



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO E
INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS

MICAELLY DA SILVA OLIVEIRA

**Estudo fitoquímico de *Pavonia glazioviana* Gurke e *Sida rhombifolia* L.
(Malvaceae), preparação de derivados de criptolepinona, avaliação antimicrobiana
e antioxidante dos compostos obtidos.**

JOÃO PESSOA – PB

2019

MICAELLY DA SILVA OLIVEIRA

**Estudo fitoquímico de *Pavonia glazioviana* Gurke e *Sida rhombifolia* L.
(Malvaceae), preparação de derivados de criptolepinona, avaliação antimicrobiana
e antioxidante dos compostos obtidos.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos. Área de concentração: Desenvolvimento de Produtos e Processos.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Vanderlei de Souza

JOÃO PESSOA – PB

2019

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

O48e Oliveira, Micaelly da Silva.
"Estudo fitoquímico de Pavonia glazioviana Gurke e Sida rhombifolia L. (Malvaceae), preparação de derivados de criptolepinona, avaliação antimicrobiana e antioxidante dos compostos obtidos" / Micaelly da Silva Oliveira. - João Pessoa, 2019.
201 f.

Orientação: Maria de Fátima Vanderlei de Souza.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Pavonia glazioviana Gurke. 2. Sida rhombifolia L. 3. Malvaceae. 4. Estudo fitoquímico. 5. Preparação de derivados. 6. Atividade microbiológica. I. Maria de Fátima Vanderlei de Souza. II. Título.

UFPB/BC

MICAELLY DA SILVA OLIVEIRA

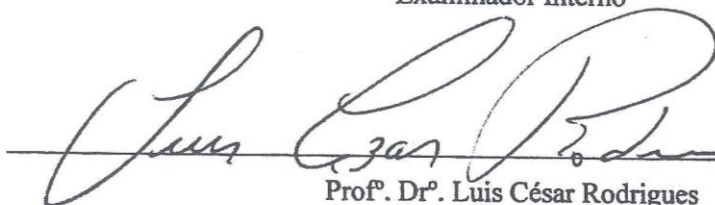
Estudo fitoquímico de *Pavonia glazioviana* Gurke e *Sida rhombifolia* L.
(Malvaceae), preparação de derivados de criptolepinona, avaliação antimicrobiana
e antioxidante dos compostos obtidos.

BANCA EXAMINADORA

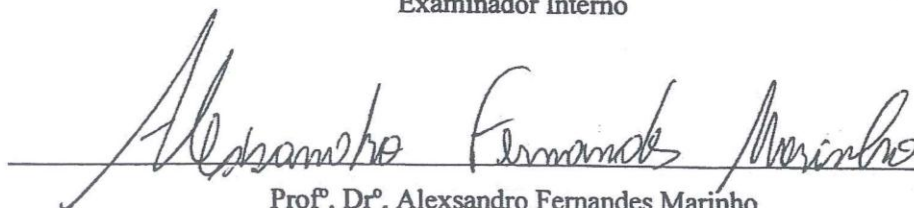


Prof.ª Dr.ª Maria de Fátima Vanderlei de Souza
Orientadora

Prof.ª Dr.ª Rita de Cássia da Silveira e Sá
Examinador Interno



Prof.ª Dr.ª Luis César Rodrigues
Examinador Interno



Prof.ª Dr.ª Alexandre Fernandes Marinho
Examinador Externo

Prof.ª Dr.ª Jorge Maurício David
Examinador Externo

AGRADECIMENTOS

Aos meus familiares, meus pais Maria Zelia e Luiz Pinheiro por todo amor e dedicação que tiveram com a minha educação, aos meus irmãos Miquéias e Milka, pelo amor, companhia e cuidado. Ao meu namorado Iakson por todo apoio e compreensão;

À Prof.^a Dr.^a Maria de Fátima Vanderlei de Souza por ser uma orientadora presente, pela confiança em mim depositada e por todos os ensinamentos para meu crescimento pessoal e profissional.

À Prof.^a Dr.^a Tânia Maria Sarmiento da Silva e sua equipe por toda receptividade e contribuição com meu trabalho.

Ao Prof.^o Dr.^o Kristerson de Luna Freire pela disponibilidade na parceria com o trabalho.

À Prof.^a Dr.^a Yanna Carolina Ferreira Teles por todos os ensinamentos e colaboração com o trabalho e pela amiga que é.

Às Profas. Dras. Adilva Maria da Conceição e Maria de Fátima Agra pela identificação botânica das espécies.

À Prof.^a Dr.^a Edeltrudes de Oliveira Lima e sua equipe pela parceria na avaliação da atividade antimicrobiana.

A toda equipe, aos que fazem ou fizeram parte da Equipe Vanderlei, Denise, Severino, Franciso, Thiago, Jéssica, Otemberg, Marianne (*in memoria*), Milen, Sallet, Diégina, Sany, Ana Laura, Edileuza, Fernando.

Aos amigos que me acompanham desde a graduação Luiz Andre Araujo, Luciana Ramalho.

Aos professores da graduação e pós-graduação, cujos ensinamentos me acompanharão por toda vida.

A todos os colegas do Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos pela convivência, em especial, Kardilândia Mendes, Lyghia Meirelis, Alessandra Estevan, Silvana Jales e Ayala Nara.

À banca examinadora pela disponibilidade em participar desse momento e contribuição para o aprimoramento deste trabalho.

Aos técnicos e funcionários dos laboratórios Nonato, Glória, Vicente, Alekssandro, Evandro, Marcelo, Roseane pela colaboração na realização da pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

A Deus, por ser meu maior encorajador e à minha família, por todo amor e apoio na minha formação acadêmica.

RESUMO

Pavonia glazioviana Gurke (Malvaceae) é popularmente conhecida como "malva-da-chapada", é de ocorrência exclusiva da Caatinga brasileira e a espécie *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae), conhecida popularmente como "matapasto" e "relógio", é nativa das áreas tropicais e subtropicais do mundo. O estudo fitoquímico de *P. glazioviana* foi realizado através de técnicas cromatográficas usuais, levando ao isolamento de 12 compostos, identificados através da análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C), uni e bidimensionais além da espectrometria de massa de alta resolução. O extrato etanólico de *P. glazioviana* foi avaliado quanto ao teor de fenólicos e flavonoides totais, através de método espectrofotométrico e a atividade antioxidante pelo método DPPH. O estudo com a fração de alcaloides totais (FAT) de *S. rhombifolia* foi realizado através de UPLC-qTOF-MS/MS. A partir da FAT foram obtidos derivados do alcaloide criptolepinona, através de semissíntese por alquilação, utilizando como reagentes o hidróxido de potássio, iodometano e bromoetano. Os compostos isolados de *P. glazioviana* e os derivados obtidos de criptolepinona foram avaliados quanto ao seu potencial antimicrobiano *in vitro*, através da técnica de microdiluição. Os compostos isolados nessa espécie foram: 13²-S-hidroxi-feofitina a (*Pg*-1a), 13²-S-hidroxi-17³-etoxi-feoforbídeo a (*Pg*-1b), 1-triacontanol (*Pg*-2), éster do ácido *cis*-*p*-cumárico (*Pg*-3), cicloart-23Z-ene-3 β ,25-diol (*Pg*-4), cicloart-25-ene-3 β ,24-diol (*Pg*-5), sitosterol-3-O- β -D-glicopiranosídeo (*Pg*-6a), estigmasterol-3-O- β -D-glicopiranosídeo (*Pg*-6b), 5,7-di-hidroxi-3,8,4'-trimetoxiflavona (*Pg*-7), 5,7-di-hidroxi-3,7,8,4'-tetrametoxiflavona (*Pg*-8), 5,7,4'-tri-hidroxi-3,8-dimetoxiflavona (*Pg*-9), 5,7,4'-tri-hidroxi-3-metoxiflavona (*Pg*-10). A quantidade de fenólicos encontrada em *P. glazioviana* foi de 48,40 mg de equivalentes de ácido gálico (EAG)/g de extrato, e de flavonoides foi de 33,68 $\pm$ 0,76 mg de equivalentes de quercetina (EQ)/g de extrato e para a atividade antioxidante a EC₅₀ foi de 6,36 mg/mL $\pm$ 0,03. A espécie *P. glazioviana* mostrou-se boa produtora de fenólicos e flavonoides, além de potencial antioxidante. O estudo com a FAT permitiu a identificação de sete substâncias, a saber: ácido carboxílico de criptolepina (1), criptolepina (2), quindolina (3), metoxiquindolina (4), quindolinona (5), criptolepinona (6) e ácido carboxílico metil éster de quindolina (7). Entre as substância isoladas de *P. glazioviana*, a 5,7-di-hidroxi-3,8,4'-trimetoxiflavona mostrou boa atividade antimicrobiana e potencial bacteriostático/bactericida e fungistática/fungicida contra as cepas testadas, enquanto a substância cicloart-23Z-en-3 β ,25-diol apresentou moderada atividade contra os mesmos microrganismos. Foi possível obter dois derivados de criptolepinona: 10-metil-criptolepinona (Dc-1) e 10-etil-criptolepinona (Dc-2), os quais apresentaram atividade antibacteriana. 10-metil-criptolepinona mostrou-se ativo em concentrações menores.

Palavras-chave: *Pavonia glazioviana* Gurke, *Sida rhombifolia* L., Malvaceae, estudo fitoquímico, preparação de derivados, atividade microbiológica.

ABSTRACT

Pavonia glazioviana Gurke (Malvaceae) is popularly known as "malva-da-chapada" and is endemic Brazilian Caatinga and the species *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae), popularly known as "matapasto" and "relógio", is native to world tropical areas and subtropical regions. The phytochemical study of *P. glazioviana* was carried out through usual chromatographic techniques, leading to the isolation of 12 compounds, identified through the data of the uni and bidimensional Nuclear Magnetic Resonance (^1H NMR and ^{13}C) spectra in addition to high resolution mass spectrometry. The ethanolic extract of *P. glazioviana* was evaluated for phenolic and total flavonoid content by spectrophotometric methods and antioxidant activity by the DPPH method. The study with the total alkaloid fraction (FAT) of *S. rhombifolia* was performed through UPLC-qTOF-MS/MS. From the FAT, derivatives of the cryptolepinone alkaloid were obtained by means of semisynthesis through alkylation semisynthesis, using potassium hydroxide, iodomethane and bromoethane. The isolated compounds of *P. glazioviana* and the derivatives obtained from cryptolepinone were evaluated for their antimicrobiological potential *in vitro*, using the microdilution technique. The isolated compounds were: 13²-S-hydroxy-pheophytin a (*Pg*-1a), 13²-S-hydroxy-17³-ethoxy-phosphoride a (*Pg*-1b), 1-triacontanol (*Pg*-2), *cis-p*-coumaric acid ester (*Pg*-3), cycloart-23Z-ene-3 β ,25-diol (*Pg*-4), cycloart-25-ene-3 β ,24-diol (*Pg*-5), sitosterol-3-O- β -D-glucopyranoside (*Pg*-6a), stigmasterol-3-O- β -D-glucopyranoside (*Pg*-6b), 5,7-dihydroxy-3,8,4'-trimethoxyflavone (*Pg*-7), 5,7-dihydroxy-3,7,8,4'-tetramethoxyflavone (*Pg*-8), 5,7,4'-trihydroxy-3,8-dimethoxyflavone (*Pg*-9), 5,7,4'-trihydroxy-3-methoxyflavone (*Pg*-10). The amount of phenol found in *P. glazioviana* was 48.40 mg of equivalents of gallic acid (EAG)/g of extract and of flavonoids was 33.68 ± 0.76 mg of quercetin equivalents (EQ)/g of extract and for antioxidant activity is $\text{CE}_{50}=6,36$ mg/mL $\pm 0,03$. The species *P. glazioviana* proved to be a good producer of phenolics and flavonoids, in addition to antioxidant potential. The FAT study allowed the identification of seven substances, namely: cryptolepine carboxylic acid (**1**), cryptolepin (**2**), quindoline (**3**), methoxyquinoline (**4**), quindolinone (**5**), cryptolepinone (**6**) and quindoline acid carboxylic methyl ester (**7**). Among the substances isolated from *P. glazioviana*, 5,7-dihydroxy-3,8,4'-trimethoxyflavone showed good antimicrobial activity and bacteriostatic/bactericidal and fungistatic/fungicidal potential against the strains tested, while substance cycloart-23Z-en-3 β ,25-diol showed moderate activity against the same microorganisms. It was possible to obtain two derivatives of cryptolepinone: 10-methylcryptolepinone (Dc-1) and 10-ethycryptolepinone (Dc-2), which presented antibacterial activity. 10-methylcryptolepinone was shown to be active at lower concentrations.

Keywords: *Pavonia glazioviana* Gurke, *Sida rhombifolia* L., Malvaceae, phytochemical study, preparation of derivatives, microbiological activity.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E FÓRMULAS

Abs: Absorbâncias
AcO: Acetona
AcOEt: Acetato de Etila
ACN: Acetonitrila
APG: *Angiosperm Phylogeny Group*
APT: Attached Proton Test
ASD: Ágar Sabouraud Dextrose
ATCC: Coleção de Microorganismos Norte Americana
BHI: Brain Heart Infusion
CBM: Concentração Bactericida Mínima
CCDA: Cromatografia em Camada Delgada Analítica
CCEN: Centro de Ciências Exatas e da Natureza
CCS: Centro de Ciências da Saúde
CDCl₃: Clorofórmio Deuterado
CENAPESQ: Centro de Apoio à Pesquisa
CFM: Concentração Fungicida Mínima
cm: Centímetro
CDCl₃: Clorofórmio
CD₃OD: Metanol
C₅D₅N: Piridina Deuterada
CIM: Concentração Inibitória Mínima
CL: Cromatografia Líquida
COSY: Correlation Spectroscopy
d: Dubleto
Dc-1: 10-metil-criptolepinona
Dc-2: 10-etil-criptolepinona
DCF: Departamento de Ciências Farmacêuticas
dd: Duplo Dubleto
DMSO: Dimetilsulfóxido
DPPH: 2,2-Difenil-1-picril-hidrazila
EAG: Equivalentes de Ácido Gálico

EEB: Extrato Etanólico Bruto
EM: Espectrometria de Massa
EQ: Equivalentes de Quercetina
EtOH: Etanol
ESI: Ionização por *eletrospray*
FAB: Fração Aquosa Básica
FAT: Fração dos Alcaloides Totais
FCL: Fase Clorofórmica
FCA: Fração Clorofórmica Ácida
FH: Fração Hexânica
FHA: Fração Hidroalcoólica
Fr: Fração
Hex: Hexano
HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation
Hz: Hertz
IPeFarM: Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos
IV: Infravermelho
J: Constante de Acoplamento
KBr: Brometo de Potássio
KOH: Hidróxido de Potássio
kV: Quilovolts
LaBioFito: Laboratório de Bioprospecção Fitoquímica
LC-MS: Cromatografia Líquida Acoplada a Espectrômetria de Massa
LMCA: Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise
m: Multiplete
MeOH: Metanol
MHz: Mega hertz
µg: Micrograma
µL: Microlitros
µM; Micromol
mL: Mililitro
mmol: Milimols

n-BUOH: *n*-butanol

nm: Nanômetro

NOESY: Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy

NPPEG: Difenilboriloxietamina

Pg-1a/Mo-1a: 13²-S-hidroxi-feofitina a

Pg-1b/Mo-1b: 13²-S-hidroxi-17³-etoxi-feoforbídeo a

Pg-2/Mo-2: 1-triacontanol

Pg-3: Éster do ácido *cis-p*-cumárico

Pg-4/Mo-4: Cicloart-23Z-ene-3 β ,25-diol

Pg-5/Mo-5: Cicloart-25-ene-3 β ,24-diol

Pg-6a/Mo-6a: Sitosterol-3-O- β -D-glicopiranosídeo

Pg-6b/Mo-6b: Estigmasterol-3-O- β -D-glicopiranosídeo

Pg-7a/Mo-7a: 5,7-di-hidroxi-3,8,4'-trimetoxiflavona

Mo-7b: 5,7,8-tri-hidroxi-4'-metoxiflavona (4'-O-metil-isoscutelareina)

Pg-8/Mo-8: 5,7-di-hidroxi-3,7,8,4'-tetrametoxiflavona

Pg-9/Mo-9: 5,7,4'-tri-hidroxi-3,8-dimetoxiflavona

Pg-10a/Mo-10a: 5,7,4'-tri-hidroxi-3-metoxiflavona

Pg-10b: 3,5,7,4'-tetra-hidroxiflavona (Canferol)

PNPIC: Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares

PNPMF: Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

ppm: Partes por Milhão

ppt: Precipitado

Rf: Fator de Retenção

RMN ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

s: Singleto

SEA: Solução Etanólica Ácido

t: Tripleto

TR: Tempo de Retenção

UFC: Unidade Formadora de Colônias

UPLC-qTOF-MS/MS: Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência Acoplada ao Espectrômetro de Massas do Tipo Quadrupolo

UV-Vis: Ultravioleta Visível

δ : Deslocamento Químico em ppm

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Obtenção e fracionamento cromatográfico líquido-líquido do extrato etanólico bruto de <i>P. glazioviana</i> .	59
Esquema 2. Fracionamento cromatográfico da fase hexânica do EEB de <i>P. glazioviana</i> .	60
Esquema 3. Fracionamento cromatográfico da fase clorofórmica do EEB de <i>P. glazioviana</i> .	62
Esquema 4. Fracionamento cromatográfico da fase <i>n</i> -butanólica do EEB de <i>P. glazioviana</i> .	63
Esquema 5. Obtenção do extrato etanólico bruto de <i>S. rhombifolia</i> L.	66
Esquema 6. Rota laboratorial para extração dos alcaloides das partes aéreas de <i>S. rhombifolia</i> L.	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição mundial de espécies da família Malvaceae.	31
Figura 2. Distribuição mundial de espécies do gênero <i>Pavonia</i> no mundo.	40
Figura 3. Caracterização morfológica de <i>Pavonia glazioviana</i> Gurke. a) hábito arbustivo 2,5 m; b) folha oval, margem serreada; c) flores solitárias, terminais; d) epicálce linear verde na base, róseo a vermelho na metade apical; e) pétalas rosa-intenso; f) tubo estaminal reto, ultrapassando o tubo da corola; g) fruto.	42
Figura 4. Estrutura química dos compostos isolados anteriormente em <i>P. glazioviana</i> .	43
Figura 5. Distribuição mundial das espécies do gênero <i>Sida</i> no mundo.	44
Figura 6. Estrutura química dos alcaloides criptolepina (1) e quindolina (2).	45
Figura 7. <i>Sida rhombifolia</i> (L.).	46
Figura 8. Alguns isômeros do esqueleto indoquinolínico: (1) quindolina, (2) quinindolina, (3) indol[3,2-c]quinolina, (4) indol[2,3-c]quinolina.	49
Figura 9. Espectrofotômetro de infravermelho.	52
Figura 10. Equipamento de UPLC-qTOF-MS (XEVO-G2XSQTOF-Waters, Manchester, Reino Unido).	53
Figura 11. Esquema geral de reação para obtenção de Dc-1 e 2.	69
Figura 12- Mecanismo de reação para obtenção de Dc-1.	70
Figura 13. Mecanismo de reação para obtenção de Dc-2	71
Figura 14. Estrutura química dos compostos isolados das partes aéreas de <i>P. glazioviana</i> .	76
Figura 15. Estrutura química das substâncias <i>Pg</i> -1a e <i>Pg</i> -1b.	78
Figura 16. Estrutura química do grupo fitil.	79
Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de <i>Pg</i> -1a e <i>Pg</i> -1b.	82
Figura 18. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de <i>Pg</i> -1a e <i>Pg</i> -1b, na região entre δ_{H} 0,2 e 4,8.	82 79
Figura 19. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de <i>Pg</i> -1a e <i>Pg</i> -1b, na região entre δ_{H} 4,0 e 10,2.	83
Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 25 MHz) de <i>Pg</i> -1a e <i>Pg</i> -1b.	83
Figura 21. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 25 MHz) de <i>Pg</i> -1a e <i>Pg</i> -1b, na região entre δ_{C} 6,0 e 62,0.	84

Figura 22. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 25 MHz) de <i>Pg</i> -1a e <i>Pg</i> -1b, na região entre δ_{C} 60,0 e 145,0.	84
Figura 23. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 25 MHz) de <i>Pg</i> -1a e <i>Pg</i> -1b, na região entre δ_{C} 130,0 e 190,0.	85
Figura 24. Estrutura química da substância <i>Pg</i> -2.	86
Figura 25. Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) de <i>Pg</i> -2.	87
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de <i>Pg</i> -2.	88
Figura 27. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de <i>Pg</i> -2, na região entre δ_{H} 0,6 e 4,0.	88
Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 100 MHz) de <i>Pg</i> -2.	89
Figura 29. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 100 MHz) de <i>Pg</i> -2, na região entre δ_{C} 12,0 e 74,0.	89
Figura 30. Estrutura química de <i>Pg</i> -3.	91
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de <i>Pg</i> -3.	92
Figura 32. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de <i>Pg</i> -3, na região entre δ_{H} 6,5 e 7,8.	92
Figura 33. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de <i>Pg</i> -3, na região entre δ_{H} 5,7 e 7,0.	93
Figura 34. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de <i>Pg</i> -3, na região entre δ_{H} 0,4 e 4,4.	93
Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT CDCl_3 , 100 MHz) de <i>Pg</i> -3.	94
Figura 36. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 100 MHz) de <i>Pg</i> -3, na região entre δ_{C} 14,0 e 32,0.	94
Figura 37. Espectro de HSQC de <i>Pg</i> -3 (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz).	95
Figura 38. Estrutura química de <i>Pg</i> -4.	98
Figura 39. Espectro de IV (KBr, cm^{-1}) de <i>Pg</i> -4.	101
Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de <i>Pg</i> -4.	101
Figura 41. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de <i>Pg</i> -4, na região entre δ_{H} 2,9 e 5,8.	102
Figura 42. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de <i>Pg</i> -4, na região entre δ_{H} 0,3 e 1,35.	102
Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 100 MHz) de <i>Pg</i> -4.	103

Figura 44. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 100 MHz) de <i>Pg-4</i> , na região entre δ_{C} 8,0 e 58,0.	103
Figura 45. Espectro de HSQC de <i>Pg-4</i> (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz).	104
Figura 46. Expansão do espectro de HSQC de <i>Pg-4</i> (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz).	104
Figura 47. Espectro de HMBC de <i>Pg-4</i> (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz).	105
Figura 48. Expansão do espectro de HMBC de <i>Pg-4</i> (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz).	105
Figura 49. Estrutura química de <i>Pg-5</i> .	107
Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de <i>Pg-5</i> .	110
Figura 51. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de <i>Pg-5</i> , na região entre δ_{H} 3,2 e 5,3.	110
Figura 52. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de <i>Pg-5</i> , na região entre δ_{H} 0,3 e 1,8.	111
Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 100 MHz) de <i>Pg-5</i> .	111
Figura 54. Espectro de HSQC de <i>Pg-5</i> (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz).	112
Figura 55. Espectro de HMBC de <i>Pg-5</i> (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz).	112
Figura 56. Expansão do espectro de HMBC de <i>Pg-5</i> (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz).	113
Figura 57. Estrutura química das substâncias <i>Pg-1a</i> e <i>Pg-1b</i> .	115
Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 500 MHz) de <i>Pg-6</i> .	117
Figura 59. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 500 MHz) de <i>Pg-6</i> , na região entre δ_{H} 3,0 e 7,4.	117
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 125 MHz) de <i>Pg-6</i> .	118
Figura 61. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 125 MHz) de <i>Pg-6</i> , na região entre δ_{C} 5,0 e 110,0.	118
Figura 62. Estrutura química de <i>Pg-7</i> e de <i>Mo-7b</i> .	120
Figura 63. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de <i>Pg-7</i> .	123
Figura 64. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de <i>Pg-7</i> , na região entre δ_{H} 6,4 e 8,2.	123
Figura 65. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de <i>Pg-7</i> , na região entre δ_{H} 2,4 e 5,4.	124
Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 125 MHz) de <i>Pg-7</i> .	124
Figura 67. Espectro de HSQC de <i>Pg-7</i> (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz).	125

Figura 68. Espectro de HMBC de <i>Pg-7</i> (δ , CDCl ₃ , 500 e 125 MHz).	125
Figura 69. Espectro de NOESY de <i>Pg-7</i> (δ , CDCl ₃ , 500 MHz).	126
Figura 70. Espectro de massa de alta resolução de <i>Pg-7</i> modo negativo.	126
Figura 71. Estrutura química de <i>Pg-8</i> .	128
Figura 72. Espectro de RMN de ¹ H (δ , CDCl ₃ , 500 MHz) de <i>Pg-8</i> .	130
Figura 73. Expansão do espectro de RMN de ¹ H (δ , CDCl ₃ , 500 MHz) de <i>Pg-8</i> , na região entre δ_H 6,9 e 8,3.	130
Figura 74. Expansão do espectro de RMN de ¹ H (δ , CDCl ₃ , 500 MHz) de <i>Pg-8</i> , na região entre δ_H 3,8 e 4,0.	131
Figura 75. Espectro de RMN de ¹³ C, APT (δ , CDCl ₃ , 125 MHz) de <i>Pg-8</i> .	131
Figura 76. Espectro de HSQC de <i>Pg-8</i> (δ , CD ₃ OD, 500 e 125 MHz).	132
Figura 77. Espectro de HMBC de <i>Pg-8</i> (δ , CDCl ₃ , 500 e 125 MHz).	132
Figura 78. Estrutura química de <i>Pg-9</i> .	134
Figura 79. Espectro de RMN de ¹ H (δ , CD ₃ OD, 400 MHz) de <i>Pg-9</i> .	135
Figura 80. Expansão do espectro de RMN de ¹ H (δ , CD ₃ OD, 400 MHz) de <i>Pg-9</i> , na região entre δ_H 6,7 e 8,2.	135
Figura 81. Expansão do espectro de RMN de ¹ H (δ , CD ₃ OD, 400 MHz) de <i>Pg-9</i> , na região entre δ_H 3,2 e 6,2.	136
Figura 82. Espectro de RMN de ¹³ C (δ , APT, CD ₃ OD, 400 MHz) de <i>Pg-9</i> .	136
Figura 83. Espectro de HSQC (δ , CD ₃ OD, 400 e 100 MHz) de <i>Pg-9</i> .	137
Figura 84. Expansão do espectro de HSQC (δ , CD ₃ OD, 400 e 100 MHz) de <i>Pg-9</i> .	137
Figura 85. Espectro de HMBC (δ , CD ₃ OD, 400 e 100 MHz) de <i>Pg-9</i> .	138
Figura 86. Expansão do espectro de HMBC (δ , CD ₃ OD, 400 e 100 MHz) de <i>Pg-9</i> .	138
Figura 87. Espectro de massa de alta resolução de <i>Pg-9</i> (modo negativo).	139
Figura 88. Proposta de fragmentação para o íon m/z 329.0645 obtido por UPLC-qTOF-MS/MS.	140
Figura 89. Estrutura química de <i>Pg-10</i> e <i>Mo-10b</i> .	142
Figura 90. Espectro de RMN de ¹ H (δ , CD ₃ OD, 500 MHz) de <i>Pg-10</i> .	145
Figura 91. Expansão do espectro de RMN de ¹ H (δ , CD ₃ OD, 500 MHz) de <i>Pg-10</i> , na região entre δ_H 6,9 e 8,0.	145
Figura 92. Expansão do espectro de RMN de ¹ H (δ , CD ₃ OD, 500 MHz) de <i>Pg-10</i> , na região entre δ_H 6,15 e 6,47.	146

