

CONSTITUINTES QUÍMICOS DE *Justicia paracambi* (Acanthaceae)

POLYANA CABRAL TAVARES

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS NATURAIS
CAMPOS DOS GOYTACAZES/RJ**

CONSTITUINTES QUÍMICOS DE *Justicia paracambi* (Acanthaceae)

POLYANA CABRAL TAVARES

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais, do Centro de Ciências e Tecnologias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como parte das exigências para obtenção do título de mestre em Ciências Naturais, na área de Bio-orgânica e Bio-inorgânica.

Orientador: Prof. Dr. Ivo José Curcino Vieira

Co-orientador: Prof. Dr. Raimundo Braz Filho

Campos dos Goytacazes/RJ

CONSTITUINTES QUÍMICOS DE *Justicia paracambi* (Acanthaceae)

POLYANA CABRAL TAVARES

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais, do Centro de Ciências e Tecnologias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como parte das exigências para obtenção do título de mestre em Ciências Naturais, na área de Bio-orgânica e Bio-inorgânica.

Aprovado em: ____/____/____

Comissão examinadora:

Prof. Dr. Ivo José Curcino Vieira (LCQUI-CCT-UENF)
(Orientador)

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 10 |
| 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 12 |
| 2.1 A família Acanthaceae..... | 12 |
| 2.2 O gênero <i>Justicia</i> L..... | 12 |
| 2.2.1 A espécie <i>Justicia paracambi</i> | 13 |
| 2.2.2 Substâncias isoladas do gênero <i>Justicia</i> L. | 15 |
| 2.2.3 Composição Química do gênero <i>Justicia</i> L. | 27 |
| 2.2.4 Atividades biológicas apresentadas pelas espécies do gênero <i>Justicia</i> | 33 |
| 3 OBJETIVOS | 36 |
| 3.1 Objetivo Geral | 36 |
| 3.2 Objetivos Específicos..... | 36 |
| 4 METODOLOGIA..... | 36 |
| 4.1 Materiais e equipamentos | 36 |
| 4.2 Coleta da <i>Justicia paracambi</i> | 37 |
| 4.3 Preparação dos extratos brutos..... | 37 |
| 4.4 Partição do extrato bruto em metanol das folhas de <i>Justicia paracambi</i> | 38 |
| 4.5 Fracionamento cromatográfico | 38 |
| 4.5.1 ANÁLISE CROMATOGRÁFICA DA PARTIÇÃO JPD (14,7725g)..... | 38 |
| 4.5.2 ANÁLISE CROMATOGRÁFICA DA PARTIÇÃO JPAE (4,5629g)..... | 40 |
| 4.6 Elucidação estrutural das substâncias isoladas | 43 |
| 5 RESULTADOS | 43 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 43 |
| 7 REFERÊNCIAS | 44 |

RESUMO

A família Acanthaceae apresenta cerca de 250 gêneros e 2500 espécies. O gênero *Justicia* L. apresenta cerca de 600 espécies, sendo que 157 destas podem ser encontradas no Brasil, dentre elas a espécie *Justicia paracambi*. Essa espécie é endêmica do Brasil, sendo encontrada somente no município de Paracambi – RJ. A partir do levantamento bibliográfico, obteve-se que 93 substâncias foram isoladas e identificadas em espécies do gênero *Justicia* L. até o presente momento, mas destaca-se que ainda não foram realizados estudos fitoquímicos com a espécie de estudo do presente trabalho. As substâncias isoladas são classificadas como cumarinas, triterpenoides, flavonoides, alcaloides ou lignanas, sendo essa última a classe com maior quantidade de compostos. Metabólitos secundários isolados e extratos de algumas espécies apresentam atividade anti-inflamatória, antilarvicida, anti-HIV tipo 1, entre outras. Diante do exposto, esse trabalho tem como objetivo isolar e identificar os metabólitos secundários presentes no extrato metanólico das folhas da espécie *Justicia paracambi*. A separação das substâncias ocorrerá por meio de técnicas cromatográficas clássicas e para elucidação estrutural serão aplicadas Ressonância Magnética Nuclear (RMN) uni (^1H e ^{13}C) e bidimensional (^1H - ^1H -COSY, ^1H -HNOESY, HSQC e HMBC) e Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRESI-MS). A coleta do material vegetal foi realizada no município de Paracambi – RJ, mais especificamente no Parque Natural Municipal do Curió, pela professora Denise Braz, do Departamento de Botânica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

1 INTRODUÇÃO

O Brasil detém uma enorme flora e a maior floresta equatorial, tropical e úmida da Terra, a Floresta Amazônica. Por isso, a Química dos Produtos Naturais (QPN) é a área mais antiga da Química Brasileira, além de também ser a mais antiga da Química Orgânica. A QPN busca o isolamento e a caracterização de substâncias bio-produzidas no metabolismo secundário de organismos vivos, como microrganismos, organismos marinhos e plantas. O estudo dos vegetais, denominado de fitoquímica, é o mais explorado por pesquisadores no Brasil (BERLINCK et al., 2017; BRAZ FILHO, 2010; PINTO et al., 2002)

Os produtos naturais fazem parte da história do país e já apresentavam grande importância desde antes da chegada dos portugueses no Brasil, pois as plantas, já naquela época, eram utilizadas como remédios naturais pelos indígenas. Além disso, um dos motivos do Brasil ter sido colonizado se deu pela existência da árvore conhecida popularmente como pau-brasil (*Caesalpinia echinata* Lam), por meio da qual é extraído um corante de cor vermelha. Esse corante consiste em uma substância química denominada brasileína, que é resultado da oxidação do metabólito secundário chamado brasilina (ARAÚJO, 2006; PINTO et al., 2002). As estruturas das substâncias mencionadas podem ser visualizadas na Figura 1.

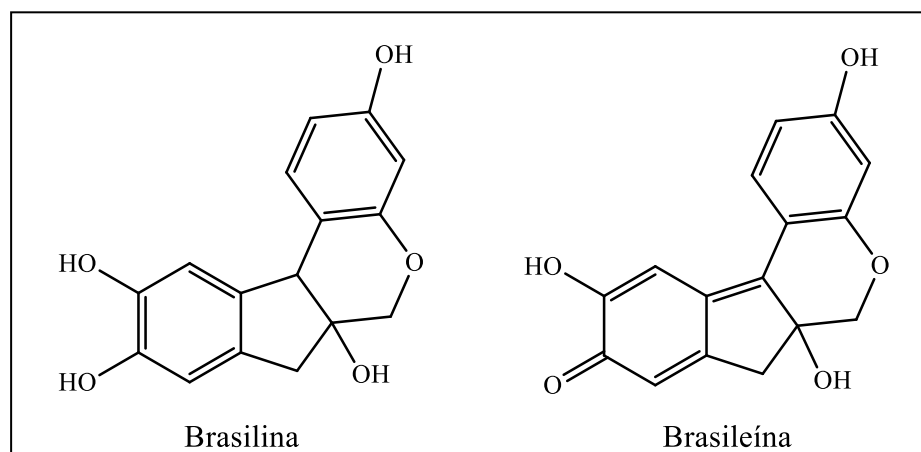


Figura 1. Estrutura da brasilina e brasileína (ARAÚJO, 2006).

Os metabólitos secundários não são os mesmos em todas as espécies vegetais, diferente dos metabólitos primários que são pouco variáveis. Isso porque a produção dos metabólitos secundários sofre influência das condições ambientais que a planta está exposta. Por exemplo, a natureza ou quantidade de metabólitos secundários presentes em uma planta pode variar de acordo com a sazonalidade e, também, entre o período diurno e noturno. Além disso, tem a expressão genética de cada planta que pode se modificar diante da interação de processos

bioquímicos, fisiológicos, ecológicos e evolutivos, causando variações nos metabólitos secundários. Essas variações proporcionam a individualidade entre famílias, gêneros e espécies. (BRAZ FILHO, 2010; GOBBO-NETO e LOPES, 2007; REZENDE et al., 2016).

Os metabólitos secundários podem pertencer a diferentes classes de compostos orgânicos. O metabolismo secundário das plantas pertencentes à família Acanthaceae bio-produzem uma grande variedade de classes de substâncias químicas e acredita-se que tamanha variedade seja o motivo pelo qual as espécies pertencentes à família supracitada sejam bastante utilizadas na medicina popular para diversos fins, como no tratamento de asma, bronquite, reumatismo, artrite, distúrbios mentais, diabetes, hemorragia, febre, dor de cabeça, entre outros (ANGONESE, MOREIRA e KAPLAN, 1992; CORRÊA e ALCÂNTARA, 2012).

A família Acanthaceae possui cerca de 250 gêneros, dentre eles o gênero *Justicia* L. (ANGONESE, MOREIRA e KAPLAN, 1992). As espécies pertencentes a esse gênero possuem dados etnofarmacológicos e alguns estudos fitoquímicos. Nos testes farmacológicos realizados com extratos das plantas e/ou com substâncias isoladas, algumas espécies vem apresentando resultados satisfatórios para atividade antiviral, antilarvicida e anti-inflamatória, por exemplo (CORRÊA e ALCÂNTARA, 2012; CORRÊA et al., 2014).

Em relação a espécie *Justicia paracambi*, esta foi descoberta em 2015 pela professora Denise Braz (UFRRJ), sendo encontrada somente no município de Paracambi – RJ (BRAZ, 2015). Destaca-se que o presente trabalho é o pioneiro no que se refere ao estudo da composição química da espécie *Justicia paracambi*. Sendo assim, espera-se contribuir para o conhecimento fitoquímico do gênero *Justicia* L, utilizando de técnicas cromatográficas clássicas e técnicas espectroscópicas para isolar e caracterizar os metabólitos secundários.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A família Acanthaceae

A família Acanthaceae pertence a super ordem Lamiiflorae e ordem Scrophulariales (*sensu* Dahlgren). As plantas pertencentes a essa família são encontradas, em sua maioria, na forma de arbusto, erva, trepadeira, xerófitas e pantanosa. Podendo ser encontrada também em forma de árvore, porém é raro. Consistem em plantas herbáceas, subarbusivas ou arbustivas, que apresentam folhas opostas, simples, sem estípulas. Suas flores são grandes, hermafroditas, isoladas ou em inflorescências. Apresenta frutos secos, capsulares com deiscência explosiva. (ANGONESE, MOREIRA, KAPLAN, 1992; KAMEYAMA, 2006; FLORA DO BRASIL, 2020a).

Em relação a composição química das plantas pertencentes à família Acanthaceae é notável que estas apresentam uma variedade de classes de compostos químicos. Apresentam alcaloides, lignanas, flavonoides, terpenoides (iridoides, diterpenos e triterpenos), amins biogênicas e cumarinas (ANGONESE, MOREIRA e KAPLAN, 1992; CORRÊA e ALCÂNTARA, 2012).

Cerca de 250 gêneros e 2500 espécies compõem a família Acanthaceae, apresentando ocorrência nas regiões tropicais e em algumas regiões temperadas do mundo (ANGONESE, MOREIRA e KAPLAN, 1992; KAMEYAMA, 2006). No Brasil são encontrados 49 gêneros e 504 espécies e, destes, 5 gêneros e 275 espécies são endêmicos (FLORA DO BRASIL, 2020a). Cabe destacar que o gênero *Justicia* L. consiste no gênero mais numeroso da família (GRAHAM, 1988).

2.2 O gênero *Justicia* L.

O gênero *Justicia* L. possui aproximadamente 600 espécies pelo mundo (GRAHAM, 1988), sendo 157 encontradas no Brasil e, destas, 93 são endêmicas. Espécies do gênero *Justicia* podem ser encontradas em todos os estados do país, sendo 32 encontradas no Rio de Janeiro. Tais espécies podem ser aquática, rupícola ou terrícola, se apresentando em forma de arbusto, erva, volúvel ou subarbusculo (FLORA DO BRASIL, 2020b).

A caracterização das espécies do gênero *Justicia* se dá pela presença de corolas bilabiadas, com lábio superior, geralmente, bilobado e o lábio inferior trilobado, podendo apresentar também estrias na base do palato. Pólen pode ser 2-3(-4)-porados ou colporados, subprolatos à perprolatos. Essas espécies também possuem dois estames assimétricos

sobrepostos e cápsula clavada com base estéril. (GRAHAM, 1988; EZCURRA, 2002; BRAZ, 2015).

2.2.1 A espécie *Justicia paracambi*

A espécie *Justicia paracambi* consiste em uma erva que pode ser encontrada no Parque Natural Municipal do Curió, no município de Paracambi – RJ, localizando-se no domínio fitogeográfico da Mata Atlântica. Até o presente momento essa espécie não foi encontrada em nenhum outro lugar, sendo então endêmica do Brasil. Logo todas as informações que se tem sobre o local onde essa espécie cresce são baseadas no crescimento dos indivíduos que foram encontrados na região supracitada. Com isso, sabe-se que é uma planta terrícola que cresce em floresta densa, em baixas altitudes e próximo a cursos d'água (BRAZ, 2015; FLORA DO BRASIL, 2020c).

A *Justicia paracambi* apresenta folhas glabras e sésseis, tricomas glandulares e não glandulares que são densos na ráque, brácteas, bracteólas e cálice. Possui cálice 5-lobado, teca inferior com um longo apêndice basal, corola bilabiada branca, cálice e brácteas verdes. Tem inflorescência terminal laxa que apresenta panícula de espigas e flores decussados quase o ano todo, mas, principalmente, entre setembro e novembro. Sua altura pode ser entre 50 – 80 cm. Todas essas características físicas, que podem ser vistas na Figura 2 (p. 9), tornam fácil sua diferenciação dentre outras espécies do gênero *Justicia* L. (BRAZ, 2015).



Figura 2. Fotos de *Justicia paracambi*: (A) Visão ampla da erva; (B) Caule e folhas; (C) Inflorescência terminal com espigas e flor decussados (BRAZ, D.M., arquivo pessoal).

Na bibliografia não foram encontrados estudos sobre a composição química de *Justicia paracambi*. Mas destaca-se que as espécies pertencentes ao gênero *Justicia* L. possuem uma grande importância na pesquisa de fitoterápicos, uma vez que apresentam uma enorme variedade de aplicação na medicina popular (CORRÊA e ALCÂNTARA, 2012). Logo o conhecimento da composição química da espécie supracitada se faz necessário. Além disso, o *status* de conservação da *Justicia paracambi* está classificado como perigo de extinção, devido sua ocorrência em apenas um local (BAUMGRATZ et al., 2020; BRAZ, 2015). Isso reforça a necessidade do conhecimento dos metabólitos secundários que a compõem, podendo estes serem úteis ao ser humano e, talvez, isso possa vir a contribuir para a preservação da espécie (PINTO et al., 2002).

