

APLICAÇÃO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL  
EM QUÍMICA DE PRODUTOS NATURAIS:  
ESTUDO, POR COMPUTADOR, DOS DITERPENOS PIMARÂNICOS

Marcia Nasser LOPES\*  
João Henrique Gião BORGES\*  
Maysa FURLAN\*  
Jean Pierre GASTMANS\*  
Vicente de Paulo EMERENCIANO\*\*

---

*RESUMO: Este trabalho descreve o estudo de sinais característicos de RMN <sup>13</sup>C dos pimaranos de origem natural. Esta análise é realizada, via computador, a partir de um banco de dados envolvendo cerca de 400 diterpenos e com a ajuda de um programa denominado PICKUPS, que permite analisar subestruturas de um a cinco átomos e a influência exercida por seus substituintes.*

*UNITERMOS: Diterpenos; pimaranos; RMN <sup>13</sup>C; computador; PICKUPS.*

---

## INTRODUÇÃO

Os dados de RMN-<sup>13</sup>C dos diterpenos pimarânicos foram inicialmente utilizados para compor um banco de dados de um programa especialista em previsão espectral<sup>1</sup>, la, lb de <sup>13</sup>C. Para facilitar o estudo de cada classe de substâncias naturais foi desenvolvido, recentemente, um aplicativo denominado PICKUPS<sup>2</sup>, que permite a detecção de sinais característicos, assim como o estudo da influência de certos substituintes nos átomos vizinhos<sup>3</sup>. Este programa seleciona as substâncias a partir de subestruturas atômicas, contendo no máximo 5 átomos em qualquer combinação possível

---

\* Departamento de Química Orgânica - Instituto de Química - UNESP - 14800 - Araraquara - SP.

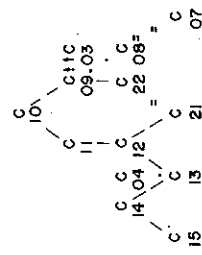
\*\* Departamento de Química Orgânica - Instituto de Química - USP - 05508 - São Paulo - SP.

entre si (Tabela 1). As estruturas são lidas pelo computador através de um vetor, forma compacta da matriz topológica associada a cada molécula, que verifica se os requisitos impostos são obedecidos, determinando a(s) subestrutura(s) desejada(s). O programa acumula os valores de absorção de cada átomo, analisa as substâncias presentes no banco, as desenha e faz o tratamento estatístico dos sinais<sup>4</sup> (Figura 1).

TABELA 1 - Representação gráfica das subestruturas atômicas

ESTRUTURA	CÓDIGO	ESTRUTURA	CÓDIGO
A	01	A - B	02
A - B - C	03	A / \ B - C	04
A - B - C - D	05	A - B - C   D	06
A - B   C - D	07	D - A - B   / C	08
A - B - C - D - E	09	A - B - C - D   E	10
A - B - C   E	11	A - B - C   E - D	12
E - A - B   D - C	13	A / \ B - C - D - E	14
A - D / \ B - C - E	15	E - A - D / \ B - C	16

registro número 92



· Ligação alfa  
- - Ligação beta  
= Ligação dupla

OBS: a numeração corresponde ao vetor e não a numeração bio sintética.

condição número I	absorção	absorção	absorção	absorção	absorção	absorção
12	50.5	137.8	128.0	38.5	29.3	50.5
21	50.5	137.8	128.0	38.5	29.3	50.5
22	50.5	137.8	128.0	38.5	29.3	50.5
3	50.5	137.8	128.0	38.5	29.3	50.5

TRATAMENTO

número de compostos = 7

átomo 1	condição número I	absorção	absorção	absorção	absorção	absorção
1	12	50.5	137.8	128.0	38.5	29.3
2	21	50.5	137.8	128.0	38.5	29.3
3	22	50.5	137.8	128.0	38.5	29.3
4	3	50.5	137.8	128.0	38.5	29.3
5	3	50.5	137.8	128.0	38.5	29.3

Fig. 1 - Uma das estruturas selecionadas pelo computador a partir das subestruturas impostas.

