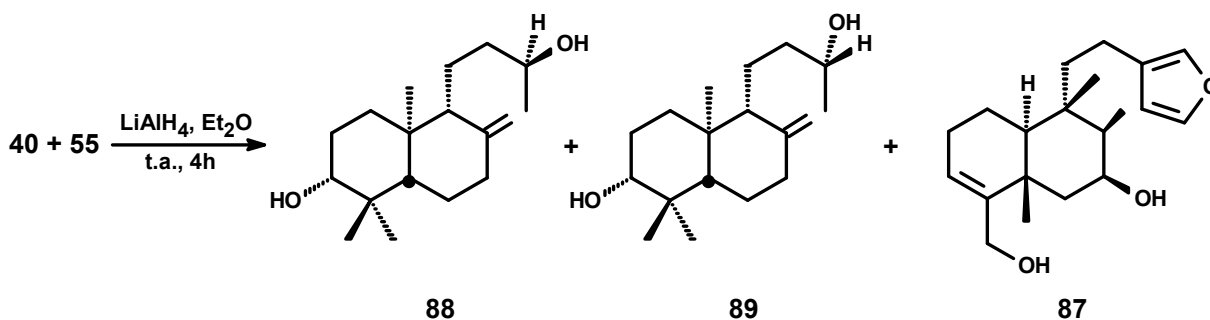
Composto 86

Aspecto físico: sólido branco

RMN de ^1H (300,1 MHz, CDCl_3): δ 0,77 (s, 3H, H-20); 0,89 (s, 3H, H-19); 1,01 (s, 3H, H-18); 1,03-1,30 (m, 2H); 1,41 (s, 3H, H-16); 1,46-1,96 (m, 11H); 3,25 (dd, $J = 10,7$ e 4,0 Hz, 1H, H-3 β); 3,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-17a); 4,29 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-17b).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 36,9 (C-1); 27,0 (C-2); 78,7 (C-3); 38,7 (C-4); 54,7 (C-5); 19,8 (C-6); 36,0 (C-7); 82,4 (C-8); 53,1 (C-9); 37,1 (C-10); 17,5 (C-11); 35,8 (C-12); 106,2 (C-13); 24,2 (C-16); 73,3 (C-17); 15,6 (C-18); 28,3 (C-19); 14,6 (C-20).

3.2.3. Redução da mistura dos compostos **40** e **55**



40 mg (1,06 mmol) de hidreto de alumínio e lítio foi adicionado a uma solução da mistura dos compostos **40** e **55** (20 mg) em éter etílico anidro (3 mL). Após 4 horas de agitação a temperatura ambiente, o excesso de hidreto foi destruído com éter etílico hidratado seguido de adição, gota a gota, de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 10%. Após filtração do precipitado, a fase etérea foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel eluída com éter etílico:éter de petróleo 90:10 para fornecer os álcoois **88** (5 mg), **89** (5 mg) e **87** (8 mg) na forma pura.

Composto 87

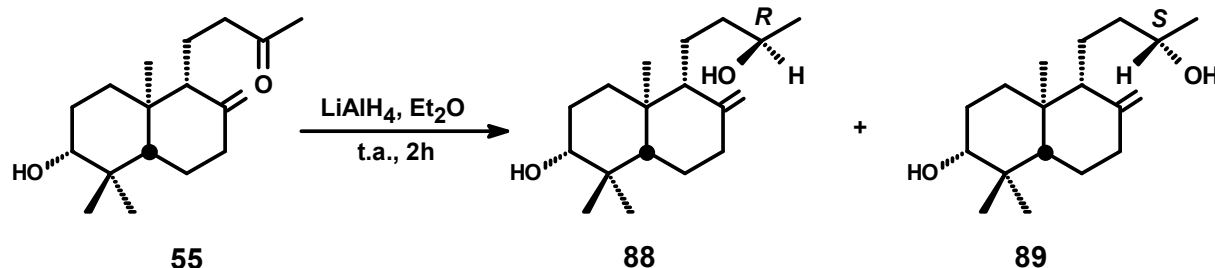
Aspecto físico: óleo incolor

$[\alpha]_D^{23} = +25,3^\circ$ (c 1,0; $CHCl_3$)

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,04 (s, 3H, H-20); 1,06 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, H-17); 1,38 (s, 3H, H-19); 4,06 (q, $J = 3,3$ Hz, 1H, H-7eq); 4,15 (sl, H-); 5,55 (sl, 1H, H-3); 6,26 (sl, 1H, H-14); 7,21 (sl, 1H, H-16); 7,35 (sl, 1H, H-15).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ 17,9 (C-1); 26,5 (C-2); 138,3 (C-3); 148,4 (C-4); 37,3 (C-5); 39,7 (C-6); 73,5 (C-7); 39,2 (C-8); 46,4 (C-9); 18,5 (C-12); 125,4 (C-13); 110,9 (C-14); 142,6 (C-15); 138,3 (C-16); 145,4 (C-18); .

3.2.4. *Preparação dos álcoois (-)-3 β -hidroxi-15,16-dinorlabd-8(17)-en-13R-ol (88) e (-)-3 β -hidroxi-15,16-dinorlabd-8(17)-en-13S-ol (89)*



50 mg (1,32 mmol) de hidreto de alumínio e lítio foi adicionado a uma solução da cetona **55** (150 mg; 0,54 mmol) em éter etílico anidro (5 mL). Após 2 horas de refluxo, o excesso de hidreto foi destruído com éter etílico hidratado seguido de adição, gota a gota, de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 10%. Após filtração do precipitado, a fase etérea foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel eluída com éter etílico:éter de petróleo 90:10 para fornecer os álcoois diastereoisomericos **88** (74 mg) e **89** (70 mg) na forma pura.

Composto 88

Aspecto físico: sólido branco

Ponto de fusão: 165,0-167,0°C

$[\alpha]_D = -27,0^\circ\text{C}$ (c 1,1; CHCl_3)

RMN de ^1H (300,1 MHz, CDCl_3): δ 0,70 (s, 3H, H-20); 0,78 (s, 3H, H-18); 1,00 (s, 3H, H-19); 1,08 (dd, $^3J_{\text{H5-H6ax}} = 12,5$ e $^3J_{\text{H5-H6eq}} = 2,9$ Hz, 1H, H-5); 1,18 (d, $^3J_{\text{H16-H13}} = 6,2$ Hz, 3H, H-16); 1,25 (m, 2H, H-12); 1,49 (m, 2H, H-11); 1,76 (dq, $^2J_{\text{H6eq-H6ax}} = 10,3$ e $^3J_{\text{H6eq-H5ax}} = ^3J_{\text{H6eq-H7ax}} = ^3J_{\text{H6eq-H7eq}} = 2,6$ Hz, 1H, H-6eq.); 1,81 (dt, $^2J_{\text{H1eq-H1ax}} = 13,1$ e $^3J_{\text{H1eq-H2ax}} = ^3J_{\text{H1eq-H2eq}} = 3,6$ Hz, 1H, H-1eq.); 1,96 (td, $^2J_{\text{H7ax-H7eq}} = ^3J_{\text{H7ax-H6ax}} = 13,0$ e $^3J_{\text{H7ax-H6eq}} = 3,3$ Hz, 1H, H-7ax.); 2,40 (ddd, $^2J_{\text{H7eq-H7ax}} = 13,0$, $^3J_{\text{H7eq-H6ax}} = 4,2$ e $^3J_{\text{H7eq-H6eq}} = 2,5$ Hz, 1H, H-7eq.); 3,25 (dd, $^3J_{\text{H3-H2ax}} = 11,5$ e $^3J_{\text{H3-H2eq}} = 4,6$ Hz, 1H, H-3); 3,77 (m, 1H, H-13); 4,56 (sl, 1H, H-17a); 4,85 (sl, 1H, H-17b).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 37,1 (C-1); 27,9 (C-2); 78,9 (C-3); 39,1 (C-4); 54,6 (C-5); 24,0 (C-6); 38,1 (C-7); 147,9 (C-8); 56,4 (C-9); 39,4 (C-10); 19,6 (C-11); 38,2 (C-12); 68,4 (C-13); 23,4 (C-14); 106,9 (C-17); 15,4 (C-18); 28,3 (C-19); 14,4 (C-20).

Composto 89

Aspecto físico: sólido branco

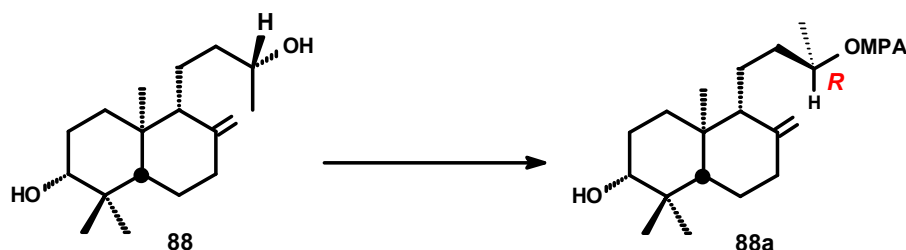
Ponto de fusão: 169,5-171,0°C

$[\alpha]_D$ = - 12,0° (c 1,7; CHCl_3)

RMN de ^1H (300,1 MHz, CDCl_3): δ 0,70 (s, 3H, H-20); 0,78 (s, H-18); 1,00 (s, 3H, H-20); 1,08 (dd, $^3J_{\text{H}5-\text{H}6\text{ax}} = 12,5$ e $^3J_{\text{H}5-\text{H}6\text{eq}} = 2,9$ Hz, 1H, H-5); 1,20 (d, $^3J_{\text{H}16-\text{H}13} = 6,2$ Hz, 3H, H-16); 2,40 (ddd, $^2J_{\text{H}7\text{eq}-\text{H}7\text{ax}} = 12,6$, $^3J_{\text{H}7\text{eq}-\text{H}6\text{ax}} = 4,2$ e $^3J_{\text{H}7\text{eq}-\text{H}6\text{eq}} = 2,5$ Hz, 1H, H-7eq.); 3,25 (dd, $^3J_{\text{H}3-\text{H}2\text{ax}} = 11,5$ e $^3J_{\text{H}3-\text{H}2\text{eq}} = 4,6$ Hz, 1H, H-3); 3,77 (m, 1H, H-13); 4,56 (s, 1H, H-17a); 4,85 (s, 1H, H-17b).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 37,1 (C-1); 27,9 (C-2); 78,9 (C-3); 39,1 (C-4); 54,6 (C-5); 24,0 (C-6); 38,1 (C-7); 147,9 (C-8); 56,4 (C-9); 39,4 (C-10); 19,6 (C-11); 38,2 (C-12); 68,4 (C-13); 23,4 (C-14); 106,9 (C-17); 15,4 (C-18); 28,3 (C-19); 14,4 (C-20).

3.2.5. Obtenção do éster mandelato **88a**

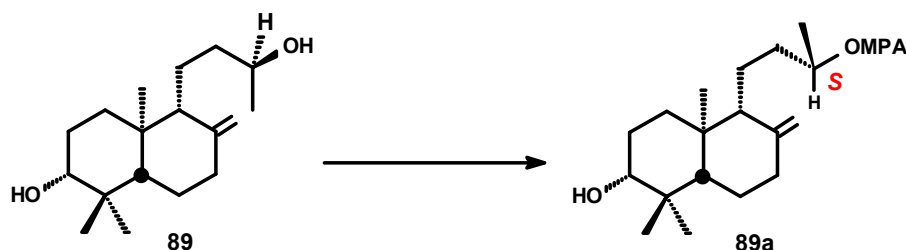


4,N,N-dimetilpiridina (17,7 mg, 0,143 mmol) foi adicionada a uma solução de diclorometano (3 mL) contendo o álcool **88** (40 mg, 0,143 mmol), ácido (S)- α -metoxifenilacético (24,0 mg, 0,143 mmol) e dicitcloexilcarbodiimida (30,3 mg, 0,143 mmol). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e após 10 horas, a dicitcloexiluréia formada foi removida por filtração e o sólido resultante foi lavado com hexano. A fração orgânica foi lavada sucessivamente com solução de ácido clorídrico 1 mol/L, solução saturada de bicarbonato de sódio, solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano:acetato de etila (80:20) fornecendo o mandelato **88a** em 90% de rendimento.

Aspecto físico: óleo incolor

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,45 (s, 3H, H-20); 0,73 (s, 3H, H-19); 0,96 (s, 3H, H-18); 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, H-16); 3,18 (dd, $J =$ Hz, 1H, H-3); 3,41 (s, 3H, H-); 4,20 (s, 1H, H-17a); 4,58 (s, 1H, H-17b); 4,73 (s, 1H, $\text{ArCH}(\text{OCH}_3)\text{CO}$); 7,29-7,39 (m, 3H), 7,43-7,48 (m, 2H).

3.2.6. Obtenção do éster mandelato **89a**



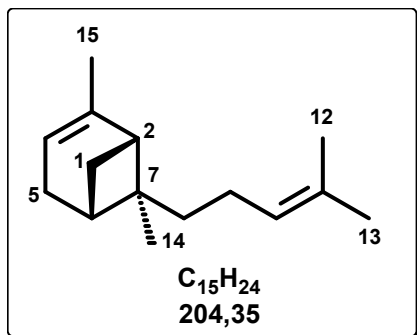
4,N,N-dimetilpiridina (17,8 mg, 0,143 mmol) foi adicionada a uma solução de diclorometano (4 mL) contendo o álcool **89** (40 mg, 0,143 mmol), ácido (S)- α -metoxifenilacético (24,2 mg, 0,143 mmol) e dicitcloexilcarbodiimida (30 mg, 0,143 mmol). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e após 10 horas, a dicitcloexiluréia formada foi removida por filtração e o sólido resultante foi lavado com hexano. A fração orgânica foi lavada sucessivamente com solução de ácido clorídrico 1 mol/L, solução saturada de bicarbonato de sódio, solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano:acetato de etila (80:20) fornecendo o mandelato **89a** em 85% de rendimento.

Aspecto físico: óleo incolor

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,62 (s, 3H, H-20); 0,77 (s, 3H, H-19); 1,00 (s, 3H, H-18); 1,12 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, H-16); 3,25 (dd, $J = \text{Hz}$, 1H, H-3); 3,43 (s, 3H, OMe); 4,43 (s, 1H, H-17a); 4,75 (s, 1H, $\text{ArCH}(\text{OCH}_3)\text{CO}$); 4,82 (s, 1H, H-17b); 7,29-7,39 (m, 3H), 7,43-7,48 (m, 2H).

3.3 Constantes físicas e dados espectroscópicos dos terpenóides isolados do óleo-resina de copaíba

α-trans-bergamoteno (68)



Aspecto físico: óleo incolor

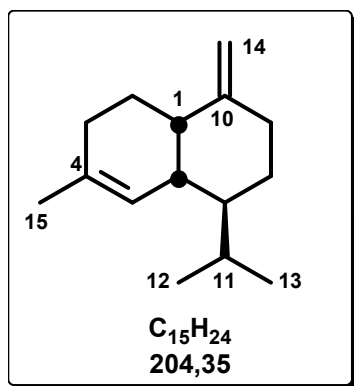
$[\alpha]_D^{23} = -34,9^\circ$ (c 1,1; CHCl₃)

literatura⁸²: $[\alpha]_D = -44,1^\circ$ (CHCl₃)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (s, 3H, H-14); 1,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H-1a); 1,64 (s, 3H, H-12); 1,67 (m, 3H, H-15); 1,71 (s, 3H, H-13); 1,95-2,40 (m, 9H); 5,18 (m, 2H, H-4 e H-10).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 31,7 (C-1); 45,5 (C-2); 144,4 (C-3); 116,4 (C-4); 31,3 (C-5); 39,0 (C-6); 41,2 (C-7); 38,7 (C-8); 23,9 (C-9); 125,2 (C-10); 130,9 (C-11); 17,7 (C-12); 25,8 (C-13); 17,5 (C-14); 23,1 (C-15).

γ-muuroleno (69)



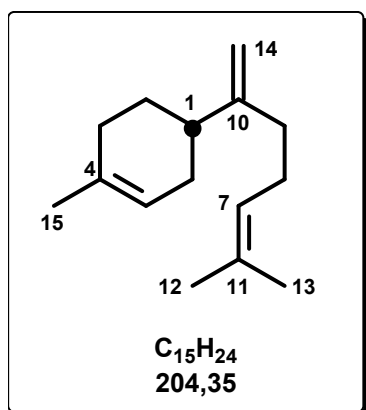
Aspecto físico: óleo incolor

$[\alpha]_D^{23} = -5,7^\circ$ (c 0,74; CHCl₃)

literatura⁸⁵: $[\alpha]_D = -1,8^\circ$ (CHCl₃)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-13); 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H-12); 1,68 (s, 3H, H-15); 4,60 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, H-14a); 4,66 (sl, 1H, H-14b); 5,56 (dl, *J* = 3,6 Hz, 1H, H-5).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 43,5 (C-1); 25,4 (C-2); 30,8 (C-3); 133,8 (C-4); 124,5 (C-5); 39,7 (C-6); 44,7 (C-7); 25,8 (C-8); 31,6 (C-9); 154,3 (C-10); 26,6 (C-11); 15,4 (C-12); 21,7 (C-13); 106,5 (C-14); 23,9 (C-15).

***β*-bisaboleno (8)**

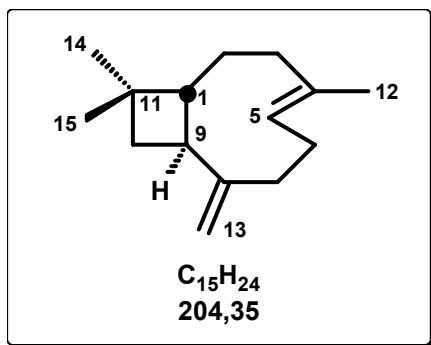
Aspecto físico: óleo incolor

$[\alpha]_D^{23} = -32,6^\circ$ (c 0,51; CHCl₃)

Os dados de rotação reportados na literatura⁹¹ para o β-bisaboleno estão listados na **Tabela 12**.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,42 a 1,52 (m, 2H); 1,62 (s, 3H, H-13); 1,66 (s, 3H, H-12); 1,70 (s, 3H, H-15); 1,77 a 2,20 (m, 9H); 4,75 (s, 1H, H-14a); 4,77 (s, 1H, H-14b); 5,13 (dd, *J* = 7,0 e 5,5 Hz, 1H, H-7); 5,41 (sl, 1H, H-5).

RMN de ¹³C (125,5 MHz, CDCl₃): δ 39,7 (C-1); 25,7 (C-2); 30,8 (C-3); 133,7 (C-4); 124,3 (C-5); 31,4 (C-6); 120,8 (C-7); 28,4 (C-8); 34,9 (C-9); 154,3 (C-10); 131,5 (C-11); 25,7 (C-12); 17,7 (C-13); 107,1 (C-14); 23,4 (C-15).

***β*-cariofileno (10)**

Aspecto físico: óleo incolor

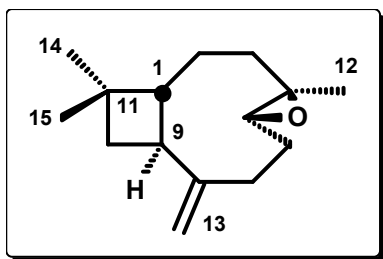
$[\alpha]_D^{23} = -15,0^\circ$ (c 2,2; CHCl₃)

literatura⁸⁸: $[\alpha]_D^{20} = -15,0^\circ$ (c 2,6; CHCl₃)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,99 (s, 3H, H-14); 1,01 (s, 3H, H-15); 1,38 a 1,60 (m, 4H); 1,63 (sl, 3H, H-12); 1,64 a 1,80 (m, 2H); 1,93 (td, *J* = 12,0 e 5,5 Hz, 1H, H-7a); 2,01 (dd, *J* = 7,8 e 2,4 Hz, 1H, H-10); 2,05 a 2,48 (m, 4H); 4,84 (sl, 1H, H-13a); 4,96 (sl, 1H, H-13b); 5,32 (m, 1H, H-5).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 53,6 (C-1); 28,4 (C-2); 30,0 (C-3); 135,2 (C-4); 124,3 (C-5); 29,4 (C-6); 40,0 (C-7); 154,4 (C-8); 48,5 (C-9); 34,8 (C-10); 30,0 (C-11); 16,2 (C-12); 111,7 (C-13); 30,0 (C-14); 22,6 (C-15).

Óxido de cariofileno (15)



Aspecto físico: sólido branco

Ponto de fusão: 61-62°C

literatura⁹⁸: 60-62°C

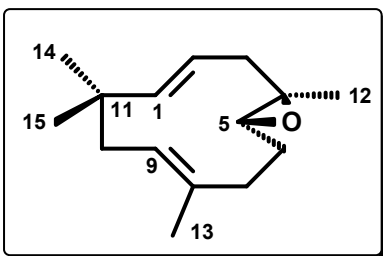
$[\alpha]_D^{23} = -45,4^\circ$ (c 1,77; CHCl₃)

literatura⁹⁸: $[\alpha]_D^{20} = -57,7^\circ$ (c 0,60; CHCl₃)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,00 (s, 3H, H-15); 1,02 (s, 3H, H-14); 1,77 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H, H-1); 1,21 (s, 3H, H-12); 2,63 (q, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-9); 2,89 (dd, *J* = 10,7 e 4,2 Hz, 1H, H-5); 4,87 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-13a); 4,98 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-13b).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 50,8 (C-1); 27,2 (C-2); 39,1 (C-3); 59,8 (C-4); 63,7 (C-5); 30,2 (C-6); 29,8 (C-7); 151,8 (C-8); 48,7 (C-9); 39,7 (C-10); 34,0 (C-11); 17,0 (C-12); 112,7 (C-13); 29,9 (C-14); 21,6 (C-15).

Óxido de humuleno (70)



Aspecto físico: óleo incolor

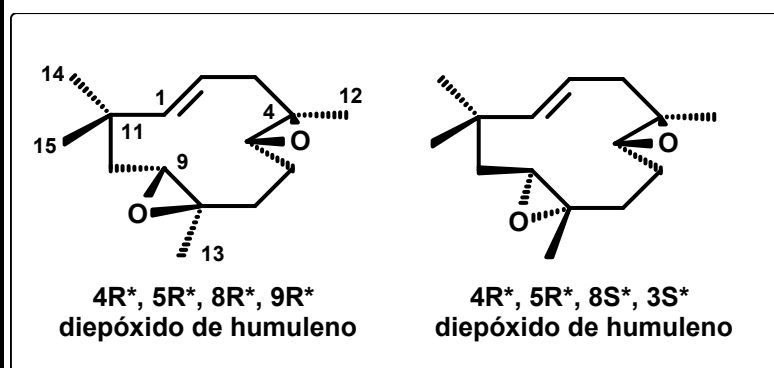
$[\alpha]_D^{23} = -31,0^\circ$ (c 4,0; CHCl₃)

literatura¹⁰¹: $[\alpha]_D^{20} = -31,2^\circ$ (c 4,2; CHCl₃)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,08 (s, 3H, H-15); 1,11 (s, 3H, H-14); 1,30 (s, 3H, H-12); 1,56 (sl, 3H, H-13); 1,64 (dd, *J* = 11,9 e 9,8 Hz, 1H, H-3a); 1,86 (dd, *J* = 13,5 e 5,6 Hz, 1H, H-10a); 1,99 (dd, *J* = 13,5 e 9,0 Hz, 1H, H-10b); 2,52 (dd, *J* = 10,2 e 3,9 Hz, 1H, H-6); 2,57 (dd, *J* = 12,4 e 5,2 Hz, 1H, H-3b); 5,00 (dd, *J* = 13,9 e 6,5 Hz, 1H, H-9); 5,14 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H-1); 5,29 (ddd, *J* = 15,8, 9,7 e 5,1 Hz, 1H, H-2).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 143,0 (C-1); 122,0 (C-2); 42,7 (C-3); 63,2 (C-4); 61,9 (C-5); 24,7 (C-6); 36,5 (C-7); 131,8 (C-8); 125,7 (C-9); 40,1 (C-10); 36,4 (C-11); 17,1 (C-12); 25,6 (C-13); 28,9 (C-14); 15,0 (C-15).

Mistura dos diepóxidos do humuleno (71) e (72)



Aspecto físico: sólido cristalino

Ponto de fusão: 105-106° C

Diepóxido majoritário (71):

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,09, 1,20, (3H cada, s); 1,31 (6H, s); 2,48 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H, H-9); 2,65 (dd, $J = 4,9$ e 12,2 Hz, 1H, H-3a); 2,74 (dd, $J = 4,9$ e 12,2 Hz, 1H); 5,32 (d, $J = 15,8$ Hz); 5,49 (ddd, $J = 15,8$, 10,5 e 4,9 Hz, H-2)..

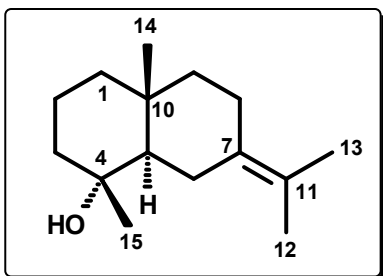
RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 142,7 (C-1); 122,5 (C-2); 38,4 (C-3); 63,0 (C-4 ou C-8); 64,6 (C-5 ou C-9); 25,3 (C-6); 34,9 (C-7); 60,1 (C-8 ou C-4); 60,3 (C-9 ou C-5); 43,3 (C-10); 35,7 (C-11); e quatro metilas em δ 16,5 (C-12); 16,5 (C-13), 23,4 (C-15); 30,7 (C-14).

Diepóxido minoritário (72):

RMN de ^1H (300,0 MHz, CDCl_3): δ 1,10, 1,19, 1,20, 1,40 (3H cada, s).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 142,3 (C-1); 123,7 (C-2); 40,7 (C-3); 64,0 (C-4 ou C-8); 63,0 (C-5 e C-9); 23,6 (C-6); 36,8 (C-7); 60,6 (C-8 ou C-4); 42,4 (C-10); 34,6 (C-11); e quatro metilas em δ 16,6, 19,1, 26,8 e 30,1.

Selin-7(11)-en-4-ol ou eudesm-7(11)-en-4-ol (73)



Aspecto físico: sólido cristalino

Ponto de fusão: 121-123°C

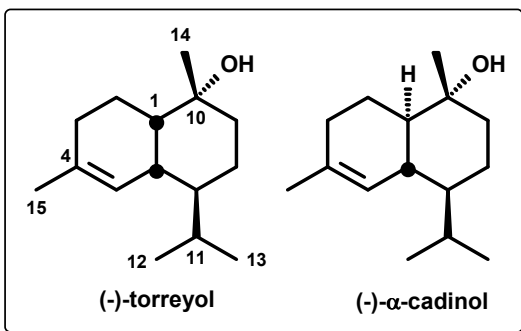
$[\alpha]_D^{23} = -3,7^\circ$ (c 0,92; CHCl₃)

literatura¹⁰⁷: $[\alpha]_D^{20} = -6,0^\circ$ (c 2,45; CHCl₃)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,98 (s, 3H, H-14); 1,15 (dd, $^3J_{H5-H6ax} = 12,8$, $^3J_{H5-H6eq} = 2,9$ Hz, 1H, H-5); 1,15 (s, 3H, H-15); 1,68 (m, 3H, H-12 ou H-13); 1,70 (m, 3H, H-13 ou H-12); 1,81 (dtd, $J = 12,5$, $J = 3,2$ e $J = 1,6$ Hz, 1H, H-3); 2,50 (dddd, $^2J_{H8\alpha-H8\beta} = 14,5$ e $^3J_{H8\alpha-H9ax} = ^3J_{H8\alpha-H9eq} = ^3J_{H8\alpha-H6eq} = 2,5$ Hz, 1H, H-8 α) e 2,81 (ddd, $^2J_{H6\alpha-H6\beta} = 13,4$, $^3J_{H6\alpha-H5ax} = ^3J_{H6\alpha-H8ax} = 2,3$ Hz, 1H, H-6 α).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,7 (C-10); 50,8 (C-1); 27,2 (C-2); 39,1 (C-3); 59,8 (C-4); 63,7 (C-5); 30,2 (C-6); 29,8 (C-7); 151,8 (C-8); 48,7 (C-9); 34,0 (C-11); 17,0 (C-12); 112,7 (C-13); 29,9 (C-14); 21,6 (C-15).

Mistura dos álcoois torreyol (74) e α -cadinol (75)



Aspecto físico: sólido branco

Ponto de fusão: 132-133°C

literatura¹¹¹: torreyol: 138-139° e α -cadinol: 73-74°

$[\alpha]_D^{23} = -67,8^\circ$ (c 0,7; CHCl₃);

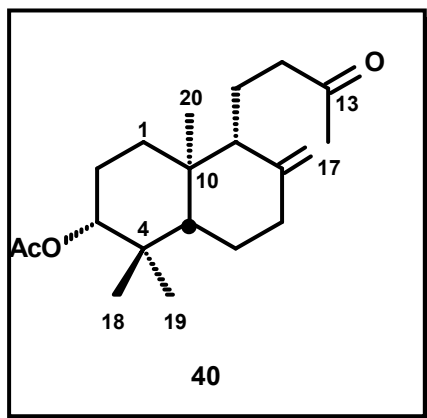
literatura¹¹¹: torreyol: $[\alpha]_D^{20} = -100,4^\circ$ (c 1,2; CHCl₃),

α -cadinol: $[\alpha]_D^{20} = -37,1^\circ$ (c 0,9; CHCl₃).

Dados do torreyol: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,81 (d, $^3J_{H13-H11} = 7,0$ Hz, 3H, H-13); 0,89 (d, $^3J_{H12-H11} = 7,0$ Hz, 3H, H-12); 1,29 (s, 3H, H-14); 1,66 (sl, 3H, H-15); 5,52 (dq, $^3J_{H5-H6} = 5,0$ e $^4J_{H5-H15} = 1,5$ Hz, 1H, H-5). **RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃):** δ 45,6 (C-1); 21,6 (C-2); 31,2 (C-3); 134,2 (C-4); 124,5 (C-5); 36,8 (C-6); 44,1 (C-7); 18,6 (C-8); 35,4 (C-9); 72,5 (C-10); 26,5 (C-11); 21,7 (C-12); 15,4 (C-13); 28,0 (C-14); 23,7 (C-15).

Dados do α -cadinol: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,77 (d, $^3J_{H13-H11} = 7,0$ Hz, 3H, H-13); 0,92 (d, $^3J_{H12-H11} = 7,0$ Hz, 3H, H-12); 1,26 (sl, 3H, H-14); 1,67 (sl, 3H, H-15); 5,50 (sl, 1H, H-5). **RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃):** δ 22,7 (C-1); 31,0 (C-2); 134,8 (C-3); 122,2 (C-4); 39,9 (C-5); 46,7 (C-6); 22,0 (C-7); 42,2 (C-8); 72,4 (C-9); 50,0 (C-10); 26,0 (C-11); 21,6 (C-12); 15,2 (C-13); 20,8 (C-14); 23,9 (C-15).

(-)-3 β -acetoxi-14,15-dinorlabd-8(17)-en-13-ona (55a)

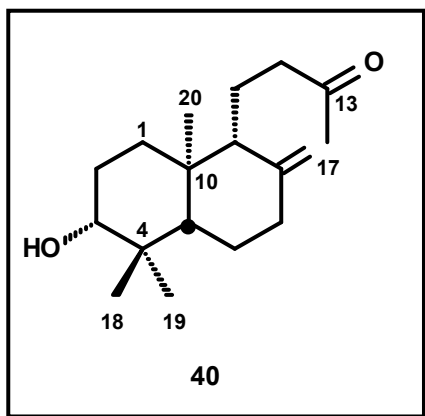


Aspecto físico: óleo incolor

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,71 (s, 3H, H-20); 0,84 (s, 3H, H-18); 0,86 (s, 3H, H-19); 1,15 (dd, $^3J_{\text{H5-H6ax}} = 12,5$ e $^3J_{\text{H5-H6eq}} = 2,7$ Hz, 1H, H-5); 1,29 (td, $J = 12,8$ e $J = 4,2$ Hz, 1H, H-); 1,40 (td, $J = 12,8$ e $J = 4,2$ Hz, 1H, H-); 1,95 (td, $J = 12,8$ e $J = 5,0$ Hz, 1H, H-7ax.); 2,04 (s, 3H, H-16); 2,10 (s, 3H, H-22); 2,40 (ddd, $^2J_{\text{H7eq-H7ax}} = 12,7$, $^3J_{\text{H7eq-H6ax}} = 4,0$, $^3J_{\text{H7eq-H6eq}} = 2,4$ Hz, 1H, H-7eq.); 2,57 (ddd, $J = 17,5$, $J = 9,0$ e $J = 4,0$ Hz, 1H, H-); 4,50 (dd, $^3J_{\text{H3-H2ax}} = 11,7$, $^3J_{\text{H3-H2eq}} = 4,5$ Hz, 1H, H-3); 4,45 (s, 1H, H-17a); 4,84 (s, 1H, H-17b).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 36,6 (C-1); 24,2 (C-2); 80,6 (C-3); 38,0 (C-4); 54,6 (C-5); 23,8 (C-6); 37,8 (C-7); 147,4 (C-8); 55,8 (C-9); 39,2 (C-10); 17,5 (C-11); 42,7 (C-12); 209,1 (C-13); 29,9 (C-14); 106,8 (C-17); 170,9 (C-21); 21,2 (C-22).

(-)-3 β -hidroxi-14,15-dinorlabd-8(17)-en-13-ona (55)



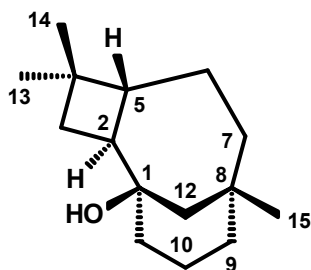
Aspecto físico: óleo incolor

$[\alpha]_D = -1,3^\circ$ (c 1,6; CHCl_3)

literatura⁶⁴: $[\alpha]_D = -1,0^\circ$ (c 1,4; CHCl_3)

RMN de ^1H (300,1 MHz, CDCl_3): δ 0,70 (s, 3H, H-20); 0,78 (s, 3H, H-18); 1,00 (s, 3H, H-19); 1,08 (dd, $^3J_{\text{H5-H6ax}} = 12,5$ e $^3J_{\text{H5-H6eq}} = 2,9$ Hz, 1H, H-5); 1,38 (qd, $^2J_{\text{H6ax-H6eq}} = ^3J_{\text{H6ax-H5ax}} = ^3J_{\text{H6ax-H7ax}} = 13,0$ e $^3J_{\text{H6ax-H7eq}} = 4,3$ Hz, 1H, H-6ax.); 1,94 (td, $^2J_{\text{H7ax-H7eq}} = ^3J_{\text{H7ax-H6aq}} = 13,2$ e $^3J_{\text{H7ax-H6eq}} = 5,0$ Hz, 1H, H-7ax.); 2,11 (s, 3H, H-16); 2,30 (dd, $^2J_{\text{H12a-H12b}} = 17,8$ e 7,4 Hz, 1H, H-12a); 2,40 (ddd, $^2J_{\text{H7eq-H7ax}} = 12,8$, $^3J_{\text{H7eq-H6ax}} = 4,2$ e $^2J_{\text{H7eq-H6eq}} = 2,4$ Hz, 1H, H-7eq.); 2,58 (ddd, $^2J_{\text{H12b-H12a}} = 17,8$, 9,0 e 4,0 Hz, 1H, H-12b); 3,24 (dd, $^3J_{\text{H3-H2ax}} = 11,7$ e $^3J_{\text{H3-H2eq}} = 4,6$ Hz, 1H, H-3); 4,46 (s, 1H, H-17); 4,85 (s, 1H, H-17).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (C-20); 15,5 (C-18); 17,6 (C-11); 24,0 (C-6); 28,0 (C-2); 28,4 (C-19); 30,1 (C-14); 37,0 (C-1); 38,1 (C-7); 39,2 (C-4); 39,5 (C-10); 42,7 (C-12); 54,6 (C-5); 56,0 (C-9); 78,8 (C-3); 106,6 (C-17); 147,6 (C-8); 209,0 (C-13).

β -cariofilenol (73)**Aspecto físico:** Cristais incolores**Ponto de fusão:** 95-96°C

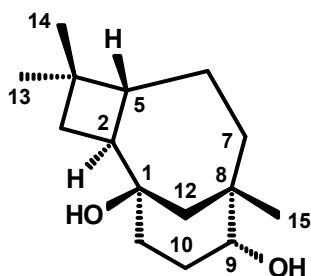
literatura: 96-97°C

 $[\alpha]_D^{20} = -4,3^\circ$ (c 1,05; CHCl₃)literatura¹¹⁸: $[\alpha]_D^{22} = -10,8^\circ$ (c 0,93; CHCl₃)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (s, 3H, H-14); 1,01 (s, 3H, H-13); 1,02 (s, 3H, H-12); 2,24 (ddd, $J = 8,0, 10,5$ e $12,2$ Hz, 1H, H-9).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 44,8 (C-1); 21,9 (C-2); 36,6 (C-3); 34,8 (C-4); 37,4 (C-5); 20,8 (C-6); 38,6 (C-7); 71,0 (C-8); 39,5 (C-9); 34,4 (C-10); 35,0 (C-11); 30,5 (C-12); 20,8 (C-13); 33,2 (C-14); 48,7 (C-15).

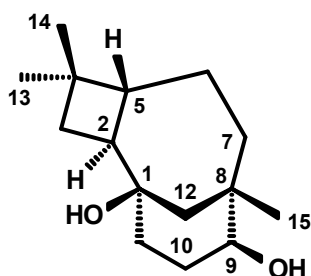
IV (KBr): 3390, 2926, 1466, 1328, 1097, 1057, 1016 cm⁻¹.

Cariolano-1,9- α -diol (78)**Aspecto físico:** Cristais incolores**Ponto de fusão:** 135-137°C

literatura: 136,5-137,5°C

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,98 (s, 3H, H-15); 1,031 (s, 3H, H-14); 1,027 (s, 3H, H-13); 1,09 (d, $J = 13$ Hz, 1H, H-12a); 1,12 (dt, $J = 14$ e $4,2$ Hz, 1H, H-7); 1,45 (t, $J = 10$ Hz, 1H, H-3); 1,68 (d, $J = 13$ Hz, 1H, H-12b); 1,78 (dddd, $J = 15,7, 13,3, 11$ e $4,5$ Hz, 1H, H-10); 2,30 (ddd, $J = 12,5, 10,5$ e 8 Hz, 1H, H-2); 3,39 (dd, $J = 11,5$ e $5,5$ Hz, 1H, H-9).

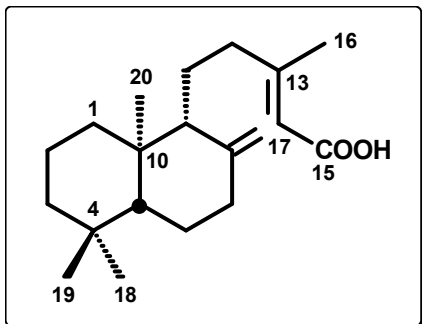
RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): 70,3 (C-1); 37,4 (C-2); 34,0 (C-3); 35,3 (C-4); 43,8 (C-5); 20,0 (C-6); 29,5 (C-7); 38,8 (C-8); 78,1 (C-9); 29,4 (C-10); 38,0 (C-11); 47,4 (C-12); 20,7 (C-13); 30,5 (C-14); 28,7 (C-15).

Cariolano-1,9- β -diol (79)

Aspecto físico: óleo incolor

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (s, 3H, H-15); 1,00 (s, 3H, H-13); 1,02 (s, 3H, H-14); 1,44 (d, $J = 13$ Hz, 1H, H-12a); 1,47 (d, $J = 13$ Hz, 1H, H-12b); 2,22 (ddd, $J = 12,5, 10,5$ e 8 Hz, 1H, H-9); 3,43 (t, $J = 3,4$ Hz, 1H, H-9).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 70,7 (C-1); 38,1 (C-2); 34,0 (C-3); 35,0 (C-4); 43,9 (C-5); 20,4 (C-6); 35,4 (C-7); 39,3 (C-8); 72,2 (C-9); 28,2 (C-10); 33,5 (C-11); 42,4 (C-12); 20,8 (C-13); 30,5 (C-14); 26,6 (C-15).

Ácido copálico (41)Ácido *ent*-8(17),13*E*-labdadien-15-óico**Aspecto físico:** sólido branco**Ponto de fusão:** 105-106°C

literatura: 106-107°C

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,68 (s, 3H, H-20); 0,80 (s, 3H, H-19); 0,87 (s, 3H, H-18); 1,00 (td, $J = 12,9$ e $J = 4,0$ Hz, 1H, H-1ax); 1,09 (dd, $^3J_{\text{H5-H6ax}} = 12,7$ e $^3J_{\text{H5-H6eq}} = 2,6$ Hz, 1H, H-5); 1,18 (td, $J = 13,0$ e $J = 3,6$ Hz, 1H, H-); 1,32 (qd, $J = 13,0$ e $J = 4,2$ Hz, 1H, H-6ax); 2,17 (s, 3H, H-16); 2,32 (ddd, $J = 14,0$, $J = 9,9$ e $J = 4,1$ Hz, 1H, H-12); 2,39 (ddd, $^2J_{\text{H7eq-H7ax}} = 12,6$, $^3J_{\text{H7eq-H6ax}} = 3,9$ e $^3J_{\text{H7eq-H6eq}} = 2,1$ Hz, 1H, H-7eq); 4,49 (sl, 1H, H-17a); 4,85 (sl, 1H, H-17b); 5,67 (sl, 1H, H-14).

RMN de ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3): δ 40,1 (C-1); 19,3 (C-2); 42,1 (C-3); 55,5 (C-5); 24,4 (C-6); 38,3 (C-7); 148,3 (C-8); 56,1 (C-9); 39,7 (C-10); 21,5 (C-11); 39,0 (C-12); 164,2 (C-13); 114,8 (C-14); 172,0 (C-15); 19,2 (C-16); 148,3 (C-17); 21,7 (C-18); 33,6 (C-19); 14,5 (C-20).

Derivado metilado (41a):

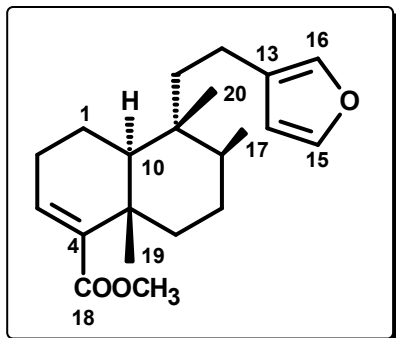
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -16,3^\circ$ (c 3,10; CHCl_3); literatura: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45^\circ$ (c 1,2; CHCl_3)

RMN de ^1H (300,1 MHz, CDCl_3): δ 0,63 (s, 3H, H-20); 0,75 (s, 3H, H-19); 0,82 (s, 3H, H-18); 2,11 (sl, 3H, H-16); 3,61 (s, 3H, H-21); 4,49 (sl, 1H, H-17a); 4,84 (sl, 1H, H-17b); 5,65 (sl, 1H, H-14).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 39,6 (C-1); 19,2 (C-2); 41,9 (C-3); 33,4 (C-4); 55,3 (C-5); 24,3 (C-6); 38,1 (C-7); 148,0 (C-8); 56,0 (C-9); 39,5 (C-10); 21,4 (C-11); 39,6 (C-12); 160,7 (C-13); 114,8 (C-14); 166,9 (C-15); 18,6 (C-16); 106,2 (C-17); 21,5 (C-18); 33,4 (C-19); 14,3 (C-20); 50,4 (C-21).

Hardwickato de metila (33a)

Ent-15,16-Epoxi-3,13(16),14-clerodatrien-18-oato de metila

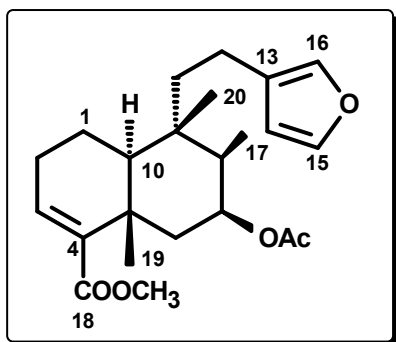
**Aspecto físico:** óleo incolor. $[\alpha]_D^{23} = +110,4^\circ$ (c 0,6; CHCl₃);literatura: $[\alpha]_D^{20} = +105^\circ$ (c 1,7; CHCl₃).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,77 (s, 3H, H-20); 0,84 (d, $^3J_{H17-H8} = 6,0$ Hz, 3H, H-17); 1,08-1,32 (m, 2H); 1,29 (s, 3H, H-19); 1,35-1,81 (m, 10H); 2,05-2,43 (m, 6H); 3,70 (s, 3H, H-21); 6,26 (sl, 1H, H-3); 6,60 (t, $J = 4,0$ Hz; 1H, H-14); 7,21 (sl, 1H, H-16); 7,35 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H, H-15).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 17,7 (C-1); 27,3 (C-2); 136,7 (C-3); 142,4 (C-4); 37,7 (C-5); 36,0 (C-6); 27,2 (C-7); 36,3 (C-8); 38,9 (C-9); 46,6 (C-10); 38,7 (C-11); 18,3 (C-12); 125,5 (C-13); 110,9 (C-14); 142,4 (C-15); 138,3 (C-16); 16,1 (C-17); 167,2 (C-18); 20,8 (C-19); 18,3 (C-20); 51,2 (C-21).

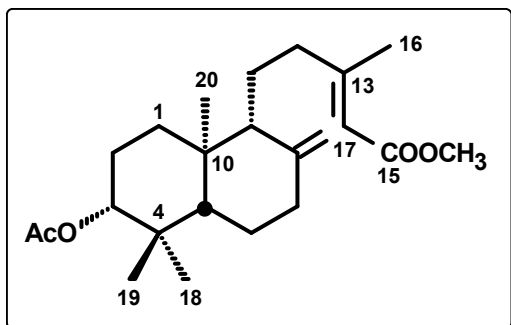
7-acetoxi-hardwickato de metila (39a)

15,16-Epoxi-3,13(16),14-clerodatrien-7-acetoxi-18-oato de metila

**Aspecto físico:** óleo incolor $[\alpha]_D^{23} = +103,7^\circ$ (c 3,2; CHCl₃)literatura: $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$ (c 1,7; CHCl₃).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (d, $^3J_{H17-H8} = 6,9$ Hz, 3H, H-17); 1,00 (s, 3H, H-20); 1,53 (dd, $^2J_{H6eq-H6ax} = 14,9$ e $^3J_{H6eq-H7ax} = 3,6$ Hz, 1H, H-6eq); 1,44 (s, 3H, H-18); 2,04 (s, 3H, H-acetato); 3,66 (s, 3H, H-21); 2,70 (dd, $^2J_{H6ax-H6eq} = 12,0$ e $^3J_{H6ax-H7eq} = 2,7$ Hz, 1H, H-6ax); 5,16 (q, $J = 2,7$ Hz, 1H, H-7); 6,23 (sl, 1H, H-14); 6,60 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H, H-3); 7,18 (sl, 1H, H-16); 7,32 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H, H-15).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 17,1 (C-1); 26,9 (C-2); 136,6 (C-3); 142,4 (C-4); 36,7 (C-5); 39,1 (C-6); 74,4 (C-7); 38,0 (C-8); 38,2 (C-9); 46,2 (C-10); 39,4 (C-11); 18,3 (C-12); 125,0 (C-13); 110,8 (C-14); 142,6 (C-15); 138,2 (C-16); 11,9 (C-17); 167,2 (C-18); 22,1 (C-19); 19,5 (C-20); 21,2 (C-21).

Ácido 3 β -acetoxi copálico (43)Ácido *ent*-3 β -acetoxi-8(17),13*E*-labdadien-15-óico**Aspecto físico:** sólido branco**Ponto de fusão:** 159-161°C

literatura: 160-161°C

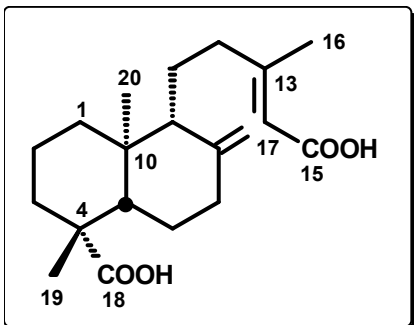
 $[\alpha]_D^{23} = -72^\circ$ (c 0,7; CHCl₃)literatura $[\alpha]_D^{20} = -67^\circ$ (c 1,0; CHCl₃).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,73 (s, 3H, H-20); 0,86 (s, 3H, H-18); 0,88 (s, 3H, H-19); 1,18 (dd, $^3J_{\text{H5-H6ax}} = 12,4$ e $^3J_{\text{H5-H6eq}} = 2,5$ Hz, 1H, H-5); 1,27 (dd, $^3J_{\text{H9-H11a}} = 12,8$ e $^3J_{\text{H9-H11b}} = 3,8$ Hz, 1H, H-9); 1,41 (qd, $^3J_{\text{H11a-H9}} = ^3J_{\text{H11a-H11b}} = ^3J_{\text{H11a-H12a}} = 12,8$ e $^3J_{\text{H11a-H12b}} = 4,1$ Hz, 1H, H-11a); 2,33 (ddd, $^2J_{\text{H1ax-H1eq}} = 13,9$, $^3J_{\text{H1ax-H2ax}} = 9,6$ e $^3J_{\text{H1ax-H2eq}} = 3,9$ Hz, 1H, H-12); 2,42 (ddd, $^2J_{\text{H7eq-H7ax}} = 12,9$, $^3J_{\text{H7eq-H6ax}} = 3,9$ e $^3J_{\text{H7eq-H6eq}} = 2,5$ Hz, 1H, H-7eq); 4,54 (dd, $^3J_{\text{H3-H2ax}} = 11,6$ e $^3J_{\text{H3-H2eq}} = 4,6$ Hz, 1H, H-3); 4,53 (sl, 1H, H-17a); 4,88 (sl, 1H, H-17b); 5,67 (sl, 1H, H-14).

Derivado metilado (43a):

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃): 0,73 (s, 3H, H-20); 0,86 (s, 3H, H-19); 0,88 (s, 3H, H-18); 1,16 (dd, $^3J_{\text{H5-6ax}} = 12,6$ e $^3J_{\text{H5-H6eq}} = 2,7$ Hz, 1H, H-5); 1,38 (qd, $^3J_{\text{H11a-H9}} = ^3J_{\text{H11a-H11b}} = ^3J_{\text{H11a-H12a}} = 12,8$ e $^3J_{\text{H11a-H12b}} = 4,1$ Hz, 1H, H-11a); 2,06 (s, 3H, H-21); 2,18 (s, 3H, H-16); 2,40 (ddd, $^2J_{\text{H7eq-H7ax}} = 12,9$, $^3J_{\text{H7eq-H6ax}} = 3,9$ e $^3J_{\text{H7eq-H6eq}} = 2,5$ Hz, 1H, H-7eq); 4,50 (d, $^3J_{\text{H3-H2ax}} = 11,6$ e $^3J_{\text{H3-H2eq}} = 4,5$ Hz, 1H, H-3); 4,53 (sl, 1H, H-17a); 4,88 (sl, 1H, H-17b); 5,67 (sl, 1H, H-14).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 36,7 (C-1); 24,3 (C-2); 80,6 (C-3); 38,0 (C-4); 54,6 (C-5); 23,8 (C-6); 38,0 (C-7); 147,2 (C-8); 55,7 (C-9); 39,2 (C-10); 21,7 (C-11); 39,6 (C-12); 160,5 (C-13); 114,9 (C-14); 167,0 (C-15); 18,9 (C-16); 106,8 (C-17); 28,2 (C-18); 16,6 (C-19); 14,6 (C-20); 50,8 (C-21).

Ácido ent-agático (52)**Ácido ent-8(17),13-Labdadien-15,19-dióico****Aspecto físico:** sólido branco**Ponto de fusão:** 196-198°C

literatura: 196-200°C

 $[\alpha]_D^{23} = -56,6^\circ$ (c 1,1; CHCl₃)literatura $[\alpha]_D^{20} = -56,2^\circ$ (c 1,0; CHCl₃)

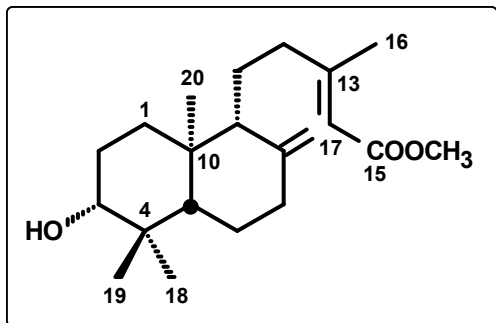
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,61 (s, 3H, H-20); 1,23 (s, 3H, H-19); 2,15 (s, 3H, H-16); 4,51 (sl, 1H, H-17a); 4,88 (sl, 1H, H-17b); 5,66 (sl, 1H, H-14); 9,90 (sl, 1H, COOH).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,0 (C-1); 19,8 (C-2); 37,8 (C-3); 44,2 (C-4); 56,2 (C-5); 26,0 (C-6); 38,6 (C-7); 147,5 (C-8); 55,2 (C-9); 40,4 (C-10); 21,6 (C-11); 40,0 (C-12); 164,0 (C-13); 115,0 (C-14); 172,4 (C-15); 19,2 (C-16); 147, (C-17); 184,4 (C-18); 29,0 (C-19); 12,8 (C-20).

Derivado metílico (52a):

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,49 (s, 3H, H-20); 1,16 (s, 3H, H-19); 1,27 (dd, ³J_{H5-H6a} = 12,0, ³J_{H5-H6eq} = 2,5 Hz, 1H, H-5); 2,13 (sl, 3H, H-16); 3,59 (s, 3H, H-21); 3,66 (s, 3H, H-22); 4,47 (sl, H-17a); 4,84 (sl, 1H, H-17b); 5,61 (sl, 1H, H-14).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 39,1 (C-1); 20,0 (C-2); 38,2 (C-3); 44,2 (C-4); 56,2 (C-5); 26,3 (C-6); 38,7 (C-7); 147,5 (C-8); 55,3 (C-9); 40,2 (C-10); 21,7 (C-11); 39,7 (C-12); 160,6 (C-13); 114,8 (C-14); 167,0 (C-15); 18,8 (C-16); 106,3 (C-17); 28,8 (C-18); 177,4 (C-19); 12,6 (C-20); 50,7 (C-21); 51,1 (C-22).