2.2.2 Substâncias isoladas do gênero *Justicia* L.

Neste tópico são apresentados os constituintes químicos que já foram isolados e identificados em espécies do gênero *Justicia* L. Utilizou-se a revisão realizada por Corrêa e Alcântara (2012), onde são apresentados resultados publicados até maio/2011 nas seguintes plataformas: SciFinder, ScienceDirect, Web of Science e Scielo. Existem poucos estudos fitoquímicos sobre esse gênero e, por isso, encontrou-se apenas o artigo de revisão supracitado. Logo, também foram feitas buscas por publicações científicas que tenham realizado estudo dos constituintes químicos das espécies do gênero em questão entre junho/2011 e agosto/2020, a fim de identificar possíveis novas substâncias. As buscas foram feitas no *ScienceDirect*, *Scielo* e *Google Scholar*, utilizando-se “*Justicia genus*” como palavra-chave. Todas as pesquisas que evidenciaram o isolamento de composto orgânico novo no gênero *Justicia* no título e/ou resumo foram incluídos no presente trabalho.

Para melhor organização, as substâncias foram separadas de acordo com a classe de compostos orgânicos que pertencem. Dessa forma, elaborou-se as Tabelas 1, 2, 3, 4 e 5 onde constam substâncias classificadas como cumarinas, flavonoides, alcaloides, triterpenos e lignanas, respectivamente. Destaca-se que foi encontrado um estudo que apresenta substâncias novas isoladas no gênero *Justicia* L., porém estas não foram classificadas. Tais substâncias encontram-se na Tabela 6. No Quadro 1 se encontram as estruturas de todas as substâncias.

Tabela 1. Cumarina identificada no gênero *Justicia* L.

| Nº | Substância | Espécie | Referência |
|----|--------------|----------------------|--------------------------------------|
| 1 | Umbeliferona | <i>J. pectoralis</i> | Lino et al., 1997; Leal et al., 2000 |

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 2. Flavonóides identificados no gênero *Justicia* L.

| Nº | Substância | Espécie | Referência |
|----|-------------------------|----------------------|--|
| 2 | 3',4'-Dihydroxiflavonol | <i>J. cataractae</i> | Jiménez et al., 2001; Wang et al., 2004; Woodman et al., 2005; Woodman & Malakul, 2009 |
| 3 | Apigenina | <i>J. gendarussa</i> | Wahi et al., 1974; Sawatzky et al., 2006; Cai et al., 2011 |

(Continua)

(Continuação)

| | | | |
|----|--|--------------------------------------|---|
| 4 | Vitexina | | Wahi et al., 1974; Sridhar et al., 2006; Gorzalczany et al., 2011 |
| 5 | Kaempferitrina | <i>J. spicegera</i> | Dominguez et al., 1990; Abdel-Ghani et al., 2001; Fang et al., 2005; Cazarolli et al., 2006 |
| 6 | Luteolina-3'-O-β-xilofuranose | <i>J. acuminatissima</i> | Corrêa et al., 2014. |
| 7 | Luteolina-5-O-β-rutinosídeo | | |
| 8 | Luteolina-7-O-β-glicosídeo | | |
| 9 | Luteolina-7-O-β-rutinosídeo | | Corrêa, 2013. |
| 10 | Luteolin-7-O-α-L-rhamnopyranosil-(1→2)-β-D-xilopyranosídeo | <i>J. hypocrateriformis</i> Vahl, | Guetchueng et al., 2019 |
| 11 | Crisoeriol-7-O-α-L-rhamnopyranosil-(1→2)-β-D-xilopyranosídeo | | |

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 3. Alcaloides identificados no gênero *Justicia* L.

| Nº | Substância | Espécie | Referência |
|----|--------------------------|---------------------|---|
| 12 | 5H,6H-quinindolin-11-ona | <i>J. betonica</i> | Subbaraju et al., 2004 |
| 13 | 10H-quinidolina | | Caprio et al., 2000; Subbaraju et al., 2004 |
| 14 | Jusbetonina | | |
| 15 | Vasicina | <i>J. adhatoda</i> | Amini & Mehta , 1959; Mehta et al., 1963; Ikram & Huq, 1966; Bhalla et al., 1982; Chakravarthy et al., 1982; Jindal et al., 1988; Ismail et al., 1998; Lorenz et al., 1999; Claeson et al., 2000; Shevyakov et al., 2006; Rachana et al., 2011 |
| 16 | Vasicinona | | Amin & Mehta, 1959; Mehta et al., 1963; Ikram & Huq, 1966; Bhalla et al., 1982; Chakravarthy et al., 1982; Ismail et al., 1998; Jindal et al., 1998; Lorenz et al., 1999; Rachana et al., 2011 |
| 17 | Alantoína | <i>J. spicegera</i> | Dominguez et al., 1990; Niu et al., 2010 |
| 18 | 6H-quinidolina | <i>J. betonica</i> | Subbaraju et al., 2004 |

(Continua)

(Continuação)

| | | | |
|----|---|--------------------------|--|
| 19 | Vasicinol | <i>J. adhatoda</i> | Amin & Mehta, 1959; Mehta et al., 1963; Ikram & Huq, 1966; Bhalla et al., 1982; Chakravarthy et al., 1982; Ismail et al., 1998; Jindal et al., 1998; Lorenz et al., 1999; Rachana et al., 2011 |
| 20 | 3-etil-8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano-1,6,7-triol | <i>J. acuminatissima</i> | Corrêa, 2013. |
| 21 | ácido-(N-fenil- <i>o</i> -metileno-O-5)-3-hidroxi-5-carboxi- γ -lactama | <i>J. wasshauseniana</i> | Fernandes, 2016 |
| 22 | N-(fenil- <i>o</i> -metileno-O-5)-3-hidroxi-5-(carboxilato de 2,3-dihidroxi- <i>propionila</i>)- γ -lactama | | |
| 23 | Brazóide A | <i>J. gendarussa</i> | Souza et al., 2017 |
| 24 | Brazóide B | | |
| 25 | Brazóide C | | |
| 26 | Brazóide D | | |
| 27 | Justicianena A | <i>J. procumbens</i> | Jin et al., 2015 |
| 28 | 3-hidroxi-1-(20-hidroxi-40,50-dimetoxifenil)pirrolidin-2-ona | <i>J. secunda</i> Vahl | Theiler et al., 2014 |
| 29 | cis-3,5-diidroxi-1-(20-hidroxi-40,50-dimetoxifenil)pirrolidin-2-ona | | |
| 30 | trans-3,5-diidroxi-1-(20-hidroxi-40,50-dimetoxifenil)pirrolidin-2-ona | | |

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 4. Triterpenóides glicosilados identificados no gênero *Justicia* L.

| Nº | Substância | Espécie | Referência |
|----|-----------------|--------------------|---------------------------|
| 31 | Justiciosídeo A | <i>J. betonica</i> | Kanchanapoom et al., 2004 |
| 32 | Justiciosídeo C | | |
| 33 | Justiciosídeo B | | |
| 34 | Justiciosídeo D | | |

(Continua)

(Continuação)

| | | | |
|----|-----------------|-------------------|--|
| 35 | Justiciosídeo E | | Kanchanapoom et al., 2005 |
| 36 | Justiciosídeo F | | |
| 37 | Justiciosídeo G | | |
| 38 | Justicisaponina | <i>J. simplex</i> | Ghosal et al., 1981; Badami et al., 2003 |

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 5. Lignanas identificadas no gênero *Justicia* L.

| Nº | Substância | Espécie | Referência |
|----|--------------------------|----------------------|---|
| 39 | Jusmicrantina | <i>J. neesii</i> | Rajasekhar & Subbaraju, 2000 |
| 40 | Jusmicrantina metil éter | | |
| 41 | Helioxantina | <i>J. flava</i> | Chang et al., 2000; Tseng et al., 2008 |
| 42 | Taiwanina E | <i>J. procumbens</i> | Chen et al., 1996; Chang et al., 2000 |
| 43 | Taiwanina E metil éter | <i>J. purpurea</i> | Kavitha et al., 2003 |
| | | <i>J. betonica</i> | Day et al., 1999 |
| | | <i>J. procumbens</i> | Chen et al., 1996 |
| 44 | Justicidina E | <i>J. procumbens</i> | Fukamiya & Lee, 1986; Thérien et al., 1993 |
| 45 | Justicidina B | <i>J. purpurea</i> | Baba et al., 1996; Gertsch et al., 2003; Kavitha et al., 2003; Rao et al., 2006; Wu et al., 2007; Kaur et al., 2009 |
| | | <i>J. procumbens</i> | Chen et al., 1996 Asano et al., 1996 |
| 46 | Difilina | <i>J. extensa</i> | Wang & Ripka, 1983 |
| | | <i>J. procumbens</i> | Fukamiya & Lee, 1986; Chen et al., 1996; Asano et al., 1996 |
| | | <i>J. ciliata</i> | Day et al., 1999 |
| 47 | Justicidina A | <i>J. extensa</i> | Wang & Ripka, 1983 |
| | | <i>J. betonica</i> | Munakata et al., 1965; Day et al., 1999 |
| | | <i>J. procumbens</i> | Fukamiya & Lee, 1986; Asano et al., 1996; Chen et al., 1996; Su et al., 2006 |
| | | <i>J. rhodoptera</i> | Williams et al., 2003 |

(Continua)

(Continuação)

| | | | |
|----|--------------------------------------|------------------------|--|
| 48 | Cleistanina B | <i>J. purpurea</i> | Pradheepkumar et al., 2000; Kavitha et al., 2003 |
| | | <i>J. procumbens</i> | Jin, Yang e Dong, 2016 |
| 49 | Neesinosídeo A | <i>J. neesii</i> | Subbaraju et al., 2001 |
| 50 | Patentiflorina A | <i>J. patentiflora</i> | Susplugas et al., 2005 |
| 51 | Patentiflorina B | | |
| 52 | Tuberculatina | <i>J. ciliata</i> | Day et al., 1999; Lu et al., 2008 |
| | | <i>J. betonica</i> | |
| 53 | 4''-O-acetilpatentiflorina B | <i>J. patentiflora</i> | Susplugas et al., 2005 |
| 54 | Chinensinaftol metil éter | <i>J. ciliata</i> | Day et al., 1999 |
| 55 | Justalacina | <i>J. purpurea</i> | Kavitha et al., 2003 |
| 56 | 4'-dimetil chinensinaftol metil éter | <i>J. ciliata</i> | Day et al., 1999 |
| | | <i>J. procumbens</i> | Chen et al., 1996 |
| 57 | Chinensinaftol | <i>J. betonica</i> | Day et al., 1999 |
| | | <i>J. procumbens</i> | Chen et al., 1996 |
| 58 | Elenosídeo | <i>J. hyssopifolia</i> | Alonso et al., 1997; Navarro et al., 2001a; Navarro et al., 2001 |
| 59 | Neojusticidina B | <i>J. ciliata</i> | Day et al., 1999 |
| | | <i>J. procumbens</i> | Fukamiya & Lee, 1986; Asano et al., 1996; Chen et al., 1996 |
| 60 | Justicidinosídeo A | <i>J. procumbens</i> | Asano et al., 1996 |
| 61 | Justicidinosídeo C | | |
| 62 | Justicidinosídeo B | | |
| 63 | Justicidina P | <i>J. extensa</i> | Wang & Ripka, 1983 |
| 64 | Justicinol | <i>J. patentiflora</i> | Susplugas et al., 2005 |
| 65 | Ciliosídeo A | <i>J. ciliata</i> | Day et al., 2000; Wu et al., 2007 |
| 66 | Procumbenosídeo A | <i>J. procumbens</i> | Day et al., 1999 |
| 67 | Cilinaftalídeo A | <i>J. betonica</i> | |
| | | <i>J. ciliata</i> | |
| 68 | Cilinaftalídeo B | <i>J. betonica</i> | Weng et al., 2004 |
| | | <i>J. ciliata</i> | |
| | | <i>J. procumbens</i> | |

(Continua)

(Continuação)

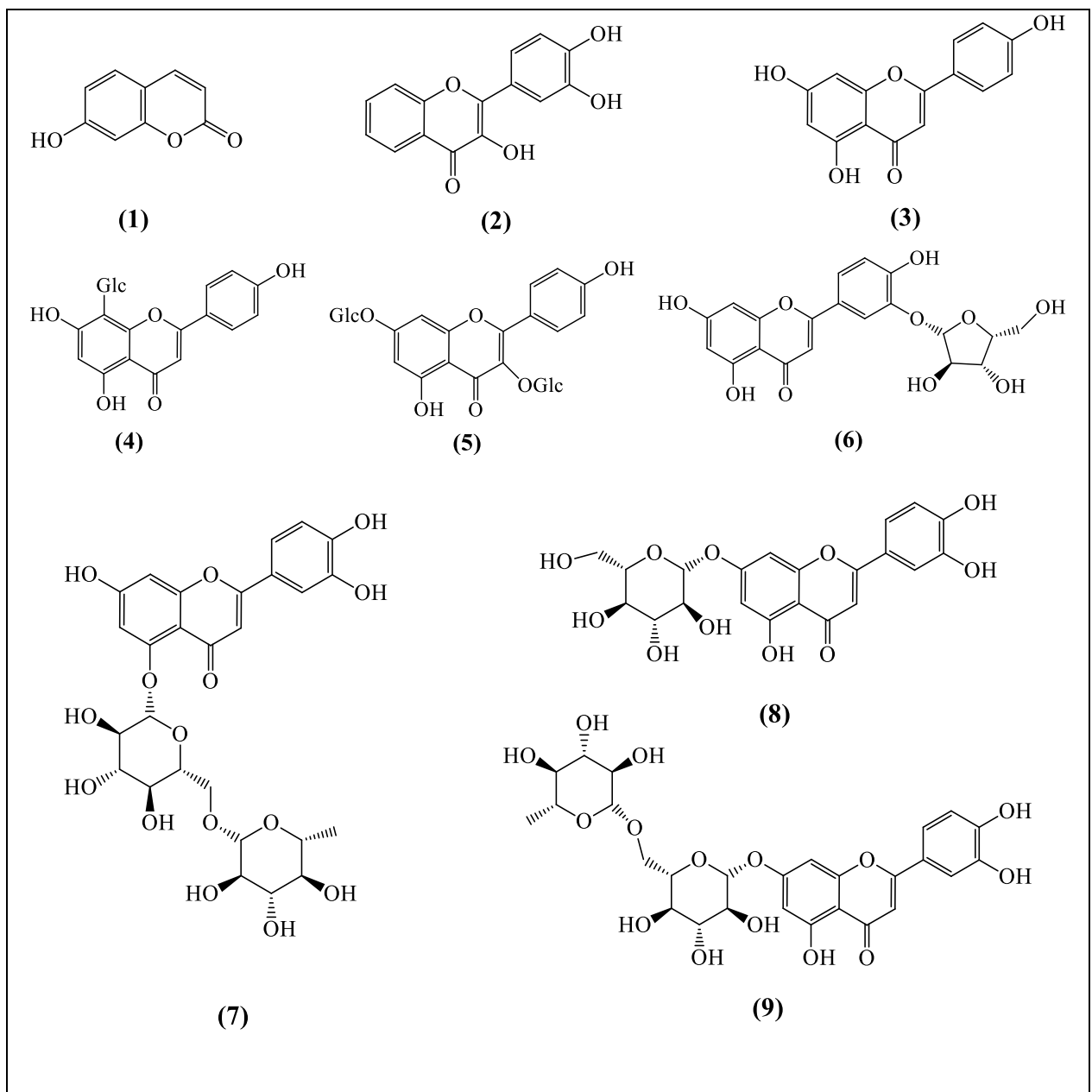
| | | | |
|----|---|------------------------|--|
| 69 | Difilina apiosídeo | <i>J. procumbens</i> | Asano et al., 1996 |
| 70 | Difilina apiosídeo-5-aceato | | |
| 71 | Juspurpurina | <i>J. purpurea</i> | Kavitha et al., 2003 |
| 72 | Carinatona | <i>J. patentiflora</i> | Susplugas et al., 2005 |
| 73 | Justiflorinol | | |
| 74 | (+)-Isolariciresinol | <i>J. flava</i> | Küpeli et al., 2003 |
| 75 | Sesamina | <i>J. purpurea</i> | Kavitha et al., 2003; Chung et al., 2010 |
| 76 | Justiciresinol | <i>J. glauca</i> | Subbaraju et al., 1991 |
| 77 | Xantoxilol | <i>J. purpurea</i> | Konoshima e Takasaki, 2000; Kavitha et al., 2003 |
| 78 | Podofilotoxina | <i>J. flava</i> | Canel et al., 2000; Meckes et al., 2004 |
| 79 | Heliobuftalmina | <i>J. ciliata</i> | Day et al., 1999; Duarte et al., 2010 |
| 80 | Secoisolariciresinol dimetil éter acetato | <i>J. procumbens</i> | Xin-Ya et al., 2019 |
| 81 | Procumbenosídeo N | | |
| 82 | Procumbenosídeo O | | |
| 83 | 6'-hidroxijusticidina A | <i>J. procumbens</i> | He et al., 2012 |
| 84 | Justiprocumina A | <i>J. gendarussa</i> | Zhang et al., 2017 |
| 85 | Justiprocumina B | | |
| 86 | Procumbenosídeo H | <i>J. procumbens</i> | Jin et al., 2015 |
| 87 | Procumbenosídeo I | | Jin, Yang e Dong, 2016 |
| 88 | Procumbenosídeo K | | |
| 89 | Procumbenosídeo L | | |
| 90 | Procumbenosídeo M | | |

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 6. Outras substâncias isoladas no gênero *Justicia* L.

