



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

Luciana Gregório da Silva Souza

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO FITOQUÍMICO DA  
ESPÉCIE *Justicia gendarussa* Burm F. E SÍNTESE DE  
DERIVADOS DA BIFLORINA COM POTENCIAIS  
ATIVIDADES BIOLÓGICAS**

Fortaleza

2016

Luciana Gregório da Silva Souza

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO FITOQUÍMICO DA  
ESPÉCIE *Justicia gendarussa* Burm F. E SÍNTESE DE  
DERIVADOS DA BIFLORINA COM POTENCIAIS  
ATIVIDADES BIOLÓGICAS**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Doutor em Química.

Área de concentração: Química Orgânica  
Orientadora: Profa. Dra. Telma Leda G. de Lemos

**Fortaleza**

**2016**

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

---

- S239c Souza, Luciana Gregório da Silva.  
Contribuição ao estudo fitoquímico da espécie *Justicia gendarussa* burm f. e síntese de derivados da biflorina com potenciais atividades biológicas / Luciana Gregório da Silva Souza. – 2016.  
213 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2016.  
Orientação: Profa. Dra. Telma Leda G. de Lemos.
1. *Justicia gendarussa*. 2. Brazóides. 3. *Capraria biflora*. 4. Biflorina. I. Título.

CDD 540

---

Esta Tese foi apresentada como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Doutor em Química, área de concentração Química Orgânica, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, e em cuja Biblioteca Central encontra-se à disposição dos interessados.

**Luciana Gregório da Silva Souza**

Tese aprovada em: **22/06/2016**.

Dra. Telma Leã Gomes de Lemos  
(Orientadora-UFC)

---

Dr. Francisco José Queiroz Monte  
(UFC)

Dra. Gilvandete Maria Pinheiro Santiago  
(UFC)

Dr. Paulo Nogueira Bandeira  
(UVA)

---

Dra. Selene Maia de Moraes  
(UECE)

*“Cada sonho que você deixa  
para trás, é um pedaço do seu  
futuro que deixa de existir”*

*Steve Jobs*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades e seguir em frente.

Aos meus pais e irmão que sempre acreditaram e me apoiaram em todas as decisões, sem medir esforços para que eu chegasse até aqui.

À professora Telma Leda Gomes de Lemos pela dedicação e empenho na orientação e elaboração deste trabalho.

Ao professor Raimundo Braz-Filho pelos ensinamentos, amizade e empenho na determinação estrutural das substâncias.

Ao meu marido Paulo, que ocupa um lugar muito importante na minha vida, por todo amor, incentivo, compreensão, companheirismo, dedicação... E também pelos espectros de massas. rsrs

Aos pesquisadores da EMBRAPA, Kirley e Edy, pela disponibilização dos equipamentos de massas e RMN.

À Universidade de Aveiro e ao grupo QOPNA por ter cedido toda infraestrutura para realização do projeto de doutorado sanduiche, além dos professores Artur Silva e Vera Lúcia, pela orientação, auxílio e dedicação, na elaboração de todo o trabalho.

Aos meus companheiros amigos de laboratório pelo auxílio nos momentos de necessidade, pela amizade e por tornarem os momentos de trabalho bem mais agradáveis: Cleane, Patrícia, André, Gisele, Anderson, Juliana, Felipe, Emerson, Iolanda, Bruna, Daniele.

Aos professores do curso de Pós-Graduação em Química.

A CAPES, CNPq e FUNCAP, pelo suporte financeiro.

A todos que contribuíram para a minha formação.

