



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO FARMÁCIA**

ANDREZA BARBOSA SILVA

**5'-Deacetoxi-hiptenolideo, uma  $\alpha$ -pirona isolada de *Hyptis  
macrostachys* Benth.**

João Pessoa-PB  
2014

**ANDREZA BARBOSA SILVA**

**5'-Deacetoxi-hiptenolídeo, uma  $\alpha$ -pirona isolada de *Hyptis macrostachys* Benth.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA, em cumprimento a exigência para a obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Marcelo Sobral da Silva (UFPB/CCS)

João Pessoa-PB  
2014

S586c      *Silva, Andreza Barbosa.*

5'-Deacetoxi-hiptenólídeo, uma  $\alpha$ -pirona isolada de *Hyptis macrostachys* Benth / Andreza Barbosa Silva. - - João Pessoa: [s.n.], 2014.

54 f.: il. -

*Orientador: Marcelo Sobral da Silva.*

*Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.*

1. Lamiaceae. 2. *Hyptis*. 3. *Hyptis macrostachys*. 4. Pirona

**ANDREZA BARBOSA SILVA**

**5'-Deacetoxi-hiptenolídeo, uma  $\alpha$ -pirona isolada de *Hyptis  
macrostachys* Benth.**

Monografia apresentada como pré-requisito para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia da Universidade Federal da Paraíba, submetida à aprovação da banca examinadora composta pelos seguintes membros:

**Aprovada em 25 / 02 / 2014**

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Marcelo Sobral da Silva  
(Universidade Federal da Paraíba)  
Orientador**

---

**Profa. Dra. Bárbara Viviana de Oliveira Santos  
(Universidade Federal da Paraíba)  
Examinadora**

---

**Prof. Dr. Sócrates Golzio dos Santos  
(Universidade Federal da Paraíba)  
Examinador**

João Pessoa-PB  
2014

# ***Dedicat3ria***

*Aos meus pais, Luzinete Barbosa e Reginaldo Silva pelos ensinamentos, confiança, dedicação e persistência.*

*Aos meus irmãos, Reginaldo Júnior e Joabson Barbosa pelo amor e companheirismo.*

*Ao meu noivo, Edilson Cavalcanti por todo apoio, amizade, compreensão, amor e carinho.*

# ***Agradecimientos***

*A Deus, por tudo que Fez e Faz por mim, por ter estado comigo em todos os momentos da minha vida, por ser meu maior Conselheiro e Amigo e por ter me concedido saúde para vencer mais uma etapa da vida e sempre me ajudar com força e determinação para que eu possa obter novas conquistas.*

*Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcelo Sobral da Silva, pelos ensinamentos e pela oportunidade de desenvolver este trabalho em uma área tão promissora.*

*Ao Prof. Dr. Josean Fechine Tavares, pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho.*

*A Profa Dra. Maria de Fátima Agra pela identificação do material vegetal em estudo.*

*Ao Dr. Vicente Carlos de Oliveira Costa, pessoa fundamental na elaboração deste trabalho e também durante todo o meu estágio como Iniciação Científica, sempre me aconselhando, muitas vezes como um Pai, mostrando sempre o melhor caminho a seguir.*

*A todos os alunos de iniciação científica, pós-graduandos que fazem parte do Laboratório de Fitoquímica, pela amizade, conselhos e atenção.*

*A Raimundo Nonato da Silva Filho, pela imensa ajuda no desenvolvimento desse trabalho.*

*A todos os professores da graduação de Farmácia, que colaboraram para conclusão de mais uma etapa na minha vida.*

*Aos meus pais (Luzinete e Reginaldo), guerreiros na vida, por todo incentivo, confiança, amor, persistência, e luta pela minha educação. Por todos os ensinamentos para que eu me tornasse uma pessoa honesta e com dignidade, também agradeço pelo exemplo de determinação e coragem que vocês são para mim. Isso me faz nunca desisti de um sonho e ter a certeza que posso ir além.*

*A meu irmão, Júnior, pelo amor, carinho, paciência e companheirismo em todos os momentos.*

*A meu noivo Edilson, por todo amor, dedicação, persistência, compreensão e principalmente pelo apoio, estando sempre do meu lado e cuidando de mim.*

*A minha sobrinha Maria Luiza, que sempre me faz feliz com sua alegria e carinho.*

*Aos meus tios, Érika e Nivaldo por todas as palavras de apoio e por estarem presentes em todos os momentos.*

*A minha madrinha **Guia** pelo amor incondicional, carinho e dedicação de sempre.*

*A **D. Delma, D. Delza e Sr. Naldo**, pelos ensinamentos, carinho, alegria.*

*Aos compadres **Laiane e Augusto**, pela amizade, companheirismo, alegrias, diversões, confiança.*

*As amigas, **Aline, Suedja, e Taysa** por todo incentivo e amizade.*

*A todos aqueles que colaboraram de forma direta ou indireta para a realização desse trabalho.*

*A **Universidade Federal da Paraíba**.*

*Ao **Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF)**.*

*Ao **Programa de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos**.*

*Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** pelo apoio financeiro.*

***Resumo***

SILVA, Andreza Barbosa<sup>1</sup>. **5'-Deacetoxi-hiptenólídeo, uma  $\alpha$ -pirona isolada de *Hyptis macrostachys* Benth.** 54 páginas. Monografia (Graduação em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.

## RESUMO

A família Lamiaceae, possui 295 gêneros e cerca de 7.775 espécies, é formada por plantas herbáceas a arbustivas. É um grupo com distribuição cosmopolita, ocorrendo principalmente em savanas abertas e regiões montanhosas. No Brasil a família está representada por 34 gêneros e 498 espécies. Neste trabalho, realizou-se o estudo fitoquímico de uma espécie do gênero *Hyptis* encontrada no semiárido paraibano, *Hyptis macrostachys* Benth., que é conhecida popularmente como alfavaca brava e hortelã do mato. A espécie em estudo foi coletada no município de Matureia-PB e identificado pela Profa. Dra. Maria de Fátima Agra. Em seguida, foi seca em estufa a 40°C, triturado em moinho mecânico e submetido à maceração com EtOH a 95%. O extrato resultante foi particionado com hexano, diclorometano, acetato de etila. A fase diclorometano foi submetida à cromatografia em coluna utilizando sílica gel 60 (70-230 mesh-ASTM, Merck) como fase estacionária e como fase móvel, os solventes hexano, diclorometano e acetato de etila, puros ou em misturas binárias, obtendo-se 100 frações que após análise em CCDA foram reunidas. A reunião de fração 48 a 63 foi submetida à cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e como fase móvel os solventes hexano e acetato de etila, puros ou em misturas binárias, em ordem crescente de polaridade, o solvente metanol apenas em mistura binária com acetato de etila, obtendo-se assim a fração 9 que resultou na substância codificada como Hm-1. Essa substância teve sua estrutura identificada e/ou determinada através de métodos espectroscópicos como IV e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (uni e bidimensionais), além da comparação com dados da literatura, sendo denominada: 6*R*-[(5'*S*-hidroxi, 6'*S*-acetoxi)-1'*Z*,3'*E*-heptenil]-5,6-diidro-2*H*-pirano-2-ona (5'-Deacetoxi-hiptenólídeo).

**Palavras-chave:** Lamiaceae; *Hyptis*; *Hyptis macrostachys*, Pirona.

---

<sup>1</sup> Acadêmica de Farmácia / Universidade Federal da Paraíba (UFPB)  
andreza.jp.pb@gmail.com

***Abstract***

SILVA, Andreza Barbosa<sup>1</sup>. **5'-Deacetoxi-hiptenolideo, uma  $\alpha$ -pirona isolada de *Hyptis macrostachys* Benth.** 54 páginas. Monografia (Graduação em Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.

## ABSTRACT

The Lamiaceae family has 295 genera and about 7,775 species, is formed by herbaceous plants to shrubs. It is a group with a cosmopolitan distribution, occurring mainly in open savannas and mountain regions. In Brazil, the family is represented by 34 genera and 498 species. In this work, it was held the phytochemical study of a species of the genus *Hyptis* found in semiarid Paraíba, *Hyptis macrostachys* Benth. , Which is popularly known as mad basil and mint bush. The species studied were collected in the municipality of Maturéia -PB and identified by Prof. Dr. Maria de Fátima Agra. It was then dried at 40 ° C, ground in a mechanical mill and subjected to maceration with 95% EtOH. The resulting extract was partitioned with hexane, dichloromethane, ethyl acetate. The dichloromethane phase was subjected to column chromatography using silica gel 60 (70-230 mesh ASTM, Merck) as stationary phase and mobile phase, the solvents hexane, dichloromethane and ethyl, acetate or pure binary mixtures, yielding 100 fractions after analysis in CCDA were pooled. The meeting of 48 to 63 fraction was subjected to column chromatography using silica gel as the stationary phase and the mobile phase solvents hexane and ethyl, acetate or pure binary mixtures, in order of increasing polarity, only the methanol solvent binary mixture with ethyl acetate, thus obtaining the fraction 9 which resulted in substance coded as Hm-1. This substance had its structure identified and / or determined by spectroscopic methods such as IR and <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR ( uni-and two-dimensional ) and comparison with literature data , being called : 6R - [( hydroxy - 5'S , 6'S - acetoxy) - 1'Z , 3'E - heptenyl] -5,6 -dihydro- 2H- pyran -2-one (5'-Deacetoxi - hyptenolídeo) .

**Keywords:** Lamiaceae; *Hyptis*; *Hyptis macrostachys*, Pyrone.

---

<sup>1</sup> Acadêmica de Farmácia / Universidade Federal da Paraíba (UFPB)  
andreza.jp.pb@gmail.com

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Mapa de distribuição da família Lamiaceae no mundo, área representada em verde .....	25
<b>Figura 2</b> – Foto de <i>Hyptis macrostachys</i> Benth. ....	30
<b>Figura 3</b> – Espectro de IV de Hm-1 obtido em pastilha de KBr.....	44
<b>Figura 4</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1.....	44
<b>Figura 5</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1 na região de 0,9-2,7 ppm .....	45
<b>Figura 6</b> – Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1 na região de 4,2-7,1 ppm.....	45
<b>Figura 7</b> – Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1.....	46
<b>Figura 8</b> – Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1 na região de 12-76 ppm.....	46
<b>Figura 9</b> – Expansão do espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1 na região de 118-174 ppm.....	47
<b>Figura 10</b> – Espectro COSY (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1.....	47
<b>Figura 11</b> – Expansão do espectro COSY (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1 na região de 0,5-6,0 ppm x 0,0-6,5 ppm.....	48

## LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1** – Obtenção e fracionamento do extrato etanólico bruto das partes aéreas de *Hyptis macrostachys* Benth.....37
- Esquema 2** – Fracionamento da fase diclorometano do extrato etanólico bruto das partes aéreas de *Hyptis macrostachys* Benth.. .....38

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Substâncias isoladas de espécies da família Lamiaceae .....	26
<b>Quadro 2</b> – Espécies de <i>Hyptis</i> utilizadas na medicina popular. ....	28

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Fracionamento cromatográfico da fase diclorometano de *Hyptis macrostachys* Benth.....36

**Tabela 2** – Dados de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (500-125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1, 6*R*-[(5'*S*-hidroxi, 6'*S*-acetoxi)-1'*Z*,3'*E*-heptenil]-5,6-diidro-2*H*-pirano-2-ona (5'-Deacetoxi-hiptenolídeo)...42