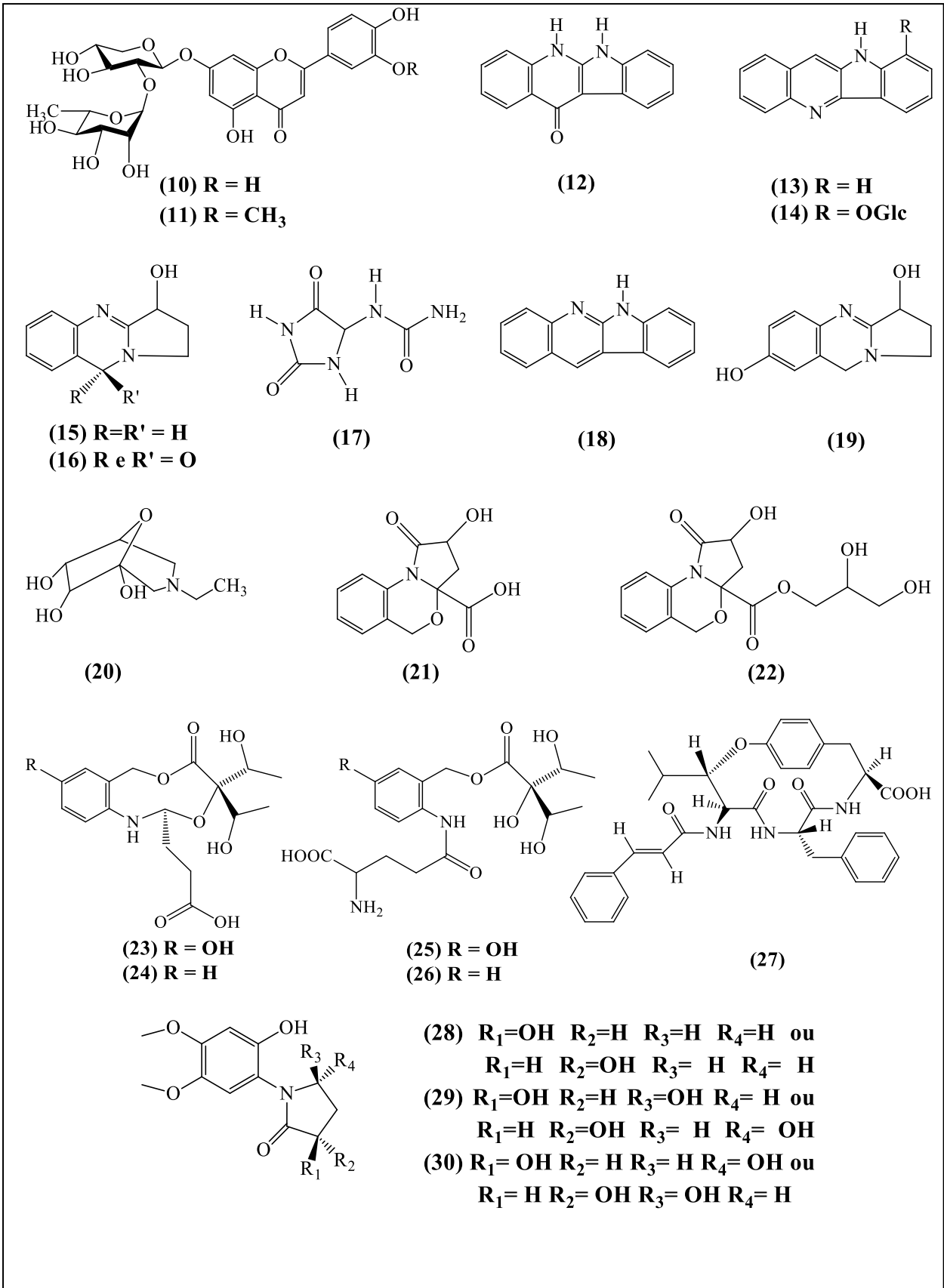
| Nº | Substância | Espécie | Referência |
|----|--|---------------------|---------------------|
| 91 | Uracila | <i>J. spicigera</i> | Othman et al., 2017 |
| 92 | Uridina | | |
| 93 | Megastigmana vomifoliol-9-O-β-D-Glucopiranosídeo | | |

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 1. Estrutura das substâncias isoladas no gênero *Justicia*.

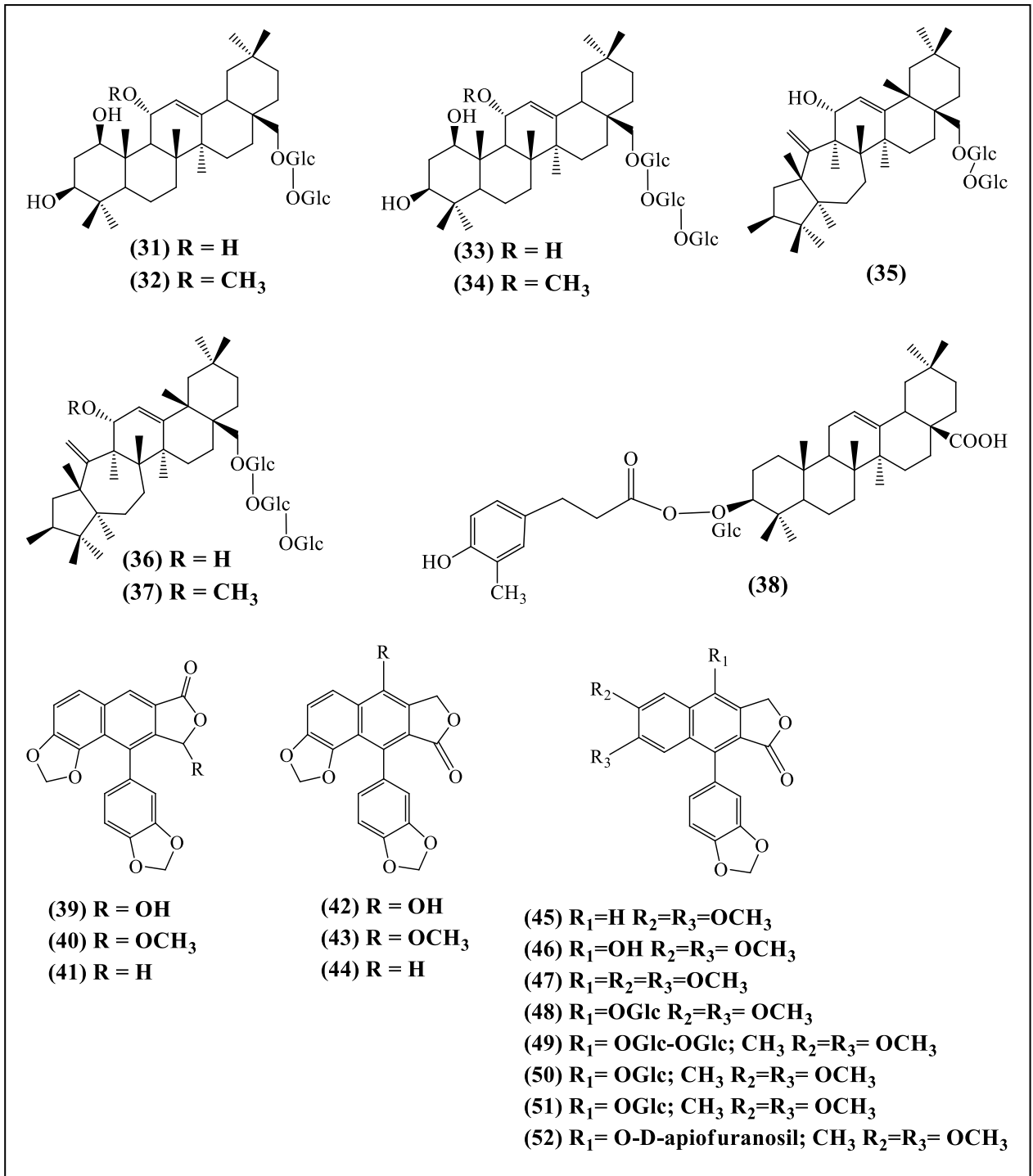
(Continua)

(Continuação)



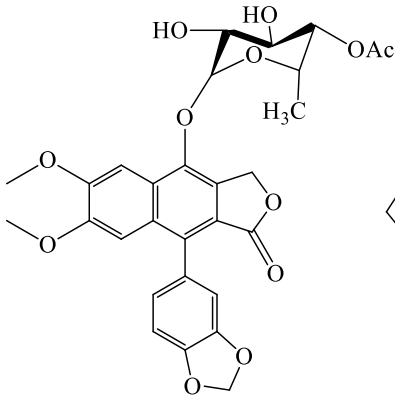
(Continua)

(Continuação)

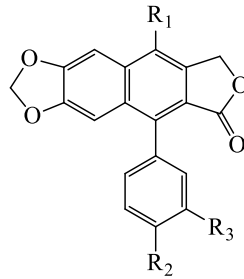
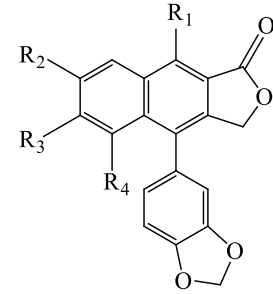
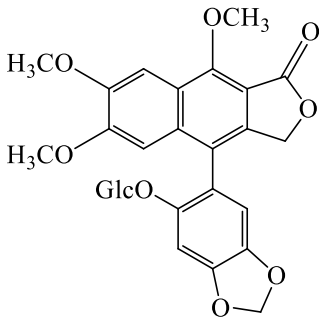


(Continua)

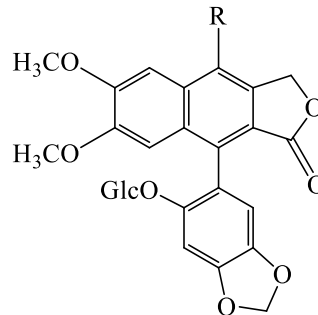
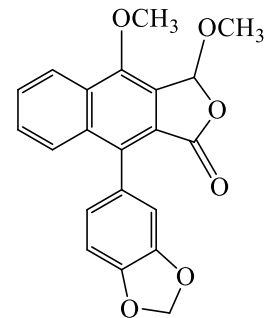
(Continuação)



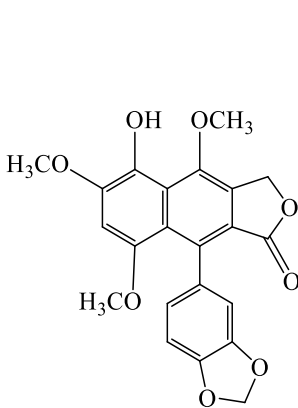
(53)

(54) $R_1=H$ $R_2=R_3=OCH_3$ (55) $R_1=OCH_3$ $R_2=OH$ $R_3=OGlc$ (56) $R_1=R_2=OCH_3$ $R_3=OH$ (57) $R_1=OH$ $R_2=R_3=OCH_3$ (58) $R_1=R_2=H$ $R_3=OH$ $R_4=OGlc$ (59) $R_1=R_2=R_3=OCH_3$ $R_4=H$ 

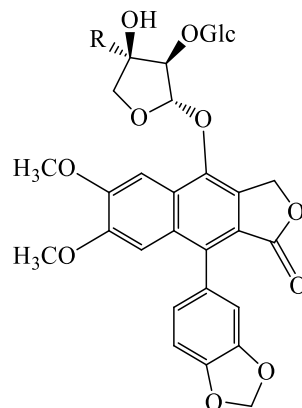
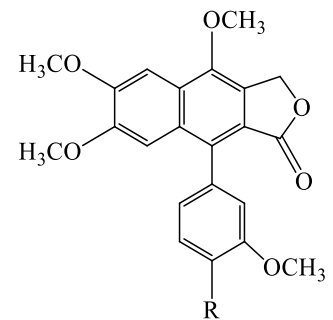
(60)

(61) $R=H$ (62) $R=OCH_3$ 

(63)

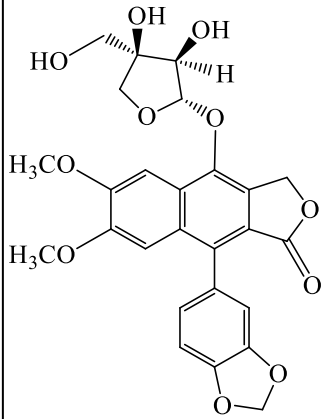


(64)

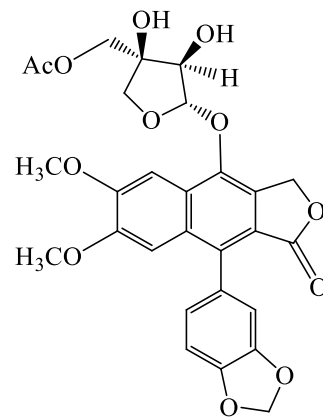
(65) $R=CH_2-O-\beta$ -xilopiranosil(66) $R=CH_2OH$ (67) $R=OH$ (68) $R=OCH_3$

(Continua)

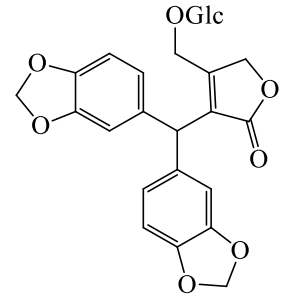
(Continuação)