Figura 93. Espectro de HSQC de <i>Pg</i> -10 (δ , CD ₃ OD, 500 e 125 MHz).	146
Figura 94. Expansão do espectro de HSQC de <i>Pg</i> -10 (δ , CD ₃ OD, 500 e 125 MHz).	147
Figura 95. Espectro de HMBC de <i>Pg</i> -10 (δ , CD ₃ OD, 500 e 125 MHz).	147
Figura 96. Expansão do espectro de HMBC de <i>Pg</i> -10 (δ , CD ₃ OD, 500 e 125 MHz).	148
Figura 97. Expansão do espectro de HMBC de <i>Pg</i> -10 (δ , CD ₃ OD, 500 e 125 MHz).	148
Figura 98. Espectro de massa de alta resolução de <i>Pg</i> -10 (modo negativo).	149
Figura 99. Curva de calibração do padrão ácido gálico.	150
Figura 100. Curva de calibração do padrão quercetina.	151
Figura 101. Curva de calibração do DPPH.	152
Figura 102. Curva de calibração do padrão ácido ascórbico.	153
Figura 103. Curva de calibração do EEB de <i>P. glazioviana</i> .	153
Figura 104. Estrutura química dos alcaloides identificados da FAT de <i>S. rhombifolia</i> .	155
Figura 105- Cromatograma de íons de pico de base ESI (BPI) analisado por UPLC-qTOF-MS (A). UPLC-DAD (290 nm) da FAT das partes aéreas de <i>S. rhombifolia</i> (B).	157
Figura 106. (A) UV (290 nm), (B) Fragmentação do pico a m/z 277,0970 [M+H] ⁺ (ácido carboxílico de criptolepina).	158
Figura 107. (A) UV (290 nm), (B) Fragmentação do pico a m/z 233,1073 [M+H] ⁺ (criptolepina).	159
Figura 108. (A) UV (290 nm), (B) Fragmentação do pico a m/z 219,0916 [M+H] ⁺ (quindolina).	160
Figura 109. (A) UV (290 nm), (B) Fragmentação do pico a m/z 249,1022 [M+H] ⁺ (metoxiquindolina).	161
Figura 110. (A) UV (290 nm), (B) Fragmentação do pico a m/z 235,0865 [M+H] ⁺ (quindolinona).	162
Figura 111. (A) UV (290 nm), (B) Fragmentação do pico a m/z 249,1021 [M+H] ⁺ (criptolepinona).	163
Figura 112. (A) UV (290 nm), (B) Fragmentação do pico a m/z 277,0971 [M+H] ⁺ (ácido carboxílico metil éster de quindolina).	164
Figura 113. Estrutura química de Dc-1 e de criptolepinona.	165
Figura 114. Espectro de RMN de ¹ H (δ , CDCl ₃ , 400 MHz) de Dc-1.	167
Figura 115. Expansão do espectro de RMN de ¹ H (δ , CDCl ₃ , 400 MHz) de Dc-1, na região entre δ_H 8,10 e 8,80.	167
Figura 116. Expansão do espectro de RMN de ¹ H (δ , CDCl ₃ , 400 MHz) de Dc-1, na região entre δ_H 7,2 e 7,72.	168
Figura 117. Expansão do espectro de RMN ¹ H (δ , CDCl ₃ , 400 MHz) de Dc-1, na região entre δ_H 3,1 e 6,1.	168

Figura 118. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-1.	169
Figura 119. Estrutura química de Dc-2 e Modelo-1.	170
Figura 120. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-2.	172
Figura 121. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-2, na região entre δ_{H} 8,15 e 8,75.	172
Figura 122. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-2, na região entre δ_{H} 7,2 e 7,76.	173
Figura 123. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-2, na região entre δ_{H} 4,72 e 5,24.	173
Figura 124. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-2, na região entre δ_{H} 1,36 e 1,64.	174
Figura 125. Espectro de RMN ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 100 MHz) de Dc-2.	174

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Algumas espécies de Malvaceae, uso popular, constituintes químicos e estudos farmacológicos relacionados.	34
Tabela 2. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da fase hexânica de <i>P. glazioviana</i> .	61
Tabela 3. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da fase <i>n</i> -butanólica de <i>P. glazioviana</i> .	64
Tabela 4. Programa de eluição usado na análise por LC-MS.	68
Tabela 5. Dados experimentais das reações de formação de Dc-1 e 2.	69
Tabela 6. Dados comparativos de RMN de ^1H e ^{13}C de <i>Pg</i> -1b (δ , CDCl_3 , 200 e 50 MHz) com modelo (Mo-1a) da literatura.	80
Tabela 7. Dados comparativos de RMN de ^1H e ^{13}C de <i>Pg</i> -1b (δ , CDCl_3 , 200 e 50 MHz) com modelo (Mo-1b) da literatura.	81
Tabela 8. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de <i>Pg</i> -2 (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz) com modelo (Mo-2) da literatura.	87
Tabela 9. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de <i>Pg</i> -3 (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz) com modelo (Mo-3) da literatura.	91
Tabela 10. Dados de RMN ^1H e ^{13}C (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz, respectivamente) da substância <i>Pg</i> -4 com modelo (Mo-4) da literatura.	99
Tabela 11. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz, respectivamente) de <i>Pg</i> -4.	100
Tabela 12. Dados de RMN ^1H e ^{13}C (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz, respectivamente) da substância <i>Pg</i> -5 com modelos (Mo-5) da literatura.	108
Tabela 13. Dados de RMN ^1H e ^{13}C (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz, respectivamente) de <i>Pg</i> -5.	109
Tabela 14. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C da mistura <i>Pg</i> -6a e <i>Pg</i> -6b (δ $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 500 e 125 MHz) com modelos (Mo-6a e Mo-6b) da literatura.	116
Tabela 15. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de <i>Pg</i> -7 (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) com modelos- Mo-7a e Mo-7b da literatura.	121
Tabela 16. Dados de RMN ^1H e ^{13}C de <i>Pg</i> -7 (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz).	122

Tabela 17. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de <i>Pg-8</i> (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) com modelo da literatura (Mo-8).	128
Tabela 18. Dados de RMN ^1H e ^{13}C de <i>Pg-8</i> (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz).	129
Tabela 19. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de <i>Pg-9</i> (δ , CD_3OD , 400 e 100 MHz) com modelo (Mo-9) da literatura.	134
Tabela 20. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de <i>Pg-10</i> (δ , CD_3OD , 500 e 125 MHz) com modelos (Mo-10 e b) da literatura.	143
Tabela 21. Dados de RMN ^1H e ^{13}C (δ , CD_3OD , 500 e 125 MHz) de <i>Pg-10</i> .	144
Tabela 22. Dados de espectrometria de massa da FAT das partes aéreas de <i>S. rhombifolia</i> .	156
Tabela 23. Dados de RMN ^1H e ^{13}C de criptolepinona e Dc-1 (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz) com dados da literatura (Modelo-1 ¹ e Modelo-1 ²).	166
Tabela 24. Dados de RMN ^1H e ^{13}C do Dc- 2 (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz) com dados da literatura (Modelo-1).	171
Tabela 25. Resultados da avaliação da CIM ($\mu\text{g/mL}$) de 5,7-di-hidroxi-3,8,4'-trimetoxiflavona (<i>Pg-7</i>), cicloart-23Z-ene-3 β ,25-diol (<i>Pg-4</i>) e 5,7-di-hidroxi-3,7,8,4'-tetrametoxiflavona (<i>Pg-8</i>) contra cepas bacterianas e fúngicas.	178
Tabela 26. Resultados da avaliação da Concentração Inibitória Mínima/CIM ($\mu\text{g/mL}$) das substâncias derivadas contra cepas bacterianas e fúngicas.	179

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E FÓRMULAS	
LISTA DE ESQUEMAS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABELAS	
1 INTRODUÇÃO	25
1.1 Importância das plantas medicinais	25
2 OBJETIVOS	29
2.1 Objetivo Geral	29
2.2 Objetivos Específicos	29
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	31
3.1 Considerações sobre a família Malvaceae: aspectos gerais e distribuição	31
3.2.1 Aspectos fitoquímicos de Malvaceae	32
3.3 Considerações sobre o gênero <i>Pavonia</i> e a espécie <i>Pavonia glazioviana</i> Gurke	40
3.4 Considerações sobre o gênero <i>Sida</i> e a espécie <i>Sida rhombifolia</i> L.	44
3.5 Considerações sobre a importância das técnicas hifenadas no estudo fitoquímico	46
3.6 Considerações sobre a importância da semissíntese em produtos naturais	48
4. METODOLOGIA	51
4.1 Materiais	51
4.1.1 Material vegetal	51
4.1.2 Micro-organismos	51
4.1.3 Solventes	51
4.1.4 Equipamentos	52
4.1.4.1 Infravermelho	52
4.1.4.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	52
4.1.4.3 Cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massa de alta resolução (UHPLC-PDA-qTOF-MS/MS)	53
4.2 Métodos	53
4.2.1 Fracionamento da espécie <i>P. glazioviana</i>	53
4.2.1.1 Obtenção do extrato etanólico bruto e fases das partes aéreas de <i>P. glazioviana</i>	54
	54
	21

4.2.1.2 Triagem fitoquímica	54
4.2.1.3 Isolamento dos constituintes químicos de <i>P. glazioviana</i>	54
4.2.1.4 Fracionamento cromatográfico da fase hexânica do EEB de <i>P. glazioviana</i>	55
4.2.1.6 Fracionamento cromatográfico da fase clorofórmica do EEB das partes aéreas de <i>P. glazioviana</i>	55
4.2.1.7 Fracionamento cromatográfico da fase <i>n</i> -butanólica do EEB de <i>P. glazioviana</i>	56
4.2.3 Determinação do teor de fenólicos e flavonoides totais, e atividade antioxidante do EEB de <i>P. glazioviana</i>	56
4.2.3.1 Fenólicos totais	56
4.2.3.2 Flavonoides totais	57
4.2.3.3 Atividade antioxidante	58
4.2.4 Fracionamento cromatográfico da espécie <i>S. rhombifolia</i>	65
4.2.4.1 Obtenção do extrato etanólico bruto das partes aéreas de <i>S. rhombifolia</i>	65
4.2.4.2 Obtenção da fração de alcaloides totais do extrato etanólico bruto das partes aéreas de <i>S. rhombifolia</i>	65
4.2.5 Cromatografia líquida de ultra performance acoplada a espectrometria de massa de alta resolução (UPLC-PDA-qTOF-MS/MS)	68
4.2.6 Preparação dos derivados de criptolepinona por semissíntese	69
4.2.6.1 Obtenção do derivado metilado (Dc-1)	69
4.2.6.2 Obtenção do derivado etilado (Dc-2)	71
4.2.7 Avaliação da atividade antimicrobiana dos compostos de <i>P. glazioviana</i> e dos derivados da FAT de <i>S. rhombifolia</i>	72
4.2.7.1 Local de trabalho	72
4.2.7.2 Preparação dos meios de cultura	72
4.2.7.3 Micro-organismos	72
4.2.7.4. Inóculo	72
4.2.7.5 Preparação dos compostos a serem testados	73
4.2.7.6 Obtenção da concentração inibitória mínima (CIM)	73
4.2.7.7 Determinação da concentração bactericida mínima (CBM) e fungicida mínima (CFM) das substâncias isoladas de <i>P. glazioviana</i>	74
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	76
5.1 Identificação estrutural das substâncias isoladas das partes aéreas de <i>P.</i>	76

glazioviana

5.1.1 Identificação estrutural de <i>Pg</i> -1	77
5.1.2 Identificação estrutural de <i>Pg</i> -2	86
5.1.3 Identificação estrutural de <i>Pg</i> -3	90
5.1.4 Identificação estrutural de <i>Pg</i> -4	96
5.1.5 Identificação estrutural de <i>Pg</i> -5	106
5.1.6 Identificação estrutural de <i>Pg</i> -6	114
5.1.7 Identificação estrutural de <i>Pg</i> -7	119
5.1.8 Identificação estrutural de <i>Pg</i> -8	127
5.1.9 Identificação estrutural de <i>Pg</i> -9	133
5.1.10 Identificação estrutural de <i>Pg</i> -10	141

5.2 Avaliação do teor de fenólicos, flavonoides e atividade antioxidante do EEB de <i>P. glazioviana</i>	150
--	-----

P. glazioviana

5.3. Análise dos alcaloides presentes na FAT por espectrometria de massa de alta resolução (UHPLC-PDA-qTOF-MS/MS)	154
5.4 Semissíntese de derivados	165
5.4.1 Inserção do grupo metilado (Dc-1)	165
5.4.2 Inserção do grupo etilado (Dc-2)	170
5.5 Avaliação da atividade antimicrobiana dos compostos	175
5.5.1 Substâncias isoladas de <i>P. glazioviana</i>	175
5.5.2 Derivados de criptolepinona	177

6 CONCLUSÕES	181
---------------------	------------

7 REFERÊNCIAS	183
----------------------	------------

1. Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Importância das plantas medicinais

O uso das plantas medicinais, como terapia para tratar diversas doenças, é uma prática que remonta a milhares de anos. Todavia, ainda hoje é considerada alternativa de subsistência para muitas populações, especialmente para aqueles países em desenvolvimento, cuja população não tem acesso a cuidados de saúde modernos ou não pode pagar os custos de medicamentos alopáticos (AHMMED *et al.*, 2017).

Acompanhando o uso histórico das plantas medicinais, houve o crescimento da busca pelos compostos presentes nas plantas que atuam como princípios ativos, fato que pode explicar os efeitos farmacológicos atrelados aos seus usos. Em 1806, Friedrich Serturmer foi o primeiro a isolar a morfina, alcaloide da papoula, cuja descoberta levou a uma busca contínua por outras substâncias derivadas (DUTRA *et al.*, 2016).

Muitos dos constituintes químicos isolados de plantas deram origem a medicamentos importantes, utilizados largamente na terapêutica moderna, a exemplo da aspirina, digoxina, quinina, morfina e pilocarpina. Dentre esses exemplos, a quinina, isolada da casca da árvore *Cinchona officinalis* L. é uma substância utilizada para o tratamento de várias doenças, especialmente malária e artrite (GAIKWAD; GUPTA, 2017; ANDRADE-NETO *et al.*, 2003) e a pilocarpina, muito utilizada como medicamento para tratamento do glaucoma, é produzida no Brasil, em escala industrial, a partir do *Pilocarpus microphyllus* Stapf, nativa do Estado do Maranhão (LUCIO; SHARAPIN; FRANÇA, 2002).

O interesse na busca por moléculas farmacologicamente ativas têm aumentado significativamente em todo mundo, especialmente em países desenvolvidos. Estima-se que cerca de 30% dos medicamentos terapêuticos disponíveis no mercado são derivados de fontes naturais, notadamente de plantas e microorganismos. Na área de oncologia essa estimativa chega a 60% (DUTRA *et al.*, 2016).

Baseado na importância deste tema, a Organização Mundial de Saúde (OMS), admite que muitas populações dos países em desenvolvimento necessitam da medicina tradicional, considerando-se que 80% desta população utiliza a medicina tradicional para a atenção primária em saúde. No ano de 1970, com a criação do Programa de Medicina Tradicional, a OMS orienta a todos os países membros, o desenvolvimento de

políticas públicas para agregarem a medicina tradicional e a medicina complementar alternativa em seus sistemas nacionais de saúde, como forma de motivar o uso racional das práticas alternativas (BRASIL, 2016).

Seguindo as orientações globais, em 2006, no Brasil, houve a publicação da portaria do Ministério da Saúde GM/MS nº 971, criando a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC), integrando, entre outras práticas, a fitoterapia. No mesmo ano foi criada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), entre os objetivos dessa política, estão a garantia de acesso as plantas medicinais, fitoterápicos e serviços de apoio aos usuários, além de incentivar as pesquisas e o desenvolvimento sustentável das espécies vegetais (BRASIL, 2016).

As pesquisas fornecem respaldos científicos para impulsionar essas políticas. No tocante ao potencial natural e biológico, o Brasil encontra-se em posição privilegiada, por ser detentor da maior biodiversidade do planeta. Acredita-se que o número de espécies brasileiras que se tem conhecimento é por volta de 210.000, representando 13% da biota mundial (NASCIMENTO *et al.*, 2011; QUEIROZ; RAPINI; GIULIETTI, 2006; LEWINSOHN; PRADO, 2005).

A terapêutica, muitas vezes, necessita de novas alternativas, como exemplo a antibioticoterapia, que tem como objetivo resolver o problema causado pela prevalência de bactérias resistentes a antibióticos, visto que infecções bacterianas continuam a ser uma das principais causas das elevadas taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, resultante das falhas e das poucas alternativas disponíveis nos tratamentos (RUDDOCK *et al.*, 2011).

A resistência aos agentes antimicrobianos é considerada uma problemática na saúde de proporções mundiais. Dados importantes provam que dos dois milhões de pessoas que adquirem infecções bacterianas em hospitais dos EUA cada ano, 70% dos casos envolvem micro-organismos resistentes a pelo menos um medicamento (CUSHNIE; LAMB, 2006; IDSA, 2004).

Tais informações refletem a importância de incentivo na busca de novos agentes e as fontes naturais, como as plantas, que estão sendo mostradas como uma fonte de protótipos de interesse biológico e potencial antimicrobiano.

Os avanços obtidos nestas áreas, sobretudo no emprego de técnicas modernas de fracionamento químico e elucidação estrutural, têm revelado seu enorme potencial em fornecerem moléculas químicas com padrões moleculares novos, úteis nos estudos de modificações sintéticas, o que pode permitir a obtenção de compostos (derivados e

análogos) com propriedades farmacológicas melhoradas (VIEGAS JR *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2012b).

A compilação desses dados e estudos anteriores com espécies de Malvaceae relataram suas propriedades químicas, farmacológicas e biológicas, como exemplo a atividade antimicrobiana dos seus extratos e compostos isolados, incluindo feofitinas e flavonoides (SILVA *et al.*, 2009; GOMES *et al.*, 2011; TELES *et al.*, 2015), aguçaram nossa curiosidade científica em dar continuidade aos estudos de suas espécies, desta feita elegendo as espécies *Sida rhombifolia* L. e *Pavonia glazioviana* Gurke.

2. Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Aprofundar o conhecimento quimiotaxonômico da família Malvaceae através do estudo fitoquímico e atividade biológica de *Pavonia glazioviana* Gurke e *Sida rhombifolia* L.

2.2 Objetivos Específicos

1. Obtenção dos extratos etanólicos das espécies estudadas, bem como realizar o fracionamento, isolamento e identificação de metabólitos secundários produzidos por *P. glazioviana*;
2. Determinar o teor de fenólicos e flavonoides totais, além de avaliar a atividade antioxidante do extrato de *P. glazioviana*;
3. Identificar os compostos da fração de alcaloides totais de *S. rhombifolia* através de UPLC-qTOF-MS/MS;
4. Realizar a semissíntese de análogos de alcaloides de *S. rhombifolia*, e avaliar o potencial microbiológico desses produtos e dos compostos isolados de *P. glazioviana*.

3. Fundamentação

teórica

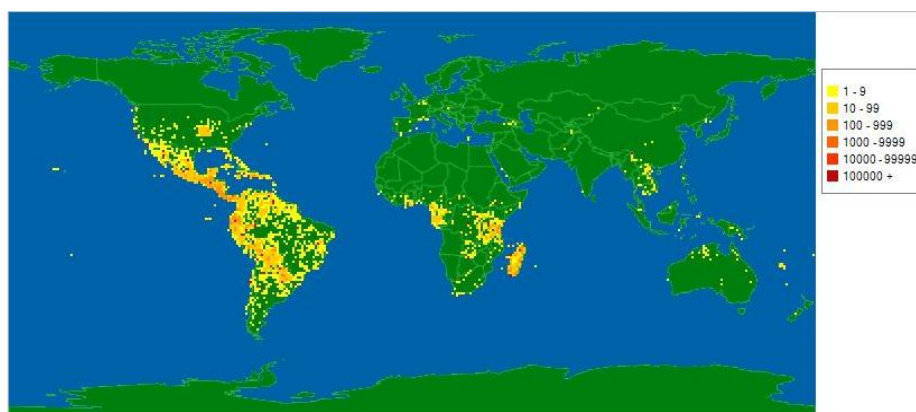
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Considerações sobre a família Malvaceae: aspectos gerais e distribuição

A família Malvaceae está representada no mundo por 250 gêneros e 4.300 espécies distribuídas principalmente nas regiões tropicais e subtropicais e, mais raramente, nas regiões temperadas (FIRMINO, 2018; CARVALHO; GAIAD, 2015).

No Brasil essa família apresenta cerca de 73 gêneros e 783 espécies, onde nove destas são endêmicas, com distribuição predominantemente pantropical (Fig. 1, pág. 31), abrangendo todos os estados da região Norte com ocorrência nas regiões Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul (MARQUES *et al.*, 2017; BFG, 2015). Dentre os gêneros com maior representação nesta família estão *Hibiscus*, *Sida*, *Pavonia*, *Abutilon*, *Nototriche*, *Cristaria* e *Gossypium* (GOMES *et al.*, 2011).

Figura 1. Distribuição mundial de espécies da família Malvaceae.



Fonte: www.tropicos.org

Data da consulta: 05 de novembro de 2018

De acordo com o sistema de classificação APG II em 2003 (*Angiosperm Phylogeny Group*), a família Malvaceae passou a ser chamada **Malvaceae sensu lato** e incluiu, entre outras, as famílias Sterculiaceae, Bombacaceae e Tiliaceae.

As plantas dessa família se apresentam como trepadeiras, subarbustos, arbustos ou árvores (AGUIAR *et al.*, 2013), com folhas alternas simples ou compostas, estípulas, margem direita inteira ou serrada (SOUZA; LORENZI, 2005).

Algumas das suas espécies são ervas daninhas para as plantações, como *Abutilon theophrasti* e *Modiola caroliniana*, enquanto outras são importantes fontes econômicas na agricultura, como o algodão (espécie de *Gossypium*), cacaueiro (*Theobroma cacao*), noz-de-cola (*Cola* sp.), cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*), o que torna o seu cultivo de suma importância para agricultura familiar. Grande parte das espécies possuem flores e por isso são muito utilizadas na ornamentação, incluindo as espécies do gênero *Alcea* (VADIVEL; SRIRAM; BRINDHA, 2016).

3.2.1 Aspectos fitoquímicos de Malvaceae

São diversificadas as classes e as atividades dos compostos isolados das espécies de Malvaceae *sensu lato*. Como exemplos, podem ser citados os alcaloides, os quais são mais relatados em espécies do gênero *Sida* (CHAVES *et al.*, 2017; CHAVES *et al.*, 2013). Os alcaloides isolados de *S. rhombifolia* apresentaram excelentes atividades vasorelaxante em artéria mesentérica de rato, são eles: sal de criptolepina, quindolina e criptolepinona (CHAVES *et al.*, 2013; CHAVES *et al.*, 2017).

Os flavonoides sulfatados foram isolados pela primeira vez em espécies dos gêneros *Wissadula* (*Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl. ex Thwaites- TELES *et al.*, 2015b), *Sidastrum* (*Sidastrum paniculatum* (L.) Fryxell- MARQUES *et al.*, 2017) e *Helicteris* (*Helicteris vellutina* K. Schum- FERNANDES *et al.*, 2018).

A presença de compostos fenólicos em Malvaceae como os flavonoides pode explicar o alto poder antioxidante das suas espécies (OLIVEIRA *et al.*, 2012). Esses compostos estão relacionados à atenuação do estresse oxidativo, atuando como doadores de elétrons e reduzindo a ocorrência de doenças inflamatórias e crônico-degenerativas (LOPES *et al.*, 2016).

Entre os flavonoides glicosilados está o canferol 3-O- β -D-(6'-*E*-*p*-cumaroil) glicosídeo (tilirosídeo) isolados de várias espécies de Malvaceae (SILVA *et al.*, 2005b; 2006; COSTA *et al.*, 2007; CAVALCANTE *et al.*, 2010; GOMES *et al.*, 2011; TELES *et al.*, 2015a; VALDIVEL *et al.*, 2016), como *P. glazioviana* (MAZZOTTI *et al.*, 2015), *Pavonia cancellata* L. (CASIMIRO-JUNIOR *et al.*, 2013) e *Pavonia malachophylla* (Link & Otto) Garcke (OLIVEIRA *et al.*, 2013). Esse composto apresenta diferentes atividades biológicas, entre elas: relaxante muscular em íleo de cobaia (COSTA *et al.*, 2007), antitumoral (CARVALHO *et al.*, 2011), vasorelaxante (SILVA *et al.*, 2013), e antioxidante (SALA *et al.*, 2003), com destaque também para as atividades

antimicrobiana e moduladora da resistência bacteriana (TASCO *et al.*, 2018; FALCÃO-SILVA *et al.*, 2009).

Os triterpenos estão presentes em diversos gêneros como *Pavonia* (CHAVES, 2016), *Herissantia* (GOMES *et al.*, 2005), *Sidastrum* (TELES *et al.*, 2015a; GOMES *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2009) e *Wissadula* (TELES *et al.*, 2014).

Além dos compostos citados foram isolados e caracterizados estruturalmente por Souza e colaboradores, de várias espécies de Malvaceae, diversos compostos, sendo alguns destes resumidos na tabela 1, dentre as atividades farmacológicas relatadas na literatura.

Tabela 1. Algumas espécies de Malvaceae, uso popular, constituintes químicos e estudos farmacológicos relacionados.

Nome científico	Uso popular	Substâncias isoladas	Referência	Atividade
<i>Pavonia cancellata</i> (L.) Cav “Guanxuma-rasteira” e “malva rasteira”	Cataplasma das folhas para tratar furúnculo (AGRA <i>et al.</i> , 2007)	Sitosterol; Estigmasterol; β -sitosterol e estigmasterol glicosilados; 4',5-di-hidroxi-3,7- dimetoxiflavona Tilirosídeo	CASSIMIRO- JUNIOR <i>et al.</i> , 2013	
<i>Pavonia malacophylla</i> (Link & Otto) Garcke		Sitosterol; β -sitosterol e estigmasterol glicosilados; α e β amirina; 13 ² -hidroxi-feofitina a; 17 ³ -etoxi-feoforbídeo a; Canferol; Quercetina; Tilirosídeo.	CHAVES, 2013 OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2013	
<i>Pavonia zeylanica</i> (L.) Cav	Vermífuga e purgativa (TIWARI; MINOCHA, 1980).	Pavofilina	TIWARI; MINOCHA, 1979	Extrato: Antinociceptivas, anti-inflamatória e antipiréticas (BASU; RUPESHKUMAR; KAVITHA, 2009). Extrato: Antidiabética, analgésica (KALARANI <i>et al.</i> , 2012). Extrato: Larvícida (VAHITA <i>et al.</i> , 2001).