Ácido 3 β -hidroxi copálico (42)Ácido *ent*-3 β -hidroxi-8(17),13*E*-labdadien-15-óico**Aspecto físico:** sólido branco**Ponto de fusão:** 159-160°C

Literatura: 158-160°C

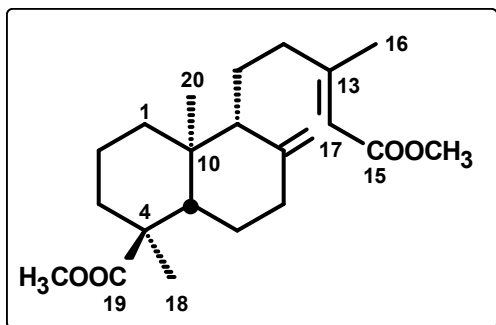
 $[\alpha]_D^{23} = -32^\circ$ (c 1,1; CHCl₃)literatura $[\alpha]_D^{20} = -38,7^\circ$ (c 3,0; CHCl₃)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,08 (dd, $^3J_{\text{H5-H6ax}} = 12,5$ e $^3J_{\text{H5-H6eq}} = 2,7$ Hz, 1H, H-5); 1,16 (td, $^2J_{\text{H7ax-H7eq}} = ^3J_{\text{H7ax-H6ax}} = 13,0$ e $^3J_{\text{H7ax-H6eq}} = 3,80$ Hz, 1H, H-7ax); 1,36 (dd, $^3J_{\text{H9-H11a}} = 13,0$ e $^3J_{\text{H9-H11b}} = 4,0$ Hz, 1H, H-9); 1,48 (qd, $^3J_{\text{H11a-H9}} = 13,0$ e $^3J_{\text{H11a-H9}} = 4,4$ Hz, 1H, H-11a); 2,32 (ddd, $^3J_{\text{H1ax-H1eq}} = 13,8$, $^3J_{\text{H1ax-H2ax}} = 10,4$ e $^3J_{\text{H1ax-H2eq}} = 3,9$ Hz, 1H, H-1ax); 2,40 (ddd, $^2J_{\text{H7eq-H7ax}} = 12,9$, $^3J_{\text{H7eq-H6ax}} = 4,1$ e $^3J_{\text{H7eq-H6eq}} = 2,5$ Hz, 1H, H-7eq); 3,27 (dd, $^3J_{\text{H3-H2ax}} = 11,7$ e $^3J_{\text{H3-H2eq}} = 4,5$ Hz, 1H, H-3); 3,69 (s, 3H, H-21); 4,51 (sl, 1H, H-17a); 4,86 (sl, 1H, H-17b); 5,64 (sl, 1H, H14).

Derivado metilado (42a):

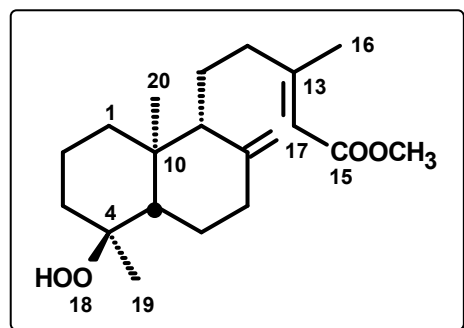
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,69 (s, 3H, H-20); 0,74 (s, 3H, H-19); 1,00 (s, 3H, H-18); 1,08 (dd, $^3J_{\text{H5-H6ax}} = 12,4$ e $^3J_{\text{H5-H6eq}} = 2,8$ Hz, 1H, H-5); 1,16 (td, $^2J_{\text{H7ax-H7eq}} = ^3J_{\text{H7ax-H6ax}} = 12,8$ e $^3J_{\text{H7ax-H6eq}} = 3,7$ Hz, 1H, H-7ax); 1,39 (dd, $^3J_{\text{H9-H11a}} = 12,9$ e $^3J_{\text{H9-H11b}} = 4,2$ Hz, 1H, H-9); 2,29 (ddd, $^3J_{\text{H1ax-H1eq}} = 12,9$, $^3J_{\text{H1ax-H2ax}} = 10,0$ e $^3J_{\text{H1ax-H2eq}} = 4,4$ Hz, 1H, H-1ax); 2,41 (ddd, $^2J_{\text{H7eq-H7ax}} = 12,9$, $^3J_{\text{H7eq-H6ax}} = 4,4$ e $^3J_{\text{H7eq-H6eq}} = 2,5$ Hz, 1H, H-7eq); 2,16 (sl, 3H, H-16); 3,25 (dd, $^3J_{\text{H3-H2ax}} = 11,6$ e $^3J_{\text{H3-H2eq}} = 4,5$ Hz, 1H, H-3 β); 3,69 (s, 3H, H-21); 4,51 (sl, 1H, H-17a); 4,86 (sl, 1H, H-17b); 5,64 (sl, 1H, H14).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 37,1 (C-1); 27,9 (C-2); 78,7 (C-3); 33,4 (C-4); 54,6 (C-5); 24,0 (C-6); 38,1 (C-7); 147,5 (C-8); 55,8 (C-9); 39,4 (C-10); 21,7 (C-11); 39,8 (C-12); 160,7 (C-13); 114,9 (C-14); 167,1 (C-15); 19,0 (C-16); 106,7 (C-17); 28,3 (C-18); 15,5 (C-19); 14,6 (C-20); 50,8 (C-21).

Guamaato de dimetila (90)*8(17),13-Labdadien-15,18-dioato de metila***Aspecto físico:** óleo incolor $[\alpha]_D = -36,3^\circ$ (c 1,1; CHCl₃)literatura: $[\alpha]_D = -41^\circ$ (c 0,9; CHCl₃)

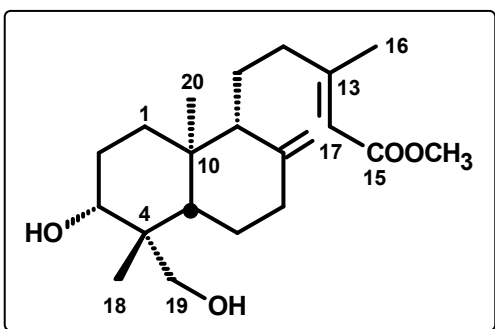
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,72 (s, 3H, H-20); 1,15 (s, 3H, H-18); 2,17 (d, $^4J_{H16-H14} = 1,1$ Hz, 3H, H-6); 3,67 (s, 3H, H-21); 3,70 (s, 3H, H-22); 4,52 (sl, 1H, H-17a); 4,86 (sl, 1H, H-17b); 5,66 (sl, 1H, H-14).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 38,0 (C-1); 18,5 (C-2); 37,0 (C-3); 47,7 (C-4); 49,9 (C-5); 26,8 (C-6); 37,8 (C-7); 147,6 (C-8); 56,0 (C-9); 39,0 (C-10); 21,3 (C-11); 39,6 (C-12); 160,8 (C-13); 115,0 (C-14); 167,3 (C-15); 18,9 (C-16); 107,0 (C-17); 16,6 (C-18); 179,2 (C-19); 14,7 (C-20); 50,8 (C-21); 51,9 (C-22).

4 β -hidroperoxi-18-nor-copalato de metila (92)**Aspecto físico:** óleo incolor

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,70 (s, 3H, H-20); 1,09 (s, 3H, H-19); 2,16 (d, $^4J_{H16-H14} = 1,3$ Hz, H-16); 2,31 (ddd, $^3J_{H1ax-H1eq} = 14,0$, $^3J_{H1ax-H2ax} = 9,9$ e $^3J_{H1ax-H2eq} = 4,5$ Hz, 1H, H-1ax); 2,40 (ddd, $^2J_{H7eq-H7ax} = 12,6$, $^3J_{H7eq-H6ax} = 4,1$ e $^3J_{H7eq-H6eq} = 2,0$ Hz, 1H, H-7eq); 3,69 (s, 3H, H-20); 4,5 (sl, 1H, H-17a); 4,8 (sl, 1H, H-17b); 5,65 (sl, 1H, H-14).

RMN de ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 37,6 (C-1); 20,0 (C-2); 35,6 (C-3); 84,8 (C-4); 49,9 (C-5); 23,4 (C-6); 37,9 (C-7); 147,4 (C-8); 56,0 (C-9); 40,5 (C-10); 21,9 (C-11); 39,7 (C-12); 160,7 (C-13); 114,9 (C-14); 167,1 (C-15); 19,0 (C-16); 107,0 (C-17); 23,5 (C-19); 14,3 (C-20); 50,8 (C-21).

3,19-diidroxi-copalato de metila (94)


Aspecto físico: óleo incolor

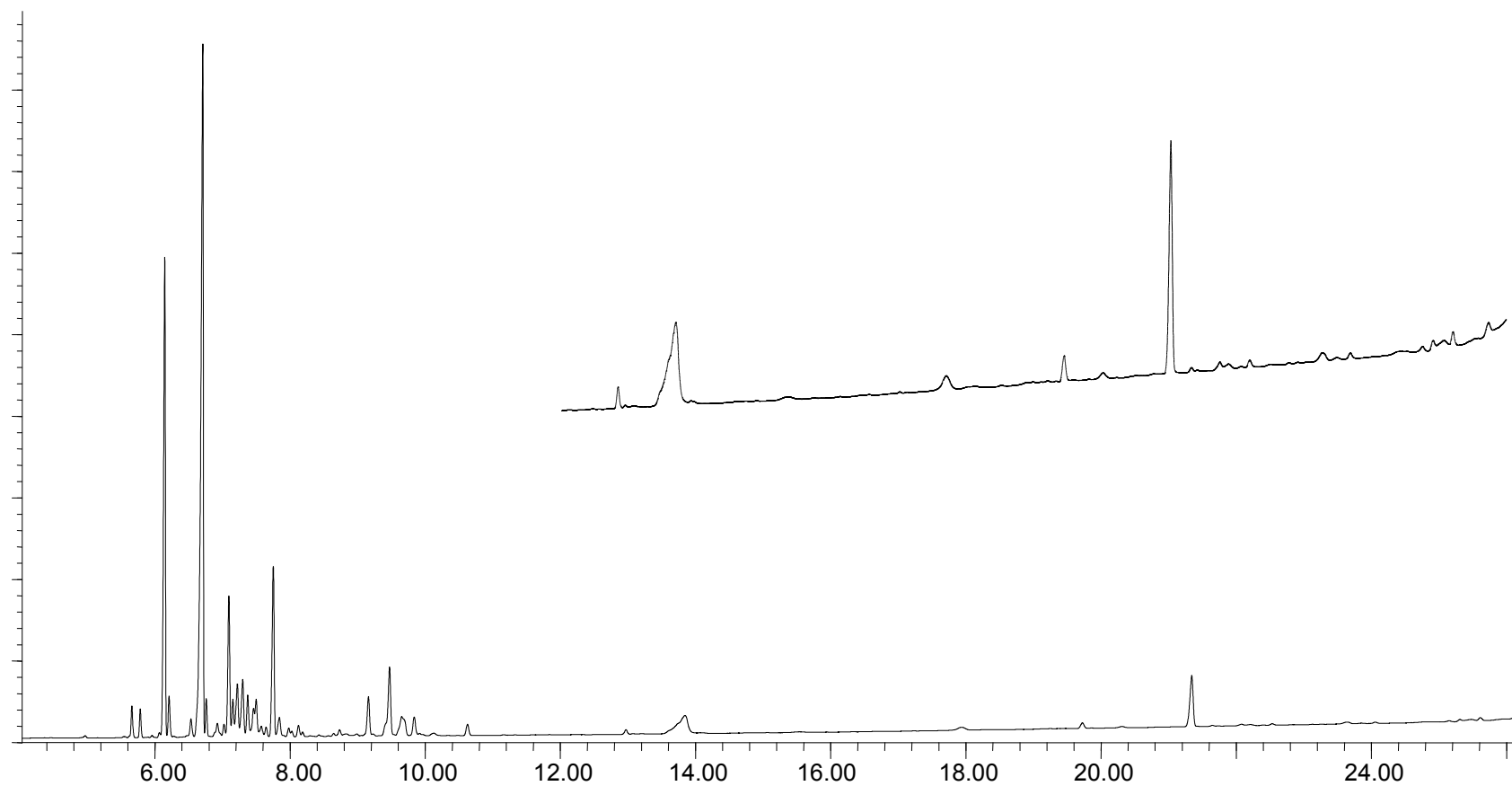
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,65 (s, 3H, H-20); 1,25 (s, 3H, H-18); 2,16 (sl, 3H, H-16); 3,32 (d, $^2J_{\text{H}19\text{a}-\text{H}19\text{b}} = 11,0$ Hz, 1H, H-19a); 3,48 (dd, $^3J_{\text{H}3-\text{H}2\text{ax}} = 10,2$ e $^3J_{\text{H}3-\text{H}2\text{eq}} = 6,1$ Hz, 1H, H-3 β); 3,70 (s, 3H, H-21); 4,19 (d, $^2J_{\text{H}19\text{b}-\text{H}19\text{a}} = 11,0$ Hz, 1H, H-19b); 4,52 (sl, 1H, H-17a); 4,87 (sl, 1H, H-17b); 5,64 (sl, 1H, H-14).

RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 36,9 (C-1); 28,4 (C-2); 80,6 (C-3); 42,9 (C-4); 55,7 (C-5); 24,1 (C-6); 39,6 (C-7); 146,9 (C-8); 55,3 (C-9); 39,1 (C-10); 21,9 (C-11); 38,3 (C-12); 160,5 (C-13); 115,0 (C-14); 167,1 (C-15); 19,0 (C-16); 107,1 (C-17); 22,8 (C-18); 64,4 (C-19); 15,3 (C-20); 50,8 (C-21).

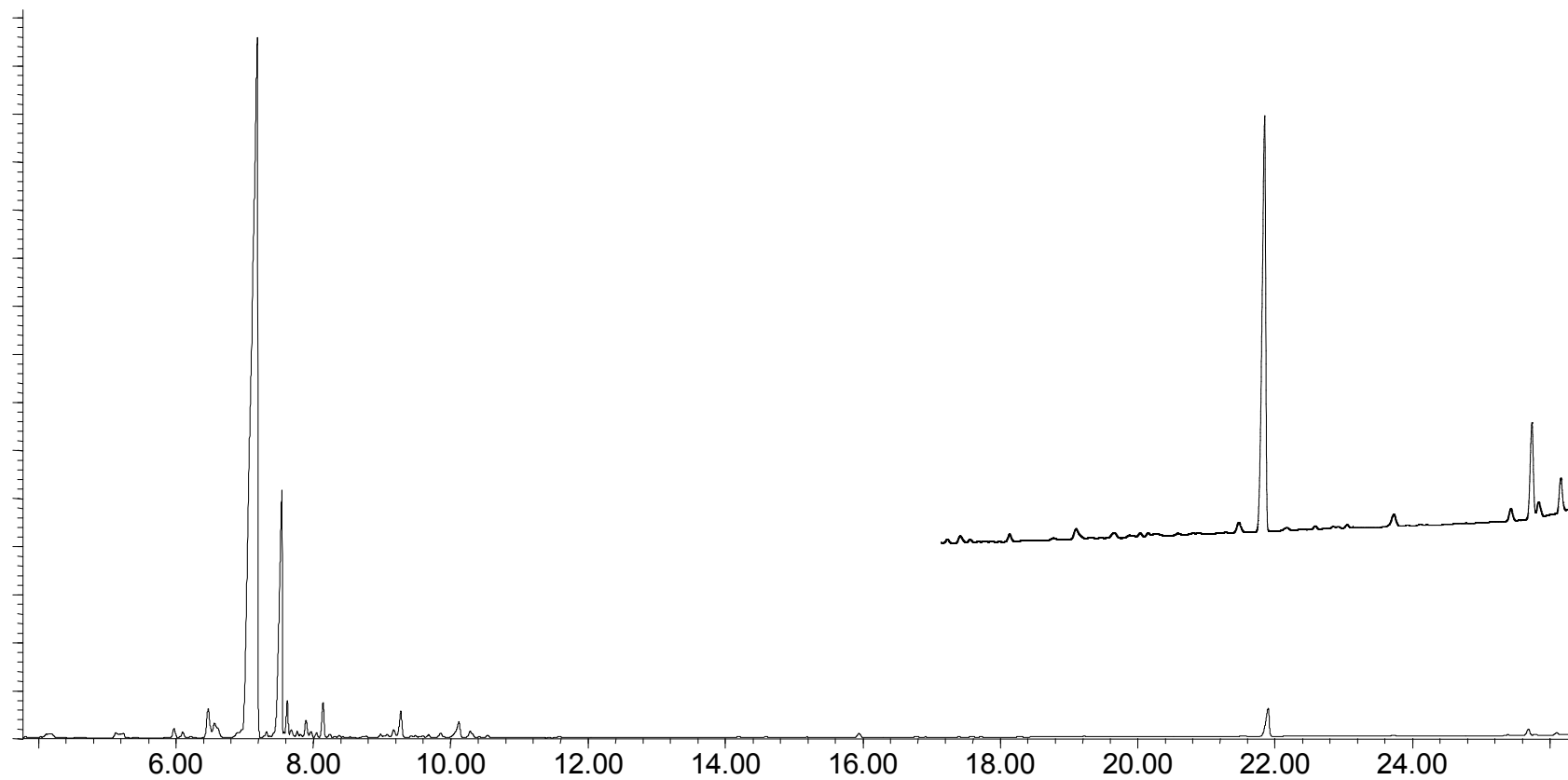
Anexos: Espectros e Cromatogramas



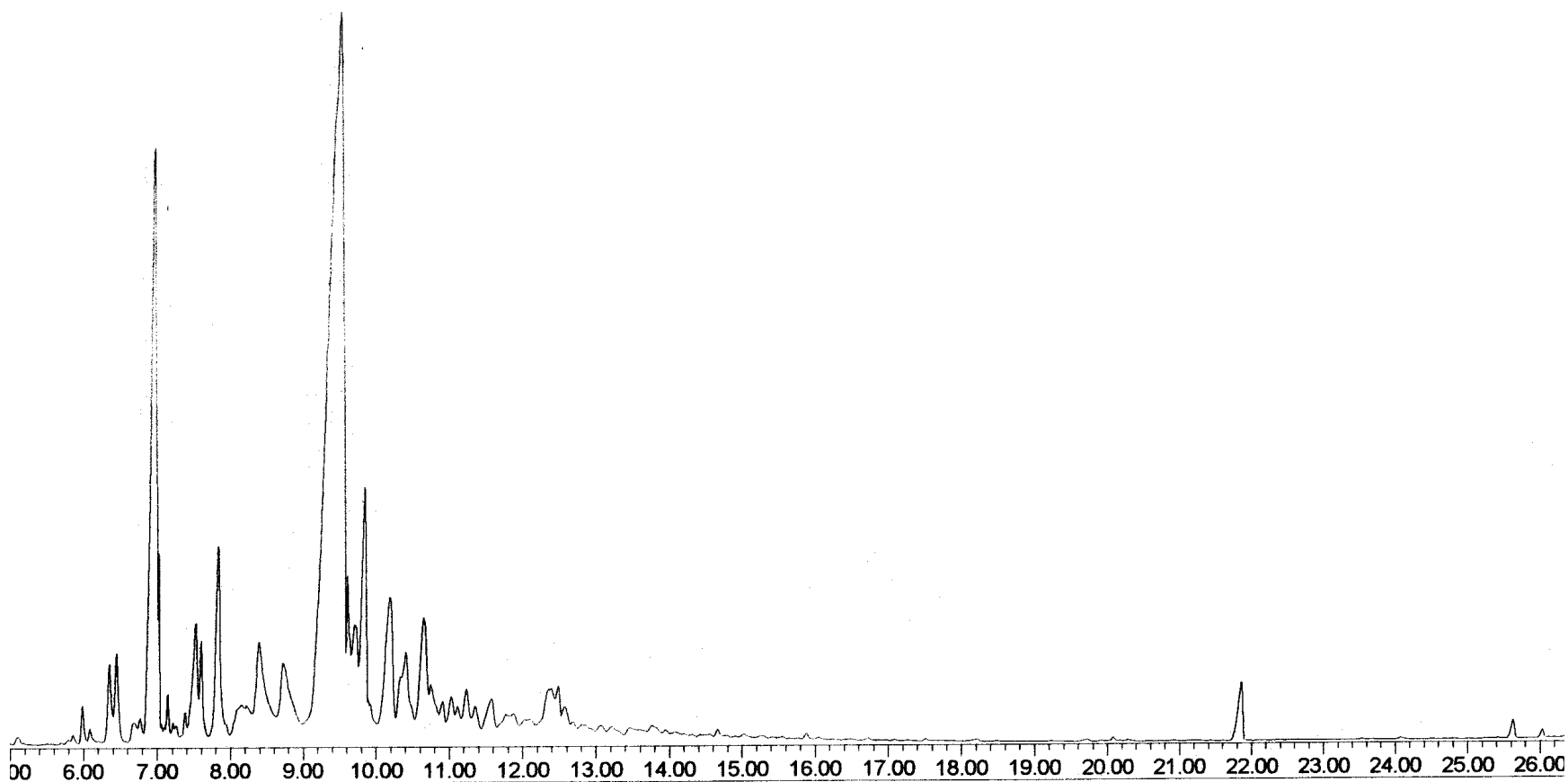
Auto-retrato feito por Joshua Reynolds (1723-1792), primeiro presidente da Academia Real Inglesa. *Dados do quadro:* Óleo sobre madeira com dimensões de 127 x 106,1 cm, pintado em 1780 e localizado na Academia Real de Artes - Londres.



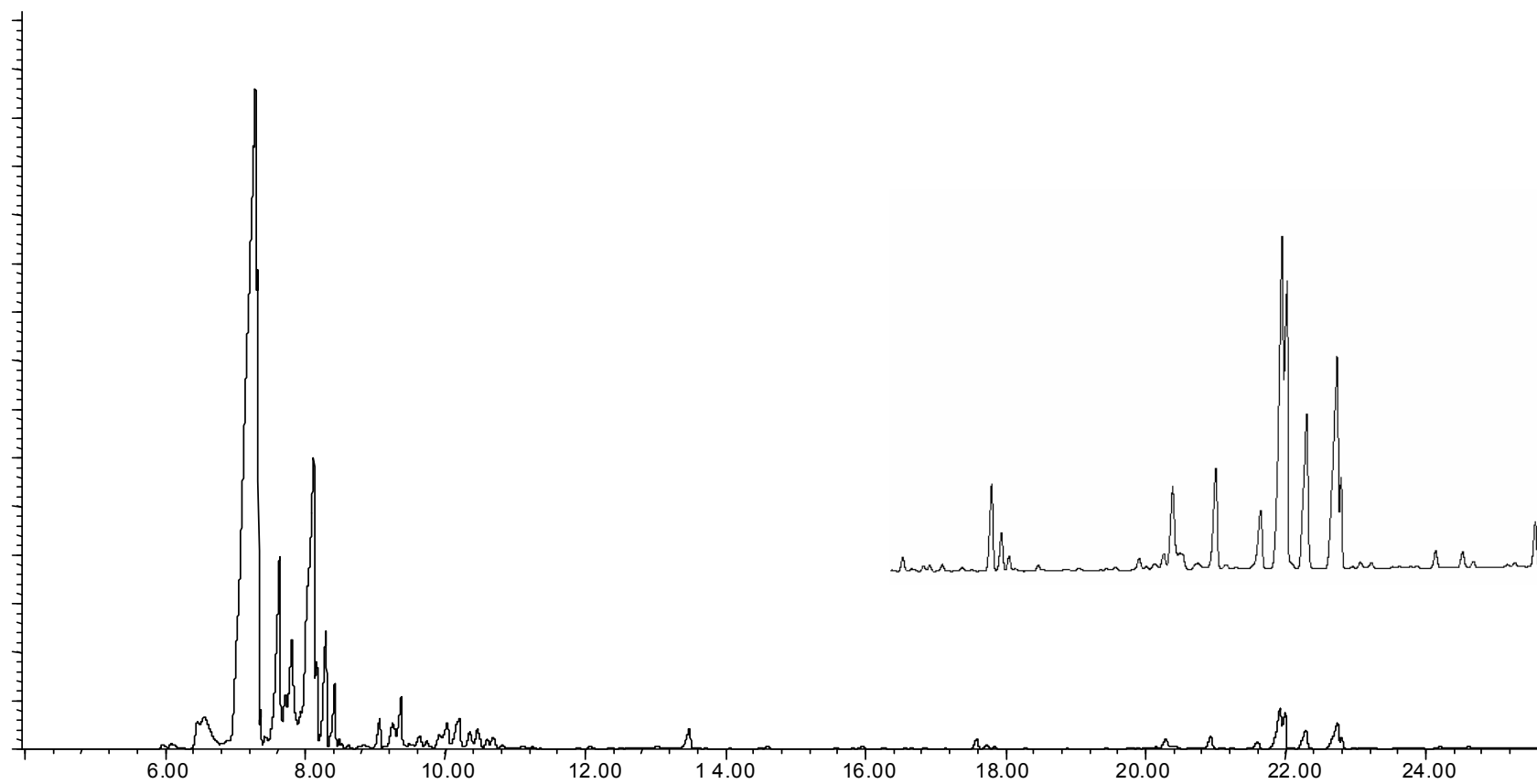
E 1: Cromatograma do óleo-resina de *Copaifera multijuga*



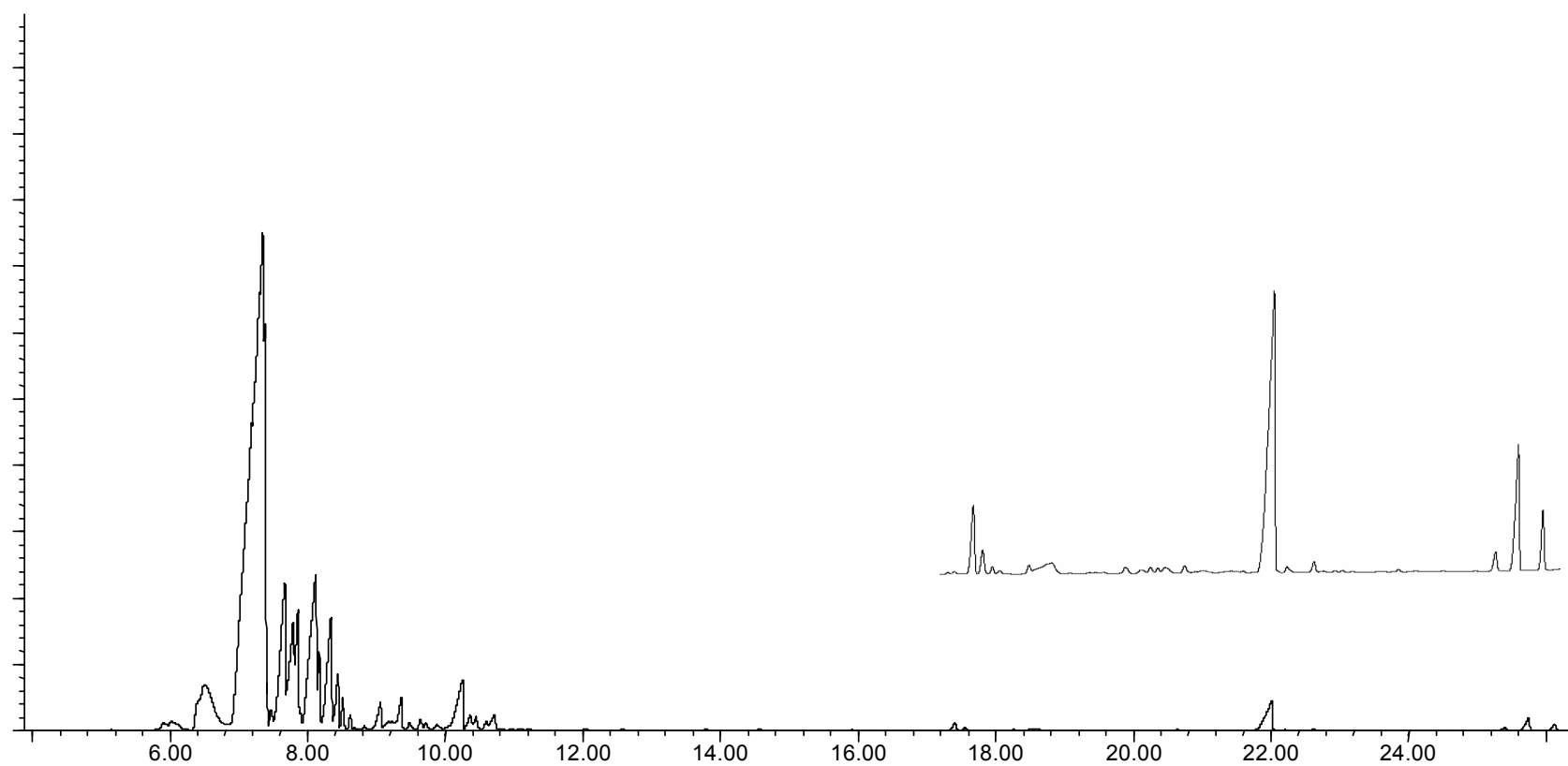
E 2: Cromatograma do óleo-resina de copaíba ORC-1



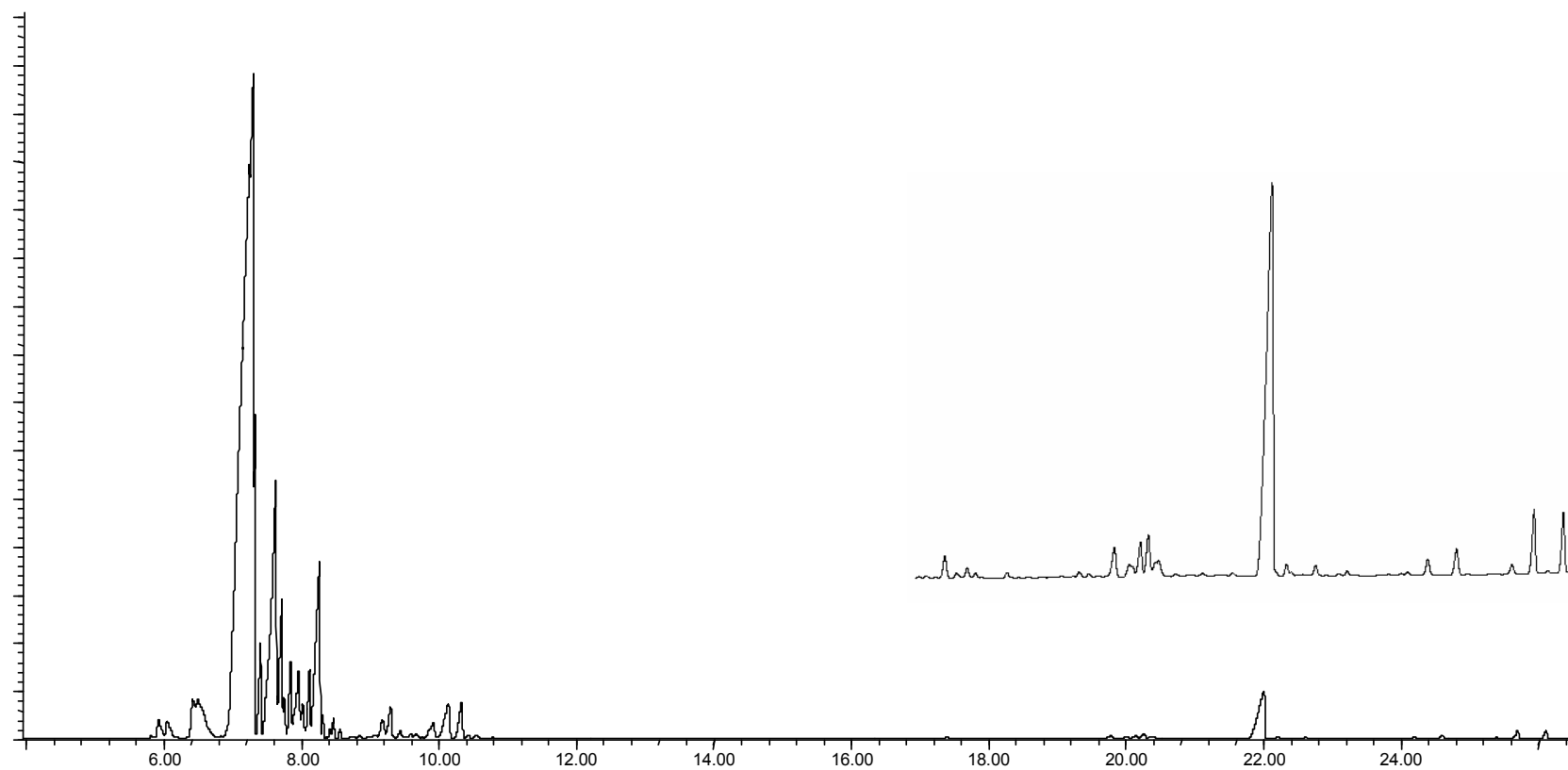
E 3: Cromatograma do óleo-resina de copaíba ORC-2



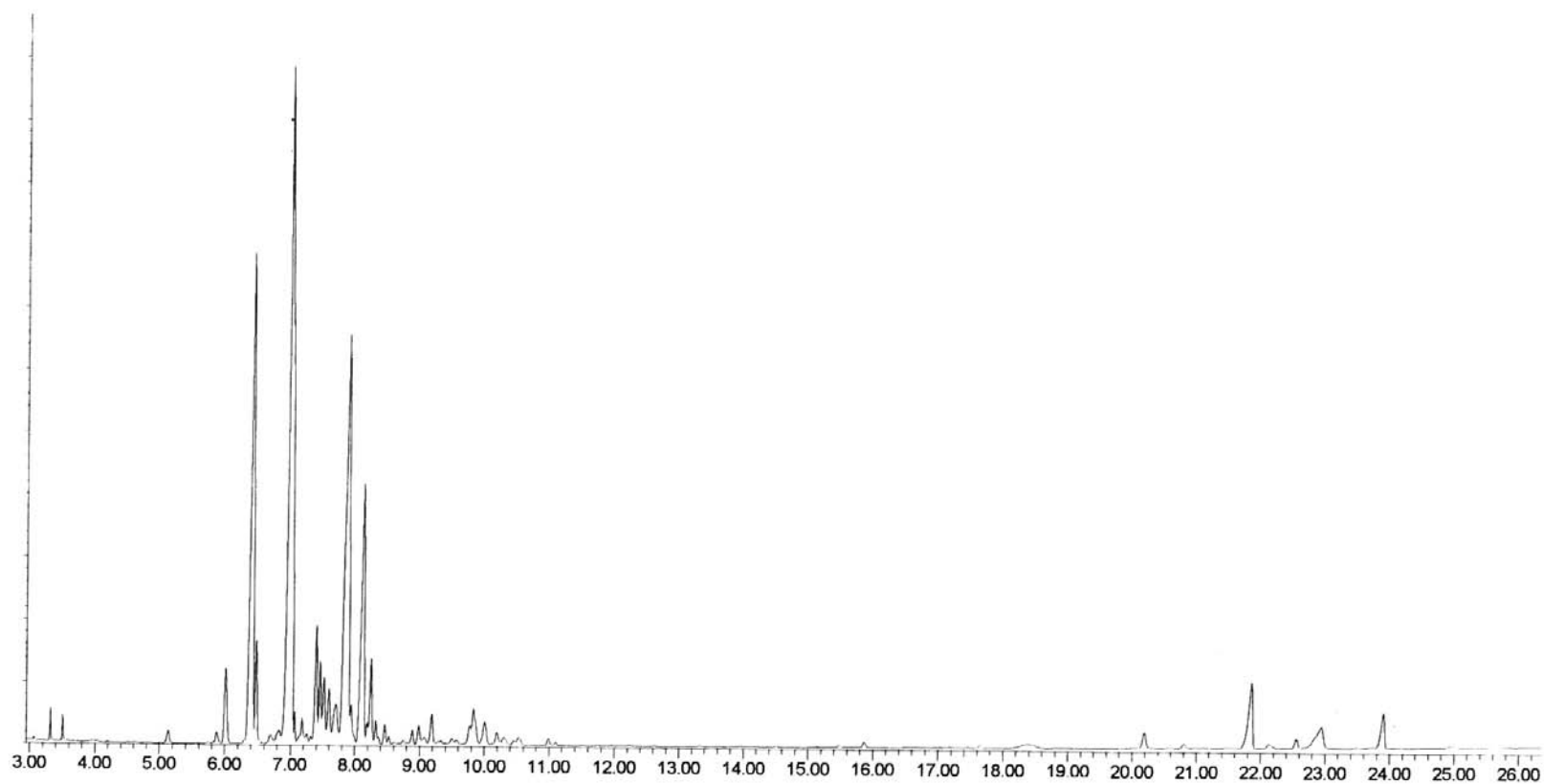
E 4: Cromatograma do óleo-resina de copaíba ORC-3



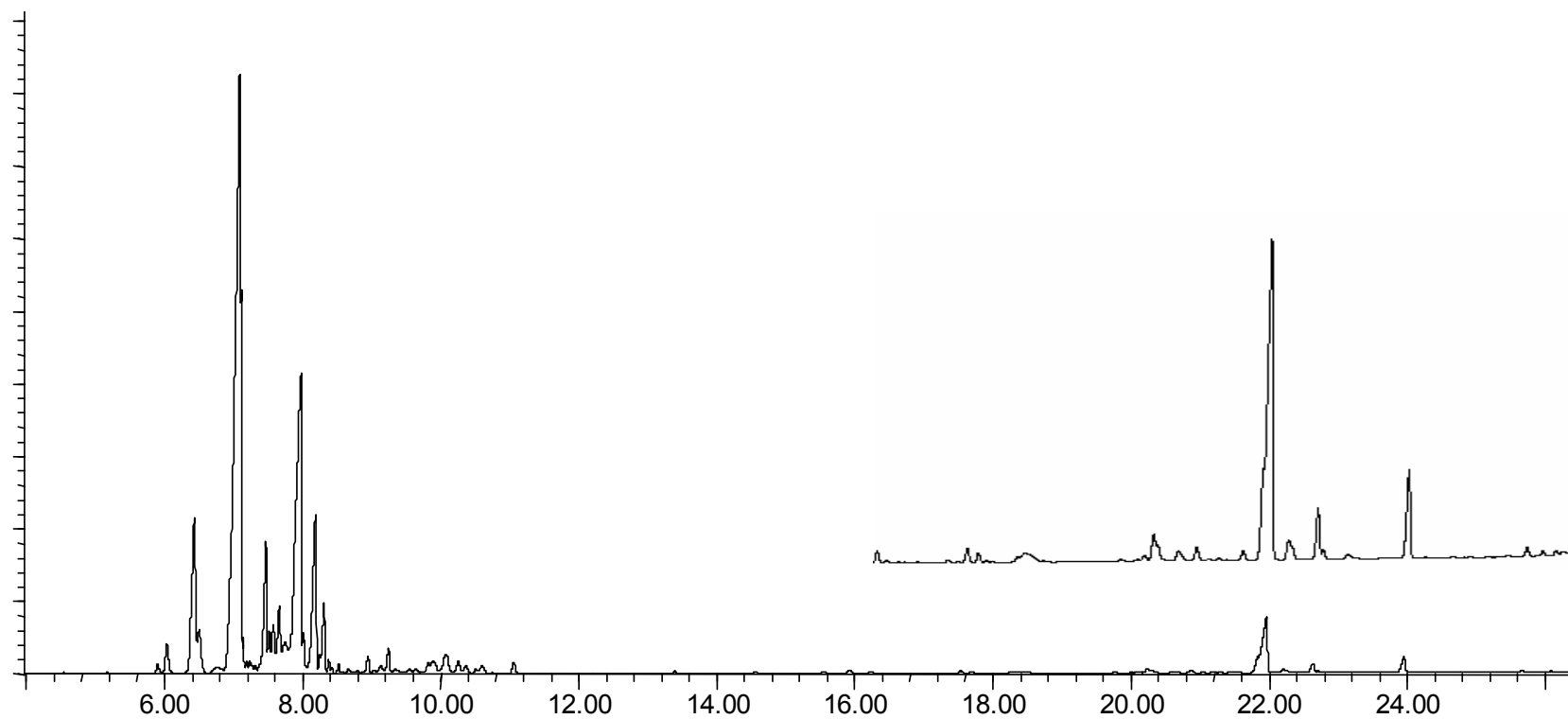
E 5: Cromatograma do óleo-resina de copaíba ORC-4



E 6: Cromatograma do óleo-resina de copaíba ORC-5

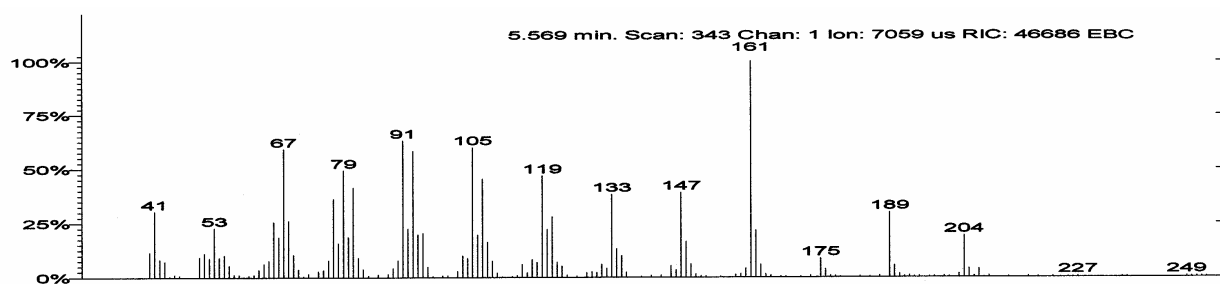
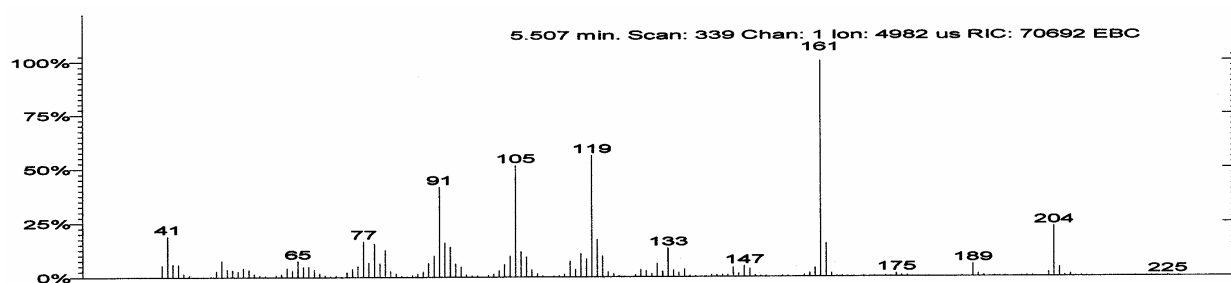
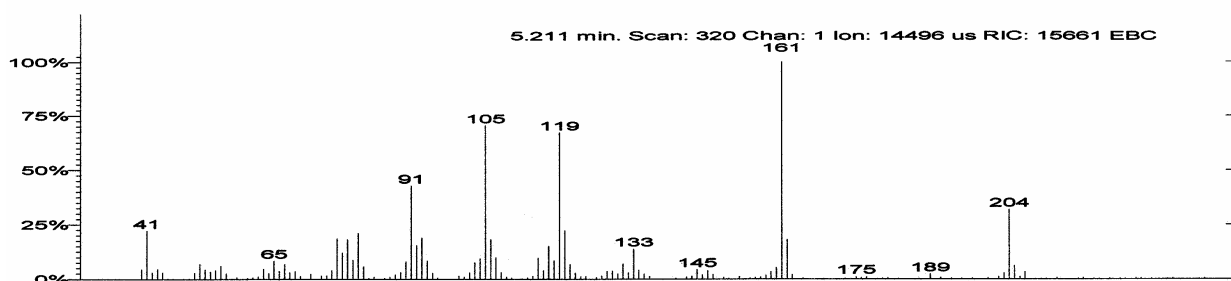
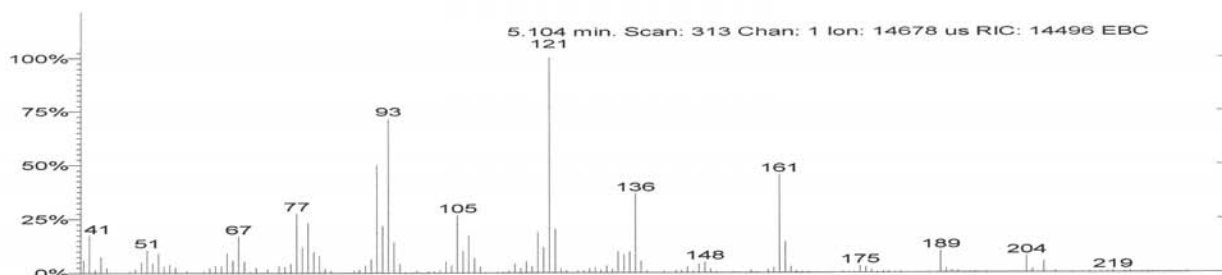


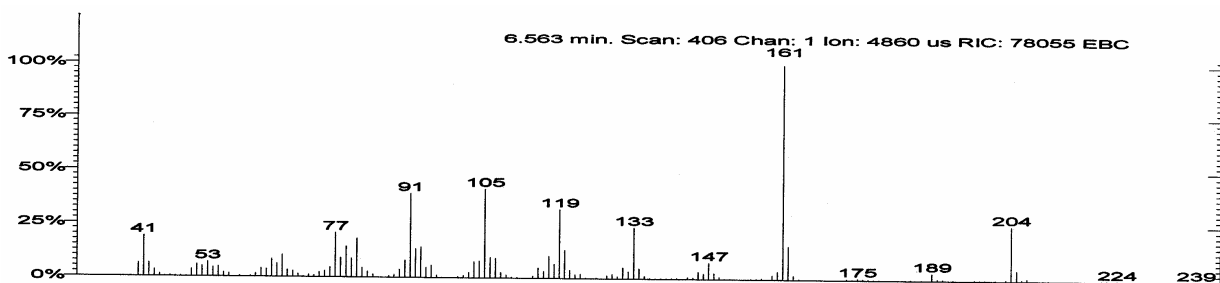
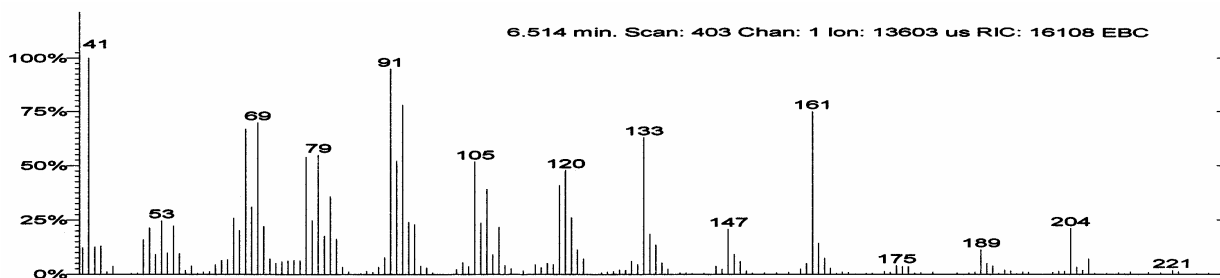
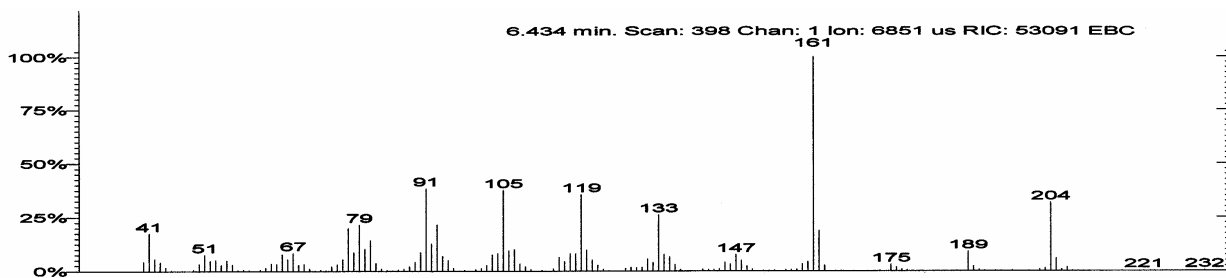
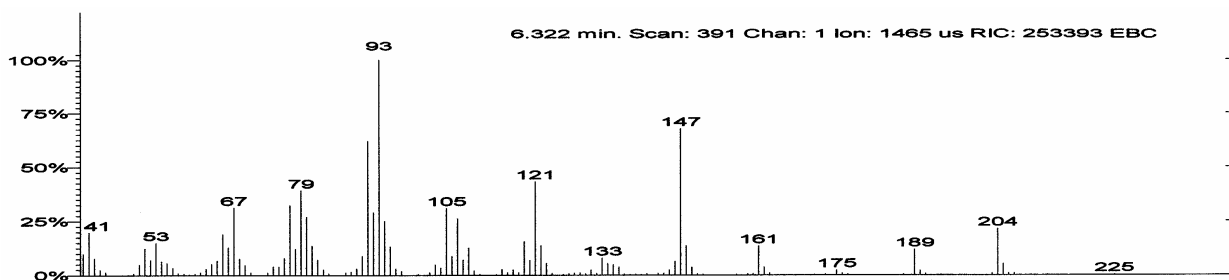
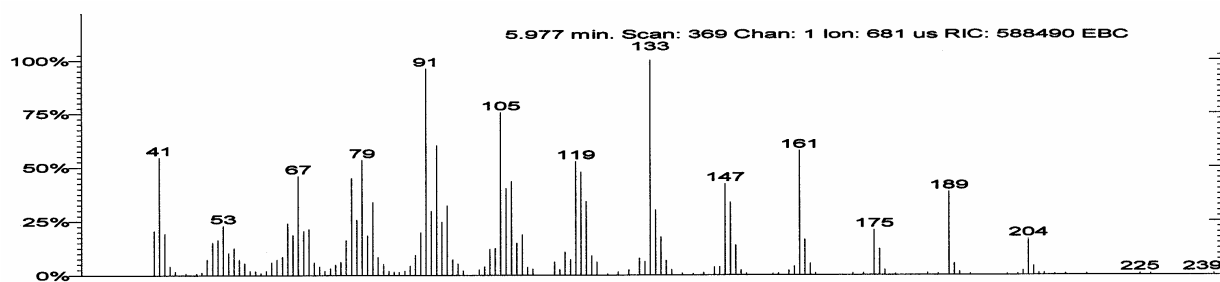
E 7: Cromatograma do óleo-resina de copaíba ORC-6 (Anari)

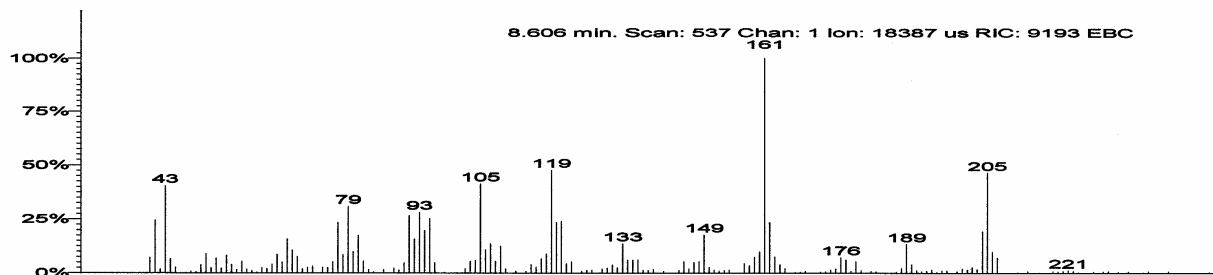
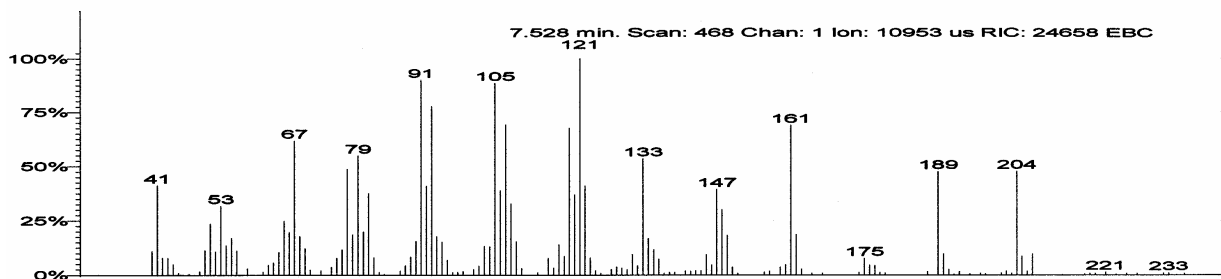
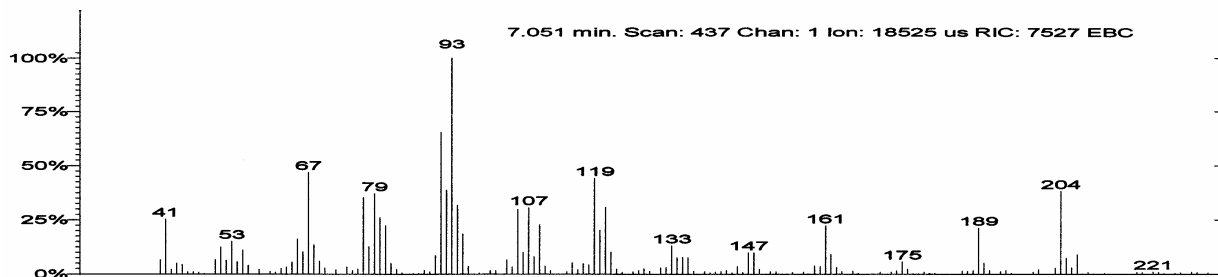
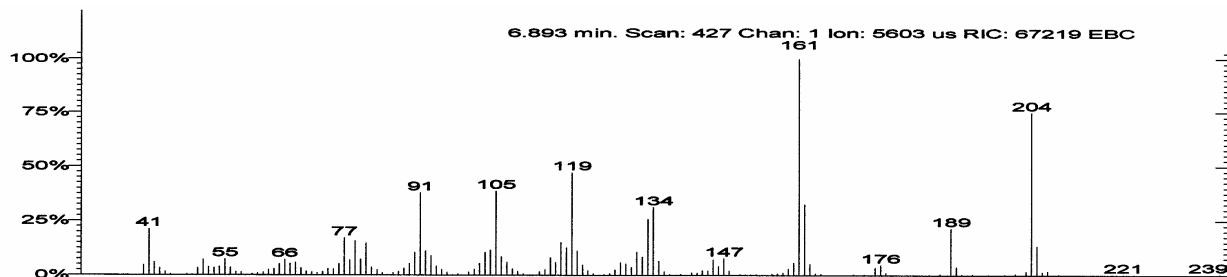
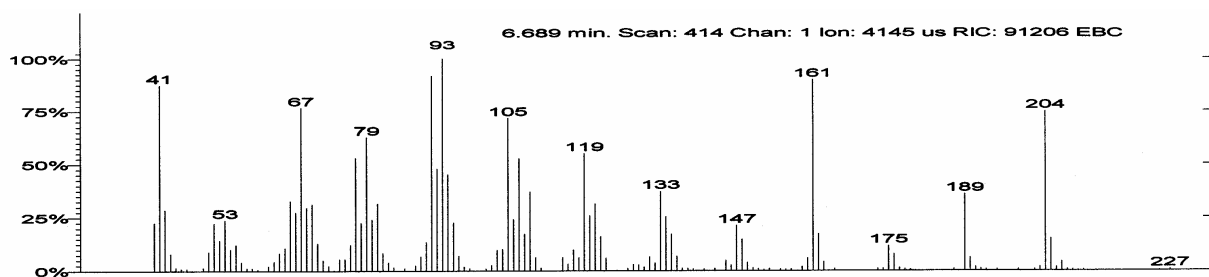