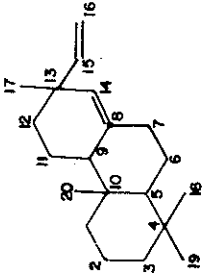
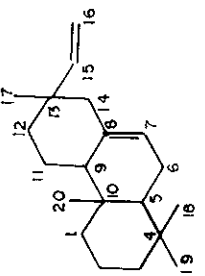
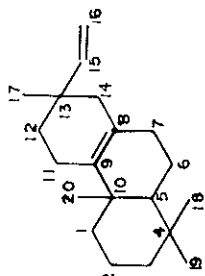
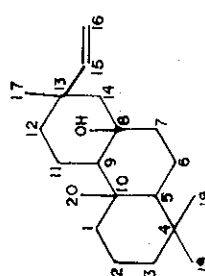
Este programa foi utilizado, no presente trabalho, para a determinação de sinais característicos em RMN-<sup>13</sup>C dos pimaranos bem como a sistematização dos principais padrões de oxidação presentes nos mesmos. A escolha desta classe complementa um estudo global de diterpenos naturais.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este trabalho foi desenvolvido a partir de um banco de dados de RMN-<sup>13</sup>C, contendo cerca de 400 diterpenos, sendo que 31 pertencem ao esqueleto pimarânico.

A análise preliminar desses dados permitiu separar os pimaranos em 4 diferentes séries: Δ<sup>8,14</sup>, Δ<sup>7,8</sup>, Δ<sup>8,9</sup> e aquela que apresenta o C-8 oxidado. Esta diferenciação foi conseguida impondo-se como condição a existência das subestruturas representadas na Tabela 2.

TABELA 2 - Subestruturas impostas para as diferentes séries de diterpenos pimarânicos

séries	subestruturas analisadas
	$\begin{array}{c}   \\ \text{HC} - \text{C} = \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{CH}_3 \\   \quad   \quad   \\ \text{H} \end{array}$
	$\begin{array}{c} \text{H} \quad   \\   \quad   \\ \text{HC} = \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{H} \end{array}$
	$\begin{array}{c}   \\ \text{H}_2\text{C} - \text{C} = \text{C} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\   \quad   \end{array}$
	$\begin{array}{c} \text{O} \\   \\ \text{H}_2\text{O} - \text{C} - \text{CH}_2 \\   \\ \text{CH} \end{array}$

Cada uma dessas séries apresenta diferentes padrões de oxidação, sendo que em todas ocorrem representantes na forma *ent* (Quadros 1 a 4).

Os valores e a multiplicidade dos sinais, atribuídos aos carbonos *sp*<sup>2</sup>, são característicos de cada série. Os deslocamentos químicos dos carbonos 7 (~119,0δ) e 14 (~128,0δ) permitem diferenciar as séries Δ<sup>7,8</sup> e Δ<sup>8,14</sup>, respectivamente (Tabelas 3 e 4). A presença de substituintes nos carbonos vizinhos às ligações duplas pode afetar seus deslocamentos químicos. Em consequência, verifica-se que quando o C-7 da série Δ<sup>8,14</sup> (*I*) se encontra substituído por uma hidroxila em α, esta desprotege o C-14 em cerca de 7,0δ (Tabela 3). O mesmo efeito é verificado quando existe uma hidroxila, também em α, no C-14 da série Δ<sup>7,8</sup> (*I2*, Tabela 4). Esta série apresenta algumas particularidades em relação às demais. Foi observado que todos os membros da forma *ent* apresentam inversão de configuração no C-13 e também é a única a apresentar os carbonos das ligações duplas exocíclicas reduzidos (Quadro 2). As oxidações dos grupos metila ligados ao C-4 permitem diferenciar a forma *normal* da forma *ent*, pois na *normal* essa oxidação ocorre no grupo metila axial enquanto na *ent* ocorre na posição equatorial.

A série Δ<sup>8,9</sup> é facilmente diferenciada das demais através da multiplicidade do sinal relativo ao C-9 (Tabela 5). A presença de oxidação em pelo menos um carbono alílico à ligação dupla endocíclica é uma característica marcante desta série (Quadro 3).

A última série apresenta oxidação no carbono 8. Esta oxidação pode ocorrer como uma hidroxila livre (25 e 28), ou na forma de éter (26, 27, 29, 30 e 31), apresentando deslocamentos químicos característicos (Tabela 6).