**Tabela 3** – Comparação dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  de Hm-1 com os dados da literatura de 6*R*-[(5'*S*,6'*S*-diacetoxi)-1'*Z*,3'*E*-heptenil]-5,6-diidro-2*H*-pirano-2-ona (hiptenolídeo).....43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APT	“Attached Proton Test”
CC	Cromatografia em Coluna
CCDA	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
COSY	“Correlation Spectroscopy”
<i>d</i>	Dubleto
<i>dd</i>	Duplo dubleto
<i>ddd</i>	Duplo duplo dubleto
<i>dddd</i>	Duplo duplo duplo dubleto
<i>dd</i>	Duplo dubleto
EEB	Extrato etanólico bruto
EtOH	Etanol
HIV	Vírus da Imuno Deficiência Humana
Hm	<i>Hyptis macrostachys</i>
HM-EtOH <sub>PA</sub>	Extrato etanólico bruto obtido das partes aéreas de <i>H. macrostachys</i>
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m</i>	Multiplete
MeOD	Metanol deuterado
MeOH	Metanol
OMS	Organização Mundial de Saúde
ppm	Partes por milhão
<i>q</i>	Quadruplete
R <sub>f</sub> s	Fatores de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear

RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono treze
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
s	Singleto
sl	Singleto largo
t	Tripleto
tl	Tripleto largo
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
δ	Deslocamento químico

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	20
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	24
2.1. Considerações sobre a família Lamiaceae .....	25
2.2. Considerações sobre o gênero <i>Hyptis</i> .....	27
2.3. Considerações sobre a espécie <i>Hyptis macrostachys</i> Benth.....	28
3. OBJETIVOS.....	31
3.1. Objetivos gerais .....	32
3.2. Objetivos Específicos .....	32
4. MATERIAL E MÉTODOS .....	33
4.1. Material e Equipamentos Utilizados .....	34
4.2. Coleta e indentificação do material vegetal .....	35
4.3. Processamento das partes aéreas de <i>Hyptis macrostachys</i> Benth.. .....	35
4.3.1. Obtenção do extrato etanólico bruto (EEB) das partes aéreas de <i>Hyptis macrostachys</i> Benth.. .....	35
4.3.2. Fracionamento do extrato etanólico bruto (EEB) das partes aéreas de <i>Hyptis macrostachys</i> Benth.. .....	36
4.3.3. Fracionamento cromatográfico da fase diclorometano das partes aéreas de <i>Hyptis macrostachys</i> Benth.....	37
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	39
5.1. Identificação estrutural de Hm-1 .....	40
6. CONCLUSÕES.....	49
REFERÊNCIAS.....	51

# ***Introdução***

## 1. INTRODUÇÃO

A utilização de plantas com fins medicinais, para tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade. Ao longo dos tempos têm sido registrados variados procedimentos clínicos tradicionais utilizando plantas medicinais. Apesar da grande evolução da medicina alopática a partir da segunda metade do século XX, existem obstáculos básicos na sua utilização pelas populações carentes, que vão desde o acesso aos centros de atendimento hospitalares à obtenção de exames e medicamentos. Estes motivos, associados com a fácil obtenção e a grande tradição do uso de plantas medicinais, contribuem para sua utilização pelas populações dos países em desenvolvimento (VEIGA-JÚNIOR; PINTO; MACIEL, 2005).

Existem medicamentos que são lançados no mercado e que, por serem designados “naturais”, são usados pela população sem que se tenha realizado um estudo mais detalhado sobre a sua composição química e toxicidade (VARANDA, 2006). A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a importância do uso tradicional, mas para a utilização de uma planta com finalidade terapêutica, em nível de saúde pública, é fundamental o estabelecimento de sua segurança, eficácia e garantia de qualidade das preparações (VENDRUSCOLO; RATEZ; MENTZ, 2005).

O Brasil tem um dos níveis de biodiversidade mais altos do mundo e uma enorme diversidade cultural (ARAÚJO, CASTRO, ALBUQUERQUE, 2007), possuindo uma flora bastante diversificada em toda a sua extensão, com vegetações de diferentes características e cujos princípios ativos são desconhecidos. Isso resulta no escasso conhecimento sobre seus efeitos colaterais, especialmente sobre o material genético. Dessa forma, a maioria dos fitoderivados, sobretudo aqueles baseados em plantas nativas, não foi analisada cientificamente quanto à eficácia e à segurança de sua utilização (VARANDA, 2006).

No Nordeste brasileiro os curandeiros que utilizam plantas medicinais são conhecidos como raizeiros, conhecedores louváveis de plantas medicinais que crescem em torno de sua área (AGRA; FREITAS; BARBOSA-FILHO, 2007). O Estado da Paraíba, os estudos etnobotânicos ainda são escassos, mas estão gradativamente sendo realizados, com a finalidade de se conhecer as plantas mais utilizadas por esta população (SOUZA et al., 2013).

O desenvolvimento sustentável de um país depende essencialmente de uma política consistente de educação, ciência, tecnologia e inovação, sustentada na preservação da natureza, na biodiversidade e na exploração racional de fontes naturais necessárias para alimentação, avanço social e econômico, num cenário que assegura a manutenção da saúde e a cura de doenças. As atividades da fitoquímica podem contribuir significativamente para a concretização de tal programação através da investigação da flora e seu quimismo, da divulgação e geração de novos conhecimentos e da formação de recursos humanos qualificados (BRAZ-FILHO, 2010).

Apesar do aumento no número de pesquisas nessa área, os dados disponíveis revelam que apenas 15 a 17% das plantas foram estudadas quanto ao potencial medicinal. No Brasil, há cerca de 100.000 espécies vegetais catalogadas, mas somente 8% foram estudadas quanto a sua química, e estima-se que apenas 1.100 espécies tenham sido avaliadas quanto às suas propriedades terapêuticas (VARANDA, 2006). No entanto, mesmo diante da grande biodiversidade brasileira, ainda faltam muitos estudos para comprovar a eficácia e a segurança desses produtos naturais (CALIXTO, 2003).

Embora existam, nos dias atuais, diversas estratégias e metodologias disponíveis para que se possa sintetizar e descobrir novos fármacos, a química de produtos naturais representa uma destas alternativas de sucesso, historicamente privilegiada. Muitos metabólitos secundários ou especiais se notabilizaram como matérias-primas valiosas para a produção de inúmeros medicamentos contemporâneos (BARREIRO; BOLZANI, 2009). A introdução de métodos espectroscópicos e das diferentes modalidades de cromatografia na fitoquímica alterou gradualmente os objetivos e a filosofia dos trabalhos de isolamento e determinação estrutural de produtos naturais. A utilização de métodos espectroscópicos em identificação estrutural permitiu a identificação em curto espaço de tempo de estruturas complexas com vários centros estereogênicos. (PINTO, et al., 2002).

Dispomos, portanto, de um esplêndido acervo natural de vegetais nos ambientes aquáticos e terrestres; um potencial químico adormecido, de pujança inteiramente desproporcional ao esforço relativamente pequeno das pesquisas desenvolvidas para seu conhecimento e utilização (BRAZ-FILHO, 2010). É imprescindível que os estudos com plantas medicinais sejam estimulados, não só

pelo esclarecimento à população que as utiliza, mas também porque se tem no Brasil uma riqueza de espécies ainda não estudadas, a qual constitui uma promissora fonte de novas drogas (VARANDA, 2006).

Diante da grande diversidade da flora brasileira, a família lamiaceae tem destaque por fonte de óleos essenciais e de plantas ornamentais. Além de serem utilizadas como condimentos na culinária (FALÇÃO, MENEZES, 2003), e por possuírem propriedades medicinais (ZELLNER et al., 2009). Esta família também apresenta uma grande variedade de metabólitos secundários, entre eles, terpenoides, flavonoides, lactonas, lignanas e ácidos graxos (DARIAS et al., 1990; PATORA; KLIMEK, 2002; HORVATH et al., 2004; ALI et al., 2007). No levantamento bibliográfico da espécie *Hyptis macrostachys* Benth. foram encontrados poucos estudos fitoquímicos e farmacológicos.

Reconhecendo a importância da Família Lamiaceae, e o seu extenso uso na medicina popular para diversas afecções e poucos estudos fitoquímicos, observou-se a necessidade de um maior conhecimento químico e farmacológico da espécie *Hyptis macrostachys*, tornando-se relevante e promissor o estudo da mesma.

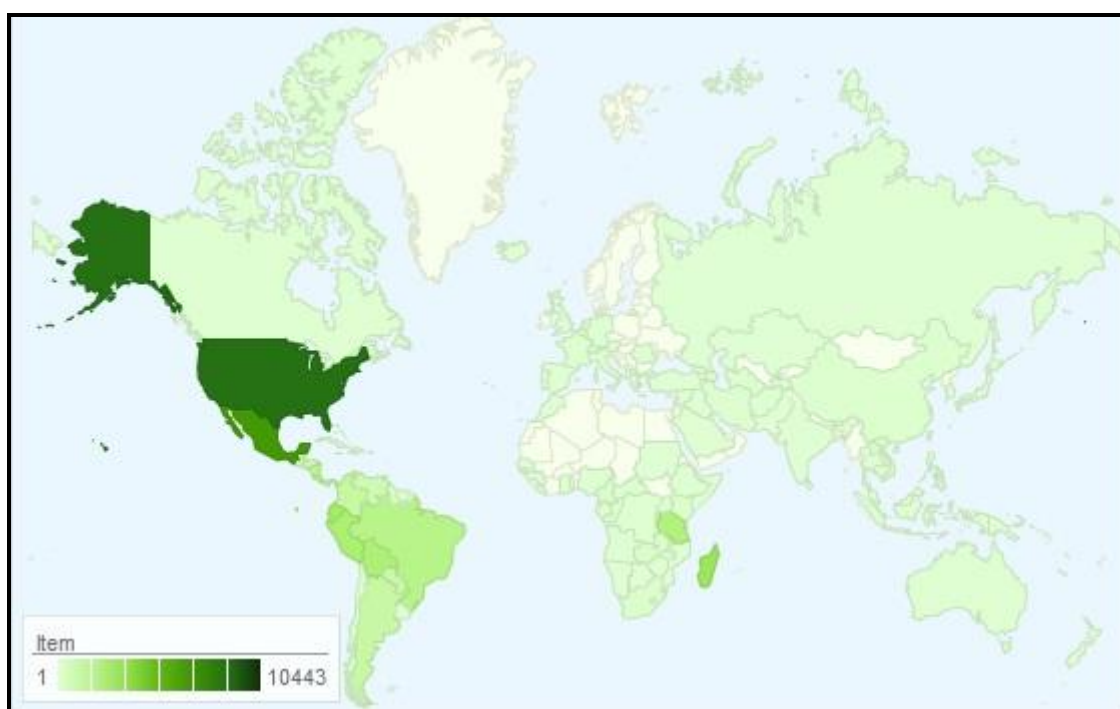
***Fundamentação teórica***

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Considerações sobre a família Lamiaceae

Entre as principais famílias botânicas representantes de plantas medicinais está a Lamiaceae (= Labiatae), que é uma das maiores famílias de Angiospermas (VIANNA, 2009). A família Lamiaceae, com 295 gêneros e cerca de 7.775 espécies, é formada por plantas herbáceas a arbustivas. É um grupo com distribuição cosmopolita (Figura 1 p. 25), ocorrendo principalmente em savanas abertas e regiões montanhosas de clima tropical a subtropical (BASÍLIO et al., 2006). No Brasil a família está representada por 34 gêneros e 498 espécies (HARLEY et al., 2010).