<i>Pavonia odorata</i> Willd.	Resfriamento, sudorífero, diurético e emoliente (GIRISH <i>et al.</i> , 2016)	α -pineno, α -terpineno, (S)-guaiazuleno e cedrol	DUBE; PUROHIT, 1973	Extrato: Citotóxica e antitumoral (SELVAN <i>et al.</i>, 2007); Extrato (raíz): Antimicrobiana e anti-inflamatória (RAYAR <i>et al.</i>, 2015).
<i>Pavonia xanthogloea</i> (Ekman) “Erva-de-ovelha”	Antimicrobiano e antitumoral (MOSTARDEIRO <i>et al.</i> , 2014)	Tilirosídeo	MOSTARDEIRO <i>et al.</i> , 2014	Extrato: Antioxidante; citotóxica e antiproliferativa, hemolítica, antitumoral (MOSTARDEIRO <i>et al.</i> , 2014).
<i>Bakeridesia pickelii</i> (H. Monteiro)		β Sitosterol; β -sitosterol e estigmasterol glicosilados; Isoquercetina;	COSTA <i>et al.</i> , 2007	
		Tilirosídeo;		Relaxante muscular em íleo isolado de cobaia (COSTA <i>et al.</i> , 2007)
		Ácido vanílico; Ácido <i>p</i> -metoxi-benzoico; Ácido <i>p</i> -cumárico; Feofitina a; 13 ² -hidroxi-feofitina a; 17 ³ -etoxi-feoforbídeo a;	COSTA <i>et al.</i> , 2007	

<i>Herissantia crispa</i> (L.) Brizicky		β Sitosterol; β -sitosterol e estigmasterol Quercetina Canferol Lespedina	COSTA <i>et al.</i> , 2009	Atividade biológica do extrato metanólico: antimicrobiana, antidiarreica e antiulcerogênica (LIMA <i>et al.</i> , 2009)
		Tilirosídeo		Efeito Antitumoral (CARVALHO <i>et al.</i> , 2011)
		Diraminosídeo		Efeito Antitumoral (CARVALHO <i>et al.</i> , 2011)
<i>Herissantia tiubae</i> (K.Schum.) Brizicky “mela bode” e “lava-prato”	Doenças respiratórias (MONTEIRO <i>et al.</i> , 2016).	Cicloalcalenol Cicloartenol	GOMES <i>et al.</i> , 2005	Espasmolítica em óleo isolado de cobaia (SILVA <i>et al.</i> , 2005a)
		Lespedina	SILVA <i>et al.</i> , 2005b	Extrato: Antiasmática e ansiolítica (Monteiro <i>et al.</i> , 2016).
		Tilirosídeo	SILVA <i>et al.</i> , 2005a	5, 4'-di-hidroxi-3,6,7,8,3'-pentametoxiflavona - Modulador de resistência bacteriana (FALCÃO-SILVA <i>et al.</i> , 2009)
		Ácido- <i>para</i> -metoxi-benzoico	SILVA <i>et al.</i> , 2005a	
		5-hidroxi-auranetina Araneosol Calicoptarina Sarotrina Fridelina Lupeol β Sitosterol Canferol-7-monorhaminosídeo Escoporona	SILVA <i>et al.</i> , 2005b SILVA <i>et al.</i> , 2009	

<i>Sida galheirensis</i> ULBR.		β -Sitosterol e Estigmasterol glicosilados Pachipodol Luteolina Apigenina Cinarosídeo Tilirosídeo Ácido <i>orto</i> -hidroxi-benzoico 17 ³ -etoxi-feoforbídeo a Escoparona	SILVA <i>et al.</i> , 2006	Atividade antioxidante (SILVA <i>et al.</i> , 2006)
<i>Sidastrum paniculatum</i> (L.) Fryxell “malva-roxa”	Asma e bronquite (TELES <i>et al.</i> , 2015)	β -Sitosterol e estigmasterol	CAVALCANTE <i>et al.</i> , 2010	Anti-inflamatória (CAVALCANTE <i>et al.</i> , 2010)
		Tilirosídeo Ácido vanílico 3-metoxi-4-hidroxi- <i>trans</i> -feruloiltiramina	CAVALCANTE <i>et al.</i> , 2010	
		Ácido sibeférico Oxo-21- β -H-hop-22(29)-eno β -Sitosterol e estigmasterol glicosilados	TELES <i>et al.</i> , 2015a	
		7,4'-Di-O-metil-isoescutelareína 13 ² -hidroxi-17 ³ -etoxi-feoforbídeo a	TELES <i>et al.</i> , 2015a	Leishmanicida (TELES <i>et al.</i> , 2015a)
		13 ² -hidroxi-feofitina a Feofitina a	TELES <i>et al.</i> , 2015a	

<i>Sidastrum micranthum</i> (A.St.-Hil.) Fryxell “malva preta”	Bronquite, tosse e asma (GOMES <i>et al.</i> , 2015)	Quercetina Tilirosídeo Genkuanin	GOMES <i>et al.</i> , 2011	
		Acacetina 7,4'-Di-O-metil- isoescutelareina	GOMES <i>et al.</i> , 2011	Modulação de resistência bacteriana (GOMES <i>et al.</i> , 2011)
		β -Isoarborinol 13 ² -hidroxi-feofitina a	GOMES <i>et al.</i> , 2015	
		Feofitina a	GOMES <i>et al.</i> , 2015	Antimicrobiana (GOMES <i>et al.</i> , 2015)
<i>Sida rhombifolia</i> (L.) “matapasto”, “guanxuma” e “relógio”.	Inflamação, tônicas, problemas urinários, emolientes (GHOSH; DAS, 2015)	β -Sitosterol e estigmasterol β -Sitosterol e estigmasterol glicosilados Acacetina Feofitina A 13 ² -hidroxi-feofitina a 17 ³ -etoxi-feoforbídeo a 17 ³ -etoxi-feoforbídeo b Escopoletina Escoporona 11-metoxi-quindolina Criptosmirina	CHAVES <i>et al.</i> , 2013	Extrato: Anti-inflamatória, anticolinérgica e citotóxica (MAH; TEE; EE, 2017) Extrato: Antiartrítico (GUPTA <i>et al.</i> , 2009) Extrato raiz: Analgésico (TANUMIHARDJA <i>et al.</i> , 2016)
		Sal da criptolepina Criptolepinona Quindolinona Criptolepinona	CHAVES <i>et al.</i> , 2013	Vasorelaxante em artéria mesentérica de rato (CHAVES <i>et al.</i> , 2013; CHAVES <i>et al.</i> , 2017);

<i>Wissadula periplocifolia</i> (L.) C. Presl	Indigestão (TELES <i>et al.</i>, 2015)	Oxo-21β-H-hop-22(29)-ene Damaridienona Taraxasterona Ácido sec-urs-4(23), 20(30)-dien-3-oico β-Sitosterol e estigmasterol β-Sitosterol e estigmasterol glicosilados Feofitina a Feofitina b 17³-etoxi-feoforbídeo a 7,4-Di-O-metil isoscutelarineina Ácido-<i>para</i>-hidroxi-benzoico Ácido-<i>meta</i>-hidroxi-benzoico Ácido <i>trans</i>-cinâmico Tangermanetina Apigenina Acacetina Isoscutelarineina 4'-O-metil-isoscutelarineina Astragalina Tilirosídeo Yannina Beltraonina Wissadulina Caicoína Pedroína 7,4'-Di-O-metil-8-O-sulfato-isoescutelareína	TELES <i>et al.</i>, 2014 TELES, 2015 TELES <i>et al.</i>, 2015 a,b,c	
--	---	--	--	--

3.3 Considerações sobre o gênero *Pavonia* e a espécie *Pavonia glazioviana* Gurke

O gênero *Pavonia* Cav é um dos maiores da família Malvaceae, com cerca de 270 espécies, distribuídas em todo o mundo (LOPES *et al.*, 2016). A maioria das espécies ocorre nos Neotrópicos, dos Estados Unidos à Argentina e Chile (Fig. 2, pág. 40). Atualmente, 142 espécies são registradas no Brasil, das quais 92 são endêmicas (FLORA DO BRASIL, 2020) e habitam todas as regiões do país, com maior distribuição nos domínios fitogeográficos da Mata Atlântica, Cerrado, Caatinga e Campos Rupestres das regiões Nordeste e Sudeste, com grande concentração de espécies na cadeia da Serra do Espinhaço em Minas Gerais e na Bahia (ESTEVES, 2006).

Figura 2. Distribuição mundial de espécies do gênero *Pavonia* no mundo.



Fonte: www.discoverlife.org

Data da consulta: 05 de novembro de 2018.

São espécies perenes, a maioria são arbustos e subarbustos, e, ocasionalmente, pequenas árvores, habitam próximo à floresta, campos rochosos, lugares desertos e estradas (GRINGS; KRAPOVICKAS; BOLDRINI, 2011).

As espécies de *Pavonia* possuem folhas de lâminas inteiras, sem nectários. Suas flores são solitárias, possuem quatro epicálices e muitas bractéolas esverdeadas. O seu cálice é cupuliforme e menor que o epicálice, suas pétalas são obovadas com mancha basal e o tubo estaminal é menor que as pétalas, sendo a parte livre dos estames

distribuída ao longo de todo tubo. As anteras são reniformes e o número de ramos do estilete é o dobro dos carpelos. O seu fruto é do tipo esquizocárpico com cinco mericarpos obovóides de face dorsal convexa, faces laterais planas e sementes reniformes (ESTEVES, 2006). São utilizadas na ornamentação e na medicina popular para o tratamento de diferentes doenças (KALARANI; SENTHILKUMAR, 2012; VAHITHA *et al.*, 2002; SELVAN *et al.*, 2007; KASHIMA; NAKAYA; MIYAZAMA, 2012).

Os estudos químicos recentes com as espécies do gênero *Pavonia* permitiram isolar diversos compostos como: alcaloides, antraquinonas, flavonoides, saponinas, taninos e terpenoides (MANORANJITHAM; PREMALATHA, 2015; CHAVES, 2016; ANDRADE *et al.*, 2012; GARCIA, 2007), e os estudos farmacológicos demonstram potencial anticâncer, antioxidante e larvícida (GIRISH *et al.*, 2016; RAJALAKSHMI; VADIVEL; PUGALENTHI, 2016; ANDRADE *et al.*, 2012).

No que tange a atividade antimicrobiana, as espécies *P. procumbens* (extrato metanólico das partes aéreas) e *P. odorata* (óleo essencial e extratos clorofórmico, metanólico e acetoetílico das raízes) (NAKHARE; GARG, 1992; RAYAR *et al.*, 2015), demonstraram suas atividades frente as cepas gram-positivas, gram-negativas e fúngicas.

A espécie *P. glazioviana*, espécie nativa e endêmica do Brasil, popularmente conhecida como malva-da-chapada ou tampa-cabaça, é endêmica da região Nordeste do Brasil, e ocorre exclusivamente no bioma da Caatinga entre os Estados do Piauí, Ceará, Pernambuco e Bahia (ESTEVES, 1998; LIMA; CONCEIÇÃO, 2016).

Ela é facilmente identificada por ser um arbusto com folhas ovais e margem serreadas, apresentando epicálise com 12–14 bractéolas lanceoladas, lineares com base verde e ápice róseo. Sua corola é rosa intenso com tubo estaminal reto, e fruto do tipo cápsula, indeiscente, apresentando cinco mericarpos (Fig. 3, pág. 42). Seu potencial econômico é expresso como forrageira de animais domésticos e como recurso floral para abelhas (ESTEVES, 2001).

Um estudo fitoquímico com *P. glazioviana* conduzido por Mazzotti (2015), levou ao isolamento de flavonoides como quercetina, canferol, acacetina e tilirosídeo na espécie (Fig. 4, pág. 43). Todos os flavonoides isolados apresentam atividade antimicrobiana comprovada (SOUZA, 2009; TASCO *et al.*, 2018; FALCÃO-SILVA *et al.*, 2009; MORE *et al.*, 2012; EL-GAMMAL *et al.*, 1986).

Figura 3. Caracterização morfológica de *Pavonia glazioviana* Gurke. a) hábito arbustivo 2,5m; b) folha oval, margem serreada; c) flores solitárias, terminais; d) epicálise linear verde na base, róseo a vermelho na metade apical; e) pétalas rosa-intenso; f) tubo estaminal reto, ultrapassando o tubo da corola; g) fruto (MAZZOTTI, 2015).

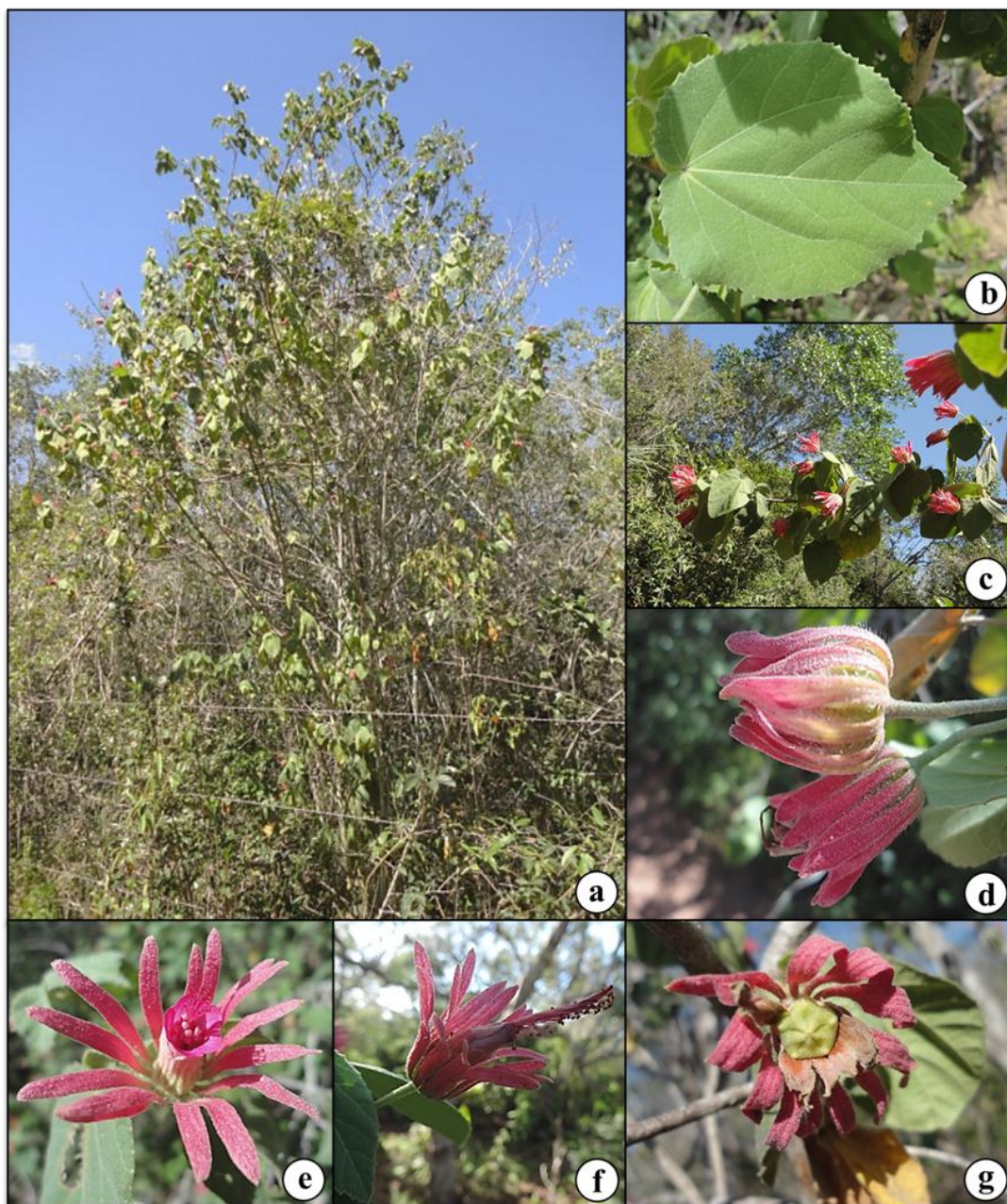
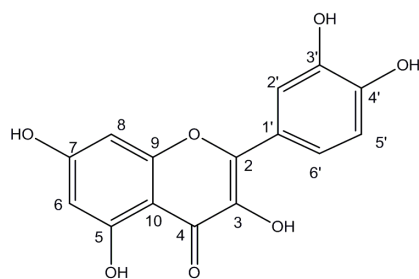
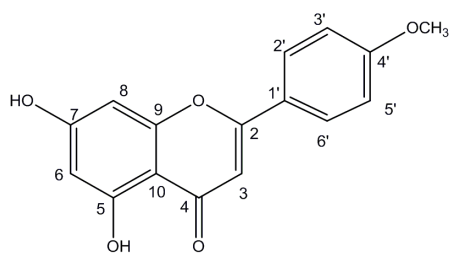


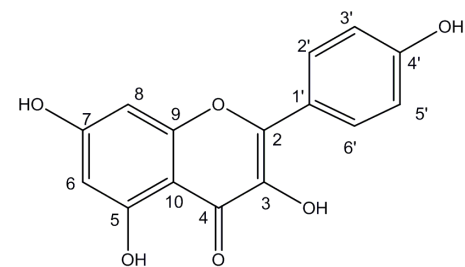
Figura 4. Estrutura química dos compostos isolados anteriormente em *P. glazioviana* (MAZZOTTI, 2015).



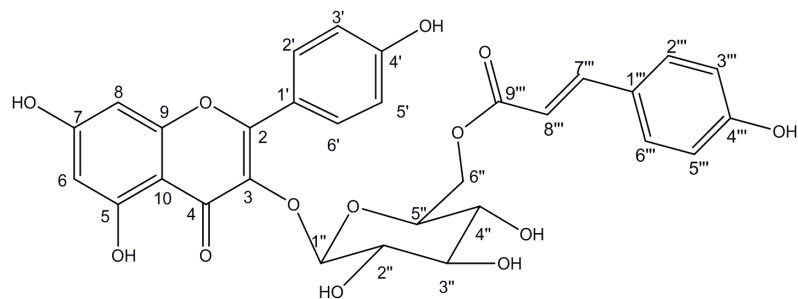
3,5,7,3',4'-pentahidroxiflavonol (Quercetina)



5,7-diiodroxi-4'-metoxi-flavona (Acacetina)



3,5,7,4'-tetraiodroxiflavonol (Canferol)

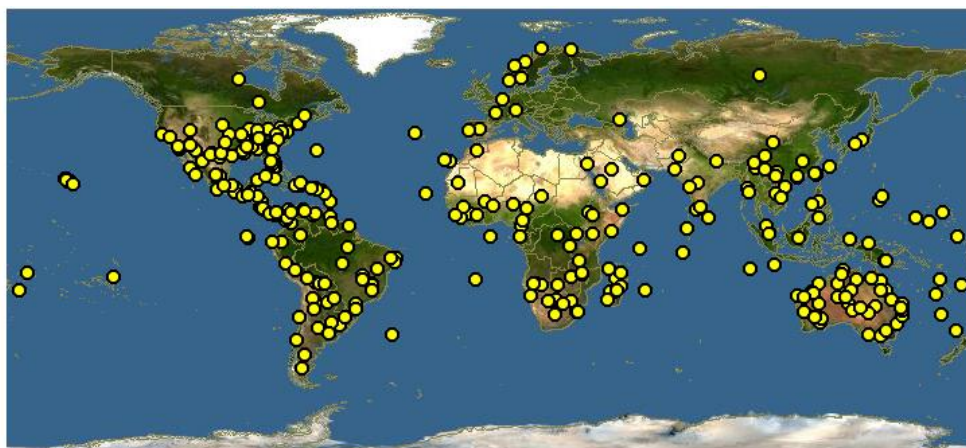


Canferol-3-O-b-D-(6''-E-p-coumaroil) Glicosídeo (Tilirosídeo)

3.4 Considerações sobre o gênero *Sida* e a espécie *Sida rhombifolia* L.

O gênero *Sida* L. possui cerca de 250 espécies distribuídas nas regiões tropicais e quentes do globo terrestre (Fig. 5, pág. 44) (SINGH, 2018; FLYXELL, 1985). No Brasil, o gênero é considerado nativo com cerca de 103 espécies (FLORA DO BRASIL, 2020), com maior concentração das suas espécies nas regiões Nordeste e Sul e, em menor proporção nas regiões Norte, Centro-Oeste e Sudeste (BARACHO, 1998). Algumas espécies são amplamente descritas como ervas daninha em pastagens (DINDA *et al.*, 2015).

Figura 5. Distribuição mundial de espécies do gênero *Sida* no mundo.



Fonte: www.discoverlife.org

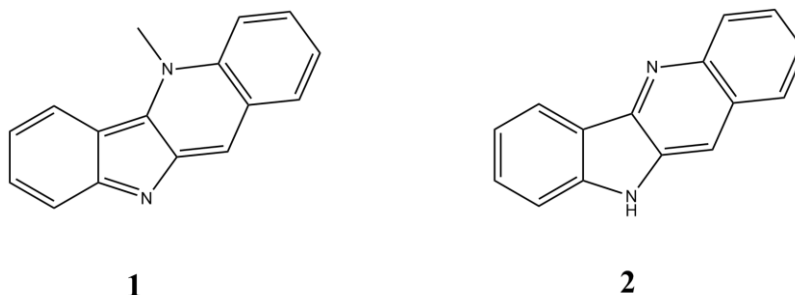
Data da consulta: 13 de novembro de 2018

Os principais metabólitos secundários relatados para o gênero *Sida* são principalmente alcaloides e flavonoides (CHAVES *et al.*, 2013, 2017; BENJUMEA *et al.*, 2016; MURALI *et al.*, 2017).

Os estudos presentes na literatura demonstram o potencial microbiológico das espécies de *Sida*, como a *S. acuta*, cuja mistura dos alcaloides criptolepina e quindolina (Fig. 6, pág. 45), os extratos, e a fração de alcaloides, em diferentes estudos, demonstraram atividade biológica contra diversas cepas patogênicas de bactérias e fungos (GEORGE *et al.*, 2017; KAROU *et al.*, 2005; ANANI *et al.*, 2000; OBOH *et al.*,

2007; IROHA *et al.*, 2000; JINDAL; KUMAR, 2012). Outros ensaios revelaram o potencial antimicrobiano dos compostos isolados: criptolepina (SAWER *et al.*, 2005; CIMANGA *et al.*, 1995) e quindolina (CIMANGA *et al.*, 1995).

Figura 6. Estrutura química dos alcaloides criptolepina (1) e quindolina (2).



Em espécies de *Sida*, tanto o extrato como a fração de alcaloides apresentaram expressiva atividade biológica frente às diversas cepas de *Candida* (TERNICAR *et al.*, 2010; PRABHAKAR *et al.*, 2007; OUEDRAOGO *et al.*, 2012), como também mostraram significativa atividade frente aos patógenos do gênero *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus* e *Salmonella* (SELVADURAI *et al.*, 2011; KONATE *et al.*, 2012).

Sida rhombifolia, conhecida popularmente como “matapasto” e “relógio”, (Fig. 7, pág. 46) é citada pela medicina tradicional indiana para tratar hipertensão, diabetes e a gota (CHAVES *et al.*, 2017). No Brasil, essa espécie é nativa, ocorre na região do semiárido, e praticamente em todos os estados do Nordeste, normalmente em densas populações, em meio à Caatinga (BARACHO, 1998).

É um pequeno arbusto perene que pode crescer até 1,5 m de altura. Suas folhas são simples, ovaladas a lanceoladas com lâmina inteira e sem nectarinas foliares. As flores são solitárias, axilares com cálice em forma de copo e mericarpos com arestas amarelas e glabros com pétalas livres (BARACHO, 1998; CHAVES, 2016).

Figura 7. *Sida rhombifolia* L.



Fonte: <http://www.tropicos.org>

Data da consulta: 13 de novembro de 2018.

Entre os testes farmacológicos com essa espécie estão a atividade vasorelaxante e a atividade antimicrobiana do extrato, das partes aéreas e da planta inteira (EKRAMUL *et al.*, 2003; CACERES *et al.*, 1995; BIFTU *et al.*, 2014; ASSAM *et al.*, 2010; RANJAN *et al.*, 2011; WOLDEYES *et al.*, 2012; PAPITHA *et al.*, 2013; DEBALKE *et al.*, 2018), além da fração alcaloídica dessa espécie, que também revelou a mesma atividade (MISHRA; CHATURVEDI, 1978).

3.5 Considerações sobre a importância das técnicas hifenadas no estudo fitoquímico

No estudo fitoquímico, muitas vezes, torna-se necessário a utilização de métodos complementares para auxiliar na identificação de compostos ativos. O surgimento, sobretudo, das técnicas hifenadas, proporcionou um papel importante na elucidação de composições químicas complexas dos produtos de origem vegetal, com níveis de sensibilidade e seletividade impensáveis até poucos anos atrás (RODRIGUES *et al.*, 2006).

O acoplamento de dois ou mais métodos analíticos, têm o objetivo de tornar a análise mais eficiente e rápida que as técnicas convencionais, como a cromatografia

líquida (CL) acoplada a espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear (COUFALÍKOVA *et al.*, 2017).

O conceito mais importante utilizado neste segmento é o de derreplicação de misturas complexas, ou seja, a caracterização rápida dos constituintes químicos de uma mistura para estabelecer quais compostos já foram previamente identificados (GOBBO-NETO, 2007; HOSTETTMANN *et al.*, 2001).

Com isso ficam claras as possibilidades no estudo da química de produtos naturais, por serem capazes de permitir a determinação do perfil de metabólito dos componentes de extratos brutos, sem a necessidade de submeter a amostra a processos de isolamento e purificação, diminuindo a necessidade de obter compostos já conhecidos, permite também o direcionamento para o conhecimento de compostos com características espectroscópicas e/ou biológicas novas (CORDELL; SHIN, 1999; HOSTETTMANN *et al.*, 2001).

Um dos progressos mais relevantes neste campo é a introdução da cromatografia líquida de ultra eficiência (UPLC), levando a separação eficiente, melhorias na resolução do pico cromatográfico, sensibilidade, velocidade de separação e qualidade espectral que pode ser acoplado a um espectrômetro de massa (COLLINS, 2009).

A espectrometria de massa (EM) progrediu extremamente entre 1995 e 2005, conseguindo se elevar a uma posição de destaque entre os métodos analíticos, devido à sensibilidade inigualável, limites de detecção, velocidade e diversidade de suas aplicações. Essa técnica consiste na ionização da molécula de interesse e separação dos íons com base em suas diferentes razões carga/massa (m/z), valendo ressaltar que a EM não analisa moléculas nem átomos neutros e, para isso, antes de discriminar os íons, é necessário gerá-los utilizando um sistema de ionização (HOFFMAN; STROOBANT, 2007).

Os sistemas de ionização determinam a versatilidade da EM, pois são os responsáveis pelos tipos de analito que podem ser analisados, funcionando como uma interface entre a separação e a identificação dos compostos por espectrometria de massas (MS) ou sequencial (MS/MS) (ROMÃO, 2010).

Uma das vias de ionização que têm se destacado é a interface de ionização por *eletrospray* (ESI), mais comum em acoplamentos LC-MS, e permite que as análises sejam feitas a pressão atmosférica. É uma técnica de ionização mais branda (LANÇAS, 2009), porém não permite a boa fragmentação da molécula, por transferir pouca energia residual à molécula (GOBBO-NETO, 2007). A adaptação de instrumentos de alta

resolução permite aumentar consideravelmente a qualidade dos dados. Esses avanços facilitam a medição precisa de dados MS/MS para análises moleculares, identificação e derreplicação.

3.6 Considerações sobre a importância da semissíntese em produtos naturais

Os constituintes de plantas bioativas estão cada vez mais sendo investigados como intermediários para uso no desenvolvimento de agentes terapêuticos que podem ser aplicados, possivelmente, como agentes adicionais no tratamento de doenças (SAWER *et al.*, 2005).

Atualmente, de todos os fármacos disponíveis de origem natural, uma parcela de 80% são produtos naturais modificados ou fármacos semissintéticos (OLIVEIRA *et al.*, 2012b). A semissíntese utiliza as substâncias isoladas de fontes naturais como material de partida, e tem como objetivo principal a obtenção de novos compostos com características farmacológicas melhores do que a substância de origem (SHENG; SUN, 2011).

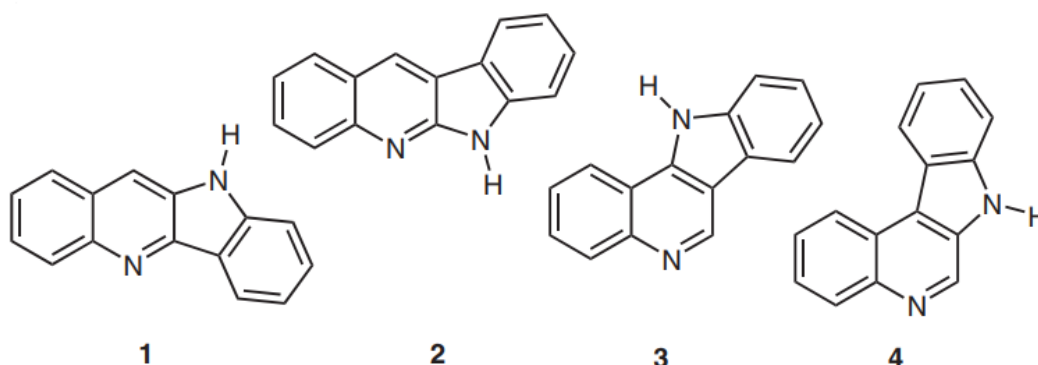
A necessidade de encontrar novas opções terapêuticas é intensificada quando muitas moléculas possuem limitações no estudo, como baixas solubilidades, ou instabilidade química (NEEOLABH, 2018).

Diversos pesquisadores têm publicado estratégias para contornar esses problemas, sugerindo, algumas vezes, a incorporação de grupos na molécula, para uma maior ou menor hidrofiliabilidade ou grupos doadores e/ou aceptores de elétrons, permitindo a avaliação das modificações através de métodos de correlação estrutura-atividade. Ressalta-se essa importância uma vez que muitas moléculas tornam-se ativas ou têm suas atividades potencializadas, quando há modificações estruturais, podendo revelar importantes efeitos biológicos (CECHINEL-FILHO; YUNES, 1998; PEREIRA, 2007).

A estrutura tetracíclica dos alcaloides indoquinolínicos (Fig. 8, pág. 49) constitui parte importante na literatura destes compostos como um precursor útil, devido aos efeitos em numerosas funções biológicas, a exemplo de antiagregante (OYEKAN; ABLORDEPPEY, 1996), antifúngico (SINGH; SINGH, 1996), anti-hipertensivos (CHAVES *et al.*, 2013; 2017), anti-hiperglicêmicos (AGGREYA *et al.*, 2018), antibacterianos (SAWER *et al.*, 2005; ZHU *et al.*, 2006; CIMANGA *et al.*, 1995),

anticancerígenos (LIU *et al.*, 2017), antimaláricos (FORKUO *et al.*, 2016), entre outras atividades.

Figura 8. Alguns isômeros do esqueleto indoquinolínico: (1) quindolina, (2) quinindolina, (3) indol[3,2-*c*]quinolina, (4) indol[2,3-*c*]quinolina (MENDEZ *et al.*, 2018).



Estudos químicos demonstram interesse no grupo de alcaloides indoquinolínicos nos aspectos relacionados à abordagem de síntese total ou parcial desse tipo de compostos e as atividades biológicas desempenhadas por seus análogos (BASTOS *et al.*, 2013; GRESLEY *et al.*, 2016; BOAHEN; MANN, 2014; XU *et al.*, 2011; AVINÕ *et al.*, 2012; HE *et al.*, 2016; BELAIDI *et al.*, 2015; LAVRADO *et al.*, 2012; VOLVOICAR *et al.*, 2013; OLAJIDE *et al.*, 2013; JANG *et al.*, 2003).

Mardenborough e colaboradores (2005) avaliaram as variações do efeito antifúngico de diversos derivados de quindolina (relação estrutura-atividade) e concluíram que a alquilação somente da posição *N*-10 implica em efeito antifúngico diminuído, o que não acontece se a alquilação acontecer também na posição *N*-5.

4. Metodologia

4 METODOLOGIA

4.1 Materiais

4.1.1 Material vegetal

A espécie *Pavonia glazioviana* Gurke (partes aéreas) foi coletada no município de Jeremoabo-BA, em março de 2014 e identificadas pela Prof^ª. Dr^ª. Adilva de Souza Conceição. Uma exsicata com número de registro 28709 foi depositada no Herbário da Universidade do Estado da Bahia (Coleção Paulo Afonso).

As partes aéreas de *Sida rhombifolia* L. foram coletadas no município de Santa Rita-PB, em junho de 2011. A identificação botânica foi realizada pela Prof^ª. Dr^ª. Maria de Fátima Agra do IPeFarM /UFPB. Sua exsicata encontra-se depositadas no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier (CCEN/UFPB) com o código Agra 7045.