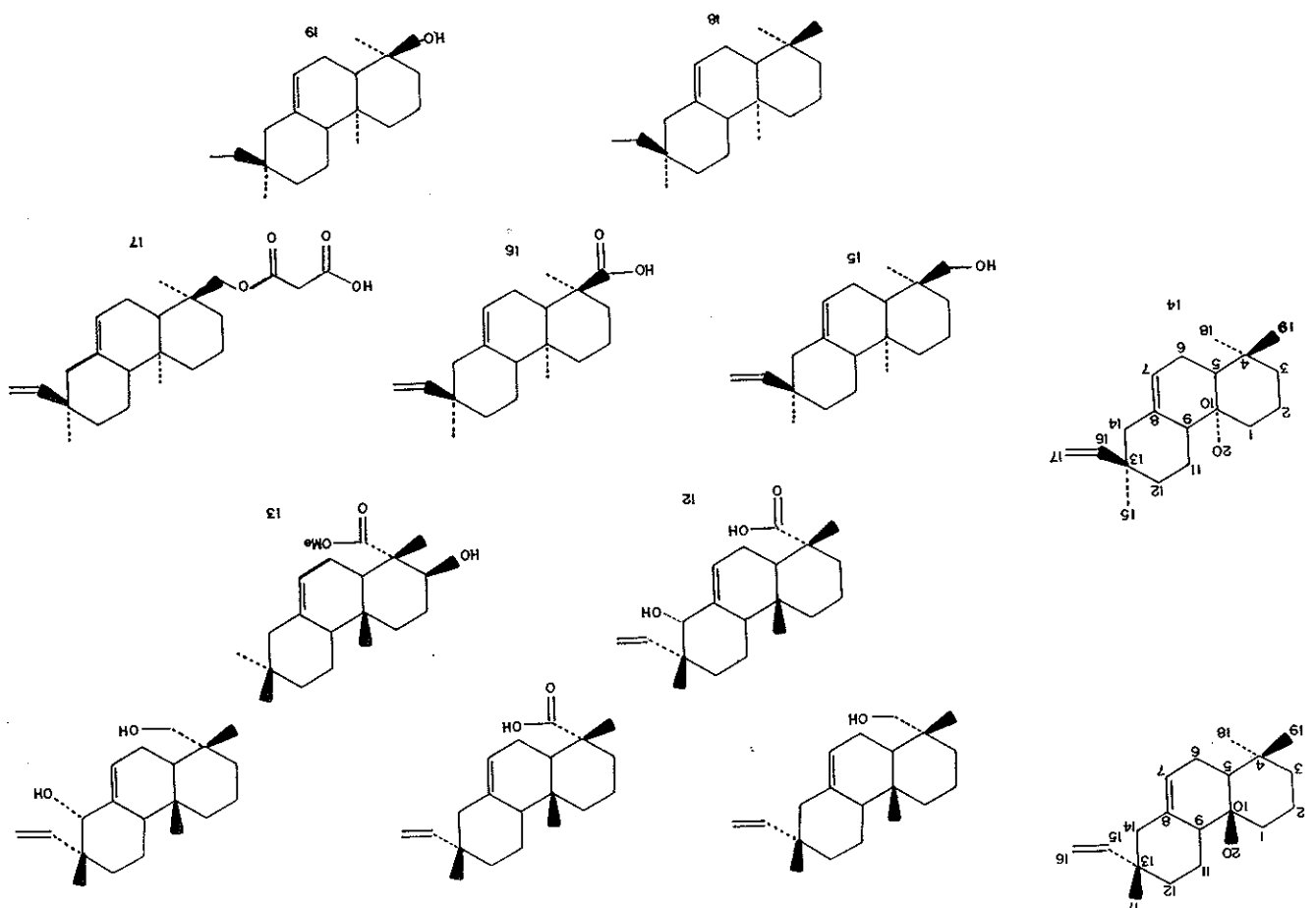
Apesar dos diterpenos pimarânicos serem pouco representativos na natureza, apresentam certas características que, estudadas, podem constituir uma ferramenta extremamente útil ao espectroscopista.