## RESUMO

Este trabalho está dividido em duas partes, sendo a primeira relacionada estudo fitoquímico da espécie *Justicia gendarussa* Burm. F. O extrato etanólico das folhas de *J. gendarussa*, foi submetido a fracionamentos cromatográficos levando ao isolamento de sete constituintes: os triterpenos, esqualeno (**JGF-C1**) e lupeol (**JGF-C4**), a mistura de esteróis sitosterol e estigmasterol (**JGF-C2**), um éster de ácido graxo (**JGF-C-3**), além de cinco alcalóides inéditos na literatura, que foram denominados, Brazóide A (**JGF-1**), Brazóide B (**JGF-2**), Brazóide C (**JGF-4**), Brazóide D (**JGF-5**) e Brazóide E (**JGF-3**). A segunda parte do trabalho trata da obtenção de derivados da biflorina, na qual foram obtidas duas hidrazonas (**B-1** e **B-2**), três oximas (**B-3**, **B-4** e **B-5**), e uma fenazina (**B-6**). Para a purificação das substâncias foram utilizados métodos cromatográficos incluindo a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). A determinação estrutural foi realizada através de técnicas espectrométricas como: espectroscopia na região do infravermelho (IV), Espectrometria de Massas (EMAR-IES) e Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e de carbono-13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ), incluindo as técnicas bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC) e comparação com dados registrados na literatura. Os derivados **B-1**, **B-2**, **B-3**, **B-4**, **B-5** e **B-6**, foram testados contra o crescimento celular de três linhagens de células tumorais humanas (SF-295 - glioblastoma, OVCAR-8 - mama, HCT-116 - cólon), não apresentando atividade significativa contra nenhuma linhagem testada. Foram realizados também testes de atividade antibacteriana contra 6 cepas (*Enterococcus faecalis* (ATCC 4083), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus aureus* (358), *Escherichia coli* (ATCC 10536), *Proteus vulgaris* (ATCC 13315), *Escherichia coli* (27)) dos quais todos apresentaram atividade contra, pelo menos, duas cepas bacterianas. As oximas mostraram os melhores resultados contra todas as cepas testadas, com potencial antibacteriano até superior aos antibióticos utilizados como padrão positivo.

**Palavras-chave:** *Justicia gendarussa*, brazóides, *Capraria biflora*, biflorina.

## ABSTRACT

This work is divided in two parts. The first part, shown the phytochemical study of the species *Justicia gendarussa* Burm. F. The ethanolic extract from the leaves of *J. gendarussa* was subjected to chromatographic fractionations, leading to the isolation of seven constituents: the triterpenes, squalene (**JGF-C1**) and lupeol (**JGF-C4**), the mixture of sterols, sitosterol and stigmasterol (**JGF-C2**), a fatty acid ester (**JGF-C3**), and five novel alkaloids which were named Brazoide A (**JGF-1**), Brazoide B (**JGF-4**), Brazoide D (**JGF-5**) and Brazoide E (**JGF-3**). The second part of the work deals with obtaining derivatives of biflorin, in which two hydrazones (**B-1** and **B-2**), three oximes (**B-3**, **B-4** and **B-5**), and a phenazine (**B-6**). Chromatographic methods including High Performance Liquid Chromatography (HPLC) were used for the purification of the substances. The structural determination was performed using spectrometric techniques such as infrared spectroscopy (IR), Mass Spectrometry (EMAR-IES) and hydrogen Nuclear Magnetic Resonance ( $^1\text{H}$  NMR) and carbon-13 ( $^{13}\text{C}$  NMR), including Two-dimensional techniques (COSY, HSQC and HMBC) and comparison with data recorded in the literature. The **B-1**, **B-2**, **B-3**, **B-4**, **B-5** and **B-6** derivatives were tested against the cell growth of three human tumor cell lines (SF-295 - glioblastoma, OVCAR - Breast, HCT-116 - colon), showing no significant activity against any tested lineage. Antibacterial activity tests against *Enterococcus faecalis* (ATCC 4083), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus aureus* (358), *Escherichia coli* (ATCC 10536), *Proteus vulgaris* (ATCC 13315) and *Escherichia coli* (27) of which all showed activity against at least two bacterial strains. Oximes showed the best results against all strains tested, with antibacterial potential even higher than the antibiotics used as a positive standard.