4.1.2 Micro-organismos

Os ensaios de atividade biológica foram realizaos com as seguintes cepas: *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-25853, *Escherichia coli* ATCC-18739 (Bactérias); *Candida albicans* ATCC-60193; *Candida tropicalis* ATCC-13803, *C. parapsilosis* ATCC-22019; *Aspergillus flavus* LM-248, *A. fumigatus* ATCC-40640; *Cryptococcus neoformans* LM-49 e *Aspergillus flavus* ATCC-13013 (Fungos).

Os micro-organismos pertencem a MICOTECA do Laboratório de Micologia, Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF), Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

4.1.3 Solventes

Para o presente estudo foram utilizados solventes PA, como etanol (95%), hexano, clorofórmio, acetato de etila, metanol e *n*-butanol (MERCK). Para obtenção dos espectros de RMN as amostras foram solubilizadas em solventes de preferência deuterados: clorofórmio (CDCl₃), piridina (C₅D₅N), ou metanol (CD₃OD). As análises

em UPLC-qTOF-MS/MS foram feitas usando acetonitrila e ácido fórmico a 1%, grau HPLC obtidos da Sigma (St Louis, MO, USA).

4.1.4 Equipamentos

4.1.4.1 Infravermelho

Os dados espectrais na região do infravermelho (Fig. 9, pág. 52) foram obtidos em aparelho RayLeing, modelo WQF-510A FTIR (IPeFarM/UFPB), utilizando-se 1,0 mg da amostra impregnada em pastilhas de KBr, com faixa espectral de 7800 a 350 cm^{-1} .

Figura 9. Espectrofotômetro de infravermelho.



Fonte: o autor (2018)

4.1.4.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN das substâncias isoladas foram obtidos em espectrômetros Bruker BioSpin GmbH no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise-LMCA-UFPB (400 MHz RMN de ^1H e ^{13}C 100 MHz), e Varian de RMN (RMN de ^1H a 500 e 200 MHz e ^{13}C a 125 MHz e 50 MHz, respectivamente) otimizado para técnicas uni e bidimensionais (COSY, HMQC, HMBC e NOESY) utilizando-se quantidades variáveis das amostras.

4.1.4.3 Cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massa de alta resolução (UHPLC-PDA-qTOF-MS/MS)

Estas análises foram feitas no Laboratório de Bioprospecção Fitoquímica (LaBioFito) e no Centro de Apoio a Pesquisa (CENAPESQ–UFRPE), sob coordenação da Prof.^a Dr.^a Tania Maria Sarmiento da Silva.

Utilizou-se um equipamento, XEVO-G2XSQTOF (Waters, Manchester, Reino Unido-Fig. 10, pág. 53) conectado ao sistema ACQUITY UHPLC (Waters, Milford, MA, USA) através da interface de ionização por *eletrospray* (ESI) e detector de arranjos de diodo.

Figura 10. Equipamento de UPLC-qTOF-MS/MS (XEVO-G2XSQTOF-Waters, Manchester, Reino Unido).



Fonte: o autor (2018).

4.2 Métodos

4.2.1 Fracionamento da espécie *P. glazioviana*

Os experimentos relativos à extração e isolamento dos constituintes químicos das espécies em estudo foram realizados no Laboratório de Fitoquímica Prof^o. Dr^o. Raimundo Braz Filho (IPeFarM/UFPB).

O material coletado de *P. glazioviana*, as partes aéreas (10,0 Kg) foram desidratadas em estufa com ar circulante a 40°C durante 72 horas. Em seguida, o

material seco foi triturado em moinho mecânico fornecendo 5,4 Kg do pó da planta (Esq. 1, pág. 59).

4.2.1.1 Obtenção do extrato etanólico bruto e fases das partes aéreas de *P. glazioviana*

O pó da planta (5,4 Kg) de *P. glazioviana* foi macerado com etanol a 95% (EtOH) durante 72 horas (Esq. 1, pág. 59). A extração foi repetida por três vezes para garantir o máximo de extração. A solução extrativa foi filtrada e concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida, fornecendo 510,0 g do extrato etanólico bruto (EEB).

Uma alíquota do EEB de *P. glazioviana* (300,0 g) foi dissolvido em uma solução de EtOH:H₂O (7:3), obtendo-se uma solução hidroalcoólica que foi submetida a uma cromatografia líquido-líquido usando hexano (Hex), clorofórmio (CHCl₃), acetato de etila (AcOEt) e *n*-butanol (*n*-BuOH). Após esse procedimento cromatográfico, obtiveram-se as soluções extrativas que foram concentradas em rotaevaporador e resultou em 98,7 g (32,9 %) da fase hexânica (FH), 65,8 g (21,9 %) da fase CHCl₃ (FCL), 5,0 g (1,6 %) da fase AcOEt (FAC), 17,0 g (5,6 %) da fase *n*-butanol (*n*-BuOH) e 110,0 g (36,6 %) da fase hidroalcoólica (FHA) (Esq. 1, pág. 59).

4.2.1.2 Triagem fitoquímica

Uma amostra do EEB das partes aéreas de *P. glazioviana* foi submetida a uma triagem fitoquímica para detectar as várias classes de metabólitos secundários biossintetizados (alcaloides, fenólicos, flavonoides, quinonas, cumarinas, taninos, esteroides, triterpenos e saponinas) (MATOS, 2009).

4.2.1.3 Isolamento dos constituintes químicos de *P. glazioviana*

Para o isolamento de constituintes químicos de *P. glazioviana* foram utilizadas como suporte colunas de vidro cromatográficas em diferentes tamanhos, adotando-se como fases estacionárias amberlite XAD-2, Sephadex LH-20 (Merck) e sílica gel 60 (Merck) 7734 (partículas com 0,063-0,2 mm, 70-230 mesh). Como fase móvel foram usados solventes PA, sozinhos ou em misturas, obedecendo a um gradiente de

polaridade. Para análise das frações obtidas após os processos em colunas cromatográficas, foram utilizadas placas de cromatografia preparadas com sílica gel (Merck). Após aplicação das amostras, essas foram eluídas em sistemas de solventes e observadas sob luz UV (254 e 366 nm), reveladas com difenilboriloxietamina (NPPEG), *p*-anisaldeído ou em cubas de vidro saturadas por vapores de iodo. As frações foram reunidas de acordo com as semelhanças de eluição e após revelação, adotando um dos métodos citados acima.

4.2.1.4 Fracionamento cromatográfico da fase hexânica do EEB de *P. glazioviana*

Uma alíquota da FH (50,0 g) foi submetida a uma filtração a vácuo, utilizando como fase fixa a sílica e como fase móvel, Hex, CHCl₃ e MeOH, isoladamente ou em misturas binárias obedecendo a ordem crescente de polaridade (Tab. 2, pág. 61). As frações obtidas foram concentradas em rotaevaporador, analisadas por CCDA e reunidas em quatro grupos (Esq. 2, pág. 60): grupo A (17,8 g), grupo B (5,9 g), grupo C (11,7 g) e grupo D (10,9 g). Uma parte do grupo A (5,0 g) foi submetida a um procedimento cromatográfico, semelhante ao esquema anterior, para obtenção do composto codificado como *Pg*-1 (Esq. 2, pág. 60). Outra amostra do grupo A (12,8 g) foi utilizada nas mesmas condições anteriores, e as frações 2/7; 20; 23 e 30 forneceram, cada, um sobrenadante e um precipitado, que foram analisados por CCDA em vários sistemas de solventes e utilizados *p*-anisaldeído, vapor de iodo como método de revelação além de RMN de ¹H, constatando-se que os precipitados tratavam-se de quatro compostos diferentes que receberam os códigos *Pg*-2 (18,0 mg), *Pg*-3 (18,0 mg), *Pg*-4 (12,0 mg) e *Pg*-5 (5,0 mg) (Esq. 2, pág. 60).

4.2.1.6 Fracionamento cromatográfico da fase clorofórmica do EEB das partes aéreas de *P. glazioviana*

Uma amostra da FCL (20,0 g) foi submetida à cromatografia em coluna com Sephadex LH-20 eluída com MeOH (Esq. 3, pág. 62). O procedimento resultou em 11 frações que, por análise em CCDA, foram reunidas em duas amostras: Fr01-06 (15,0 g) e Fr07-11 (4,7 g). A amostra Fr01-06 foi cromatografada seguindo a metodologia anterior e a sub-fração 24-27 (2,5 g) forneceu um pó branco codificado como *Pg*-6 (15,0 mg). Para a amostra Fr07-11 foi adotado o mesmo procedimento cromatográfico que

levou desta feita ao isolamento dos compostos *Pg-7* (18,0 mg) e *Pg-8* (30,0 mg) (Esq. 3, pág. 62).

4.2.1.7 Fracionamento cromatográfico da fase *n*-butanólica do EEB de *P. glazioviana*

A fase *n*-BuOH (5,0 g) (Esq. 4, pág. 63) foi submetida à cromatografia em coluna utilizando amberlite XAD-2 (Sigma-Aldrich), essa fase estacionária consiste de uma resina macroporosa apolar de poliestireno. É conhecida por ser boa alternativa para separação, por adsorção, de compostos fenólicos (SILVA *et al.*, 2012). A fase móvel empregada consiste de água ou mistura de água e solventes orgânicos, geralmente solventes polares. Para o experimento foram utilizados os seguintes eluentes: H₂O (100%), H₂O:MeOH (7:3), H₂O:MeOH (1:1), MeOH (100%), Hex (100%), acetona (AcO-100%) e AcOEt (100%). As frações (Tab. 3 pág. 64) foram obtidas e concentradas em rotaevaporador. A fração H₂O:MeOH (1:1) (1,6 g) foi cromatografada em Sephadex LH-20, adotando-se o mesmo solvente utilizado nos experimentos anteriores. Esse procedimento cromatográfico deu origem a 25 frações, as quais foram reunidas de acordo com a metodologia descrita nos itens anteriores. A subfração 12/18 (500,0 mg), por processo cromatográfico idêntico (Esq. 4, pág. 63), forneceu os compostos *Pg-9* (8,0 mg) e *Pg-10* (5,0 mg).

4.2.3 Determinação do teor de fenólicos e flavonoides totais, e atividade antioxidante do EEB de *P. glazioviana*

As análises referentes aos teores de fenólicos e flavonoides, avaliação antioxidante foram realizados em parceria com a Prof^a. Dr^a. Yanna Carolina Ferreira Teles (UFPB-Campos II).

4.2.3.1 Fenólicos totais

O total de compostos fenólicos presentes na amostra foi determinado pelo método espectrofotométrico de Folin-Ciocalteu utilizando como controle positivo de referência o ácido gálico (GULCIN *et al.*, 2004).

Cada amostra do extrato foi solubilizada em metanol para preparação da solução amostral na concentração de 1000,0 mg/L. A solução-teste para a leitura no espectrofotômetro (UV-Vis) foi preparada do seguinte modo: a uma alíquota de 100,0 µL da solução amostral, adicionou-se 50,0 µL do reagente de Folin-Ciocalteu (MERCK), agitado por 1 minuto e depois adicionado 6,0 mL de água destilada e 2,0 mL de solução de Na₂CO₃ (15%). O volume final foi aferido para 10,0 mL e agitados por 30 segundos. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

Para determinar o teor de fenólicos totais nas amostras vegetais foi construída uma curva padrão de ácido gálico, nas concentrações de 125; 62,5; 31,2; 15,6 e 7,8 mg/mL.

Todas as soluções-teste ficaram em repouso por duas horas e, em seguida, foi realizada a leitura das absorvâncias em espectrofotômetro no comprimento de onda 760 nm. Os resultados obtidos são expressos em mg de EAG/g de extrato (equivalentes de ácido gálico por grama de extrato).

Uma amostra branco foi preparada, a qual continha apenas metanol e reagentes, com ausência de extrato vegetal. Após realizar as leituras, plotou-se um gráfico de regressão linear (Microsoft Excel 2010), gerando-se a equação da reta para a obtenção dos resultados.

4.2.3.2 Flavonoides totais

O teor de flavonoides totais foi determinado seguindo a metodologia descrita por Maciel e colaboradores (2016). Foi preparada uma solução amostral com metanol e o extrato de *P. glazioviana* na concentração de 1000,0 mg/mL.

Cada solução-teste para leitura no espectrofotômetro foi preparada da seguinte forma: em balão de 10,0 mL, adicionou-se uma solução amostral (400,0 µL) e uma solução metanólica de cloreto de alumínio (200,0 µL a 2%). O volume final ajustado para 10,0 mL. As amostras, em triplicata, permaneceram em repouso durante 30 min no escuro. A leitura da absorvância foi realizada em espectrofotômetro em comprimento de onda de 425 nm.

Para essa determinação foi construída uma curva de calibração de quercetina, utilizando a metodologia descrita anteriormente, nas concentrações de 40; 20; 10; 5; 2,5; 1,2 mg/L, em triplicata.

Uma amostra branco foi preparada, a qual continha apenas metanol e solução de cloreto de alumínio, na ausência do extrato vegetal ou quercetina.

A análise foi realizada e o teor total de flavonoides foi determinado a partir da curva de calibração construída com soluções de quercetina e o resultado expresso em equivalentes de quercetina por grama de extrato (EQ mg/g).

4.2.3.3 Atividade antioxidante

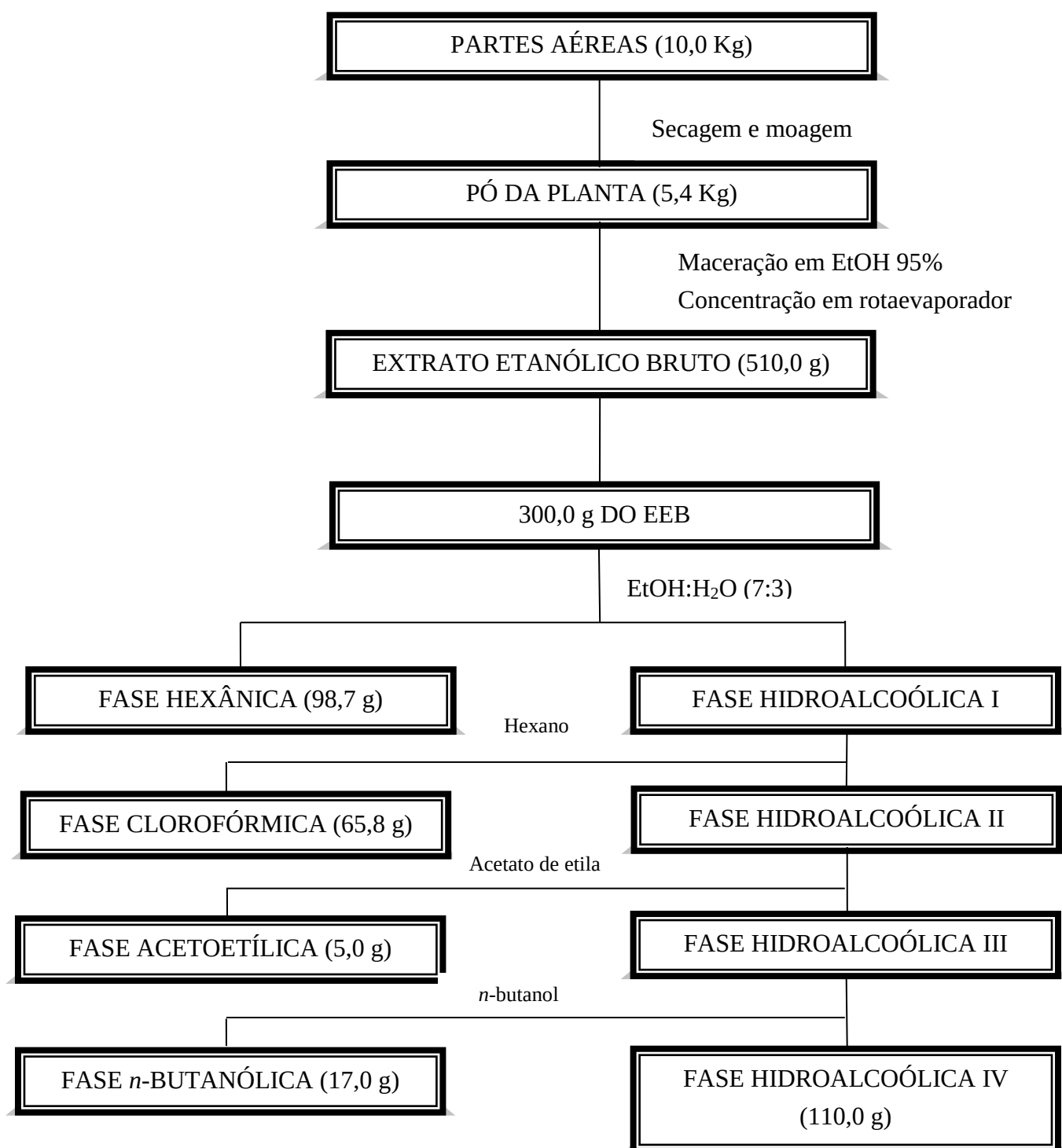
A determinação da atividade antioxidante seguiu-se a metodologia de Silva e colaboradores (2006). Inicialmente, foram preparadas soluções de DPPH em 60; 50; 30; 15 e 7,5 mg/mL, em triplicata. Após 30 minutos, realizou-se a leitura das absorbâncias (Abs) a 517 nm. A primeira amostra foi com o branco (só com a leitura das soluções de DPPH). Usaram-se os valores médios para construir um gráfico (Microsoft Excel 2010) e gerar a equação da reta I, por ex: $y = ax + b$.

Para calcular a Abs que corresponde à redução de 50% (Abs₅₀) na concentração de DPPH dividiu-se o valor da absorbância na maior concentração ($0,487 \pm 0,0077$) por 2.

As soluções do extrato de *P. glazioviana* foram preparadas em soluções etanólicas a 2, 4, 8 µg/mL (ppm). Em ambiente escuro, foram transferidos 0,1 mL de cada diluição do extrato para tubos de ensaio com 3,9 mL da solução de 60 µM de DPPH e agitado levemente (em triplicata). Foi preparado um controle adicionando 0,1 mL de etanol à um tubo com 3,9 mL da solução de 60 µM de DPPH. Após 30 min foram realizadas as leituras à 517 nm.

O ácido ascórbico foi utilizado como controle positivo, e todas as soluções foram testadas em triplicata, nas concentrações de 50, 100 e 200,0 µg/mL. As análises das amostras foram feitas utilizando EtOH como branco.

Esquema 1. Obtenção e fracionamento cromatográfico líquido-líquido do extrato etanólico bruto de *P. glazioviana*.



Esquema 2. Fracionamento cromatográfico da fase hexânica do EEB de *P. glazioviana*.

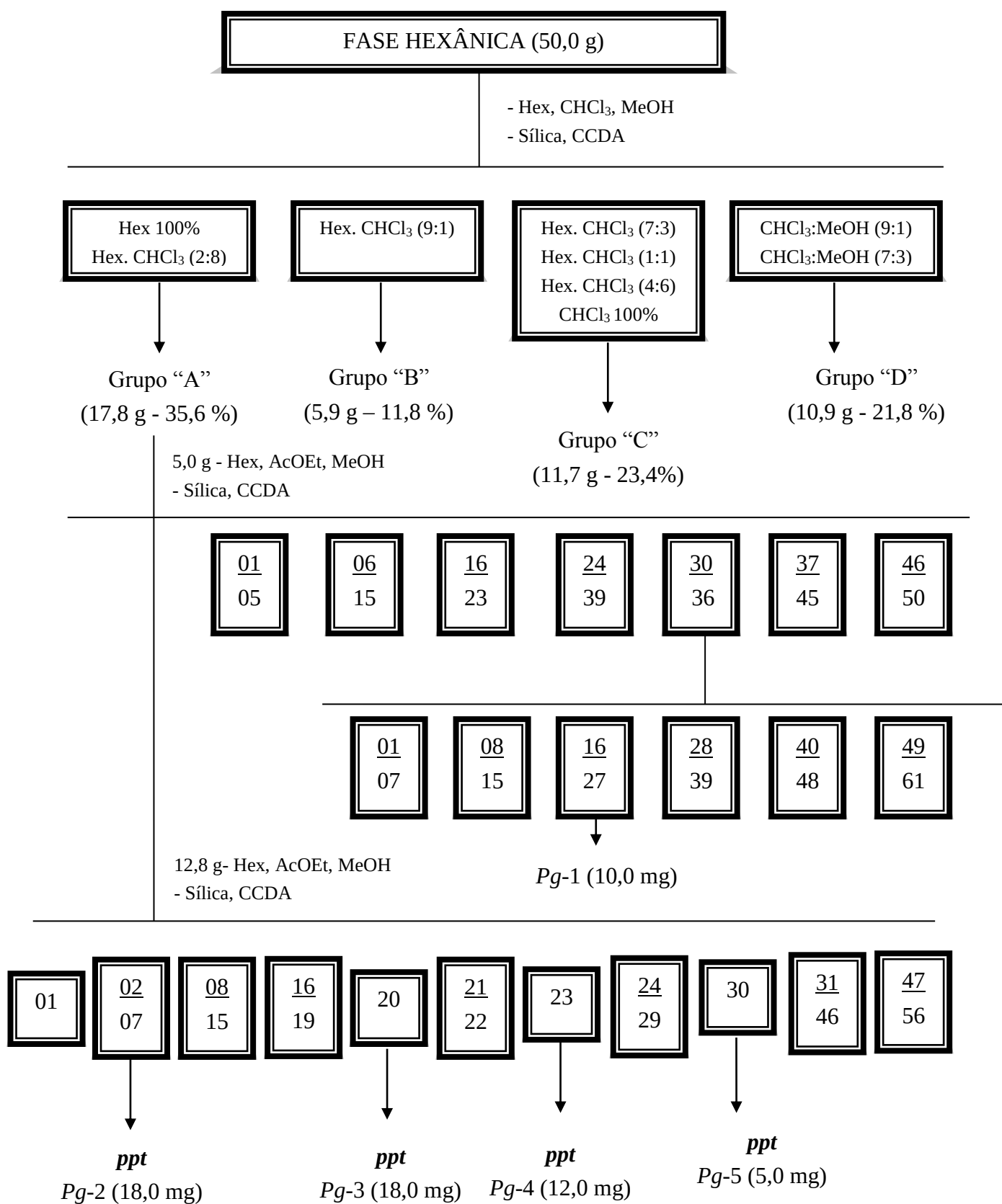
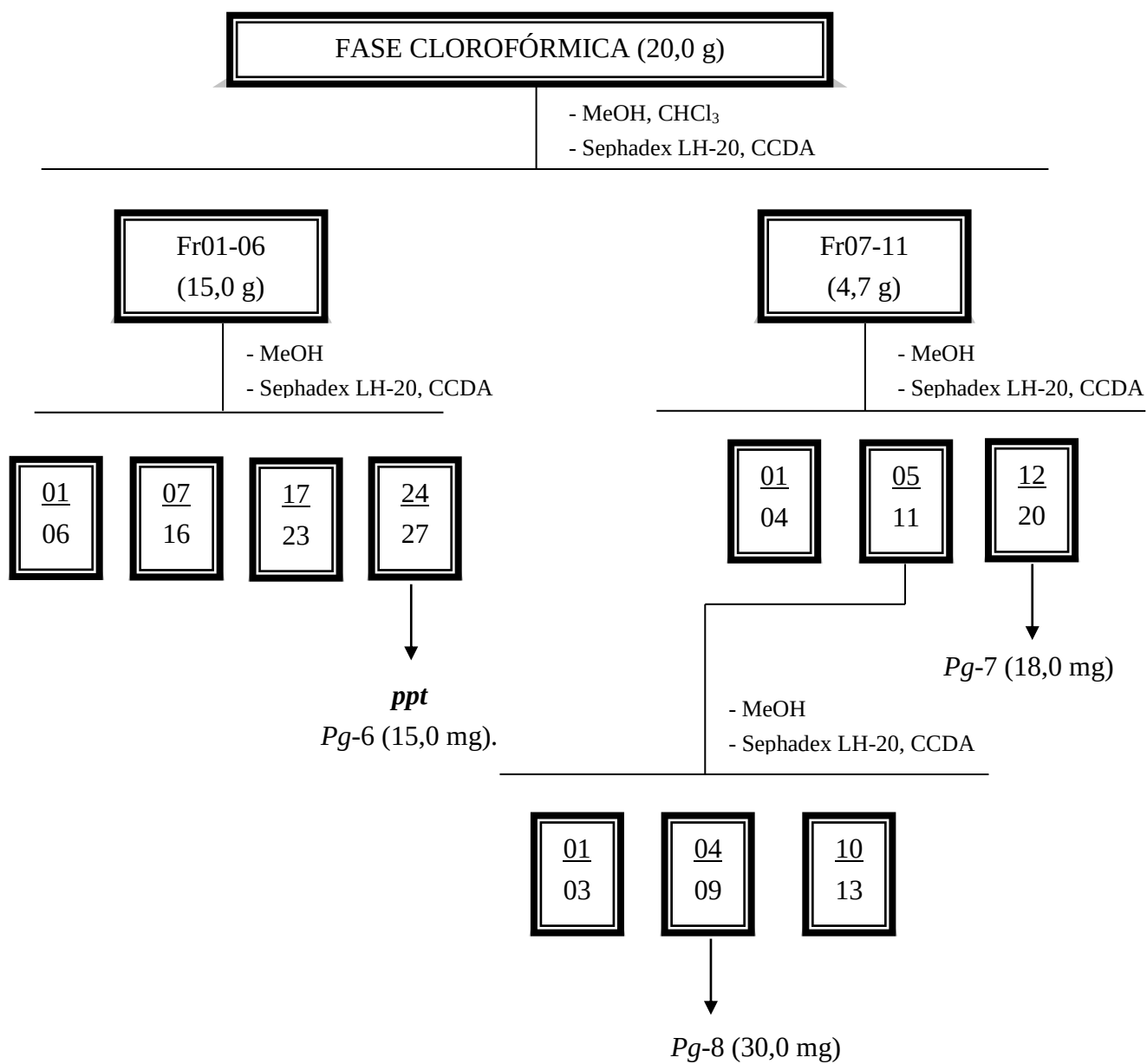


Tabela 2. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da fase hexânica de *P. glazioviana*.

Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
Eluentes	Frações	Eluentes	Frações	Eluentes	Frações	Eluentes	Frações
Hex.	01-04	Hex. CHCl ₃ (8:2)	19-21	Hex. CHCl ₃ (7:3)	22-25	CHCl ₃ :MeOH (9:1)	39-41
Hex:CHCl ₃ (9:1)	05-18			Hex. CHCl ₃ (1:1)	26-30	CHCl ₃ :MeOH (7:3)	42-44
				Hex. CHCl ₃ (4:6)	31-34		
				CHCl ₃ 100%	35-38		

Esquema 3. Fracionamento cromatográfico da fase clorofórmica do EEB de *P. glazioviana*.



Esquema 4. Fracionamento cromatográfico da fase *n*-butanólica do EEB de *P. glazioviana*.

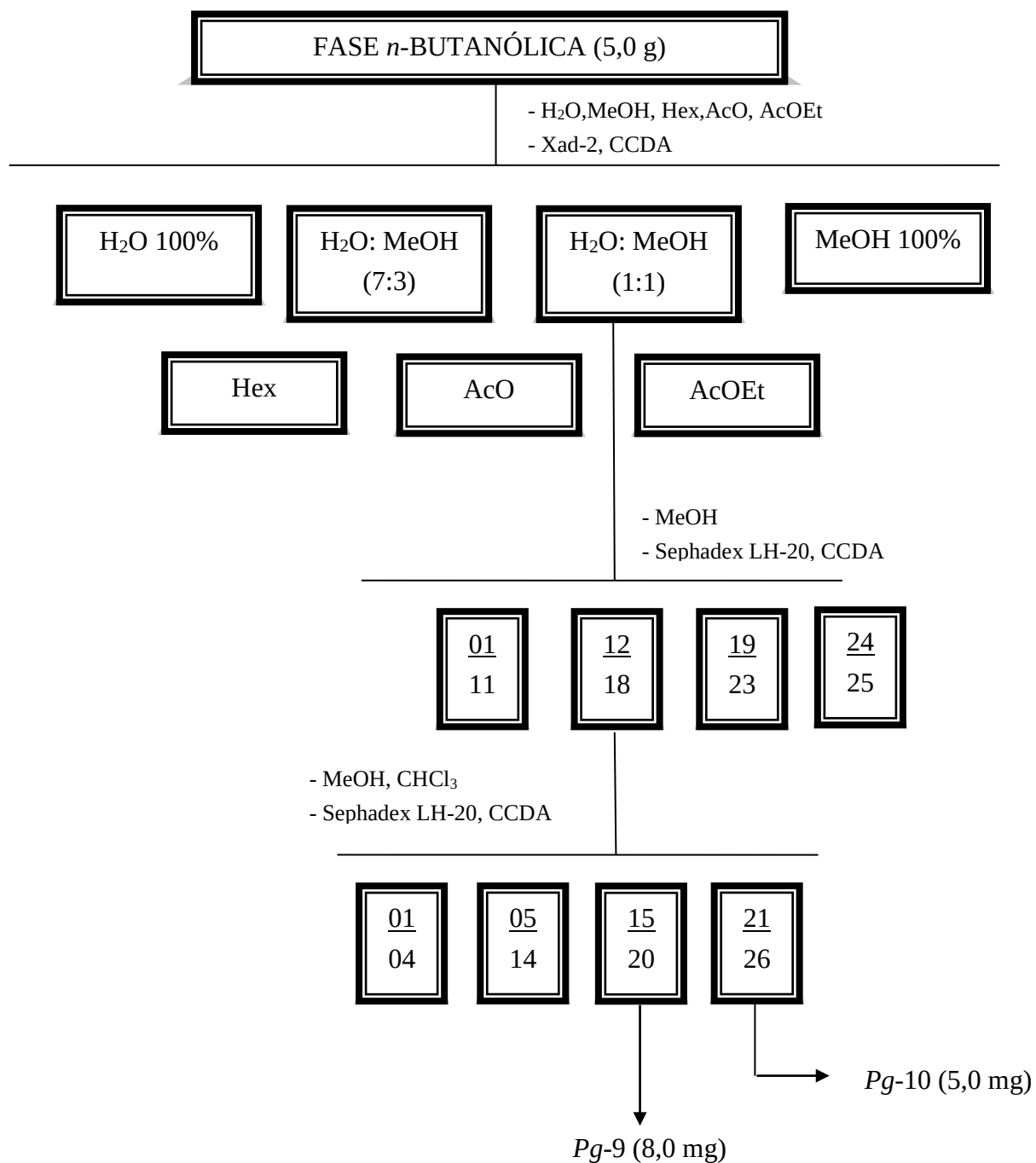


Tabela 3. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da fase *n*-butanólica de *P. glazioviana*.