**Figura 1** – Mapa de distribuição da família Lamiaceae no mundo, área representada em verde.



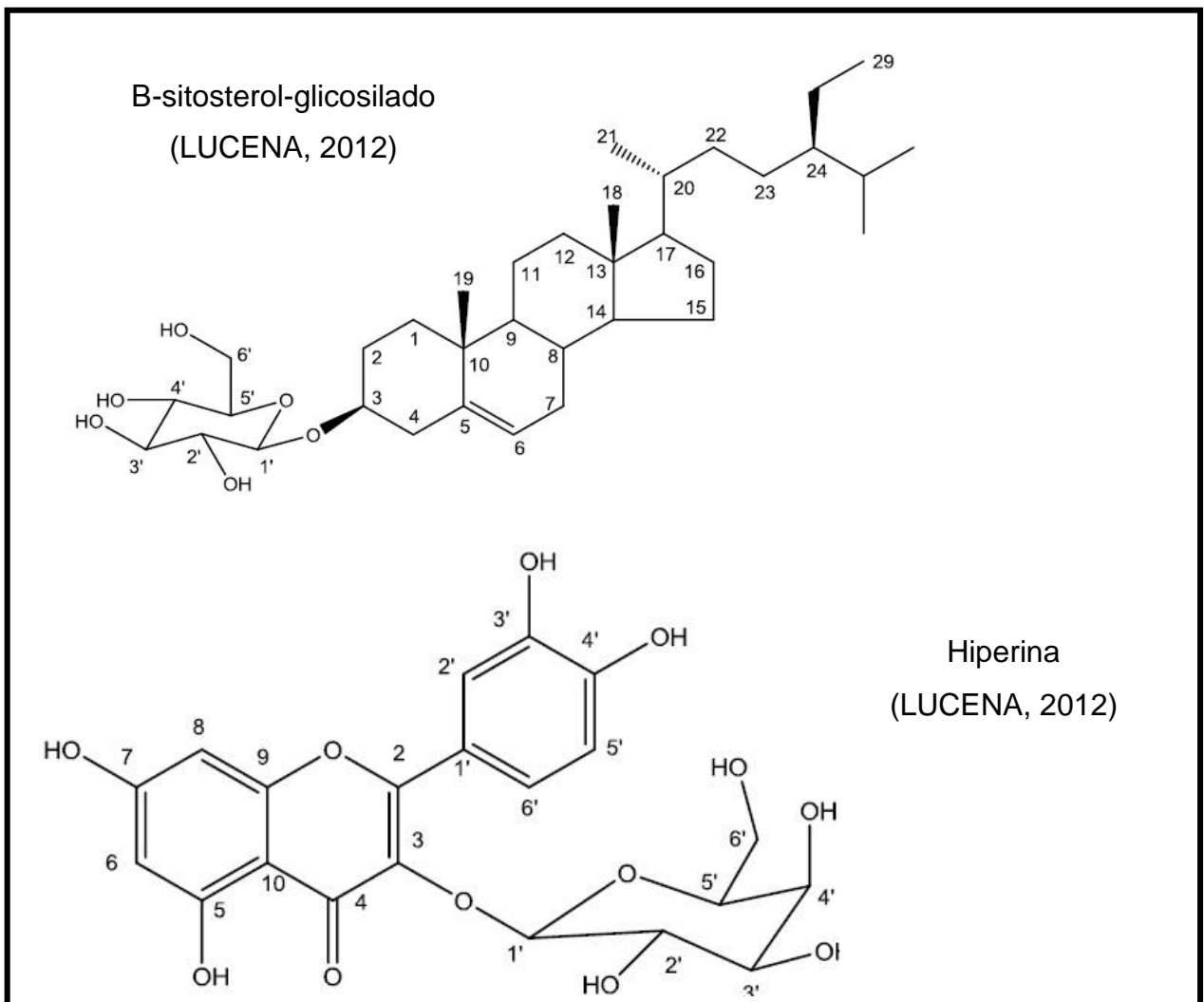
Fonte: <http://www.tropicos.org/Name/42000291?tab=maps>

A família Lamiaceae é relativamente bem estudada do ponto de vista químico. Com respeito ao metabolismo especial, apresenta uma grande variedade de classes de micromoléculas, existindo representantes da via do ácido acético, da via do ácido chiquímico e provenientes de biossíntese mista (Quadro 1 p. 26-27). Essa família

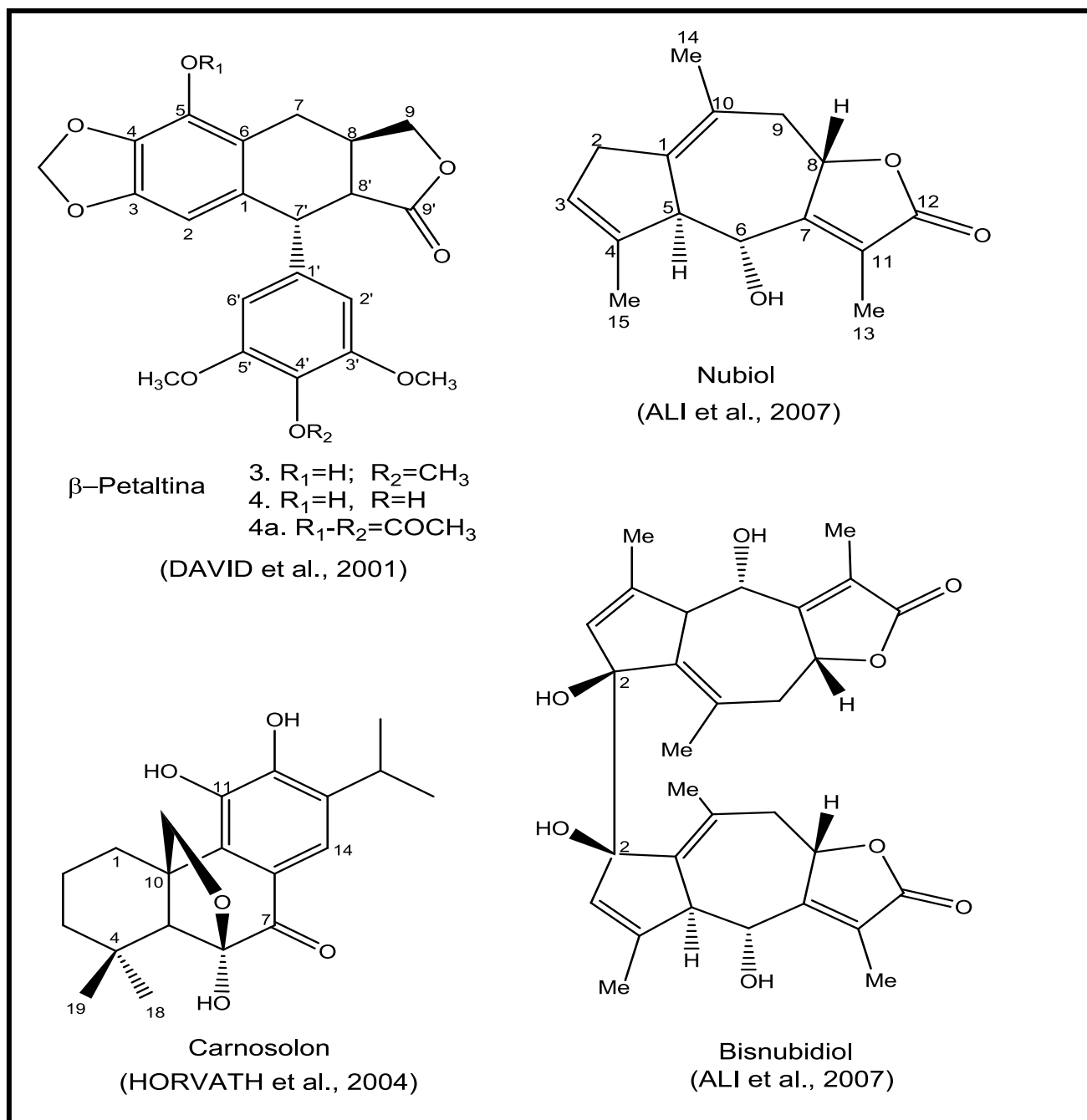
tem grande importância econômica por ser fonte de óleos essenciais aromáticos, voláteis e de plantas ornamentais. Muitas espécies são utilizadas na medicina popular no combate a dor na forma de chá de suas folhas e também são utilizadas como condimentos importantes na culinária, sendo apreciadas pelo aroma ou pelo sabor dos alimentos (MARINKOVIC, et al., 2002; FALCÃO; MENEZES, 2003).

As espécies de Lamiaceae produzem grande variedade de metabólitos secundários (HARLEY et al., 2004), acumulam substâncias com grande diversidade estrutural, tais como esteroides, flavonoides, iridoides e terpenoides, incluindo os triterpenos pentacíclicos. Estes últimos são conhecidos por apresentarem atividades antitumorais, anti-HIV, anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana, antifúngica, entre outras (LEMES; FERRI; LOPES, 2001).

**Quadro 1 – Substâncias isoladas de espécies da família Lamiaceae.**



## Quadro 1 (Continuação).

2.2. Considerações sobre o gênero *Hyptis*

*Hyptis* é um gênero rico em espécies de grande importância econômica e etnofarmacológica, cujos conhecimentos são transmitidos de geração a geração até os dias de hoje. As populações as utilizam para diversos fins medicinais como mostrado no Quadro 2 (p. 28-29), não só no Brasil, mas também no México, Índia,

China, Equador, Tailândia, Caribe, Panamá, Norte da Nigéria e em outras localidades da África (FALCÃO; FERNANDES; MENEZES, 2003). O gênero *Hyptis* é formado por mais de 400 espécies distribuídas desde o sul dos Estados Unidos até a Argentina. Apresenta muita variabilidade na forma vegetativa e no hábito. (URONES, et al, 1998; FALCÃO; MENEZES, 2003).

Espécies de *Hyptis* são conhecidas por serem usadas na medicina tradicional, indicadas para o tratamento de várias doenças, e por raras atividades biológicas estabelecidas para algumas de suas espécies (BASÍLIO et al., 2006). O metabolismo especial das plantas do gênero *Hyptis* é de notável variabilidade, apresentando predominância de óleos essenciais, que têm muito valor junto a diversas comunidades que as usam pelas propriedades terapêuticas (FALCÃO, 2003).

No Nordeste do Brasil, estas espécies são popularmente usadas na forma de infuso, decocto e cigarro, sendo indicadas no tratamento de várias doenças, especialmente das vias respiratórias, e amplamente comercializadas nas feiras livres (BASÍLIO et al., 2006).

**Quadro 2** – Espécies de *Hyptis* utilizadas na medicina popular.

Espécies	Uso Popular	Referências
<i>Hyptis capitata</i>	Resfriado, febre, asma e doenças fúngicas	FALCÃO; MENEZES, 2003
<i>Hyptis fruticosa</i>	Gripe, resfriado doenças respiratórias	AGRA et al., 2008
<i>Hyptis lanceolata</i>	Anti-fúngica	FALCÃO;; MENEZES, 2003
<i>Hyptis macrostachys</i>	Asma, tosse e bronquite	AGRA et al., 2008
<i>Hyptis martiusii</i>	Doenças intestinais e estomacais Inflamação dos ovários	AGRA et al., 2008
<i>Hyptis mutabilis</i>	Anti-ulcerogênica	FALCÃO; MENEZES, 2003
<i>Hyptis pectinata</i>	Antibacteriana, antimicótica e antitussígena Asma, tosse, bronquite e doenças do fígado	MALAN; BELISSIERE; PELLERIN, 1989 AGRA et al., 2008

**Quadro 2 – (Continuação).**

<i>Hyptis spincigera</i>	Controle de insetos	FALCÃO; MENEZES, 2003
<i>Hyptis suaveolens</i>	Distúrbios estomacais e digestivos Doenças respiratórias, cefaléia, gripes, febre	BASÍLIO et al., 2006
<i>Hyptis umbrosa</i>	Doenças articulares, estomacais e expectorante	AGRA et al., 2008
<i>Hyptis verticillata</i>	Cefeleias, desordens gastrintestinais, anti-helmintica e expectorante	FALCÃO; MENEZES, 2003

### 2.3. Considerações sobre a espécie *Hyptis macrostachys* Benth.

A espécie *Hyptis macrostachys* Benth. é encontrada no semi-árido nordestino, conhecida popularmente como alfavaca brava e hortelã do mato (Figura 2, pág. 31) e as suas folhas são utilizadas na medicina popular contra asma e bronquites. Utilizada na forma de infusão, uma colher em um copo de água ou xarope 3 vezes ao dia, até que os sintomas desapareçam. (AGRA et al., 2008).

**Figura 2** – Foto de *Hyptis macrostachys* Benth.



Fonte: J. F. TAVARES, (2009).