**Keywords:** *Justicia gendarussa*, brazoides, *Capraria biflora*, biflorina.



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**CCD**- Cromatografia em Camada Delgada

**DEPT**- *Distortionless Enhancement by polarization Transfer*

**EMAR-IES**- Epectrometria de Massas de Alta Resolução com Ionização por *Electrospray*

**COSY**- *Correlated Spectroscopy*

**HMBC**- *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

**HSQC**- *Heteronuclear Single Quantun Coherence*

**NOESY**- *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*

**RMN <sup>13</sup>C-BB**- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 *Broad Band*

**RMN <sup>1</sup>H**- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

**IV**- Infravermelho

**IDH**- Índice de Deficiência de Hidrogênio

**CIM**- Concentração Inibitória Mínima

**p.f.**- Ponto de Fusão

**DFT**- *Density Functional Theory*

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Comparação dos tipos de organismos fontes de novos compostos no período de 2001 a 2010.....	25
<b>Figura 2.</b> Número de publicações, por cientistas brasileiros, em produtos naturais no período de 1987 a 2015.....	26
<b>Figura 3.</b> Fotografias de um espécime de <i>Justicia gendarussa</i> Burm. F. com detalhes para as flores e folhas.....	28
<b>Figura 4.</b> <i>Justicia gendarussa</i> Burm. F.: a= hábito da planta; b= flor em corte longitudinal; c= estame; d= ovário, estilete e estigma; e= corte transversal do ovário.....	29
<b>Figura 5.</b> Estrutura de <b>JGF-C1</b> .....	63
<b>Figura 6.</b> Espectro de IV de <b>JGF-C1</b> .....	65
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>JGF-C1</b> .....	65
<b>Figura 8.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>JGF-C1</b> .....	66
<b>Figura 9.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>JGF-C1</b> .....	66
<b>Figura 10.</b> Espectro de massas de <b>JGF-C1</b> .....	67
<b>Figura 11.</b> Estrutura de <b>JGF-C2</b> .....	69
<b>Figura 12.</b> Espectro de IV de <b>JGF-C2</b> .....	71
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>JGF-C2</b> .....	71
<b>Figura 14-</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>JGF-C2</b> .....	72
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>JGF-C2</b> .....	72
<b>Figura 16.</b> Estrutura de <b>JGF-C3</b> .....	74
<b>Figura 17.</b> Mistura de componentes de <b>JGF-C3</b> .....	75
<b>Figura 18.</b> Espectro de IV de <b>JGF-C3</b> .....	77
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>JGF-C3</b> .....	77
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>JGF-C3</b> .....	78
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT $135^\circ$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>JGF-C3</b> .....	78
<b>Figura 22.</b> Espectros de massas de <b>JGF-C3</b> .....	79

<b>Figura 23.</b> Estrutura de <b>JGF-C4</b> .....	81
<b>Figura 24.</b> Espectro de IV de <b>JGF-C4</b> .....	83
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>JGF-C4</b> .....	83
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>JGF-C4</b> .....	84
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C-DEPT 135° (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>JGF-C4</b> .....	84
<b>Figura 28.</b> Correlações importantes observadas no espectro <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY de <b>JGF-1</b> .....	86
<b>Figura 29.</b> Correlações à longa distância ( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC) evidenciando a localização da hidroxila no carbono C-5.....	87
<b>Figura 30.</b> Correlações à longa distância ( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC) evidenciando a localização das hidroxilas nos carbonos C-10 e C-12 e dos grupos hidróxi-etila...	87
<b>Figura 31.</b> Correlações à longa distância ( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC ) confirmando a localização das carbonilas.....	88
<b>Figura 32.</b> Proposta estrutural para <b>JGF-1 (P-1)</b> .....	88
<b>Figura 33.</b> Espectro de massas de <b>JGF-1</b> , mostrando o pico do íon molecular de <b>P-1</b> .....	89
<b>Figura 34.</b> Estruturas das Justidrusamidas A-D.....	90
<b>Figura 35.</b> Propostas estruturais para <b>JGF-1 (P-2, P-3)</b> .....	90
<b>Figura 36.</b> Espectro de massas de <b>JGF-1</b> , mostrando o pico do íon molecular de <b>P-2 e P-3</b> .....	91
<b>Figura 37.</b> Correlações à longa distância ( <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC) de <b>P-2 e P-3</b> .....	92
<b>Figura 38.</b> Correlações relevantes observadas no espectro de <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-NOESY de <b>JGF-1</b> .....	93
<b>Figura 39.</b> Estrutura de <b>JGF-1</b> .....	93
<b>Figura 40.</b> Espectro de IV de <b>JGF-1</b> .....	96
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, MeOD) de <b>JGF-1</b> .....	96
<b>Figura 42.</b> Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (600 MHz, MeOD) de <b>JGF-1</b> .....	97
<b>Figura 43.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (150 MHz, MeOD) de <b>JGF-1</b> .....	97
<b>Figura 44.</b> Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup> C (150 MHz, MeOD) de <b>JGF-1</b> .....	98