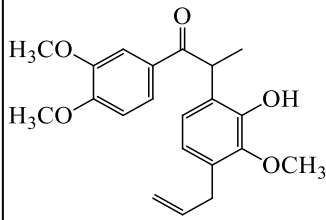
(69)



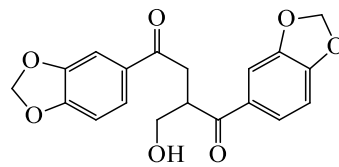
(70)



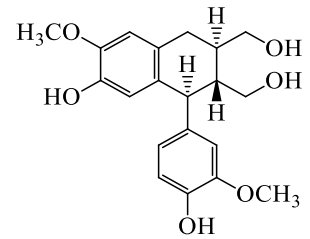
(71)



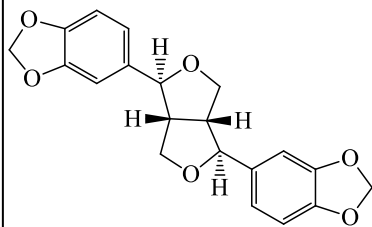
(72)



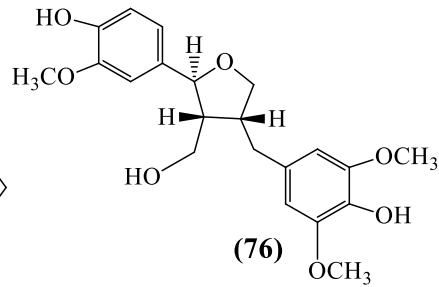
(73)



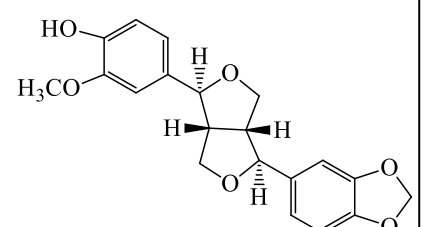
(74)



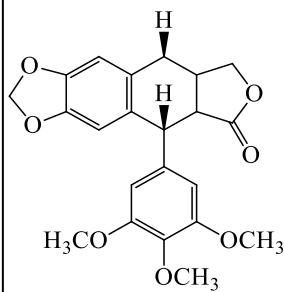
(75)



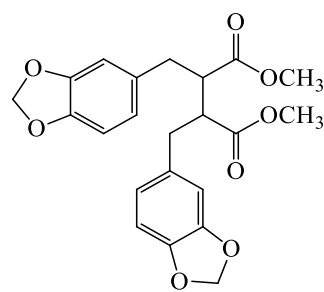
(76)



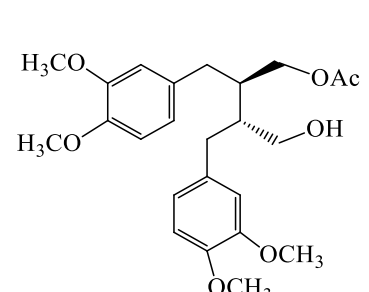
(77)



(78)



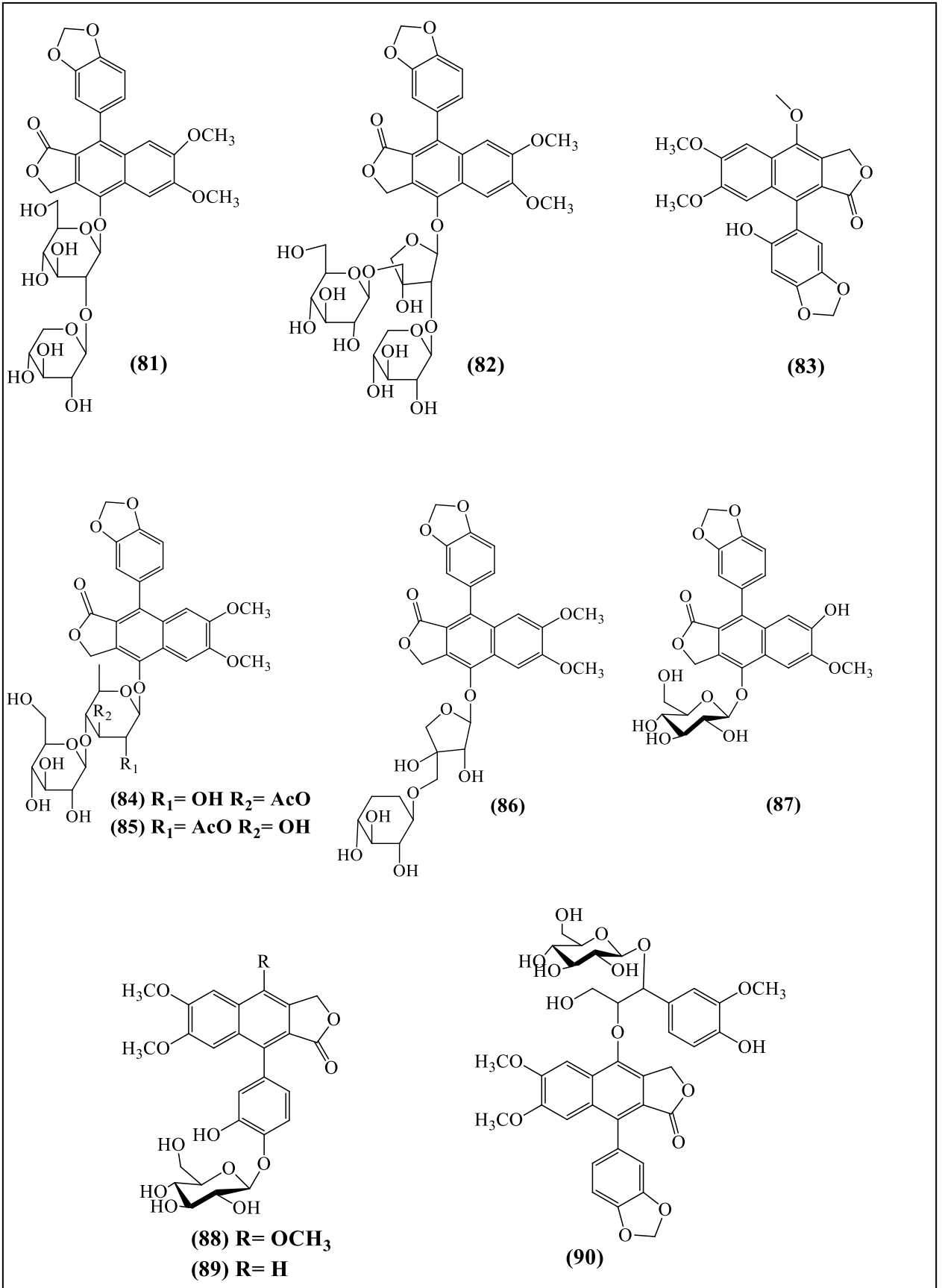
(79)



(80)

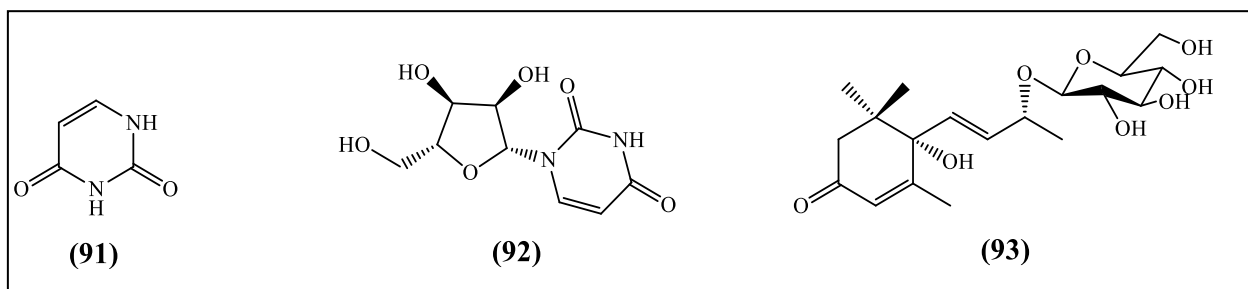
(Continua)

(Continuação)



(Continua)

(Continuação)

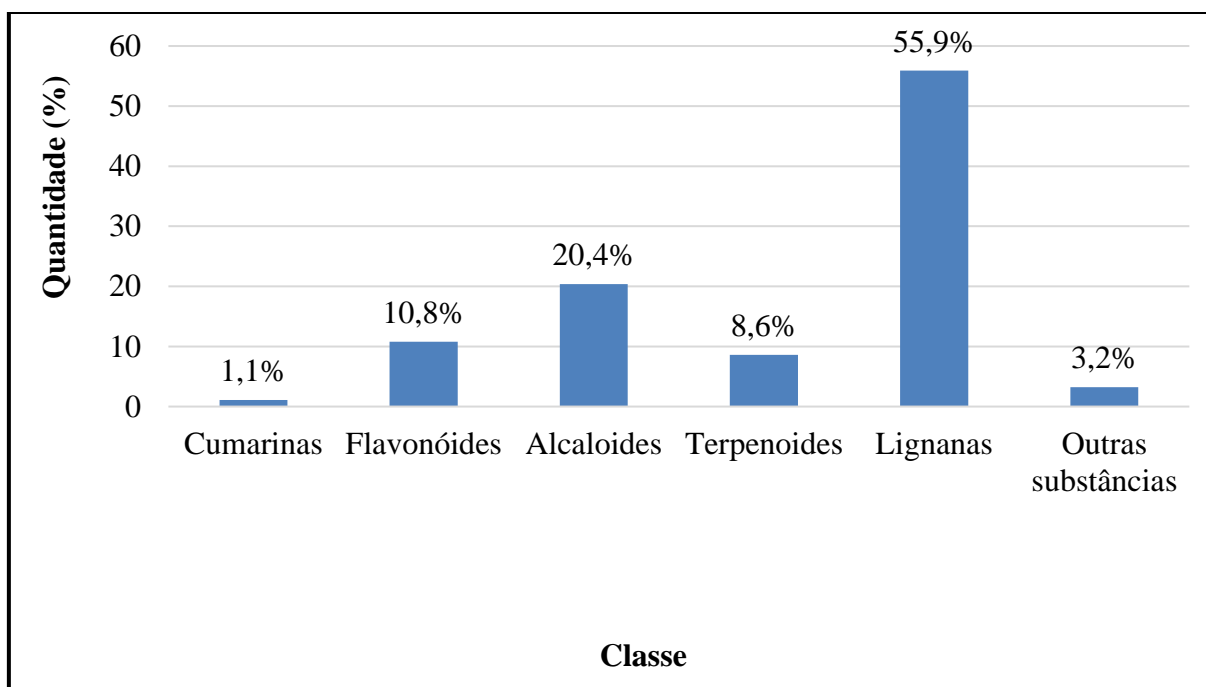


Fonte: Elaboração própria.

2.2.3 Composição Química do gênero *Justicia* L.

A partir do levantamento bibliográfico realizado, obteve-se que 93 substâncias já foram isoladas em espécies do gênero *Justicia* L. e que estas pertencem a variadas classes de compostos orgânicos. No Gráfico 1 é possível observar melhor as classes de compostos encontradas e a quantidade de substâncias pertencentes a cada uma destas.

Gráfico 1. Classe dos compostos orgânicos isolados do gênero *Justicia* L.



Fonte: Elaboração própria.

De acordo com os dados expostos no Gráfico 1, a maioria das substâncias encontradas no gênero *Justicia* L. são classificadas como lignanas, tendo sido isoladas e identificadas um total de 52 substâncias (55,9%). Os alcaloides também se mostram bastante presentes em

espécies do gênero em questão, apresentando um total de 19 substâncias (20,4%). Logo em seguida têm-se os flavonoides, constando 10 substâncias isoladas (10,8%) e os triterpenoides, com 8 substâncias (8,6%). Até o momento, tem-se apenas 1 substância classificada como cumarina (1,1%). E têm-se ainda outras substâncias que não foram classificadas, representando 3,2% das substâncias conhecidas.

Levando em consideração o fato das substâncias isoladas no gênero *Justicia* serem majoritariamente classificadas como lignanas, resolveu-se fazer um estudo mais aprofundado a respeito dessa classe de compostos orgânicos.

2.2.3.1 Considerações sobre lignanas

As lignanas podem ser classificadas de forma genérica como lignoides. Os lignoides abrangem todas as micromoléculas que são formadas por grupos fenilpropânicos (C_6-C_3)_n, onde “n” é restrito a poucas unidades 1, 2, 3 etc. Mais de 500 lignoides já foram isolados, identificados e classificados dentro dos grupos das lignanas, neolignanas, alolignanas, norlignanas, oligolignoides ou heterolignoides, sendo que as lignanas e neolignanas representam a maior parte dessas substâncias já conhecidas (GOTTLIEB e YOSHIDA, 1984; BARBOSA FILHO, 2007). De acordo com Gordaliza e colaboradores (2004), as lignanas já foram isoladas em espécies de diversas famílias, tendo sido encontradas em diferentes partes das plantas: raízes, folhas, caules, frutos, sementes e partes lenhosas.

O termo lignanas foi desenvolvido por Haworth, em 1942, para classificar metabólitos secundários cujo esqueleto carbônico apresentasse um acoplamento de duas unidades propilbenzênicas (C_6-C_3), onde estas estivessem ligadas pelo carbono central de suas cadeias laterais, apresentando, então, uma ligação $\beta-\beta'$ (Figura 3) (GOTTLIEB e YOSHIDA, 1984; BARBOSA FILHO, 2007; SUZUKI e UMEZAWA, 2007). As lignanas são subdivididas em 8 subgrupos: furofurano, furano, dibenzilbutano, dibenzilbutirolactona, ariltetralina, arilnaftaleno, dibenzilciclooctadieno e dibenzilbutirolactol. Dentro de cada subgrupo, as lignanas podem ainda ser classificadas de acordo com o estado de oxidação do carbono terminal de sua cadeia lateral (Carbono 9), podendo ser: lignanas com oxigênio ligado ao carbono terminal; lignanas sem o oxigênio ligado ao carbono terminal; lignanas ácidas dicarboxílicas (SUZUKI e UMEZAWA, 2007). O esqueleto carbônico de cada subtipo de lignana pode ser visto na Figura 4.

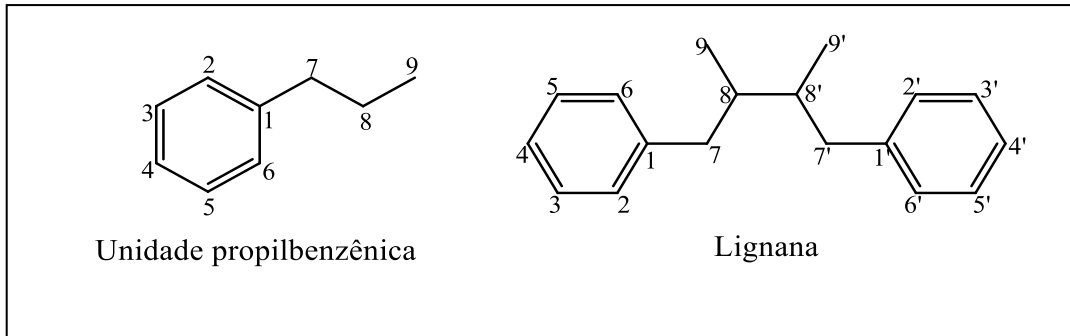


Figura 3. Unidade propilbenzênica e estrutura de lignana. (Adaptado de CUNHA et al., 2012).