Segundo Vasconcelos (2011), o extrato etanólico bruto obtido das partes aéreas de *Hyptis macrostachys* (HM-EtOH<sub>PA</sub>) até as doses de 5000 mg/kg por via oral e 2000 mg/kg intraperitoneal não apresentou toxicidade aguda, entretanto, apresentou atividade antidiarreica em camundongos. SOUZA et al., 2013 relataram que o HM-EtOH<sub>PA</sub> também apresentou efeito espasmolítico em aorta de rato, útero de rata, traqueia e íleo de cobaia.

Recentemente (COSTA, et al., 2014), identificou/determinou uma nova  $\alpha$ -pirona da fase diclorometano de *Hyptis macrostachys*, chamada Hiptenolídeo. E na realização dos ensaios farmacológicos a pirona apresentou efeito espasmolítico apenas em íleo de cobaia (SOUZA, 2013).

# ***Objetivos***

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivos Gerais**

Contribuir com o estudo fitoquímico de plantas do nordeste brasileiro em especial da família Lamiaceae, através da extração, isolamento e identificação de constituintes químicos das partes aéreas da espécie *Hyptis macrostachys* Benth.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- ✓ Isolar, purificar, caracterizar e identificar/determinar constituintes químicos fixos das partes aéreas de *Hyptis macrostachys* Benth.

# ***Material e Métodos***

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1. Material e Equipamentos Utilizados

A cromatografia líquida à vácuo foi realizada utilizando um funil de placa porosa e sílica gel (70-230 mesh-ASTM, Merck) de partículas com dimensões entre 0,063-0,200 mm.

Nas cromatografias de adsorção em colunas foram realizadas em colunas de vidro cilíndricas, cujas dimensões variaram de acordo com a quantidade de amostra a ser cromatografada, utilizando como adsorvente sílica gel da Merck, 7734, com partículas 0,063-0,200 mm de diâmetros.

As Cromatografias em Camada Delgada Analítica (CCDA) foram preparadas com gel sílica 60 PF<sub>254</sub> artigo 7749, Merck, suspensas em água destilada (1:2) distribuídas sobre placas de vidro por meio de um espalhador mecânico "Quick fit", que conferia as camadas espessuras de 0,25mm. As cromatoplasmas obtidas foram secas ao ar livre e, em seguida, ativadas em estufa a 110 °C durante duas horas.

Para a realização das técnicas cromatográficas foram utilizados os seguintes solventes: hexano, diclorometano, acetato de etila, puro ou em misturas binárias, seguindo gradiente crescente de polaridade. Mas também foi utilizado o solvente metanol, não na forma pura, só através de misturas binárias com o acetato de etila, com proporção máxima de 70:30 ( Acetato de etila: MeOH).

As revelações das substancias nas CCDA analíticas foram realizadas através da exposição das placas a lâmpada de irradiação ultravioleta com dois comprimentos de onda (254 e 366 nm), por meio do aparelho Mineralight, modelo UVGL-58. E também foi utilizado como revelador uma câmara saturada com vapores de iodo.

Os espectros de absorção na região de infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetros VARIAN e BOMEM 100MB, na faixa de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup>, utilizando pastilhas de KBr (0,5 mg da amostra/100 mg de KBr).

Os espectros de RMN foram registrados em espectrômetros VARIAN SYSTEM, operando a 500 MHz para hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e 125 MHz para carbono-13 (RMN <sup>13</sup>C). As amostras para análise foram preparadas dissolvendo-se em solventes deuterados. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes

por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento ( $J$ ) em Hz. As multiplicidades da RMN  $^1\text{H}$  foram indicadas segundo a convenção: *s* (singleto), *sl* (singleto largo), *d* (dubleto), *dd* (duplo dubleto), *ddd* (duplo duplo dubleto), *dddd* (duplo duplo duplo dubleto), *t* (tripleto), *tl* (tripleto largo), *q* (quadrupleto) e *m* (multiplete).

## 4.2. Coleta e identificação do material vegetal

As partes aéreas de *Hyptis macrostachys*, foram coletadas em agosto de 2009, no município de Matureia, semiárido paraibano. O material vegetal foi identificado pela Profa. Dra. Maria de Fátima Agra e uma exsicata encontra-se depositada no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier, na Universidade Federal da Paraíba sob. identificação AGRA et al., 5425.

## 4.3. Processamento das partes aéreas de *Hyptis macrostachys* Benth.

As partes aéreas foram secas em estufa com ar circulante à temperatura média de 40 °C durante 3 a 4 dias. Após secagem, o material vegetal foi submetido a um processo de pulverização em moinho mecânico, obtendo-se (1 kg) de pó seco.

### 4.3.1. Obtenção do extrato etanólico bruto (EEB) das partes aéreas de *Hyptis macrostachys* Benth.

O material vegetal seco e pulverizado foi submetido à maceração com etanol (EtOH) a 95 %, em um recipiente de aço inoxidável denominado percolador. Foram feitos quatro processos de extração num intervalo de 72 horas entre eles, para garantir uma máxima extração dos constituintes químicos. A solução etanólica obtida foi filtrada, fazendo-se, em seguida, a evaporação do solvente com o auxílio de um rotaevaporador a uma temperatura média de 40 °C. Após esse processo de evaporação do solvente, obteve-se o extrato etanólico bruto (EEB), que pesou 100 g (Esquema 1, p. 37).

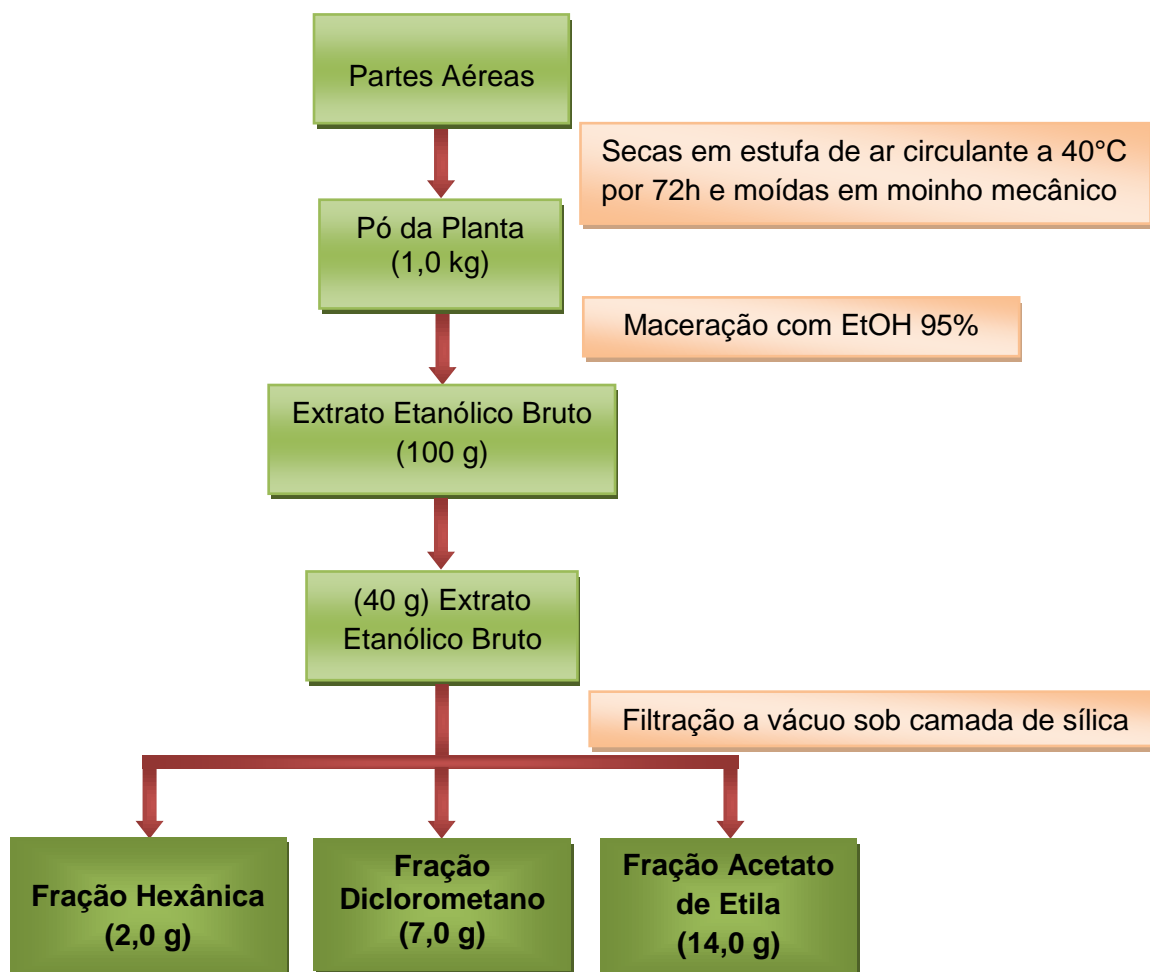
#### 4.3.2. Fracionamento do extrato etanólico bruto (EEB) das partes aéreas de *Hyptis macrostachys* Benth.

Para obtenção das frações, foram utilizadas (40 g) do extrato etanólico bruto, este foi submetido a uma cromatografia líquida à vácuo em funil de placa porosa, utilizando sílica gel 60 (70-230 mesh-ASTM, Merck) como fase estacionária e como fase móvel, os solventes hexano, diclorometano e acetato de etila, puros ou em misturas binárias (Tabela 1 p. 36), em grau crescente de polaridade. As soluções obtidas nesse processo foram concentradas sob pressão reduzida em rotaevaporador a uma temperatura média de 40°C obtendo-se três fases: (2,0 g) da fase hexânica, (7,0 g) da fase diclorometano e (14,0 g) da fase acetato de etila (Esquema 1, p. 37).

**Tabela 1** – Fracionamento cromatográfico da fase diclorometano de *Hyptis macrostachys* Benth.

Frações	Solvente	Proporção (%)
1-4	Hexano	100
5-9	Hexano:AcOEt	95:5
9-33	Hexano:AcOEt	90:10
34-72	Hexano:AcOEt	85:15
73-82	Hexano:AcOEt	80:20
83-84	Hexano:AcOEt	75:25
85-91	Hexano:AcOEt	60:40
92-98	AcOEt	100
99-100	AcOEt:MeOH	90:10

**Esquema 1** - Obtenção e fracionamento do extrato etanólico bruto das partes aéreas de *Hyptis macrostachys* Benth.



#### 4.3.4. Fracionamento cromatográfico da fase diclorometano das partes aéreas de *Hyptis macrostachys* Benth.

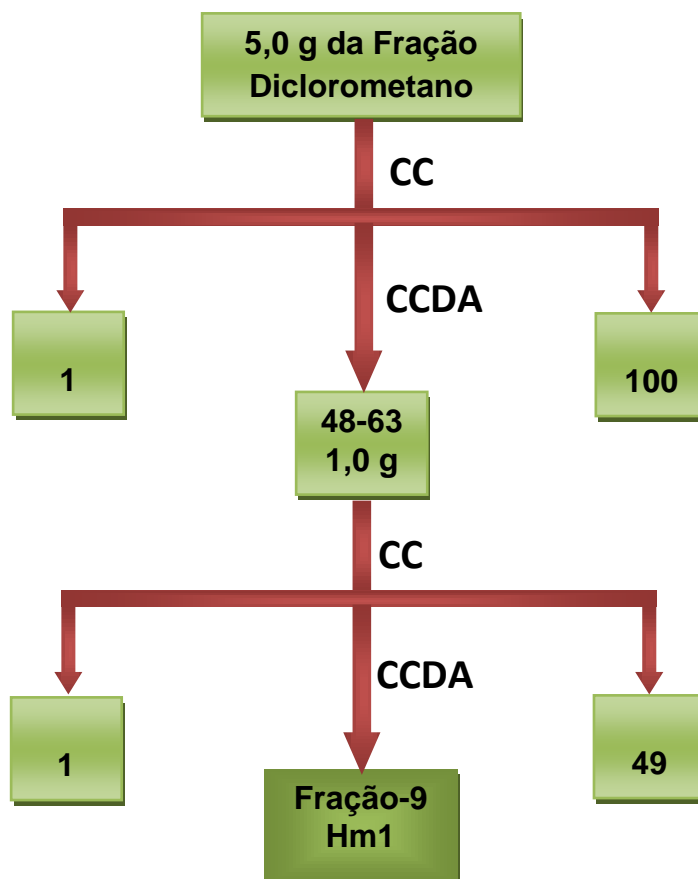
Uma alíquota da fase diclorometano (5,0 g) foi submetida à coluna cromatográfica (CC), utilizando como fase estacionária Sílica gel, e como fase móvel hexano e acetato de etila. Obtendo-se assim um total de 100 frações.