<b>Figura 45.</b> Espectro de massas (EMAR-IES) no modo positivo de <b>JGF-1</b> .....	98
<b>Figura 46.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY (600 MHz, MeOD) de <b>JGF-1</b> .....	99
<b>Figura 47.</b> Expansão do espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY (600 MHz, MeOD) de <b>JGF-1</b> .....	99
<b>Figura 48.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC (600 MHz, MeOD) de <b>JGF-1</b> .....	100
<b>Figura 49.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC (600 MHz, MeOD) de <b>JGF-1</b> .....	100
<b>Figura 50.</b> Expansões do espectro bidimensionais RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC (600 MHz, MeOD) de <b>JGF-1</b> .....	101
<b>Figura 51.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -NOESY (300 MHz, MeOD) de <b>JGF-1</b> .....	102
<b>Figura 52.</b> Correlações observadas no espectro $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY de <b>JGF-2</b> .....	104
<b>Figura 53.</b> Correlações à longa distância ( $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC) de <b>JGF-2</b> .....	105
<b>Figura 54.</b> Correlações à longa distância ( $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC) confirmando a localização das carbonilas.....	106
<b>Figura 55.</b> Propostas estruturais pra <b>JGF-2</b> .....	106
<b>Figura 56.</b> Estrutura de <b>JGF-2</b> .....	107
<b>Figura 57.</b> Espectro de IV de <b>JGF-2</b> .....	110
<b>Figura 58.</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ (600 MHz, MeOD) de <b>JGF-2</b> .....	110
<b>Figura 59.</b> Expansões dos espectros de RMN $^1\text{H}$ (600 MHz, MeOD) de <b>JGF-2</b> ....	111
<b>Figura 60.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (150 MHz, MeOD) de <b>JGF-2</b> .....	112
<b>Figura 61.</b> Espectro de massas (EMAR-IES) no modo positivode de <b>JGF-2</b> .....	112
<b>Figura 62.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY (600 MHz, MeOD) de <b>JGF-2</b> .....	113
<b>Figura 63.</b> Expansão do espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY (600 MHz, MeOD) de <b>JGF-2</b> .....	113
<b>Figura 64.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC (600 MHz x 150 MHz,	

MeOD) de <b>JGF-2</b> .....	114
<b>Figura 65.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC (600 MHz x 150 MHz, MeOD) de <b>JGF-2</b> .....	114
<b>Figura 66.</b> Expansão do espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC (600 MHz x 150 MHz, MeOD) de <b>JGF-2</b> .....	115
<b>Figura 67.</b> Correlações à longa distância ( $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC) evidenciando a localização da hidroxila no carbono C-4.....	118
<b>Figura 68.</b> Estrutura de <b>JGF-3</b> .....	118
<b>Figura 69.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, MeOD) de <b>JGF-3</b> .....	120
<b>Figura 70.</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, MeOD) de <b>JGF-3</b> .....	120
<b>Figura 71.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, MeOD) de <b>JGF-3</b> .....	121
<b>Figura 72.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT 135° (75 MHz, MeOD) de <b>JGF-3</b> .....	121
<b>Figura 73.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -COSY (300 MHz, MeOD) de <b>JGF-3</b> .....	122
<b>Figura 74.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC (300 MHz x 75 MHz, MeOD) de <b>JGF-3</b> .....	122
<b>Figura 75.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC (300 MHz x 75 MHz, MeOD) de <b>JGF-3</b> .....	123
<b>Figura 76.</b> Expansão do espectro RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC (300 MHz x 75 MHz, MeOD) de <b>JGF-3</b> .....	123
<b>Figura 77.</b> Esqueleto básico proposto para <b>JGF-4</b> .....	125
<b>Figura 78.</b> Correlações importantes observadas no espectro $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC, confirmando a localização da hidroxila no carbono C-5.....	126
<b>Figura 79.</b> Principais correlações no espectro $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC, confirmando a localização das carbonilas C-8 e C-1' em <b>JGF-4</b> .....	127
<b>Figura 80.</b> Correlação no espectro $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC, confirmando a presença da carbonila C-5' em <b>JGF-4</b> .....	127
<b>Figura 81.</b> Estrutura de <b>JGF-4</b> .....	128
<b>Figura 82.</b> Espectro de IV de <b>JGF-4</b> .....	130