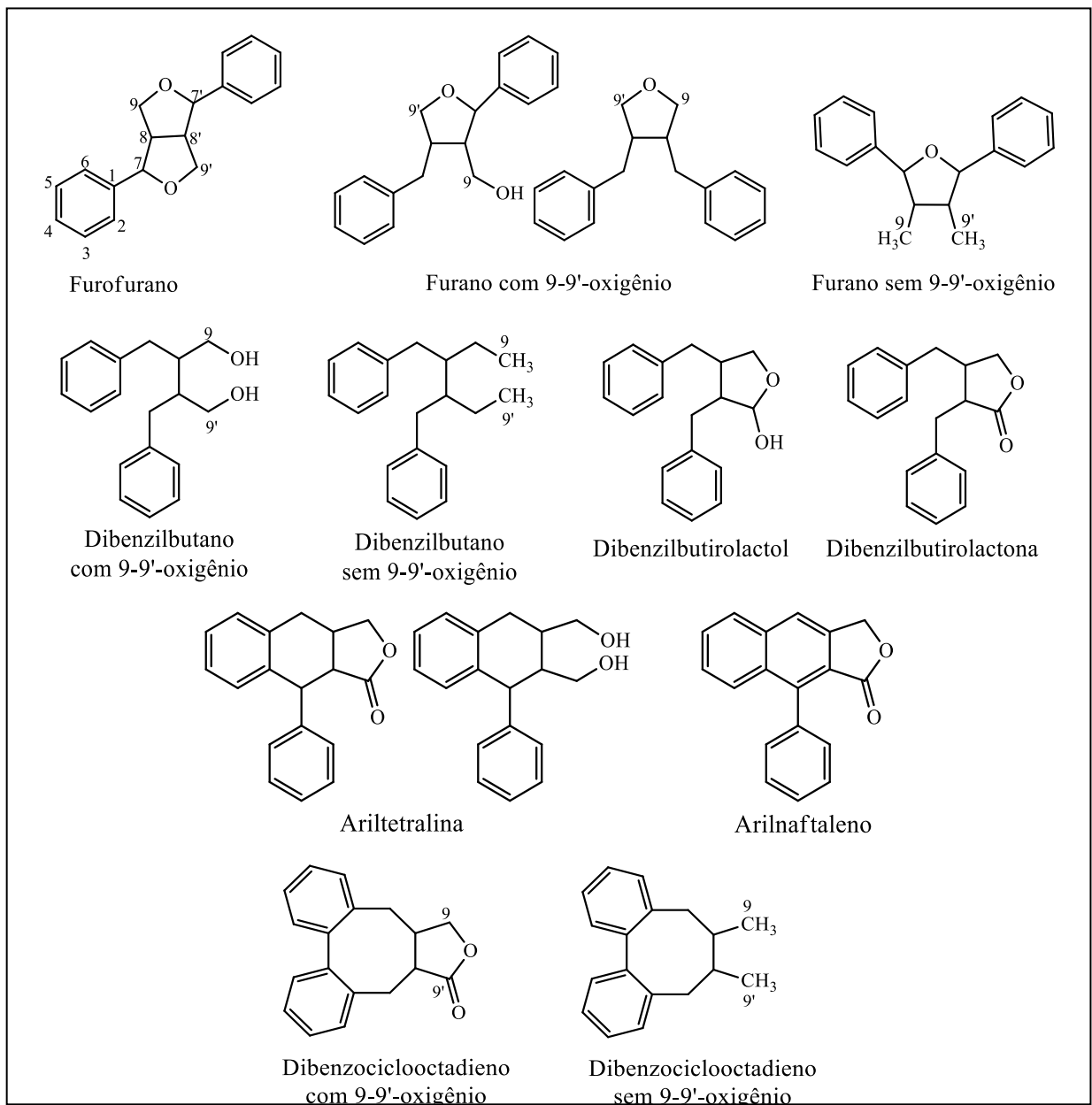


Figura 4. Esqueletos carbônicos dos subtipos de lignanas (SUZUKI e UMEZAWA, 2007).

O processo de biossíntese dos precursores das lignanas, os arilpropanoides, é desenvolvido a partir da fenilalanina ou da tirosina, por meio da via metabólica do ácido chiquímico. Nesse processo, a fenilalanina ou tirosina sofrem redução, levando a formação de ácido cinâmico e/ou seus derivados. A partir disso, é adicionado o grupo (CoAS⁻), via coenzima A, que facilita a primeira redução que os derivados de ácido cinâmico sofrem por ser um melhor grupo de saída. Dessa forma, ocorre a primeira redução com o NADPH, formando um aldeído. Em seguida, ocorre a segunda redução com NADPH para se obter os arilpropanóides, que consistem em três álcoois (DEWICK, 2009; CUNHA et al., 2012). Na Figura 5 é possível visualizar esse processo.

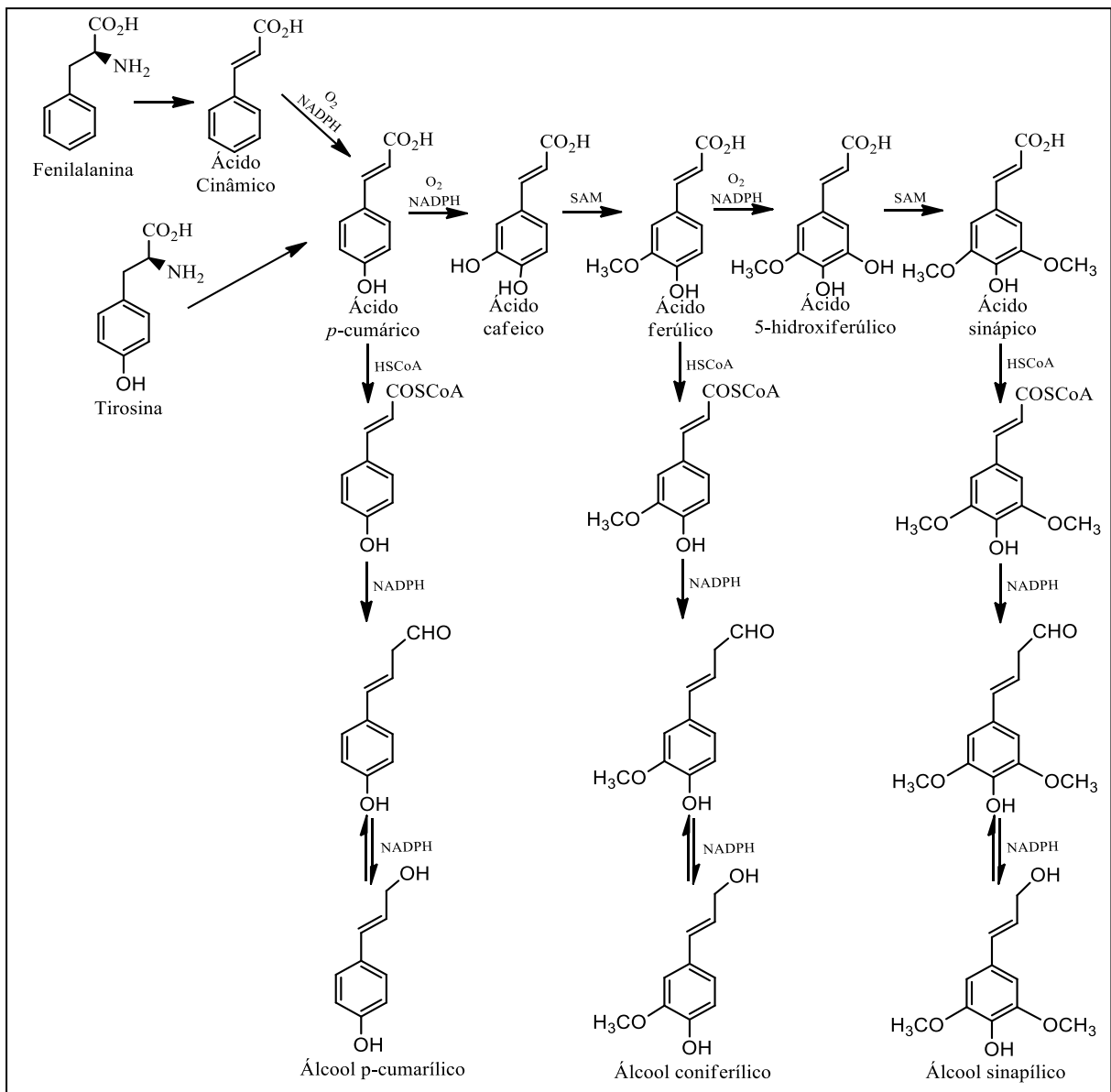


Figura 5. Biossíntese dos arilpropanoides, precursores das lignanas (DEWICK, 2009; CUNHA et al., 2012).

A fim de exemplificar a formação de uma lignana, resolveu-se descrever e demonstrar a biossíntese de uma lignana bastante estudada, devido sua atividade anti-câncer e função como agente antimitótico. A rota biossintética da lignana ariltetralínica nomeada de podofilotoxina, encontrada em algumas espécies do gênero *Podophyllum*, ainda não é totalmente conhecida, mas sabe-se que esta deriva-se do álcool coniferílico (MEDRADO et al., 2015).

Como pode ser visto na Figura 6, o processo inicia-se a partir de duas unidades de álcool coniferílico, ocorrendo um acoplamento oxidativo entre essas unidades a partir da ação da enzima pinoresinol sintase, levando a formação do (+)-pinoresinol. Posteriormente, ocorre a formação do (+)-lariciresinol, por meio da inversão da configuração C7-C7' do pinoresinol, proveniente de uma série de reduções estereosseletivas. A molécula de lariciresinol sofre redução pela ação da enzima pinoresinol-lariciresinol, levando a formação de (-)-secoisolariciresinol. Na próxima etapa ocorre a formação do precursor comum da podofilotoxina, (-)-matairesinol, a partir da oxidação do secoisolariciresinol, via ação da enzima secoisolariciresinol desidrogenase. O matairesinol sofre uma modificação no padrão de substituição do anel aromático, levando a formação da yateína, que, na etapa seguinte, sofre ciclização, via ataque nucleofílico. Como produto dessa etapa tem-se a formação da molécula de desoxipodofilotoxina, que, sob ação da enzima desoxipodofilotoxina 7-hidrolase, fornece (-)-podofilotoxina. Também ocorre a formação de β -peltatina, a partir da ação da enzima desoxipodofilotoxina 6-hidrolase (DEWICK, 2009; MEDRADO et al., 2015).

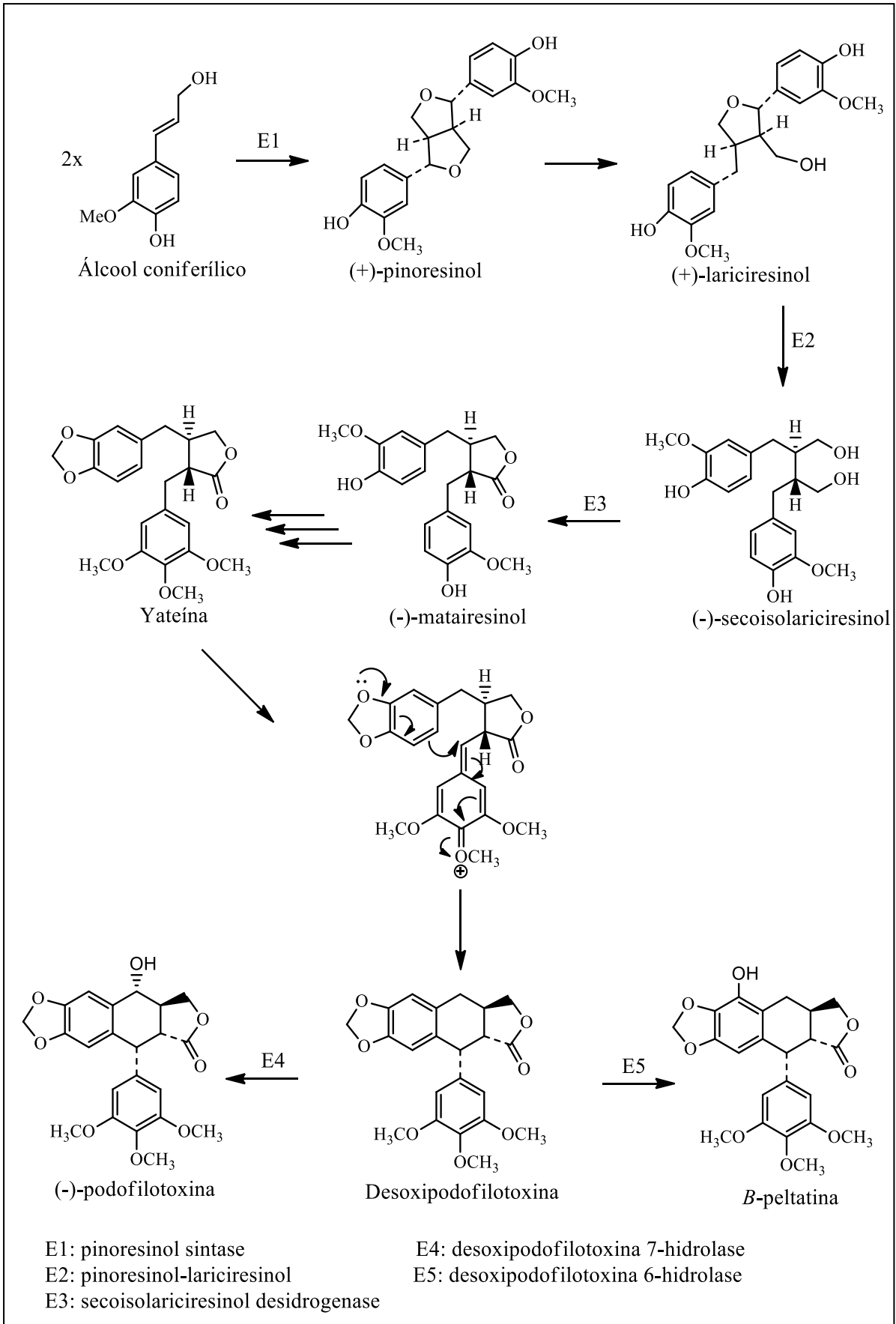


Figura 6. Proposta de rota biossintética para podofilotoxina (DEWICK, 2009; MEDRADO et al., 2015)

Como mencionado anteriormente, a podofilotoxina apresenta importante atividade biológica para os seres humanos, assim como outras lignanas. Porém, no que diz respeito ao papel biológico que as lignanas possuem para os vegetais, este ainda não é muito bem definido. Contudo, acredita-se que os lignoides, no geral, tenham a função de marcadores evolutivos, por apresentarem um papel importante na adaptação das plantas. Além disso, acredita-se que as lignanas atuam como reguladoras de crescimento, e já foi observado que estas se acumulam na madeira como resposta a um ferimento mecânico ou invasão de microrganismos (GOTTLIEB e YOSHIDA, 1984; MEDRADO et al., 2014).