Todas as frações foram submetidas à cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) sendo analisadas e reunidas de acordo com os seus fatores de retenção ( $R_f$ s), após visualização na luz ultravioleta e revelação em câmara saturada de vapores de iodo. As frações foram reunidas em grupos. (Esquema 2, p. 38).

As frações 48 a 63 foram reunidas de acordo com os seus respectivos  $R_f$ s, e recromatografada em coluna utilizando-se Silica-gel como fase estacionária, procedendo-se então a eluição com os solventes hexano, diclorometano acetato de

etilal, puros ou em misturas binárias obtendo-se assim 49 frações, que foram reunidas após análises em CCDA. A fração 9 mostrou-se como uma única mancha na CCDA, sendo assim foi encaminhada para análise em RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  e foi codificada como Hm-1 (Esquema 2, p. 38).

**Esquema 2** - Fracionamento da fase diclorometano do extrato etanólico bruto das partes aéreas de *Hyptis macrostachys* Benth.



## ***Resultados e discussão***

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Determinação estrutural de Hm-1

A substância Hm-1 foi isolada na forma de um óleo marrom. A rotação óptica foi obtida à temperatura ambiente em polarímetro Jasco modelo P-2000 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 45 (c. 0,001 em CHCl<sub>3</sub>).

O espectro de IV (Figura 3 p. 44) mostrou absorções em 1739 e 1635 cm<sup>-1</sup> devido à presença de uma  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figuras 4-6, p. 44-45) foi possível observar uma metila de grupo acetoxi com deslocamento químico em  $\delta_H$  2,04 (s, 3H), bem como um sinal em  $\delta_H$  1,19 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz) que foi atribuída a grupo metil primário terminal. Observou-se ainda, os sinais em  $\delta_H$  6,05 (d, 1H,  $J = 1,0$  Hz) e  $\delta_H$  6,87 (ddd, 1H,  $J = 3,0, 5,0, 10,0$  Hz) que foram atribuídos aos hidrogênios olefinícos H-3 e H-4, respectivamente, de esqueleto de dihidropironas, além dos sinais em  $\delta_H$  5,56 (tl, 1H,  $J = 11,0$  Hz) e  $\delta_H$  6,20 (tl, 1H,  $J = 11,0$  Hz) atribuídos a H-1' e H-2', respectivamente. A constante de acoplamento  $J = 11,0$  estabeleceu a geometria *Z* para essa dupla ligação. Observou-se também sinais em  $\delta_H$  6,55 (dd, 1H,  $J = 11,5; 15,5$ ) e 5,79 (dd, 1H,  $J = 6,0; 15,5$ ) que foram atribuídos a H-3' e H-4', respectivamente. A constante de acoplamento  $J = 15,5$  Hz estabeleceu a configuração *E* para essa dupla ligação. Foram observados ainda três hidrogênios oximetínicos em  $\delta_H$  5,38 (ddd,  $J = 5,0; 9,5; 10,0$  Hz),  $\delta_H$  4,32 (sl) e  $\delta_H$  4,94 (qd, 1H,  $J = 3,5; 6,5$ ). Os demais sinais estão compilados na Tabela 2 (p. 42).

Os dados de RMN <sup>1</sup>H de Hm-1 foram semelhantes aos dados de hyptenólídeo, uma pirona relatada anteriormente de *Hyptis macrostachys* Benth. (COSTA, et al., 2014) como mostrado na Tabela 3 (p. 43), porém algumas diferenças foram observadas:

- 1- O deslocamento químico  $\delta_H$  5,4 sofreu proteção e absorveu em  $\delta_H$  4,32;
- 2- Em Hiptenólídeo foi registrado a presença de dois grupos acetoxi em  $\delta_H$  2,06 e 2,00 e em Hm 1 apenas um sinal em 2,06 foi registrado.

Com essas observações foi possível estabelecer Hm-1 como sendo o 5'-Deacetoxi-hyptenolideo e atribuir  $\delta_H$  4,32 ao H - 5'. Essa proposta foi confirmada pelo espectro de COSY (Figura 10-11, p.47-48). No qual foi observada uma correlação do

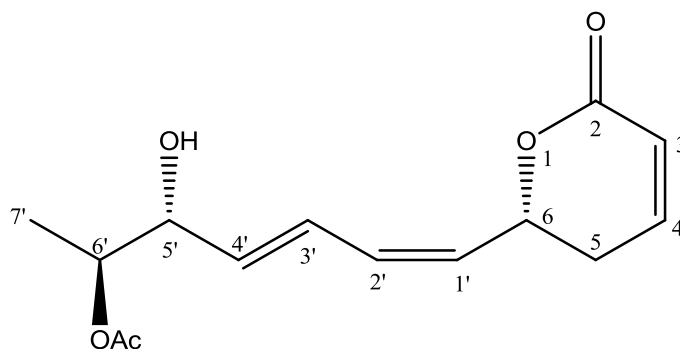
sinal em  $\delta_H$  4,32 (H-5') com o sinal em 5,79 (H-4') e do sinal em 1,19 (3H-7') com 4,94 (H-6').

No espectro de RMN  $^{13}C$ -APT (Figura 7-9, p. 46-47) observou-se a presença de 14 sinais sendo 2 correspondentes a um grupo acetoxil estabelecendo um esqueleto carbônico C-12 característico de C-12- $\delta$ -lactona com ocorrência em espécies de *Hypsis* (PEREDA-MIRAMDA; GARCIA; DELGADO, 1990; COSTA et al., 2014). O sinal em  $\delta_C$  163,9 (C-2) foi indicativo de carbonila de unidade  $\delta$ -lactona conjugada com carbonos olefínicos em  $\delta_C$  121,6 (C-3) e 144,7 (C-4) (Tabela 2, p. 42).

As estereoquímicas dos centros quirais C-5' e C-6' foram determinadas por comparações com dados da literatura (PEREDA-MIRANDA; SERRANO; ROJAS, 2000; COSTA et al., 2014). Após análise dos dados, pode-se concluir que Hm-1 tratava-se do 6*R*-[(5'*S*-hidroxi, 6'*S*-acetoxi)-1'*Z*,3'*E*-heptenil]-5,6-diidro-2H-pirano-2-ona, uma  $\alpha$ -pirona, nomeada 5'-Deacetoxi-hiptenólídeo.

**Tabela 2** – Dados de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (500-125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1, 6*R*-[(5'*S*-hidroxi, 6'*S*-acetoxi)-1'*Z*,3'*E*-heptenil]-5,6-diidro-2H-pirano-2-ona (5'-Deacetoxi-hiptenolídeo).

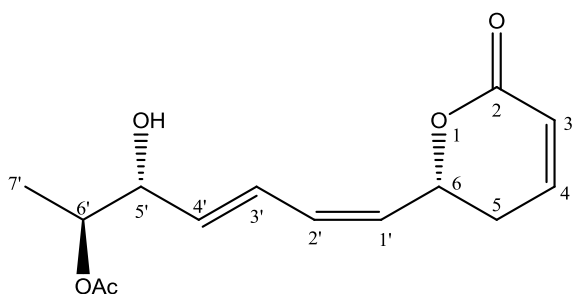
N° C	$\delta_c$	$^1\text{H}$
2	163,9	-
3	121,6	6,05 (d, $J = 10,0$ Hz)
4	144,7	6,87 (ddd, $J = 3,0, 5,0, 10$ Hz)
5	29,8	2,40(m)
6	73,8	5,38 (ddd, $J = 5,0, 9,0, 10,0$ Hz)
1'	125,5	5,56 (tl, $J = 11,0$ Hz)
2'	131,7	6,20 (tl, $J = 11,0$ Hz)
3'	125,8	6,55 (dd, $J = 11,5, 15,5$ Hz)
4'	134,4	5,79 (dd, $J = 6,0, 15,5$ Hz)
5'	73,3	4,32 (sl)
6'	73,8	4,94 (qd, $J = 3,5 6,5$ Hz)
7'	14,3	1,19 (d, $J = 6.5$ Hz)
6' <u>C</u> OCH <sub>3</sub>	170,8	-
6' <u>C</u> OCH <sub>3</sub>	21,2	2,04 (s)



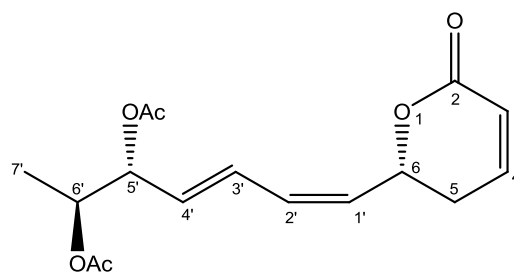
**6*R*-[(5'*S*-hidroxi, 6'*S*-acetoxi)-1'*Z*,3'*E*-heptenil]-5,6-diidro-2H-pirano-2-ona  
(5' - Deacetoxi-hiptenolídeo)**

**Tabela 2.** Comparação dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  de Hm-1 com os dados da literatura de 6*R*-[(5'*S*,6'*S*-diacetoxi)-1'*Z*,3'*E*-heptenil]-5,6-diidro-2H-pirano-2-ona (hiptenolídeo).

N°	Hm 1		COSTA, 2014	
	$\delta_c$	$^1\text{H}$	$\delta_c$	$^1\text{H}$
2	163,9	-	163,6	-
3	121,6	6,05 (d, $J = 10,0$ Hz)	121,6	6,03 (dd, $J = 1,0, 2,0, 9,5$ Hz)
4	144,7	6,87 (ddd, $J = 3,0, 5,0, 10$ Hz)	144,5	6,87 (ddd, $J = 3,0, 5,0, 9,5$ Hz)
5	29,8	2,40(m)	29,7	2,38(m); 2,41(m)
6	73,8	5,38 (ddd, $J = 5,0, 9,0, 10,0$ Hz)	73,7	5,32 (dddd, $J = 1,0, 5,0, 9,0, 10,0$ Hz)
1'	125,5	5,56 (tl, $J = 11,0$ Hz)	128,5	5,59 (dd, $J = 9,0, 11,0$ Hz)
2'	131,7	6,20 (tl, $J = 11,0$ Hz)	131,1	6,13 (br t, $J = 11,0$ Hz)
3'	125,8	6,55 (dd, $J = 11,5, 15,5$ Hz)	128,1	6,47 (dd, $J = 11,5, 15,0$ Hz)
4'	134,4	5,79 (dd, $J = 6,0, 15,5$ Hz)	130,3	5,73 (dd, $J = 7,0, 15,0$ Hz)
5'	73,3	4,32 (sl)	74,5	5,40 (ddd, $J = 1,0, 4,0, 7,0$ Hz)
6'	73,8	4,94 (qd, $J = 3,5, 6,5$ Hz)	70,4	5,04 (qd, $J = 4,0, 6,5$ Hz)
7'	14,3	1,19 (d, $J = 6,5$ Hz)	14,9	1,17 (d, $J = 6,5$ Hz)
5' <u>COCH<sub>3</sub></u>	-	-	169,9	-
5' <u>COCH<sub>3</sub></u>	-	-	20,9	2,06 (s)
6' <u>COCH<sub>3</sub></u>	170,8	-	170,3	-
6' <u>COCH<sub>3</sub></u>	21,2	2,04 (s)	21,0	2,00 (s)



Estrutura Hm-1



(COSTA et al., 2014)

Figura 3 – Espectro de IV de Hm-1 obtido em pastilha de KBr.