## CONCLUSÕES

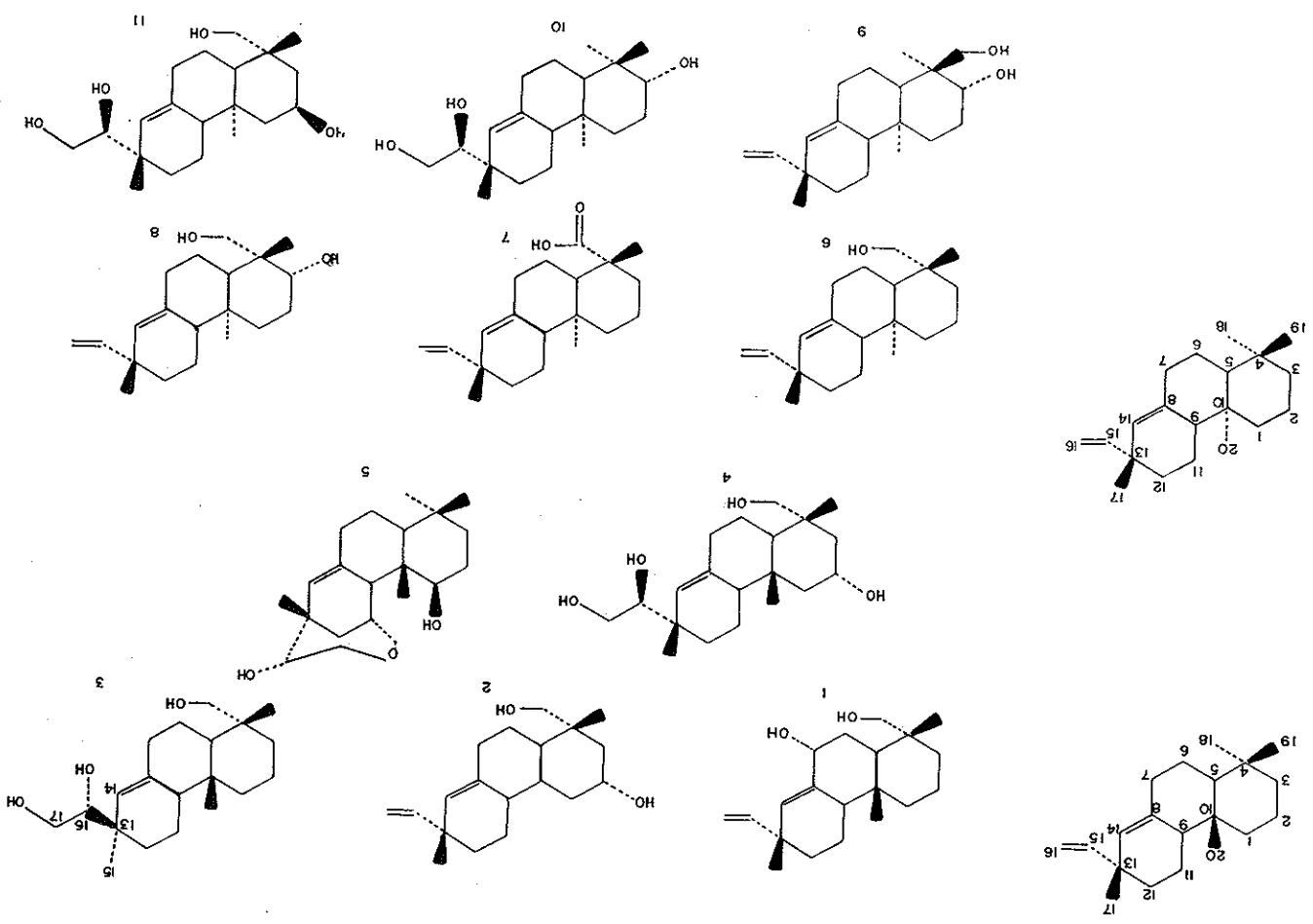
Este estudo permitiu a sistematização dos valores dos deslocamentos químicos, assim como das principais oxidações presentes nas diferentes séries dos diterpenos, que apresentam esqueleto pimarânico.

O programa utilizado para este fim revelou ser uma ajuda preciosa na procura de sinais característicos de classes ou subclasses de substâncias, possibilitando um direcionamento ao químico de produtos naturais, na determinação estrutural.