<b>Figura 83.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, MeOD) de <b>JGF-4</b> .....	130
<b>Figura 84.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, MeOD) de <b>JGF-4</b> .....	131
<b>Figura 85.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT 135° (75 MHz, MeOD) de <b>JGF-4</b> .....	131
<b>Figura 86.</b> Espectro de massas de alta resolução (EMAR-IES) no modo positivo e negativo, de <b>JGF-4</b> .....	132
<b>Figura 87.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC (300 x 75 MHz, MeOD) de <b>JGF-4</b> .....	133
<b>Figura 88.</b> Expansão do espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC (300 x 75 MHz, MeOD) de <b>JGF-4</b> .....	133
<b>Figura 89.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC (300 x 75 MHz, MeOD) de <b>JGF-4</b> .....	134
<b>Figura 90.</b> Expansões do espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC (300 x 75 MHz, MeOD) de <b>JGF-4</b> .....	135
<b>Figura 91.</b> Correlação no espectro $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC, confirmando a presença da carbonila C-5' em <b>JGF-5</b> .....	137
<b>Figura 92.</b> Estrutura de <b>JGF-5</b> .....	138
<b>Figura 93.</b> Espectro de IV de <b>JGF-5</b> .....	140
<b>Figura 94.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, MeOD) de <b>JGF-5</b> .....	140
<b>Figura 95.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (125 MHz, MeOD) de <b>JGF-5</b> .....	141
<b>Figura 96.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -DEPT 135° (125 MHz, MeOD) de <b>JGF-5</b> .....	141
<b>Figura 97.</b> Espectro de massas de alta resolução (EMAR-IES) no modo positivo e negativo, de <b>JGF-5</b> .....	142
<b>Figura 98.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC (500 x 125 MHz, MeOD) de <b>JGF-5</b> .....	143
<b>Figura 99.</b> Expansão do espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC (500 x 125 MHz, MeOD) de <b>JGF-5</b> .....	143
<b>Figura 100.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC (500 x 125 MHz, MeOD) de <b>JGF-5</b> .....	144
<b>Figura 101.</b> Expansões do espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HMBC (500 x	

125 MHz, MeOD) de <b>JGF-5</b> .....	144
<b>Figura 102.</b> Estrutura da biflorina.....	147
<b>Figura 103.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da biflorina.....	148
<b>Figura 104.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da biflorina.....	148
<b>Figura 105.</b> Oxidação do 4-hidróxi-fenol para a formação da benzoquinona.....	149
<b>Figura 106.</b> Estrutura básica das quinonas.....	149
<b>Figura 107.</b> Esquema ilustrativo do ciclo redox das quinonas.....	150
<b>Figura 108.</b> Descrição do grupo carbonílico.....	151
<b>Figura 109.</b> Derivados obtidos a partir da β- lapachona.....	152
<b>Figura 110.</b> Obtenção dos derivados da biflorina: modificação na carbonila C-7.....	153
<b>Figura 111.</b> Esquema reacional da síntese de hidrazonas.....	154
<b>Figura 112.</b> Formação do anel de seis membros (ligações de hidrogênio intramolecular).....	155
<b>Figura 113.</b> Estruturas de <b>B-1</b> e <b>B-2</b> .....	156
<b>Figura 114.</b> Espectro de IV de <b>B-1</b> .....	159
<b>Figura 115.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-1</b> .....	159
<b>Figura 116.</b> Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-1</b> .....	160
<b>Figura 117.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-1</b> .....	160
<b>Figura 118.</b> Espectro bidimensional RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HSQC (300 x 75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-1</b> .....	161
<b>Figura 119.</b> Expansão do espectro bidimensional RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HSQC (300 x 75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-1</b> .....	161
<b>Figura 120.</b> Espectro de massas (EMAR-IES) no modo positivo de <b>B-1</b> .....	162
<b>Figura 121.</b> Espectro de IV de <b>B-2</b> .....	162
<b>Figura 122.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-2</b> .....	163
<b>Figura 123.</b> Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-2</b> .....	163
<b>Figura 124.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-2</b> .....	164
<b>Figura 125.</b> Espectro bidimensional RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C -HSQC (500 x 125 MHz,	

CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-2</b> .....	164
<b>Figura 126.</b> Expansão do espectro bidimensional RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HSQC (500 x 125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-2</b> .....	165
<b>Figura 127.</b> Espectro de massas (EMAR-IES) no modo positivo de <b>B-2</b> .....	165
<b>Figura 128.</b> Síntese das oximas.....	167
<b>Figura 129.</b> Estrutura de <b>B-3</b> .....	168
<b>Figura 130.</b> Estruturas de <b>B-4</b> e <b>B-5</b> .....	168
<b>Figura 131.</b> Espectro de IV de <b>B-4</b> .....	172
<b>Figura 132.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-3</b> .....	172
<b>Figura 133.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-3</b> .....	173
<b>Figura 134.</b> Espectro bidimensional RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HSQC (500 x 125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-3</b> .....	173
<b>Figura 135.</b> Expansão do espectro bidimensional RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HSQC (500 x 125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-3</b> .....	174
<b>Figura 136.</b> Espectro de massas (EMAR-IES) no modo positivo de <b>B-3</b> .....	174
<b>Figura 137.</b> Espectro de IV de <b>B-4</b> .....	175
<b>Figura 138.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-4</b> .....	175
<b>Figura 139.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-4</b> .....	176
<b>Figura 140.</b> Espectro bidimensional RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HSQC (500 x 125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-4</b> .....	176
<b>Figura 141.</b> Espectro de massas (EMAR-IES) no modo positivo de <b>B-4</b> .....	177
<b>Figura 142.</b> Espectro de IV de <b>B-5</b> .....	177
<b>Figura 143.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-5</b> .....	178
<b>Figura 144.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-5</b> .....	178
<b>Figura 145.</b> Espectro bidimensional RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C - HSQC (500 x 125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-5</b> .....	179
<b>Figura 146.</b> Espectro de massas (EMAR-IES) no modo positivo de <b>B-5</b> .....	179
<b>Figura 147.</b> Síntese da Fenazina.....	180
<b>Figura 148.</b> Estrutura de <b>B-6</b> .....	181



<b>Figura 149.</b> Espectro de IV de <b>B-6</b> .....	183
<b>Figura 150.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>B-6</b> .....	183
<b>Figura 151.</b> Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>B-6</b> .....	184
<b>Figura 152.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>B-6</b> .....	184
<b>Figura 153.</b> Espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC (500 x 125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>B-6</b> .....	185
<b>Figura 154.</b> Expansão do espectro bidimensional RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC (500 x 125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>B-6</b> .....	184
<b>Figura 155.</b> Espectro de massas (EMAR-IES) no modo positivo de <b>B-6</b> .....	186
<b>Figura 156.</b> Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) das amostras em três linhagens tumorais. Valores são médias $\pm$ DPM.....	189
<b>Figura 157.</b> Cromatograma do isolamento de <b>JGF-1</b> e <b>JGF-2</b> .....	196
<b>Figura 158.</b> Cromatograma do isolamento de <b>JGF-3</b> .....	197
<b>Figura 159.</b> Cromatograma do isolamento de <b>JGF-4</b> e <b>JGF-5</b> .....	198