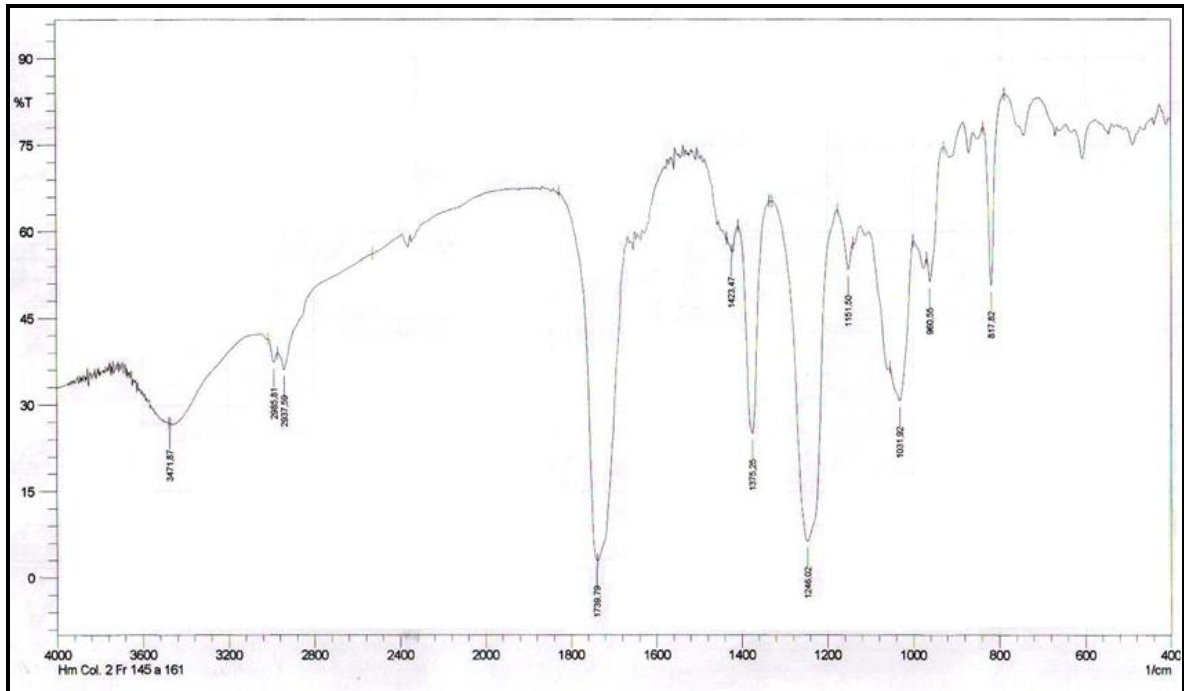
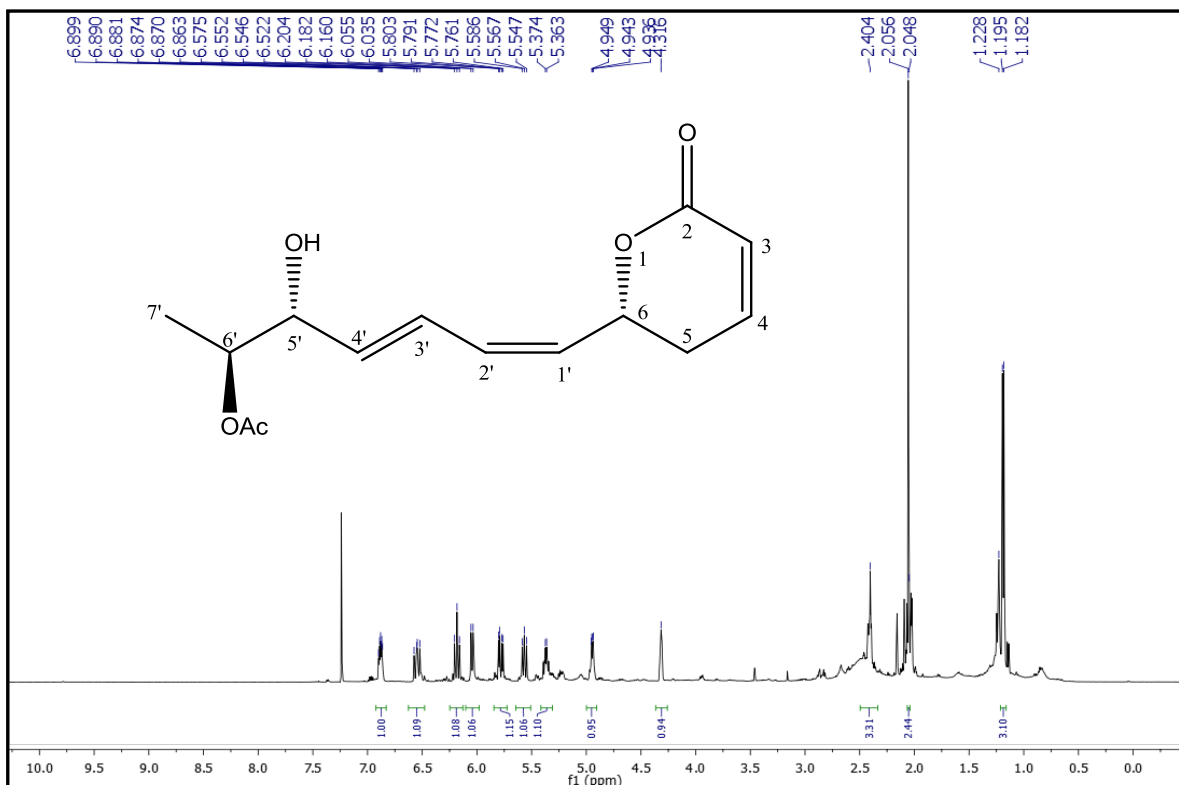
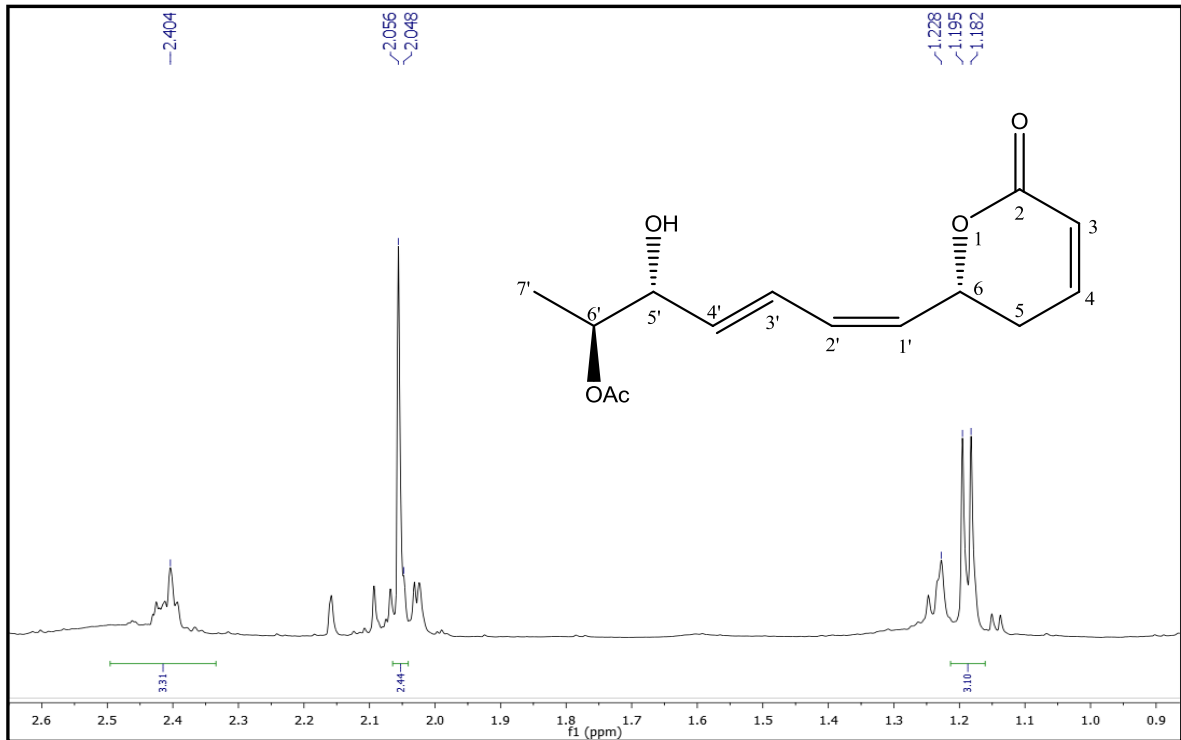


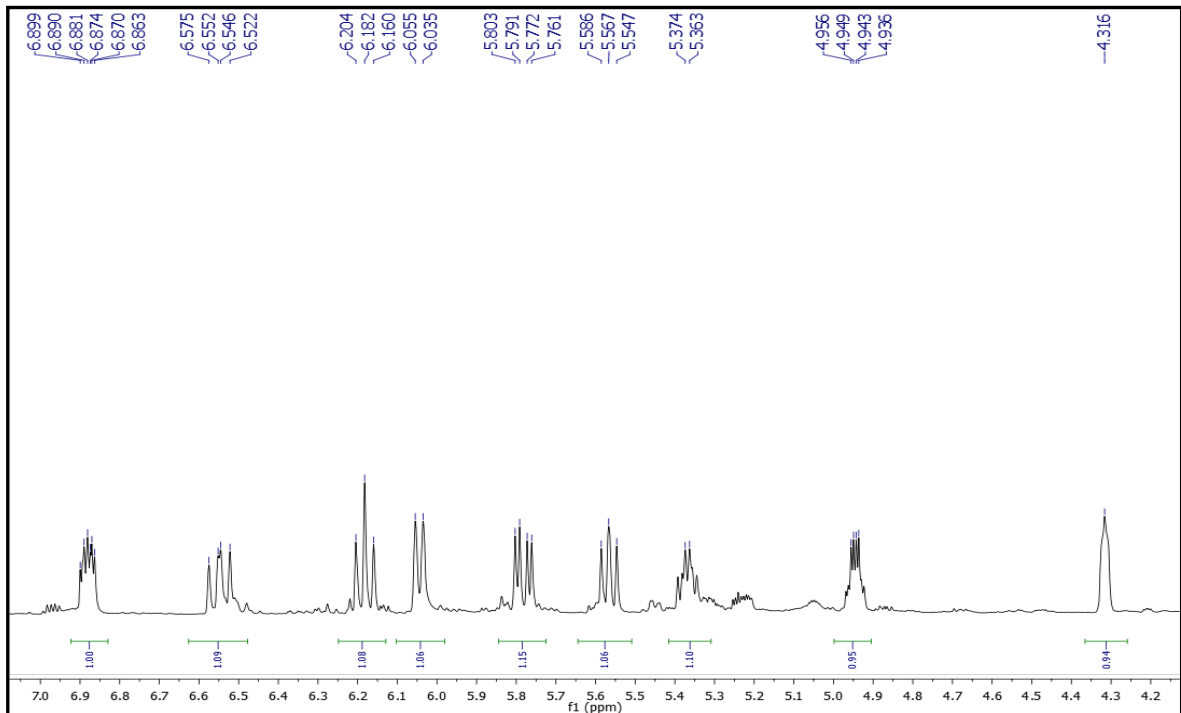
Figura 4 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1.