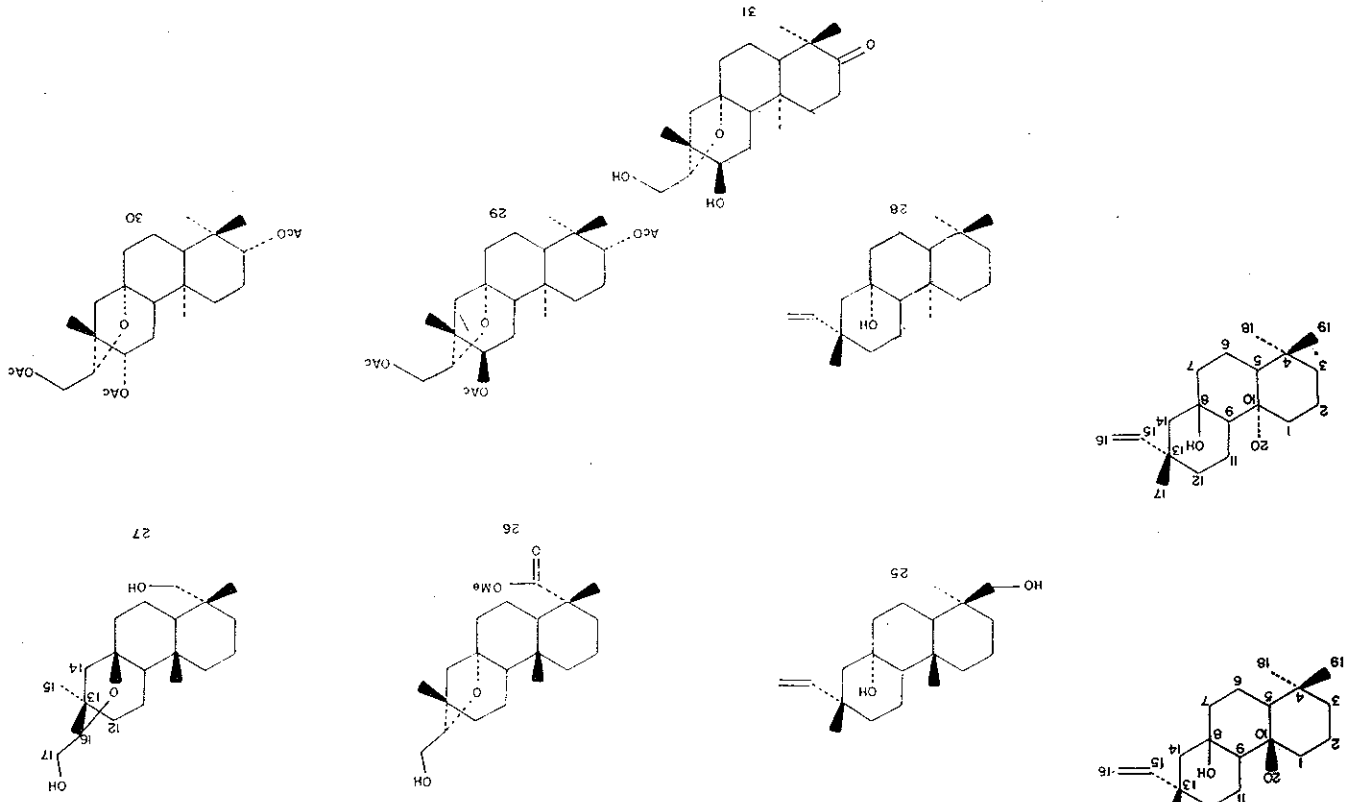
QUADRO 2 - Oxidações presnetes nos pimaranos Δ 7,8