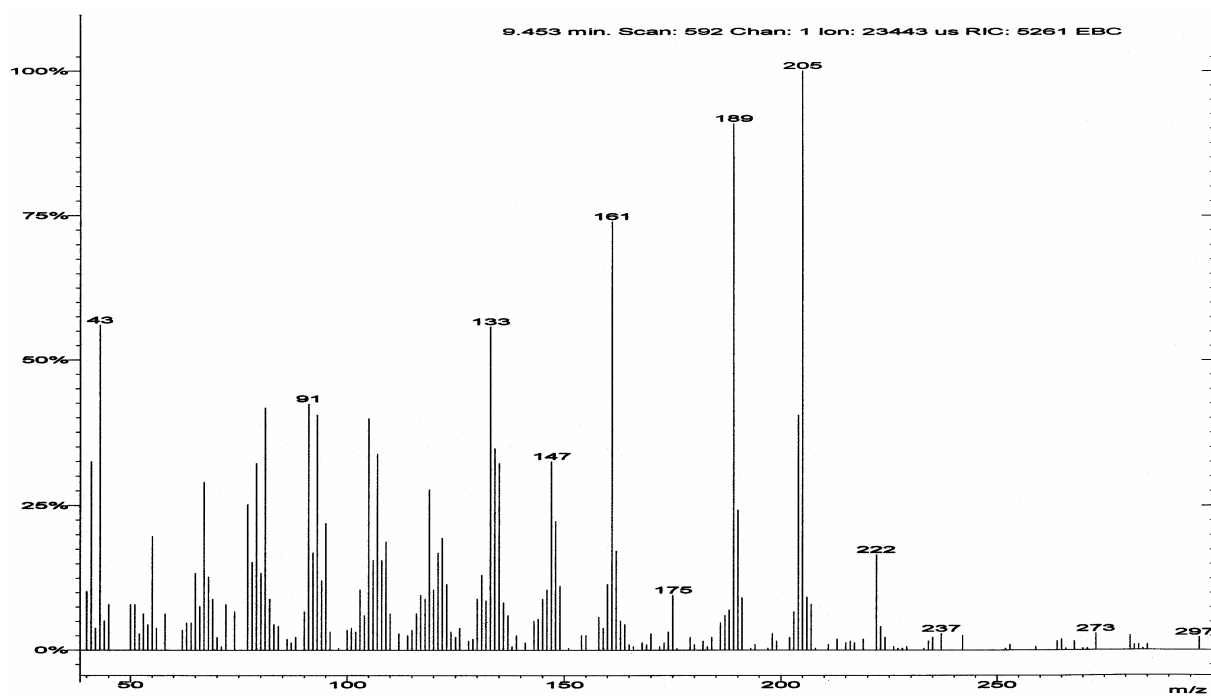
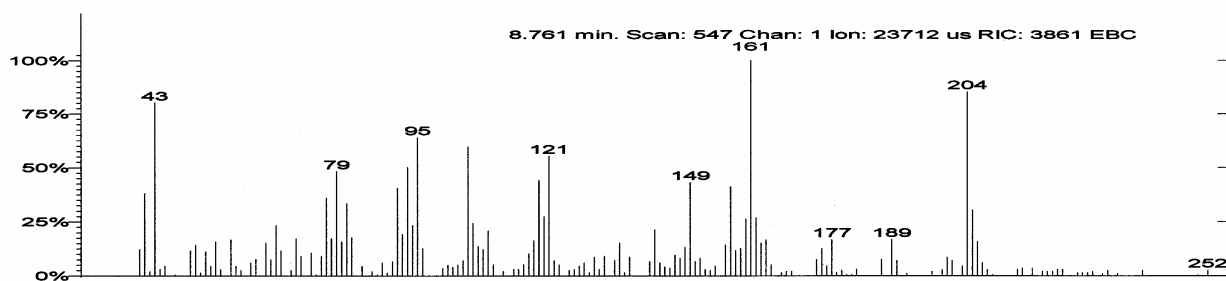
E 8: Cromatograma do óleo-resina de copaíba ORC-7 (Manoa)

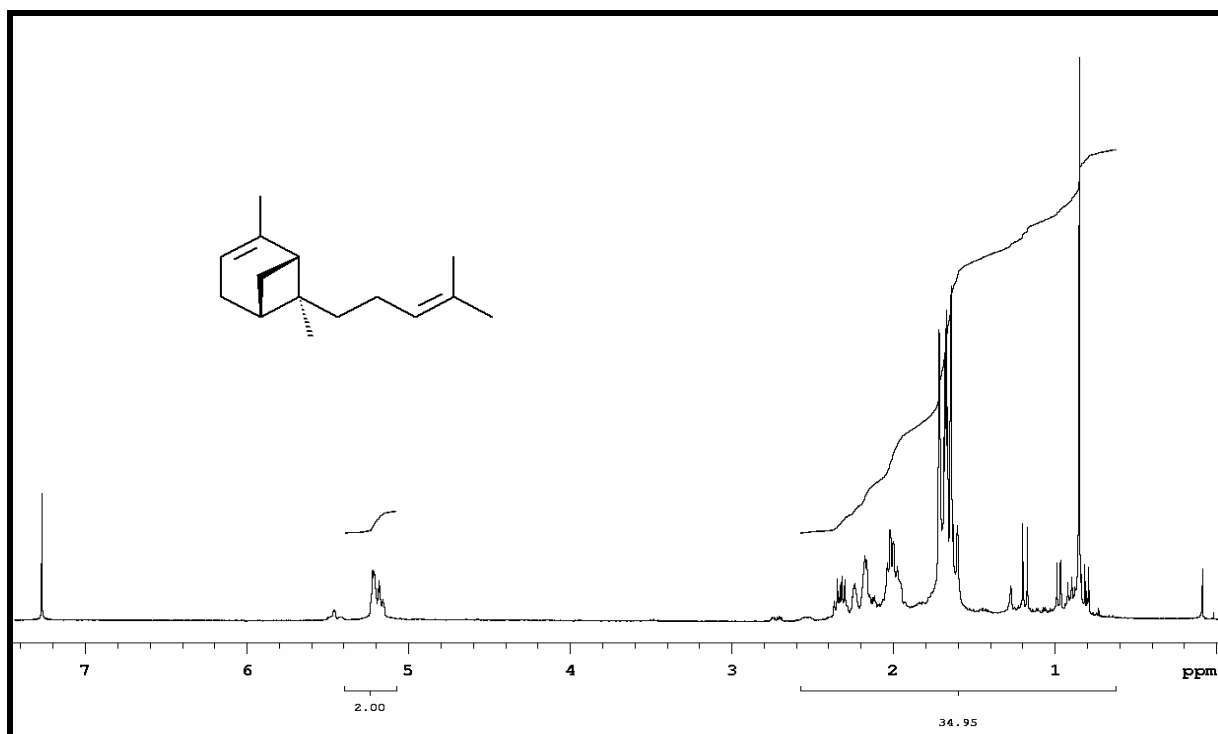
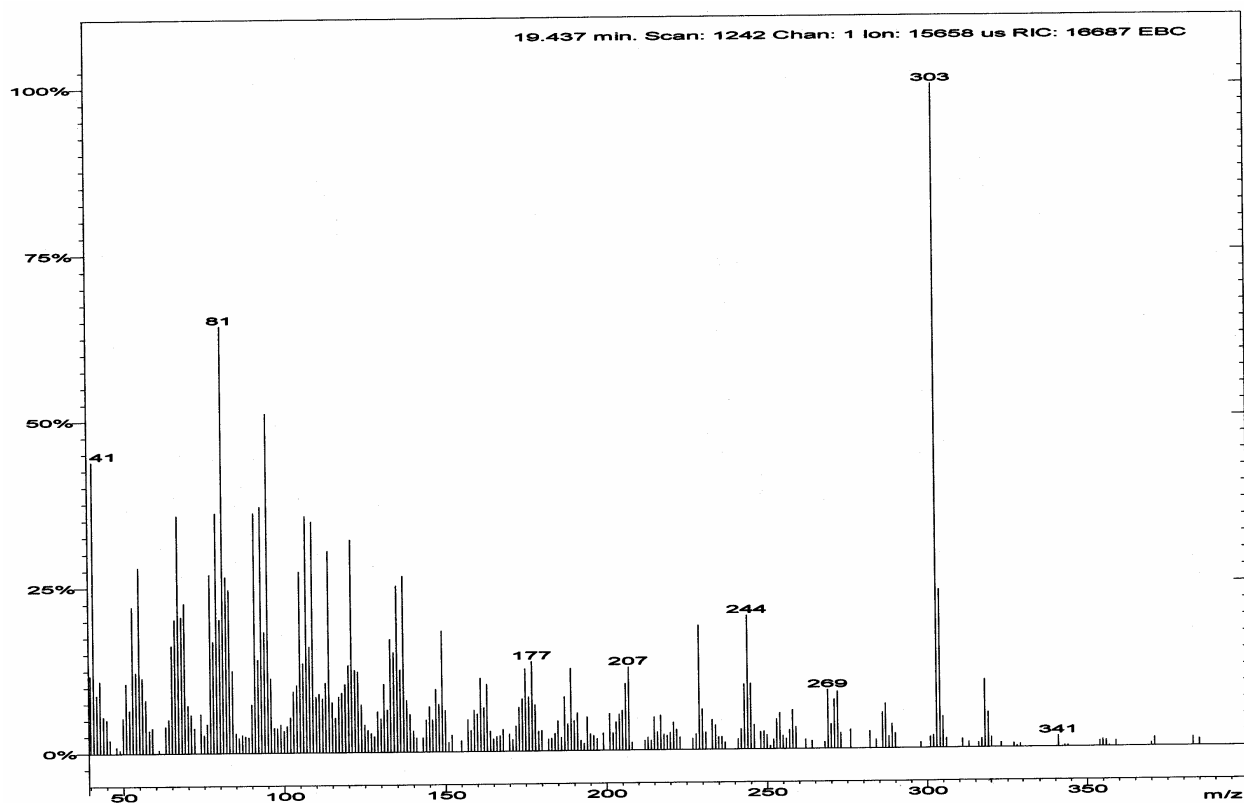
Espectros de massas dos compostos presentes no óleo-resina de copaíba comercial estudado quimicamente neste trabalho.



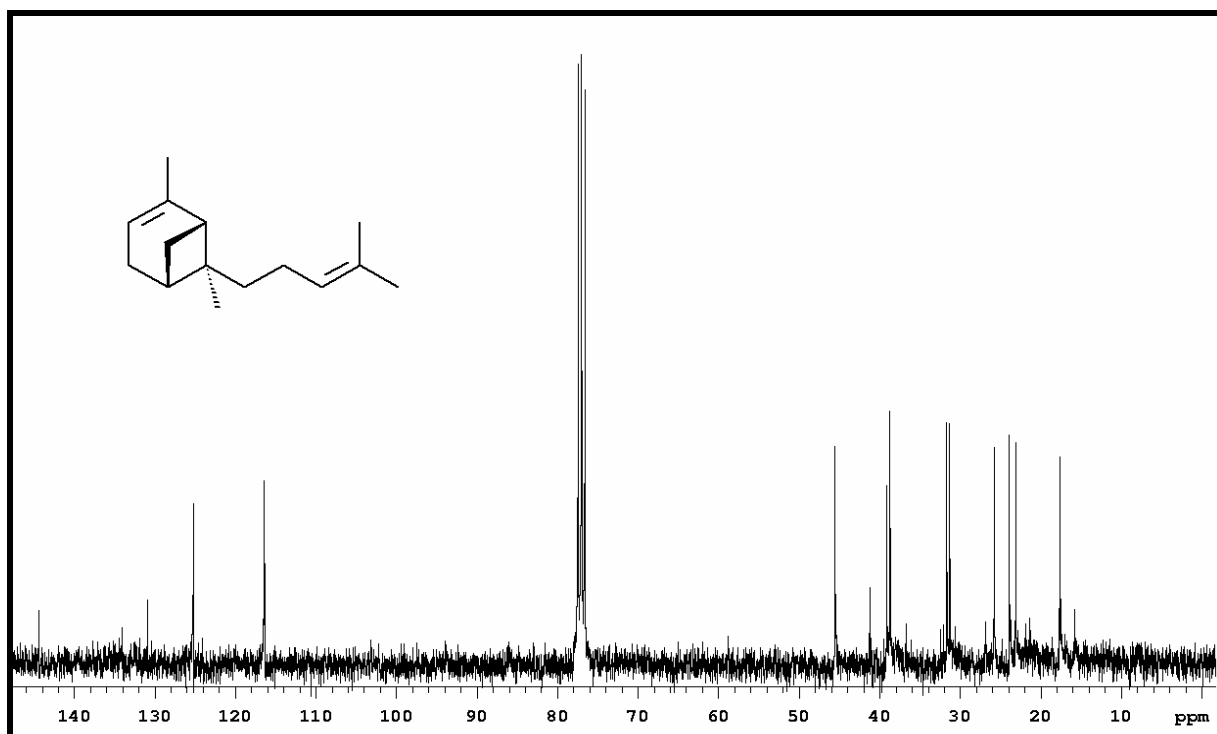




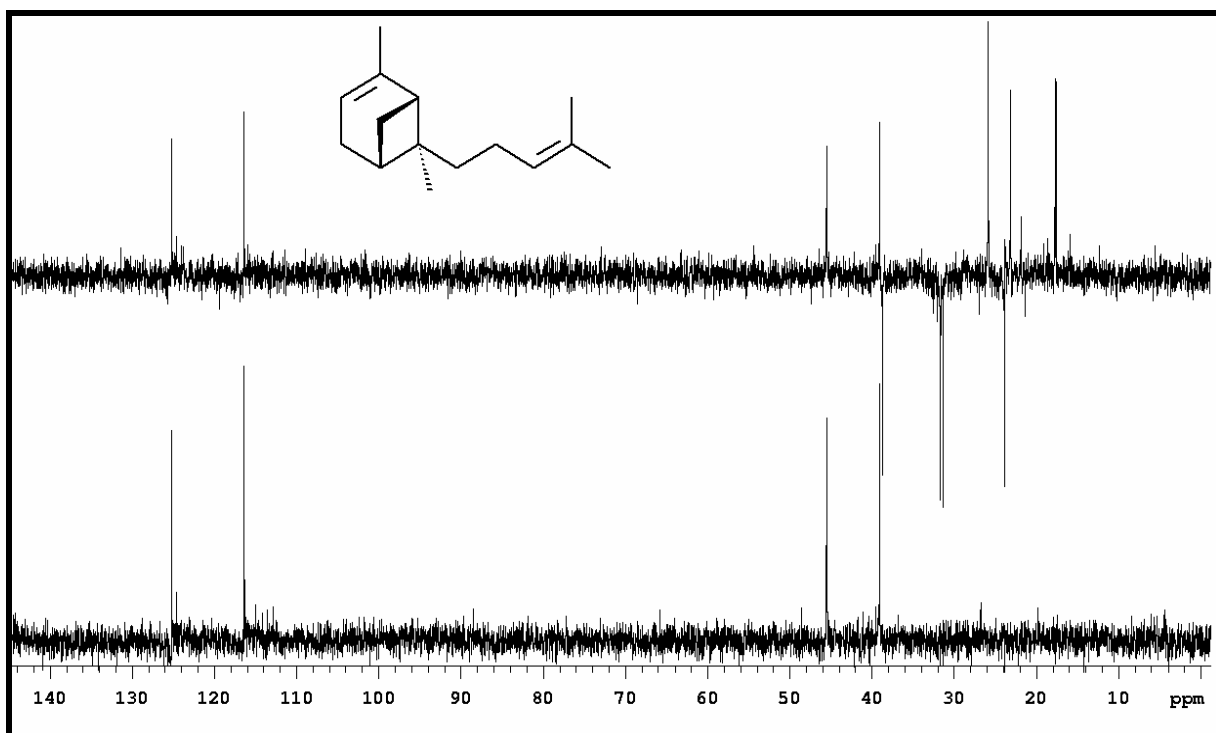




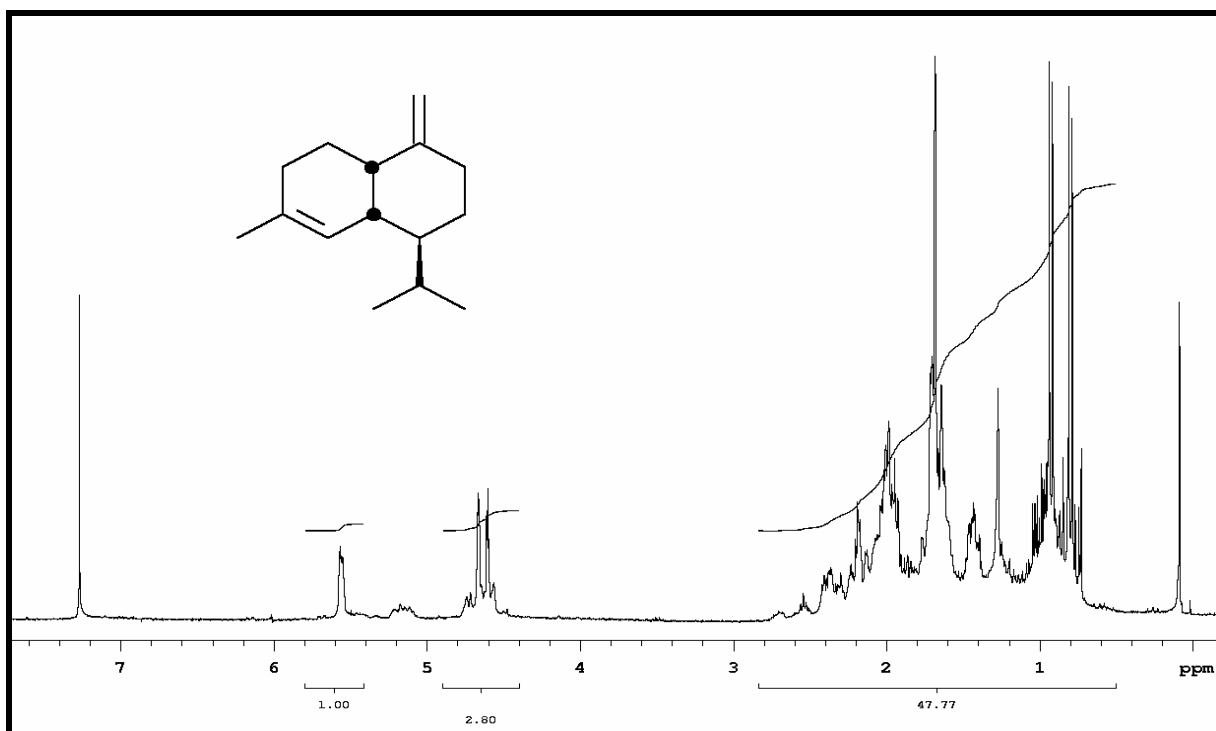
E 9: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do α -*trans*-bergamoteno (68)



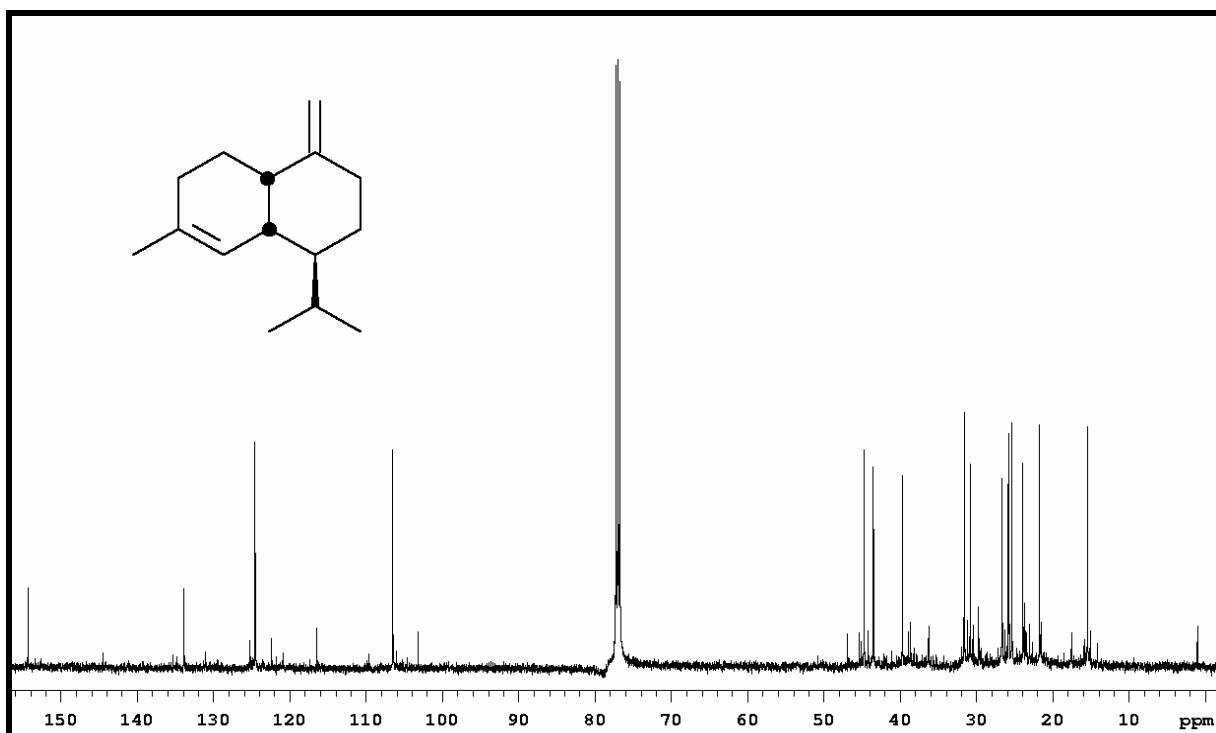
E 10: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do α -trans-bergamoteno (68)



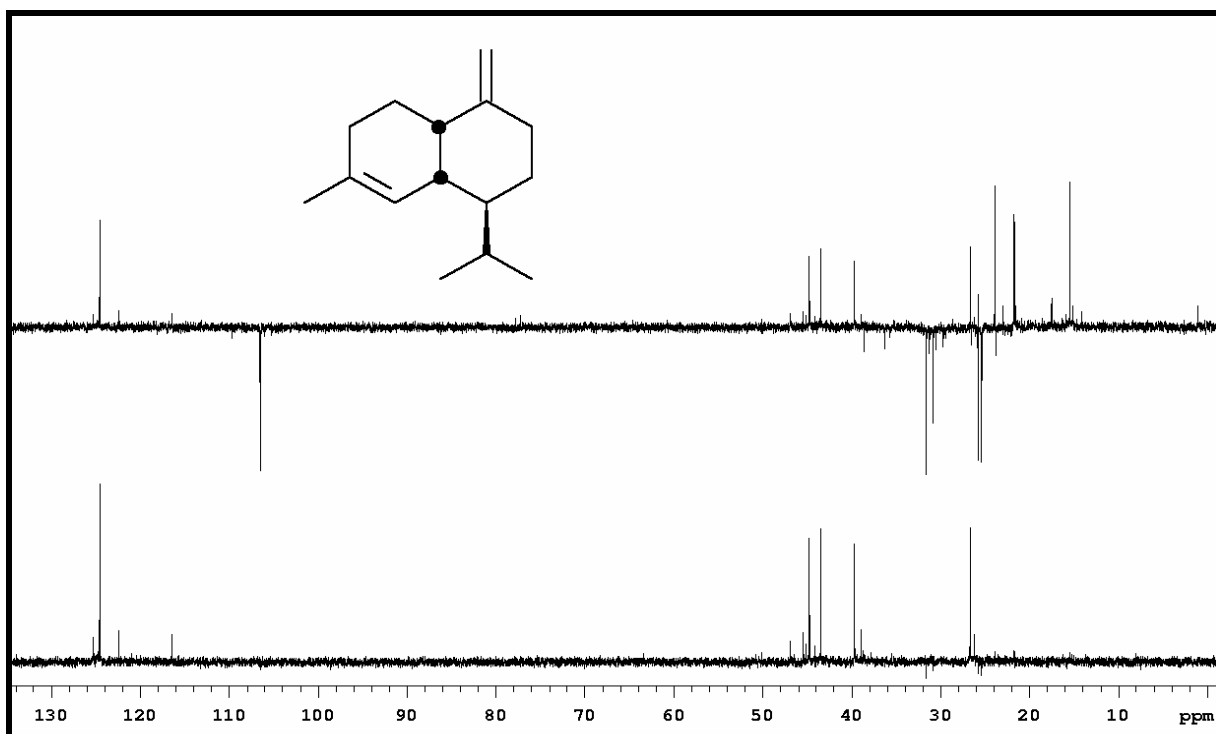
E 11: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do α -trans-bergamoteno (68)



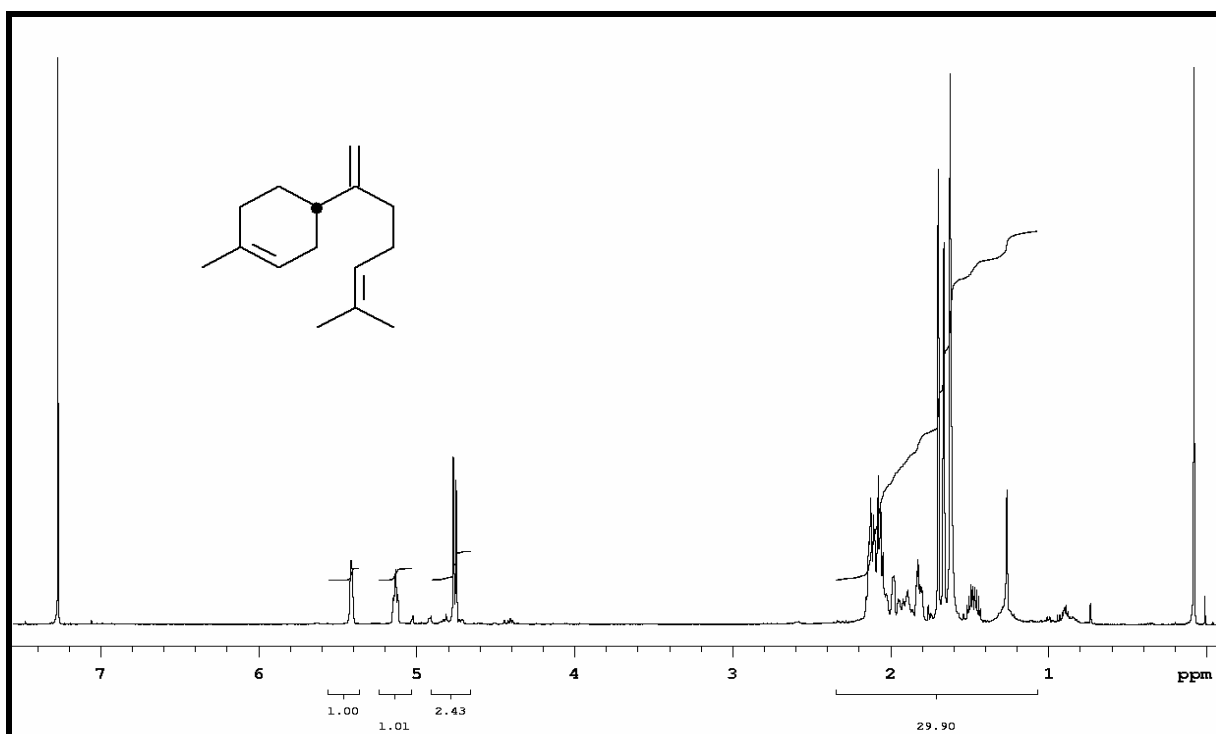
E 12: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do γ -muuroleno (**69**)



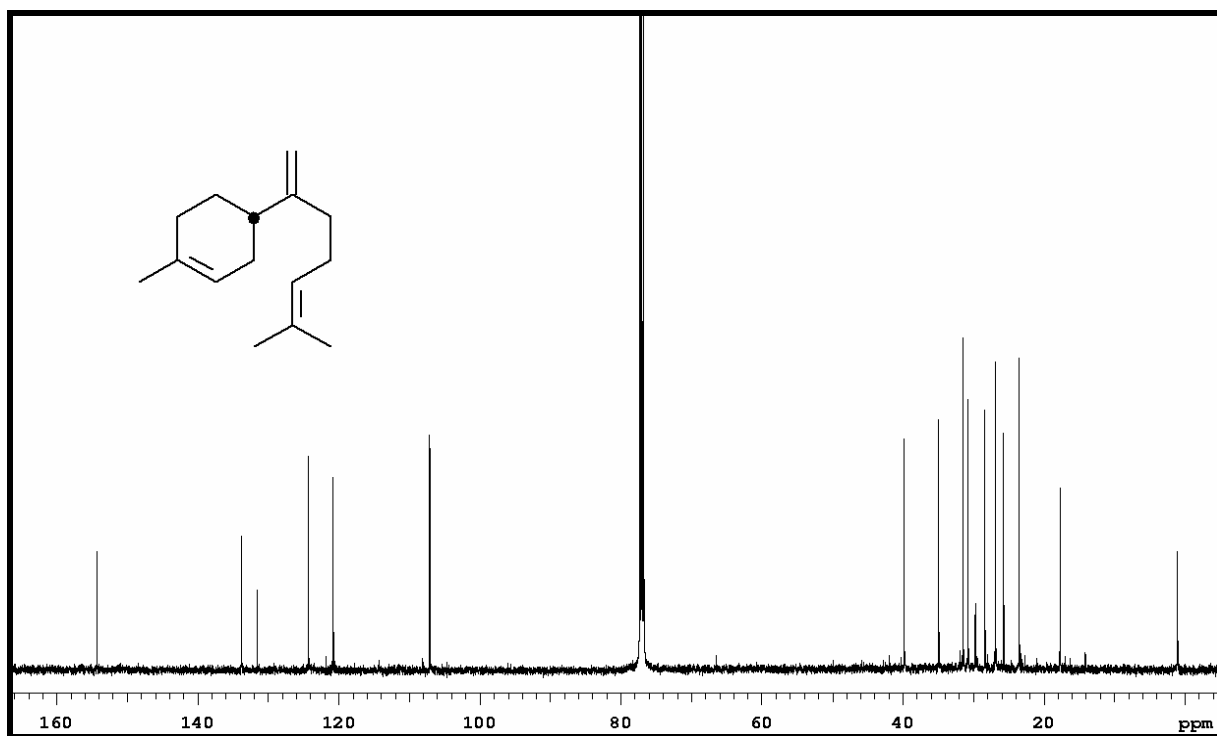
E 13: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do γ -muuroleno (**69**)



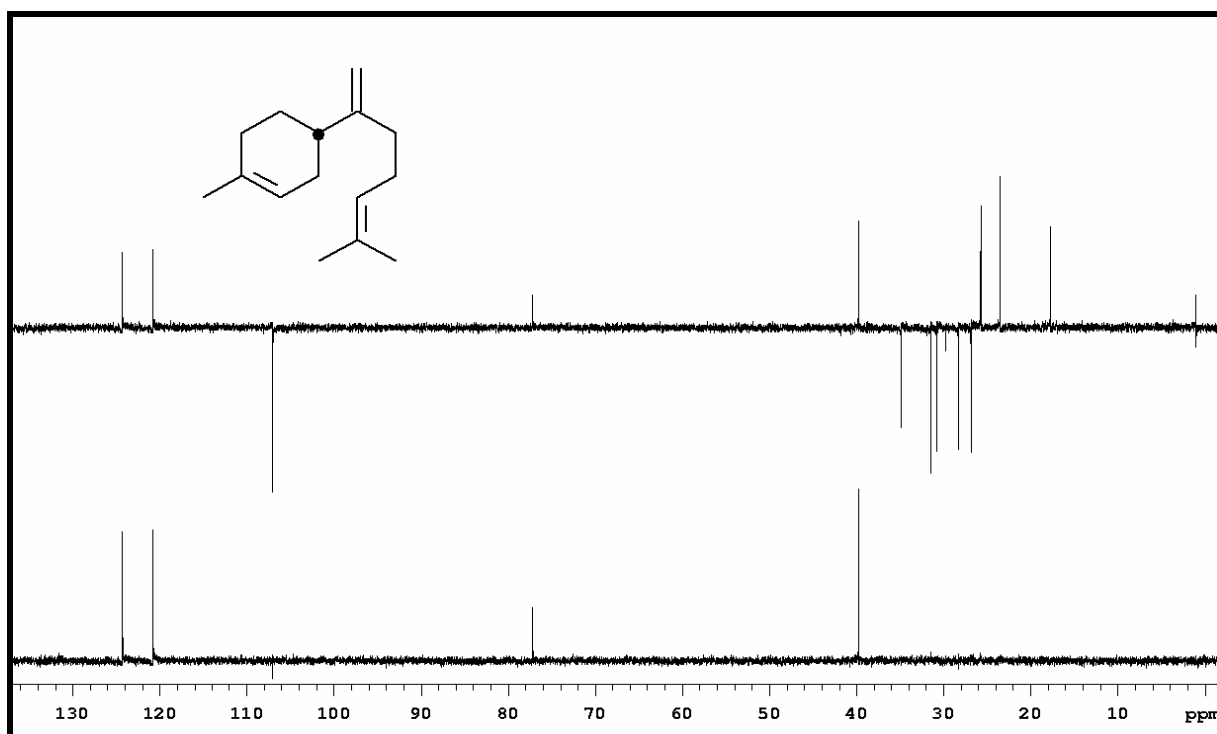
E 14: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do γ -muuroleno (**69**)



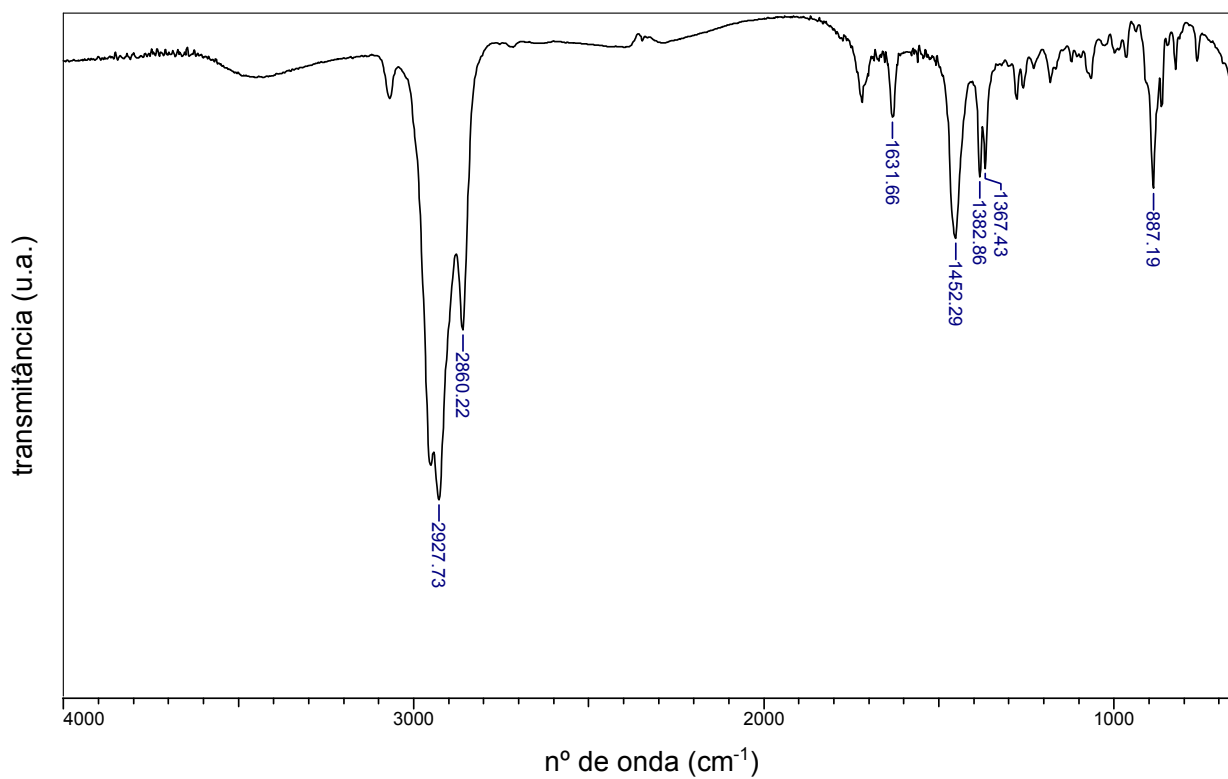
E 15: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do β -bisaboleno (**8**)



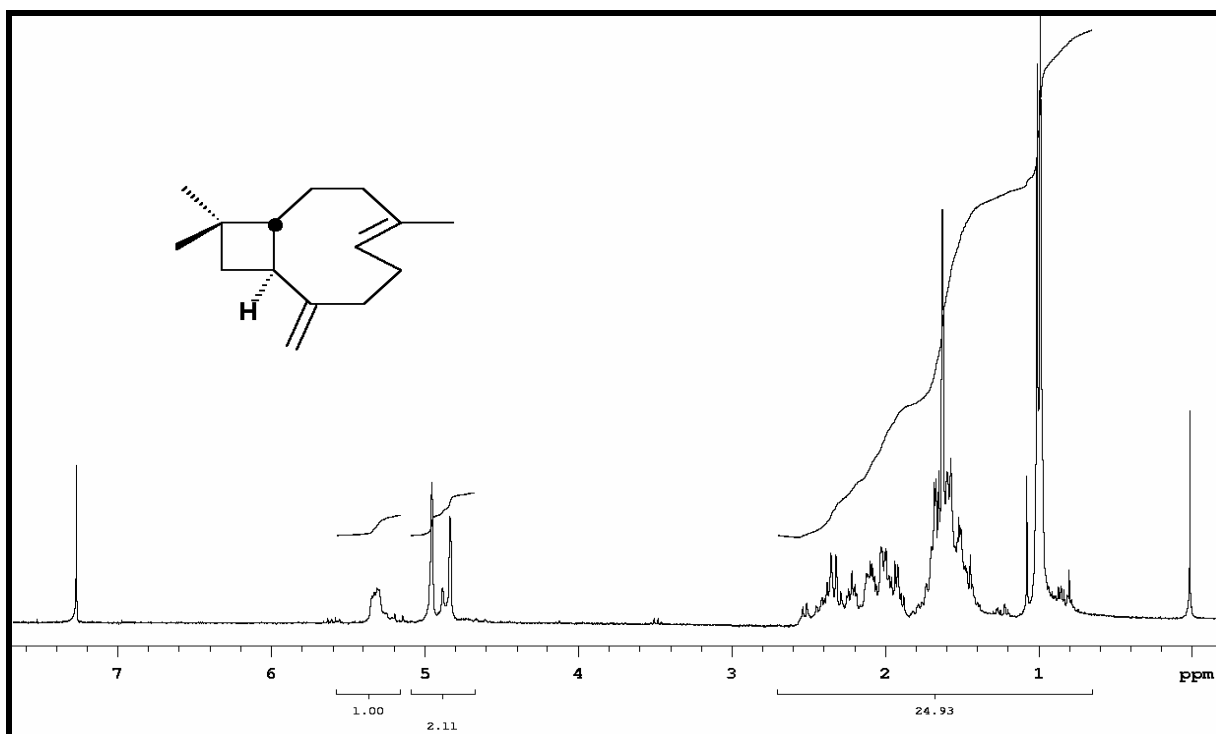
E 16: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do β -bisaboleno (**8**)



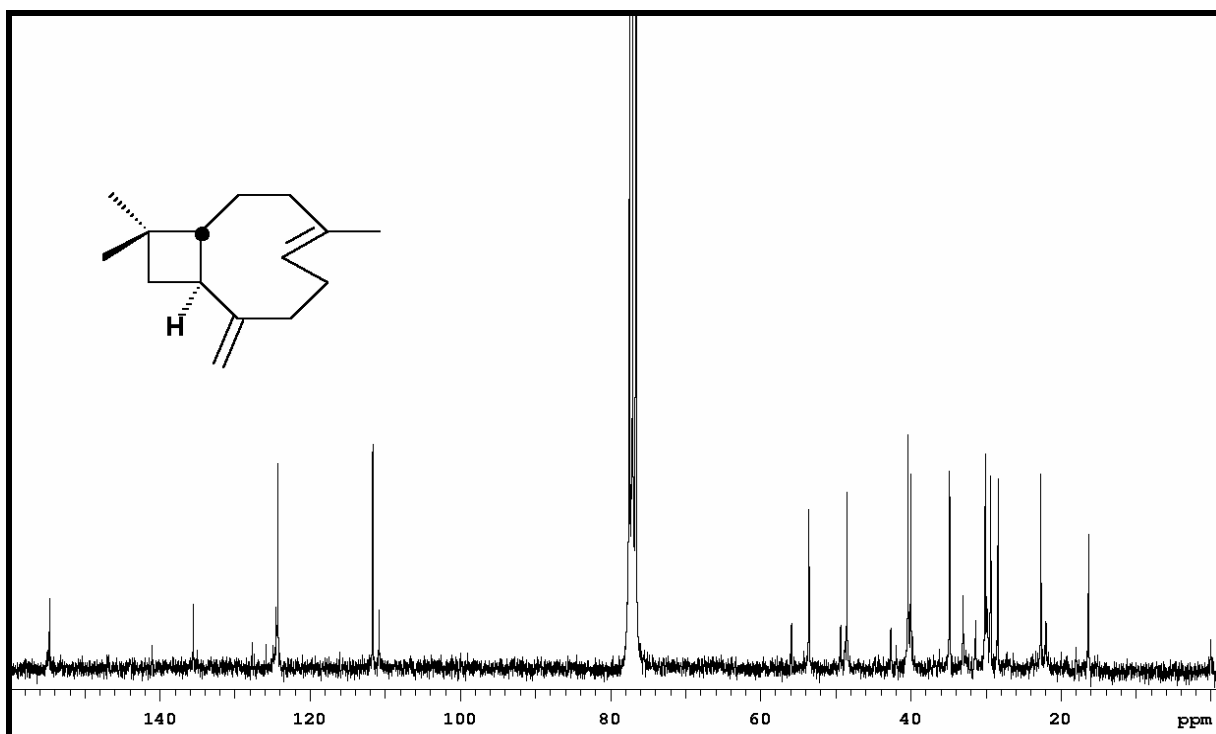
E 17: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do β -bisaboleno (**8**)



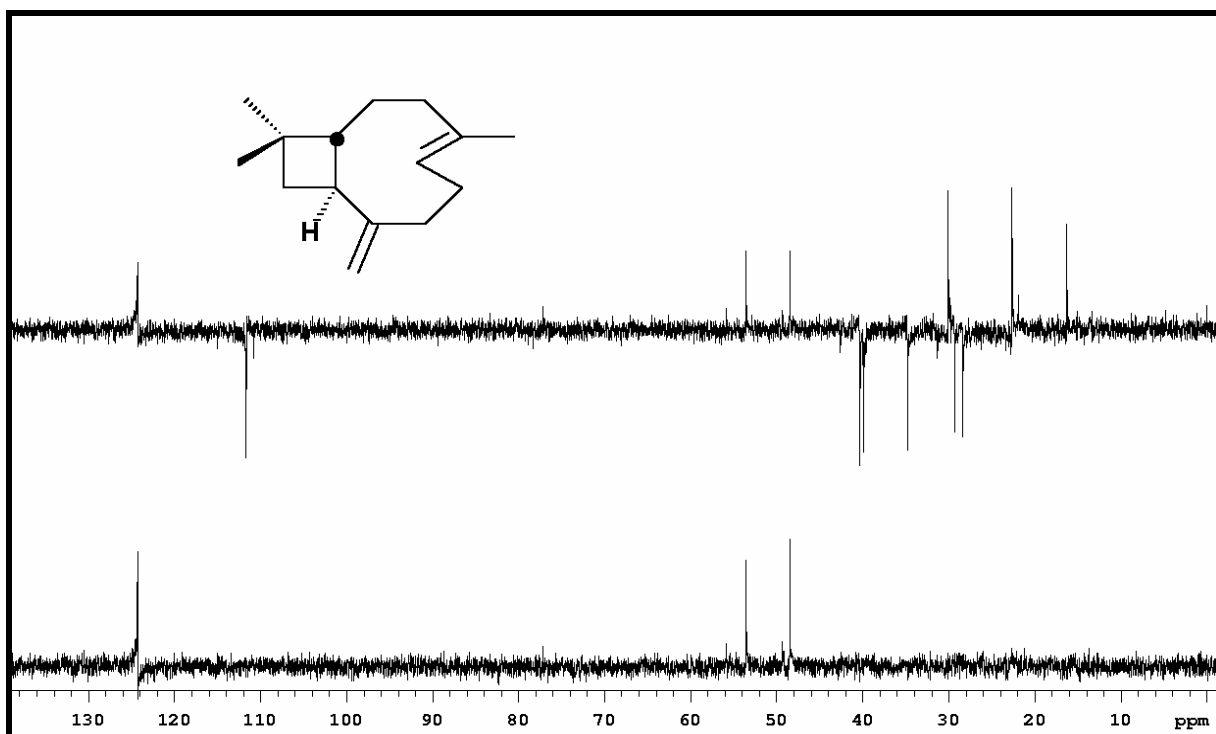
E 18: Espectro de IV (filme) do cariofileno (**10**)



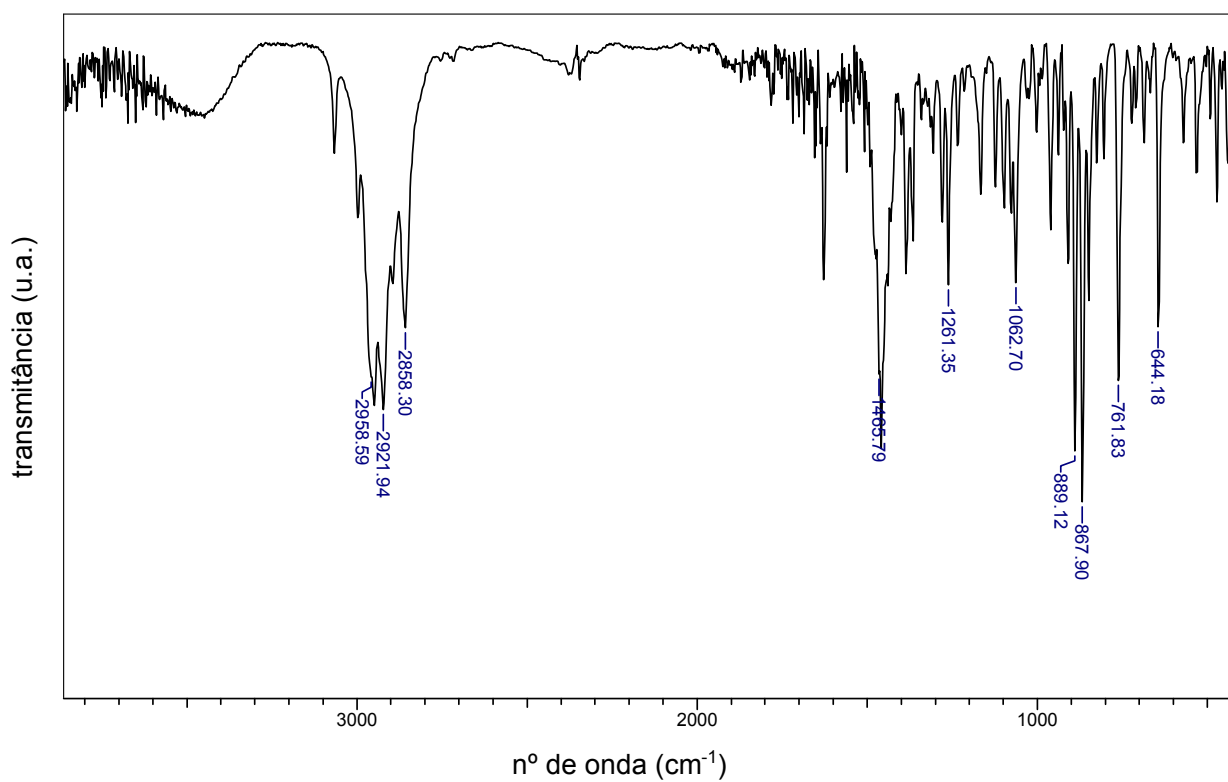
E 19: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do cariofileno (**10**)



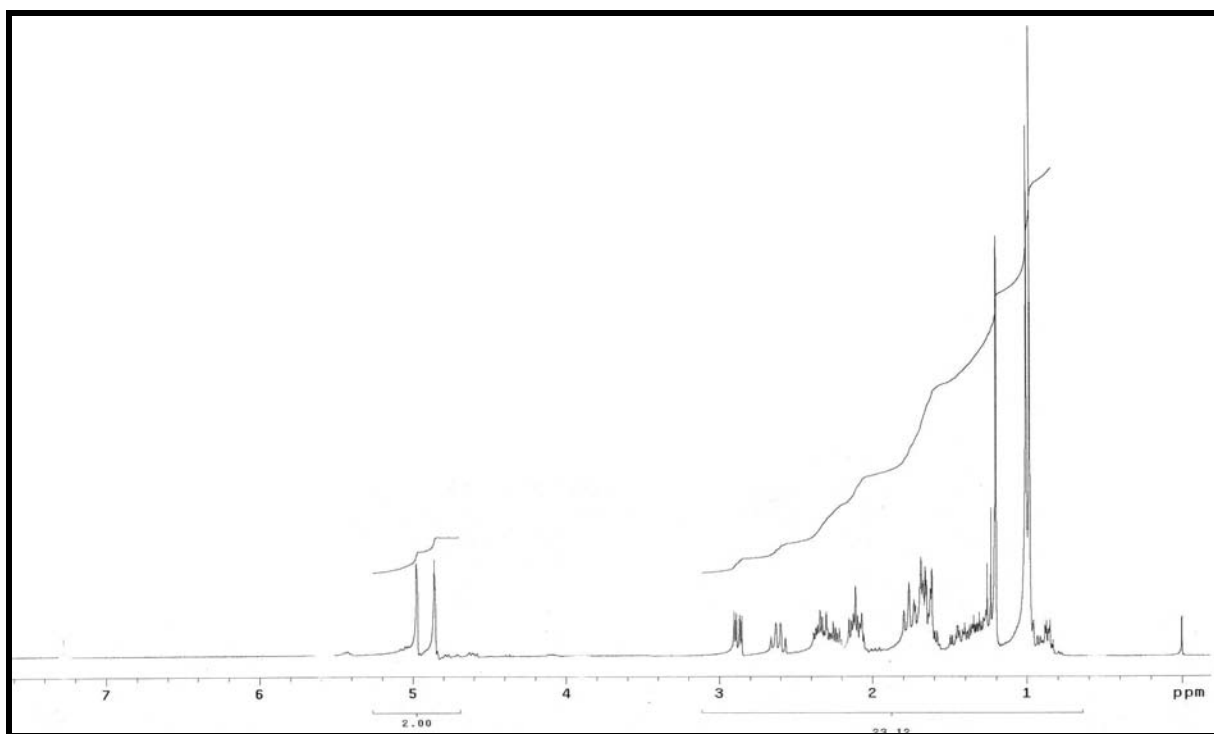
E 20: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do cariofileno (10)