Eluentes	Frações obtidas
H ₂ O (100%)	01
H ₂ O:MeOH (7:3)	02-04
H ₂ O:MeOH (1:1)	05-10
MeOH (100%)	11-16
Hex (100%)	17-20
AcO (100%)	21-23
AcOEt (100%)	24-25

4.2.4 Fracionamento cromatográfico da espécie *S. rhombifolia*

4.2.4.1 Obtenção do extrato etanólico bruto das partes aéreas de *S. rhombifolia*

As partes aéreas (12,0 Kg) de *S. rhombifolia* foram coletadas, desidratadas em estufa de ar circulante, resultando em 5,5 Kg de pó que foram macerado com etanol a 95% (EtOH), durante 72 horas e concentrado em rotaevaporador, de onde obteve-se 370,0 g do seu EEB (Esq. 5, pág. 66).

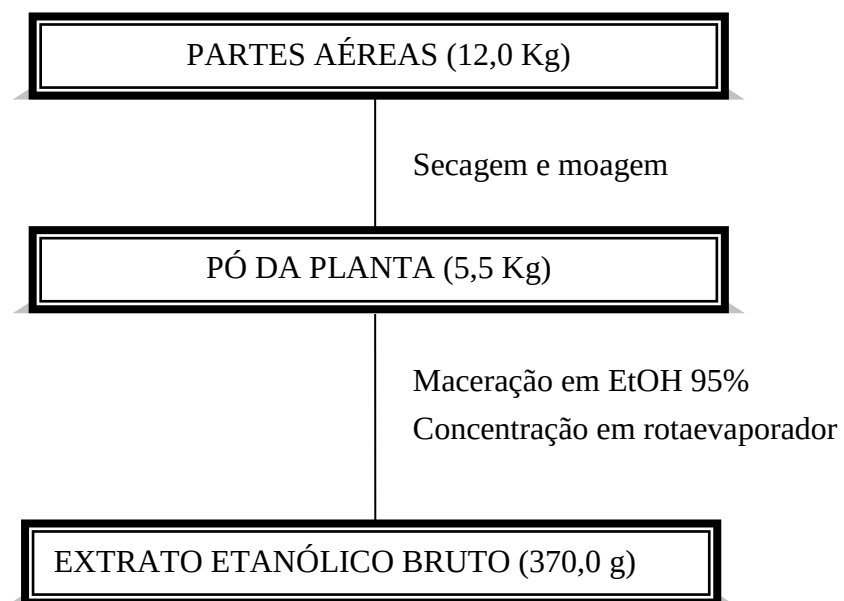
4.2.4.2 Obtenção da fração de alcaloides totais do extrato etanólico bruto das partes aéreas de *S. rhombifolia*

Para obter a fração de alcaloides totais, o EEB de *S. rhombifolia* (170,0g) foi submetido a uma rota laboratorial ácido-base para extração de alcaloides utilizando metodologia descrita por Souza e Silva (2006) (Esq. 6, pág. 67).

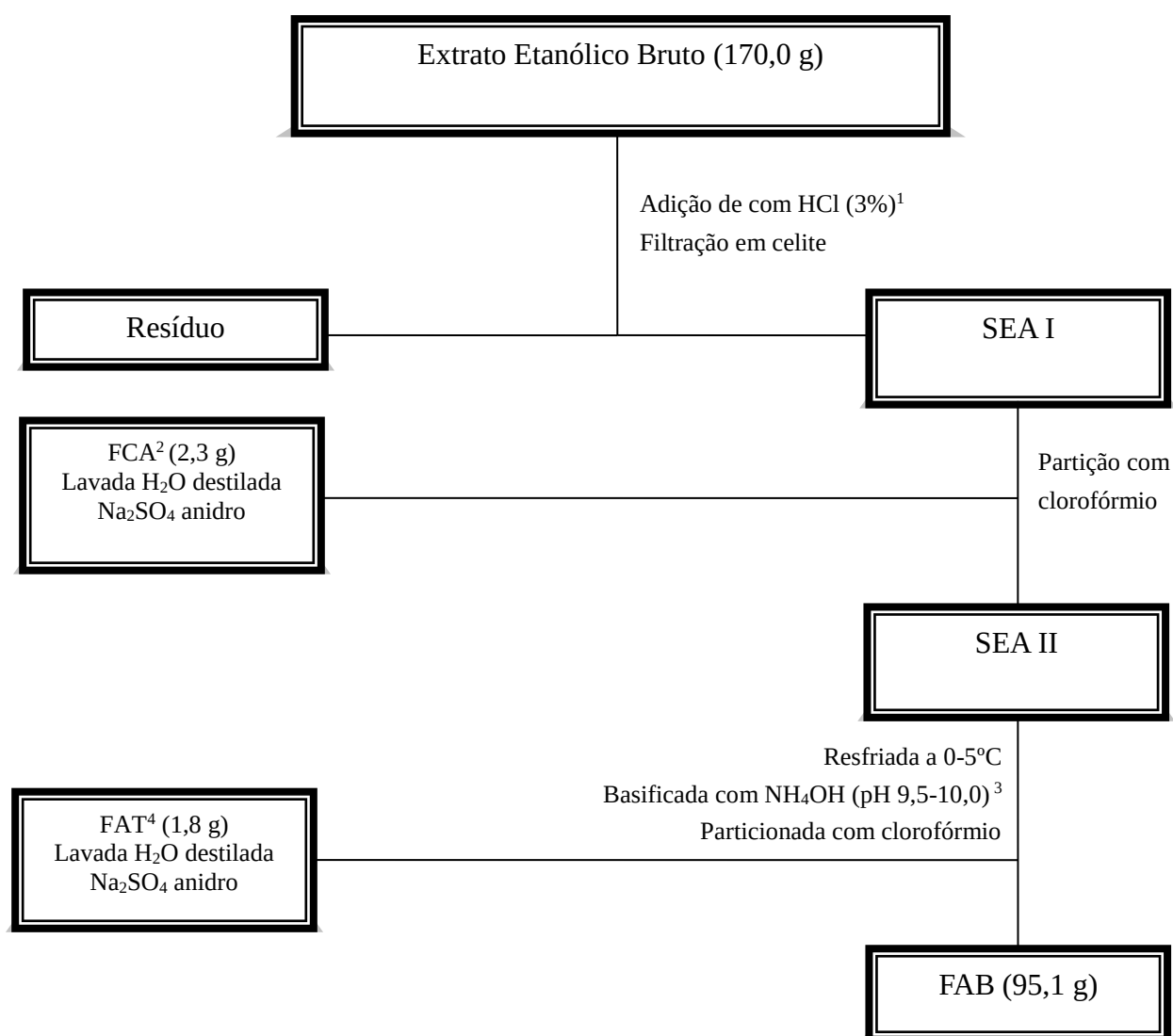
Uma parte do extrato etanólico bruto (170,0 g) foi acidificada com uma solução de HCl a 3%, homogeneizado em agitador mecânico por 30 min e, em seguida, filtrado sob pressão reduzida, em um funil de Buckner de placa porosa acoplado a um kitassato, utilizando celite como adjuvante de filtração.

Desse processo foi obtido o resíduo e a solução etanólica ácido I (SEA I). Foi feita uma cromatografia líquido-líquido da SEA I com CHCl_3 , obtendo-se a fração clorofórmica ácida (FCA – 2,3 g) e a solução etanólica ácido II (SEA II). A FCA foi lavada com H_2O destilada, seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada em rota evaporador a 40°C. O SEA II foi alcalinizado a uma temperatura de 0-5°C, com uma solução de hidróxido de amônio (NH_4OH) até pH entre 9,5 e 10, seguida da extração com CHCl_3 até a solução extrativa não mais reagir com os reagentes de Dragendorff e Bouchardat, obtendo a fração clorofórmica básica ou fração dos alcaloides totais (FAT-1,8 g) e a fração aquosa básica (FAB) ou fração dos alcaloides quaternários. A FAT foi lavada com H_2O destilada, desidratada com sulfato de sódio (Na_2SO_4) anidro e concentrada em rota evaporador a 40°C (Esq. 6, pág. 67).

Esquema 5. Obtenção do extrato etanólico bruto de *S. rhombifolia* L.



Esquema 6. Rota laboratorial para extração de alcaloides das partes aéreas de *S. rhombifolia* (SOUZA; SILVA, 2006).



¹ Utiliza-se um ácido para formar os sais de alcaloides que não serão extraídos por clorofórmio;

² Fração clorofórmica ácida;

³ Hidróxido de amônio é utilizado para quebrar o sal de alcaloides, possibilitando assim a extração dos alcaloides livres por clorofórmio;

⁴ Fração dos alcaloides totais.

4.2.5 Cromatografia líquida de ultra performance acoplada a espectrometria de massa de alta resolução (UPLC-PDA-qTOF-MS/MS)

As substâncias isoladas de *P. glazioviana* e a FAT de *S. rhombifolia* foram submetidas às análises referentes às massas dos compostos, utilizando-se o UPLC-qTOF-MS/MS.

A separação cromatográfica dos compostos foi realizada no ACQUITY UPLC com um auto injetor condicionado a 4 °C utilizando o Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1 mm x 50 mm, 1,7 pm) (Waters, Milford, MA, EUA). A fase móvel continha ácido fórmico a 0,1% em água (solvente A) e acetonitrila (solvente B) no modo gradiente (Tab. 4, pág. 68), fluxo constante de 0,4 mL/min e volume injeção foi de 5-10 µL.

A análise de MS foi realizada num espectrômetro de massa quadrupolo-Tof Xevo G2 QTOF (Waters MS Technologies, Manchester, Reino Unido), acoplado a uma fonte de ionização por *eletrospray* (ESI). O espectrômetro de massa foi operado em modo negativo ou positivo.

O Detector de Arranjo de Fotodiodos (DAD) detectou as absorbâncias nos comprimentos de onda 210 a 500 nm. Além disso, a detecção foi implementada em modo centroide MS^E, o que permitiu que os dados de precursor e íon produto fossem adquiridos em uma única injeção, foi adotado um intervalo de varredura de 50 a 1200 *m/z* para aquisição de dados.

As condições da fonte foram as seguintes: voltagem capilar de 3kV; temperatura capilar de 120 °C; temperatura de dessolvatção de 450 °C; taxa de fluxo de gás de 50 L/h; vazão de gás de dessolvatção de 800 L/h (N₂) e tensão de 40 V. A leucina-encefalina (200 pg/mL) foi usada como composto padrão ou de referência para calibrar o espectrômetro de massa durante as análises. Todas as aquisições de dados e análises foram controladas usando o software Waters MassLynx v 4.1. As substâncias puras de *P. glazioviana* foram analisadas no modo negativo e a FAT de *S. rhombifolia* analisada no modo positivo.

Tabela 4. Programa de eluição usado na análise por LC-MS.

Tempo (min)	Fluxo (mL/min)	A%	B%
0,0	0,40	95,0	5,0
5,0	0,40	90,0	10,0
9,0	0,40	5,0	95,0

4.2.6 Preparação dos derivados de criptolepinona por semissíntese

As reações para obtenção dos derivados foram feitas em parceria com o Prof^o. Dr^o. Kristerson de Luna Freire (UFPB-Campus I). Em análise prévia da FAT, por UPLC-qTOF-MS/MS, revelou a presença de duas substâncias majoritárias na amostra: criptolepina e criptolepinona, anteriormente foram isoladas e caracterizadas estruturalmente de *S. rhombifolia* por Chaves e colaboradores (2013 e 2017). Para tanto, utilizou-se a amostra da FAT como precursora para obtenção dos derivados através da semissíntese por alquilação, conforme a figura 11 e tabela 5.

Figura 11. Esquema geral de reação para obtenção de Dc-1 e 2.

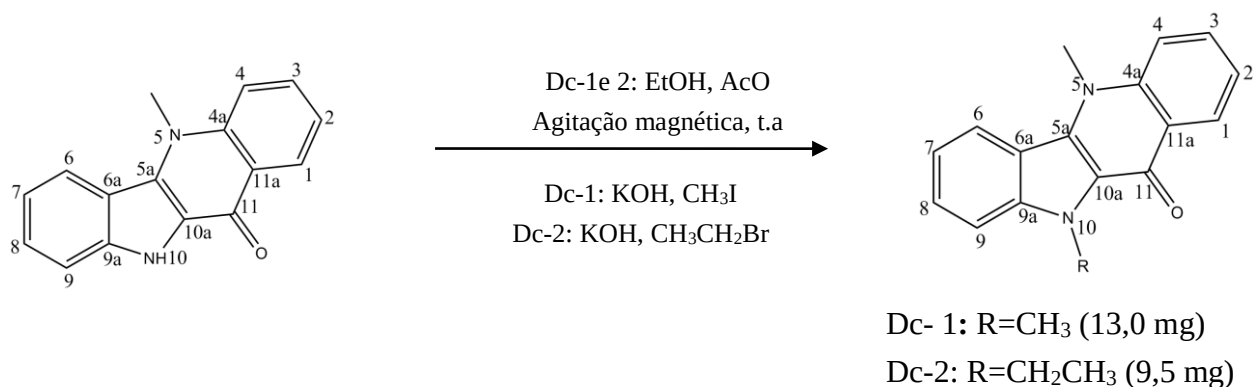


Tabela 5. Dados experimentais das reações de formação de Dc-1 e 2.

Derivados	Quantidade da FAT	Quantidade de KOH	Volume de CH ₃ I	Volume de CH ₂ CH ₃ Br	Volume utilizado de etanol e acetato de etila
Criptolepinona					
1	30,0 mg	18,0 mg	1,0 mL	-	10 mL
2	30,0 mg	18,0 mg	-	1,0 mL	10 mL

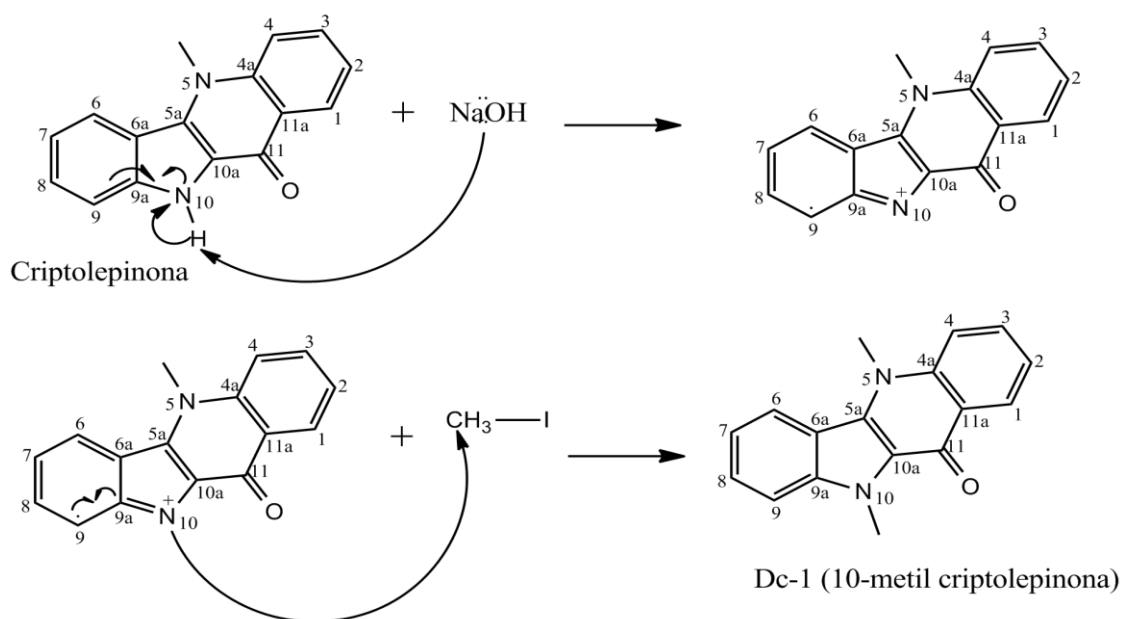
4.2.6.1 Obtenção do derivado metilado (Dc-1)

Para a reação foram utilizados 30,0 mg da FAT, 18,0 mg de hidróxido de potássio (KOH) triturado e solubilizados em etanol (Fig. 11, pág. 69). A reação foi mantida a temperatura ambiente, sob agitação mecânica até completa dissolução dos reagentes, e logo após foi adicionado 1,0 mL de iodometano (CH₃I). A reação nas

mesmas condições foi monitorada através de CCDA, e a revelação em lâmpada de UV, durante 3h (Tab. 5, pág. 69). Após a formação total do produto (Fig. 12, pág. 70), o etanol foi eliminado num rotaevaporador, o resíduo da reação foi solubilizado em ACOEt e submetido à partição com água (CASTRO, 2017).

Em seguida, à fase orgânica, foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador. O material obtido foi purificado através de uma cromatografia em coluna utilizando como fase fixa a alumina e como fase móvel, os solventes Hex, AcOEt e MeOH, em proporções ou sozinhos, em ordem crescente de polaridade. A substância (13,4 mg) foi submetida à análises de RMN de ¹H e ¹³C para elucidação estrutural.

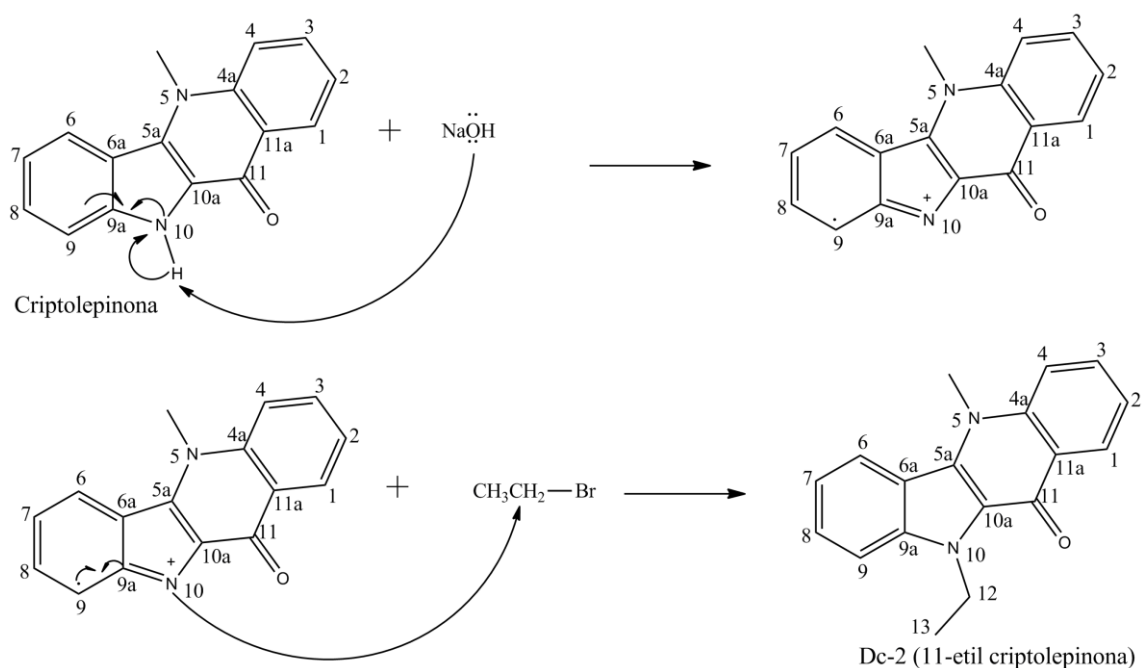
Figura 12. Mecanismo de reação para obtenção de Dc-1.



4.2.6.2 Obtenção do derivado etilado (Dc-2)

A reação ocorreu adicionando 30,0 mg da FAT, juntamente com 18,0 mg de KOH e etanol (Fig. 11, pág. 69). A reação foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente e misturados até dissolução dos reagentes. Logo após foi adicionado 1,0 mL de bromoetano ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$), monitorada durante 3 h, semelhante a reação anterior (Tab. 5, pág. 69; Fig. 13, pág. 71). Ao final da reação, o etanol foi concentrado em rotaevaporador, o resíduo solubilizado com ACOEt, e utilizados os métodos para a extração, isolamento e identificação estrutural semelhante para obtenção de Dc-1, ao final, obteve-se 9,3 mg da substância pura, codificada como Dc-2.

Figura 13. Mecanismo de reação para obtenção de Dc-2.



4.2.7 Avaliação da atividade antimicrobiana dos compostos de *P. glazioviana* e dos derivados da FAT de *S. rhombifolia*

4.2.7.1 Local de trabalho

Os ensaios laboratoriais referentes a esses estudos foram realizados no Laboratório de Pesquisa: Atividade Antibacteriana e Antifúngica do PPgPNSB (Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos)/Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF)/(CCS)/(UFPB), sob a coordenação da Prof^a. Dr^a. Edeltrudes Lima de Oliveira

4.2.7.2 Preparação dos meios de cultura

Os meios de cultura utilizados para manutenção, respectivamente, das cepas de bactérias e fungos foram Brain Heart Infusion (BHI), Ágar Sabouraud Dextrose (ASD) adquiridos da Difco Laboratories Ltd, USA, France. Para os ensaios de atividade biológica, foi usado meio nutriente líquido Brain Heart Infusion (BHI) para as bactérias e RPMI 1640 com L-glutamina e sem bicarbonato para os fungos (Difco Laboratories Ltd USA, France e INLAB, São Paulo, Brasil). Todos os meios foram preparados conforme as recomendações dos fabricantes.

4.2.7.3 Micro-organismos

As cepas foram mantidas em BHI/bactérias e em ASD/fungos à temperatura de 4°C. Foram utilizados para os ensaios, repiques de 24-48 h em BHI/ASD, respectivamente, para bactérias e leveduras, incubadas a 35±2°C e repiques de 7-14 dias em ASD para fungos filamentosos, incubados a 28 ± 2°C.

4.2.7.4. Inóculo

Para preparação do inóculo, as colônias obtidas de culturas das cepas de bactérias em meio BHI e fungos em meio ASD foram suspensas em solução fisiológica a 0,9% estéril e ajustadas de acordo com o tubo 0,5 da escala padrão de Mc Farland para obtenção 10⁶ UFC/mL para bactérias e fungos (CLSI, 2015; CLSIA, 2008;

HADACECK; GREEGER, 2000; CLEELAND; SQUIRES, 1991; ANTUNES *et al.*, 2006; FREIRE *et al.*, 2014).

4.2.7.5 Preparação dos compostos a serem testados

Os produtos foram pesados, em balança analítica, dentro de tubos do tipo Falcon, em seguida, misturados com uma solução de DMSO a 5% (250 µL) e tween 80 a 2% (100 µL), com volume final aferido com água destilada esterilizada q.s.p. para 5 mL. As soluções, quando necessário, foram homogeneizadas no vortéx, sonicados e levados a uma estufa a 35 °C ± 2°C (CLEELAND; SQUIRES, 1991; NASCIMENTO *et al.*, 2007; PEREIRA *et al.*, 2014).

4.2.7.6 Obtenção da concentração inibitória mínima (CIM)

Os ensaios de atividade antimicrobiana foram realizados conforme os protocolos de Cleeland e Squires (1991), Eloff (1998) e CLSI (2008). A determinação da CIM das substâncias sobre cepas bacterianas e fúngicas foi realizada através da técnica de microdiluição em caldo em placa para cultura de células (TPP/SWITZERLAND/EUROPA) contendo 96 poços com fundo em “U”.

Inicialmente, foram distribuídos 100 µL de caldo RPMI/BHI duplamente concentrado nos poços das placas de microdiluição. Em seguida, 100 µL da emulsão dos compostos preparados foram dispensados nas cavidades da primeira linha da placa, e por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas concentrações de 1024 µg/mL até 16 µg/mL. Ao final, adicionou-se 10 µL das suspensões das cepas bacterianas e fúngicas nas cavidades, onde cada coluna da placa relacionava-se, especificamente, a uma espécie.

Paralelamente, foram realizados os controles: micro-organismos (CBHI + bactérias e RPMI + leveduras/fungos filamentosos) e meio de cultura (RPMI/CBHI), para comprovação da viabilidade das cepas e esterilidade do meio, respectivamente. O controle negativo foi feito com gentamicina (64 µg/mL) para inibição das bactérias e anfotericina B (32 µg/mL) para inibição dos fungos. As placas preparadas foram assepticamente fechadas e submetidas à incubação numa temperatura de 35 ± 2°C por

24-48 h para os ensaios com bactérias e leveduras. Os fungos filamentosos foram incubados a temperatura de $28 \pm 2^\circ\text{C}$, por 7 dias.

No caso do ensaio biológico com as bactérias, após 24 h de incubação, foram adicionados 20 μL de solução do corante resazurina a 0,01 % (INLAB), reconhecido como um indicador colorimétrico de óxido-redução (MANN; MARKAN, 1998). O ensaio foi incubado a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ por 24 - 48 h. A mudança de coloração do corante (azul para vermelho), sendo considerada como indicador de crescimento microbiano, e se a cor permanece azul, significaria a ausência de crescimento microbiano. A CIM para cada produto foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano e/ou verificado pela permanência da coloração do corante indicador.

As atividades antimicrobianas dos produtos foram interpretadas e consideradas como ativa ou inativa, conforme os seguintes critérios: até 600 $\mu\text{g/mL}$ = forte atividade; 600-1500 $\mu\text{g/mL}$ = moderada atividade; > acima de 1500 $\mu\text{g/mL}$ =fraca atividade ou produto inativo (HOLETZ *et al.*, 2002; SARTORATTO *et al.*, 2004; HOUGHTON *et al.*, 2007).

4.2.7.7 Determinação da concentração bactericida mínima (CBM) e fungicida mínima (CFM) das substâncias isoladas de *P. glazioviana*

Após leitura da CIM, alíquotas de 10 μL do sobrenadante das cavidades, onde foi observada completa inibição do crescimento bacteriano e fúngico (CIM, CIMx2, CIMx4 e CIMx8), foram semeadas em placas de microdiluição/96 poços, contendo 100 μL do meio de cultura líquido adequado para cada grupo de micro-organismos.

As placas foram incubadas a 35°C por 24-48 h. A CFM e CBM foram consideradas como a menor concentração do produto que foi capaz de inibir o crescimento dos micro-organismos (aproximadamente 99 a 99,5% de atividade de morte) pela observação da ausência visual de crescimento no meio líquido. Os ensaios foram realizados em duplicata e o resultado expresso pela média aritmética das CBMs e CFMs obtidas nos dois ensaios (NCUBE; AFOLAYAN; OKOH, 2008).