QUADRO 1 - Oxidações presentes nos pimaranos Δ 8,14



QUADRO 4 - Oxidações presentes nos pimaranos oxidados no C-8



QUADRO 3 - Oxidações presentes nos pimaranos  $\Delta$  8,9

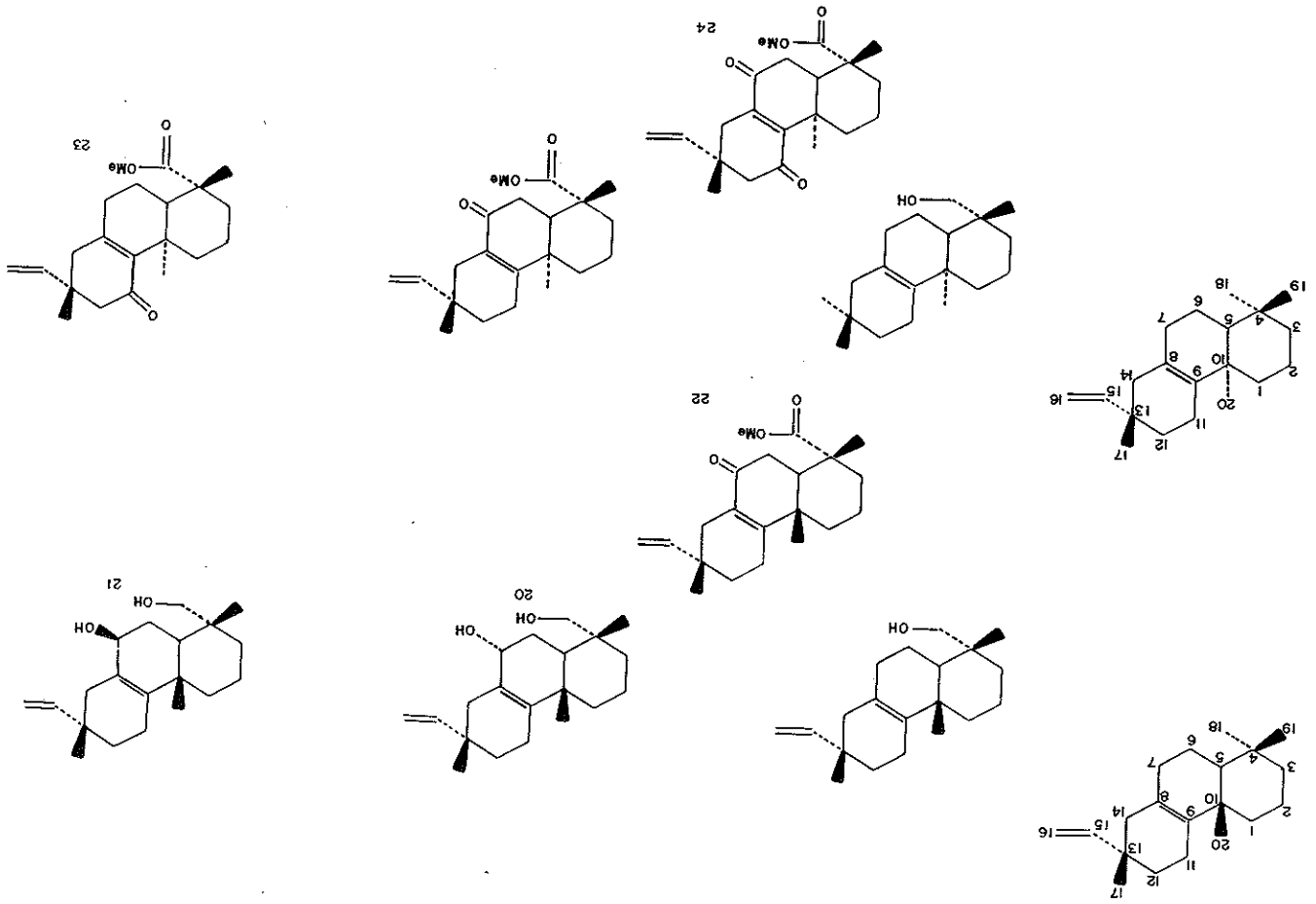


TABELA 4 - Deslocamentos químicos de RMN  $^{13}\text{C}$  dos pinaranos  $\Delta^{7,8}$ 

carbono	1211	1311	1412	1512	1612	1712	1812	1912
1	38,7	37,4	36,9	36,5	35,8	36,4	36,9	36,5
2	18,0	26,6	18,9	18,2	18,0	18,0	18,9	18,2
3	36,8	75,6	43,1	36,6	37,9	37,0	43,1	36,6
4	46,2	53,0	33,1	37,5	46,2	36,5	32,9	37,5
5	44,5	45,8	43,6	37,3	38,7	38,1	43,7	37,3
6	25,1	24,9	23,8	23,7	25,2	23,8	23,8	23,7
7	127,2	120,7	119,6	119,2	118,8	118,9	119,0	118,5
8	136,9	135,6	136,9	137,1	137,0	137,0	137,4	137,7
9	46,9	52,2	53,3	53,5	53,2	53,2	53,5	53,5
10	34,7	35,0	35,2	35,0	34,7	35,0	35,3	34,9
11	19,2	20,1	25,4	25,5	25,3	25,4	25,1	25,2
12	27,3	36,0	39,7	39,6	39,6	39,4	38,2	38,2
13	41,0	36,8	38,5	39,0	38,8	39,0	35,4	35,4
14	79,3	46,3	49,7	49,7	49,7	49,6	48,8	48,8
15	146,3	150,2	29,7	29,8	29,6	30,0	27,9	28,1
16	113,8	109,4	145,9	145,9	145,6	146,0	28,0	28,0
17	22,0	21,5	111,1	111,3	111,3	111,4	7,7	7,8
18	183,8	178,0	22,2	72,6	17,5	18,2	22,2	18,5
19	17,1	11,2	33,5	18,4	185,4	74,7	33,5	72,5
20	15,1	15,3	22,7	22,8	22,5	22,6	22,7	22,8