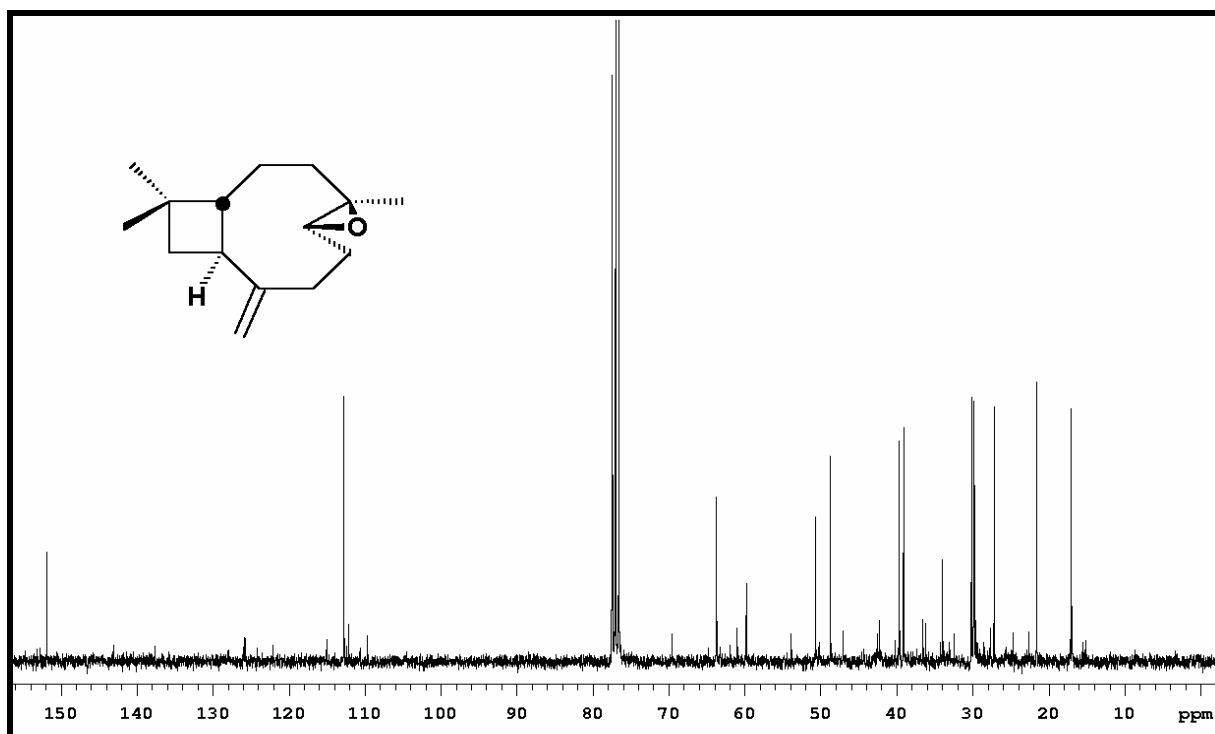
E 21: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do cariofileno (10)



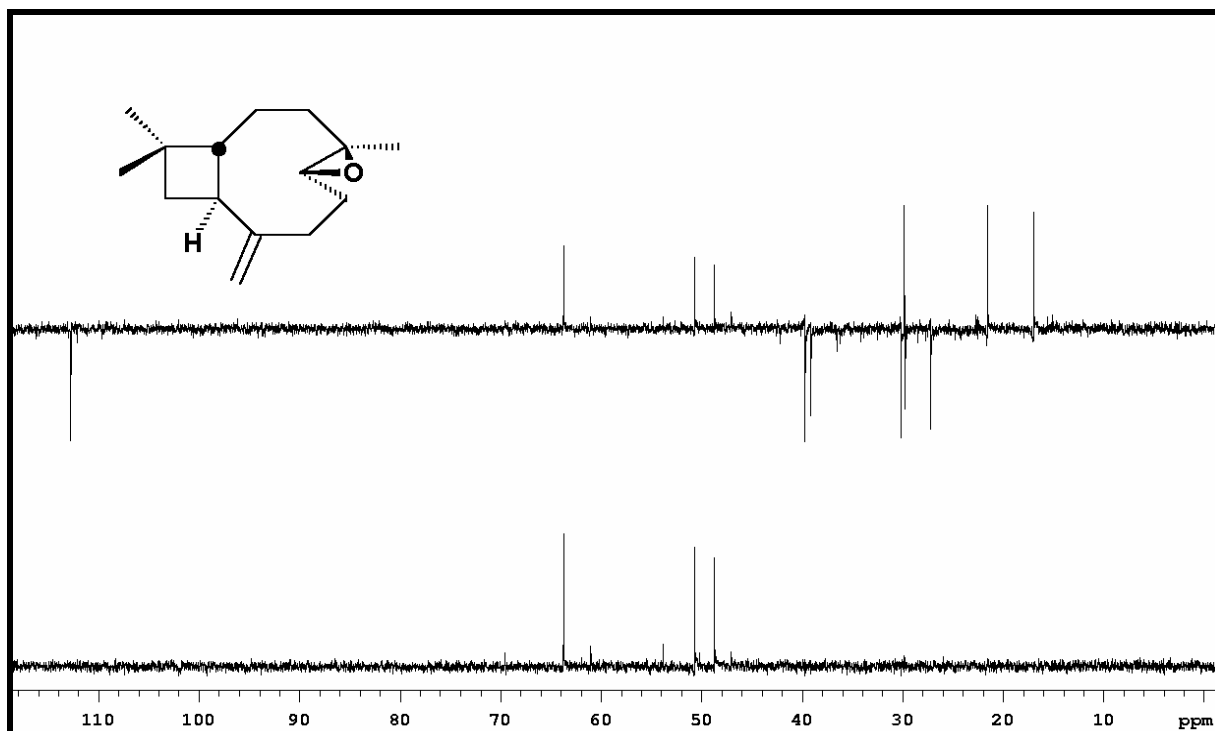
E 22: Espectro de IV (filme) do óxido de cariofileno (**15**)



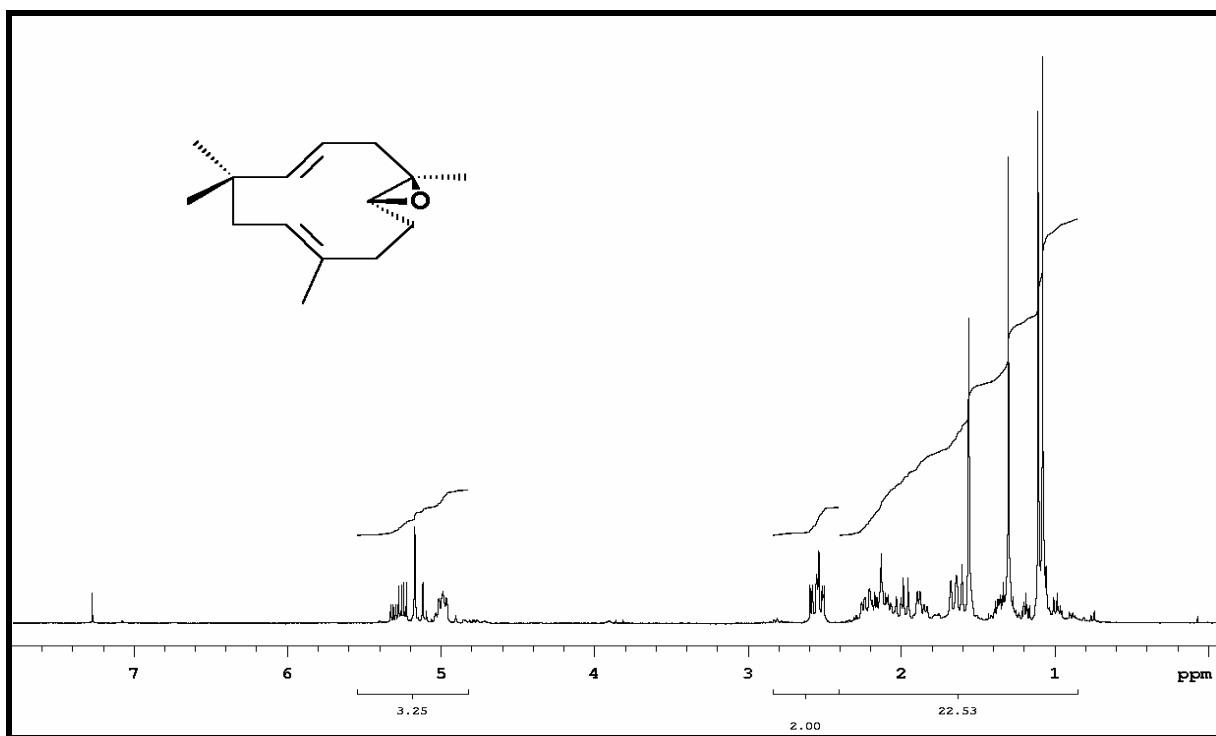
E 23: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do óxido de cariofileno (**15**)



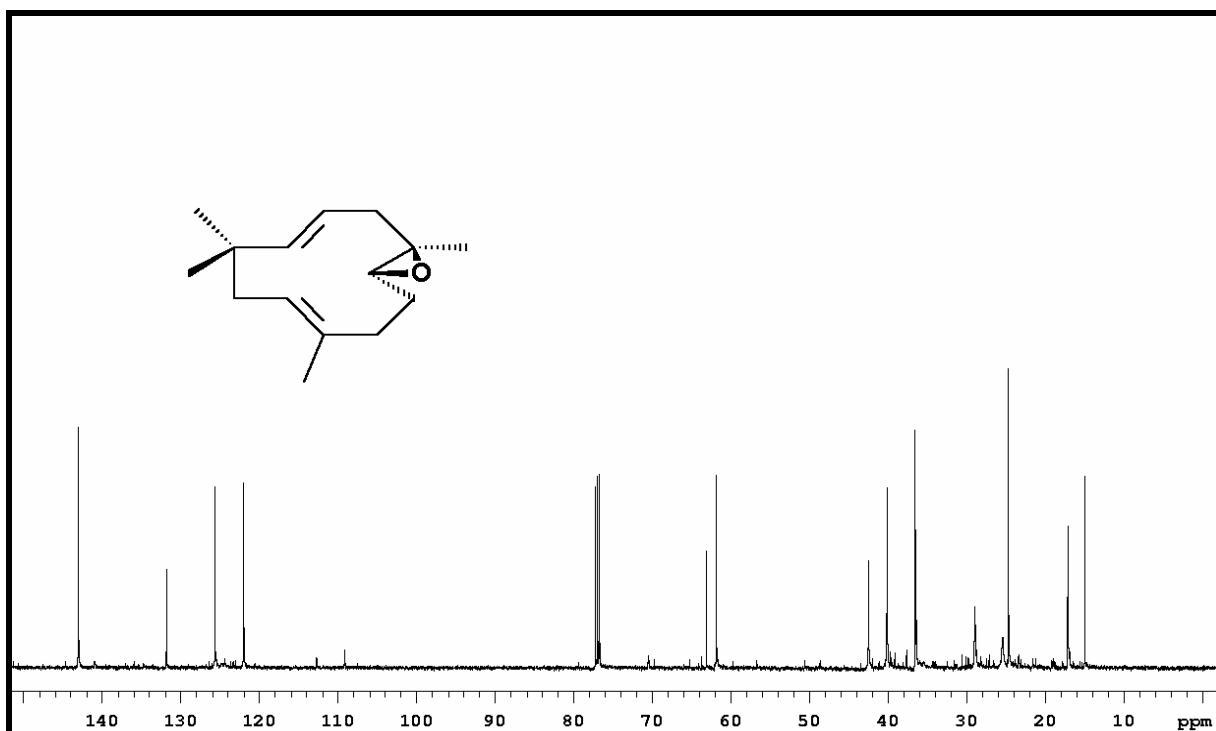
E 24: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do óxido de cariofileno (15)



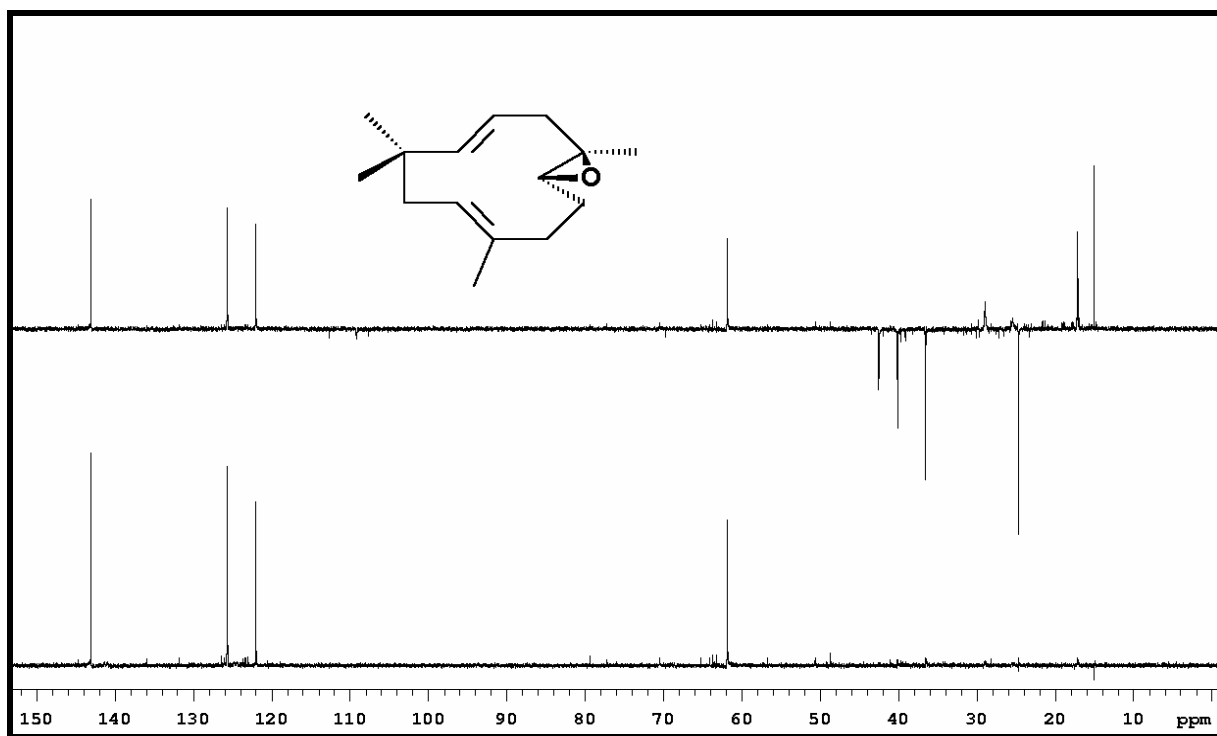
E 25: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do óxido de cariofileno (15)



E 26: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do óxido de humuleno (**70**)

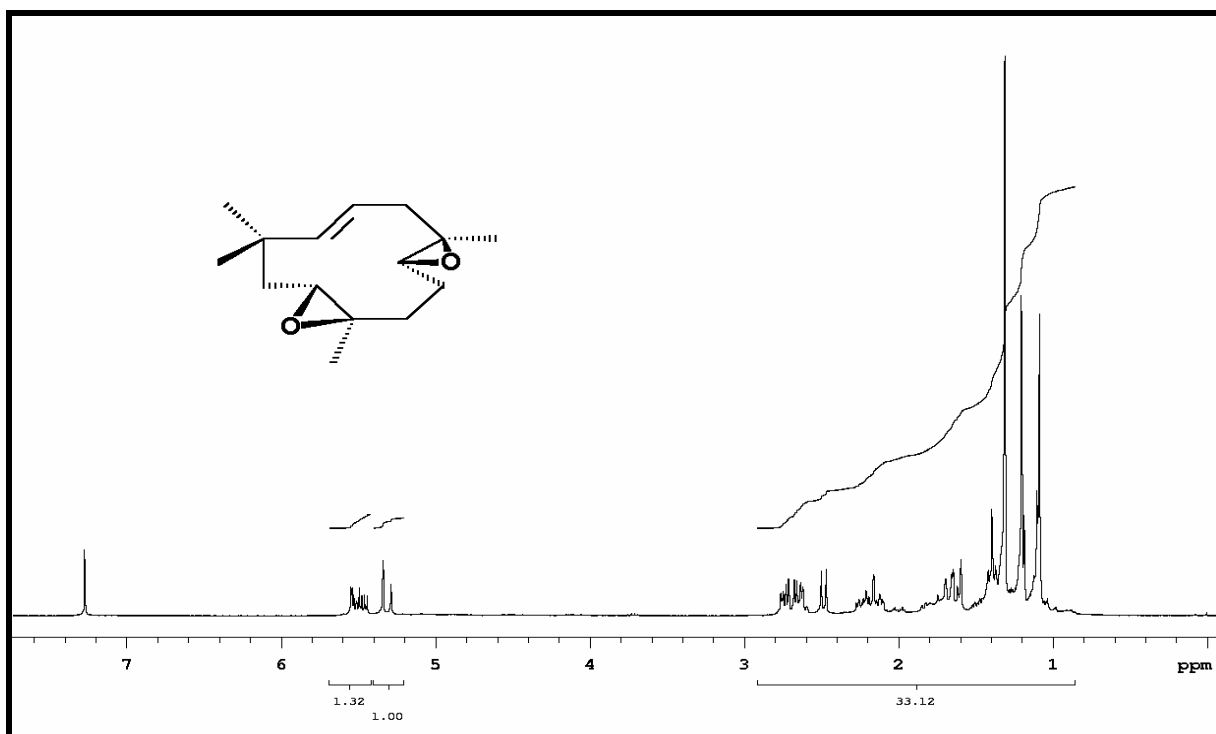


E 27: Espectro de RMN de ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) do óxido de humuleno (**70**)

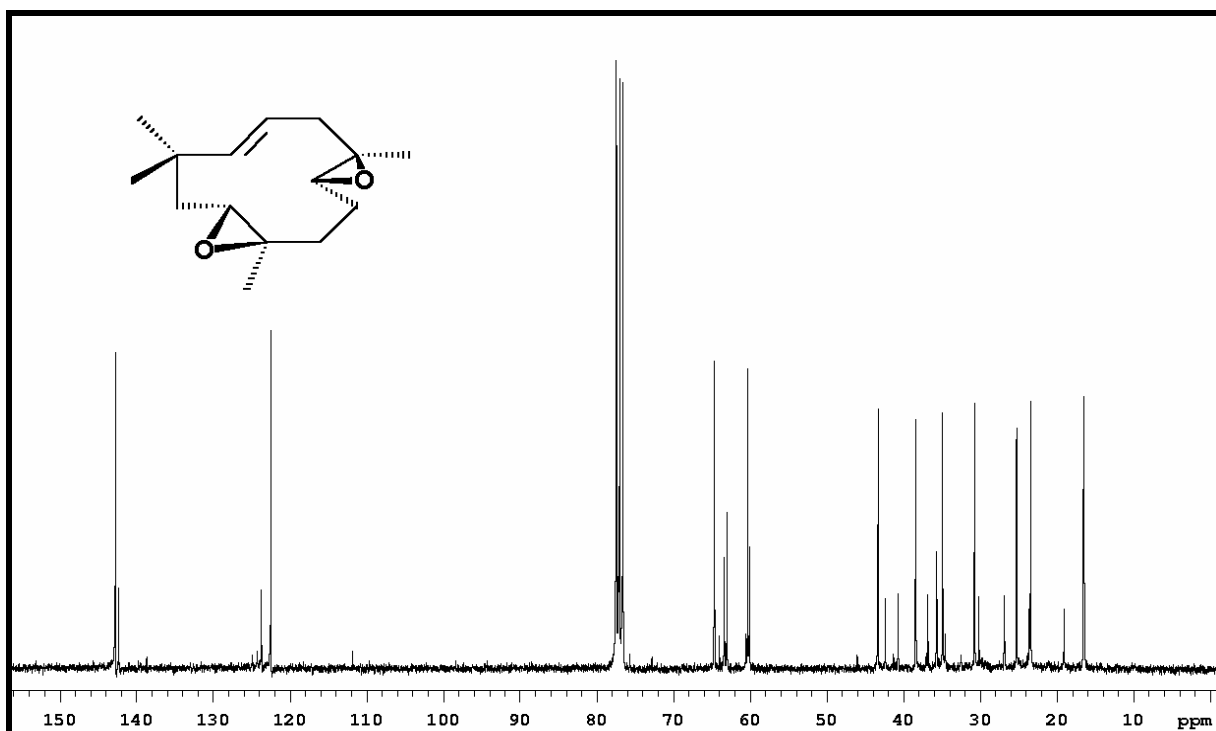


E 28: Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl₃) do óxido de humuleno (**70**)

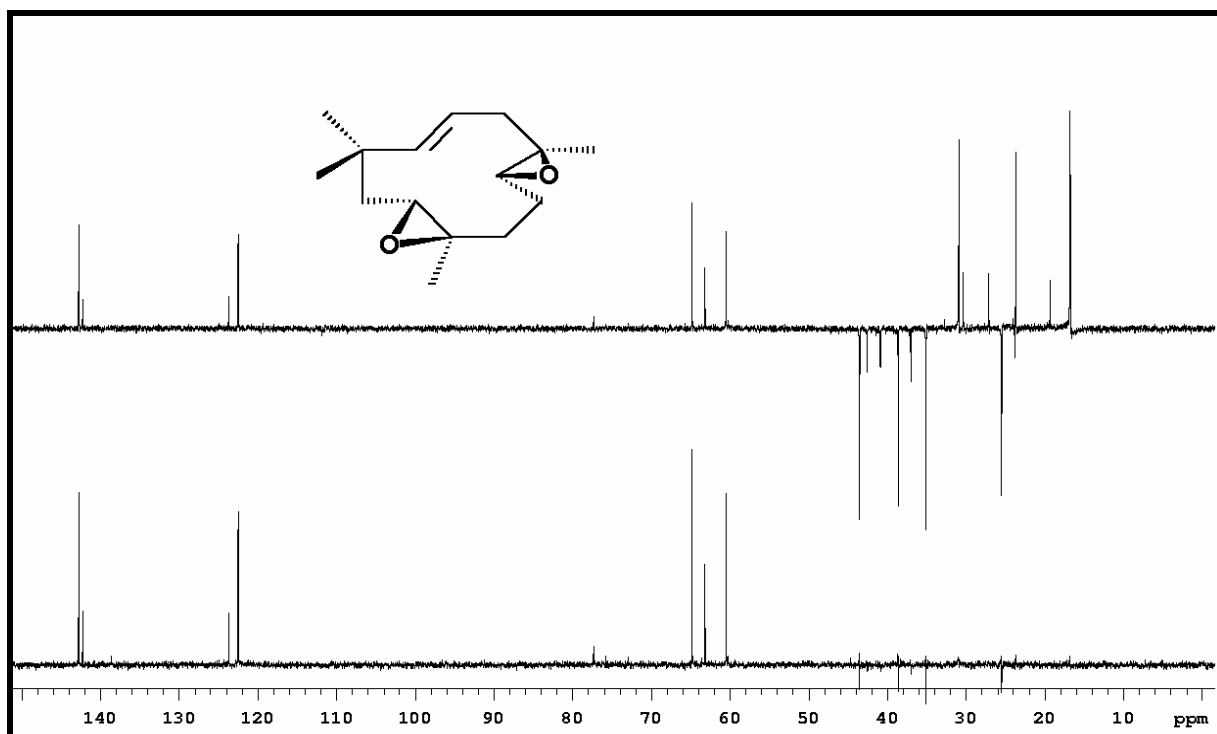
E 29: Mapa de contornos de RMN 2D de correlações ^1H , ^1H gCOSY (500 MHz, CDCl_3) do óxido de humuleno (**70**)



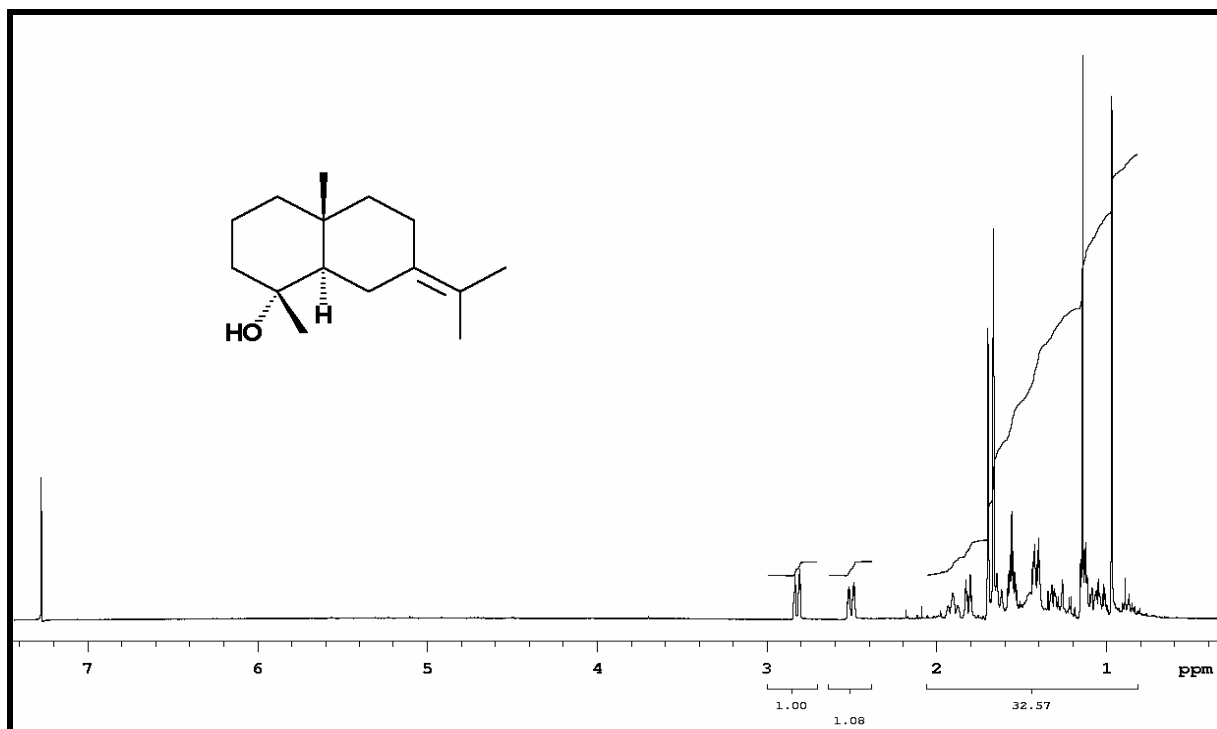
E 30: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do diepóxido de humuleno (71) e (72)



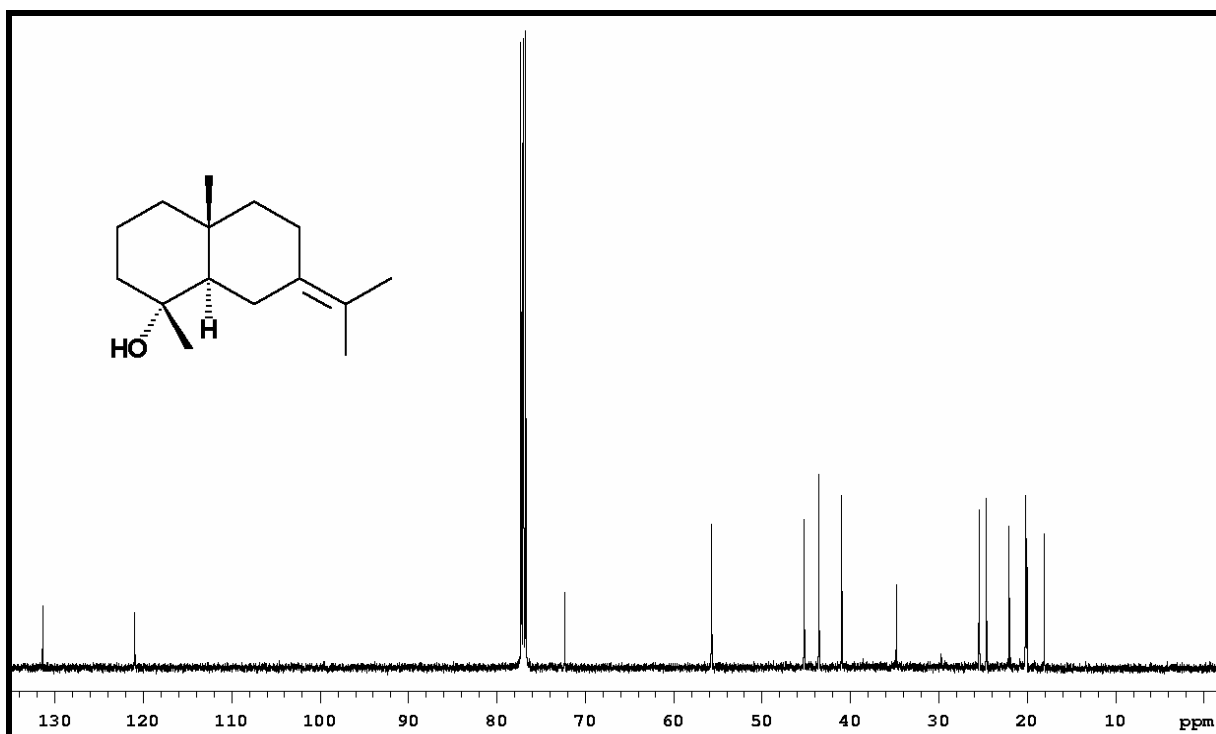
E 31: espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) dos diepóxidos de humuleno (71) e (72)



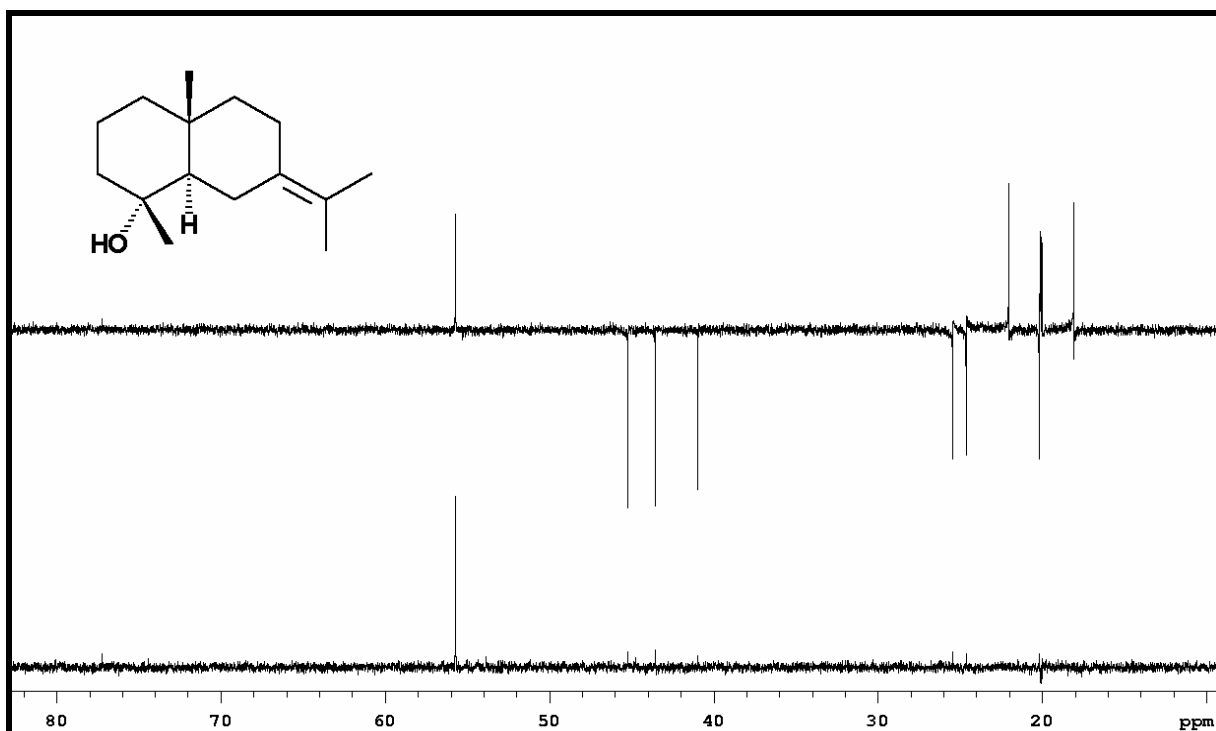
E 32: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) dos diepóxidos de humuleno (**71**) e (**72**)



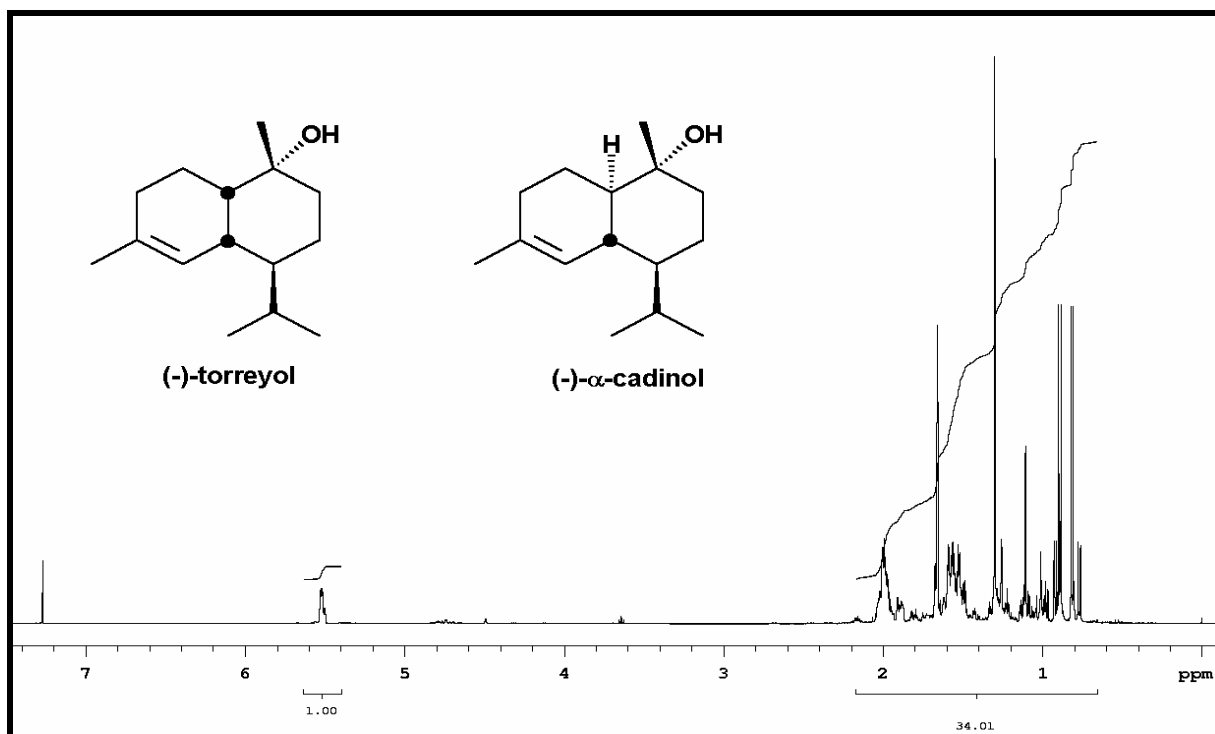
E 33: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do eudesm-7(11)-en-4-ol (**73**)



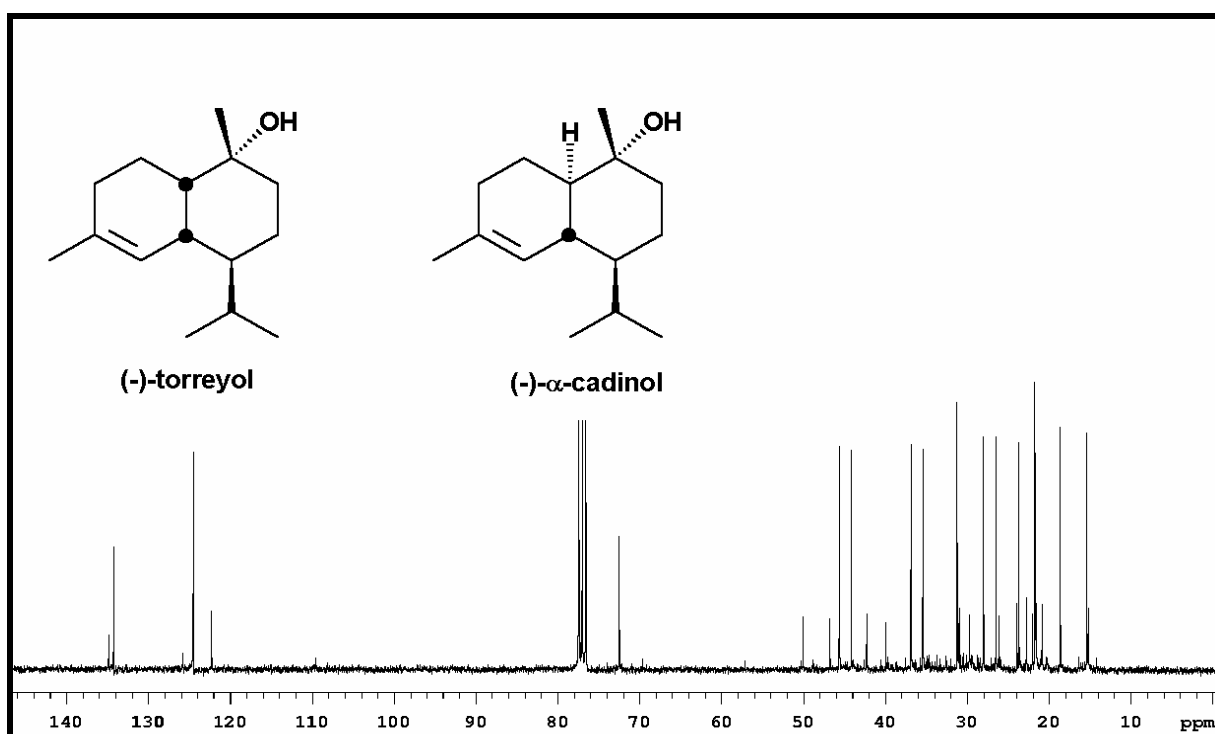
E 34: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do eudesm-7(11)-en-4-ol (**73**)



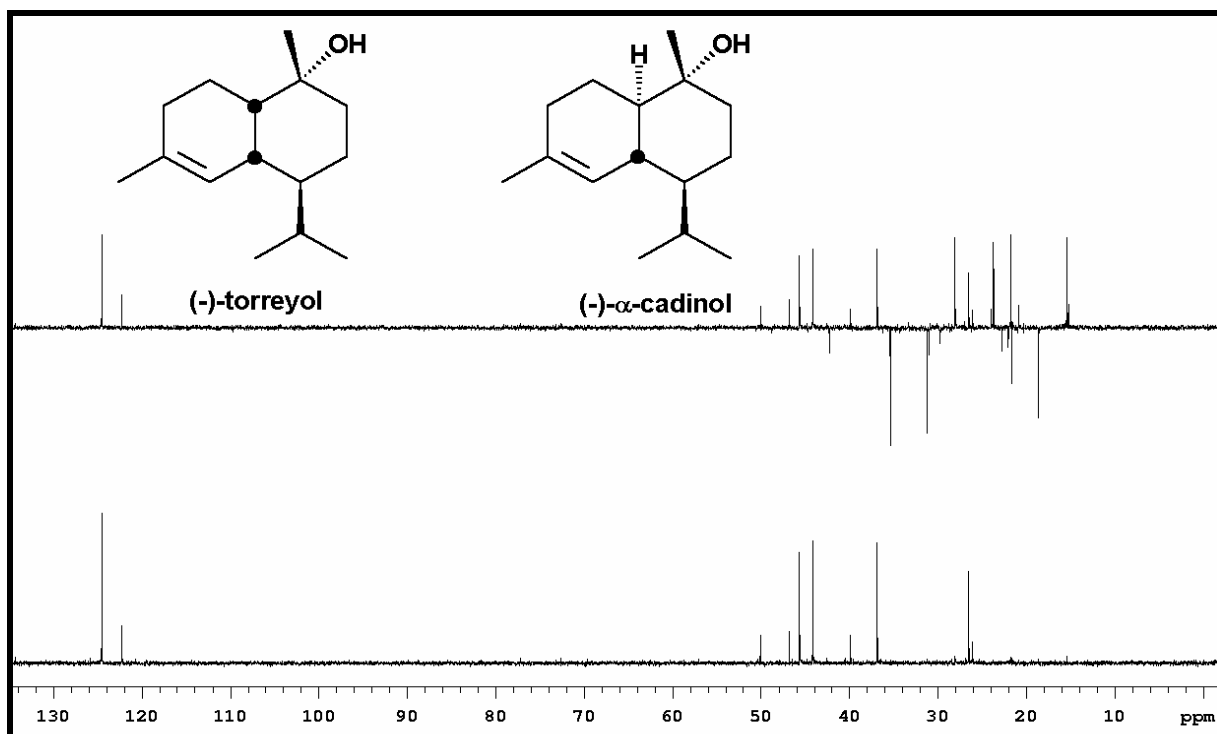
E 35: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do eudesm-7(11)-en-4-ol (**73**)



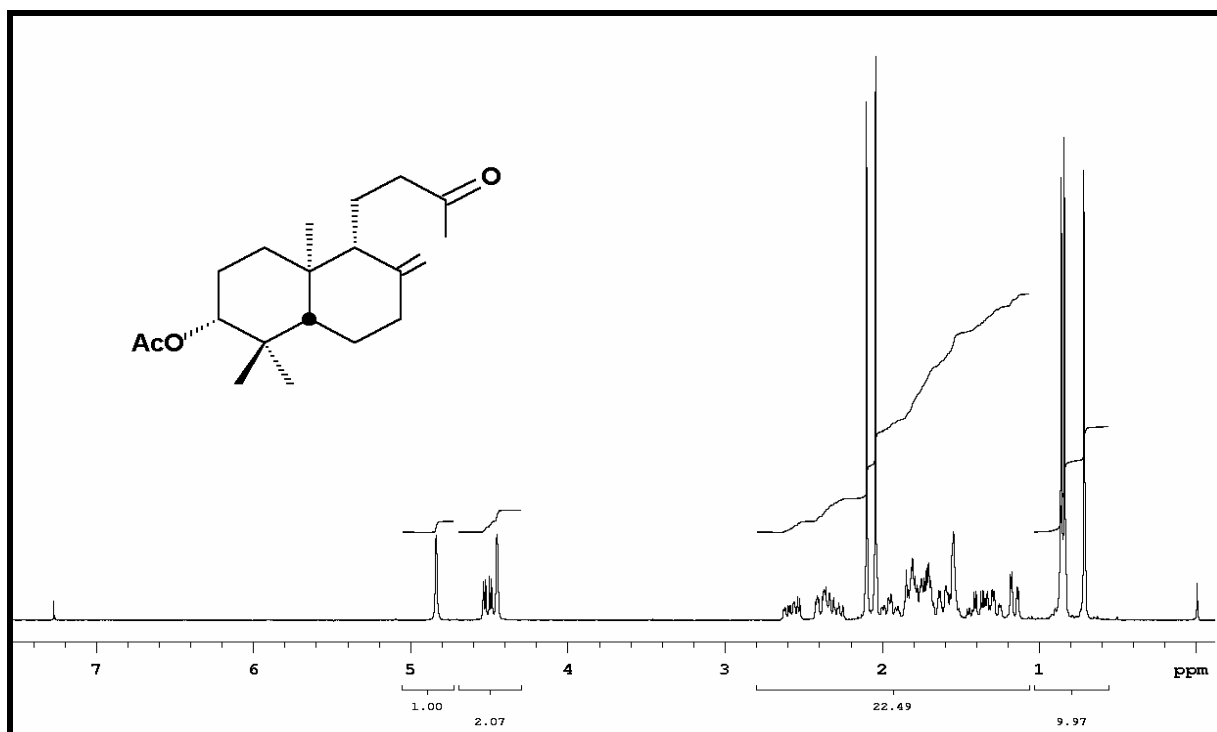
E 36: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura torreyol e α -cadinol



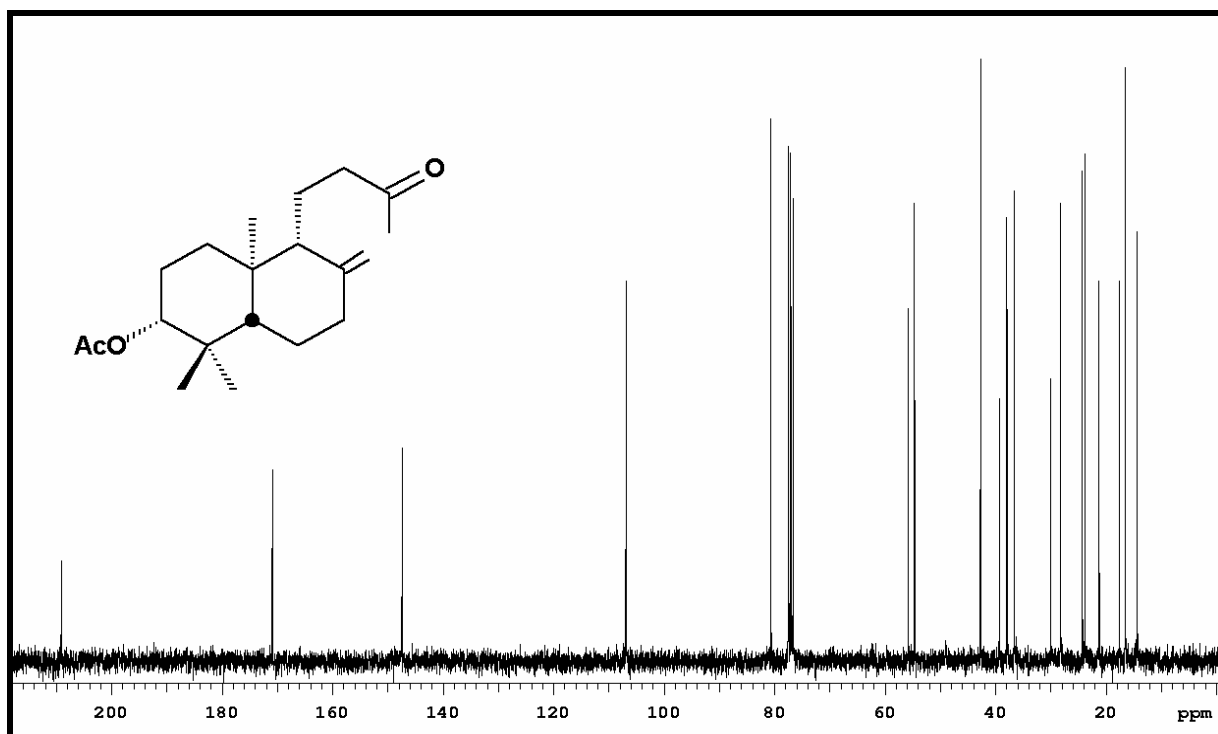
E 37: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) da mistura torreyol e α -cadinol



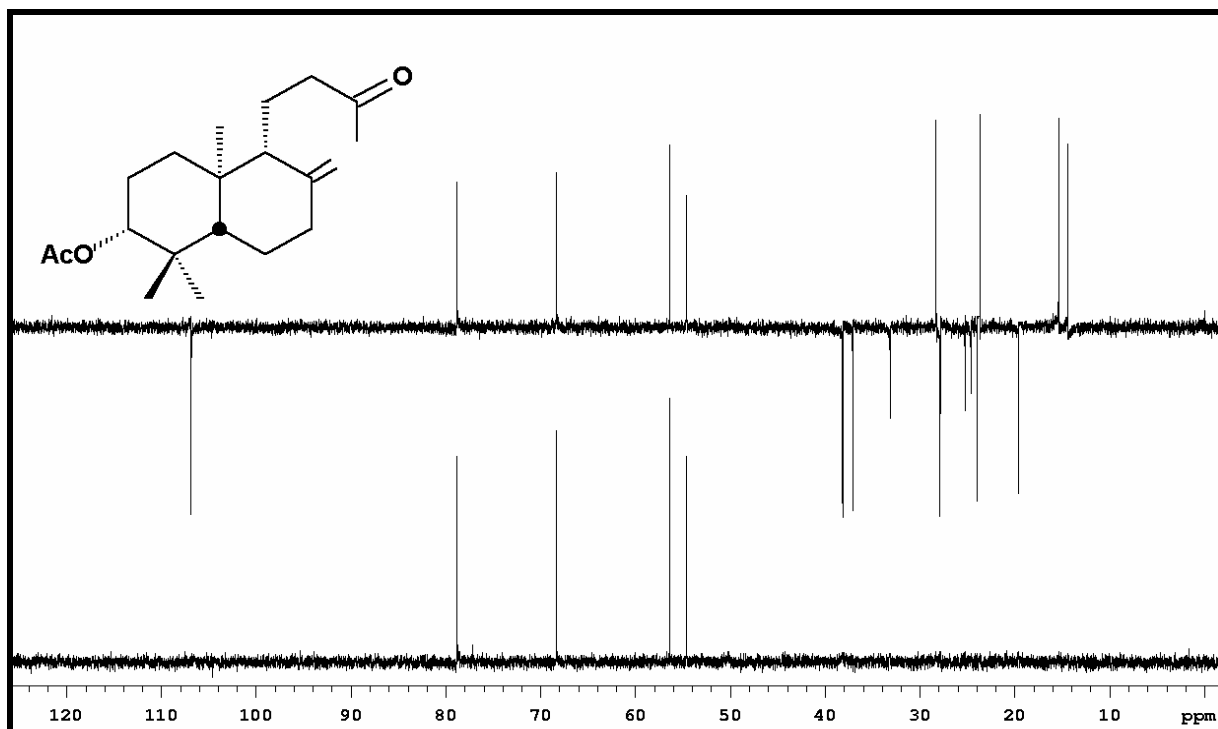
E 38: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) da mistura torreyol e α -cadinol



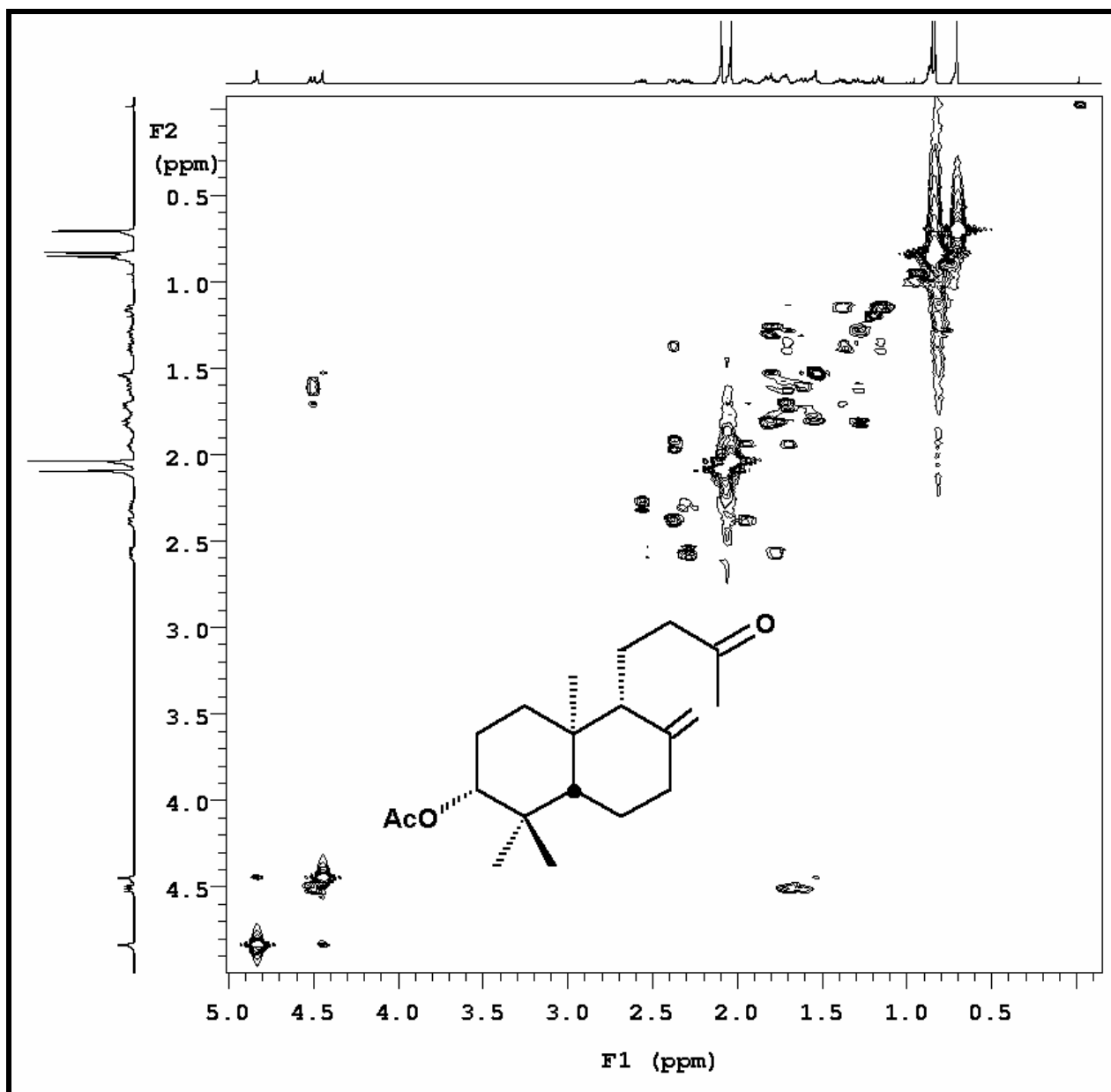
E 39: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do 3-acetoxi-nor-13-ona (**55a**)