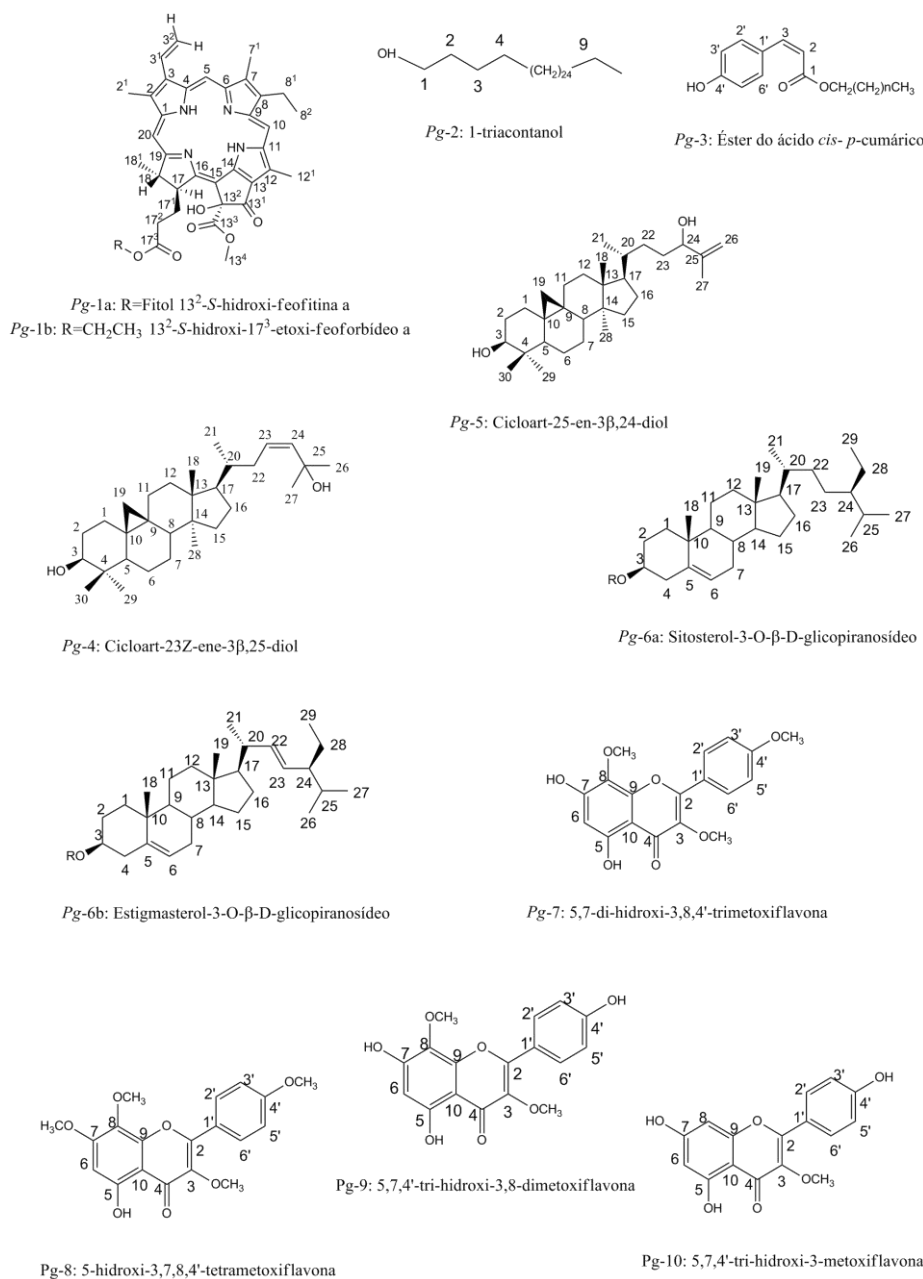
5. Resultados e discussão

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Identificação estrutural das substâncias isoladas das partes aéreas de *P. glazioviana*

Os resultados para triagem fitoquímica para a espécie *P. glazioviana*, foram positivos para as seguintes classes de metabólitos secundários: flavonoides, alcaloides, esteroides e triterpenos, taninos e cumarinas e negativos para saponinas e quinonas.

Figura 14- Estrutura química dos compostos isolados das partes aéreas de *P. glazioviana*.



5.1.1 Identificação estrutural de *Pg-1*

A substância codificada como *Pg-1* apresentou-se na forma de um pó verde amorfo. Quando analisado o seu espectro de RMN de ^1H (Fig. 17, pág. 82), levou-se a sugerir que se trata de uma substância derivada da clorofila, por apresentarem sinais característicos dessa classe de compostos, ao exibir sinais para o H-5 (δ_{H} 9,53, 1H), H-10 (δ_{H} 9,34, 1H) e H-20 (δ_{H} 8,62, 1H) (Fig. 19, pág. 83). Sinais para metilas foram observadas em $\text{CH}_3\text{-}7^1$ (δ_{H} 3,15, 3H), $\text{CH}_3\text{-}2^1$ (δ_{H} 3,39, 3H) e $\text{CH}_3\text{-}12^1$ (δ_{H} 3,62, 3H) (Fig. 18, pág. 82), corroborando com a proposta.

As clorofilas são pigmentos naturais presentes em todas as células fotossintéticas e em quase todos os tipos de plantas, algas e algumas bactérias, são responsáveis pela captação da luz solar, produção de oxigênio e açúcares no processo chamado de fotossíntese. Nos vegetais estão presentes nos cloroplastos das folhas e em outros tecidos. Constituem uma importante classe de moléculas, e têm sido apontados como excelentes fotossensibilizadores, antioxidantes e como agentes terapêuticos contra diversas doenças (MAESTRIN *et al.*, 2009).

As clorofilas originam-se a partir do ácido glutâmico e através de sucessivas reações enzimática, com posterior adição do grupo fitol ($\text{C}_{20}\text{H}_{39}$). O processo conhecido como feofitinação, envolve a perda do átomo de magnésio da clorofila, em meio ácido, dando origem às feofitinas, quando as clorofilas são do tipo **a** originam as feofitinas do tipo **a** (STREIT *et al.*, 2005). A substância *Pg-1* apresentou um sinal em δ_{H} 3,15 sugerindo que a posição 7^1 estaria substituída com uma metila, caracterizando o núcleo como sendo porfirínico do tipo **a** (BRITO-FILHO *et al.*, 2014; CHAVES *et al.*, 2013).

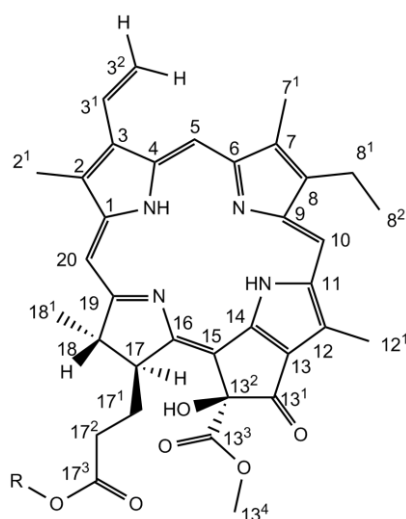
Foi observado ainda um envelope de absorções (Fig. 18, pág. 82) condizentes com sinais de hidrogênios metílicos e metilênicos, sugerindo que a molécula possui o grupo fítil éster (Fig. 16, pág. 79) presente nas feofitinas (BRITO-FILHO *et al.*, 2014). A ausência de um singleto em δ_{H} 6,25 (Fig. 19, pág. 83) sugere que a posição 13^2 estaria ocupada com uma hidroxila, dessa forma podendo ser a hidroxí feofitina **a**. Ainda nesse espectro foi possível destacar a presença de um sinal em δ_{H} 1,25 (H-17⁵) e outro em δ_{H} 4,14 (H-17⁴), sugerindo na amostra a presença de uma mistura com o etoxifeoforbídeo **a** (Fig. 18, pág. 82 e fig. 14, pág. 76).

No espectro de RMN de ^{13}C e suas expansões (Figs. 20-23, págs. 83-85), utilizando a técnica APT, foram visualizados sinais que confirmaram o núcleo porfirínico em δ_{C} 97,83 (C-5), 104,32 (C-10), e 94,07 (C-20), (Fig. 22, pág. 84). As metilas foram observadas pelos sinais em δ_{C} 11,33 (C-2¹), 11,33 (C-7¹), 12,30 (C-12¹), 22,84 (C-18¹) (Fig. 21, pág. 84), ratificando a presença da hidroxifeofitina a.

O sinal duplicado característico de carbono não hidrogenado em δ_{C} 192,26 (C-13¹) (Fig. 23, pág. 85) confirma que tanto para a hidroxifeofitina a como para o etoxifeoforbídeo a presença da carbonila de cetona em C-13¹. Outro sinal também duplicado em δ_{C} 89,11 (Fig. 22, pág. 84) confirma a presença para carbono oxigenado (C-13²), mostrando a presença da hidroxila nessa posição. Comparando-se os dados com os disponíveis na literatura, pode-se afirmar que *Pg-1* trata-se de uma mistura da 13²-S-hidroxi-feofitina a (*Pg-1a*-Tab. 6, pág. 80) e 13²-S-hidroxi-17³-etoxi-feoforbídeo a (*Pg-1b*-Tab. 7, pág. 81).

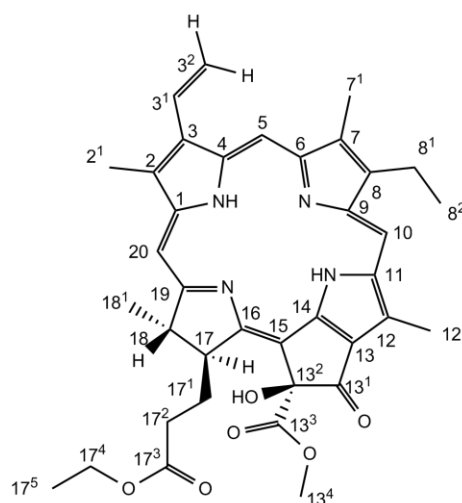
Ambos os compostos (Fig. 15, pág. 78) já foram isolados em outras espécies da família Malvaceae, e também em *P. malacophylla* (Link & Otto) Garcke (CHAVES, 2016). Essas substâncias foram isoladas pela primeira vez na espécie *P. glazioviana*.

Figura 15. Estrutura química das substâncias *Pg-1a* e *Pg-1b*.



Pg-1a=Mo-1a

R=Fitol 13²-S-hidroxi-feofitina a



Pg-1b=Mo-1b

R= CH₂CH₃ 13²-S-hidroxi-17³-etoxi-feoforbídeo a

Figura 16. Estrutura química do grupo fitil.

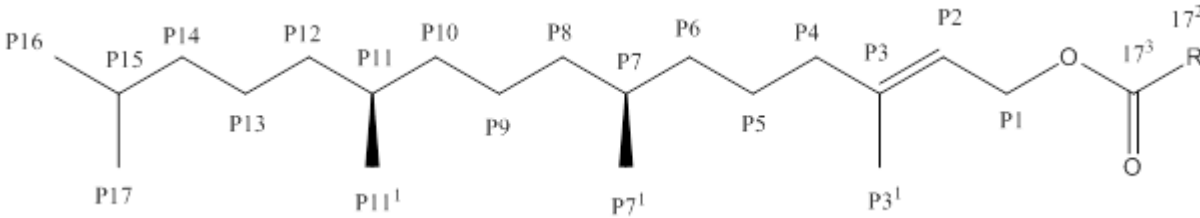


Tabela 6. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de *Pg-1a* (δ , CDCl_3 , 200 e 50 MHz) com modelo (*Mo-1a*) da literatura (TELES *et al.*, 2014).

	<i>Pg-1a</i> ¹	<i>Pg-1a</i> ²	<i>Mo-1a</i> ¹	<i>Mo-1a</i> ²
C	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1	-	142,38	-	142,69
2	-	132,00	-	130,25
2 ¹	3,39 (s)	11,30	3,40 (s)	11,95
3	-	137,86	-	137,95
3 ¹	7,94 (dd, $J=17,74$ e 11,5)	129,90	7,99 (dd, $J=17,5$ e 11,0)	128,99
3 ²	6,29 (<i>trans</i>) (d , $J=17,9$) e 6,17 (<i>cis</i>) (d , $J=11,7$)	123,30	6,30 (<i>trans</i>) (d , $J=18,0$) e 6,18 (<i>cis</i>) (d , $J=11,0$)	123,35
4	-	136,37	-	136,40
5	9,53 (s)	97,97	9,61 (s)	98,02
6	-	154,74	-	155,95
7	-	136,64	-	136,62
7 ¹	3,15 (s)	11,33	3,23 (s)	11,28
8	-	145,15	-	144,92
8 ¹	3,65 (<i>m</i>)	19,51	3,63 (<i>m</i>)	19,77
8 ²	1,69 (<i>t</i>)	17,50	1,68 (<i>t</i>)	17,28
9	-	150,70	-	150,02
10	9,34 (s)	104,32	9,47 (s)	104,37
11	-	140,71	-	139,69
12	-	127,06	-	128,06
12 ¹	3,62 (s)	12,30	3,59 (s)	12,16
13	-	126,39	-	127,89
13 ¹	-	192,26	-	191,90
13 ²	-	89,11	-	89,01
13 ³	-	173,84	-	173,25
13 ⁴	3,72 (<i>d</i>)	51,93	3,71 (s)	52,09
14	-	150,11	-	149,22
15	-	108,11	-	108,41
16	-	162,94	-	162,06
17	4,14 (<i>m</i>)	51,93	4,18 (<i>m</i>)	50,51
17 ¹	2,00 e 2,80 (<i>m</i>)	29,48	2,03 e 2,79 (<i>m</i>)	29,66
17 ²	2,30 (<i>m</i>)	32,03	2,32 (<i>m</i>)	31,89
17 ³	-	173,45	-	173,55
18	-	50,41	-	50,01
18 ¹	1,68 (<i>m</i>)	22,84	1,68 (<i>m</i>)	22,77
19	-	172,82	-	172,95
20	8,62 (s)	94,07	8,64 (s)	94,37

Tabela 7. Dados comparativos de RMN de ^1H e ^{13}C de *Pg-1b* (δ , CDCl_3 , 200 e 50 MHz) com modelo (*Mo-1b*) da literatura (SILVA *et al.*, 2009b).

	<i>Pg-1b</i> ¹	<i>Pg-1b</i> ²	<i>Mo-1b</i> ¹	<i>Mo-1b</i> ²
C	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1	-	142,23	-	142,38
2	-	132,00	-	130,00
2 ¹	-	12,30	-	12,30
3	-	137,86	-	136,50
3 ¹	7,94 (d, $J=17,74$ e 11,5)	129,90	8,0 (dd, $J=17,7$ e 11,4)	129,20
3 ²	6,29 (<i>trans</i>) (d, $J=17,9$) e 6,17 (<i>cis</i>) (d, $J=11,7$)	123,30	6,30 (<i>trans</i>) (d, $J=17,7$) e 6,19 (dd, $J=11,4$ Hz)	123,10
4	-	136,64	-	136,60
5	9,53 (s)	97,83	9,46 (s)	98,10
6	-	154,74	-	155,00
7	-	136,64	-	136,66
7 ¹	3,15 (s)	11,33	3,24 (s)	11,44
8	-	145,15	-	145,30
8 ¹	3,71 (<i>m</i>)	19,51	3,72 (<i>q</i>)	19,70
8 ²	1,69 (<i>t</i>)	17,50	1,71 (<i>t</i>)	17,60
9	-	150,11	-	150,10
10	9,36 (s)	104,32	9,61 (s)	104,40
11	-	140,71	-	138,00
12	-	127,06	-	129,80
12 ¹	3,62 (<i>d</i>)	12,30	3,63 (s)	12,60
13	-	126,39	-	127,20
13 ¹	-	192,18	-	192,20
13 ²	-	89,28	-	89,20
13 ³	-	172,7	-	172,70
13 ⁴	3,72 (<i>d</i>)	51,93	3,71 (s)	53,60
14	-	150,70	-	150,11
15	-	107,99	-	104,40
16	-	162,94	-	162,80
17	4,14 (<i>m</i>)	51,93	4,18 (<i>m</i>)	52,00
17 ¹	2,8 e 2,8 (<i>m</i>)	29,48	2,94 e 2,53 (<i>m</i>)	31,80
17 ²	2,30 (<i>m</i>)	31,3	2,29 (<i>m</i>)	31,30
17 ³		173,84	-	173,80
17 ⁴	4,14 (<i>m</i>)	61,52	4,11 (<i>q</i> , $J=7,2$)	60,70
17 ⁵	1,25 (s)	14,26	1,16 (<i>t</i> , $J=7,2$)	14,30
18	4,54 (<i>m</i>)	50,41	4,52 (<i>m</i>)	50,50
18 ¹	1,68 (<i>d</i> , $J=15$)	22,74	1,62 (<i>d</i> , $J=7,2$)	22,90
19	-	173,2	-	173,00
20	8,63 (s)	94,07	8,66 (s)	94,0

Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de *Pg*-1a e *Pg*-1b.

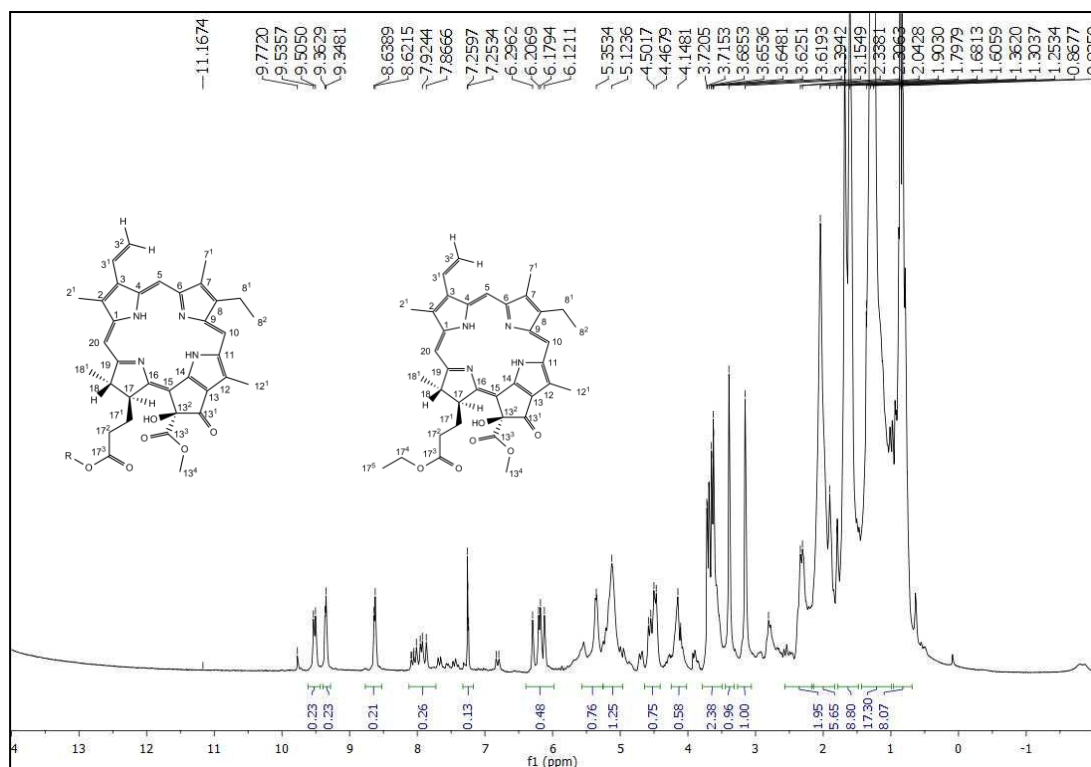


Figura 18. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de *Pg*-1a e *Pg*-1b, na região entre δ_{H} 0,2 e 4,8.

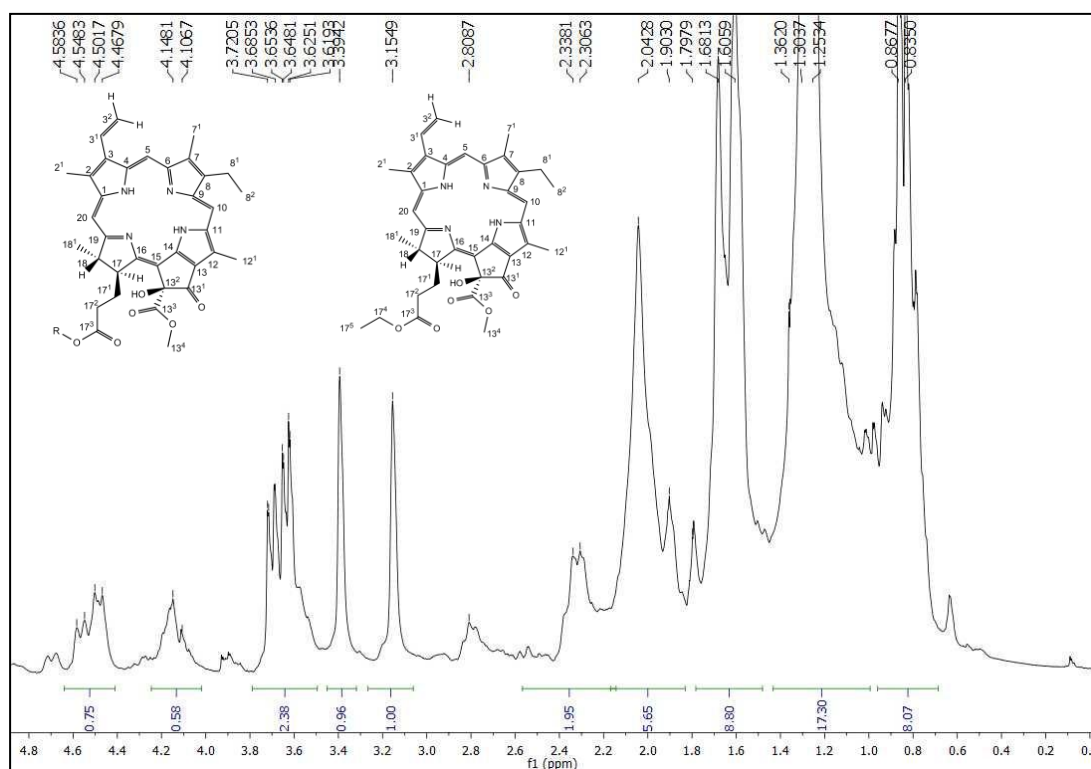


Figura 19. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de *Pg*-1a e *Pg*-1b, na região entre δ_{H} 4,0 e 10,2.

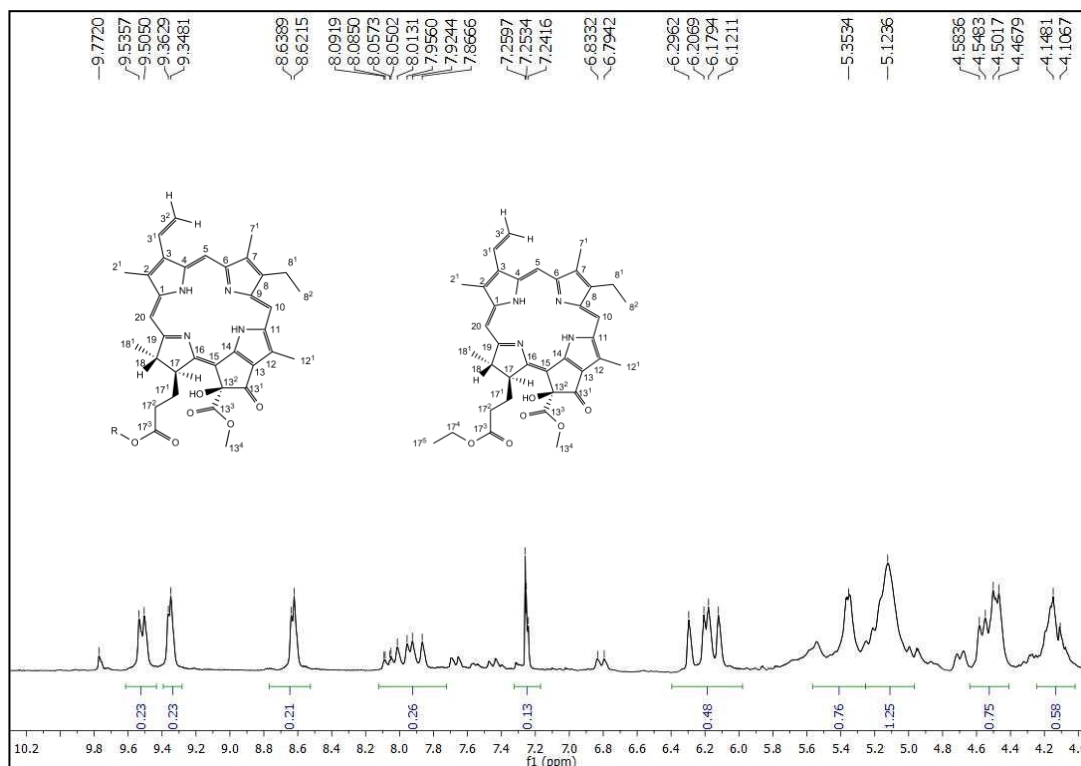


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 25 MHz) de *Pg*-1a e *Pg*-1b.

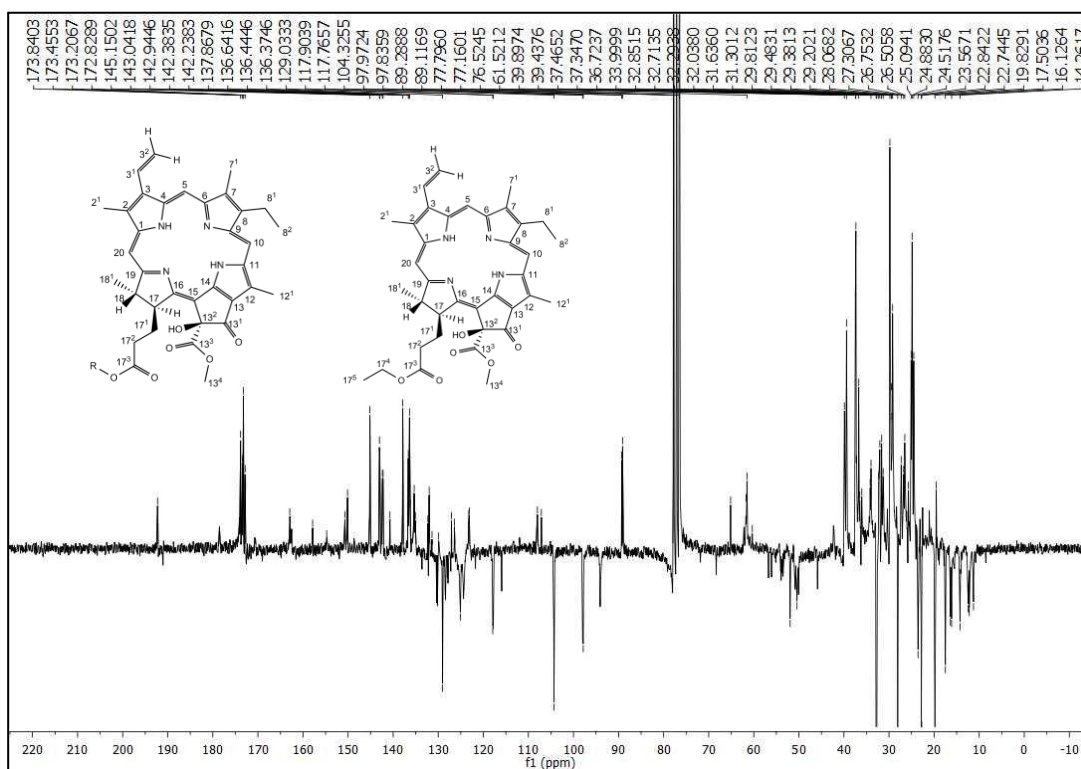


Figura 21. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 25 MHz) de *Pg-1a* e *Pg-1b*, na região entre δ_{C} 6,0 e 62,0.

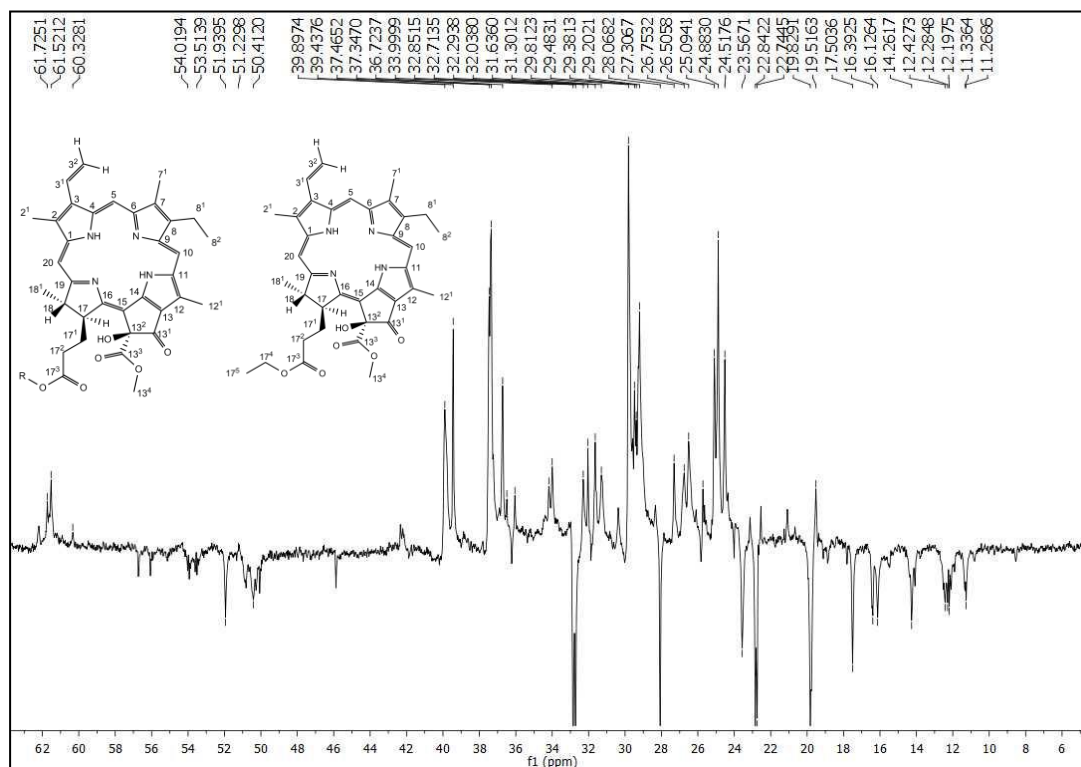


Figura 22. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 25 MHz) de *Pg-1a* e *Pg-1b*, na região entre δ_{C} 60,0 e 145,0.