TABELA 3 - Deslocamentos químicos de RMN  $^{13}\text{C}$  dos pinaranos  $\Delta^{8,14}$ 

carbonos	15	26	37	46	58	69	79	810	910	107	117
1	38,8	48,1	38,2	48,7	75,8	39,2	39,3	36,9	37,9	37,0	47,3
2	18,4	65,1	17,8	63,6	25,6	18,6	19,3	28,0	26,9	27,2	64,1
3	35,2	44,7	35,3	45,2	39,1	35,4	38,0	80,9	76,8	78,7	43,6
4	37,8	39,4	37,2	39,1	33,4	38,2	44,1	42,7	42,1	40,2	43,6
5	39,6	47,0	47,2	46,6	54,6	55,7	56,2	48,4	54,1	54,9	40,2
6	28,7	22,1	22,0	21,8	22,4	22,4	24,2	22,1	22,3	22,1	21,8
7	73,3	35,5	34,9	35,5	36,1	37,7	35,8	35,6	35,2	35,8	36,0
8	139,4	136,2	138,6	136,5	140,2	138,0	137,9	137,2	137,2	138,9	138,0
9	46,3	50,4	50,3	50,6	54,9	51,4	50,6	55,1	51,0	50,4	50,6
10	38,3	39,6	36,6	38,9	43,0	35,7	39,3	37,8	36,7	37,9	39,2
11	18,4	18,9	17,8	18,4	68,3	19,2	19,6	19,3	19,1	18,2	18,3
12	34,4	34,4	31,5	30,2	37,6	36,1	36,5	35,8	35,7	31,7	31,6
13	37,6	36,9	37,4	37,8	32,5	38,5	38,5	38,6	38,5	37,0	37,0
14	134,1	129,3	127,0	128,1	127,4	128,1	128,0	128,3	128,1	127,4	128,1
15	148,4	148,7	21,8	79,1	81,9	147,3	147,2	147,0	147,0	75,6	76,0
16	110,7	110,0	75,5	62,7	60,9	112,7	112,9	112,7	112,7	63,1	63,0
17	25,8	25,9	62,7	22,5	24,8	29,4	29,4	29,4	29,4	22,8	22,4
18	71,0	71,5	70,8	33,4	27,0	29,2	64,3	64,3	11,5	28,3	64,6
19	18,1	18,9	17,3	21,9	65,2	184,5	22,7	22,7	71,7	15,6	27,3
20	14,9	16,5	14,7	16,0	11,5	15,8	13,9	15,8	15,2	14,6	16,4

TABELA 5 - Deslocamentos químicos de RMN  $^{13}\text{C}$  dos pimaranos  $\Delta^{8,9}$ 

carbonos	20 <sup>5</sup>	21 <sup>5</sup>	22 <sup>5</sup>	23 <sup>13</sup>	24 <sup>13</sup>
1	35,9	36,0	36,3	35,5	35,3
2	18,4	18,1	17,9	19,9	19,1
3	35,9	34,9	37,1	37,7	37,2
4	37,2	37,4	46,8	43,7	43,3
5	38,8	43,3	44,8	54,3	50,6
6	28,1	29,7	34,8	19,5	36,9
7	69,4	72,9	198,9	36,3	200,6
8	126,4	127,1	129,3	153,7	142,6
9	142,2	141,5	164,5	140,6	153,5
10	38,4	38,5	39,3	38,2	39,7
11	21,2	21,6	22,7	197,6	200,1
12	34,7	34,7	33,9	51,0	51,9
13	34,9	34,9	34,4	38,0	38,5
14	39,6	37,7	33,8	43,9	36,8
15	146,2	145,7	145,5	145,6	143,5
16	111,3	111,1	111,7	111,5	112,8
17	27,6	28,6	27,3	24,9	27,0
18	70,9	71,9	177,8	175,9	176,8
19	17,8	17,6	16,4	16,8	15,3
20	18,5	20,2	18,3	28,7	28,1
OCH <sub>3</sub>	-	-	52,1	51,2	51,4

TABELA 6 - Deslocamentos químicos de RMN  $^{13}\text{C}$  dos pimaranos oxidados no C-8

carbonos	25 <sup>14</sup>	26 <sup>15</sup>	27 <sup>7</sup>	28 <sup>9</sup>	*29 <sup>15</sup>	*30 <sup>15</sup>	31 <sup>15</sup>
1	36,3	39,2	38,0	39,5	37,6	37,6	38,1
2	18,0	18,8	17,6	18,1	23,2	23,4	34,2
3	35,5	36,6	35,2	35,6	80,8	80,8	217,1
4	37,0	47,3	37,4	38,7	37,4	37,7	47,6
5	56,9	49,6	47,9	56,5	54,6	54,7	55,4
6	17,8	23,2	19,1	18,1	18,9	19,0	20,3
7	43,8	39,8	39,5	42,3	37,6	36,9	37,7
8	72,3	84,3	82,4	72,5	81,9	80,8	82,4
9	57,0	55,1	54,9	53,4	51,7	54,4	50,0
10	38,5	38,1	36,7	36,4	36,4	36,8	36,3
11	17,0	17,5	19,2	17,4	26,1	25,8	28,3
12	37,9	32,3	39,1	36,1	73,1	78,0	73,8
13	39,4	41,6	40,9	37,1	45,0	45,5	46,5
14	51,3	47,6	52,0	53,4	48,3	49,5	44,3
15	151,4	85,3	84,7	147,5	84,7	78,6	83,7
16	108,4	61,7	64,2	119,1	64,4	65,4	64,0
17	26,9	23,2	19,9	65,1	18,8	17,1	16,2
18	24,1	178,8	18,0	32,3	28,5	28,6	26,4
19	64,9	17,2	71,7	27,0	16,9	16,7	22,3
20	16,1	16,1	15,4	16,1	14,6	14,8	14,4