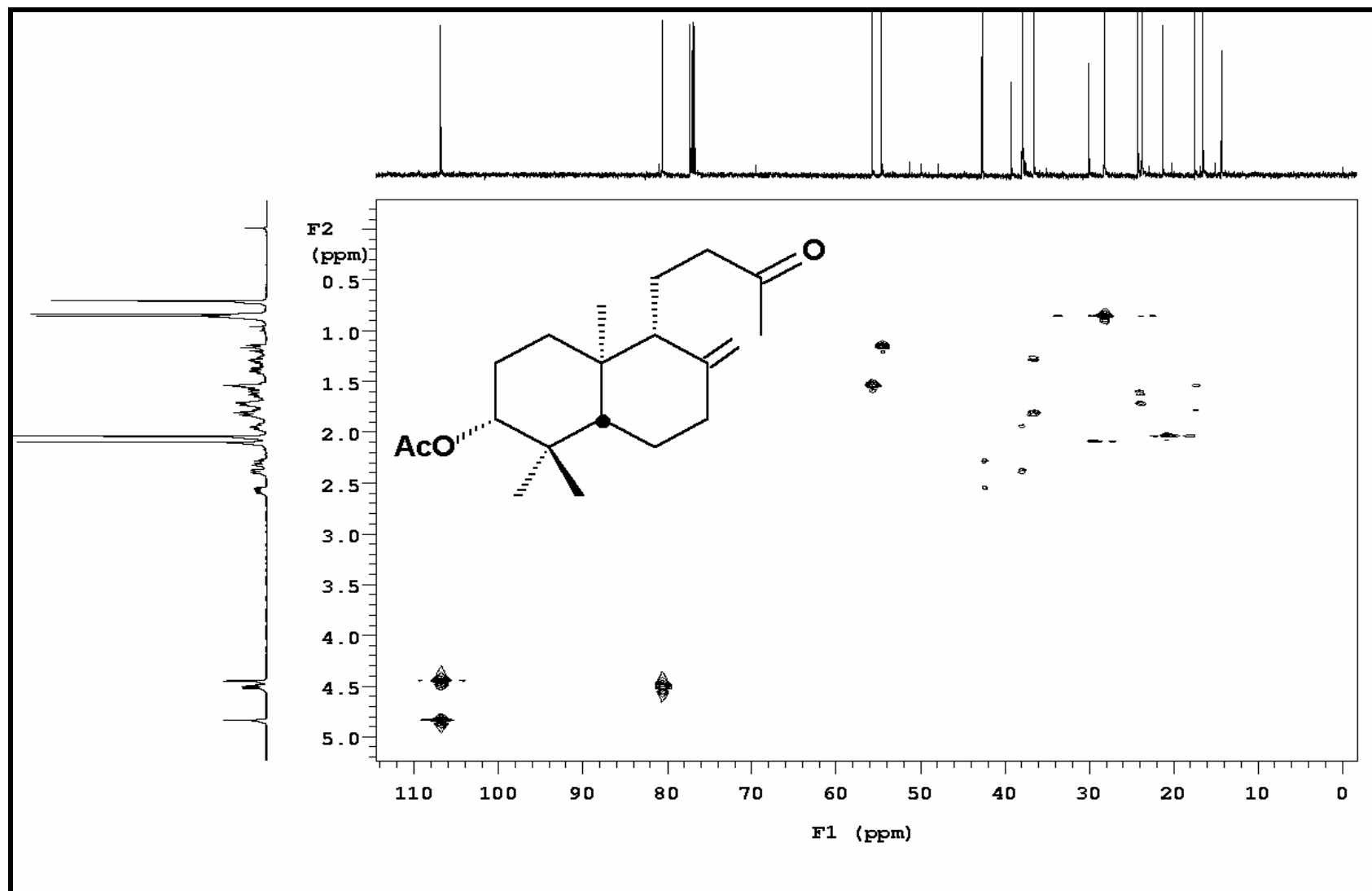
E 40: Espectro de RMN de ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) do 3-acetoxi-nor-13-ona (**55a**)



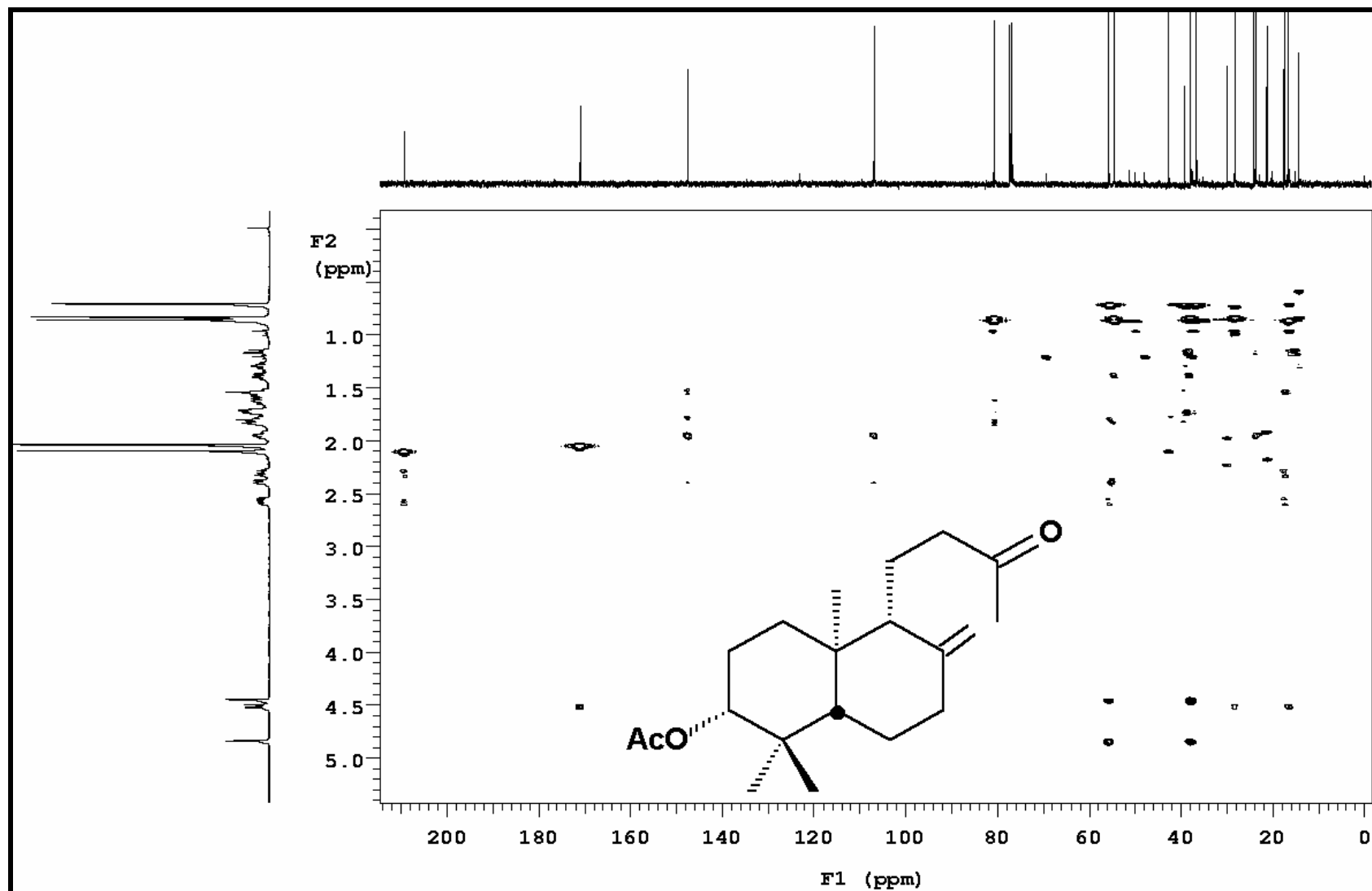
E 41: Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl_3) do 3-acetoxi-nor-13-ona (**55a**)



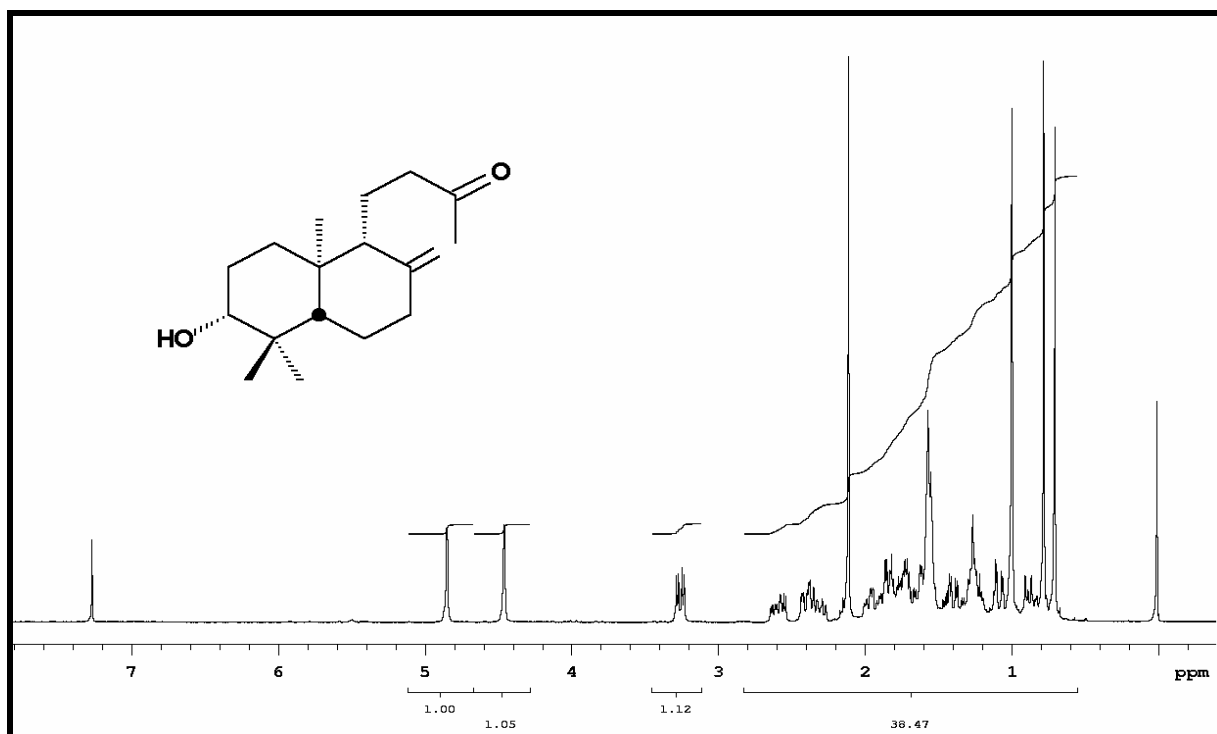
E 42: Mapa de contornos de RMN 2D de correlações ^1H , ^1H gCOSY (500 MHz, CDCl_3) do 3-acetoxi-nor-13-ona (**55a**)



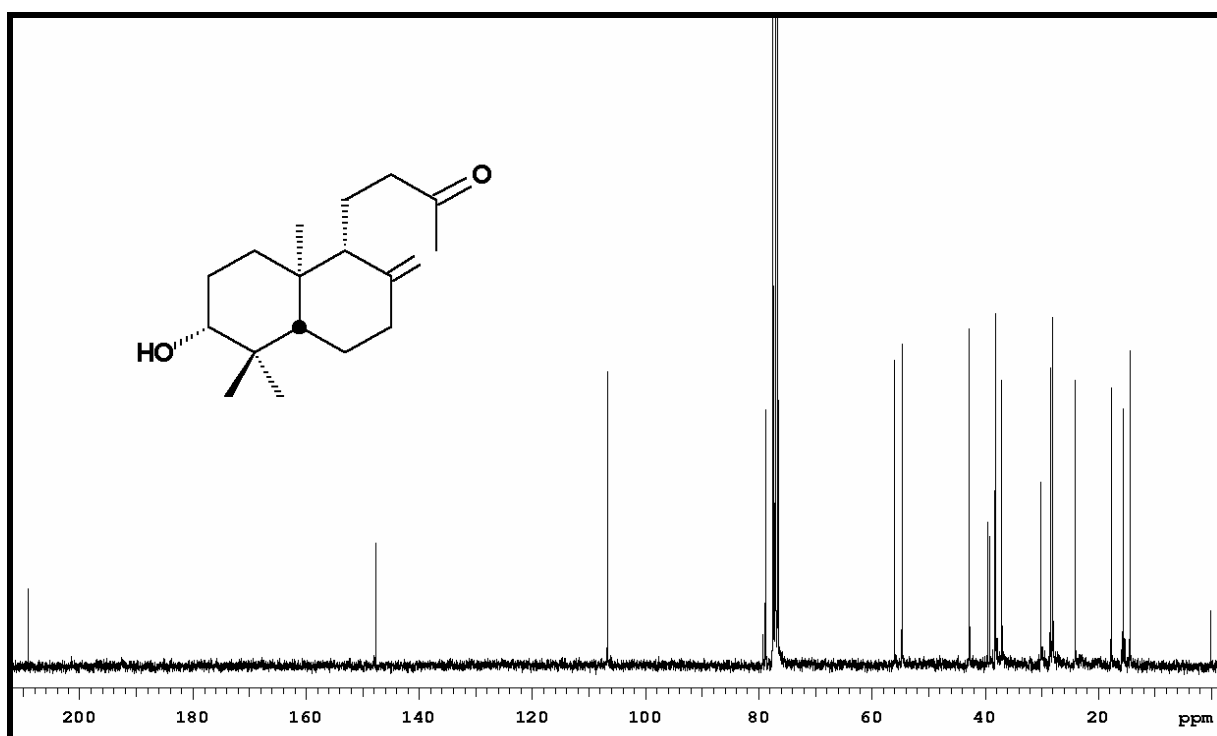
E 43: Mapa de contornos de RMN 2D (CDCl_3 , TMS) de correlações ^1H (500 MHz), ^{13}C (125,7 MHz) 1J HSQC do 3-acetoxi-nor-13-ona (**55a**)



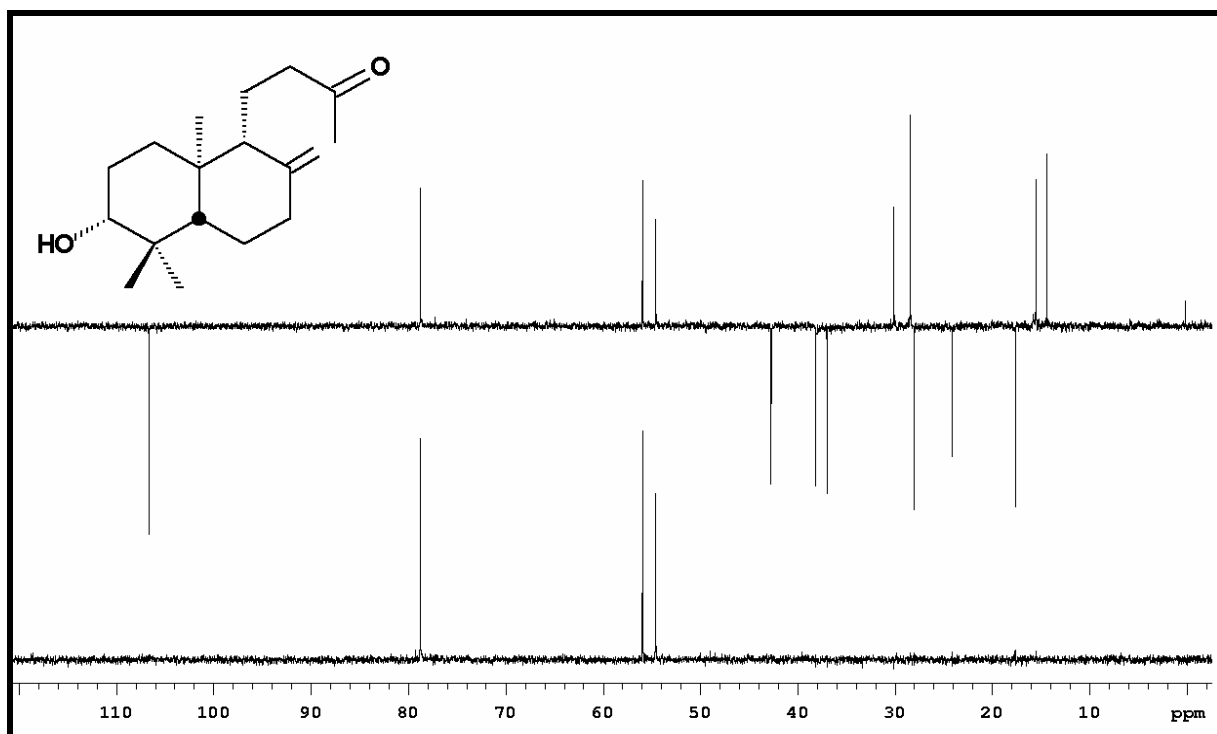
E 44: Mapa de contornos de RMN 2D (CDCl_3 , TMS) de correlações ^1H (500 MHz), ^{13}C (125,70 MHz) ^nJ gHMBC do 3-acetoxi-nor-13-ona (55a)



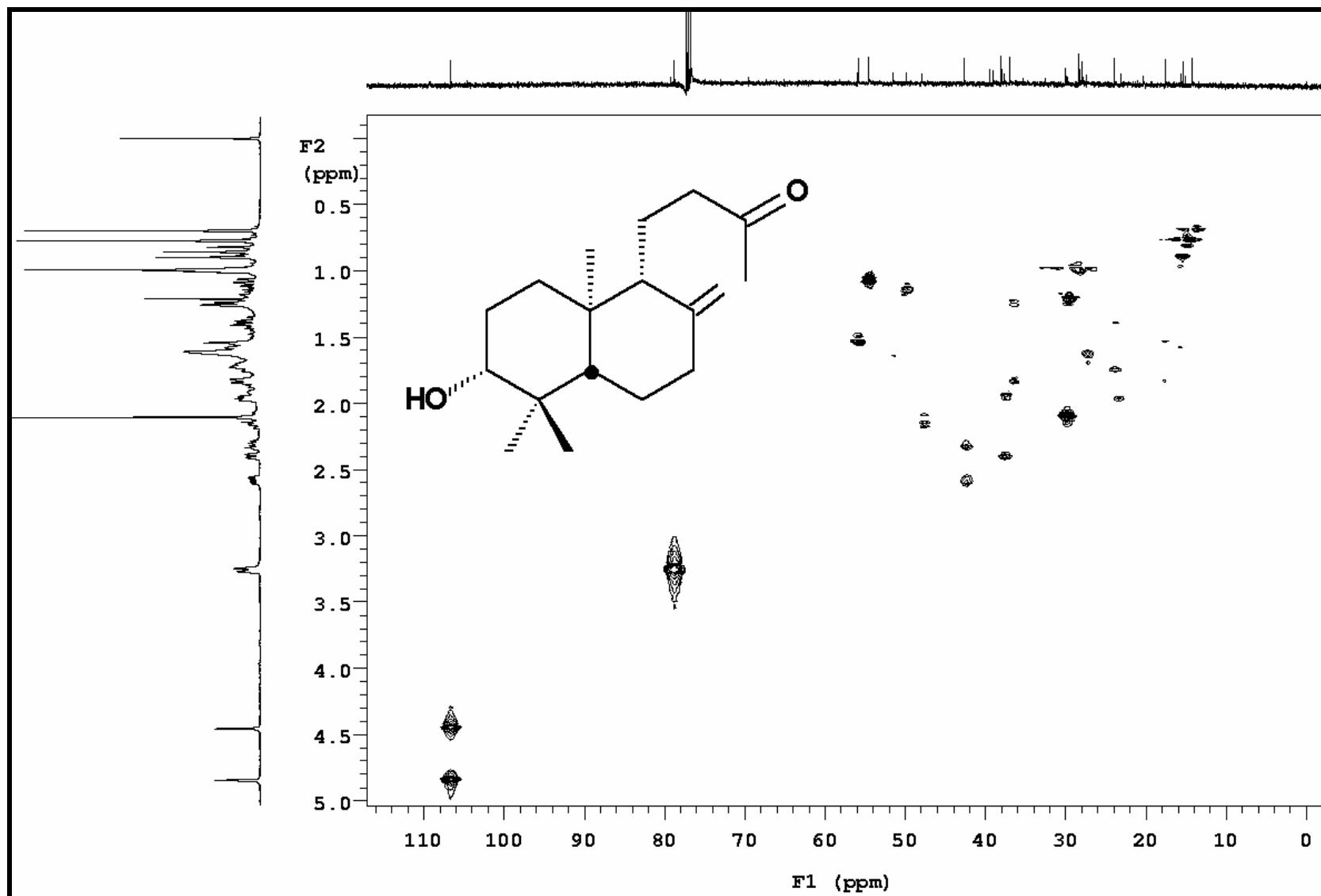
E 45: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3/TMS) do 3-hidroxi-nor-13-ona (**55**)



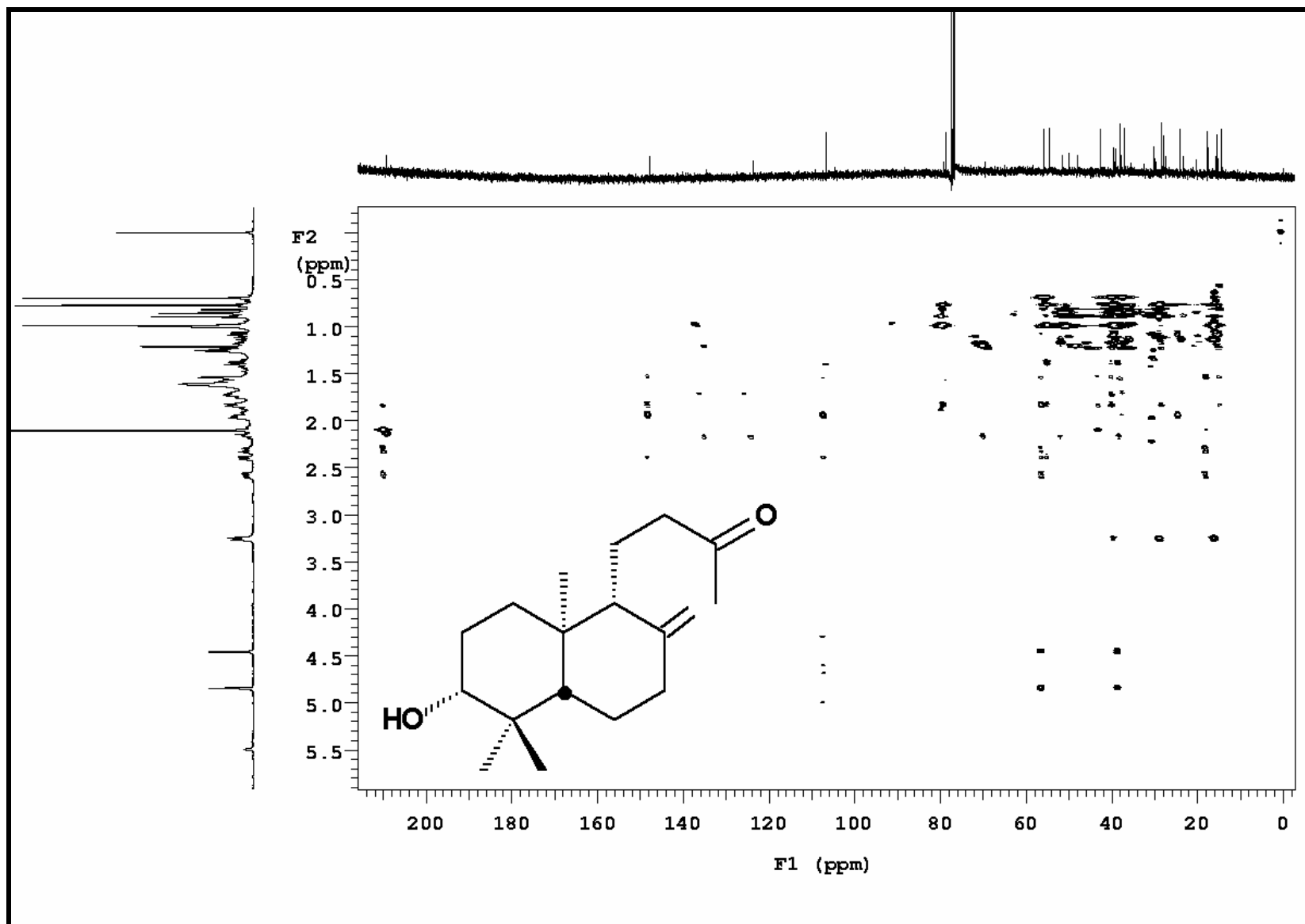
E 46: Espectro de RMN de ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3/TMS) do 3-hidroxi-nor-13-ona (**55**)



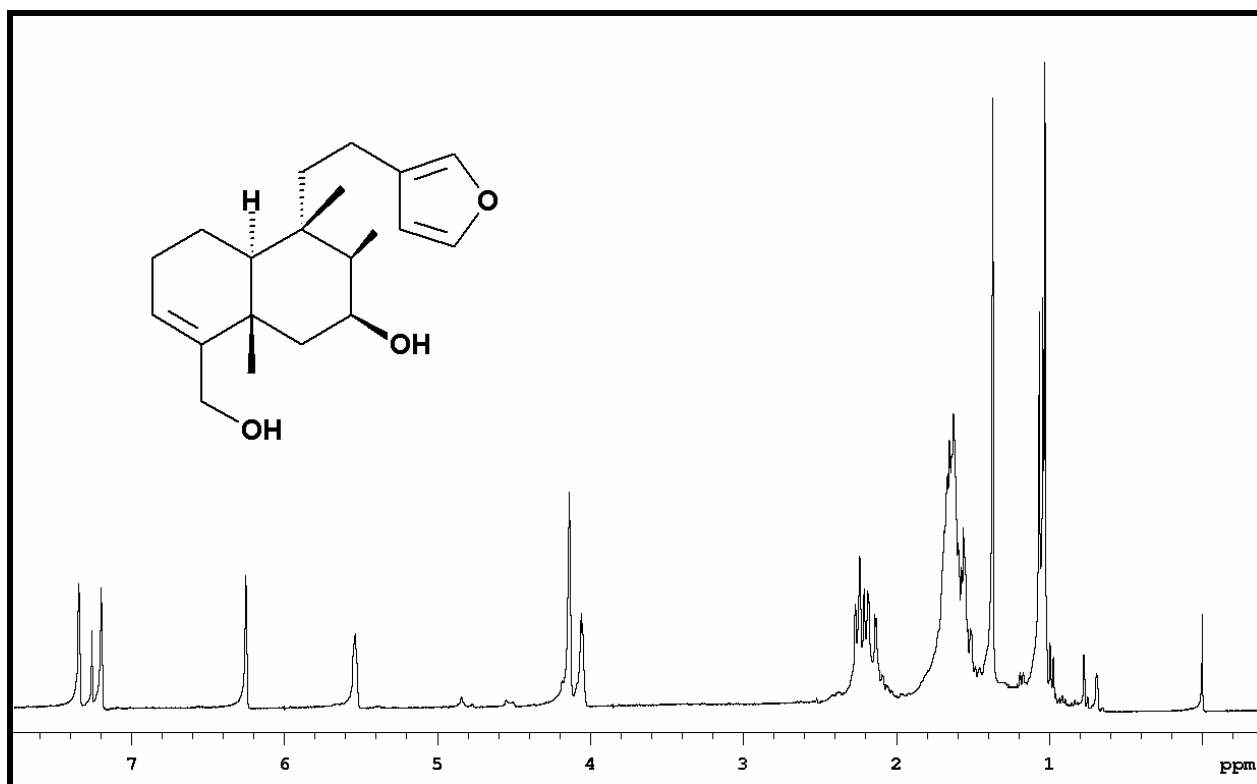
E 47: Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl_3/TMS) do 3-hidroxi-nor-13-ona (**55**)



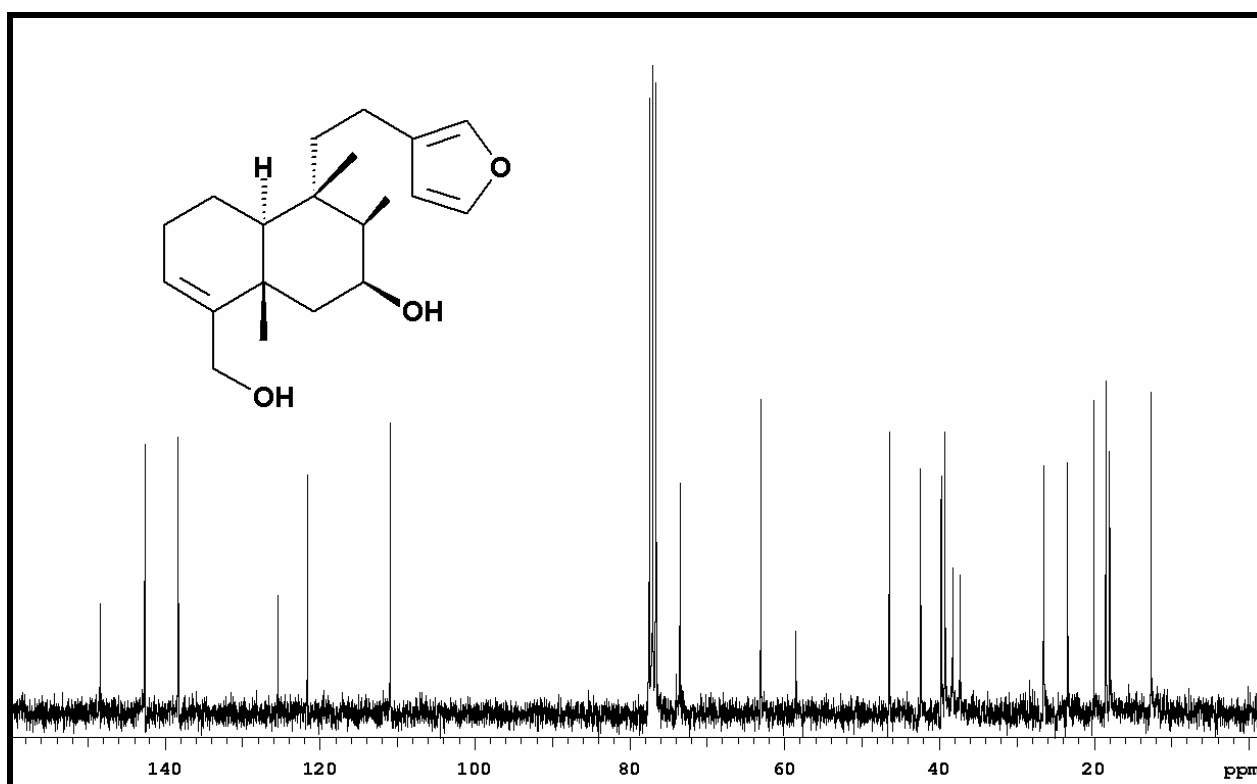
E 48: Mapa de contornos de RMN 2D (CDCl_3 , TMS) de correlações ^1H (500 MHz), ^{13}C (125,7 MHz) ^1J HSQC do 3-hidroxi-nor-13-ona (**55**)



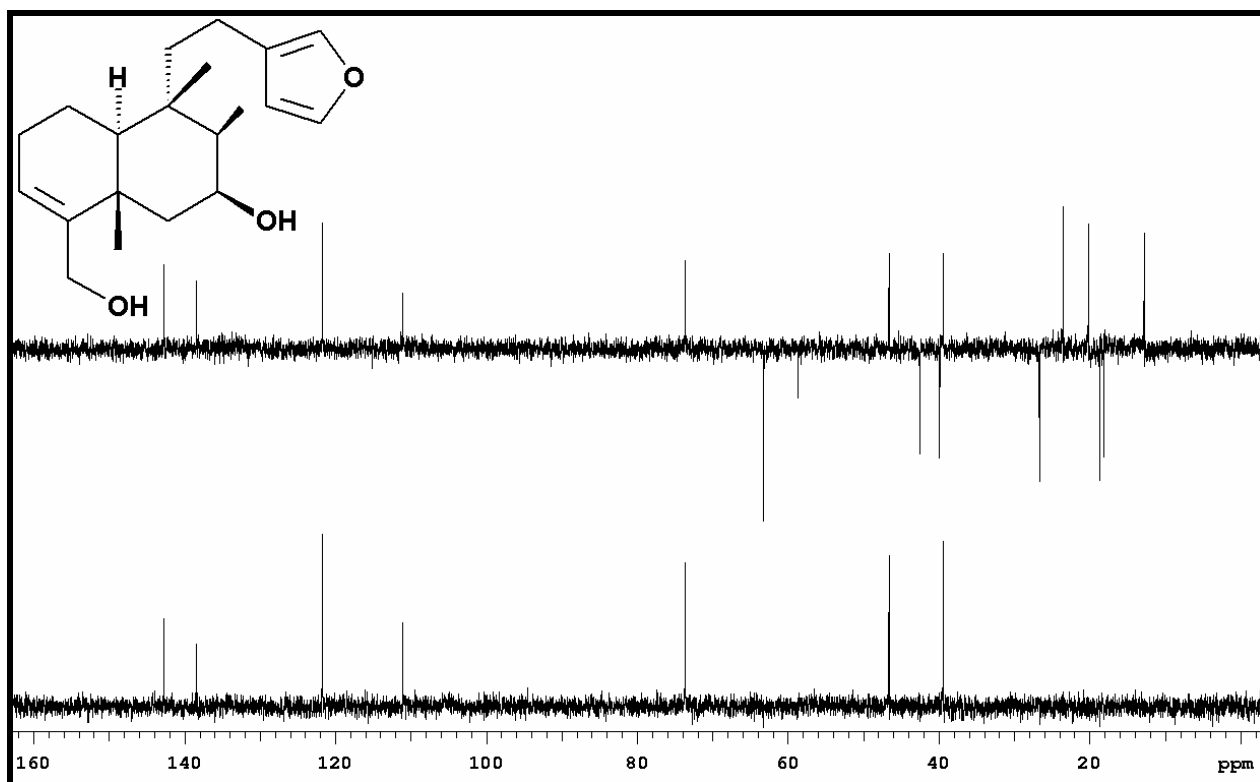
E 49: Mapa de contornos de RMN 2D (CDCl_3 , TMS) de correlações ^1H (500 MHz), ^{13}C (125,7 MHz) nJ gHMBC do 3-hidroxi-nor-13-ona (**55**)



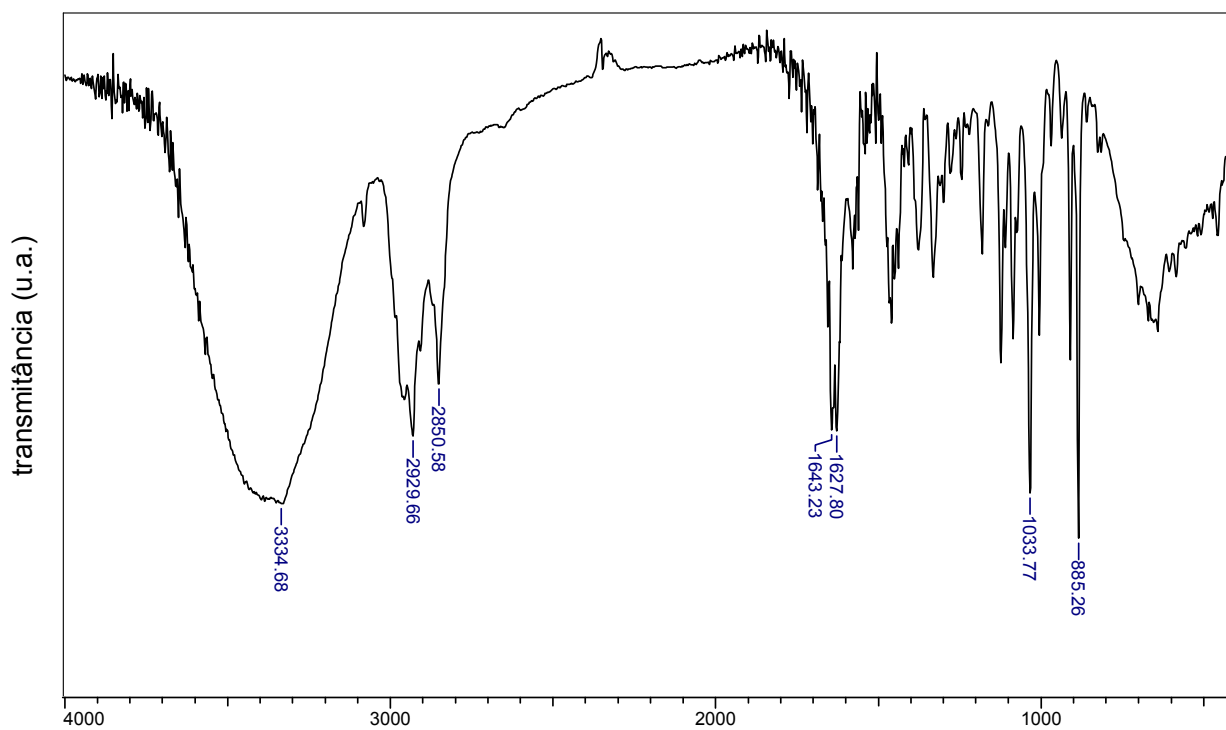
E 50: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **87**



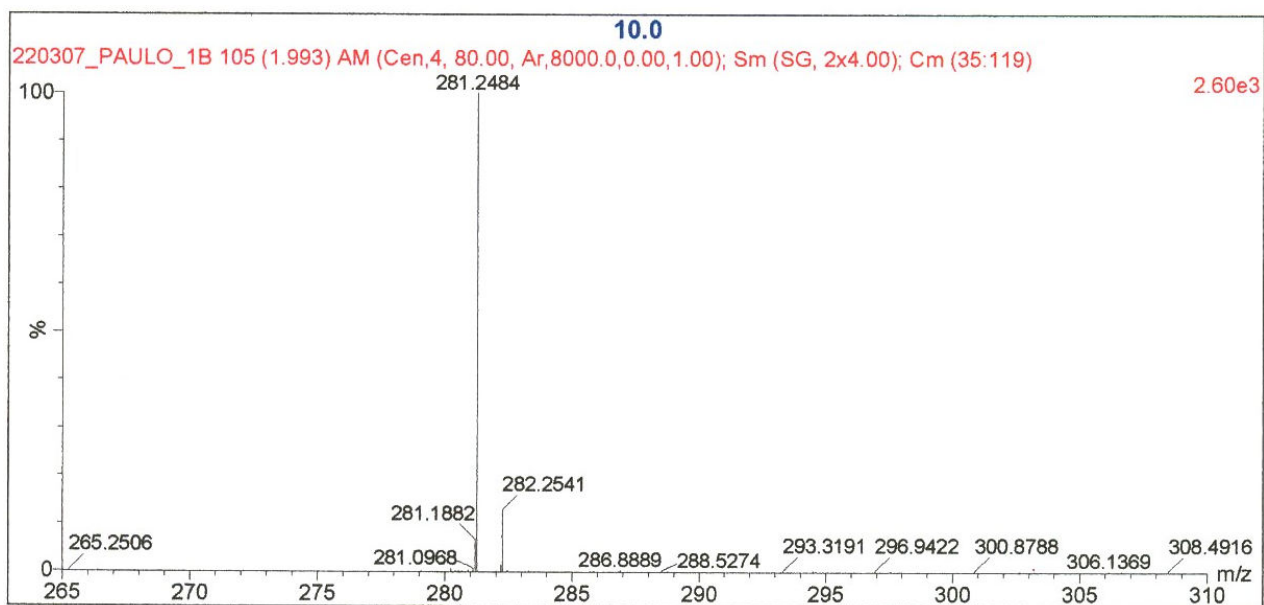
E 51: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **87**



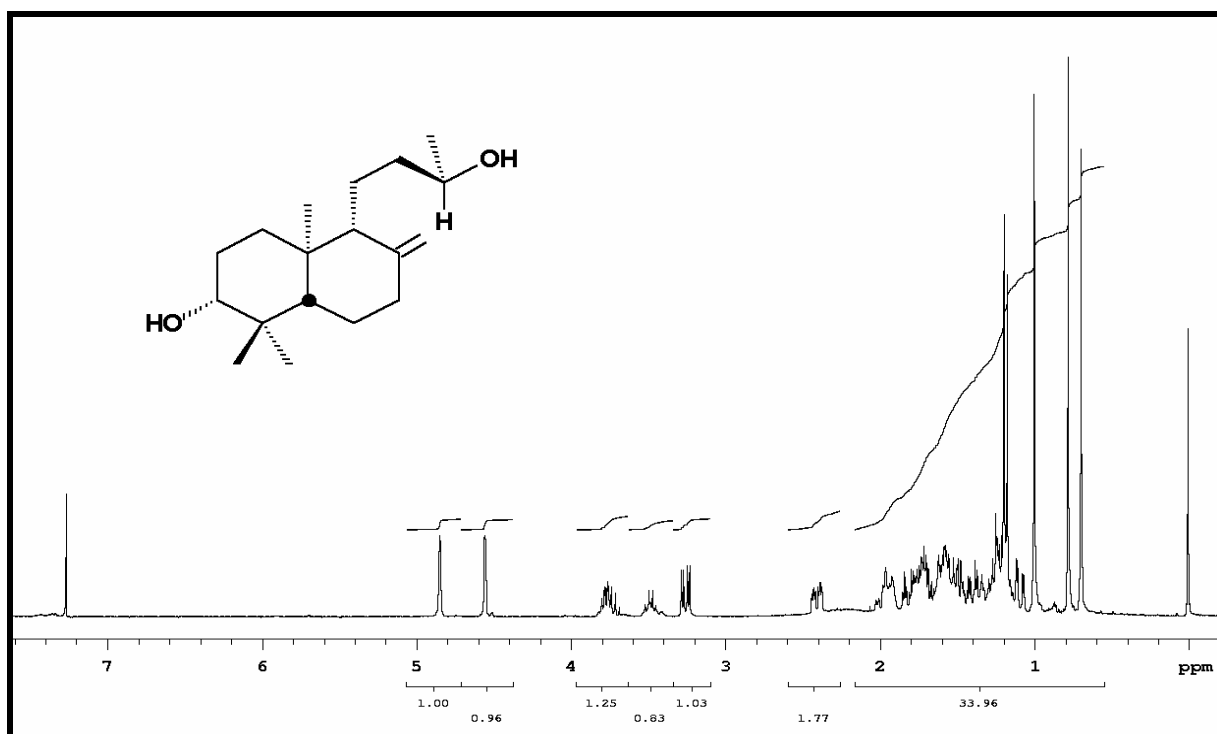
E 52: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **87**



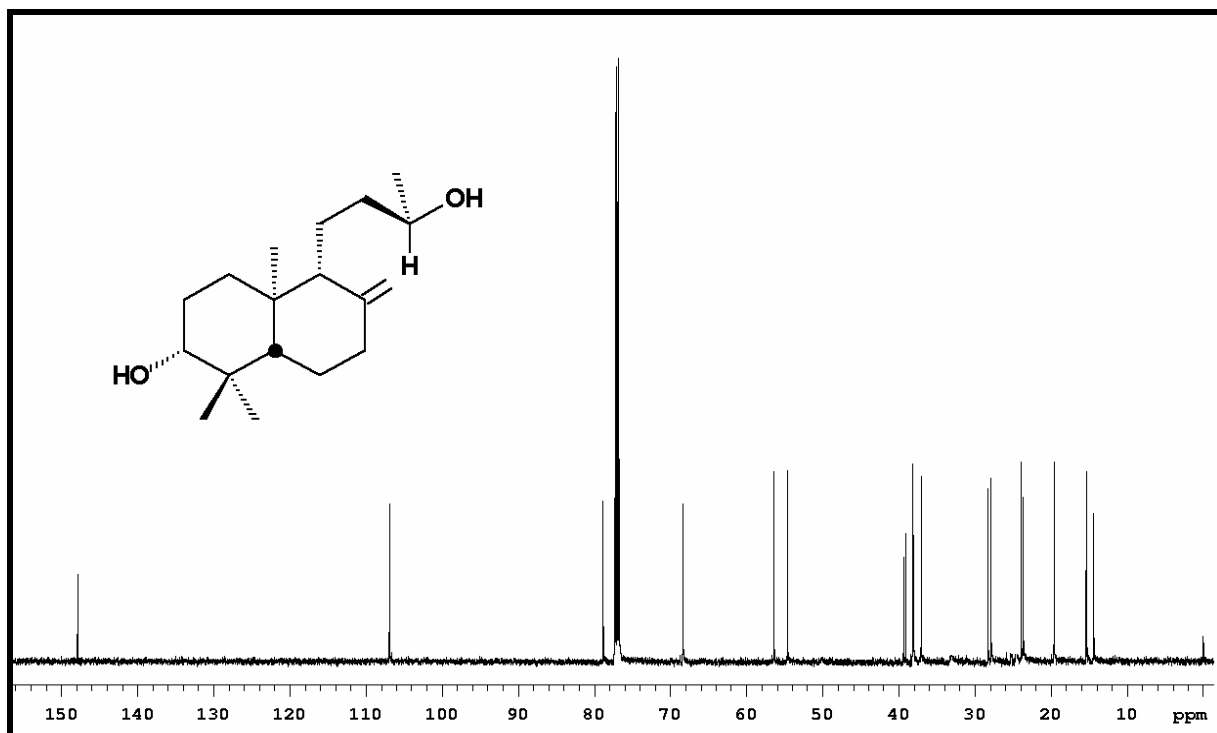
E 53: Espectro de IV do álcool **88**



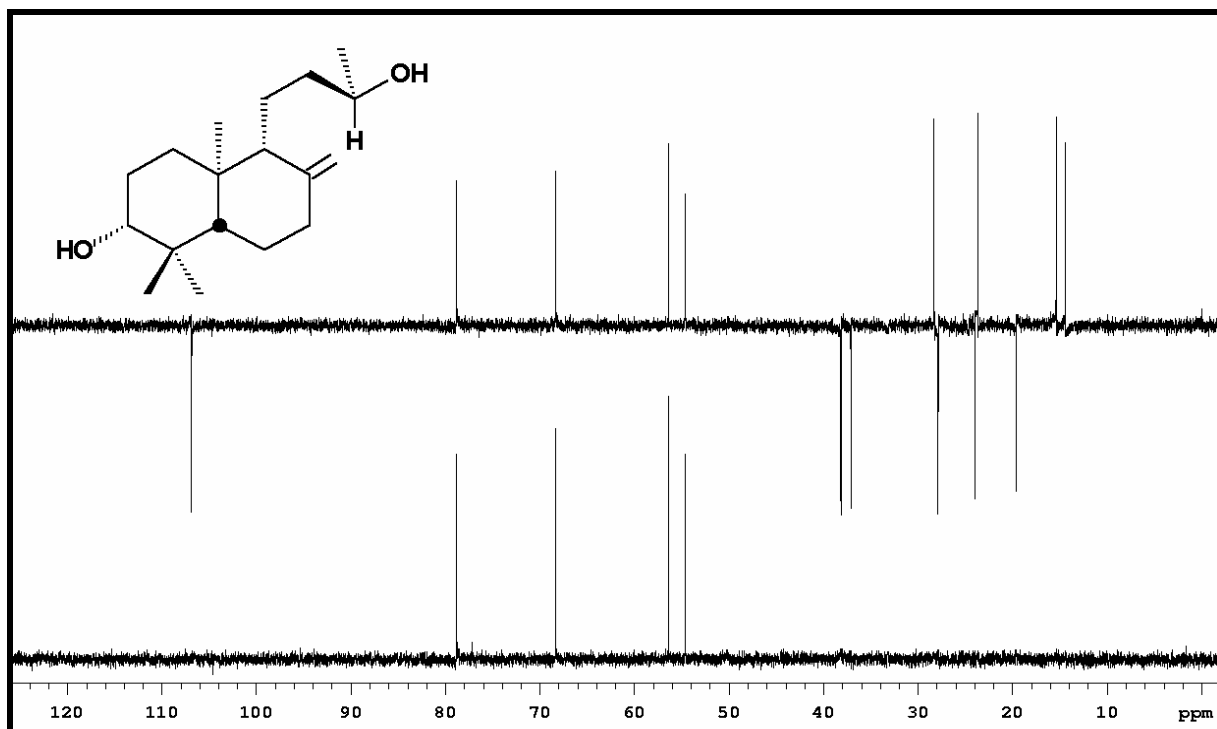
E 54: Espectro de massas de alta resolução do dinorlabdano **88**



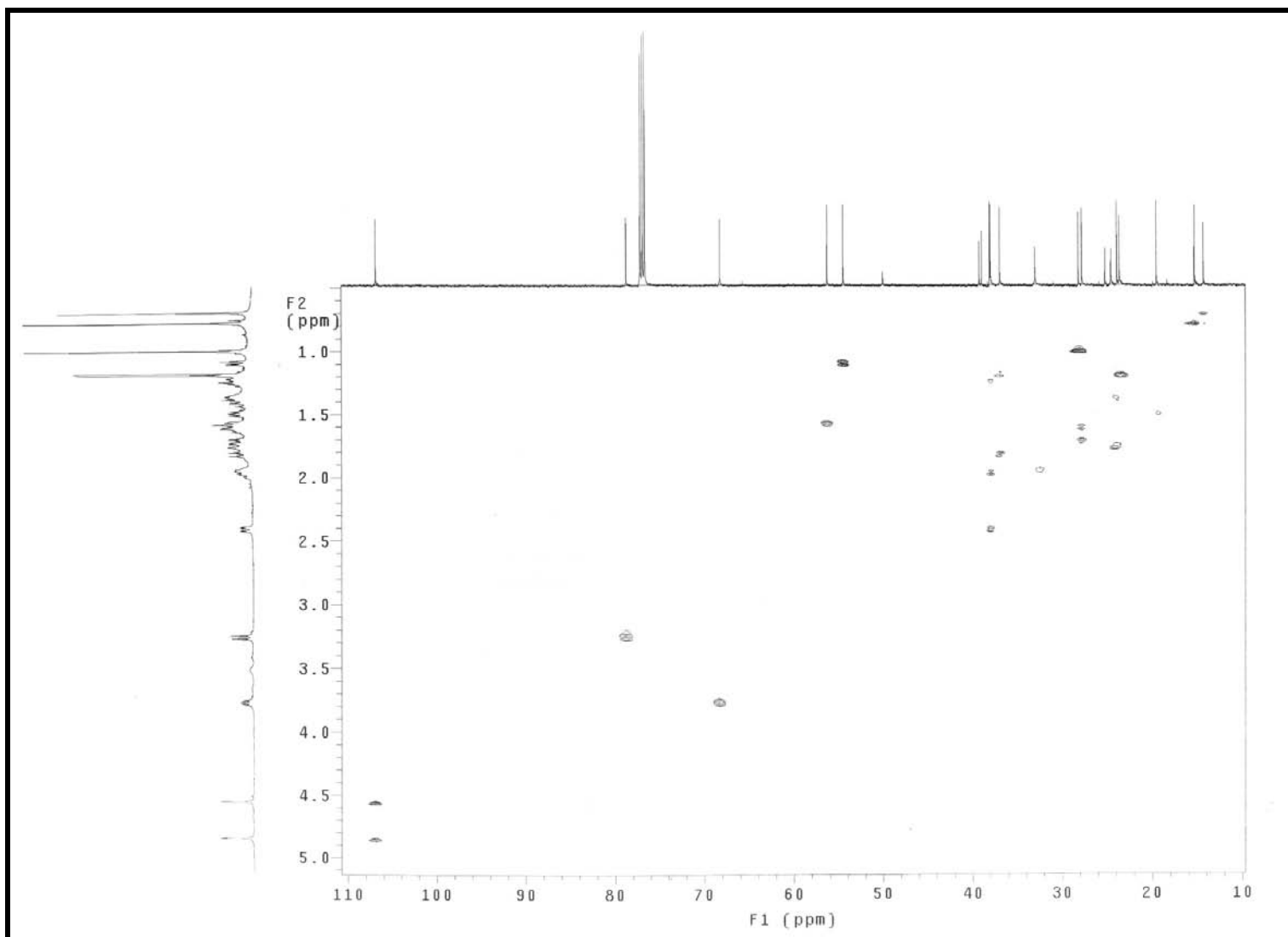
E 55: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do álcool dinordilabdano **88**



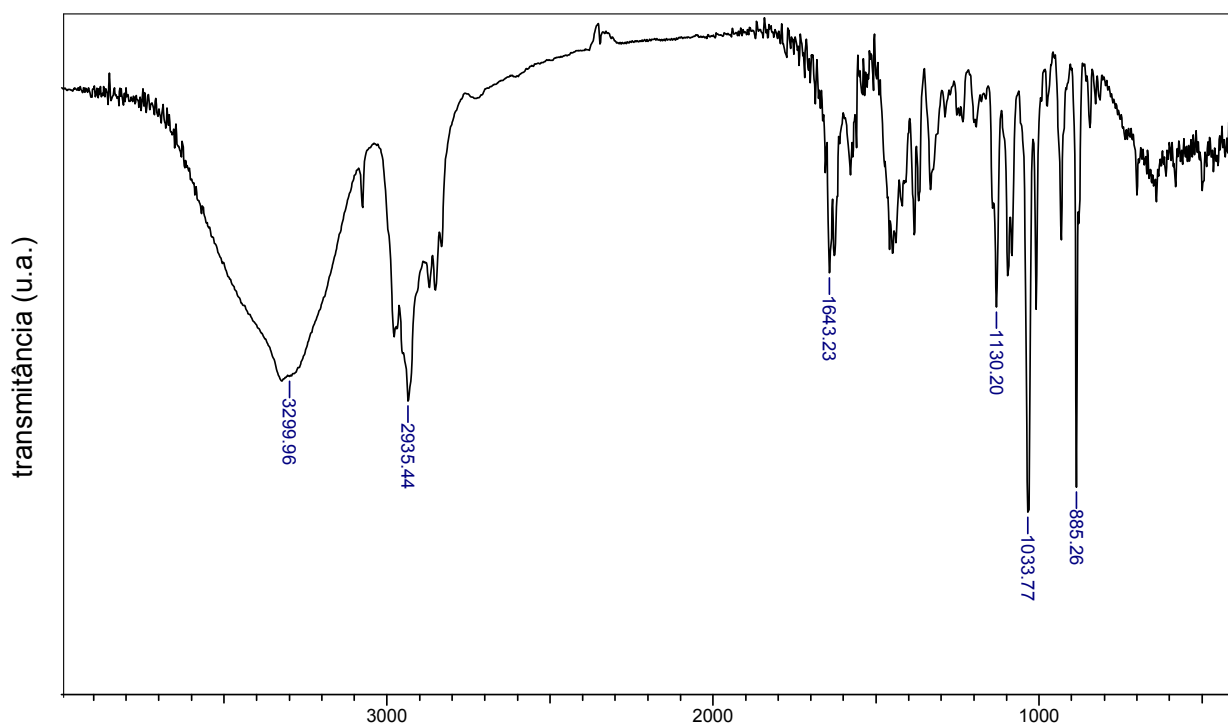
E 56: Espectro de RMN de ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) do álcool dinordilabdano **88**