2.2.4 Atividades biológicas apresentadas pelas espécies do gênero *Justicia*

Dentre os estudos encontrados na literatura que descrevem a atividade biológica de espécies do gênero *Justicia*, destaca-se a revisão publicada por Corrêa e Alcântara (2012), os estudos publicados por Corrêa e colaboradores (2014), Xin-Ya e colaboradores (2019), Zhang e colaboradores (2017).

De acordo com a revisão publicada por Corrêa e Alcântara (2012), as plantas pertencentes ao gênero *Justicia* são muito utilizadas na medicina popular para diversos fins e, provavelmente, isso se dá devido a grande variedade de classes de compostos produzidos pelo metabolismo secundário dessas plantas. As informações etnofarmacológicas relatadas pelos autores supracitados mostram que populações de diferentes regiões do mundo utilizam plantas de espécies pertencentes ao gênero *Justicia* para o tratamento de: doenças respiratórias; doenças gastrointestinais; inflamações, como artrite e reumatismo; distúrbios mentais, como epilepsia; dor de cabeça; febre; câncer; diabetes; HIV. Os tratamentos com essas plantas são realizados utilizando, na maioria das vezes, o extrato das folhas, mas também é utilizado extrato feito das raízes. Outra forma comum de utilização dessas plantas em tratamentos, é por meio da mistura em pó de diferentes plantas. Por exemplo, na Índia utiliza-se uma mistura em pó de três plantas, sendo uma delas a espécie *Justicia simplex* D. Don, para controlar a fertilidade.

Corrêa e Alcântara (2012) também relatam sobre testes farmacológicos realizados, cabendo dizer que todos os testes descritos foram realizados com o extrato das plantas. O estudo farmacológico realizado com *J. spicigera*, utilizando um extrato com toda a planta, mostrou que este apresenta fatores citotóxicos contra células leucêmicas. Essa planta é utilizada popularmente como anti-inflamatório, cuja ação foi comprovada. Outra espécie bastante utilizada pela medicina popular é a *J. pectoralis*, cuja ação no tratamento de epilepsia e ansiedade também foi comprovada, utilizando o extrato de suas folhas em etanol. Essa espécie

também apresentou atividade larvicida, sendo testada contra o crescimento e desenvolvimento de larvas do *Aedes aegypti* no estágio IV.

Um estudo realizado por Corrêa e colaboradores (2014) testou as atividades anti-inflamatórias e antimicrobianas de extratos, frações e substâncias isoladas das partes aéreas da espécie *J. acuminatissima*, que é conhecida popularmente na região do Amazonas como “sara-tudo”. Os testes de atividades anti-inflamatórias foram realizados com ratos, e as antimicrobianas foram contra bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Bacillus cereus*) e Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Salmonella typhimurium*), além de um fungo (*Candida albicans*).

Corrêa e colaboradores (2014) realizaram os testes de atividade anti-inflamatória com ratos, que foram submetidos a uma lesão muscular nas patas. Os ratos foram separados em grupos: grupo controle negativo, onde os ratos não receberam nenhum outro tratamento; grupo controle positivo, cujos ratos receberam tratamento padrão com dexametasona (0,1% m/m); cinco grupos tratados, onde os ratos receberam tratamento com extratos (6,0% m/m), frações (3,0% m/m) e compostos isolados (0,5% m/m) da *J. acuminatissima*.

Os resultados foram analisados 24, 48 e 72h após o tratamento. Com isso, obteve-se que cinco compostos isolados da planta apresentaram resultados satisfatórios, alguns em forma de mistura. Mas a mistura dos compostos β -sitosterol glicosilado e estigmasterol glicosilado foi a que apresentou uma maior atividade anti-inflamatória. Os extratos (hidroalcoólico e em etanol) e as frações (em metanol e em hexano) apresentaram baixa atividade. Já as frações em diclorometano e acetato de etila apresentaram uma considerável redução na infiltração inflamatória e nos edemas. Os autores destacaram que nessas frações havia presença dos compostos que apresentaram resultados satisfatórios nos testes.

Em relação aos bioensaios, Corrêa e colaboradores (2014) relataram que estes foram realizados em microplacas estéreis contendo 96 poços. Os extratos, frações e compostos isolados foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO). As microplacas foram preparadas de modo que cada poço apresentasse uma concentração final de amostra igual a 250 $\mu\text{g/mL}$ e ficaram em incubação por 48h a 37°C. Para o controle positivo usou-se ampicilina como antibacteriano e nistatina como antifúngico.

Como resultado observaram que o extrato em etanol apresentou uma atividade inibitória mais alta do que o extrato hidroalcoólico, sendo capaz de inibir o crescimento de *S. aureus* (57,7%), *B. cereus* (55,0%), *S. typhimurium* (63,3%) e *E. coli* (67,5%). A fração em diclorometano proporcionou uma excelente inibição do crescimento de todos os microrganismos testados, apresentando as seguintes porcentagens de inibição: *C. albicans*

(94.4%); *B. cereus* (76.0%); *S. typhimurium* (75.2%); *S. aureus* (65.4%); *E. coli* (61.0%). A fração em acetato de etila se destacou na inibição de *C. albicans* (75,8%) e *E. coli* (81,2%). Enquanto as frações em hexano, em metanol e as misturas de compostos isolados apresentaram baixa atividade. Os autores puderam concluir que apenas frações/extratos contendo compostos com polaridade intermediária, apresentaram resultados satisfatórios nos bioensaios.

O estudo realizado por Xin-Ya e colaboradores (2019) testou a atividade citotóxica de lignanas isoladas da espécie *J. procumbens* contra HIV tipo 1 (HIV-1). Nessa pesquisa realizaram o isolamento de vinte e uma substâncias da espécie *J. procumbens*. Dentre essas são destacadas três lignanas que apresentaram resultados satisfatórios contra o vírus HIV-1 secoisolariciresinol dimetil éter acetato (p. 20, estrutura 80), que apresentou concentração mínima de inibição para 50% do patógeno (CI₅₀) no valor de 5.27 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e índice de seletividade (IS) igual a 2.2; Procumbenosídeo A (p. 19, estrutura 66), com CI₅₀ no valor de 4.95 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e IS superior a 6,2; Difilina (p. 18, estrutura 46), cujo valor de CI₅₀ foi igual a 0,38 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ e IS igual a 5,3.

A pesquisa realizada por Xin-Ya e colaboradores (2019) se deu a partir de resultados de estudos anteriores realizados por esse mesmo grupo de pesquisadores, onde observaram que os extratos em metanol de partes aéreas de diferentes espécies pertencentes ao gênero *Justicia* apresentaram potencial de inibição contra HIV-1. Uma dessas pesquisas, realizada por Zhang e colaboradores (2017), mostrou que lignanas isoladas da espécie *J. gendarussa* foram capazes de inibir a replicação do HIV.

Zhang e colaboradores (2017), primeiramente, observaram que o extrato em diclorometano das raízes e caule da *J. gendarussa* apresentou atividade anti-HIV em uma concentração de 20 mg/mL. Posteriormente, a fim de confirmar a atividade antiviral da planta em questão, foi preparado um extrato em metanol de caule e cascas da espécie. Com isso, foi observado uma inibição na replicação do HIV com valor de IC₅₀ igual 0.04 mg/mL, e sem citotoxicidade para concentrações superiores a 20 mg/mL. A partir desse resultado, foi realizado um fracionamento guiado por bioensaio do extrato em metanol, onde foi possível isolar duas lignanas, nomeadas Justiprocumina A e B. Por meio da Cromatografia líquida de Alta Eficiência (CLAE), realizou-se análise de frações ativas e não-ativas do extrato da planta, constatando que apenas nas frações ativas havia presença das lignanas.

Diante do exposto, é possível observar a vasta aplicabilidade das espécies pertencentes ao gênero *Justicia*, apresentando resultados muito satisfatórios contra doenças que ainda não tem cura, como o HIV. Esse fato reforça a importância da realização de pesquisas com plantas do gênero supracitado.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Isolar e identificar os metabólitos secundários presentes no extrato metanólico das folhas da espécie *Justicia paracambi*.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar levantamento bibliográfico das substâncias isoladas e identificadas do gênero *Justicia* L;
- Isolar as substâncias presentes no extrato metanólico das folhas por meio de técnicas cromatográficas clássica
- Realizar a elucidação estrutural dos compostos isolados por meio de técnicas espectroscópicas e cromatográficas associadas ao espectrômetro de massas.

4 METODOLOGIA

4.1 Materiais e equipamentos

- Aceto de etila (AcOEt); 99,5%; Synth;
- Acetona [(CH₃)₂CO]; 99,5%; Synth;
- Clorofórmio deuterado (CDCl₃), Aldrich Chemistry;
- Colunas cromatográficas de tamanhos variados;
- Cromatofolhas de alumínio com gel de sílica 60 F254, MERCK;
- Diclorometano (CH₂Cl₂); 99,5%; Synth;
- Espectrômetro Brücker, modelo Ascend500;
- Espectrômetro de massas micrOTOF-QII Bruker Daltonics;
- Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear, Bruker modelo DRX-500;
- Evaporador rotativo (MODELO)
- Gel de Sílica 60 PF254, MERCK;
- Gel de Sílica 60(0,063–0,200mm), MERCK;
- Lâmpadas ultravioleta com comprimento de onda de 254 e 365 nanômetros (nm);
- Metanol (MetOH); 99,8%; Synth;

- Metanol deuterado (MeOD); 99,8%; Cambridge Isotope Laboratories, Inc.;
- Moinho de materlos
- n-Hexano; 98,5%; Synth;
- n-Butanol; 99,4%; Synth;
- Piridina deuterada (Py-D5); 99,5%; Cambridge Isotope Laboratories, Inc.;
- Solução de nitrato básico de bismuto II em ácido acético diluído com iodeto de potássio (Dragendorff)
- Solução de vanilina sulfúrica 2%;

4.2 Coleta da *Justicia paracambi*

As folhas de *J. paracambi* foram coletadas no Parque Natural Municipal do Curió, no município de Paracambi – RJ, pela Profa. Dra. Denise Monteiro Braz da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Parte do material foi coletado no dia 24 de julho de 2020, e outra parte no dia 1 de dezembro do mesmo ano. Cabe ressaltar que exsicatas da espécie encontram-se depositada no Herbário RBR, pertencente ao Departamento de Botânica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), sob os seguintes registros: RBR 38356; RBR 38444; RBR 38735; RBR 33667; RBR 38736; RBR 38734; RBR 55442.

4.3 Preparação dos extratos brutos

Inicialmente as folhas foram postas para secar ao ar livre para evitar a proliferação de fungos. Após a secagem a amostra foi triturada com auxílio de um moinho de martelo. A extração foi realizada por maceração exaustiva utilizando metanol como solvente. Em seguida, essa solução seguiu para evaporação à pressão reduzida no evaporador rotativo, obtendo-se o extrato bruto. Na Tabela 7 encontram-se as quantidades de material coletado e de extrato bruto obtido.

Tabela 7. Quantidade de material coletado e extrato bruto obtido

| Material vegetal | Massa de material coletada (g) | Massa do extrato bruto (g) |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Folhas | 870 | 131 |

Fonte: Elaboração própria.

4.4 Partição do extrato bruto em metanol das folhas de *Justicia paracambi*

Antes de iniciar o procedimento de separação das substâncias por meio das técnicas cromatográficas clássicas, o extrato bruto foi submetido a partição em diferentes solventes para facilitar a separação das substâncias. A primeira partição foi feita solubilizando o extrato bruto em água e diclorometano. A parte solúvel em diclorometano foi reservada, enquanto a parte solúvel em água seguiu para a próxima partição, onde utilizou-se acetato de etila. Assim como na primeira partição, a parte solúvel em água seguiu para a partição seguinte, utilizando-se butanol nesta. Desta forma, obteve-se quatro partições (diclorometano, acetato de etila, butanol e água).

Tabela 8. Quantidade de material obtido em cada partição.

| MATERIAL | CÓDIGO | MASSA (g) |
|---------------------------|--------|-----------|
| Partição diclorometano | JPD | 14,7725 |
| Partição Acetato de etila | JPAE | 4,5629 |
| Partição butanol | JPB | 4,320 |
| Partição água | JPA | 65 |

Fonte: Elaboração própria.

4.5 Fracionamento cromatográfico

4.5.1 ANÁLISE CROMATOGRÁFICA DA PARTIÇÃO JPD (14,7725g)

Inicialmente a partição de diclorometano (JPD) foi submetida à Cromatografia em Coluna (CC) com sílica gel e eluída com diclorometano:metanol com gradiente de concentração de 0 a 100%. Foram obtidas 39 frações que foram agrupadas em 9 frações, após análise cromatográfica de camada delgada. Na Tabela 9 é possível visualizar os dados obtidos a partir dessa análise da partição JPD.

Tabela 9. Análise da partição JPD.

| FRAÇÃO | CÓDIGO | MASSA FRAÇÃO (g) |
|--------|--------|------------------|
| 1 | JPD1 | 0,6392 |
| 2-5 | JPD2 | 1,3721 |
| 6-9 | JPD3 | 6,1394 |
| 10-12 | JPD4 | 1,6195 |
| 13-18 | JPD5 | 2,0675 |
| 19-28 | JPD6 | 0,6336 |
| 29-34 | JPD7 | 0,2214 |
| 35-38 | JPD8 | 0,9174 |
| 39 | JPD9 | 0,9863 |

Fonte: Elaboração própria.

- Análise cromatográfica fração JPD2 (1,3721g)

A fração JPD2 foi submetida à cromatografia em coluna utilizando sílica gel e Hexano:acetona como fase móvel em concentração crescente de 0 a 100%. Deste procedimento foram obtidas 180 frações, as quais foram analisadas por cromatografia em camada delgada e agrupadas em 11 frações (Tabela 10).

Tabela 10. Análise da partição JPD2.

| FRAÇÃO | CÓDIGO | MASSA FRAÇÃO (mg) |
|---------------|---------------|--------------------------|
| 0-47 | JPD2.1 | 33,20 |
| 48 | JPD2.2 | 4,600 |
| 49-60 | JPD2.3 | 356,1 |
| 61-79 | JPD2.4 | 170,6 |
| 80-104 | JPD2.5 | 79,30 |
| 105-113 | JPD2.6 | 33,20 |
| 114-122 | JPD2.7 | 19,50 |
| 123-127 | JPD2.8 | 7,600 |
| 128-167 | JPD2.9 | 21,00 |
| 168-179 | JPD2.10 | 220,3 |
| 180 | JPD2.11 | 394,6 |

Fonte: Elaboração própria.

- Análise cromatográfica fração JPD2.4 (170,6 mg)

A fração JPD2.4 foi submetida à cromatografia em coluna utilizando sílica gel e Hexano:acetona como fase móvel em concentração crescente de 0 a 100%. Deste procedimento foram obtidas 73 frações, as quais foram analisadas por cromatografia em camada delgada e agrupadas em 10 frações (Tabela 11).