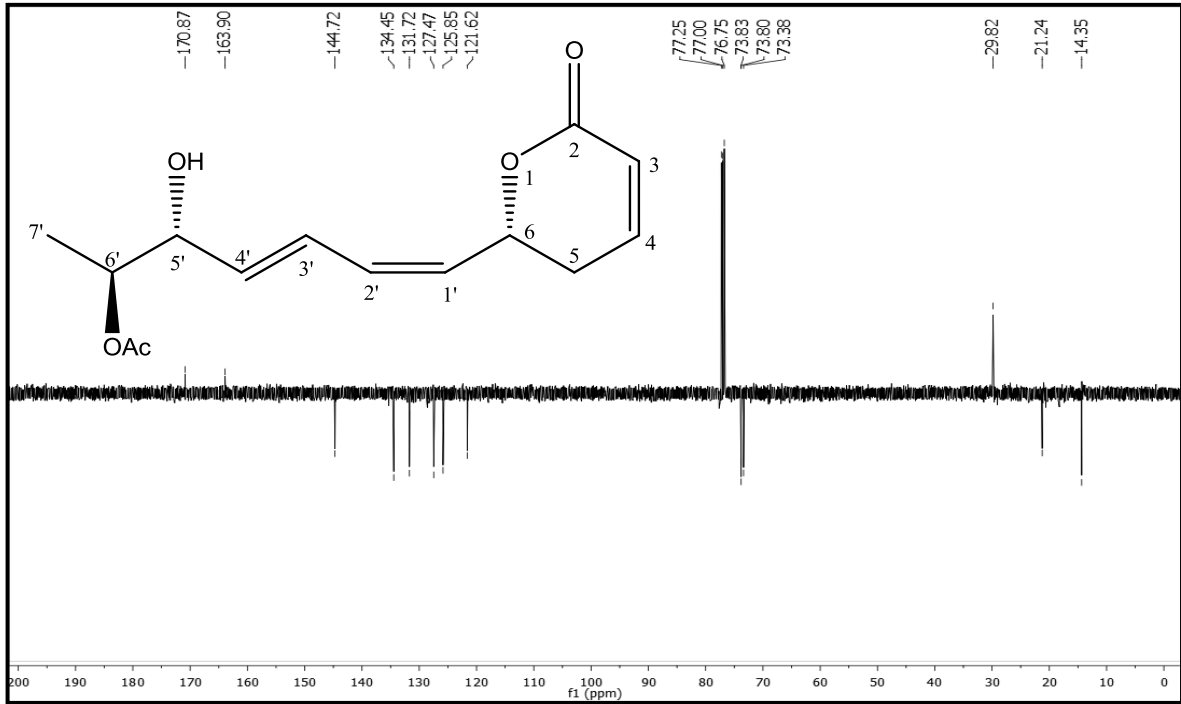
**Figura 5** – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1 na região de 0,9-2,7 ppm.



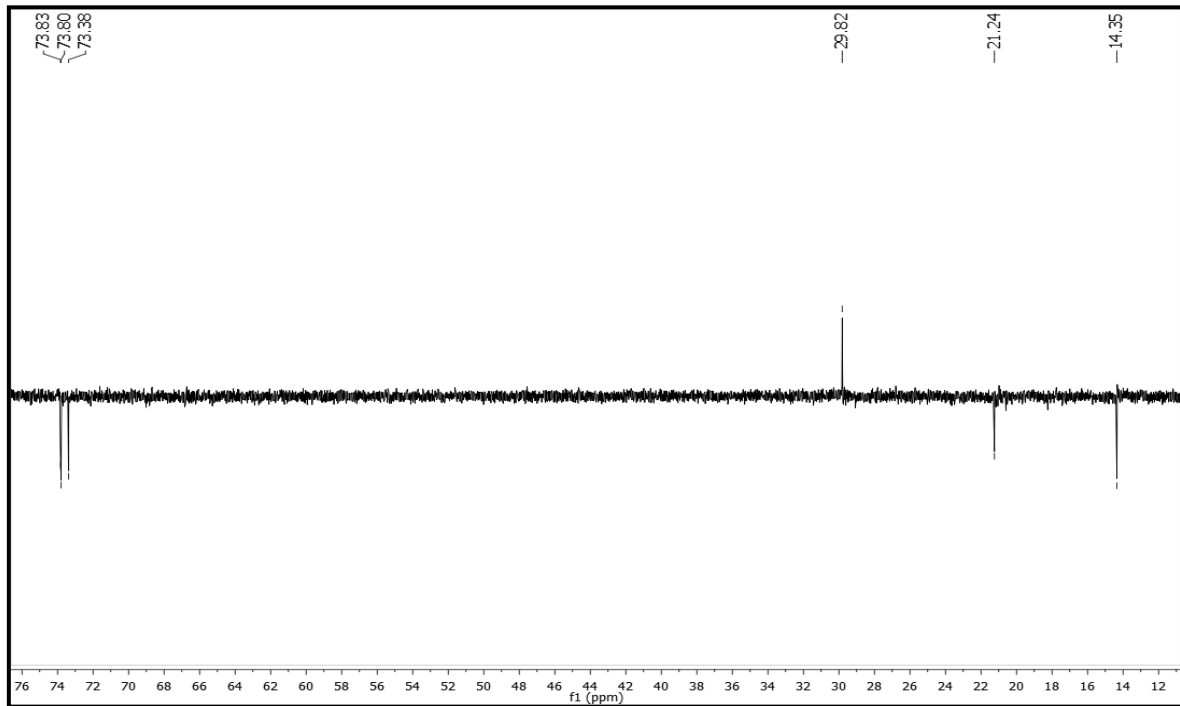
**Figura 6** – Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1 na região de 4,2-7,1 ppm.



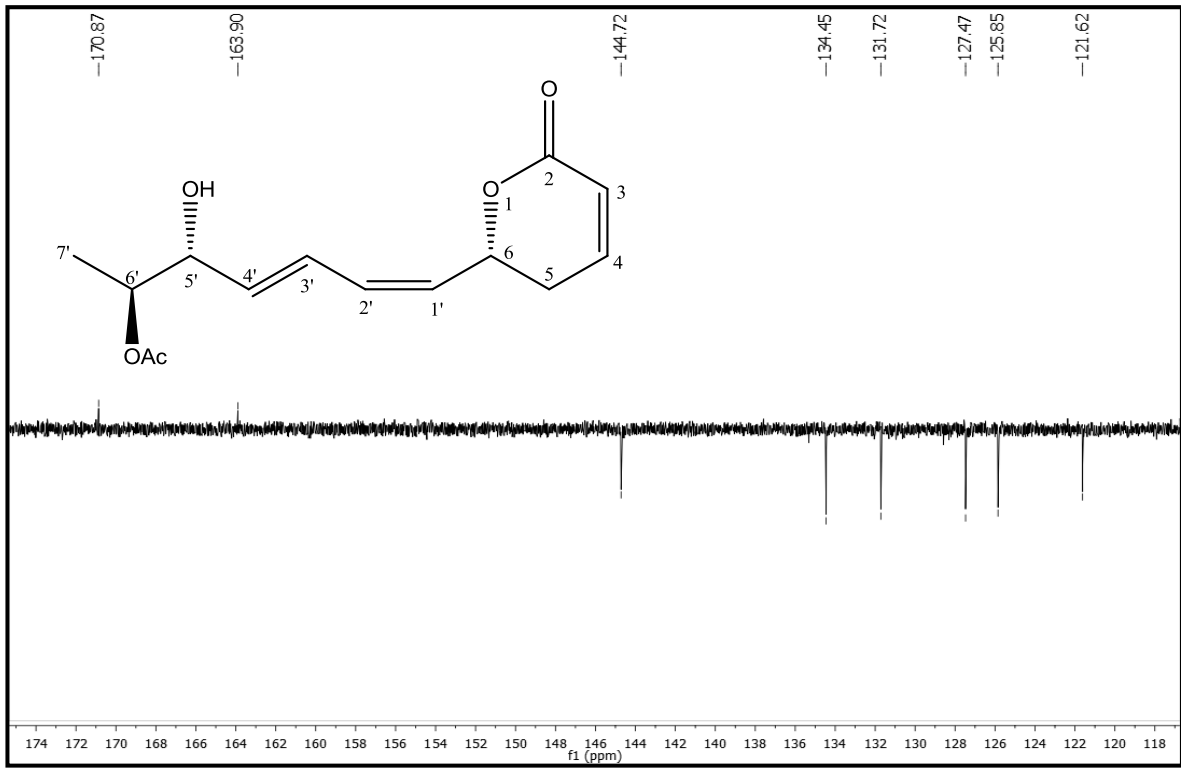
**Figura 7** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1.



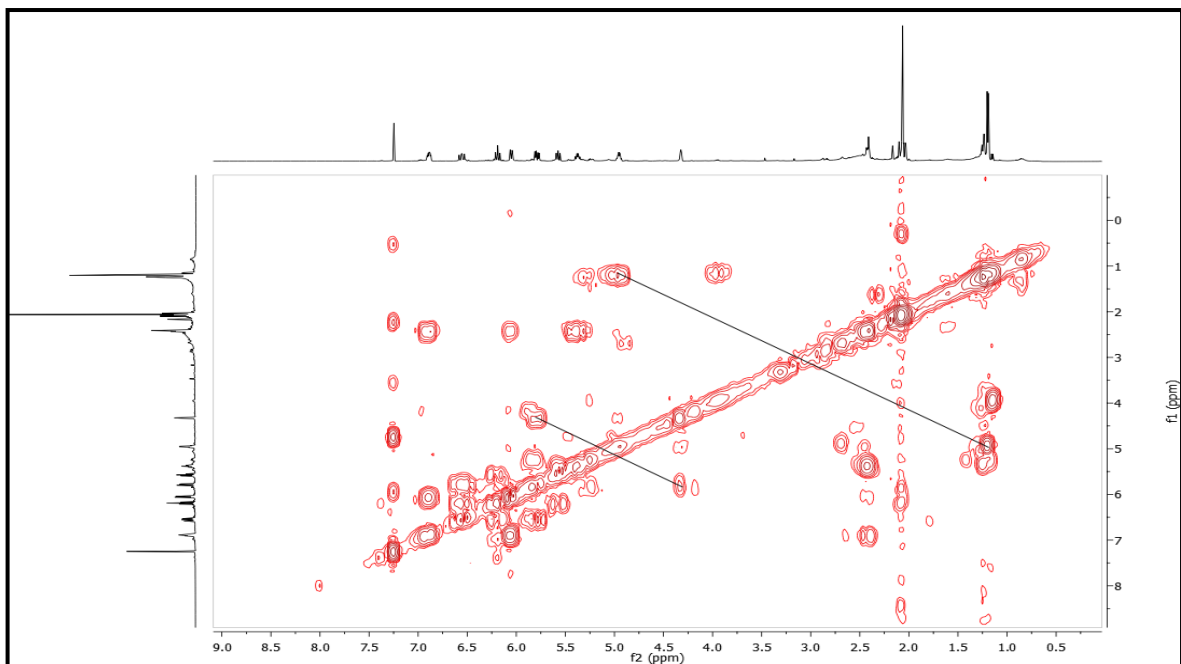
**Figura 8** – Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1 na região de 12-76 ppm.