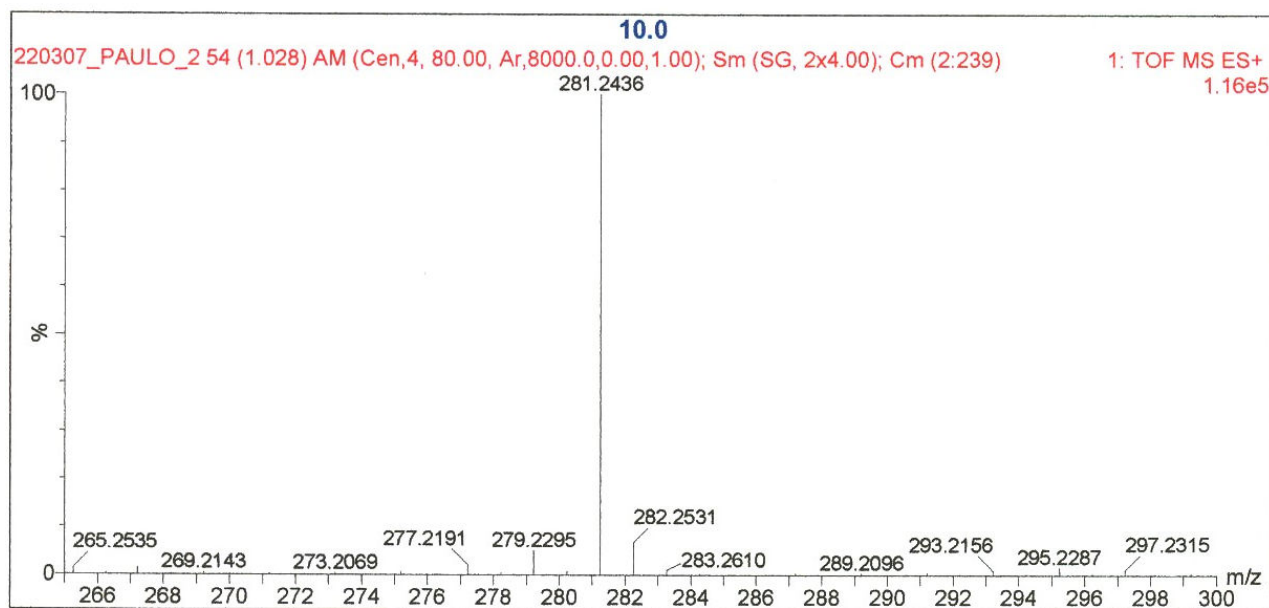
E 57: Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl_3) do álcool dinordilabdano **88**



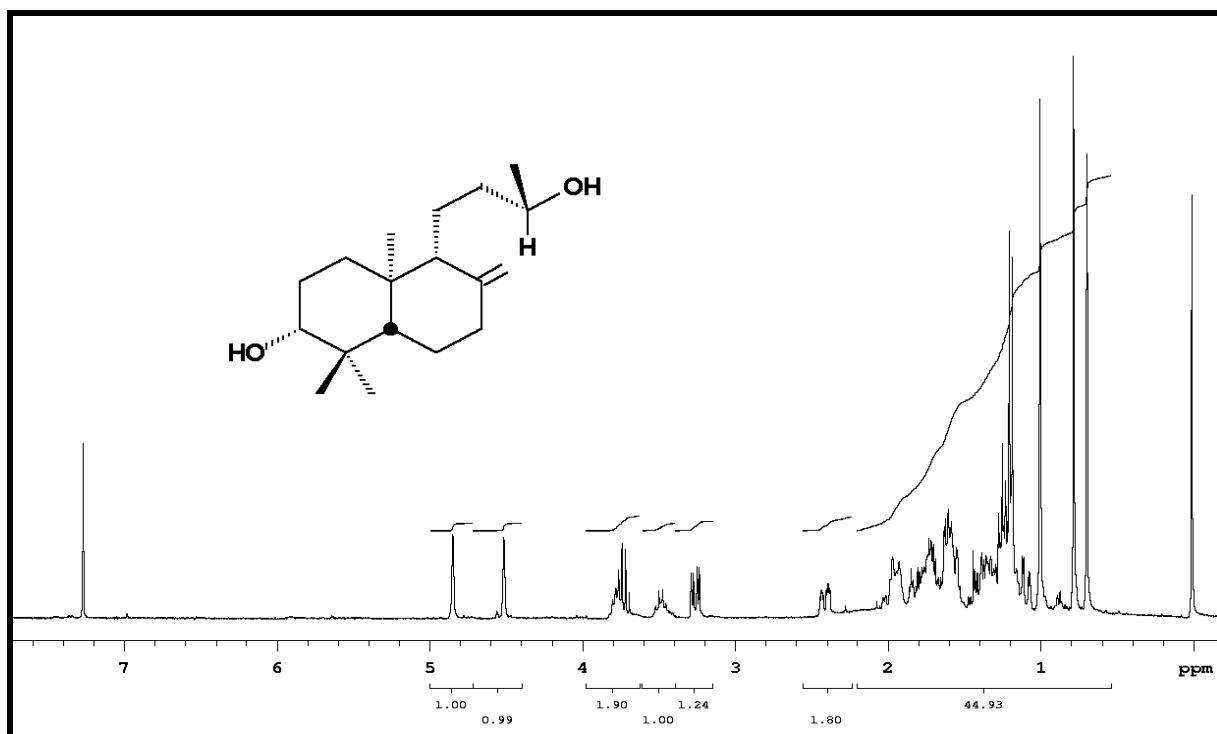
E 58: Mapa de contornos de RMN 2D (CDCl_3 , TMS) de correlações ^1H (500 MHz), ^{13}C (125,7 MHz) 1J HSQC dinordilabdano **88**



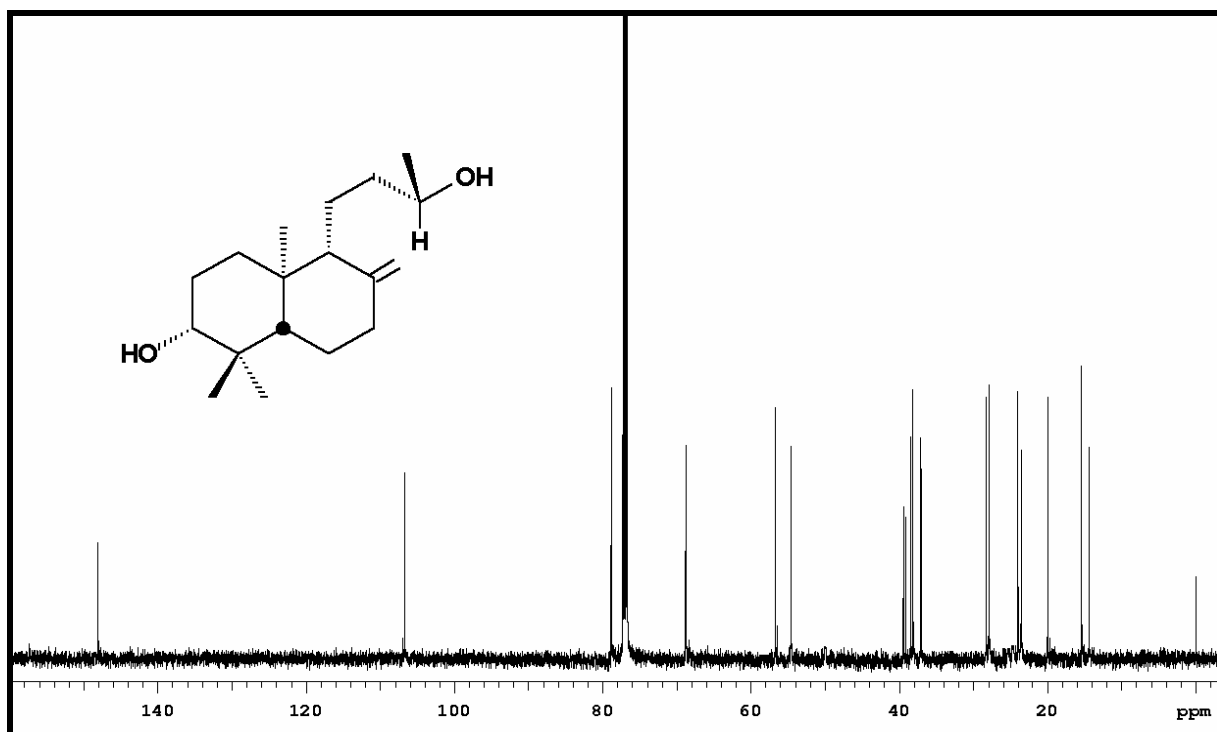
E 59: Espectro de IV do dinorlabdano **89**



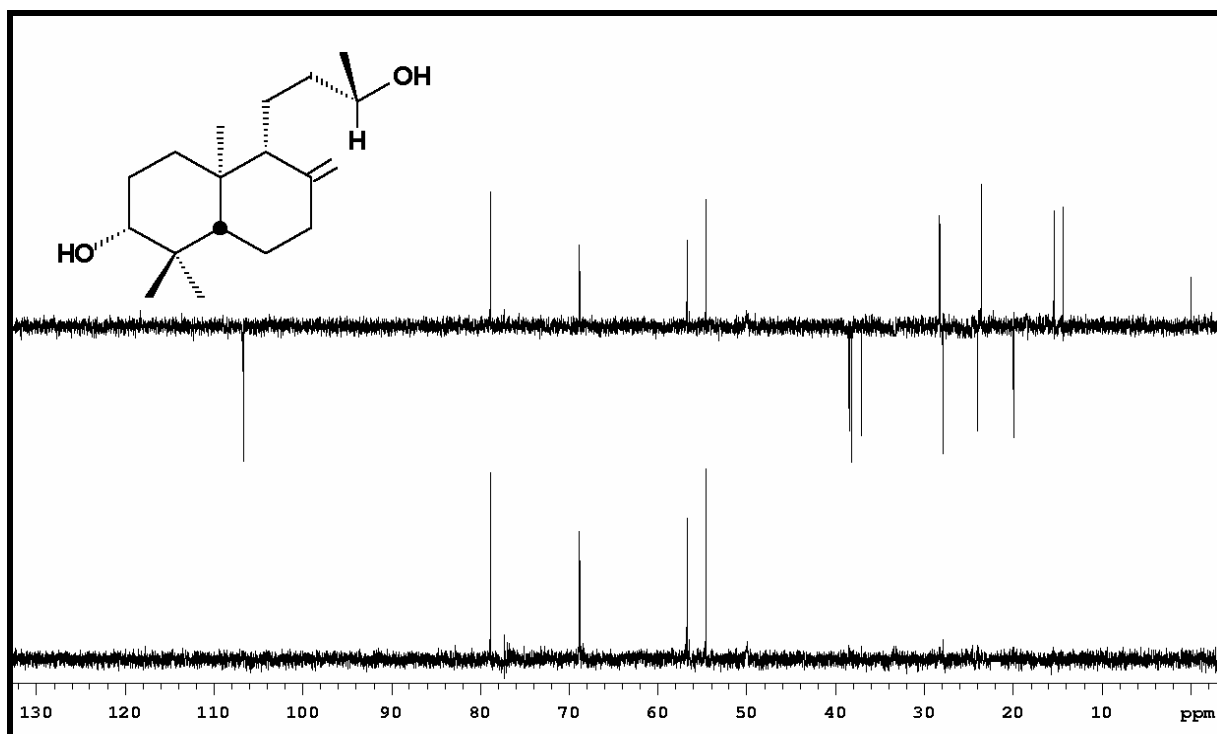
E 60: Espectro de massas de alta resolução do dinorlabdano **89**



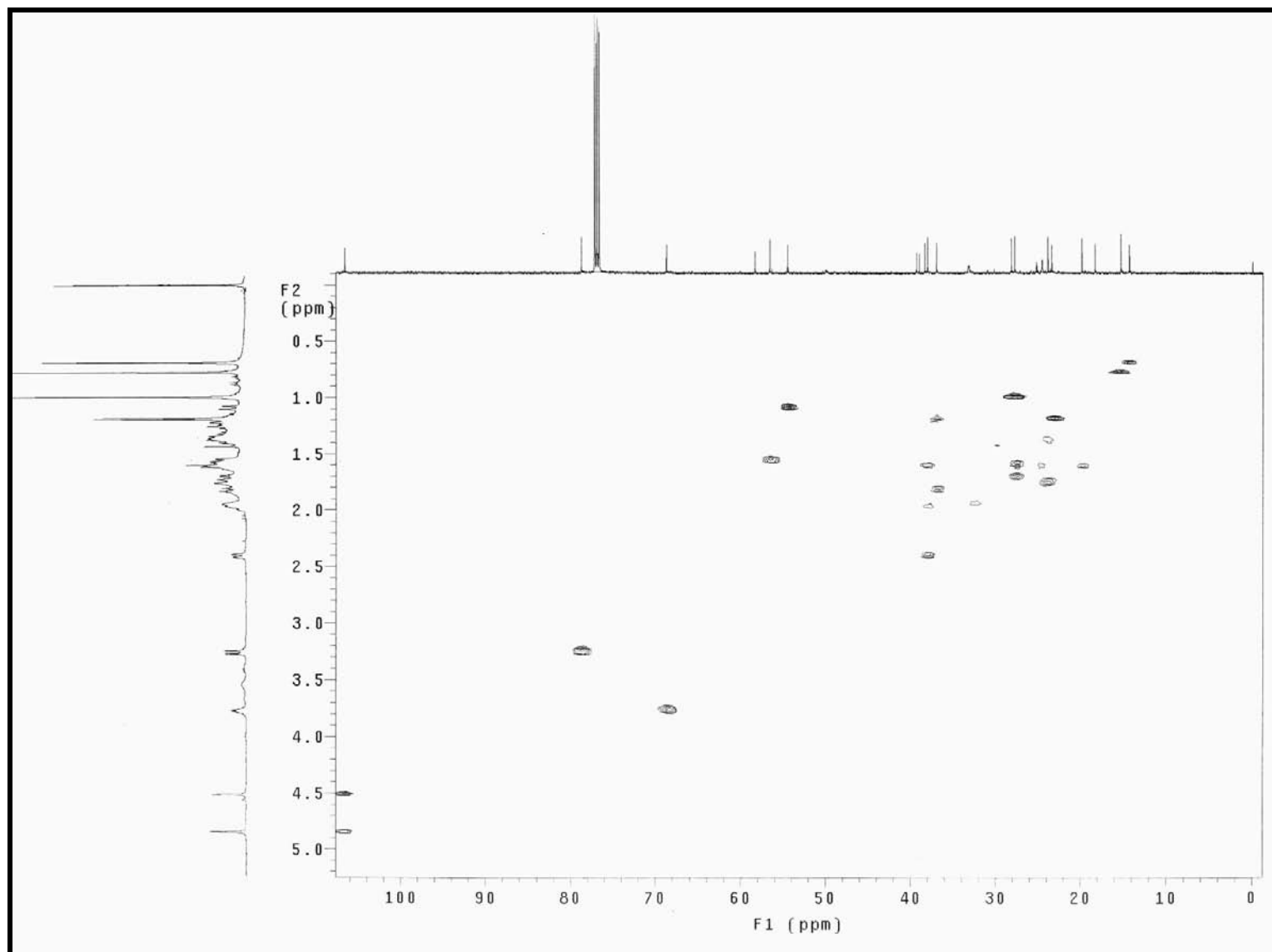
E 61: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do dinorlabdano **89**



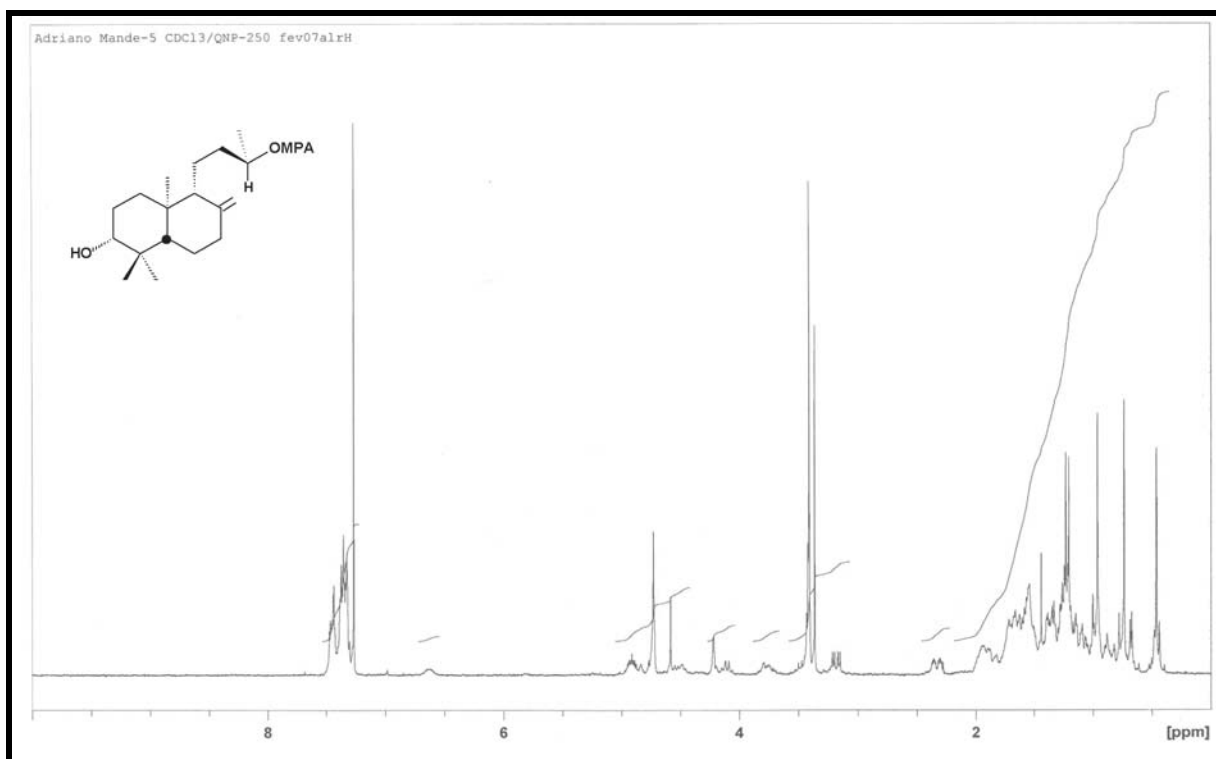
E 62: Espectro de RMN de ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) do nordilabdano **89**



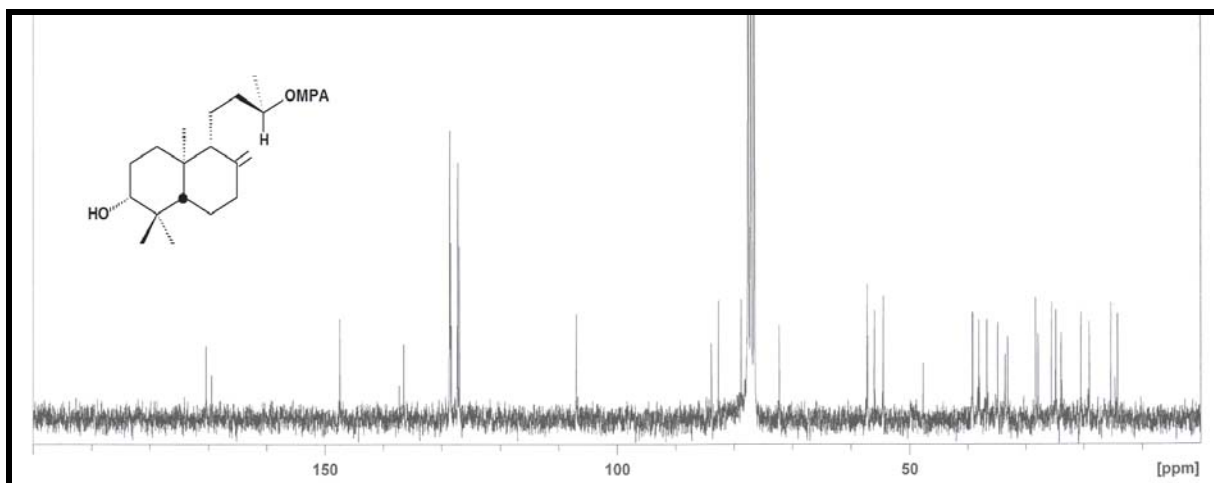
E 63: Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl_3) do dinordilabdano **89**



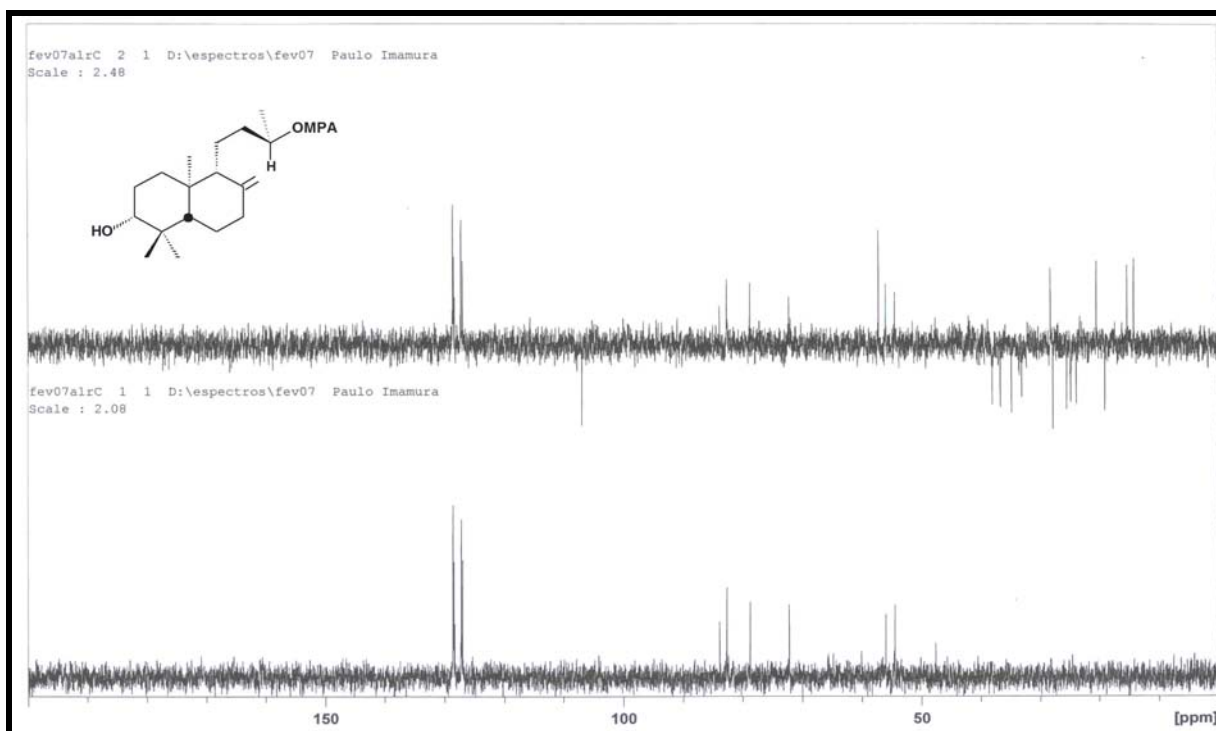
E 64: Mapa de contornos de RMN 2D (CDCl_3 , TMS) de correlações ^1H (500 MHz), ^{13}C (125,7 MHz) 1J HSQC do dinordilabdano **89**



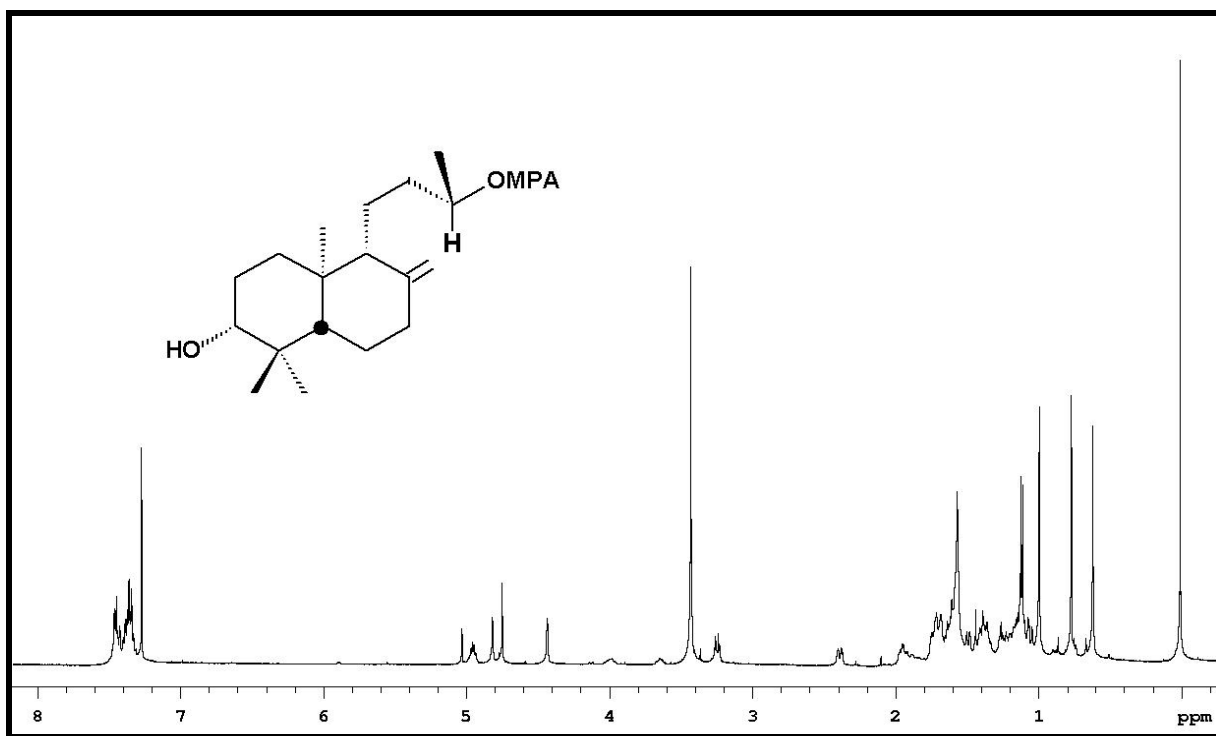
E 65: Espectro de RMN de ¹H (250 MHz, CDCl₃) do mandelato **88a**



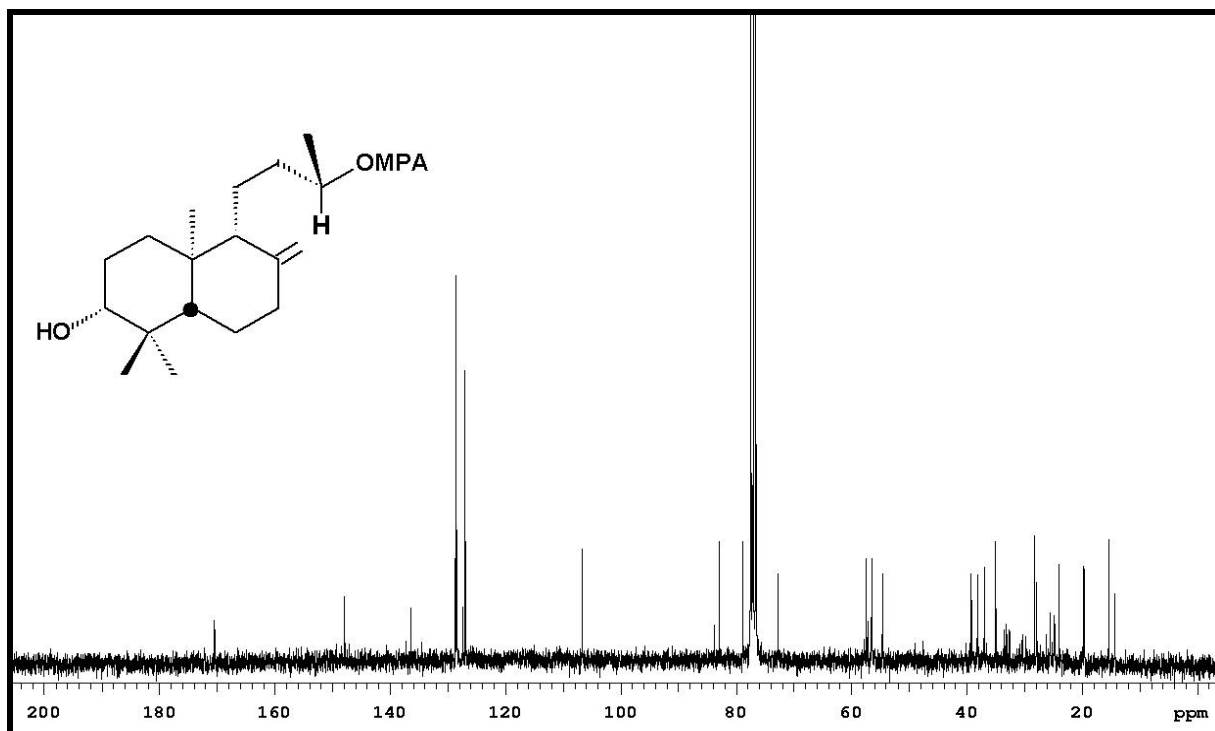
E 66: Espectro de RMN de ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) do mandelato **88a**



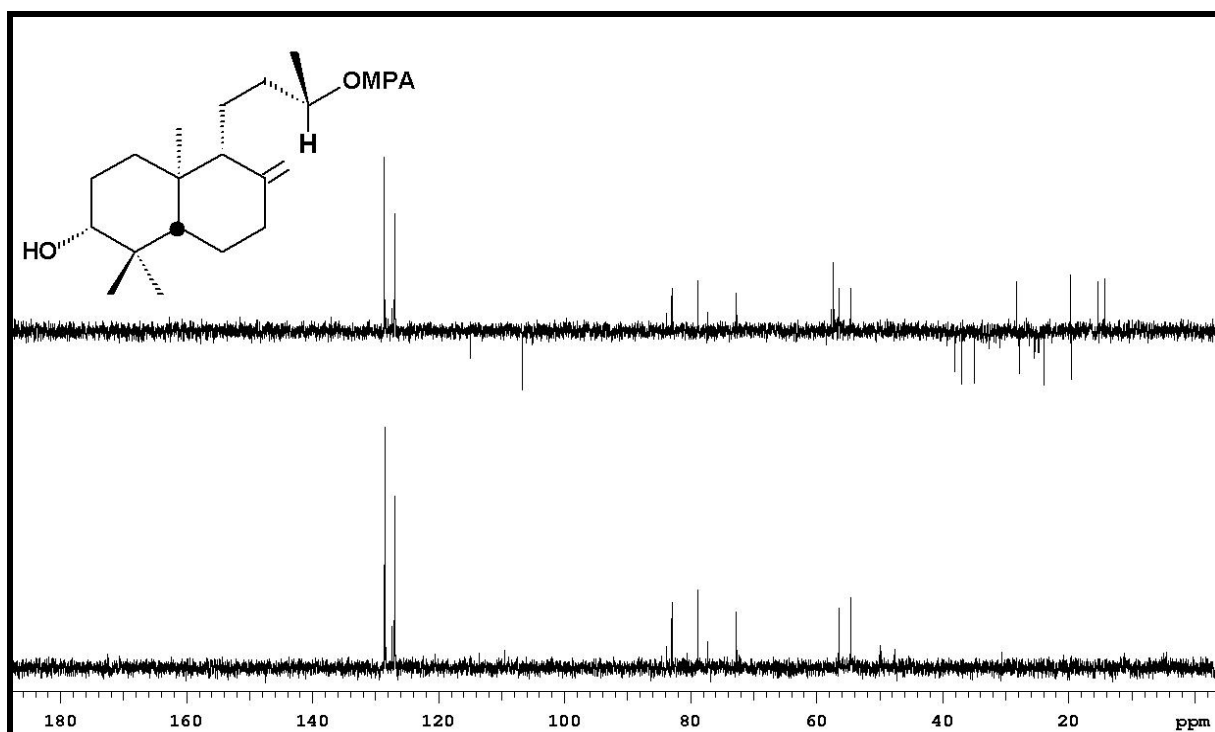
E 67: Espectro de DEPT 90 e 135 (62,5 MHz, CDCl₃) do madelato **88a**



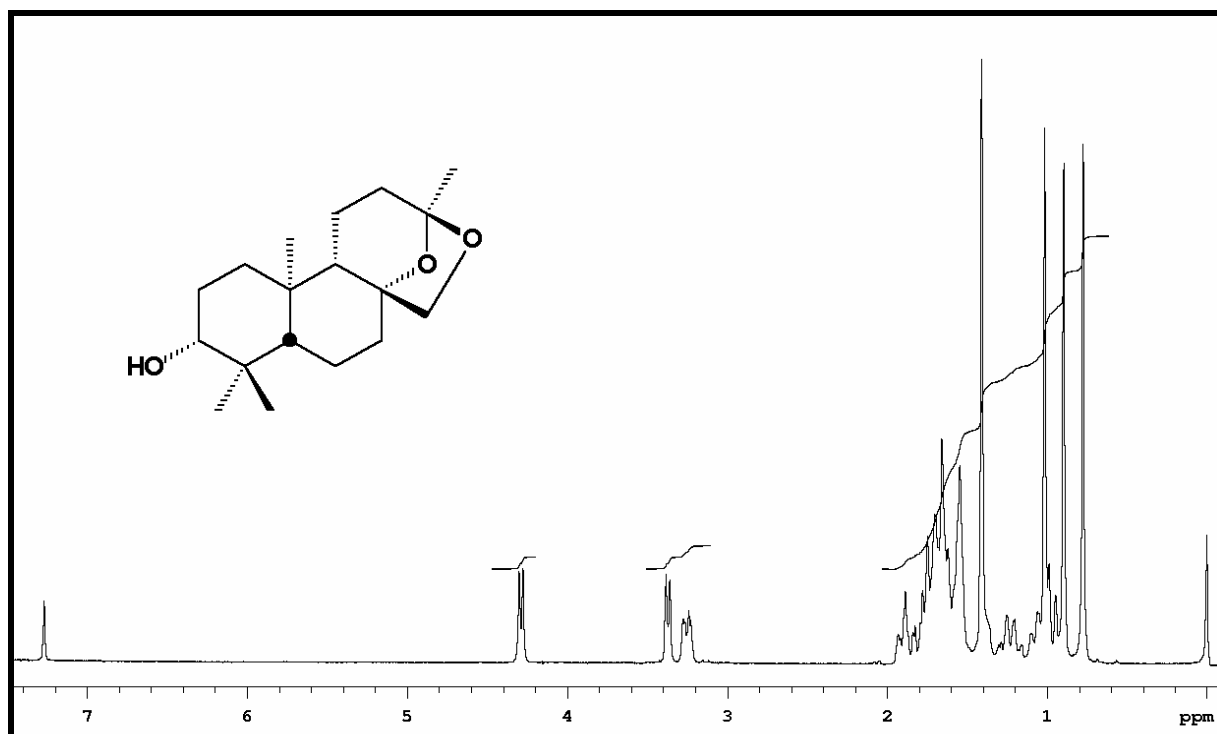
E 68: Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do mandelato **89a**



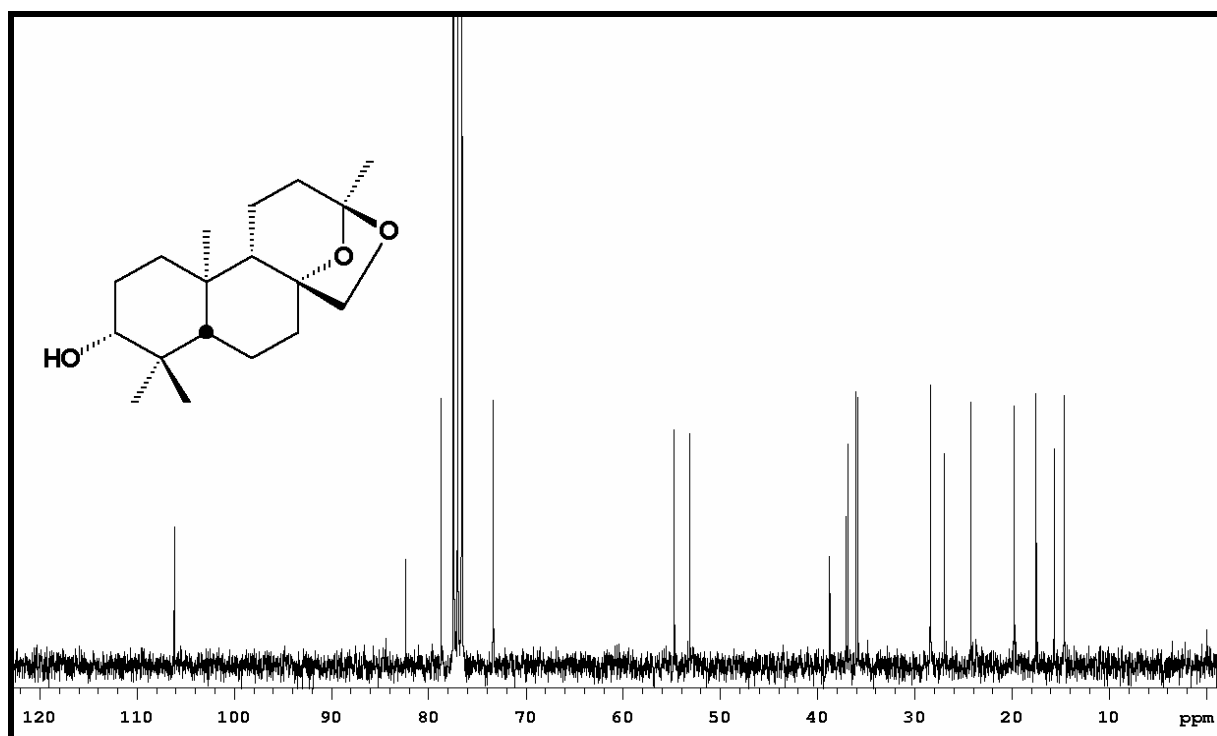
E 69: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do mandelato **89a**



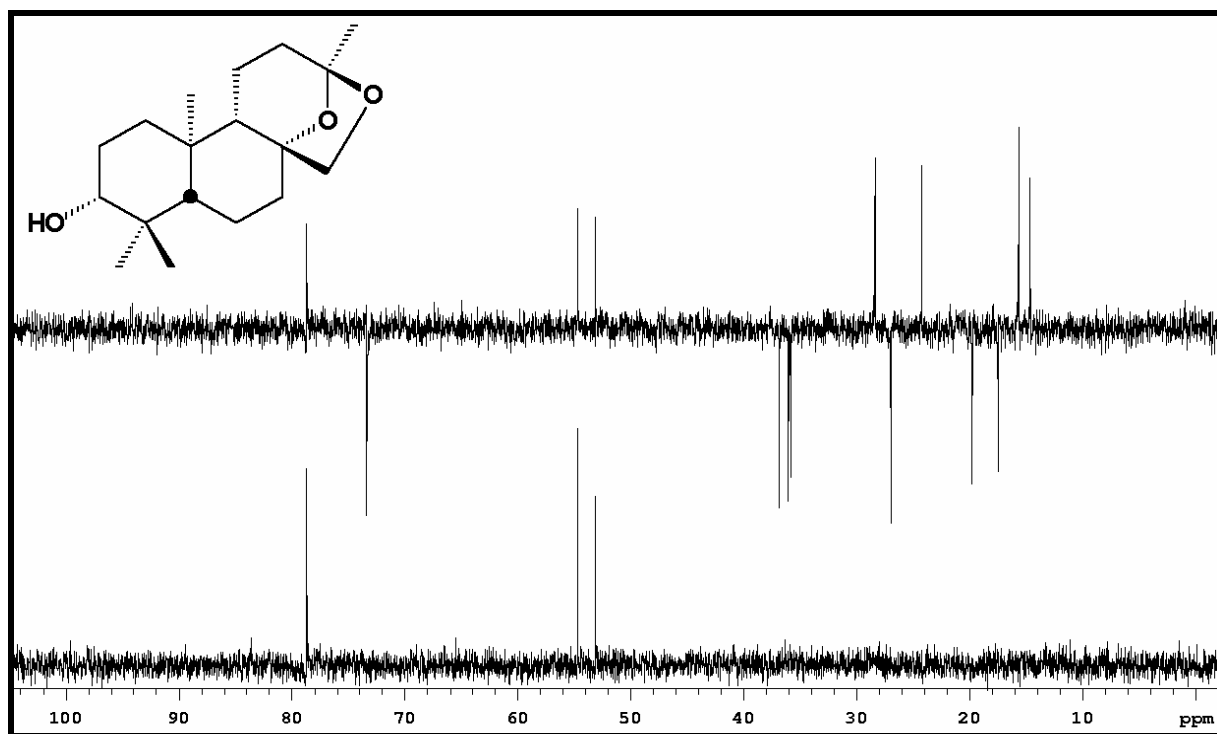
E 70: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do mandelato **89a**



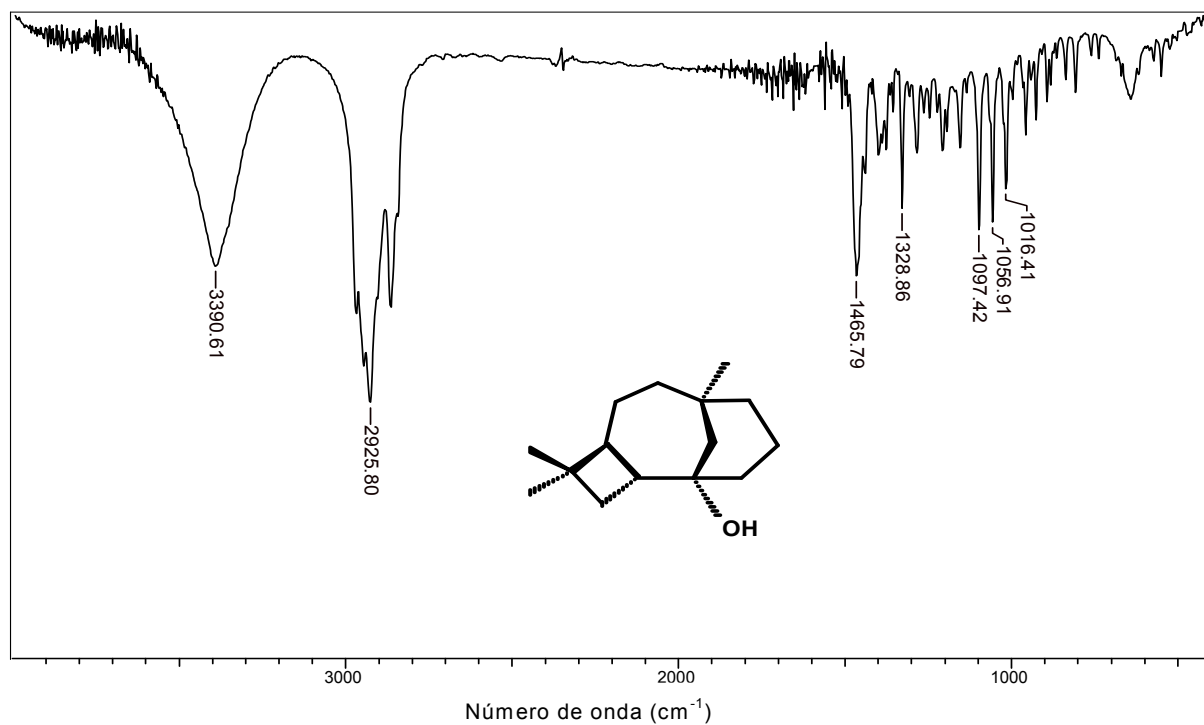
E 71: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **85**



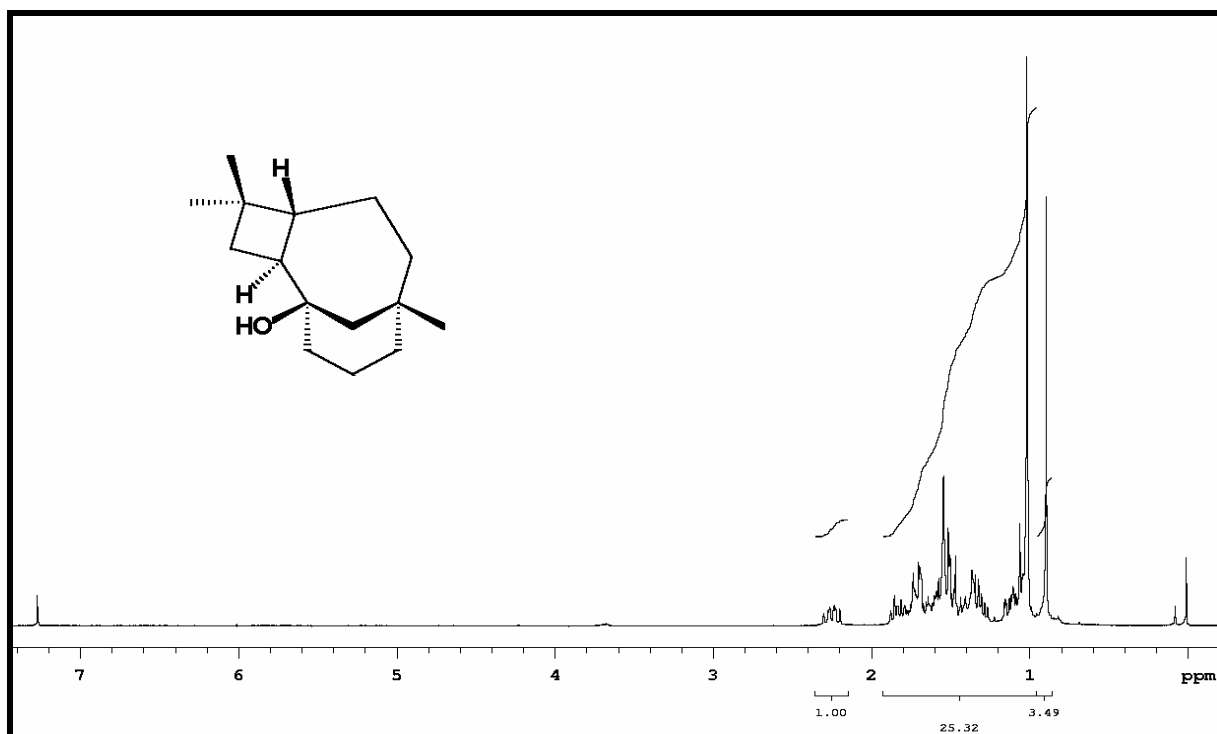
E 72: RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **85**



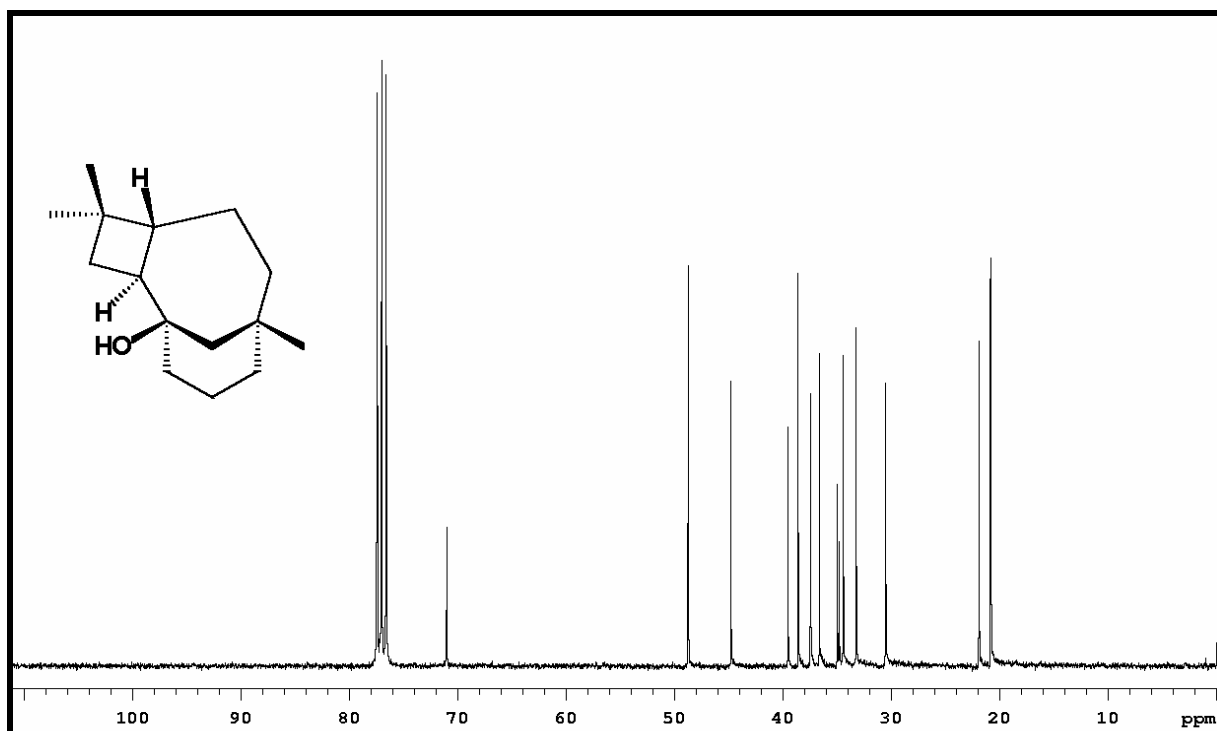
E 73: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do composto **85**



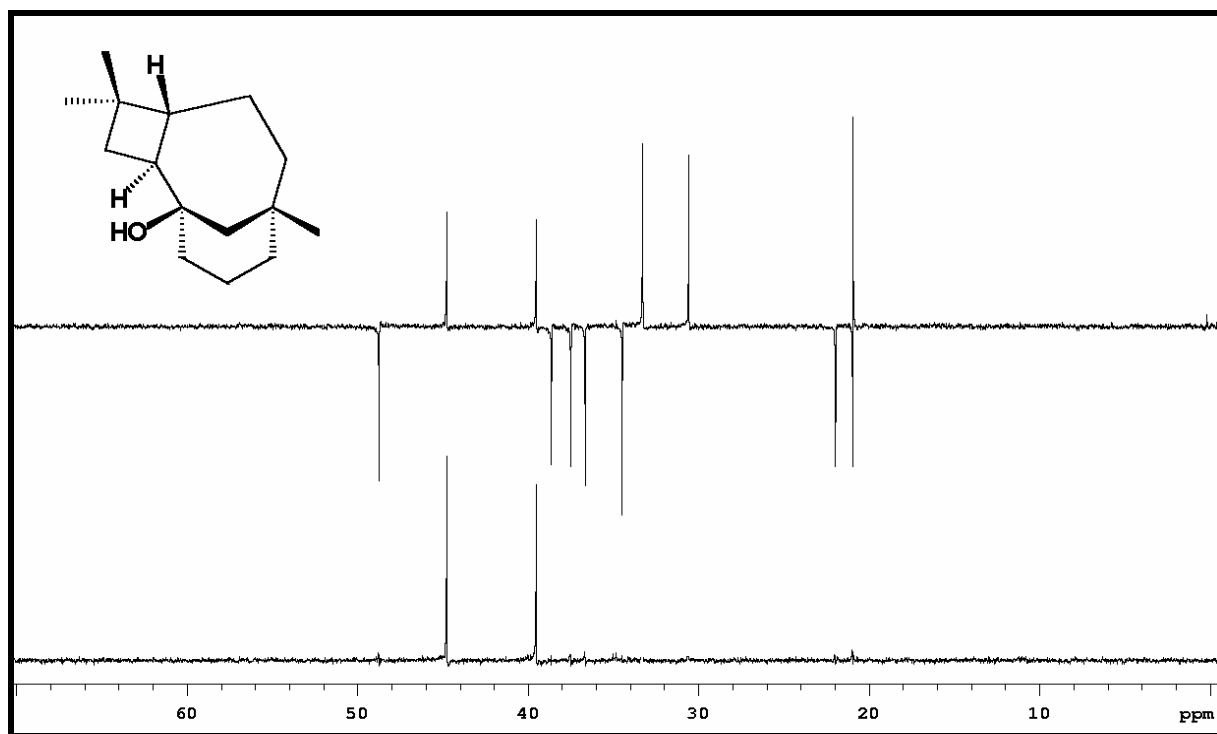
E 74: Espectro de IV do β-cariofilenol (**85**)



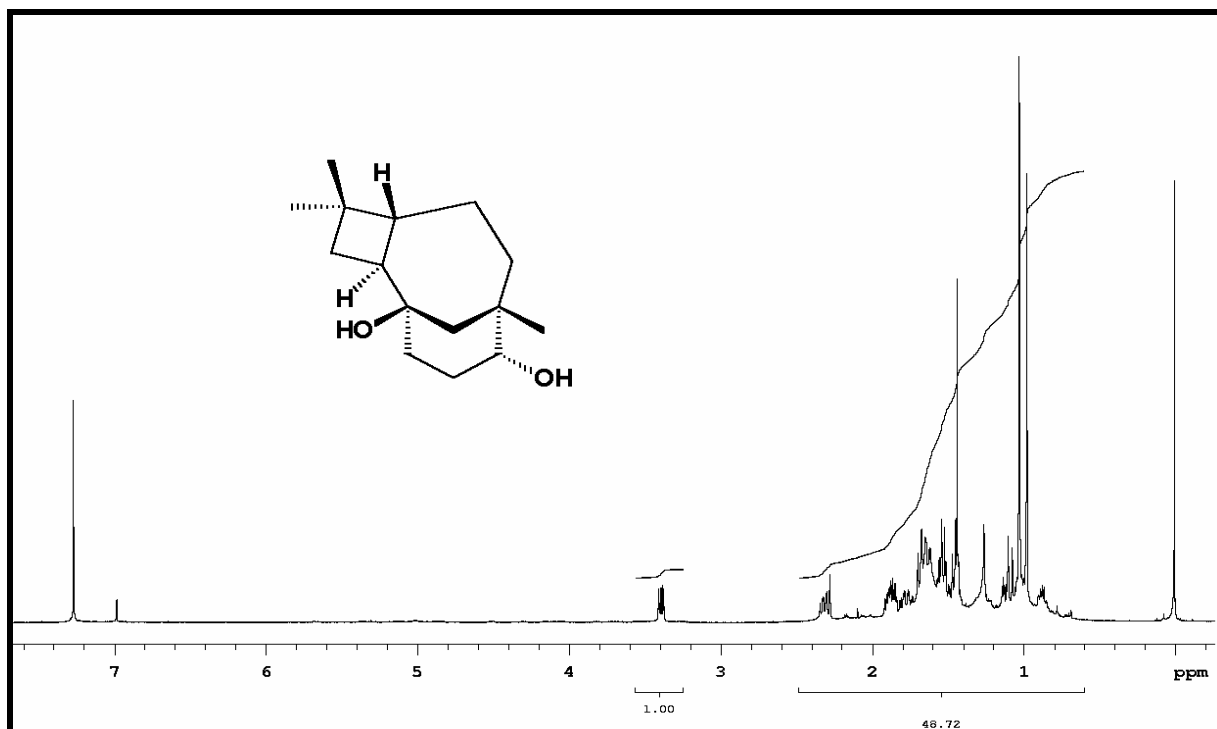
E 75: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do β -cariofilenol (**85**)