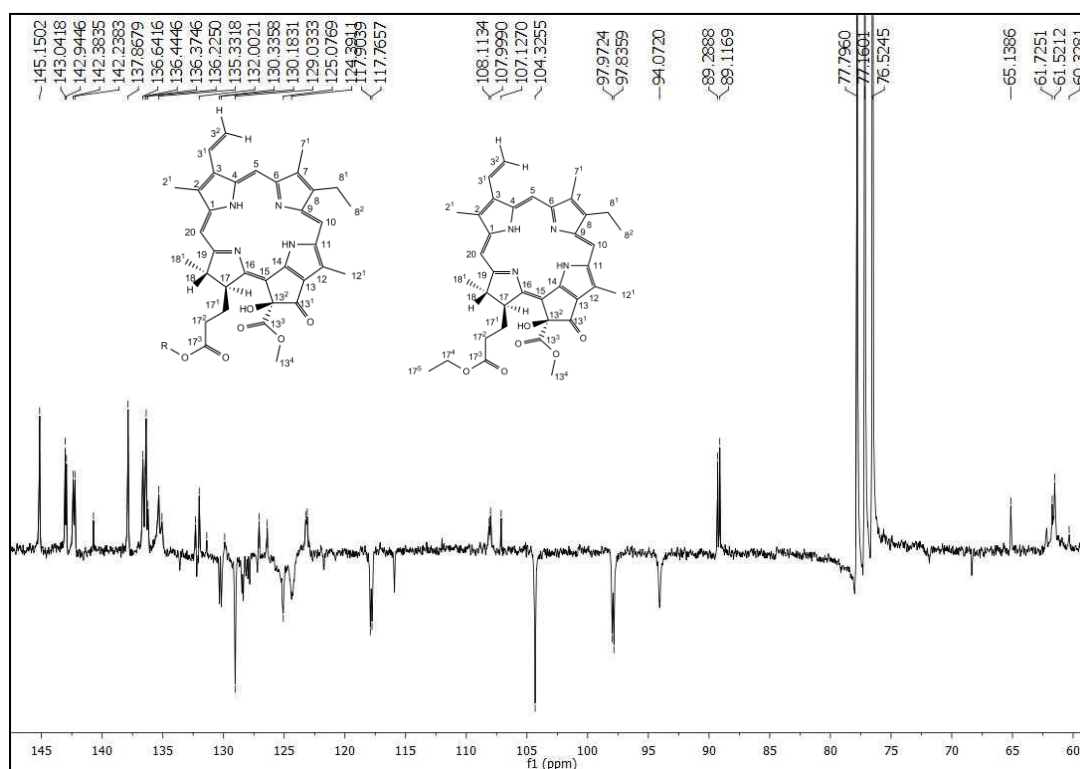
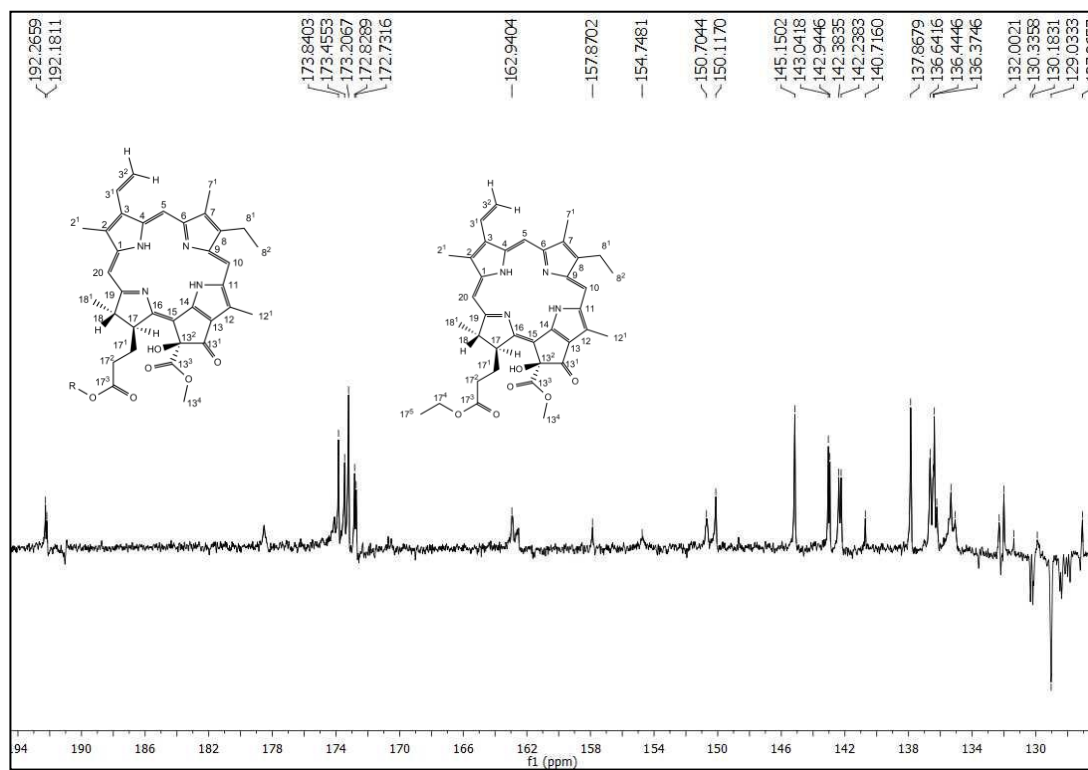


Figura 23. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 25 MHz) de *Pg*-1a e *Pg*-1b, na região entre δ_{C} 130,0 e 190,0.



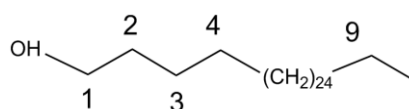
5.1.2 Identificação estrutural de *Pg-2*

A substância codificada como *Pg-2* foi isolada na forma de um sólido incolor em forma de pó. O espectro de infravermelho (IV) (Fig. 25, pág. 87) mostrou bandas características de estiramento de hidroxila livre em 3437 cm^{-1} , e em 1091 cm^{-1} de estiramento de C-O, relacionados à presença de álcool na molécula, além de bandas em 2916 e 2846 cm^{-1} , atribuído a estiramento de C-H (PAVIA *et al.*, 2009).

O espectro de RMN de ^1H (Fig. 26, pág. 88) apresentou sinais típicos de hidrogênios ligados a carbono do tipo C- sp^3 , sugerindo que a molécula poderia tratar-se de um ácido graxo. Foi identificado um tripleto típico de hidrogênios oximetilênico em $\delta_{\text{H}} 3,64$ (t, $J=6,6\text{ Hz}$), acoplando com hidrogênio de CH_2 vizinhos (Fig. 27, pág. 88). Foi possível também observar um tripleto protegido em $\delta_{\text{H}} 0,87$ (t, $J=6,6\text{ Hz}$), aliando-se esses dados, e a presença de um singlete em $\delta_{\text{H}} 1,25$ característico de uma sequência de unidades metilênicas com integral para 28 hidrogênios (Fig. 27, pág. 88), sugere-se que a molécula trata-se do 1-triacontanol (SANTOS, 2007; BRITO-FILHO *et al.*, 2017).

Ao analisar o espectro de RMN de ^{13}C -APT (Figuras 28 e 29, págs. 89) foi possível observar 10 sinais, sendo um para metila em $\delta_{\text{C}} 14,27$ e um para carbono oximetilênico em $\delta_{\text{C}} 63,26$ (Fig. 29, pág. 89). Esse espectro corrobora com a sugestão anterior de uma sequência de unidades metilênicas em série com destaque para o sinal em $\delta_{\text{C}} 29,85$ que pela sua intensidade mostra vários sinais de carbonos equivalentes (PAVIA *et al.*, 2009; SANTOS, 2007). A partir de comparações de dados com a literatura (Tab. 8, pág. 87), foi possível determinar a substância *Pg-2* como sendo o 1-triacontanol (Fig. 24, pág. 86), isolado pela primeira vez no gênero *Pavonia* (SANTOS, 2007).

Figura 24. Estrutura química da substância *Pg-2*.



Pg-2=Mo-2=1-triacontanol

Tabela 8. Dados comparativos de RMN de ^1H e ^{13}C de *Pg-2* (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz) com modelo (*Mo-2*) da literatura (SANTOS, 2007).

	<i>Pg-2</i> ¹	<i>Pg-2</i> ²	<i>Mo-2</i> ¹	<i>Mo-2</i> ²
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1	3,64 (t, 2H, $J=6,6$ Hz)	63,26	3,64 (t, 2H)	63,30
-	-	32,96	-	33,00
-	-	25,89	-	25,80
-	-	29,51	-	29,50
-	-	29,59	-	29,60
-	1,25 (sl, 28H)	29,76	1,26 (sl)	29,70
-	-	32,08	-	32,00
CH₃	0,87 (t, 3H, $J=6,5$ Hz)	14,27	0,88 (t, 3H)	14,00

Figura 25. Espectro de IV (KBr , cm^{-1}) de *Pg-2*.

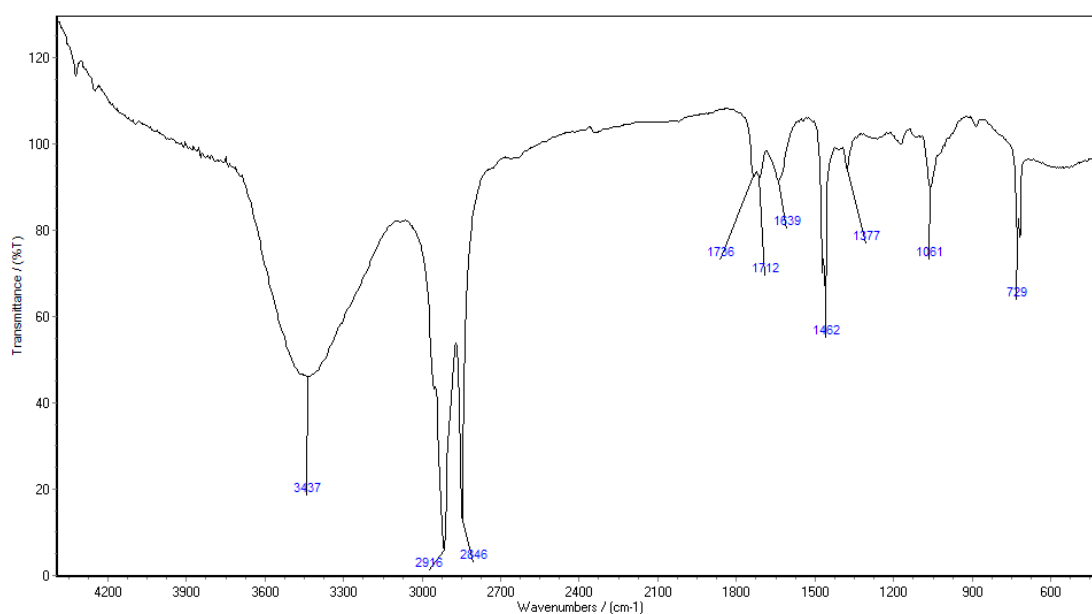


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 100 MHz) de *Pg-2*.

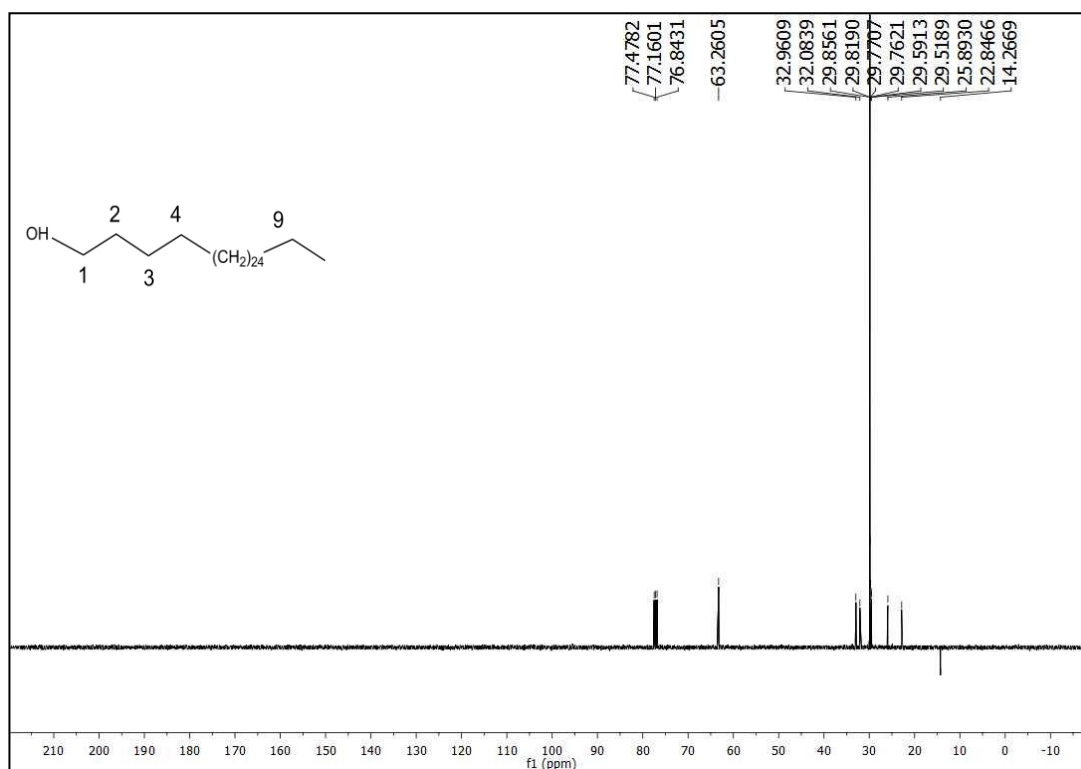
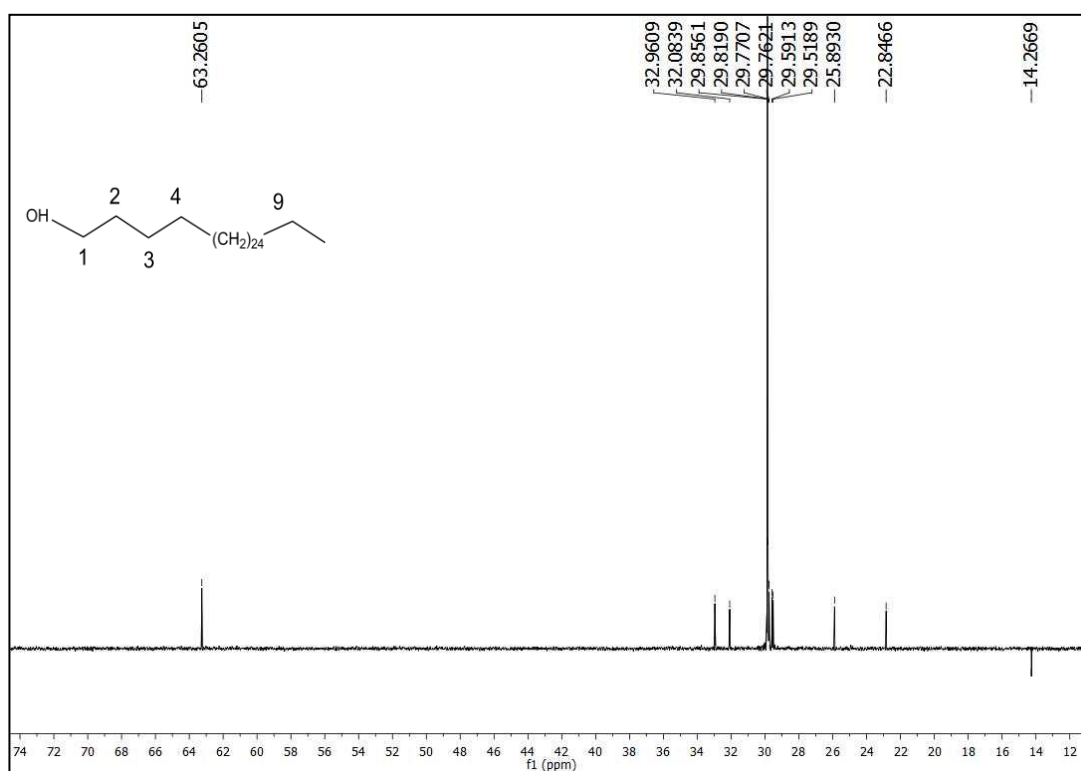


Figura 29. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 100 MHz) de *Pg-2*, na região entre δ_{C} 12,0 e 74,0.



5.1.3 Identificação estrutural de *Pg-3*

A substância codificada como *Pg-3* foi isolada de um precipitado branco em forma de pó. A partir da análise do espectro de RMN de ^1H e suas expansões (Fig. 31 a 34, pág. 92 a 93) foi possível observar sinais na região entre δ_{H} 6,78 e 7,64 (Fig. 32, pág. 92), onde tipicamente encontram-se os hidrogênios aromáticos (PAVIA *et al.*, 2010), sugerindo que essa substância possui esse núcleo.

Na expansão deste mesmo espectro (Fig. 31, pág. 84), verificaram-se dois dubletos: um em δ_{H} 7,63 (2H, $J = 8,0$) acoplado *orto* com outro em δ_{H} 6,79 (2H, $J = 8,0$), condizente com a presença de um anel do tipo *para* substituído (Fig. 32, pág. 92), além de dois outros dubletos: um em δ_{H} 6,83 acoplado com outro dubleto em δ_{H} 5,83, ambos com constante de acoplamento de 12,7 Hz (Fig. 33, pág. 93), indicativo de hidrogênios olefínicos em sistema do tipo *cis* (PAVIA *et al.*, 2010).

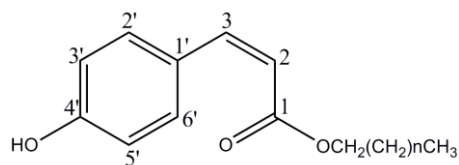
Ainda foi possível observar sinais característicos de hidrogênios ligados a carbono do tipo C-sp^3 entre δ_{H} 1,25-1,58, propondo a presença de uma cadeia alifática na molécula. Também foi possível pontuar dois tripletos: um em δ_{H} 0,87 típico de metila ligado a CH_2 e outro em δ_{H} 4,12 (Fig. 34, pág. 93), sugerindo tratar-se de um derivado do ácido *cis-p*-cumárico (JUMA *et al.* 2001).

No espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 35, pág. 94), verificou-se a presença de dois sinais para carbonos não hidrogenados em δ_{C} 166,64, e em δ_{C} 156,74 revelando a presença de uma carbonila de éster e de um carbono sp^2 oxigenado na molécula, respectivamente (PAVIA *et al.*, 2009).

A presença do anel *para* substituído foi apoiada pela presença de sinais intensos em δ_{C} 132,46 (C-2'/6') e 115,09 (C-3'/5'). O sistema *cis* também foi aqui confirmado por absorções em δ_{C} 143,32 (C- α) e 117,5 (C- β) (Fig. 35, pág. 94). Uma absorção típica de metila em δ_{C} 14,3 estava presente (Fig. 36, pág. 94), além de um sinal em δ_{C} 64,8 relacionado a carbono do tipo sp^2 vizinho a oxigênio, ratificando a existência de um grupo éster (Fig. 35, pág. 94).

Os dados bidimensionais de HSQC confirmam a proposta pelo aparecimento de mapas de contorno entre os hidrogênios e carbonos dos seguintes pares: H-3'/5' (δ_{H} 6,87)/C-3'/5' (δ_{C} 114,96); H-2'/6' (δ_{H} 7,63)/C-2'/6' (δ_{C} 132,33), e os hidrogênios olefínicos ligados aos seus respectivos carbonos (Fig. 37, pág. 95). Esses dados (Tab. 9, pág. 91) configuram que a molécula trata-se do éster do ácido *cis-p*-cumárico (Fig. 30, pág. 91), isolada pela primeira vez na família Malvaceae (JUMA *et al.*, 2001).

Figura 30. Estrutura química de *Pg-3*.



Pg-3= Éster do ácido *cis-p*-cumárico

$n=20$ = *Z*-docosil-*p*-cumarato (*Mo-3*)

Tabela 9. Dados comparativos de RMN de ^1H e ^{13}C de *Pg-3* (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz) com modelo (*Mo-3*) da literatura (JUMA *et al.*, 2001; TELES *et al.*, 2014).

	<i>Pg-3</i> ¹	<i>Pg-3</i> ²	<i>Mo-3</i> ¹	<i>Mo-3</i> ²
C	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1	-	166,84	-	167,10
2	6,83(1H, d, $J=12,7$ Hz)	143,32	6,82 (1H, d, $J=12,8$ Hz)	143,60
3	5,83(1H, d, $J=12,7$ Hz)	117,51	5,86 (1H, d, $J=12,8$ Hz)	117,40
1'	-	127,56	-	127,70
2'/6'	7,63(2H, d, $J=8,4$ Hz)	132,46	7,64 (2H, d, $J=8,6$ Hz)	132,00
4'	-	156,74	-	156,00
3'/5'	6,80 (2H, d, $J=8,4$ Hz)	115,09	6,87 (2H, d, $J=8,6$ Hz)	115,20
OCH ₂	4,15 (2H, t, $J=$)	64,66	4,15 (2H, t)	64,80
CH ₃	0,87 (3H, t, $J=6,5$ Hz)	14,27	0,87 (3H, t)	14,25

Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de *Pg-3*.

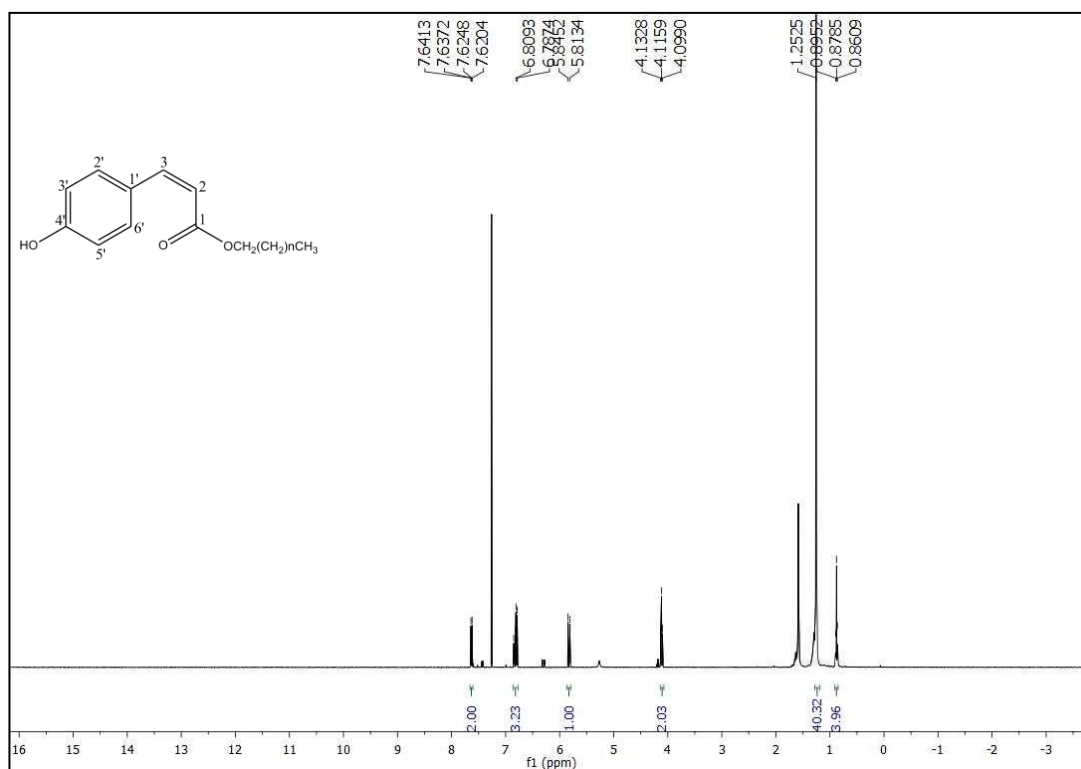


Figura 32. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de *Pg-3*, na região entre δ_{H} 6,5 e 7,8.

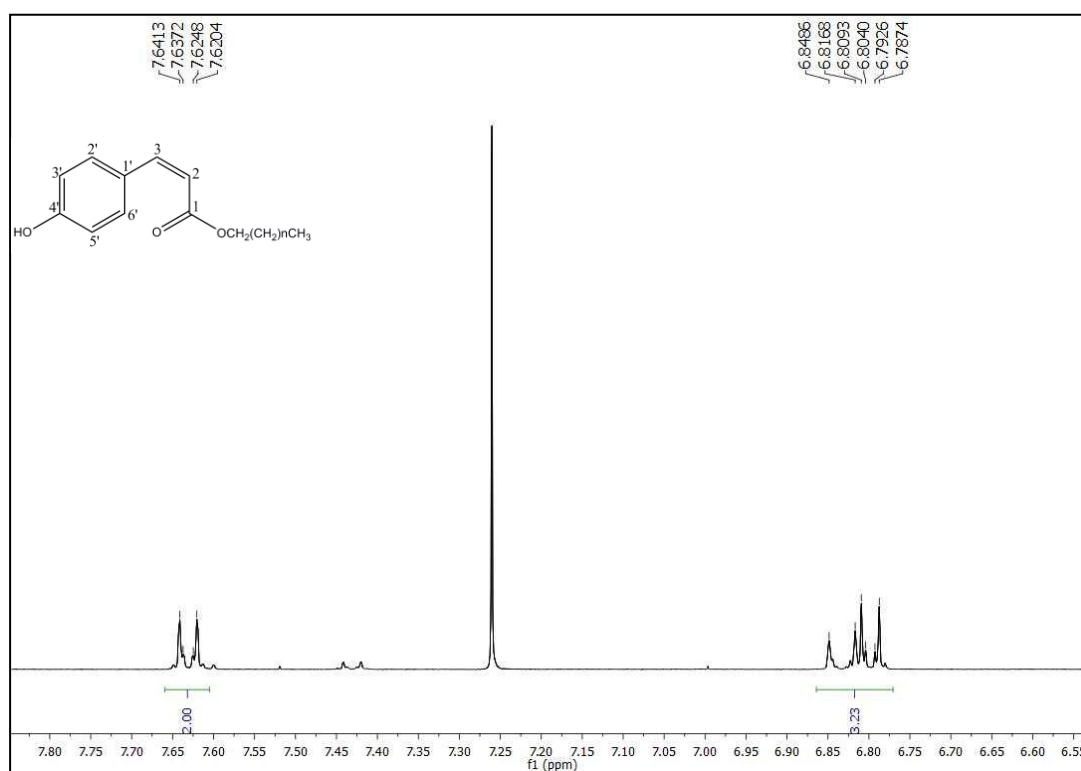


Figura 33. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de *Pg-3*, na região entre δ_{H} 5,7 e 7,0.

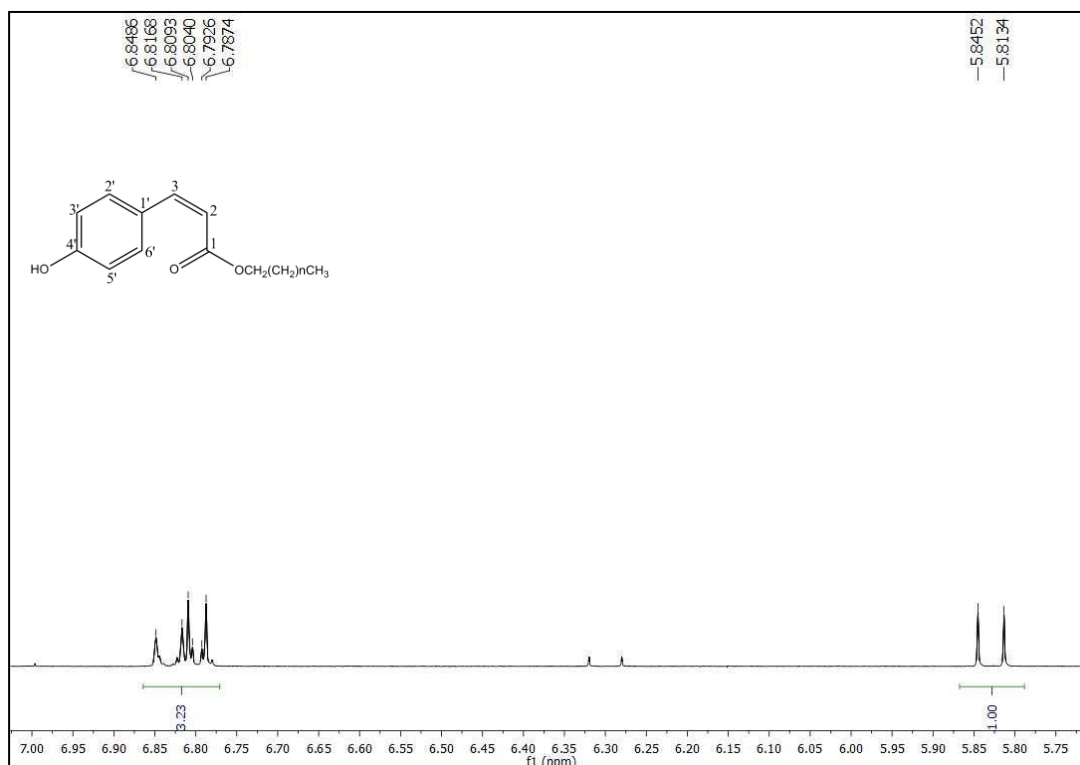


Figura 34. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de *Pg-3*, na região entre δ_{H} 0,4 e 4,4.