Tabela 11. Análise da partição JPD2.4

| FRAÇÃO | CÓDIGO | MASSA FRAÇÃO (mg) |
|---------------|---------------|--------------------------|
| 0-3 | JPD2.4.1 | 2,18 |
| 4-10 | JPD2.4.2 | 12,1 |
| 11 | JPD2.4.3 | 3,68 |
| 12-16 | JPD2.4.4 | 4,86 |
| 17-24 | JPD2.4.5 | 60,7 |
| 25-32 | JPD2.4.6 | 9,53 |
| 33-37 | JPD2.4.7 | 3,11 |
| 38-61 | JPD2.4.8 | 51,6 |
| 62-72 | JPD2.4.9 | 8,32 |
| 73 | JPD2.4.10 | 2,54 |

Fonte: Elaboração própria.

- Análise cromatográfica fração JPD2.4.5 (60,7 mg)

A fração JPD2.4.5 foi submetida à cromatografia em coluna utilizando sílica gel e Hexano:acetato de etila como fase móvel em concentração crescente de 0 a 100%. Deste procedimento foram obtidas 39 frações, as quais foram analisadas por cromatografia em camada delgada e agrupadas em 8 frações (Tabela 12).

Tabela 12. Análise da partição JPD2.4.5

| FRAÇÃO | CÓDIGO | MASSA FRAÇÃO (mg) |
|--------|------------|-------------------|
| 1-6 | JPD2.4.5.1 | 3,8 |
| 7-10 | JPD2.4.5.2 | 5,2 |
| 11-13 | JPD2.4.5.3 | 6,1 |
| 14-15 | JPD2.4.5.4 | 8,9 |
| 16 | JPD2.4.5.5 | 2,8 |
| 17-24 | JPD2.4.5.6 | 15,3 |
| 25-38 | JPD2.4.5.7 | 9,4 |
| 39 | JPD2.4.5.8 | 2,1 |

Fonte: Elaboração própria.

- Análise cromatográfica fração JPD2.4.5.4 (8,9 mg)

A fração JPD2.4.5.4 foi submetida à cromatografia em coluna utilizando sílica gel e Hexano:acetato de etila como fase móvel em concentração crescente de 0 a 100%. Deste procedimento foram obtidas 16 frações, as quais foram analisadas por cromatografia em camada delgada e agrupadas em 2 frações (Tabela 13). A fração JPD2.4.5.4.1 apresenta a substância 1 isolada.

Tabela 13. Análise da partição JPD2.4.5.4

| FRAÇÃO | CÓDIGO | MASSA FRAÇÃO (mg) |
|--------|--------------|-------------------|
| 1-3 | JPD2.4.5.4.1 | 5,7 |
| 4-16 | JPD2.4.5.4.2 | 1,2 |

Fonte: Elaboração própria.

4.5.2 ANÁLISE CROMATOGRÁFICA DA PARTIÇÃO JPAE (4,5629g)

A partição de acetato de etila (JPAE) foi submetida à Cromatografia em Coluna (CC) com sílica gel e eluída com diclorometano:metanol com gradiente de concentração de 0 a 100%. Foram obtidas 49 frações que foram agrupadas em 12 frações, após análise cromatográfica de

camada delgada. Na Tabela 14 é possível visualizar os dados obtidos a partir dessa análise da partição JPAE.

Tabela 14. Análise da partição JPAE.

| FRAÇÃO | CÓDIGO | MASSA FRAÇÃO (mg) |
|---------------|---------------|--------------------------|
| 0-1 | JPAE1 | 20,9 |
| 2 | JPAE2 | 27,5 |
| 3 | JPAE3 | 18,9 |
| 4-7 | JPAE4 | 207,4 |
| 8 | JPAE5 | 33,8 |
| 9-12 | JPAE6 | 900,9 |
| 13-15 | JPAE7 | 103,1 |
| 16-19 | JPAE8 | 125,0 |
| 20-24 | JPAE9 | 278,7 |
| 25-35 | JPAE10 | 701,6 |
| 36-48 | JPAE11 | 574,8 |
| 49 | JPAE12 | 650,4 |

Fonte: Elaboração própria.

- Análise cromatográfica fração JPAE4 (207,4 mg)

A fração JPAE4 foi submetida à cromatografia em coluna utilizando sílica gel e Hexano:acetona como fase móvel em concentração crescente de 0 a 20%. Deste procedimento foram obtidas 85 frações, as quais foram analisadas por cromatografia em camada delgada e agrupadas em 11 frações (Tabela 15). Na fração JPAE4.4 foi obtida a substância 2, enquanto na fração JPAE4.7 foi obtida uma mistura de duas substâncias (mistura 1).

Tabela 15. Análise da partição JPAE4.

| FRAÇÃO | CÓDIGO | MASSA FRAÇÃO (mg) |
|---------------|---------------|--------------------------|
| 1-4 | JPAE4.1 | 22,9 |
| 5-6 | JPAE4.2 | 1,5 |
| 7-8 | JPAE4.3 | 1,0 |
| 9-10 | JPAE4.4 | 2,9 |
| 11-12 | JPAE4.5 | 3,4 |
| 13-15 | JPAE4.6 | 7,9 |
| 16-21 | JPAE4.7 | 6,1 |
| 22-26 | JPAE4.8 | 3,1 |
| 27-30 | JPAE4.9 | 6,9 |
| 31-44 | JPAE4.10 | 89,2 |
| 45-88 | JPAE4.11 | 97,7 |

Fonte: Elaboração própria.

- Análise cromatográfica fração JPAE4.11 (97,7 mg)

A fração JPAE4.11 foi submetida à cromatografia em coluna utilizando sílica gel e Hexano:acetona como fase móvel em concentração crescente de 0 a 50%. Deste procedimento foram obtidas 46 frações, as quais foram analisadas por cromatografia em camada delgada e agrupadas em 4 frações (Tabela 16).

Tabela 16. Análise da partição JPAE4.11

| FRAÇÃO | CÓDIGO | MASSA FRAÇÃO (mg) |
|--------|------------|-------------------|
| 0-5 | JPAE4.11.1 | 60,7 |
| 6-8 | JPAE4.11.2 | 6,4 |
| 9-45 | JPAE4.11.3 | 13,9 |
| 46 | JPAE4.11.4 | 5,1 |

Fonte: Elaboração própria.

- Análise cromatográfica fração JPAE4.11.1 (60,7 mg)

A fração JPAE4.11.1 foi submetida à cromatografia em coluna utilizando sílica gel e Hexano:acetona como fase móvel em concentração crescente de 0 a 100%. Deste procedimento foram obtidas 35 frações, as quais foram analisadas por cromatografia em camada delgada e agrupadas em 3 frações (Tabela 17). Na fração JPAE4.4 foi obtida a substância 2, enquanto na fração JPAE4.7 foi obtida uma mistura de duas substâncias (mistura 1).

Tabela 17. Análise da partição JPAE4.11.1

| FRAÇÃO | CÓDIGO | MASSA FRAÇÃO (mg) |
|--------|--------------|-------------------|
| 0-8 | JPAE4.11.1.1 | 35,9 |
| 9-17 | JPAE4.11.1.2 | 9,3 |
| 18-35 | JPAE4.11.1.3 | 6,2 |

Fonte: Elaboração própria.

- Análise cromatográfica fração JPAE4.11.1.1 (35,9 mg)

A fração JPAE4.11.1.1 foi submetida à cromatografia em coluna utilizando sílica gel e dicloro:metanol como fase móvel em concentração crescente de 0 a 100%. Deste procedimento foram obtidas 37 frações, as quais foram analisadas por cromatografia em camada delgada e agrupadas em 4 frações (Tabela 18). A fração JPAE4.11.1.1.3 apresenta a substância 3 isolada.

Tabela 18. Análise da partição JP AE4.11.1.1

| FRAÇÃO | CÓDIGO | MASSA FRAÇÃO (mg) |
|--------|-----------------|-------------------|
| 1-13 | JP AE4.11.1.1.1 | 2,6 |
| 14-28 | JP AE4.11.1.1.2 | 13,8 |
| 29 | JP AE4.11.1.1.3 | 6,2 |
| 30-37 | JP AE4.11.1.1.4 | 8,4 |

Fonte: Elaboração própria.

4.6 Elucidação estrutural das substâncias isoladas

A fim de determinar as estruturas das substâncias isoladas e, portanto, identificá-las, serão utilizadas as seguintes técnicas espectroscópicas: Ressonância Magnética Nuclear (RMN) unidimensional (^1H e ^{13}C) e bidimensional (^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^1H -NOESY, HSQC e HMBC), cujos espectros fornecem os deslocamentos químicos (δ) obtidos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) medidas em Hertz (Hz); Espectroscopia de Massas de Alta Resolução (HRESI-MS).

5 RESULTADOS

As substâncias isoladas (substância 1, 2 e 3) e a mistura 1 aguardam dados das análises de RMN e HRESI-MS para que suas respectivas estruturas sejam determinadas, sendo possível identificá-las.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação a parte teórica da presente pesquisa, pode-se ter conhecimento acerca das classes de substâncias que são bio-produzidas pelas espécies pertencentes ao gênero *Justicia*. Essas informações obtidas no levantamento bibliográfico irão auxiliar na elucidação das estruturas que isoladas no extrato metanólico das folhas da espécie *Justicia paracambi*.

Sobre a parte experimental, destaca-se que os procedimentos foram iniciados com a fração de diclorometano obtida na partição, onde foi possível isolar uma substância após sucessivos fracionamentos das amostras. Em seguida trabalhou-se com a partição de acetato de etila, obtendo-se duas substâncias isoladas e uma mistura. Cabe dizer que outros fracionamentos seguem sendo realizados para que se obtenha o isolamento de outras substâncias.

7 REFERÊNCIAS

- ABDEL-GHANI, N. T.; SHOUKRY, A. F.; EL NASHAR, R. M. Flow injection potentiometric determination of pipazethate hydrochloride. **Analyst**, v. 126, n. 1, p. 79-85, 2001.
- ALONSO, S. J. et al. Profile of activity and cytotoxic screening of elenoside. **Method Find Exp Clin Pharmacol**, v. 19, p. 186-187, 1997.
- AMINE, A. H.; MEHTA, D. R. Bronchodilator alkaloid from *Adhatoda vasica*. **Nature**, v. 184, p. 1317, 1959.
- ANGONESE, M. T.; MOREIRA, D. L.; KAPLAN, M. A. C. Perfil químico da família Acanthaceae. *Bol Mus Biol Mello Leitão*, v. 1, p. 3-6, 1992.
- ARAÚJO, Maria Eduarda Machado. Corantes naturais para têxteis—da antiguidade aos tempos modernos. **Conservar patrimônio**, n. 3-4, p. 39-51, 2006.
- ASANO, Jun et al. Antiviral activity of lignans and their glycosides from *Justicia procumbens*. **Phytochemistry**, v. 42, n. 3, p. 713-717, 1996.
- BABA, Atsuo et al. Studies on disease-modifying antirheumatic drugs: synthesis of novel quinoline and quinazoline derivatives and their anti-inflammatory effect. **Journal of medicinal chemistry**, v. 39, n. 26, p. 5176-5182, 1996.
- BADAMI, Shrishailappa et al. Antifertility activity of *Derris brevipes* variety coriacea. **Journal of ethnopharmacology**, v. 84, n. 1, p. 99-104, 2003.
- BARBOSA FILHO, José M. Lignanais, Neolignanais e seus Análogos. In: *Farmacognosia: da Planta ao Medicamento / organizado por Cláudia Maria de Oliveira Simões et al.* 6.ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, p. 557-575, 2007.
- BAUMGRATZ, J.F.A. et al. 2020. Catálogo das Espécies de Plantas Vasculares e Briófitas do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://florariojaneiro.jbrj.gov.br/>>. Acesso em: 28 ago. 2020.
- BERLINCK, Roberto GS et al. A química de produtos naturais do Brasil do século XXI. **Química Nova**, v. 40, n. 6, p. 706-710, 2017.
- BHALLA, H. L.; CRUZ, J. L. D.; KOKATE, C. K. Improved method of extraction and analysis of vasicine and vasicinone, the alkaloids of *Adhatoda vasica* Nees. **Indian Drugs**, v. 20, p. 16-18, 1982.
- BRAZ, Denise Monte. *Justicia paracambi*, a new Brazilian species of Acanthaceae. **Phytotaxa**, v. 236, n. 2, p. 184-190, 2015.
- BRAZ FILHO, Raimundo. Contribuição da fitoquímica para o desenvolvimento de um país emergente. **Química Nova**, v. 33, n. 1, p. 229-239, 2010.
- CAI, Jing et al. Apigenin inhibits hepatoma cell growth through alteration of gene expression patterns. **Phytomedicine**, v. 18, n. 5, p. 366-373, 2011.

- CANEL, Camilo et al. Podophyllotoxin. **Phytochemistry**, v. 54, n. 2, p. 115-120, 2000.
- CAPRIO, Vittorio et al. A novel inhibitor of human telomerase derived from 10H-indolo [3, 2-b] quinoline. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 10, n. 18, p. 2063-2066, 2000.
- CAZAROLLI, Luisa Helena et al. Follow-up studies on glycosylated flavonoids and their complexes with vanadium: their anti-hyperglycemic potential role in diabetes. **Chemico-biological interactions**, v. 163, n. 3, p. 177-191, 2006.
- CHAKRAVARTY, Ajit Kumar; DASTIDAR, Partha Pratim Ghosh; PAKRASHI, Satyesh Chandra. Simple aromatic amines from *Justicia gendarussa*. ¹³C NMR spectra of the bases and their analogues. **Tetrahedron**, v. 38, n. 12, p. 1797-1802, 1982.
- CHANG, Shang-Tzen et al. Cytotoxicity of extractives from *Taiwania cryptomerioides* heartwood. **Phytochemistry**, v. 55, n. 3, p. 227-232, 2000.
- CHEN, Chien-Chih et al. Antiplatelet aryl-naphthalide lignans from *Justicia procumbens*. **Journal of natural products**, v. 59, n. 12, p. 1149-1150, 1996.
- CHUNG, Byung-Hee et al. Angiogenic activity of sesamin through the activation of multiple signal pathways. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 391, n. 1, p. 254-260, 2010.
- CLAESON, Ubonwan Pongprayoon et al. *Adhatoda vasica*: a critical review of ethnopharmacological and toxicological data. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 72, n. 1-2, p. 1-20, 2000.
- CORRÊA, Geone M. Estudo Fitoquímico de *Justicia acuminatissima* (Acanthaceae): Caracterização Química, Avaliação Biológica, Contaminação Fúngica e Detecção de Produtos Radioativos. Programa de Pós-Graduação em Química (Tese - 262 p.). Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), 2013.
- CORRÊA, Geone M.; ALCÂNTARA, Antônio F. de C. Chemical constituents and biological activities of species of *Justicia*: a review. **Revista Brasileira de farmacognosia**, v. 22, n. 1, p. 220-238, 2012.
- CORRÊA, Geone M. et al. Glycosylated Luteolin Derivatives Isolated from Leaves of *Justicia acuminatissima* – Structural Elucidation and Anti-Inflammatory Activity Investigated by Experimental and Theoretical Methods. **International Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 29, p. 1256-1265, 2014.
- CUNHA, Wilson R. et al. Lignans: Chemical and Biological Properties. **Phytochemicals - A global perspective of their role in nutrition and health**, p. 213-234, 2012.
- DAY, Shiow-Hwa et al. Cytotoxic Lignans of *Justicia ciliata*. **Journal of natural products**, v. 62, n. 7, p. 1056-1058, 1999.
- DAY, Shiow-Hwa et al. New Lignan Glycosides with Potent Antiinflammatory Effect, Isolated from *Justicia ciliata*. **Journal of natural products**, v. 63, n. 11, p. 1560-1562, 2000.
- DEWICK, Paul M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. 3.ed. Reino Unido: Wiley, 2009.