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Compostos isolados de espécies do gênero <i>Justicia</i> .....	32
<b>Tabela 2.</b> Estruturas dos compostos isolados de espécies do gênero <i>Justicia</i> .	46
<b>Tabela 3.</b> Dados de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>JGF-C1</b> , e comparação com dados da literatura para o Esqualeno.....	64
<b>Tabela 4.</b> Análise comparativa dos dados de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>JGF-C2</b> com dados da literatura.....	70
<b>Tabela 5.</b> Análise comparativa dos dados de RMN <sup>13</sup> C-BB (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>JGF-C3</b> com dados da literatura, RMN <sup>13</sup> C-BB (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	76
<b>Tabela 6.</b> Dados de RMN <sup>13</sup> C-BB (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>JGF-C4</b> , e comparação com dados da literatura.....	82
<b>Tabela 7.</b> Dados de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C RMN (600 x 150 MHz, MeOH) de <b>JGF-1</b> e comparação com dados descritos na literatura.....	94
<b>Tabela 8.</b> Comparação dos dados experimentais de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C RMN, de <b>JGF-1</b> , com os dados calculados por DFT, das propostas estruturais <b>P-1</b> , <b>P-2</b> e <b>P-3</b> .....	95
<b>Tabela 9.</b> Deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup> C-BB de <b>JGF-2</b> com padrão de hidrogenação.....	105
<b>Tabela 10.</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C (600 x 150 MHz, MeOD) de <b>JGF-2</b> e comparação com dados descritos na literatura.....	108
<b>Tabela 11.</b> Comparação dos dados experimentais de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C RMN, de <b>JGF-2</b> , com os dados calculados por DFT, das propostas estruturais <b>P-4</b> , <b>P-5</b> e <b>P-6</b> .....	109
<b>Tabela 12.</b> Deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup> C-BB de <b>JGF-3</b> com padrão de hidrogenação (RMN <sup>13</sup> C-BB e DEPT 135°).....	117
<b>Tabela 13.</b> Dados de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C (300 x 75 MHz, MeOD) de <b>JGF-3</b> e comparação com dados da literatura.....	119

<b>Tabela 14.</b> Deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup> C-BB de <b>JGF-4</b> com padrão de hidrogenação (RMN <sup>13</sup> C-BB e DEPT 135°).....	125
<b>Tabela 15.</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C- HSQC e HMBC (500 X 125 MHz, MeOD) de <b>JGF-4</b> e comparação com dados da literatura.....	129
<b>Tabela 16.</b> Deslocamentos químicos de RMN <sup>13</sup> C-BB de <b>JGF-5</b> com padrão de hidrogenação (RMN <sup>13</sup> C-BB e DEPT 135°).....	138
<b>Tabela 17.</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C- HSQC e HMBC (500 x 125 MHz, MeOD) de <b>JGF-5</b> e comparação com dados da literatura.....	139
<b>Tabela 18.</b> Análise comparativa dos dados de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-1</b> e <b>B-2</b> , com dados de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) registrados na literatura para a biflorina.....	157
<b>Tabela 19.</b> Análise comparativa dos dados de RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-1</b> e <b>B-2</b> , com dados de RMN <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) registrados na literatura para a biflorina.....	158
<b>Tabela 20.</b> Análise comparativa dos dados de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-3</b> , <b>B-4</b> e <b>B-5</b> , com dados de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) registrados na literatura para a biflorina.....	169
<b>Tabela 21.</b> Análise comparativa dos dados de RMN <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-3</b> , <b>B-4</b> e <b>B-5</b> , com dados de RMN <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) registrados na literatura para a biflorina.....	171
<b>Tabela 22.</b> Análise comparativa dos dados de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz) e <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>B-6</b> , com dados de RMN <sup>1</sup> H (500 MHz) e <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) registrados na literatura para a biflorina.....	182
<b>Tabela 23.</b> Valores da concentração inibitória mínima (CIM) das amostras.....	188
<b>Tabela 24.</b> Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de JGF-C.....	193
<b>Tabela 25.</b> Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de JGF-CH.....	194
<b>Tabela 26.</b> Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de JGF.....	195