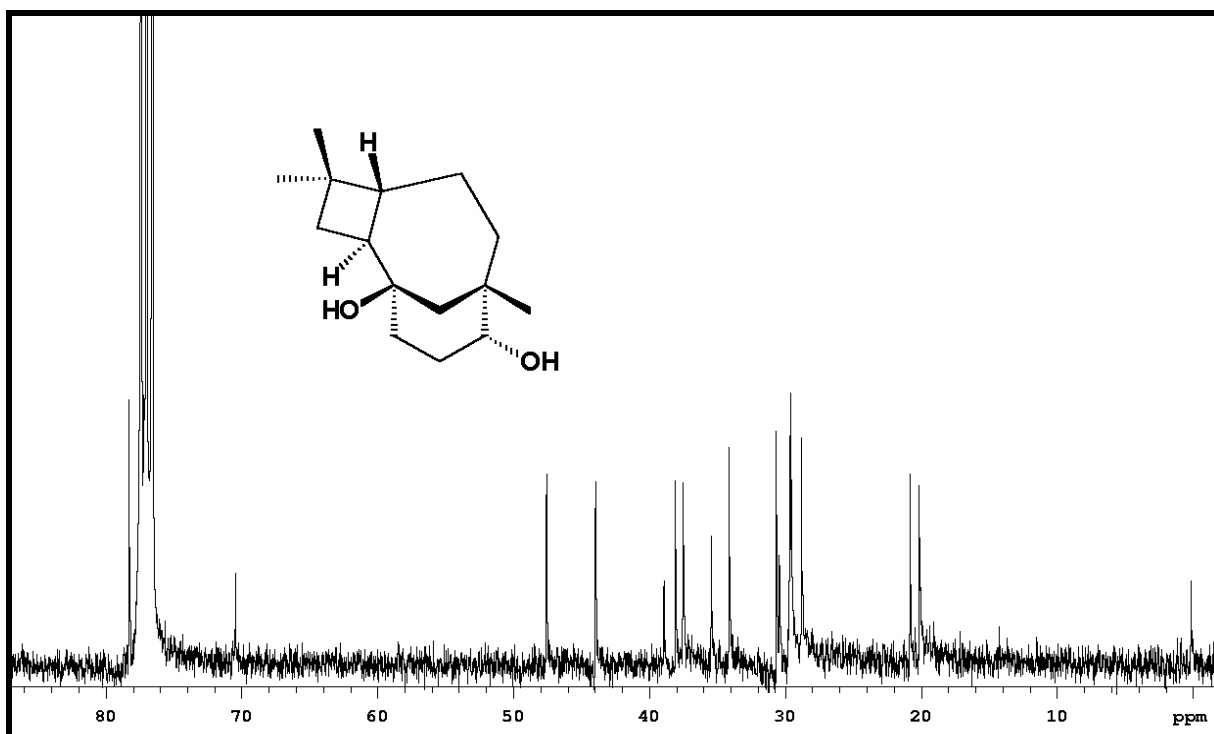
E 76: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do β -cariofilenol (**85**)



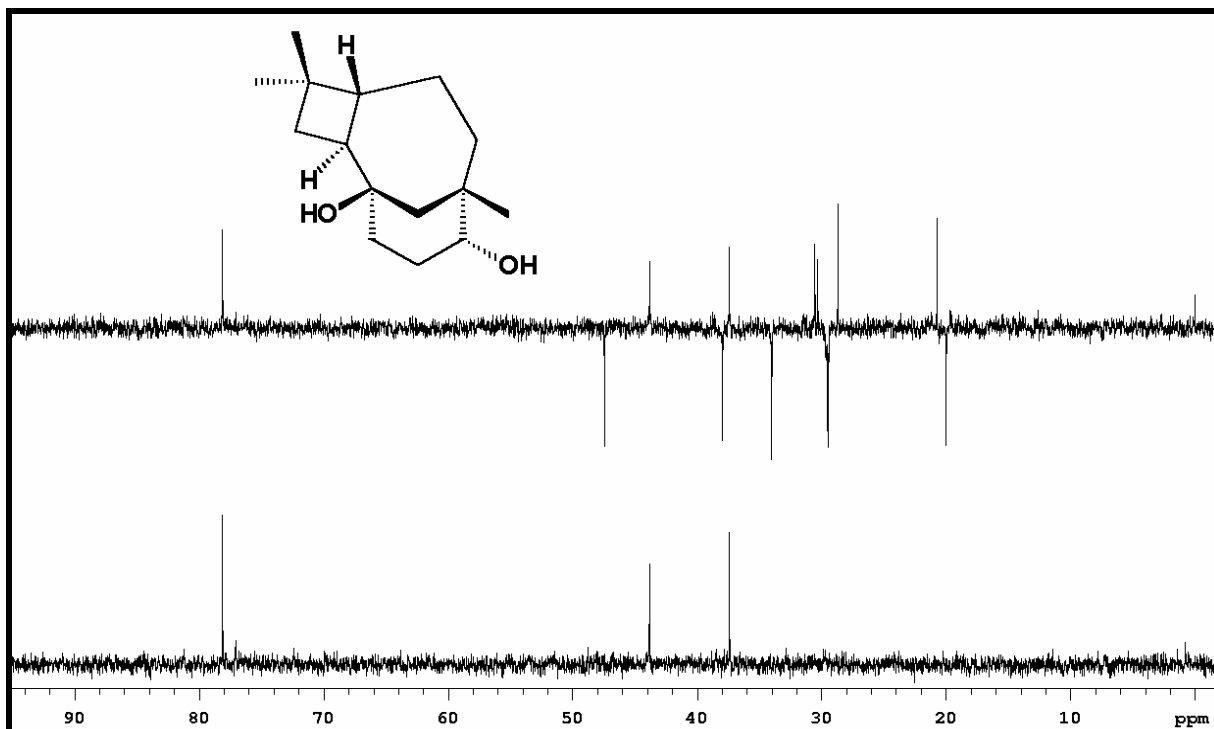
E 77: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl₃) do β -cariofilenol (**85**)



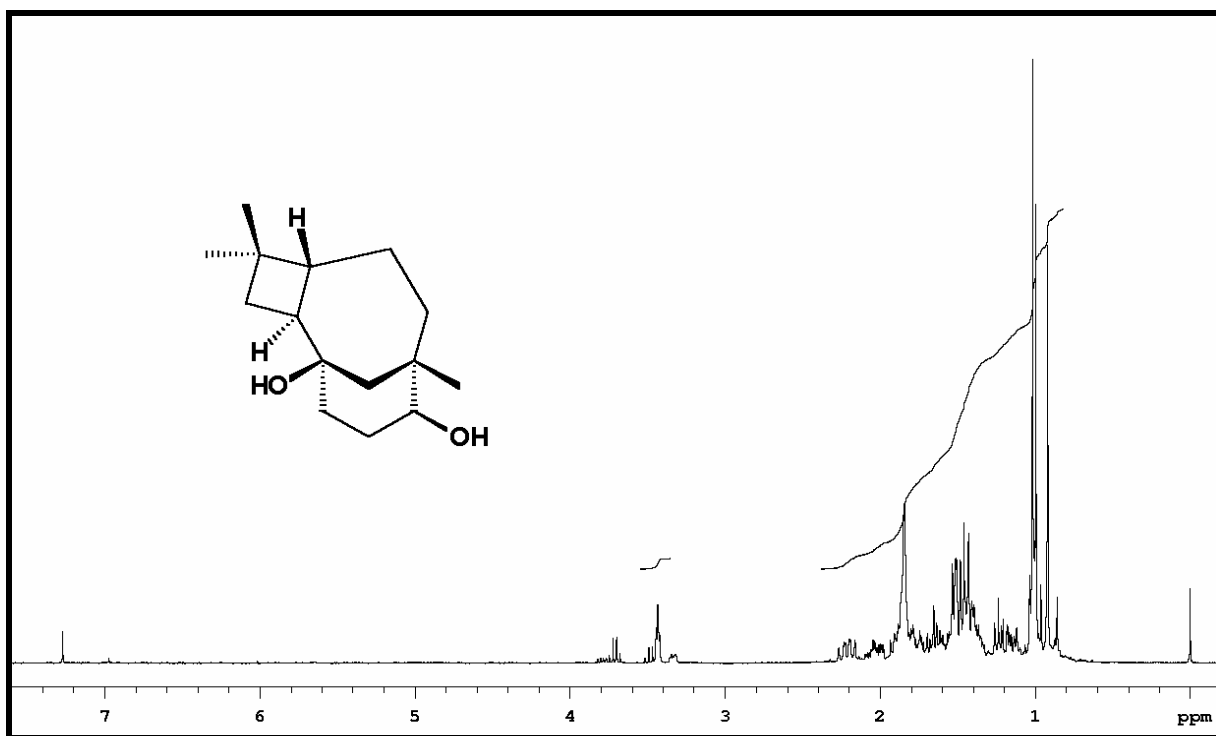
E 78: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do cariofilenodiol **78**



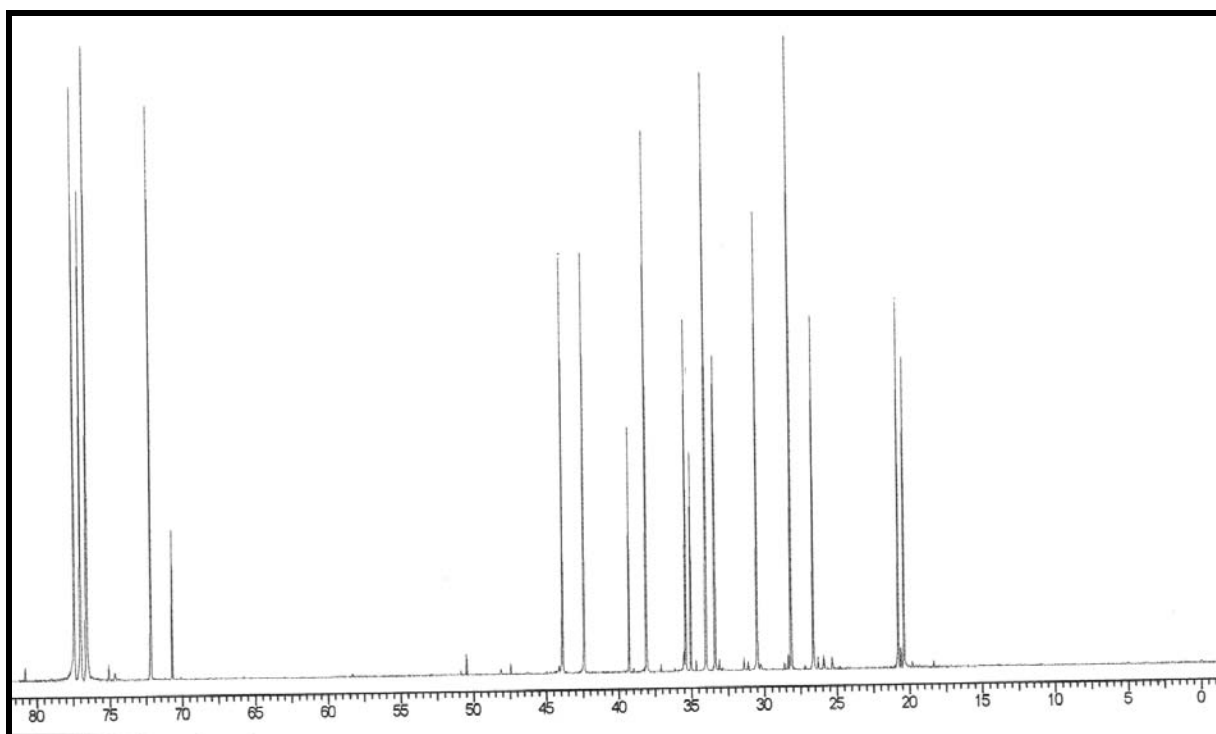
E 79: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do cariofilenodiol **78**



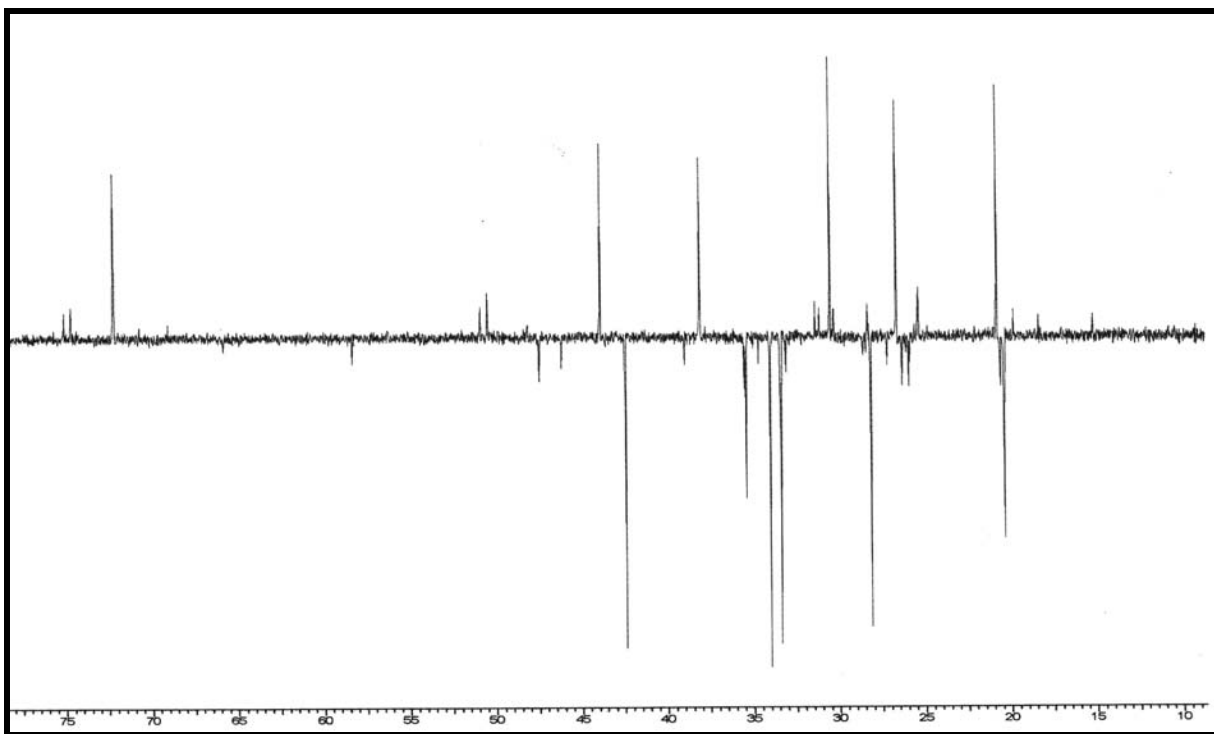
E 80: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do cariofilenodiol **78**



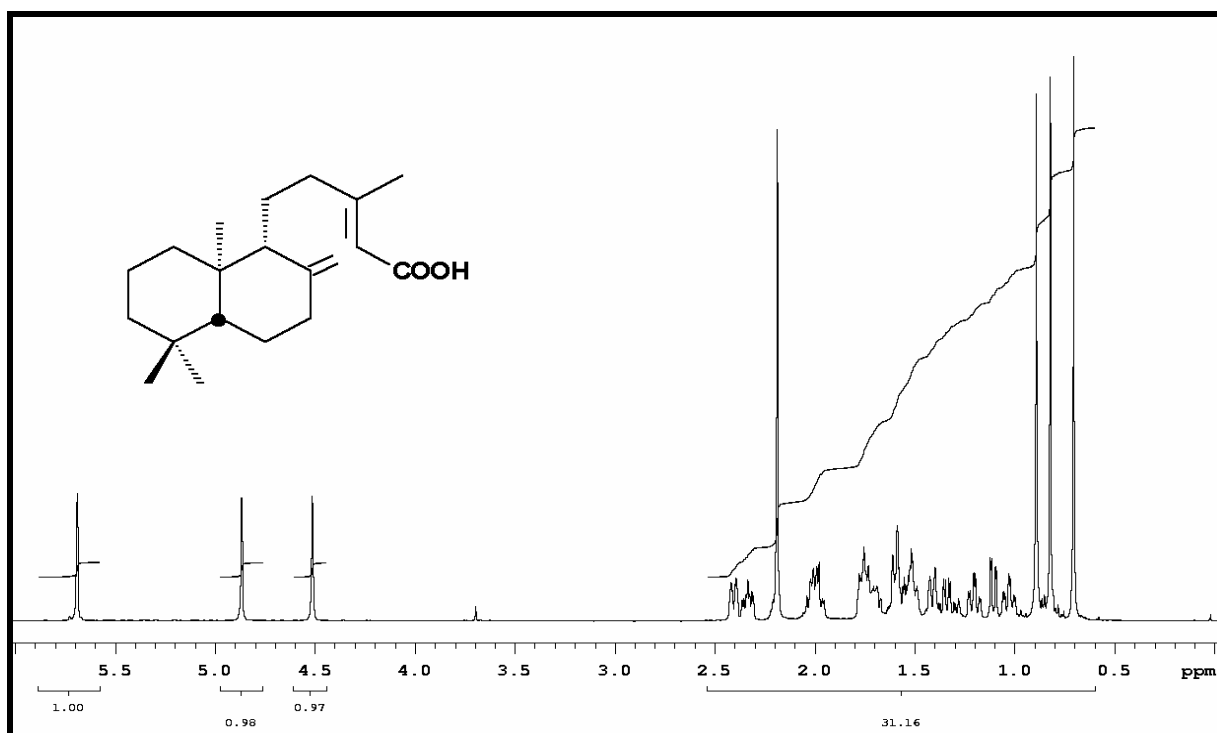
E 81: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cariofilenodiol **79**



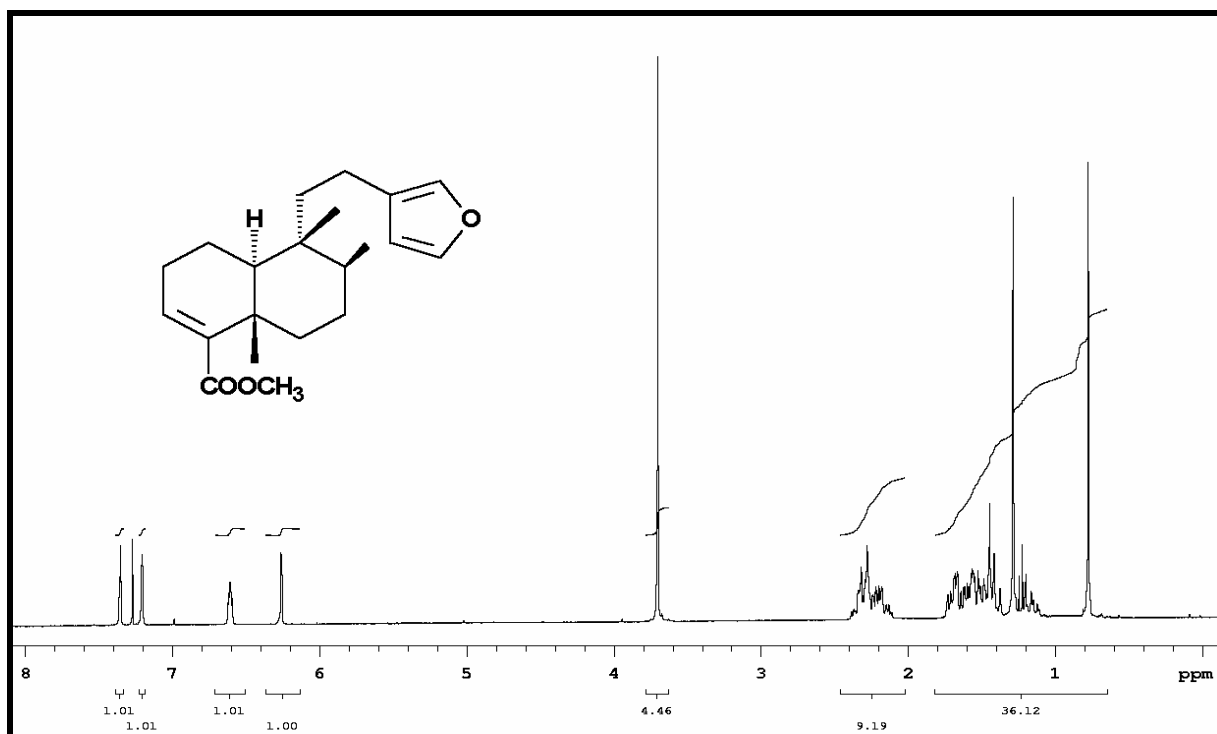
E 82: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do cariofilenodiol **79**



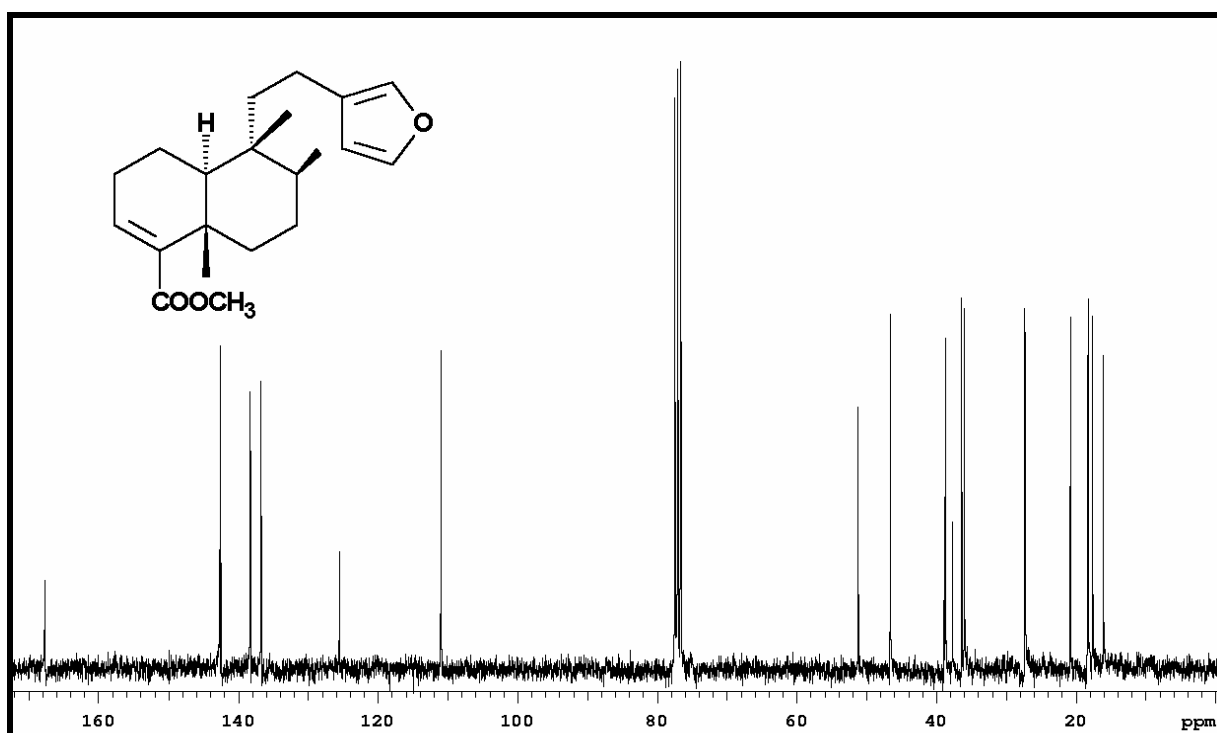
E 83: Espectro de DEPT 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do cariofilenodiol **79**



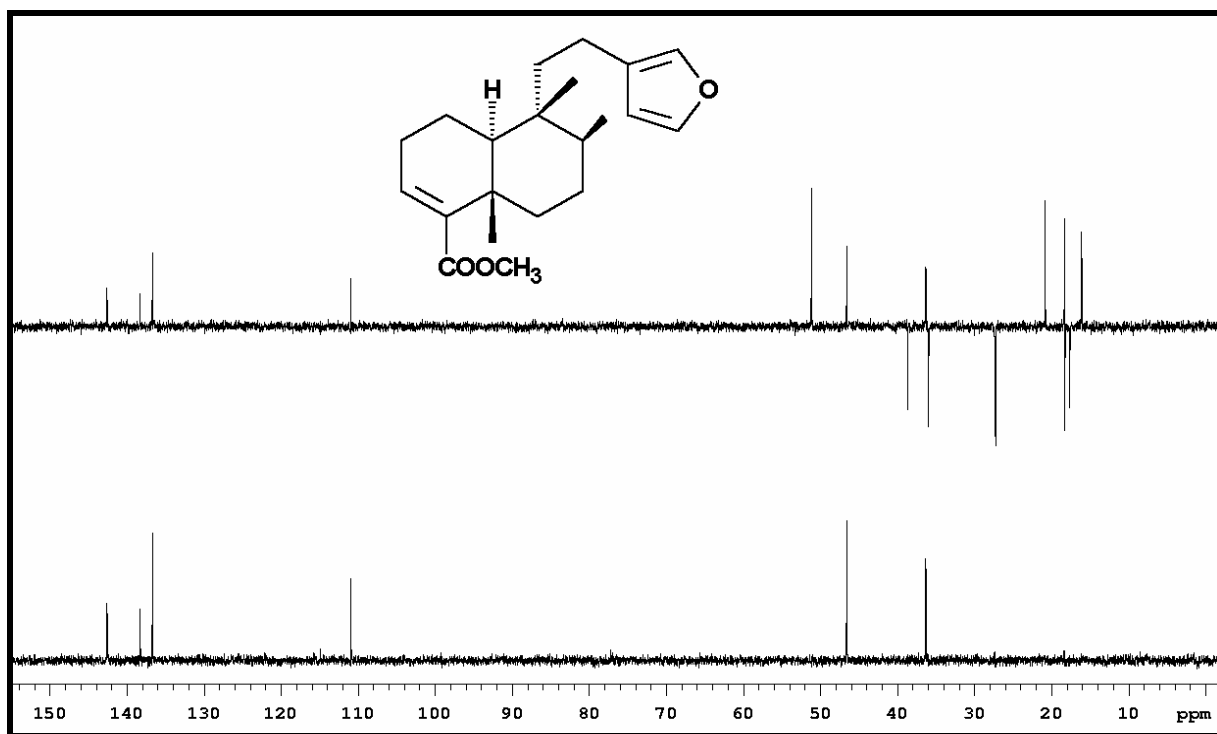
E 84: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do ácido copálico (**41**)



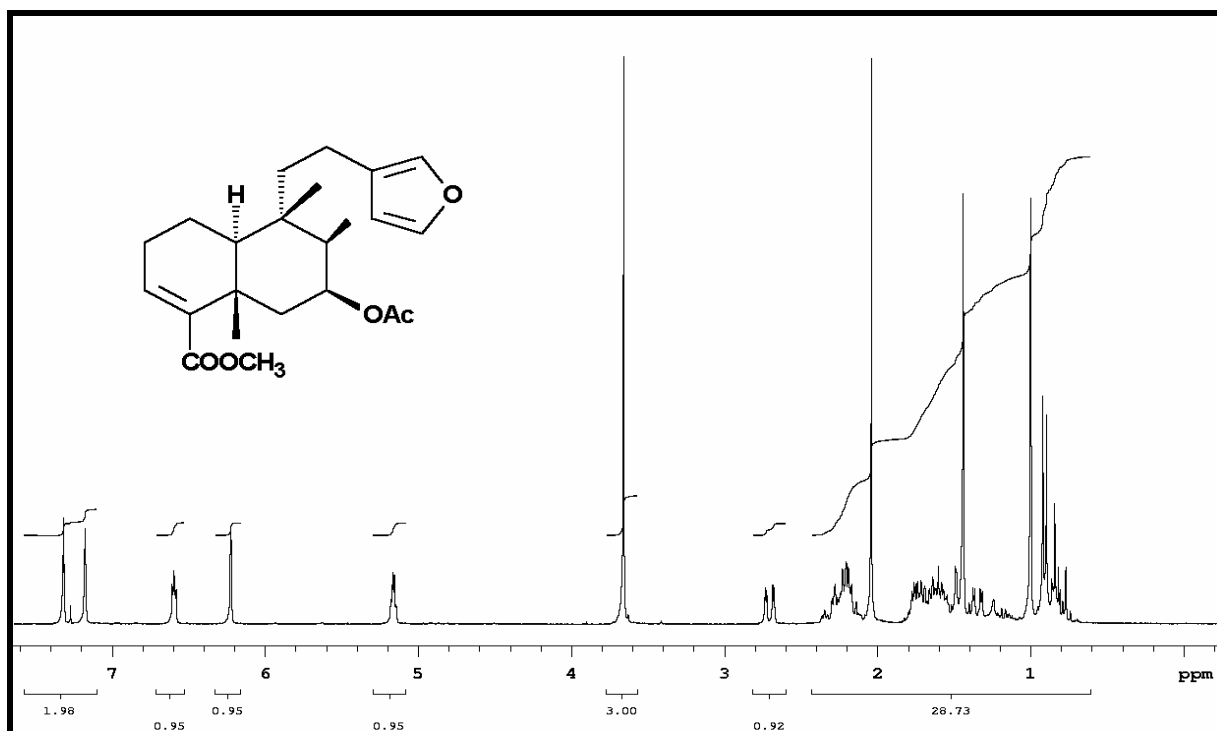
E 87: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do hardwickato de metila (**33a**)



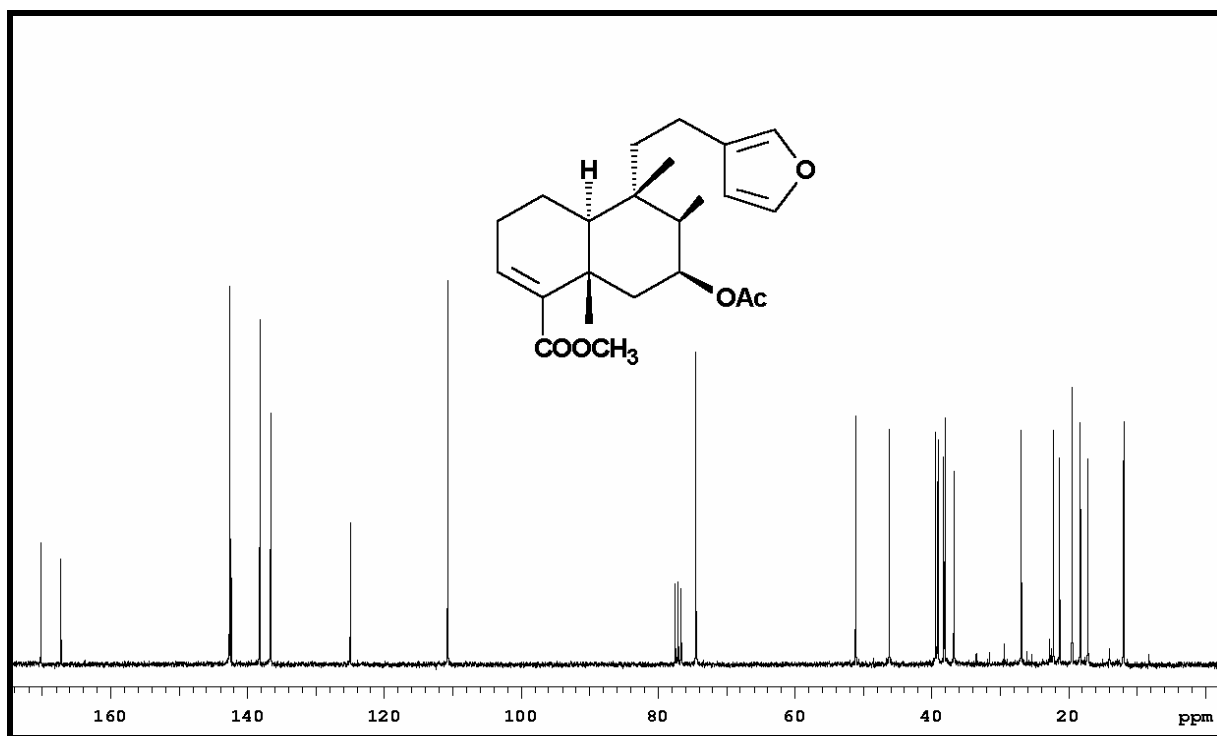
E 88: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do hardwickato de metila (**33a**)



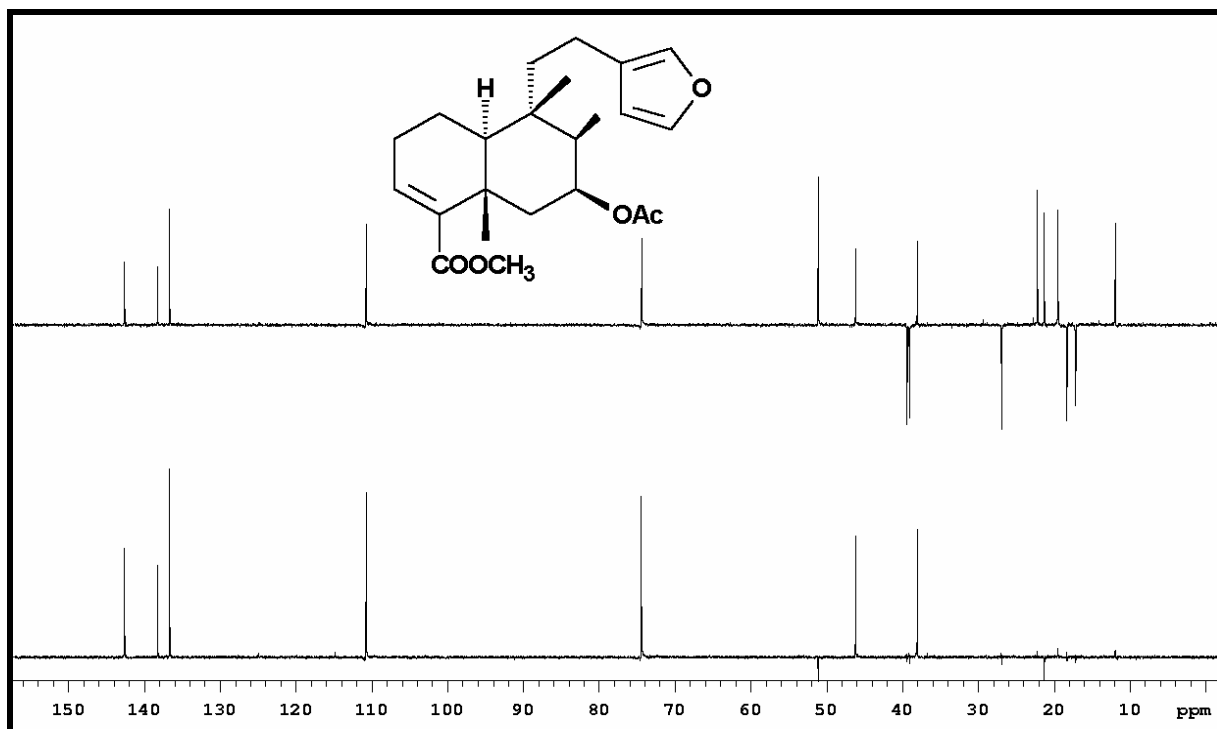
E 89: Espectro de DEPT 90 e 135 (125 MHz, CDCl_3) do hardwickiickato de metila (**33a**)



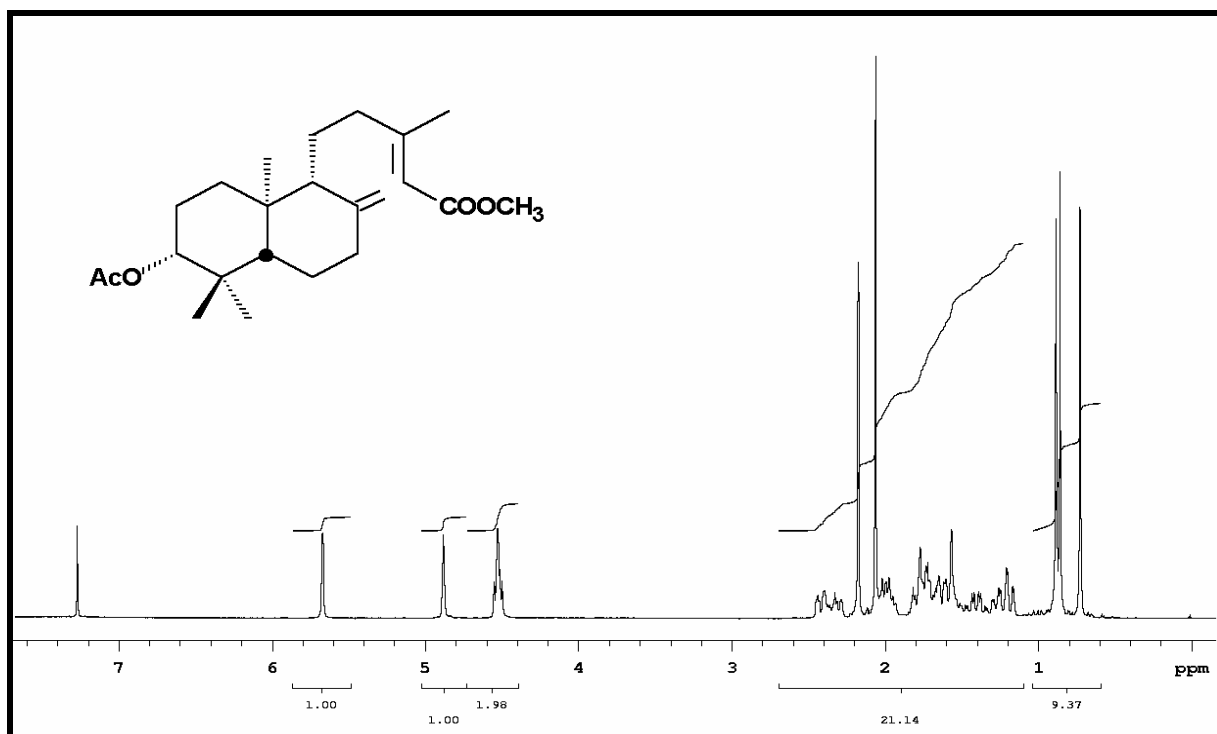
E 90: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 7-acetoxi-hardwickiickato de metila (**39a**)



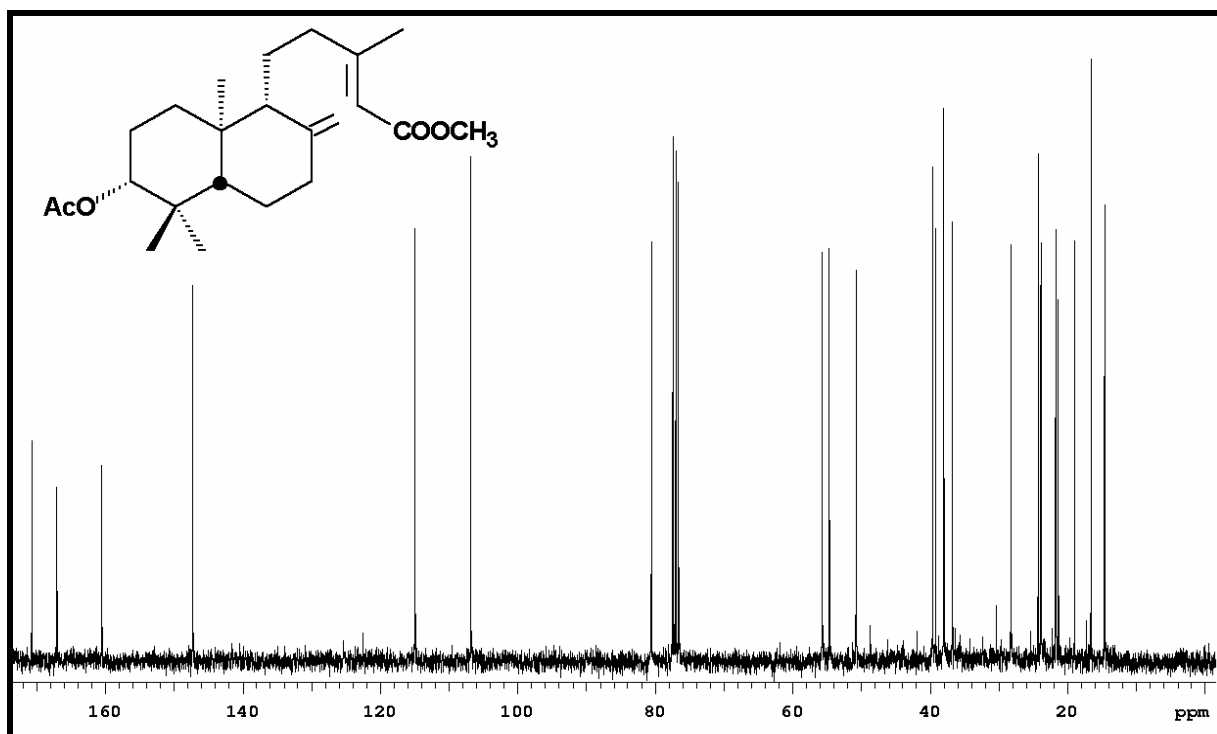
E 91: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do 7-acetoxi hardwickato de metila (**39a**)



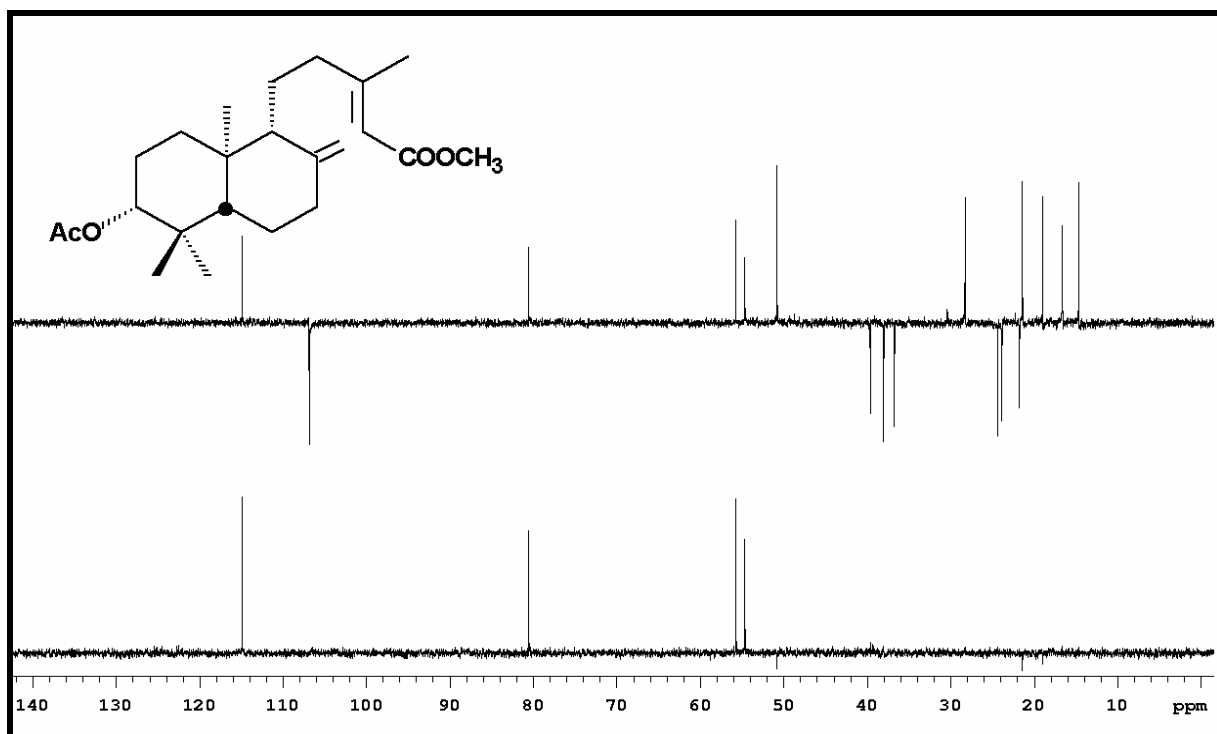
E 92: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do 7-acetoxi hardwickato de metila (**39a**)



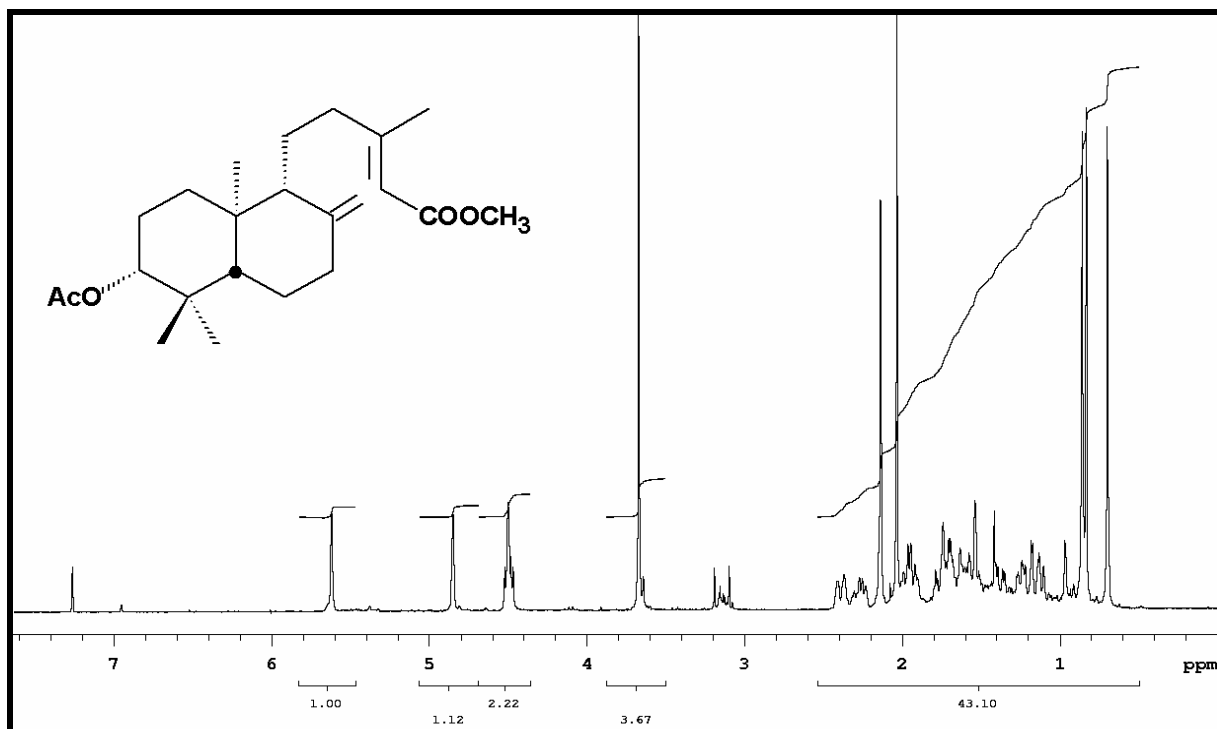
E 93: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 3-acetoxi copalato de metila (**43**)



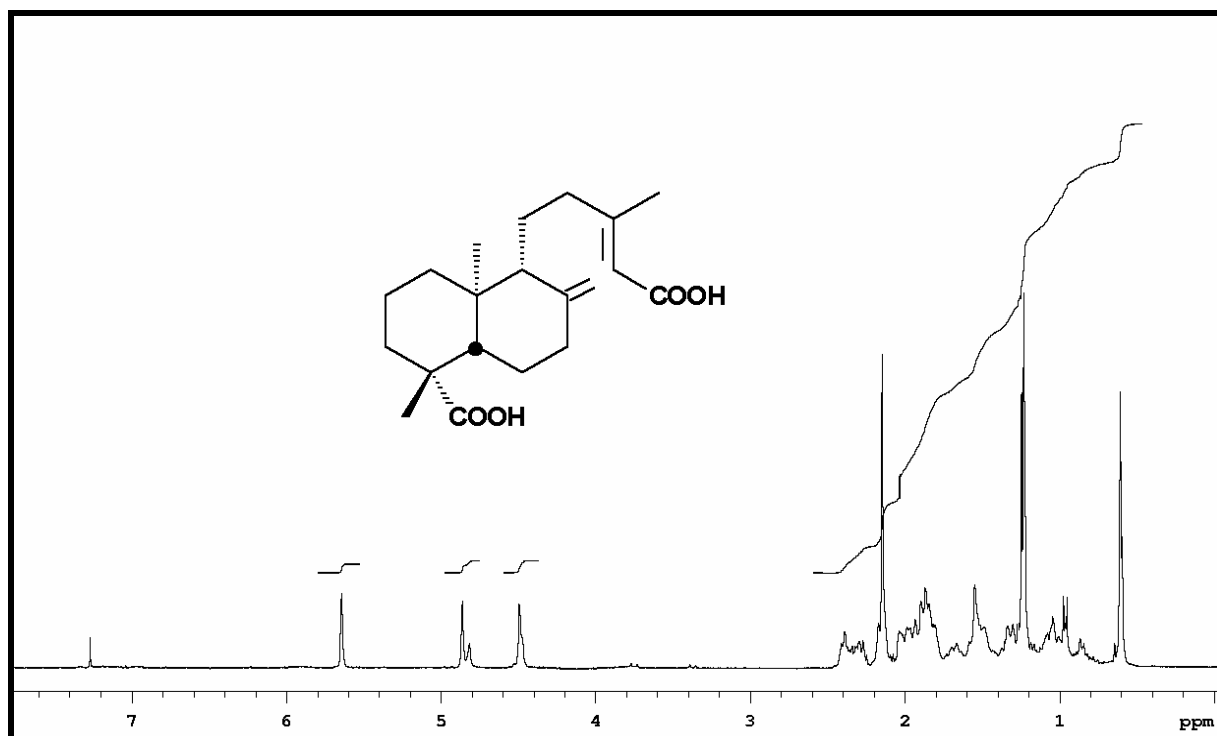
E 94: Espectro de RMN de ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) do 3-acetoxi copalato de metila (**43**)



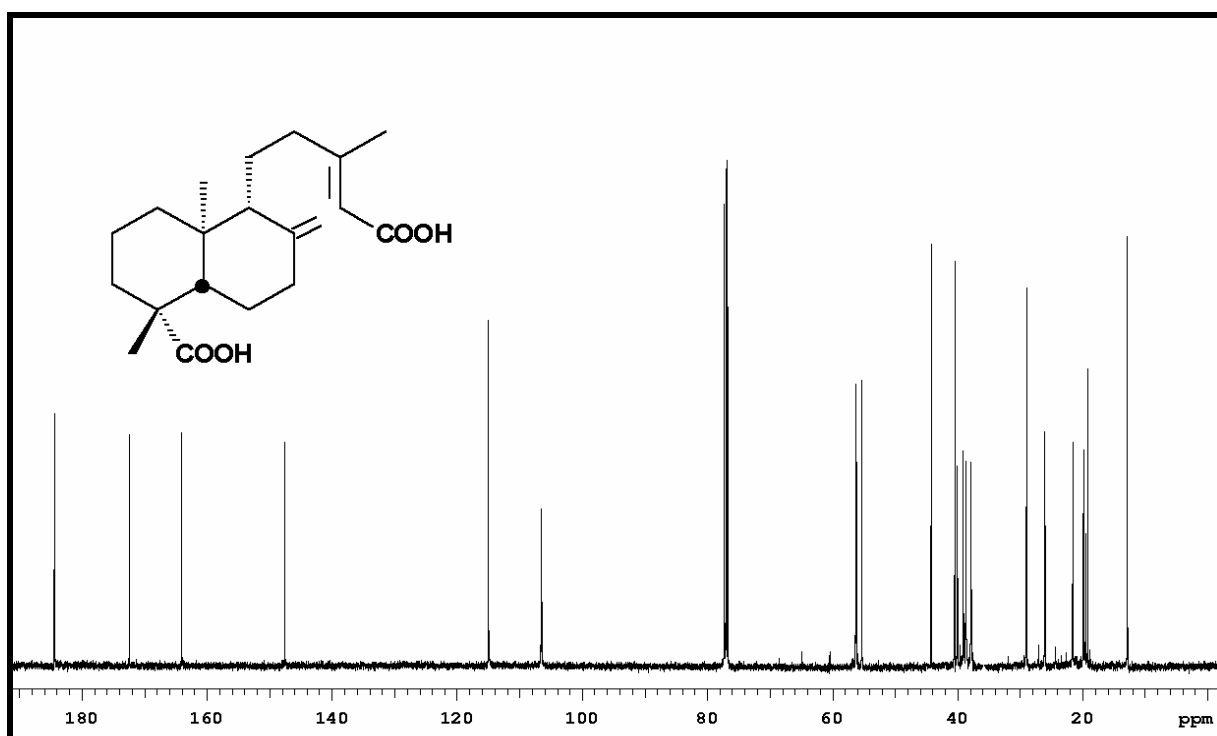
E 95: Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl₃) do 3-acetoxi copalato de metila (**43**)