DOMÍNGUEZ, X. A. et al. Estudio químico del muiltle (*Justicia spicigera*). **Rev Latinoamer Quím**, v. 21, p. 142-143, 1990.

DUARTE, Noélia et al. Phenolic compounds as selective antineoplastic agents against multidrug-resistant human cancer cells. **Planta medica**, v. 76, n. 10, p. 975-980, 2010.

EZCURRA, Cecilia. El género *Justicia* (Acanthaceae) en Sudamérica Austral. **Annals of the Missouri Botanical Garden**, p. 225-280, 2002.

FANG, Shih-Hua; RAO, Yerra Koteswara; TZENG, Yew-Min. Inhibitory effects of flavonol glycosides from *Cinnamomum osmophloeum* on inflammatory mediators in LPS/IFN- γ -activated murine macrophages. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 13, n. 7, p. 2381-2388, 2005.

FERNANDES, Renata D. Estudo Fitoquímico de *Justicia wasshauseniana* (Acanthaceae), *Tetrapteryx acutifolia* e *Lophanthera lactescens* (Malpighiaceae) e atividades biológicas. Programa de Pós-Graduação em Química (Tese - 203 p.). Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, 2016.

Flora do Brasil 2020 em construção. *Acanthaceae*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB33>>. Acesso em: 28 ago. 2020a.

Flora do Brasil 2020 em construção. *Justicia*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB4137>>. Acesso em: 28 ago. 2020b.

Flora do Brasil 2020 em construção. *Justicia paracambi*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB605260>>. Acesso em: 28 ago. 2020c.

FUKAMIYA, Narihiko; LEE, Kuo-Hsiung. Antitumor agents, 81. Justicidin-A and diphyllin, two cytotoxic principles from *Justicia procumbens*. **Journal of Natural Products**, v. 49, n. 2, p. 348-350, 1986.

GERTSCH, Jürg et al. Antifungal, antiprotozoal, cytotoxic and piscicidal properties of Justicidin B and a new aryl-naphthalide lignan from *Phyllanthus piscatorum*. **Planta medica**, v. 69, n. 05, p. 420-424, 2003.

GHOSAL, S. et al. Justicisaponin-I, a new triterpenoid saponin from *Justicia simplex*. **Planta medica**, v. 42, n. 07, p. 279-283, 1981.

GRAHAM, Victoria AW. Delimitation and infra-generic classification of *Justicia* (Acanthaceae). **Kew Bulletin**, p. 551-624, 1988.

GOBBO-NETO, Leonardo; LOPES, Norberto P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química nova**, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.

GORDALIZA, M. et al. Podophyllotoxin: Distribution, Sources, Applications and New Cytotoxic Derivatives. **Toxicon**, v. 44, p. 441-459, 2004.

GORZALCZANY, S. et al. Antinociceptive activity of ethanolic extract and isolated compounds of *Urtica circularis*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 134, n. 3, p. 733-738, 2011.

GOTTLIEB, Otto R; Yoshida, Massayoshi. Lignóides com Atenção Especial à Química das neolignan. **Química Nova**, v. 7, p. 250-273, 1984.

GUETCHUENG, Stephanie T. et al. Justicialosides A and B, Two New Flavone Glycosides from the Leaves of *Ruspolia hypocrateriformis* (Vahl) Milne-Redh (Acanthaceae). **Phytochemistry Letters**, v. 31, p. 101-103, 2019.

HE, Xiao-Li et al. JR6, a New Compound Isolated from *Justicia procumbens*, Induces Apoptosis in Human Bladder Cancer EJ Cells Through Caspase-Dependent Pathway. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 144, p. 284-292, 2012.

ISMAIL, Lotfy D.; LORENZ, Peter; STERMITZ, Frank R. Isolation and synthesis of an α -malamic acid derivative from *Justicia ghiesbreghtiana*. **Journal of natural products**, v. 61, n. 9, p. 1174-1176, 1998.

IKRAM, M. M.; HUQ, M. Ehsanul. Estimation of vasicine from the flowering tops of *Adhatoda vasica*. **Pakistan J Sci Res**, v. 18, p. 109-110, 1966.

JIMÉNEZ, G. et al. Biological screening of plants of the Venezuelan Amazons. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 77, n. 1, p. 77-83, 2001.

JIN, Hong et al. New Cyclopeptide Alkaloid and Lignan Glycoside from *Justicia procumbens*. **Journal of Asian natural products research**, v. 17, p. 33-39, 2015.

JIN, Hong; YANG, Shu; DONG, Jun-Xing. New Lignan Glycosides from *Justicia procumbens*. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 19, p. 1-8, 2016.

JINDAL, D. P.; CHATTOPADHAYA, R.; MINU, M. Development of beta 2-adrenoceptor agonists:(antiasthmatics-1). **Indian drugs**, v. 35, n. 10, p. 606-639, 1998.

KAMEYAMA, Cíntia. Flora da Reserva Ducke, Amazonas, Brasil: Acanthaceae. **Rodriguésia**, v. 57, n. 2, p. 149-154, 2006.

KANCHANAPOOM, Tripetch et al. Triterpenoidal glycosides from *Justicia betonica*. **Phytochemistry**, v. 65, n. 18, p. 2613-2618, 2004.

KANCHANAPOOM, Tripetch et al. Justiciosides E–G, triterpenoidal glycosides with an unusual skeleton from *Justicia betonica*. **Tetrahedron**, v. 61, n. 10, p. 2583-2587, 2005.

KAUR, Kirandeep et al. Antimalarials from nature. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 17, n. 9, p. 3229-3256, 2009.

KAVITHA, Jakka et al. Juspurpurin, an Unusual Secolignan Glycoside from *Justicia purpurea*. **Journal of natural products**, v. 66, n. 8, p. 1113-1115, 2003.

KONOSHIMA, Takao; TAKASAKI, Midori. Anti-tumor-promoting activities (cancer chemopreventive activities) of natural products. In: **Studies in Natural Products Chemistry**. Elsevier, 2000. p. 215-267.

KÜPELI, Esra et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of taxoids and lignans from the heartwood of *Taxus baccata* L. **Journal of ethnopharmacology**, v. 89, n. 2-3, p. 265-270, 2003.

LEAL, L. K. A. M. et al. Antinociceptive, anti-inflammatory and bronchodilator activities of Brazilian medicinal plants containing coumarin: a comparative study. **Journal of ethnopharmacology**, v. 70, n. 2, p. 151-159, 2000.

LINO, C. S. et al. Analgesic and antiinflammatory activities of *Justicia pectoralis* Jacq and its main constituents: coumarin and umbelliferone. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Medical and Scientific Research on Plants and Plant Products**, v. 11, n. 3, p. 211-215, 1997.

LORENZ, Peter; STERMITZ, Frank R.; ISMAIL, Lotfy D. An amide of l-threo- γ -hydroxyglutamic acid from *Justicia ghiesbreghtiana*. **Phytochemistry**, v. 52, n. 1, p. 63-66, 1999.

LU, Yi-Huang et al. DNA strand-scission by phloroglucinols and lignans from heartwood of *Garcinia subelliptica* Merr. and *Justicia* plants. **Phytochemistry**, v. 69, n. 1, p. 225-233, 2008.

MECKES, M. et al. Activity of some Mexican medicinal plant extracts on carrageenan-induced rat paw edema. **Phytomedicine**, v. 11, n. 5, p. 446-451, 2004.

MEDRADO, Héctor H. S. et al. Distribuição, Atividade Biológica, Síntese e Métodos de Purificação de Podofilotoxina e seus Derivados. **Química Nova**, vol. 38, p. 243-258, 2015.

MEHTA, D. R.; NARAVANE, J. S.; DESAI, R. M. Vasicinone. A bronchodilator principle from *Adhatoda vasica* Nees (NO Acanthaceae). **The Journal of Organic Chemistry**, v. 28, n. 2, p. 445-448, 1963.

MUNAKATA, Katsura et al. Justicidin A and B, the fish-killing components of *Justicia hayatai* var. *Decumbens*. **Tetrahedron letters**, v. 6, n. 47, p. 4167-4170, 1965.

NAVARRO, Eduardo et al. Pharmacological effects of elenoside, an arylnaphthalene lignan. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 24, n. 3, p. 254-258, 2001.

NIU, Chiang-Shan et al. Decrease of plasma glucose by allantoin, an active principle of yam (*Dioscorea* spp.), in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 58, n. 22, p. 12031-12035, 2010.

PINTO, Angelo C. et al. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química nova**, v. 25, p. 45-61, 2002.

PRADHEEPKUMAR, Chhalliyil Prabhakaran; PANNEERSELVAM, Natarajan; SHANMUGAM, Govindaswamy. Cleistanthin A causes DNA strand breaks and induces apoptosis in cultured cells. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 464, n. 2, p. 185-193, 2000.

RACHANA et al. Review & future perspectives of using vasicine, and related compounds. **Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 1, p. 85-98, 2011.

RAJASEKHAR, Dodda; SUBBARAJU, Gottumukkala V. Jusmicranthin, a new aryl-naphthalide lignan from *Justicia neesii*. **Fitoterapia**, v. 71, n. 5, p. 598-599, 2000.

RAO, Yerra Koteswara; FANG, Shih-Hua; TZENG, Yew-Min. Anti-inflammatory activities of constituents isolated from *Phyllanthus polyphyllus*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 103, n. 2, p. 181-186, 2006.

REZENDE, F. M. de. *et al.* Vias de síntese de metabólitos secundários em plantas. *In: VI Botânica no Inverno 2016*. Org. Miguel Peña H. [*et al.*]. – São Paulo: Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, Departamento de Botânica, p. 93-104, 2016.

SAWATZKY, Deborah A. *et al.* The involvement of the apoptosis-modulating proteins ERK 1/2, Bcl-xL and Bax in the resolution of acute inflammation in vivo. **The American journal of pathology**, v. 168, n. 1, p. 33-41, 2006.

SHEVYAKOV, Sergey V. *et al.* Natural products as templates for bioactive compound libraries: synthesis of biaryl derivatives of (\pm)-vasicine. **Natural product research**, v. 20, n. 8, p. 735-741, 2006.

SOUZA, Luciana G. S. *et al.* Brazoides A-D, New Alkaloids from *Justicia gedrusa* Burm. F. Species. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 28, p. 1281-1287, 2017.

SRIDHAR, C.; KRISHNARAJU, A. V.; SUBBARAJU, G. V. Anti-inflammatory constituents of *Teramnus labialis*. **Indian journal of pharmaceutical sciences**, v. 68, n. 1, p. 111, 2006.

SU, Chun-Li *et al.* Caspase-8 acts as a key upstream executor of mitochondria during justicidin A-induced apoptosis in human hepatoma cells. **FEBS letters**, v. 580, n. 13, p. 3185-3191, 2006.

SUBBARAJU, Gottumukkala V. *et al.* Justiciresinol, a new furanoid lignan from *Justicia glauca*. **Journal of natural products**, v. 54, n. 6, p. 1639-1641, 1991.

SUBBARAJU, Gottumukkala V. *et al.* Jusbetonin, the first indolo [3, 2-b] quinoline alkaloid glycoside, from *Justicia betonica*. **Journal of natural products**, v. 67, n. 3, p. 461-462, 2004.

SUBBARAJU, Gottumukkala V. *et al.* Neesiinosides A and B, two new diphyllin glycosides from *Justicia neesii*. **Indian J Chem** 4: 313-319, 2001.

SUSPLUGAS, Sophie *et al.* Cytotoxic Aryl-naphthalene Lignans from a Vietnamese Acanthaceae, *Justicia p atentiflora*. **Journal of natural products**, v. 68, n. 5, p. 734-738, 2005.

SUZUKI, Shiro; UMEZAWA, Toshiaki. Biosynthesis of Lignans and Norlignans. **Journal of Wood Science**, v. 53, p. 273-284, 2007.

THEILER, Barbara A. *et al.* Secundarellone A, B and C from the Leaves of *Justicia secunda* Vahl. **Phytochemistry Letters**, v. 10, p. 129-132, 2014.

THERIEN, M. *et al.* Justicidin E: A new leukotriene biosynthesis inhibitor. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 3, n. 10, p. 2063-2066, 1993.

TSENG, Ya Ping *et al.* The role of helioxanthin in inhibiting human hepatitis B viral replication and gene expression by interfering with the host transcriptional machinery of viral promoters. **Antiviral research**, v. 77, n. 3, p. 206-214, 2008.

WAHI, S. P.; WAHI, A. K.; KAPOOR, Ranvir. Chemical study of the leaf of *Justicia gendarussa* Burm. **JRIM**, v. 9, p. 65-6, 1974.

WANG, Chia Lin J.; RIPKA, W. C. Total synthesis of (.+-.)-justicidin P. A new lignan lactone from *Justicia extensa*. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 48, n. 15, p. 2555-2557, 1983.

WANG, Sheng et al. Selective vasodilator and chronotropic actions of 3', 4'-dihydroxyflavonol in conscious sheep. **European journal of pharmacology**, v. 491, n. 1, p. 43-51, 2004.

WENG, Jing-Ru et al. Two new aryl-naphthalide lignans and antiplatelet constituents from *Justicia procumbens*. **Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry**, v. 337, n. 4, p. 207-212, 2004.

WILLIAMS, Russell B. et al. A novel cytotoxic guttiferone analogue from *Garcinia macrophylla* from the Suriname rainforest. **Planta medica**, v. 69, n. 09, p. 864-866, 2003.

WOODMAN, Owen L.; MALAKUL, Wachirawadee. 3', 4'-Dihydroxyflavonol prevents diabetes-induced endothelial dysfunction in rat aorta. **Life sciences**, v. 85, n. 1-2, p. 54-59, 2009.

WOODMAN, Owen L.; MEEKER, William F.; BOUJAOUDE, Mirna. Vasorelaxant and antioxidant activity of flavonols and flavones: structure-activity relationships. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 46, n. 3, p. 302-309, 2005.

WU, Chien-Ming et al. Antiplatelet effect and selective binding to cyclooxygenase (COX) by molecular docking analysis of flavonoids and lignans. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 8, n. 8, p. 830-841, 2007.

XIN-YA, Xu et al. Anti-HIV Lignans from *Justicia procumbens*. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 17, p. 945-952, 2019.

ZHANG, Hong-Jie et al. Anti-HIV Diphyllin Glycosides from *Justicia gendarussa*. **Phytochemistry**, v. 136, p. 94-100, 2017.