\* OAc 170,7; 170,5; 21,2; 21,0

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a MÁRIO CILENSE JÚNIOR sua preciosa ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

LOPES, N.N. *et alii* - Artificial Intelligence Applied to Natural Products: Computer Study of Pimarane Diterpene. *Ecl. Quím.*, São Paulo, **14**: 69-82, 1989.

**ABSTRACT:** This paper describes the study of the  $^{13}\text{C}$  NMR characteristic signals of naturally occurring pimarane. The analysis is performed by computer, starting from a data base which encloses about 400 diterpenes and using the PICKUPS program. By this way it is possible to analyse substructure from one to five atoms as well as the effects of substituents on them.

**KEY-WORDS:**  $^{13}\text{C}$  NMR; diterpenes; pimarane; computer; PICKUPS.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GASTMANS, J.P.; ZUKITA, J.D.; SAHÃO, JR., J. & EMERENCIANO, V. de P. - *Anal. Chim. Acta*, **217**, 85 (1989).
- 1a. GASTMANS, J.P.; EMERENCIANO, V. de P. & FURLAN, M. - *Comput. Chem.*, **12**, 285 (1988).
- 1b. GASTMANS, J.P.; FURLAN, M.; EMERENCIANO, V. DE P.; ROQUE, N.F. & BUSSOLINI, A.C. - *Quím. Nova* (no prelo).
2. GASTMANS, J.P.; FURLAN, M.; LOPES, M.N. & EMERENCIANO, V. de P. - *Comput. Chem.* (no prelo).
3. FURLAN, M.; GASTMANS, J.P.; LOPES, M.N. & EMERENCIANO, V. de P. - *Bull. Soc. Chim. Fr.* (enviado).
4. GASTMANS, J.P.; FURLAN, M.; LOPES, M.N.; BORGES, J. H. G. & EMERENCIANO, V. de P. - *Quím. Nova* (no prelo).
5. URONES, J.G.; MARCOS, S.J.; FERREROS, J.F. & BARCALA, P.B. - *Phytochemistry*, **27**, 523 (1988).
6. CAMSIE, R.C. - *J. Org. Chem.*, **40**, 3789 (1975).
7. WENKERT, E.; CECHERELLI, P. & RAJU, M.S. - *J. Org. Chem.*, **44**, 146 (1979).
8. PERALES, A.; MARTINEZ-RIPOLL, M.; FAGOS, J.; BARESAL, R.K.; JOSHI, K.C.; PATNI, R. & RODRIGUEZ, B. - *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2843 (1980).
9. MATSUO, A.; SEIRYŪ, V.; NAKAYAMA, M. & HAYASHI, S. - *TETRAHEDRON Lett.*, **28**, 2451 (1976).
10. GARCIA, E.E.; GUERREIRO, E. & JOSEPH-NATHAN, P. - *Phytochemistry*, **24**, 3059 (1985).
11. BRUNO, M.; SAVONA, G.; FERNÁNDEZ-GADEA, F. & RODRIGUES, B. - *Phytochemistry*, **25**, 475 (1986).
12. PIOVANO, M.; GAMBARO, V.; CHAMY, M.C.; GARBARIRIO, I.A.; NICOLETTI, M.; GUILHERM, F. & PASCARD, C. *Phytochemistry*, **27**, 1145 (1988).
13. KNUDSEN, F.S.; VILEGAS, W.; OLIVEIRA, F. & ROQUE, N.F. - *Phytochemistry*, **25**, 1240 (1986).
14. STIERLE, D.B.; STIERLE, A.A. & LARSEN, R.D. - *Phytochemistry*, **27**, 517 (1988).
15. HERZ, E. & KULANTHAIVEL, P. - *Phytochemistry*, **22**, 715 (1983).

Recebido em 05.05.89  
Aceito em 26.06.89