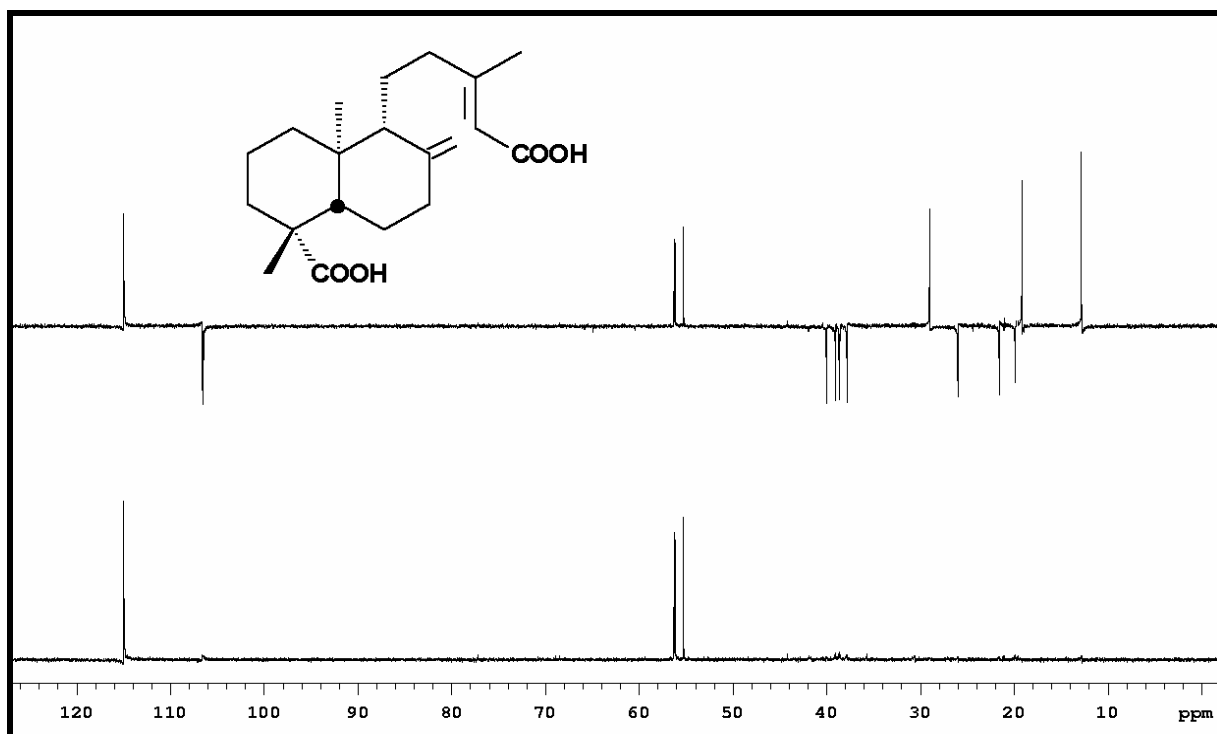
E 96: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **43a**



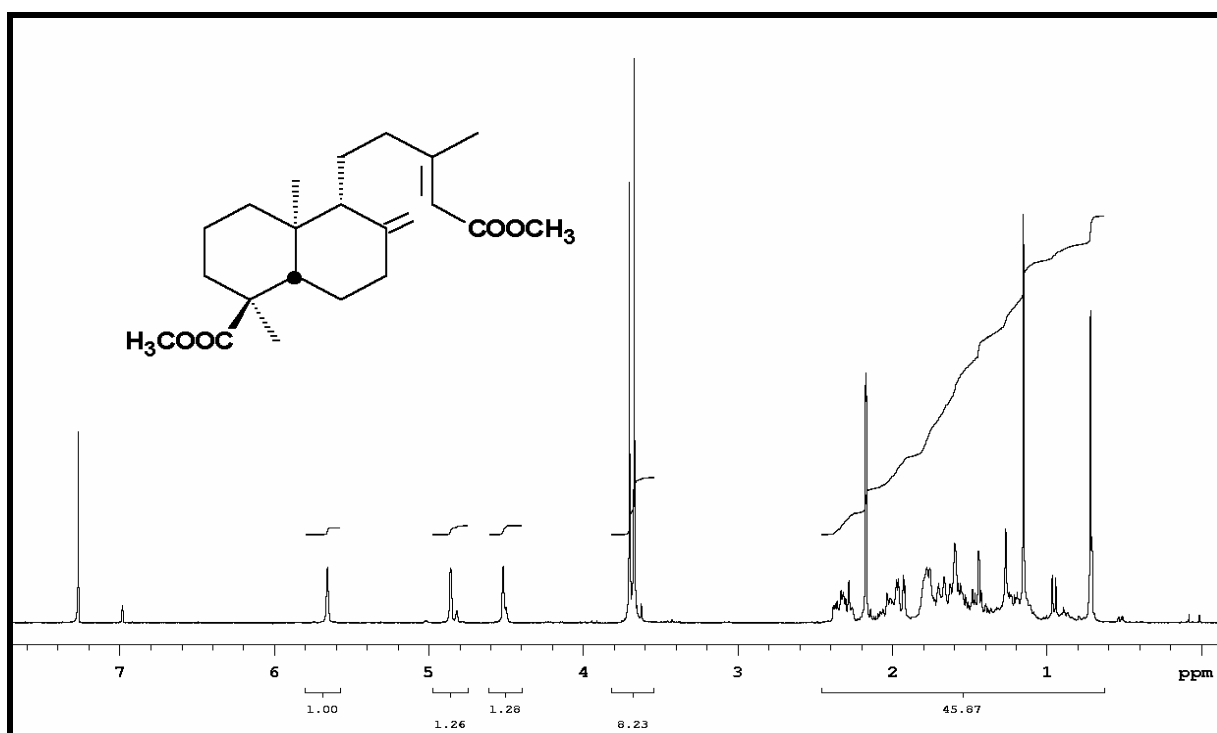
E 97: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do ácido *ent*-agático (**52**)



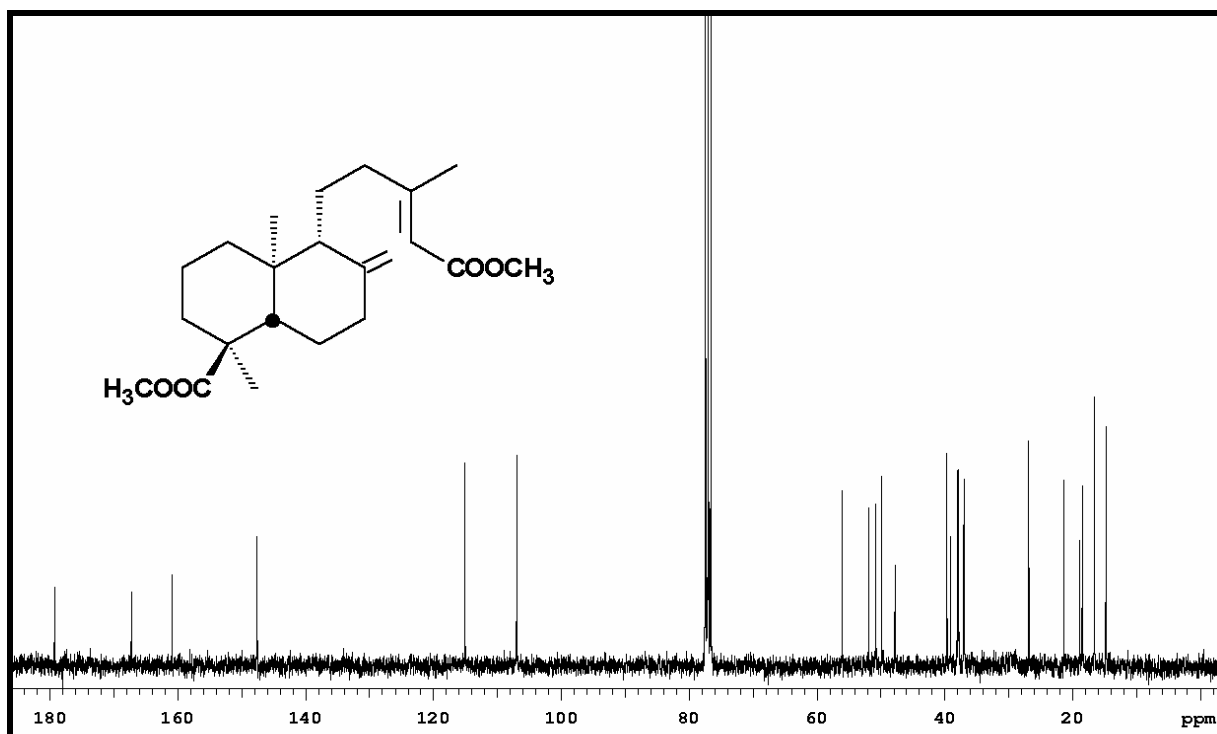
E 98: Espectro de RMN de ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) do ácido agático (**52**)



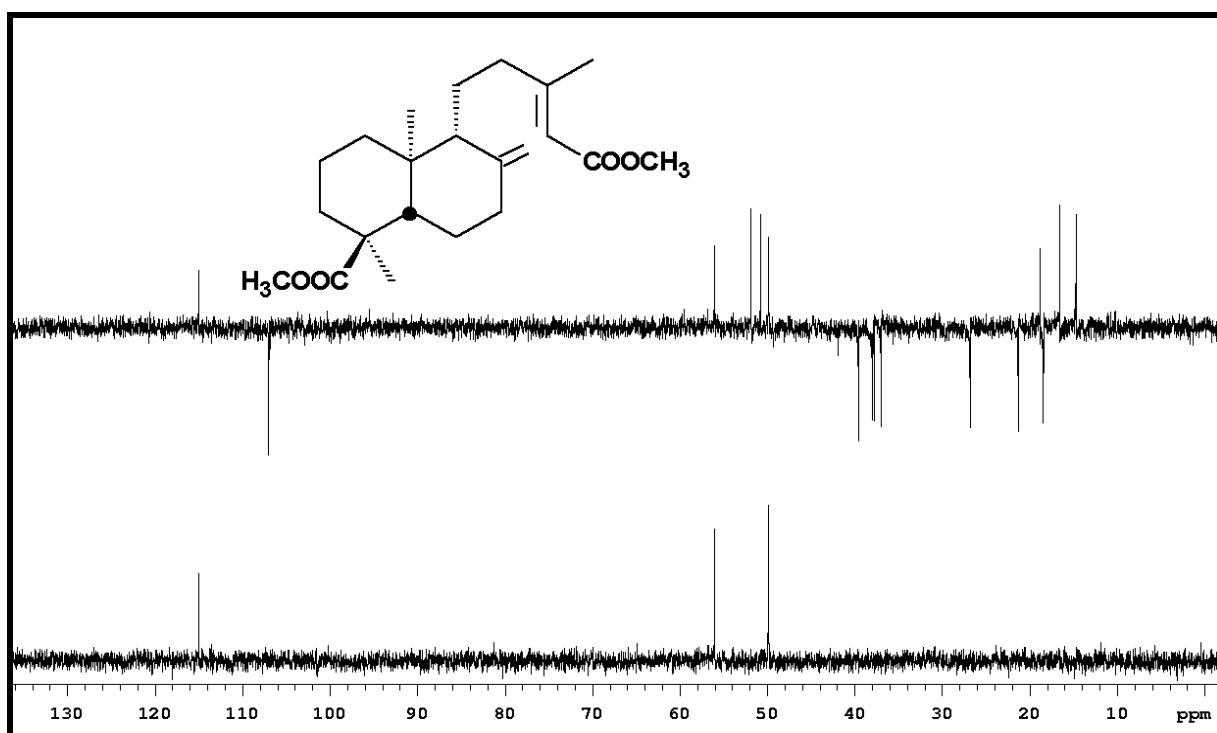
E 99: Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl₃) do ácido agático (**52**)



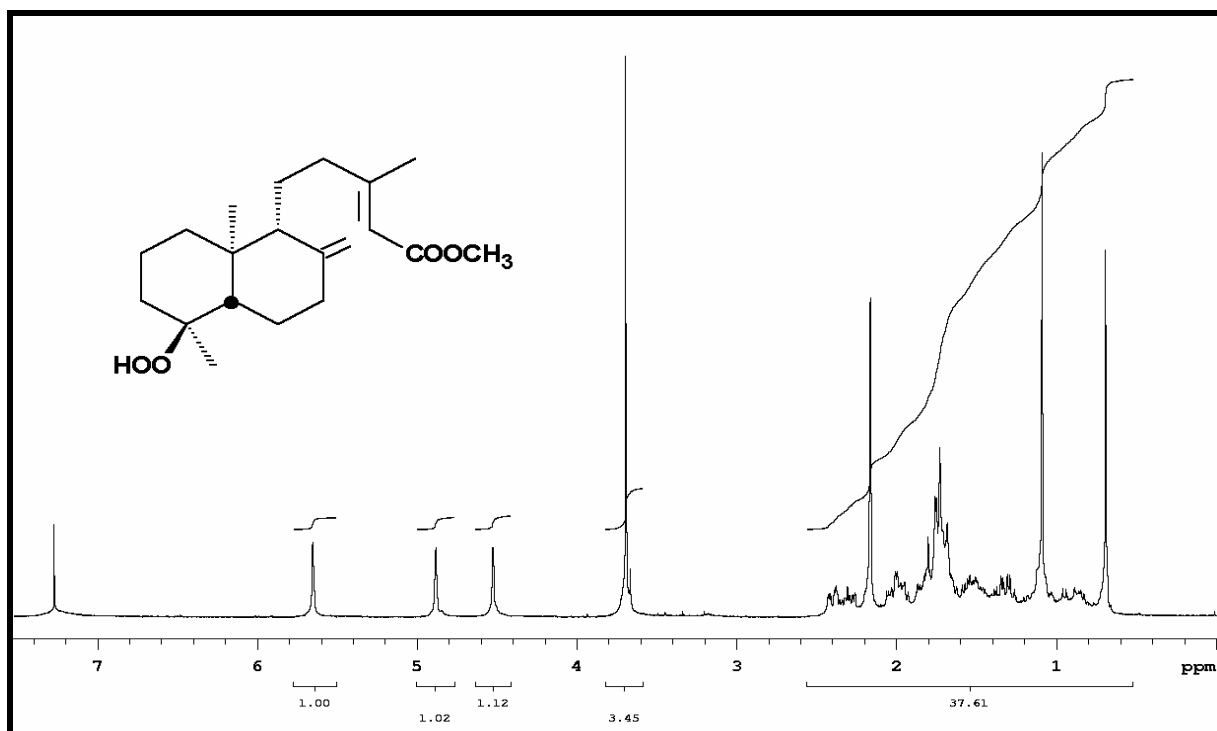
E 100: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do guamaato de dimetila (**90**)



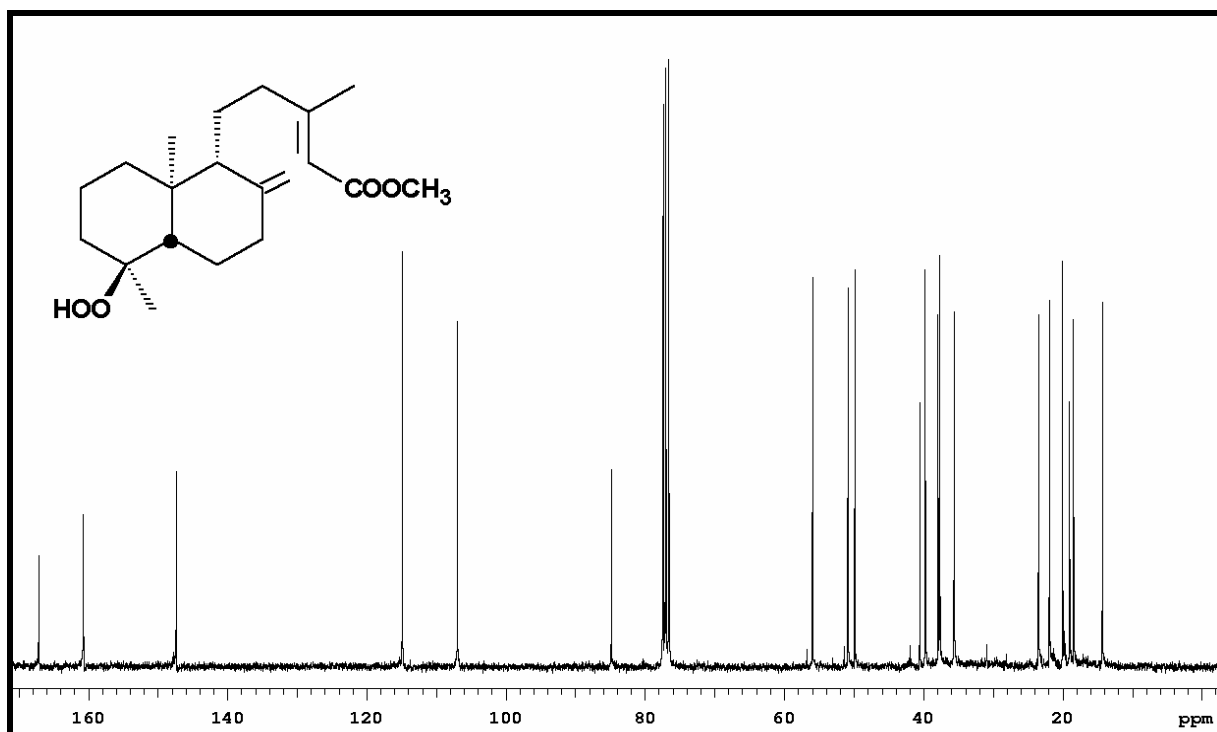
E 101: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do guamaato de dimetila (**90**)



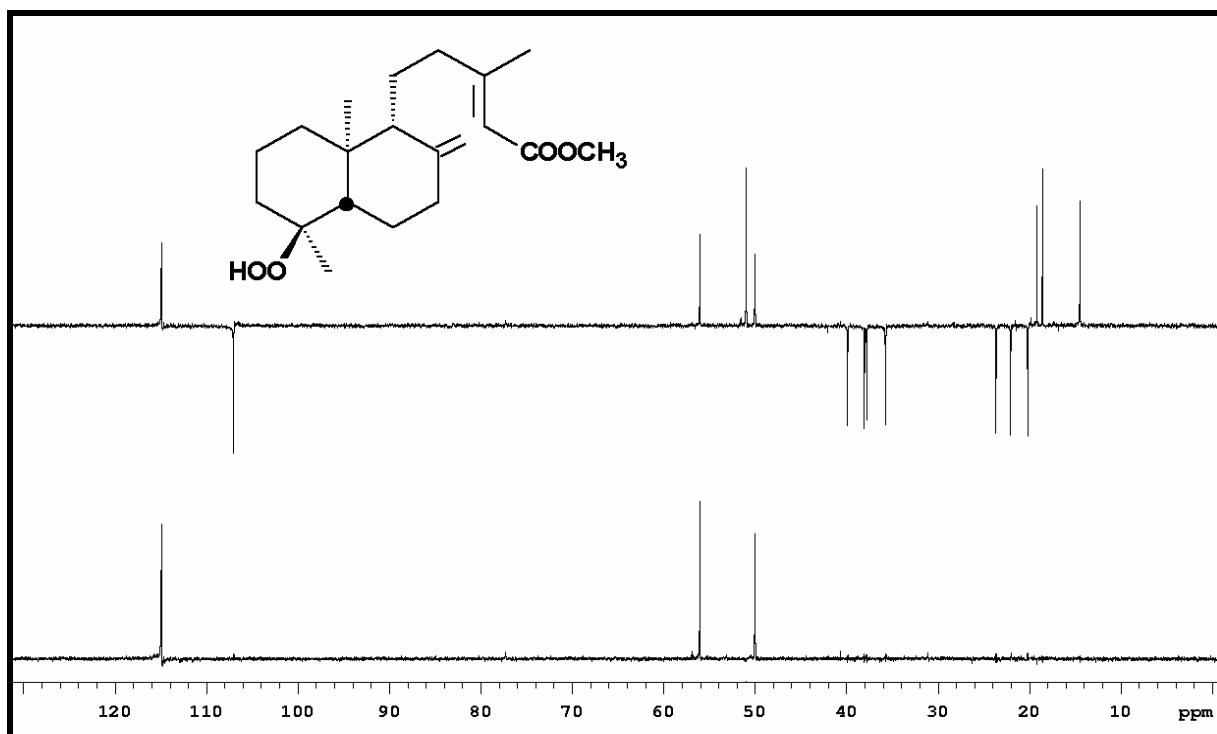
E 102: Espectro de DEPT 90 e 135 (75,5 MHz, CDCl_3) do guamaato de dimetila (**90**)



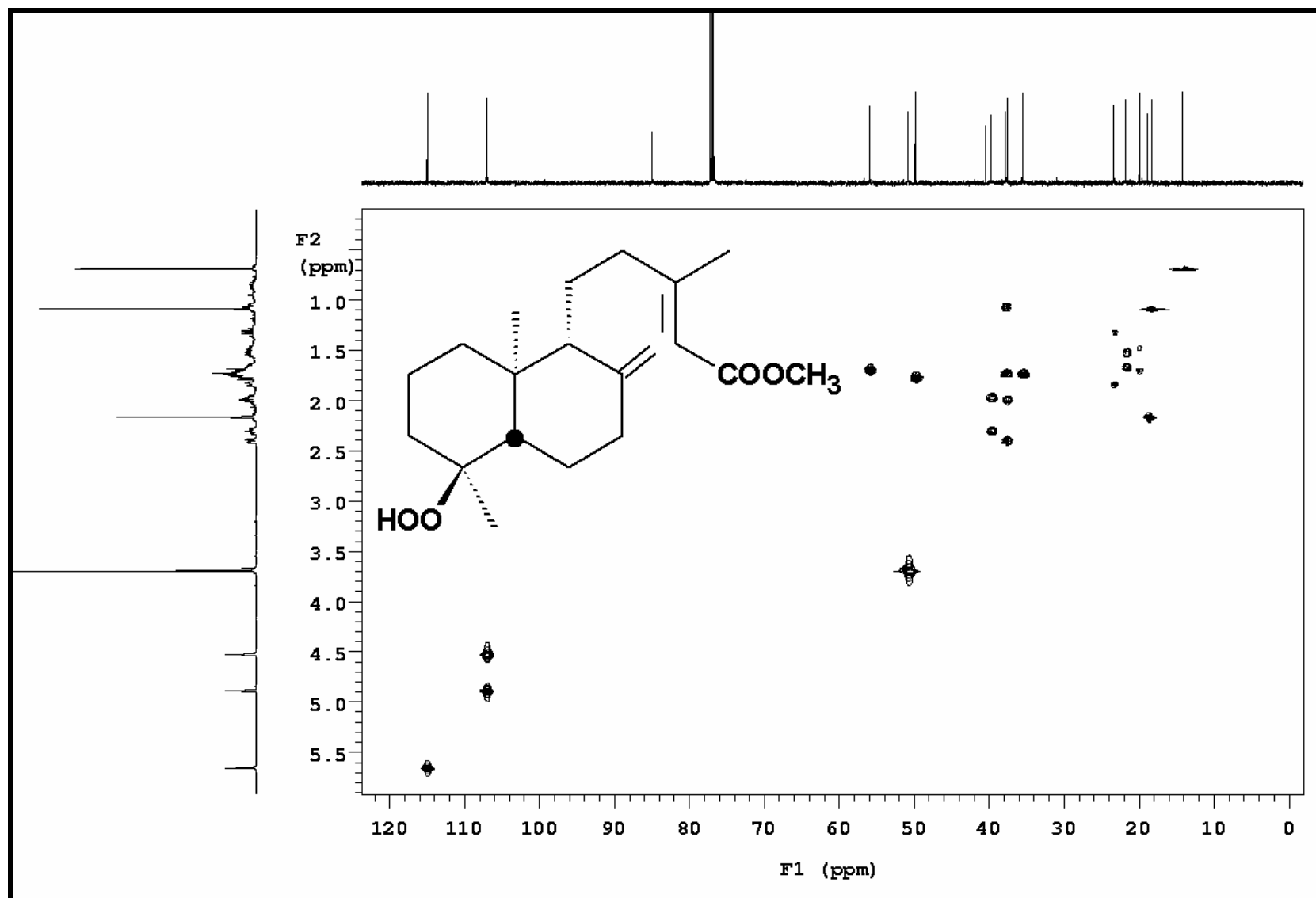
E 103: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃) do 4 β -hidroperoxi-18-nor-copalato de metila (92)



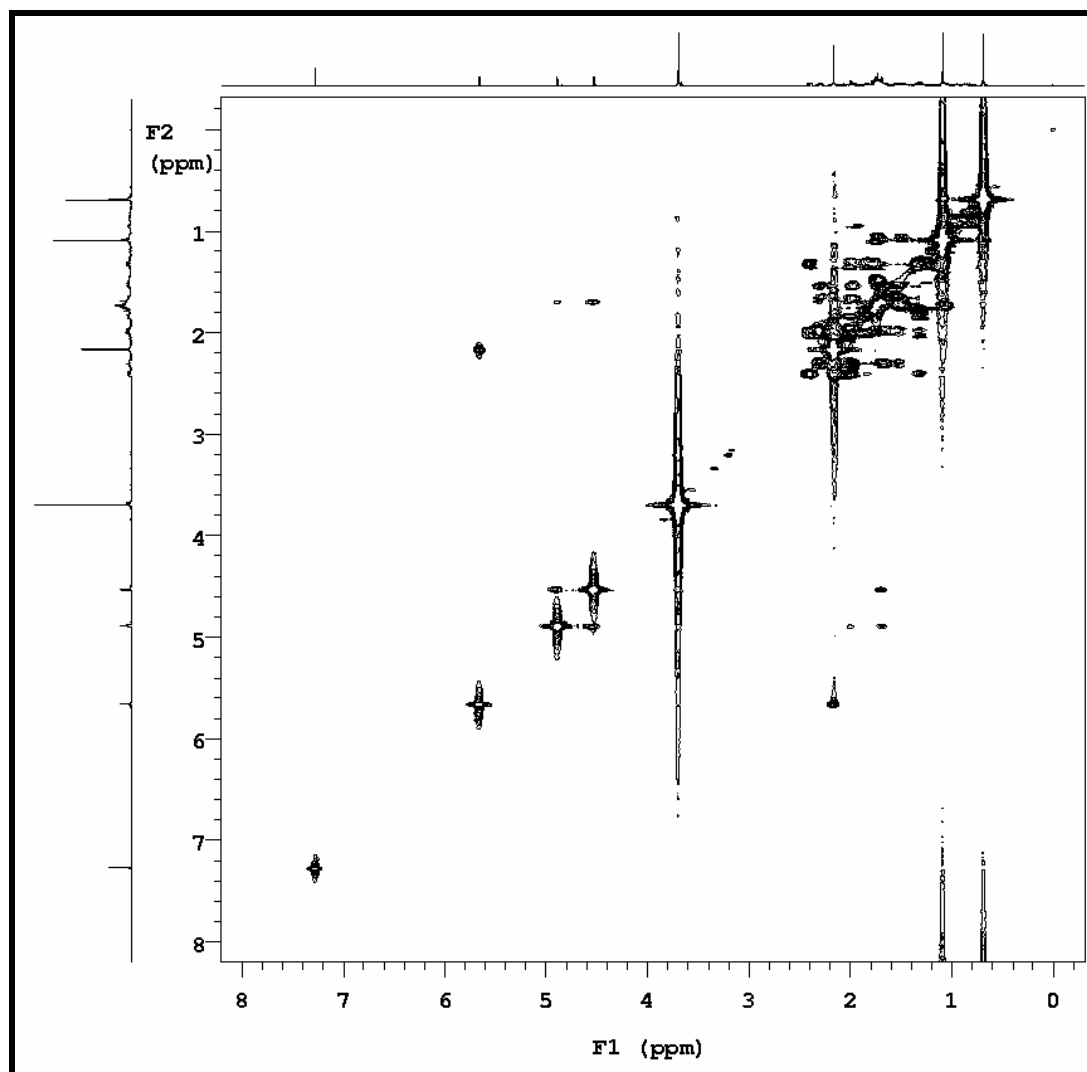
E 104: Espectro de RMN de ^{13}C (125,7 MHz, CDCl₃) do 4 β -hidroperoxi-18-nor-copalato de metila (92)



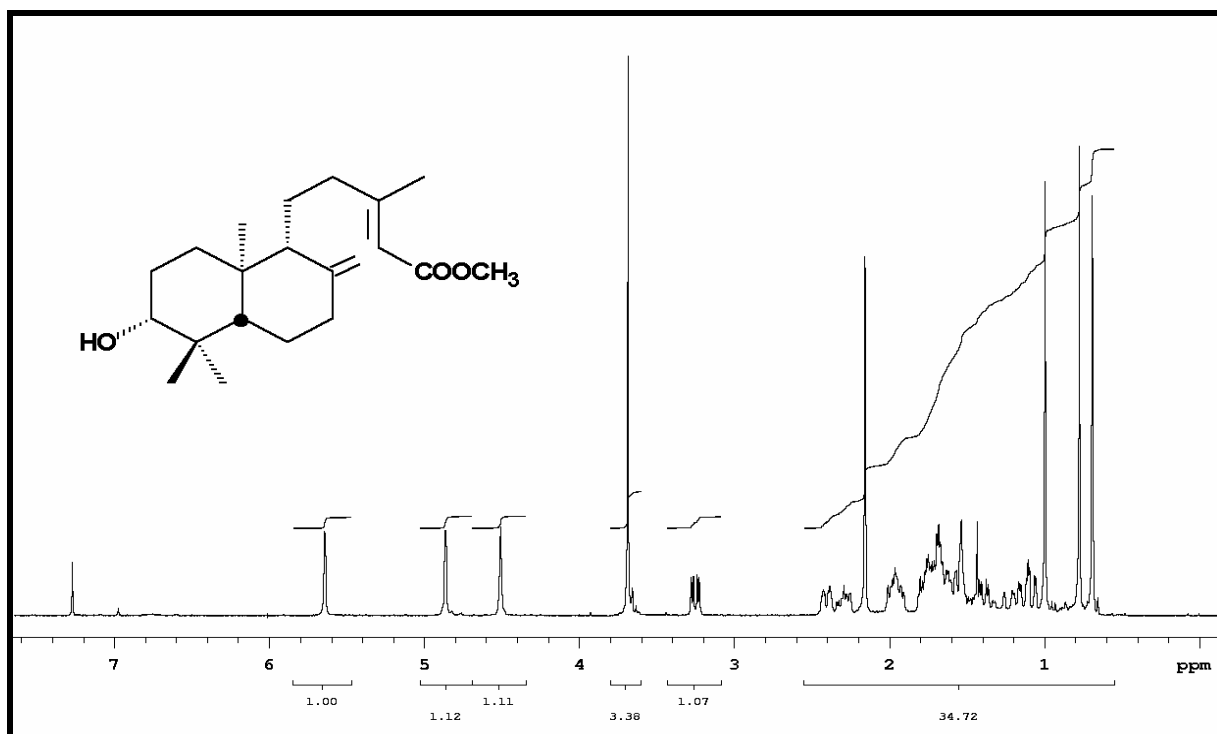
E 105: Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl₃) do 4β-hidroperoxi-18-nor-copalato de metila (**92**)



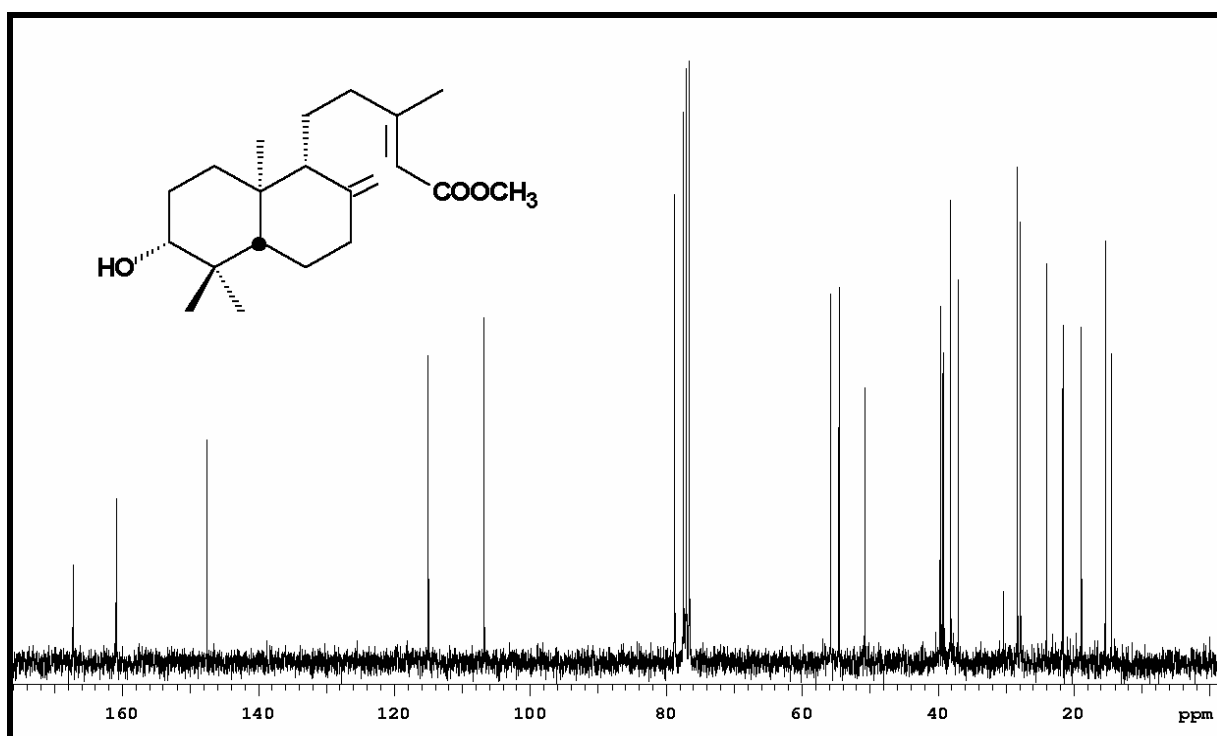
E 106: Mapa de contornos de RMN 2D (CDCl_3 , TMS) de correlações ^1H (500 MHz), ^{13}C (125,7 MHz) ^1J HSQC do 4 β -hidroperoxi-18-nor-copalato de metila (**92**)



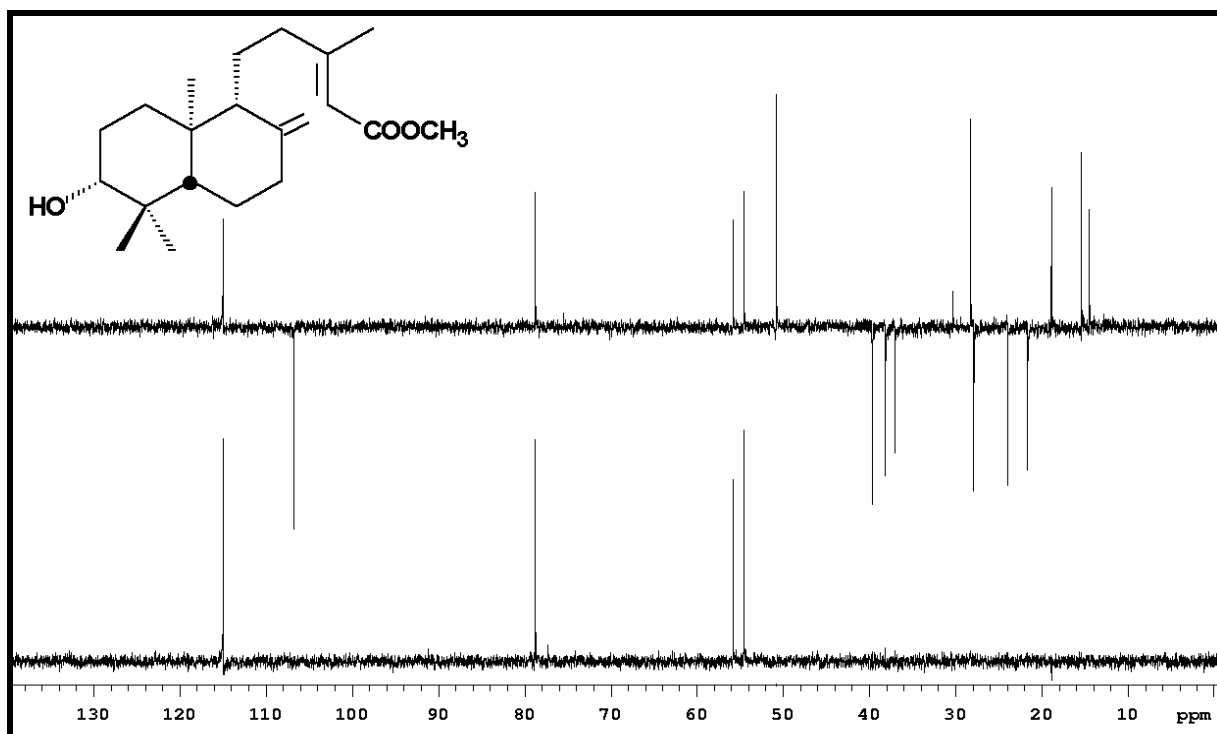
E 107: Mapa de contornos de RMN 2D de correlações ^1H , ^1H gCOSY (500 MHz, CDCl_3) do β -hidroperoxi-18-nor-copalato de metila
(92)



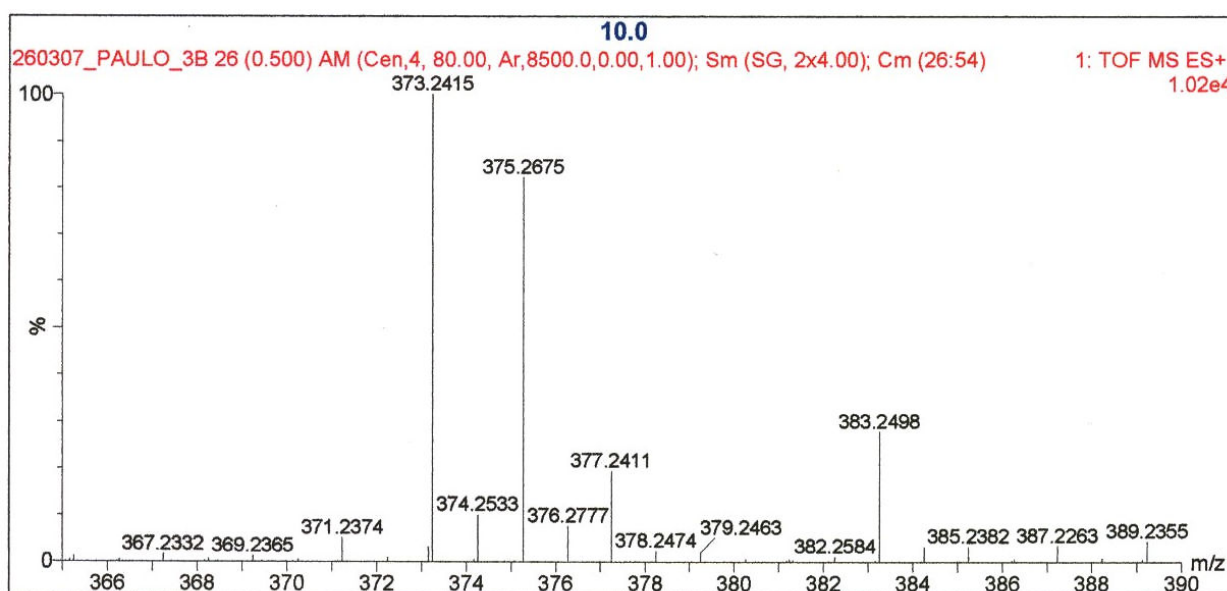
E 108: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 3-hidroxi copalato de metila (**42**)



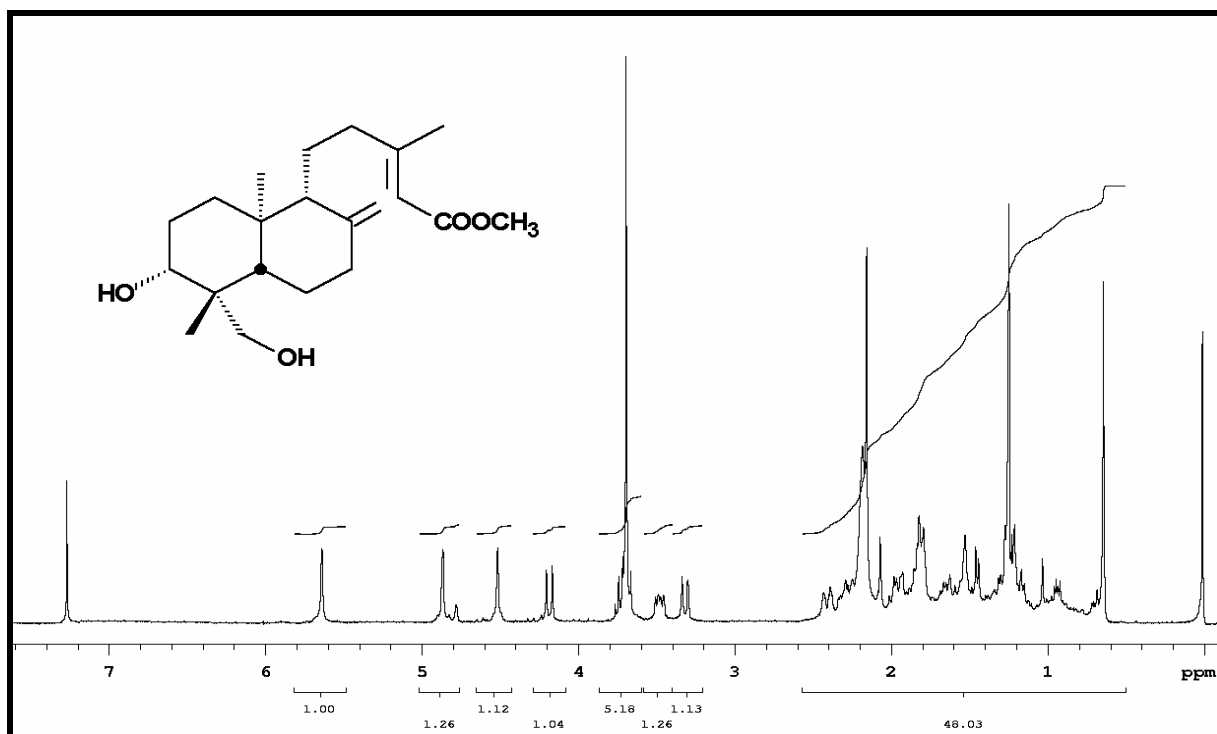
E 109: Espectro de RMN de ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) do 3-hidroxi copalato de metila (**42**)



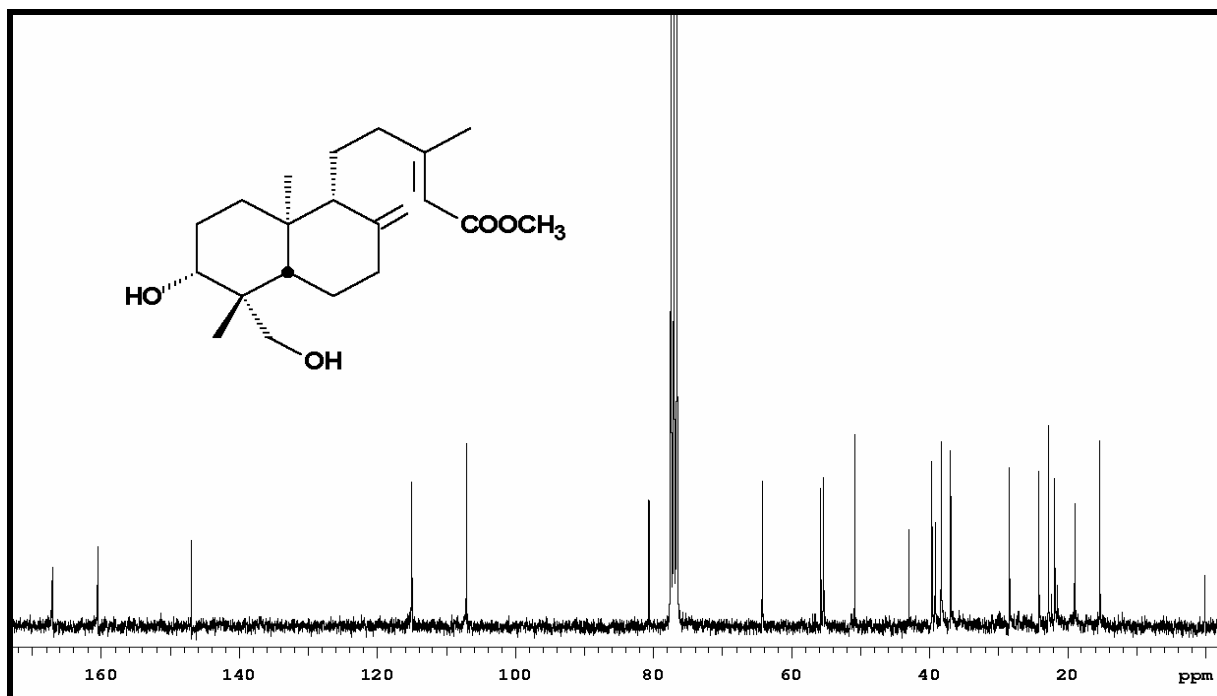
E 110: Espectro de DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl_3) do 3-hidroxi copalato de metila (**42**)



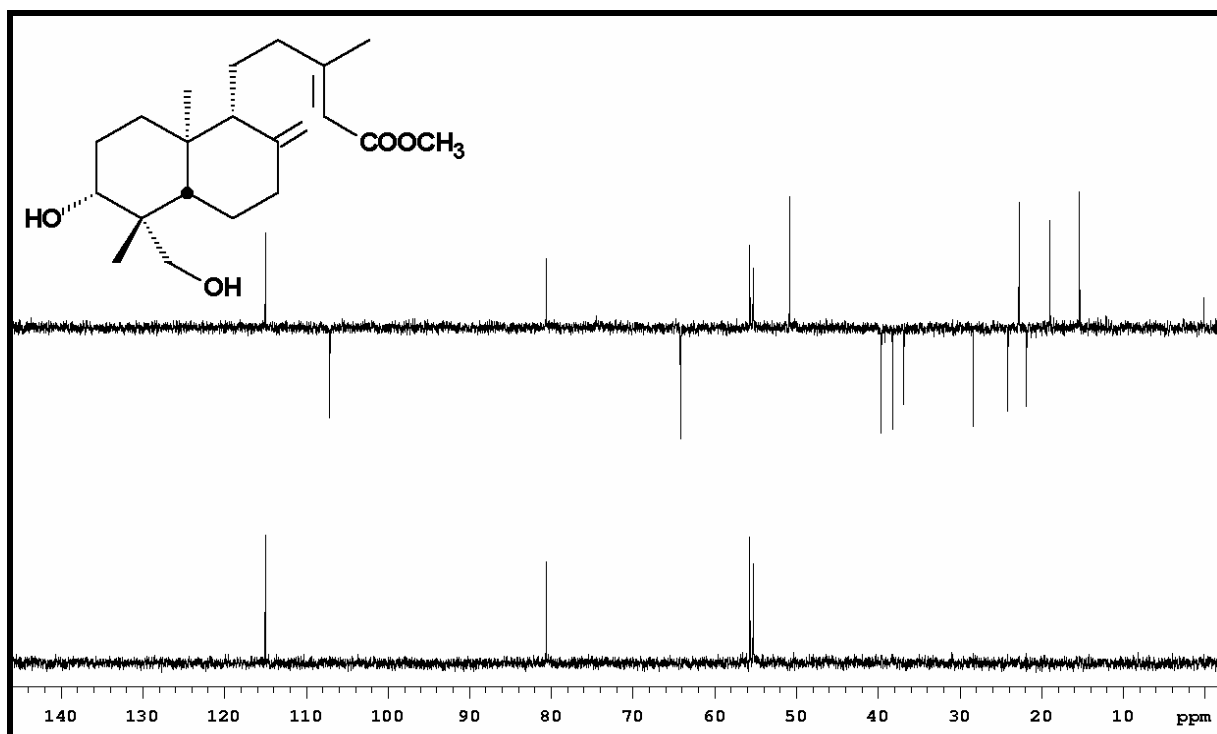
E 111: Espectro de massas de alta resolução do 3,19-diidroxi-copalato de metila (**94**)



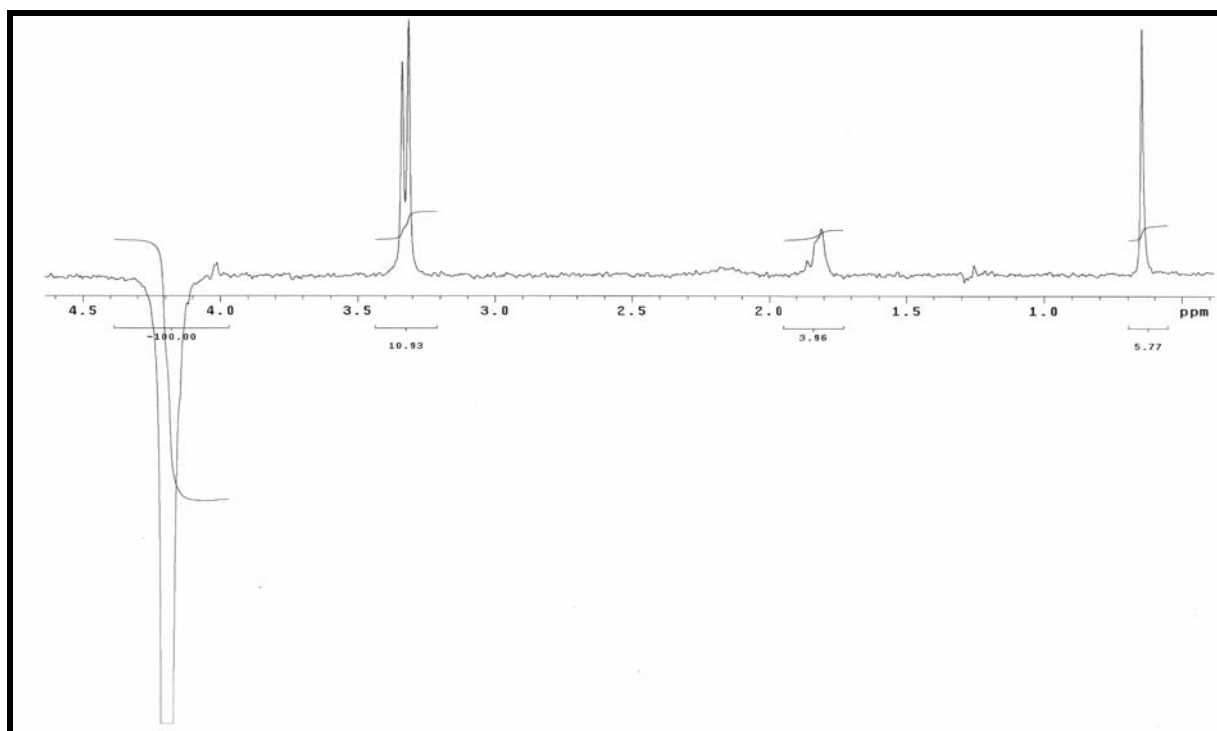
E 112: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 3,19-diidroxi-copalato de metila (**94**)



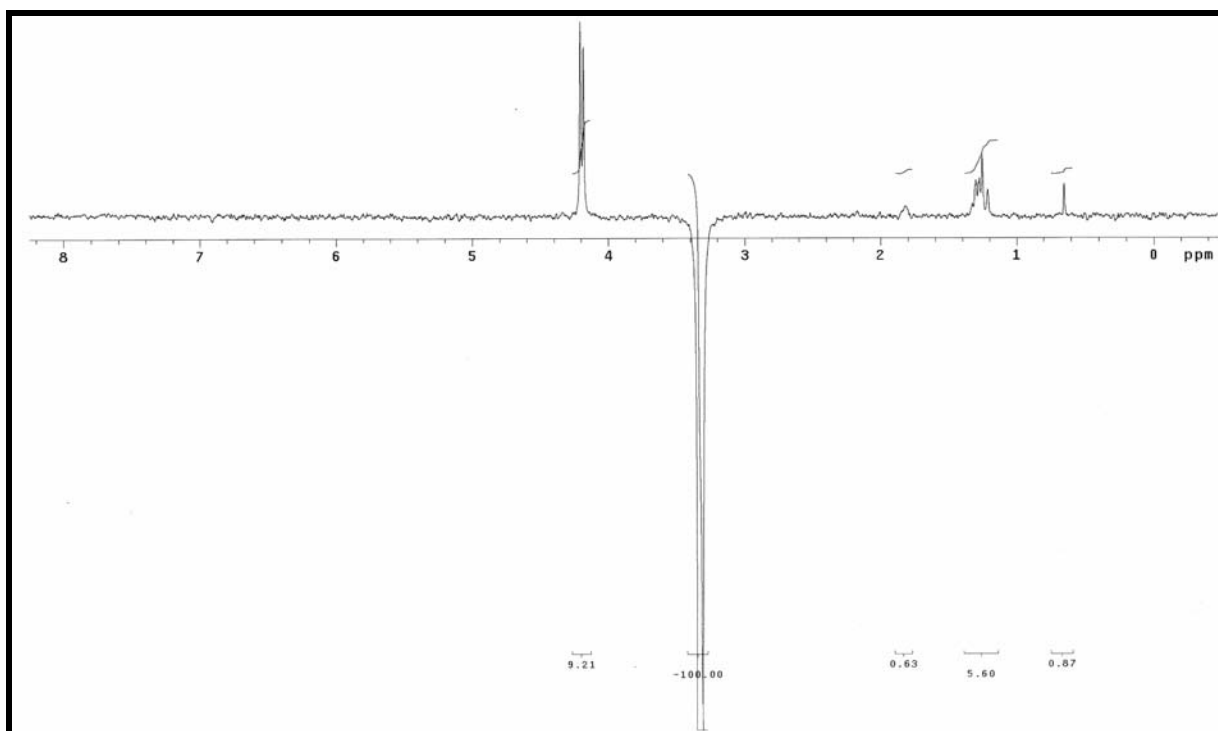
E 113: Espectro de RMN de ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3) do 3,19-diidroxi-copalato de metila (**94**)



E 114: Espectro DEPT 90 e 135 (125,7 MHz, CDCl_3) do 3,19-diidroxi-copalato de metila (**94**)



E 115: Experimento de diferença de Noe (δ 4,19, 500 MHz, CDCl_3) do 3,19-diidroxi-copalato de metila (**94**)



E 116: Experimento de diferença de Noe (δ 3,32, 500 MHz, CDCl_3) do 3,19-diidroxi-copalato de metila (**94**)