**Tabela 27.** Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de JGFAM..... 196

## SUMÁRIO

### Estudo Fitoquímico da espécie *Justicia gendarussa* Burm F.

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>24</b>
<b>2 CONSIDERAÇÕES BOTÂNICAS.....</b>	<b>29</b>
2.1 Considerações Botânicas sobre a espécie <i>J. gendarussa</i> Burm. F.....	29
<b>3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE O GÊNERO <i>Justicia</i>.....</b>	<b>30</b>
<b>4 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL.....</b>	<b>62</b>
4.1 Determinação estrutural de <b>JGF-C1</b> .....	62
4.2 Determinação estrutural de <b>JGF-C2</b> .....	68
4.3 Determinação estrutural de <b>JGF-C3</b> .....	73
4.4 Determinação estrutural de <b>JGF-C4</b> .....	80
4.5 Determinação estrutural de <b>JGF-1</b> .....	85
4.6 Determinação estrutural de <b>JGF-2</b> .....	103
4.7 Determinação estrutural de <b>JGF-3</b> .....	116
4.8 Determinação estrutural de <b>JGF-4</b> .....	124
4.9 Determinação estrutural de <b>JGF-5</b> .....	136

### Síntese de derivados da biflorina e Atividades Biológicas

<b>5 BIFLORINA.....</b>	<b>147</b>
5.1 Considerações sobre as quinonas.....	149
<b>6 SÍNTESE DE DERIVADOS DA BIFLORINA.....</b>	<b>151</b>
6.1 Determinação estrutural dos derivados da biflorina.....	154
6.1.1 Síntese de hidrazonas: Determinação estrutural de <b>B-1</b> e <b>B-2</b> .....	154
6.1.2 Síntese de Oximas: Determinação estrutural de <b>B-3</b> , <b>B-4</b> e <b>B-5</b> .....	166
6.1.3 Síntese de Fenazina: Determinação estrutural <b>B-6</b> .....	180
<b>7 ATIVIDADES BIOLÓGICAS DOS DERIVADOS.....</b>	<b>187</b>

7.1 Atividade antibacteriana.....	187
7.2 Atividade citotóxica.....	189
<b>8 PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>190</b>
8.1 Material.....	190
8.2 Métodos de análise.....	190
8.2.1 Métodos cromatográficos.....	190
8.2.2 Métodos físicos.....	191
8.2.3 Métodos espectrométricos.....	191
8.3 Isolamento dos constituintes químicos de <i>J. gendarussa</i> .....	193
8.3.1 Preparação do extrato etanólico.....	193
8.3.2 Fracionamento cromatográfico da fração com clorofila (JGF-C).....	193
8.3.3 Fracionamento cromatográfico da fração JGF-CH: Isolamento de <b>JGF-C1</b> e <b>JGF-C2</b> .....	194
8.3.4 Fracionamento cromatográfico da fração F13-18: Isolamento de <b>JGF-C3</b> .....	194
8.3.5 Fracionamento cromatográfico da fração F29-30: Isolamento de <b>JGF-C4</b> .....	195
8.3.6 Fracionamento cromatográfico da fração sem clorofila (JGF).....	195
8.3.7 Fracionamento cromatográfico de JGFAM.....	196
8.3.8 Fracionamento cromatográfico de F1: Isolamento de <b>JGF-1</b> e <b>JGF-2</b> .....	196
8.3.9 Fracionamento cromatográfico de F2-4: Isolamento de <b>JGF-3</b> .....	197
8.3.10 Fracionamento cromatográfico de F6-7: Isolamento de <b>JGF-4</b> e <b>JGF-5</b> .....	197
8.4 Síntese dos derivados da biflorina.....	198
8.4.1 Isolamento da biflorina.....	198
8.4.2 Síntese das Hidrazonas <b>B-1</b> e <b>B-2</b> .....	198
8.4.3 Síntese das oximas <b>B-3</b> , <b>B-4</b> e <b>B-5</b> .....	198
8.4.4 Síntese da fenazina <b>B-6</b> .....	199
8.5 Testes biológicos.....	199
8.5.1 Teste de atividade citotóxica.....	199

8.5.2 Teste de atividade antibacteriana.....	200
<b>9 CONCLUSÃO.....</b>	<b>202</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>204</b>