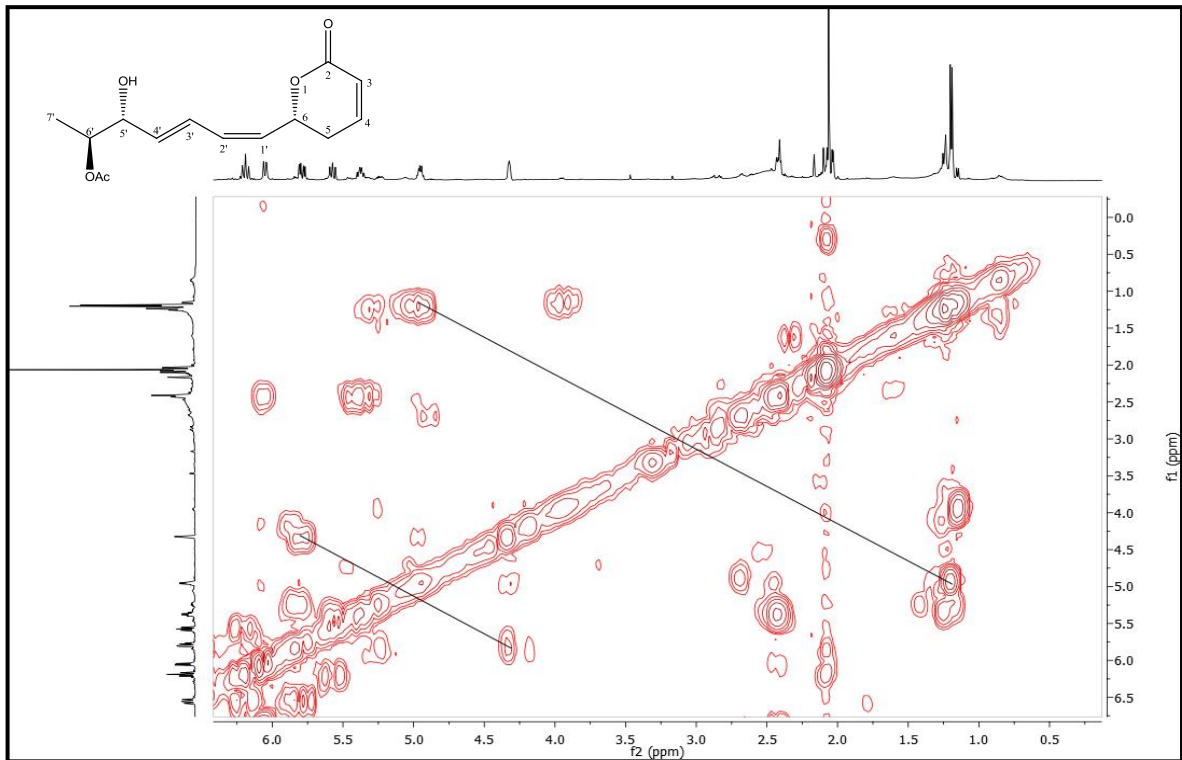
**Figura 9** – Expansão do espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1 na região de 118-174 ppm.



**Figura 10** – Espectro COSY (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1.



**Figura 11** – Expansão do espectro COSY (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de Hm-1 na região de 0,5-6,0 ppm x 0,0-6,5 ppm.



# ***Conclusões***

## 6. CONCLUSÕES

A partir do estudo fitoquímico da fase diclorometano de *Hyptis macrostachys* Benth. foi isolada a substância 6*R*-[(5'*S*-hidroxi, 6'*S*-acetoxi)-1'*Z*,3'*E*-heptenil]-5,6-diidro-2*H*-pirano-2-ona (5'-Deacetoxi-hiptenólídeo), confirmada com a análise dos espectros e através da comparação com os dados da literatura (COSTA et al., 2014). Esses dados corroboram com a fitoquímica do gênero *Hyptis*, e amplia o conhecimento químico de *Hyptis macrostachys*, uma espécie pouco estudada com ocorrência no semiárido.

# ***Referências***

## REFERÊNCIAS

- AGRA, M. F.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, p. 114-140, 2007
- AGRA, M. F.; SILVA, K. N.; BASÍLIO, I. J. L. D.; FRANÇA, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 472-508, 2008.
- ALI, M. S.; IBRAHIM, S. A.; AHMED, S.; LOBKOVSKY, E. Guaiane sesquiterpene lactones from *Salvia nubicola* (Lamiaceae). **Chemistry & Biodiversity**, v. 4, n. 1, p. 98–104, 2007.
- ARAÚJO, E. L.; CASTRO, C. C.; ALBUQUERQUE, U. P. Dynamics of Brazilian Caatinga – a review concerning the plants, environment and people. **Functional Ecosystems and Communities**, v. 1, p. 15-28, 2007.
- BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 679-688, 2009.
- BASÍLIO, I. J. L. D.; AGRA, M. F.; ROCHA, E. A.; LEAL, C. K. A.; ABRANTES, H. F. Estudo farmacobotânico comparativo das folhas de *Hyptis pectinata* (L.) Poit. e *Hyptis suaveolens* (L.) Poit. (Lamiaceae). **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 25, n. 4, p. 518-525, 2006.
- BRAZ-FILHO, R. Contribuição da fitoquímica para o desenvolvimento de um país emergente. **Química Nova**, v. 33, n. 1, p. 229-239, 2010.
- CALIXTO, J. B. Biodiversidade como fonte de medicamentos. **Ciência e Cultura**, v. 5, n. 3, p. 37-39, 2003.
- CARVALHO, J. E. Atividade Antiulcerogênica e Anticâncer de Produtos Naturais e de Síntese. **MultiCiência**, Outubro de 2006. Disponível em: <[http://www.multiciencia.unicamp.br/artigos\\_07/a\\_03\\_7.pdf](http://www.multiciencia.unicamp.br/artigos_07/a_03_7.pdf)>. Acesso em: 27/12/2013.
- CASTRO, H. G.; FERREIRA, F. A. A dialética do conhecimento no uso das plantas medicinais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 3, n. 2, p. 19-21, 2001.
- COSTA, V. C. O.; TAVARES, J. F.; SILVA, A. B.; DUARTE, M. C.; AGRA, M. F.; BARBOSA-FILHO, J. M.; SOUZA, I. L. L.; SILVA, B. A.; SILVA, M. S. Hyptenolide, a new  $\alpha$ -pyrone with spasmolytic activity from *Hyptis macrostachys*. **Phytochemistry letters**, v. 8, p.32-37, 2014.
- DARIAS, V.; BRAVO, L.; RABANAL, R.; SÁNCHEZ-MATEO, C. C.; MARTÍN-HERRERA, D. A. Cytostatic and Antibacterial Activity of Some Compounds Isolated from *Several*. **Planta Medica**, v. 51, n. 1, p. 70-72, 1990.

DAVID, J. P.; SILVA, E. F.; MOURA, D. L.; GUEDES, M. L. S.; ASSUNÇÃO, R. J.; DAVID, J. M. Lignanas e triterpenos do extrato citotóxico de *Eriope blanchetii*. **Química Nova**, v. 24, n. 6, p. 730-733, 2001.

FALCÃO, D. Q. Estudo Químico e Farmacológico de Quatro Espécies de *Hyptis* do Estado do Rio Grande do Sul. **Dissertação (MSc. Ciências Farmacêuticas)** Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2003.

FALCÃO, D. Q.; FERNANDES, S. B. O.; MENEZES, F. S. Triterpenos de *Hyptis fasciculata* Benth. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 13 (supl.), p. 81-83, 2003.

FALCÃO, D. Q.; MENEZES, F. S. Revisão etnofarmacológica, farmacológica e química do gênero *Hyptis*. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 84, n. 3, p. 69-74, 2003.

HARLEY, R. M. et al. Labiatae. In: KUBITZKI, K.; KADEREIT, J. W. Flowering Plants, dicotyledones: Lamiales except Acanthaceae including Avicenniaceae. The families and genera of vascular plants; **7. Springer – Verlag Berlin Heidelberg** New York, p. 484, 2004.

HORVATH, T.; LINDEN, A.; YOSHIKAWA, F.; EUGSTER, C. H.; RÜEDI, P. Abietanes and a novel 20-norabietanoid from *Plectranthus cyaneus* (Lamiaceae). **Helvetica Chimica Acta**, v. 87, p. 2346-2353, 2004.

LEMES, G. F.; FERRI, P. H.; LOPES, M. N. CONSTITUINTES QUÍMICOS DE *Hyptidendron canum* (Pohl ex Benth.) R. Harley (LAMIACEAE). **Química Nova**, v. 34, n. 1, p. 39-42, 2011.

LUCENA, Hellane Fabrícia Souza de. Uma nova lignana e outros constituintes químicos de *Hyptenia Salzmannii* (Benth) Harley (Lamiaceae). 166 p. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa. **Dissertação de Mestrado**, 2012.

MARINKOVIC, B.; MARIN, P. D.; KNEZEVIC-VUKCEVIC, J.; SOKOVIC, M. D.; BRKIC, D. Activity of Essential Oils of Three *Micromeria* Species (Lamiaceae) Against Micromycetes and Bacteria. **Phytotherapy Research** 16, p. 336–339, 2002.

MALAN, K. A.; BELISSIERE, J. M.; PELLERIN, F. Variation in the chemical composition of the essential oil of *Hyptis pectinata*, L. Poit. **Plantes Médicinales et Phytothérapie**, v. 23, n. 2, p.86-89, 1989.

PATORA, J.; KLIMEK, B. Flavonoids from lemon balm (*Melissa officinalis* L., Lamiaceae). **Acta Polonica Pharmaceutica-Drug Research**, v. 59, n. 2, p. 139-143, 2002.

PEREDA-MIRANDA, R.; GARCIA, M.; DELGADO, G. Structure and stereochemistry of four  $\alpha$ -Pyrone from *Hyptis oblongifolia*. **Phytochemistry**, v. 29, n. 9, p. 2971-2974, 1990.

- PEREDA-MIRANDA, R.; SERRANO, M. F.; ROJAS, C. M. C. G. Application of molecular mechanics in the total stereochemical elucidation of spicigerolide, a cytotoxic 6-tetraacetyl-oxyheptenil-5,6-dihydro- $\alpha$ -pyrone from *Hyptis spincigera*. **Tetrahedron**, v. 57, p. 47-53, 2001.
- PINTO, A. C.; SILVA, D. H. S.; BOLZANI, V. S.; LOPES, N. P.; EPIFANIO, R. A. Produtos Naturais: Atualidade, Desafios e Perspectivas. **Química Nova**, v. 25, Supl. 1, p. 45-61, 2002.
- SOUZA, C. M. P.; BRANDÃO, D. O.; SILVA, M. S. P.; PALMEIRA, A. C.; SIMÕES, M. O. S.; MEDEIROS, A. C. D. Utilização de plantas medicinais com atividade antimicrobiana por usuários do serviço público de saúde em Campina Grande - Paraíba. **Revista brasileira plantas medicinais**. v.15, n. 2, p. 188-193, 2013.
- SOUZA, I. L. L.; OLIVEIRA, G. A.; TRAVASSOS, R. A.; VASCONCELOS, L. H. C.; CORREIA, A. C. C.; MATINS, I. R. R.; SANTOS-JUNIOR, M. S. M.; COSTA, V. C. O., TAVARES, J. F.; SILVA, M. S.; SILVA, B. A. Spasmolytic activity of *Hyptis macrostachys* Benth. (Lamiaceae). **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 7, p. 2436-2443, 2013.
- URONES, J. G.; MARCOS, I. S.; DIEZ, D.; CUBILLA, L. C. Tricyclic diterpenes from *Hyptis dilatata*. **Phytochemistry**, v. 48, n. 6, p. 1035-1030, 1998.
- VARANDA, E. A. Atividade mutagênica de plantas medicinais, **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 27, n.1, p.1-7, São Paulo, 2006.
- VASCONCELOS, M. A. Investigação das atividades tóxica e antidiarreica de *Hyptis macrostachys* Benth. (Lamiaceae). **Trabalho de Conclusão de Curso** – Farmácia. Universidade Federal de Alagoas. 2011.
- VEIGA-JÚNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M.; Plantas Medicinais: Cura Segura? **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.
- VENDRUSCOLO, G. S.; RATES, S. M. K.; MENTZ, L. A. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 4, p. 361-372, 2005.
- VIANNA, J. S. Caracterização anatômica, morfológica e química de quimiotipos de *Ocimum gratissimum* Lineu. Brasília: Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, **Dissertação de Mestrado**, p. 78, 2009.
- ZELLNER, B. D.; AMORIM, A. C. L.; MIRANDA, A. L. P. de; ALVES, R. J. V. ; BARBOSA, J. P.; COSTA, G. L. da; REZENDE, C. M. Screening of the Odour-Activity and Bioactivity of the Essential Oils of Leaves and Flowers of *Hyptis passerina* Mart. from the Brazilian Cerrado. **Journal of the Brazilian Chemistry Society**. v. 20, n. 2, p. 322-332, 2009.