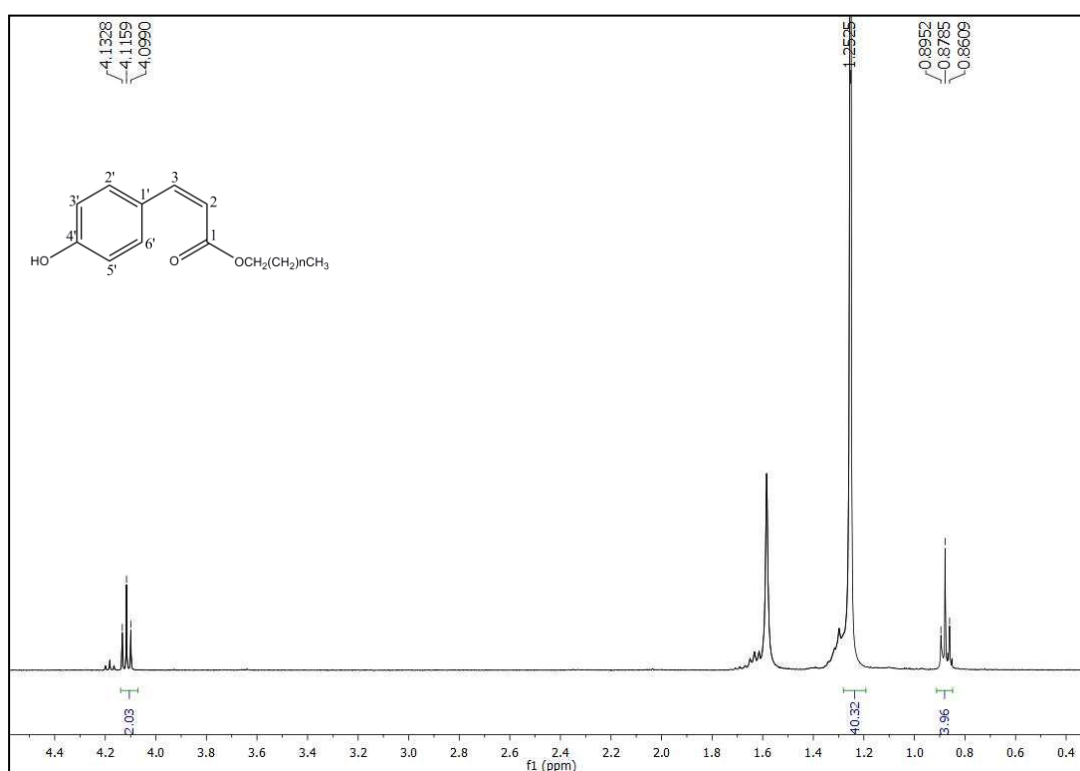


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT CDCl_3 , 100 MHz) de *Pg-3*.

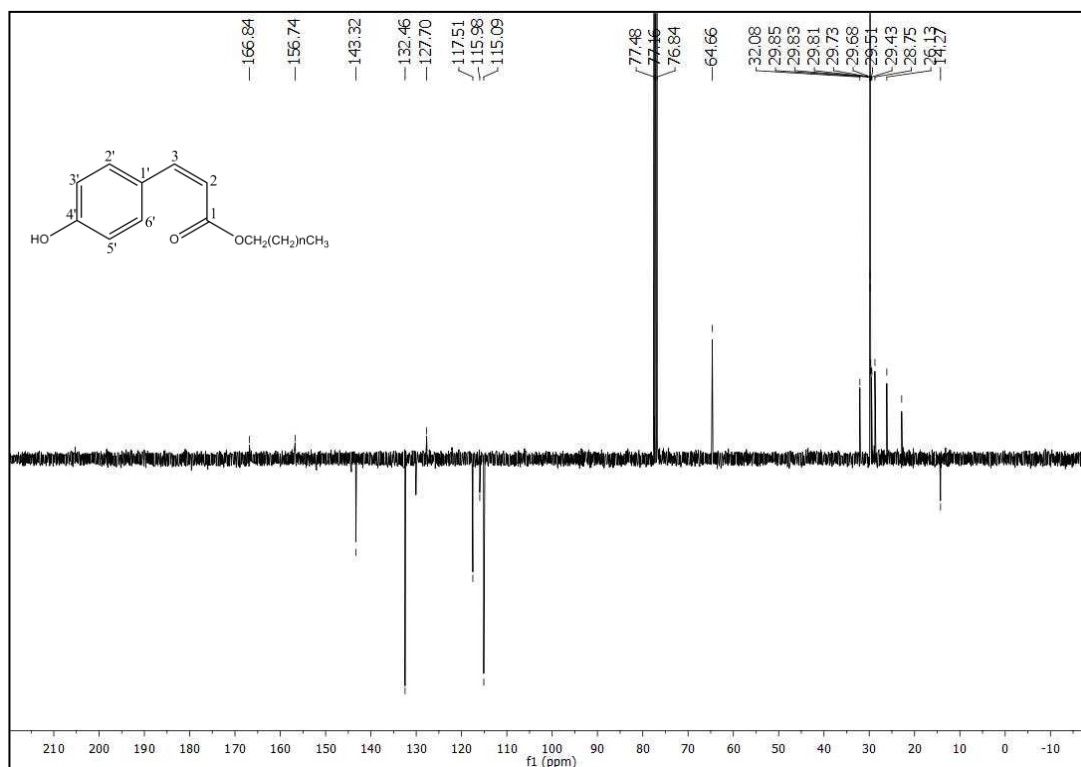


Figura 36. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 100 MHz) de *Pg-3*, na região entre δ_{C} 14,0 e 32,0.

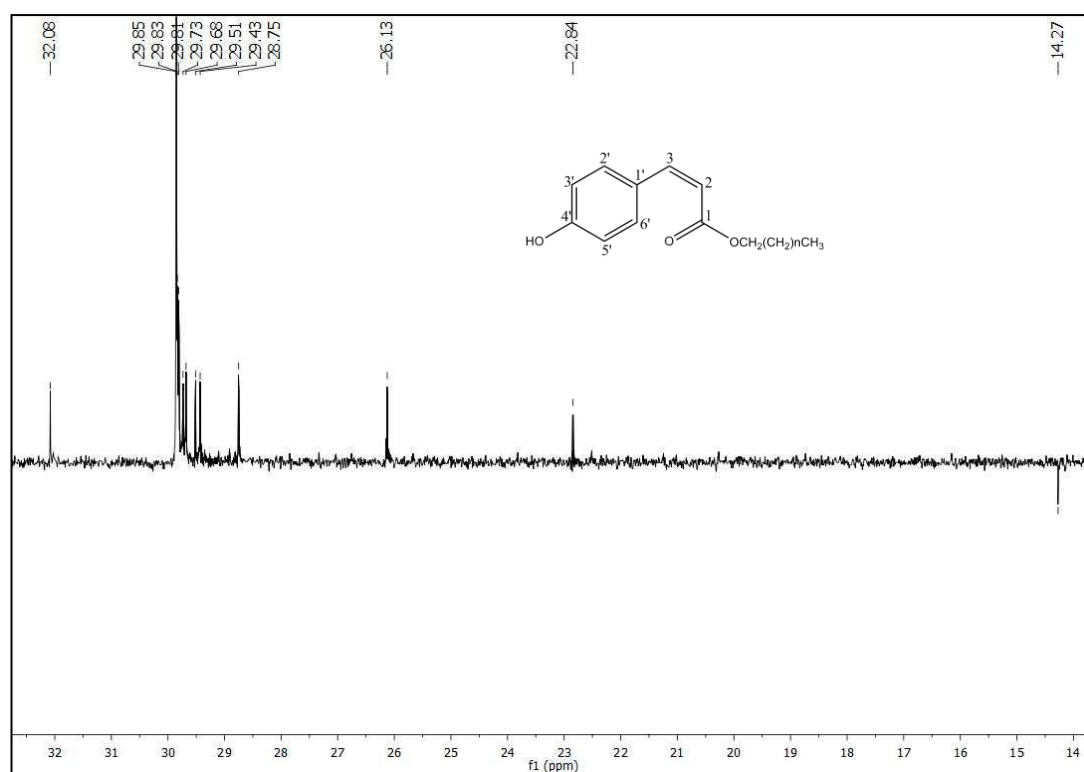
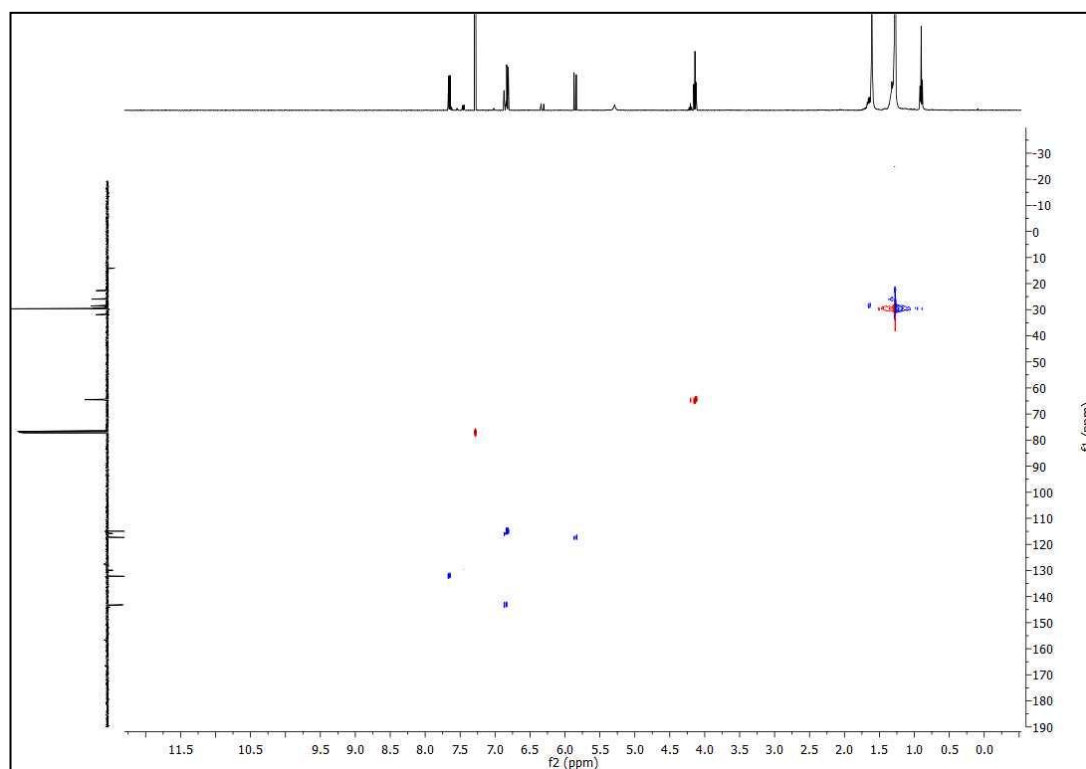


Figura 37. Espectro de HSQC de *Pg-3* (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz).



5.1.4 Identificação estrutural de *Pg-4*

O composto *Pg-4* apresentou-se na forma de cristais brancos em forma de agulha com ponto de fusão de 140-142 °C. O espectro de IV mostrou bandas condizentes de estiramento O-H de hidroxila livre em 3336 cm⁻¹, região onde se encontra estiramento de carbono do tipo sp³ metínicos, metilênicos e metílicos entre 2967 cm⁻¹ e de 2865 cm⁻¹. Foi possível observar ainda a presença de absorção em 1470 cm⁻¹, característico de deformação de grupos metilênicos, sugerindo a presença de ligação dupla, e outra absorção em 1377 cm⁻¹, que é relacionado a dobramento de CH metílico, sugestivo da presença de metilas na molécula. A absorção em 1050 cm⁻¹ (Fig. 39, pág. 101) mostra o efeito de estiramento da ligação C-O, sustentando a hipótese da presença do grupo OH na molécula (PAVIA *et al.*, 2009; SILVERSTEIN *et al.*, 2000).

Analizando o espectro de RMN de ¹H, foi possível observar um envelope de absorções entre δ_H 0,3 e 2,19 para hidrogênios metílicos, metilênicos e metínicos do esqueleto de triterpenos ou esteroides (Fig. 40, pág. 101).

O espectro também registrou a presença de sinais correspondentes a sete grupos metílicos, sugerindo um núcleo triterpênico para essa substância (Fig. 42, pág. 102), além de destacar um dubleto em δ_H 0,85 (3H, d, $J = 6,4$ Hz, H-21), relativo a hidrogênio de metila ligada a carbono metínico, e absorções para os hidrogênios das posições H-27 em δ_H 1,31 (s, 3H) e H-28 em δ_H 0,80 (s, 3H) (Fig. 42, pág. 102). Dois prótons olefinicos vicinais com sinais sobrepostos entre si em δ_H 5,62 (1H, m, H-23) e δ_H 5,62 (1H, brs, H-24), com baixas constantes de acoplamento (Fig. 41, pág. 102) indicam geometria do tipo *cis* (PAVIA *et al.*, 2009), típico de insaturação entre os carbonos 23 e 24, sugerindo que a molécula possui núcleo tetracíclico e uma cadeia lateral alifática.

Analizando mais atentamente o espectro, observaram-se dois dubletos protegidos (Fig. 42, pág. 102), um em δ_H 0,55 e outro em 0,33 (1H, d, $J = 4,2$ Hz, H-19), o que caracterizam o anel de triterpenos do tipo cicloartano (PEI *et al.*, 2007) já relatado em espécie da família Malvaceae (SILVA *et al.*, 2009).

Nesse mesmo espectro, foi possível observar um próton oximetínico em δ_H 3,30 ($J=4,4$ e 11,3 Hz), relacionado ao grupo (H-3) com acoplamento ax-ax e ax-eq, respectivamente (PAVIA *et al.*, 2009), indicando a configuração do tipo β para a hidroxila (Fig. 41, pág. 102).

Esses dados foram apoiados pelo espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃), que mostrou a presença de sinais para 30 carbonos, fortalecendo a sugestão de núcleo

triterpênico. Dentre os sinais observados, seis são para carbonos não hidrogenados, três metínicos, onze metilênicos e sete metílicos. A absorção em δ_C 78,9 ratifica a presença de carbono oximetínico do composto na posição C-3 (Fig. 43, pág. 103).

A presença de um sinal em δ_C 70,9 revela a presença de uma hidroxila terciária na molécula (Fig. 43, pág. 103), aliando esse dado com as absorções de dois carbonos hidrogenados olefínicos pelas absorções intensas em δ_C 139,5 e 125,8 (Fig. 43, pág. 103), além dos sinais de metilas para os carbonos C-21 (δ_C 18,4), C-26/27 (δ_C 30,1) que ratificam a presença de uma cadeia alifática (Fig. 44, pág. 103), sugerida anteriormente no espectro de RMN de ^1H . Esses dados foram comparados com os dados da literatura e ao analisar os espectros bidimensionais e suas expansões, a molécula pôde ser elucidada.

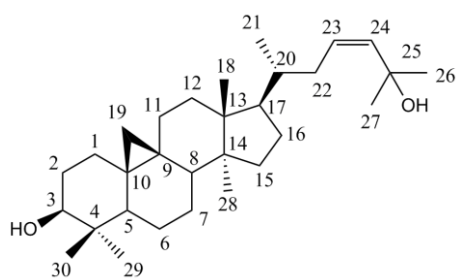
O espectro bidimensional de HSQC desta substância revelou correlação direta entre: o hidrogênio carbinólico em C-3 (δ_H 3,30) com o carbono C-3 (δ_C 79,0), o sinal de hidrogênios nas posições H-23, 24 (δ_H 5,59) com seus respectivos carbono δ_C 139,5 (C-23) e 125,8 (C-24), confirmando os dados propostos anteriores (Fig. 45 e 46, pág. 104).

O espectro bidimensional de HMBC (Fig. 47, pág. 105) corrobora com a estrutura proposta por correlações a ^2J entre os dubletos dos hidrogênios de H-19 (δ_H 0,55 e 0,33, 1H, d, $J = 4,2$ Hz, H-19) com C-9 (δ_C 20,1) e C-10 (δ_C 26,1), além de correlações a ^3J entre C-1 (δ_C 32,1) e C-11 (δ_C 26,1). Foi possível ainda confirmar a cadeia alifática por meio das correlações a ^3J entre os hidrogênios metílicos de H-21 (δ_H 0,85, 3H, d, $J = 6,4$ Hz, H-21), com C-17 (δ_C 52,0), C-22 (δ_C 38,18). A presença da hidroxila terciária C-25 (δ_C 70,9) foi possível ser confirmada nesta posição por correlações a ^2J entre os hidrogênios metílicos presentes em C-26 e 27 (δ_C 30,1) e entre os hidrogênios olefínicos em 5,59 (2H, m, H-23, 24), (Fig. 47, pág. 105).

Ainda no espectro de HMBC foi possível correlacionar a ^3J o hidrogênio carbinólico da posição 3 às metilas em 29 e 30 a ^3J e a ^2J com o carbono em C-4, confirmando a presença das metilas geminais em C-4 (Fig. 48, pág. 105).

Analizando todos os dados em conjunto com os dados da literatura (PEI; WU; SHI, 2007; CONSERVA *et al.*, 2017) (Tabs. 10 e 11, pág. 99 e 100, respectivamente), foi possível elucidar o composto *Pg-4* como sendo o cicloart-23Z-ene-3 β ,25-diol (Fig. 38, pág. 98). Substância inédita na família Malvaceae.

Figura 38. Estrutura química de *Pg-4*.



Pg-4=Mo-4

Cicloart-23Z-ene-3 β ,25-diol

Tabela 10. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz, respectivamente) da substância *Pg-4* com modelo (*Mo-4*) da literatura (PEI; WU; SHI, 2007; BANIADAN *et al.*, 2014).

	<i>Pg-4</i> ¹	<i>Pg-4</i> ²	<i>Mo-4</i> ¹	<i>Mo-4</i> ²
C	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1	-	32,11	-	32,00
2	-	30,53	-	30,40
3	3,28 (1H, dd, $J = 11.3, 4.4$ Hz)	78,99	3,28 (1H, dd, $J = 10,8$ e $4,8$ Hz)	78,80
4	-	40,63	-	40,50
5	-	47,24	-	47,70
6	-	21,26	-	21,10
7	-	28,22	-	28,10
8	-	48,11	-	48,00
9	-	20,13	-	20,00
10	-	26,23	-	26,10
11	-	26,15	-	26,00
12	-	32,93	-	32,80
13	-	45,45	-	45,30
14	-	48,97	-	48,80
15	-	35,72	-	35,60
16	-	26,58	-	26,40
17	-	52,15	-	52,00
18	0,96 (6H, s)	18,23	0,97 (6H, s)	19,30
19	0,55 0,33 (1H, d, $J = 4,2$ Hz)	30,53	0,55 e 0,33 (1H, d, $J = 4,2$ Hz)	30,10
20	-	36,53	-	36,40
21	0,85 (3H, d, $J = 6,4$ Hz)	18,43	0,86 (3H, d, $J = 6,3$ Hz)	18,30
22	-	39,18	-	39,10
23	5,59 (2H, m)	125,76	5,60 (2H, m)	125,60
24	5,59 (2H, m)	139,49	5,60 (2H, m)	139,30
25	-	70,90	-	70,80
26	1,31 (6H, s)	30,12	1,31 (3H, s)	29,90
27	1,31 (6H, s)	30,12	1,31 (3H, s)	29,90
28	0,80 (3H, s)	19,44	0,81 (3H, s)	19,30
29	0,96 (6H, s)	14,15	0,97 (6H, s)	14,00
30	0,88 (3H, s)	25,58	0,88 (3H, s)	25,50

Tabela 11. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz, respectivamente) de Pg-4.

	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - \text{HMQC}$		$^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - \text{HMBC}$	
	δ_{H}	δ_{C}	^2J	^3J
1	-	32,11	-	-
2	-	30,53	-	-
3	3,28 (1H, dd, $J = 11.3, 4.4$ Hz)	78,99	C-4	C-29, C-30
4	-	40,63	-	-
5	-	47,24	-	-
6	-	21,26	-	-
7	-	28,22	-	-
8	-	48,11	-	-
9	-	20,13	-	-
10	-	26,15	-	-
11	-	26,15	-	-
12	-	32,93	-	-
13	-	45,45	-	-
14	-	48,97	-	-
15	-	35,72	-	-
16	-	26,58	-	-
17	-	52,15	-	-
18	0,96 (6H, s)	18,23	C-13	C-12, C-17
19	0,55 0,33 (1H, d, $J = 4.2$ Hz)	30,04	C-9, C-10	C-1, C-8
20	-	36,53	-	-
21	0,85 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)	18,43	-	C-17, C-22
22	-	39,18	-	-
23	5,59 (2H, m)	125,76	C-25	C-26
24	5,59 (2H, m)	139,49	-	-
25	-	70,90	-	-
26	1,31 (6H, s)	30,12	C-25	C-24
27	1,31 (6H, s)	30,12	-	-
28	0,80 (3H, s)	19,44	-	C-15
29	0,96 (6H, s)	14,15	C-4	C-3
30	0,88 (3H, s)	25,58	-	-

Figura 39. Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) de Pg-4.

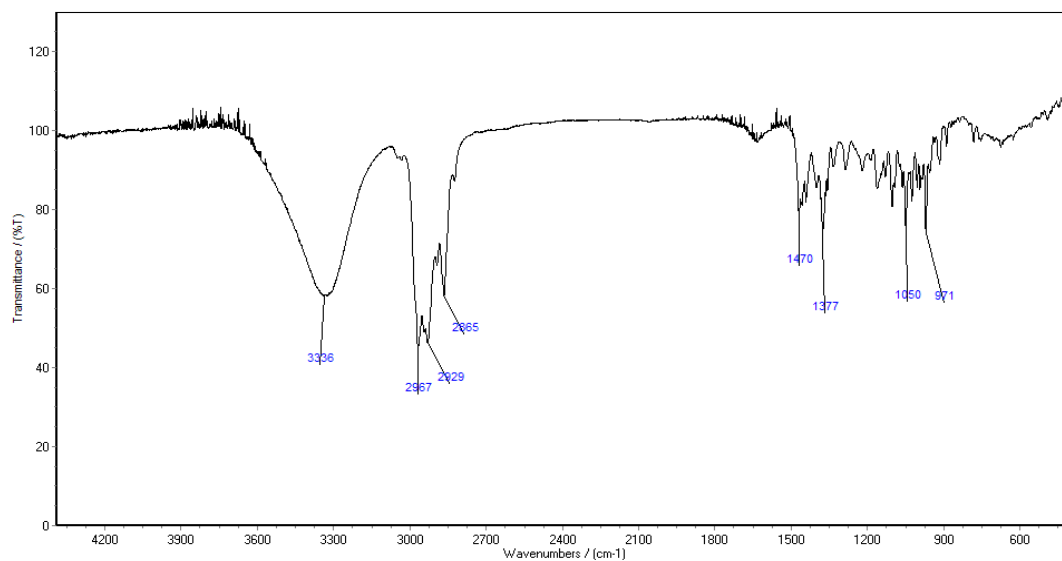


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Pg-4.

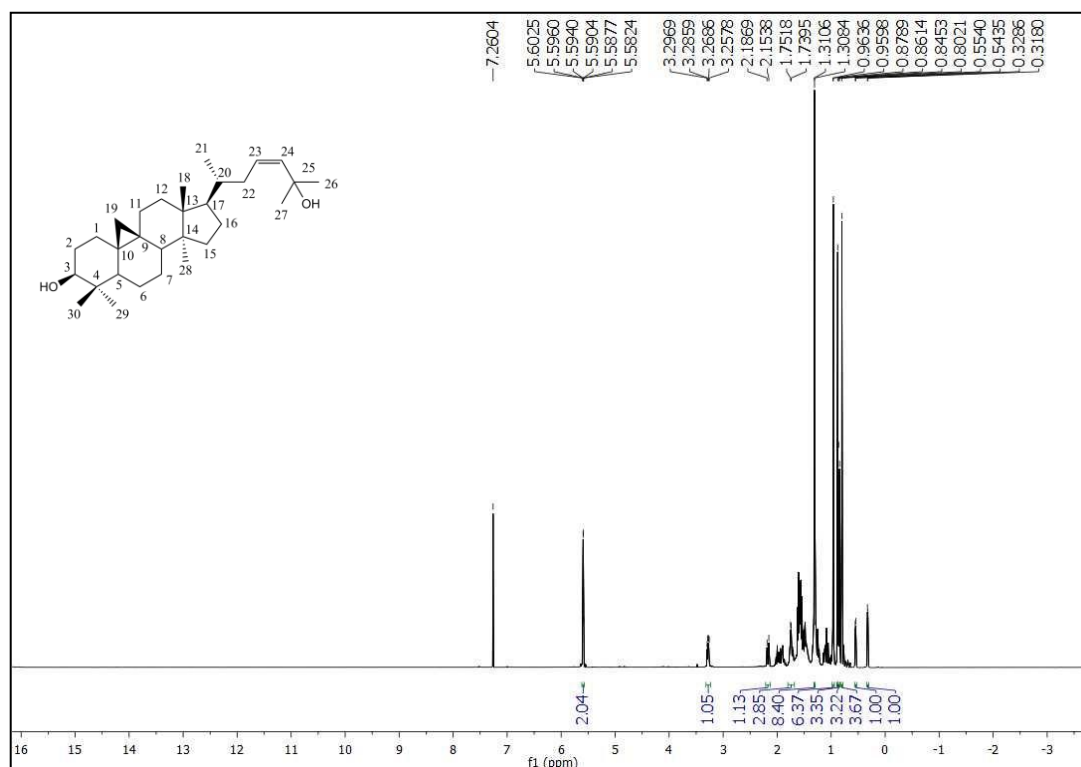


Figura 41. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de *Pg-4*, na região entre δ_{H} 2,9 e 5,8.

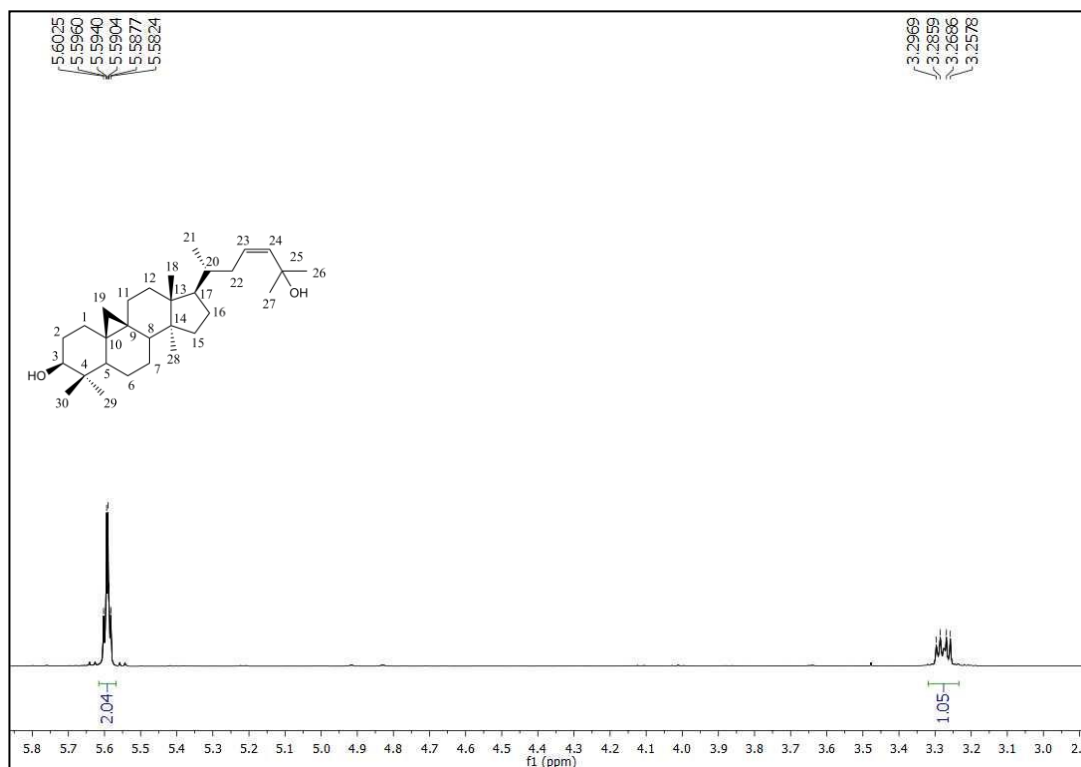


Figura 42. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de *Pg-4*, na região entre δ_{H} 0,3 e 1,35.

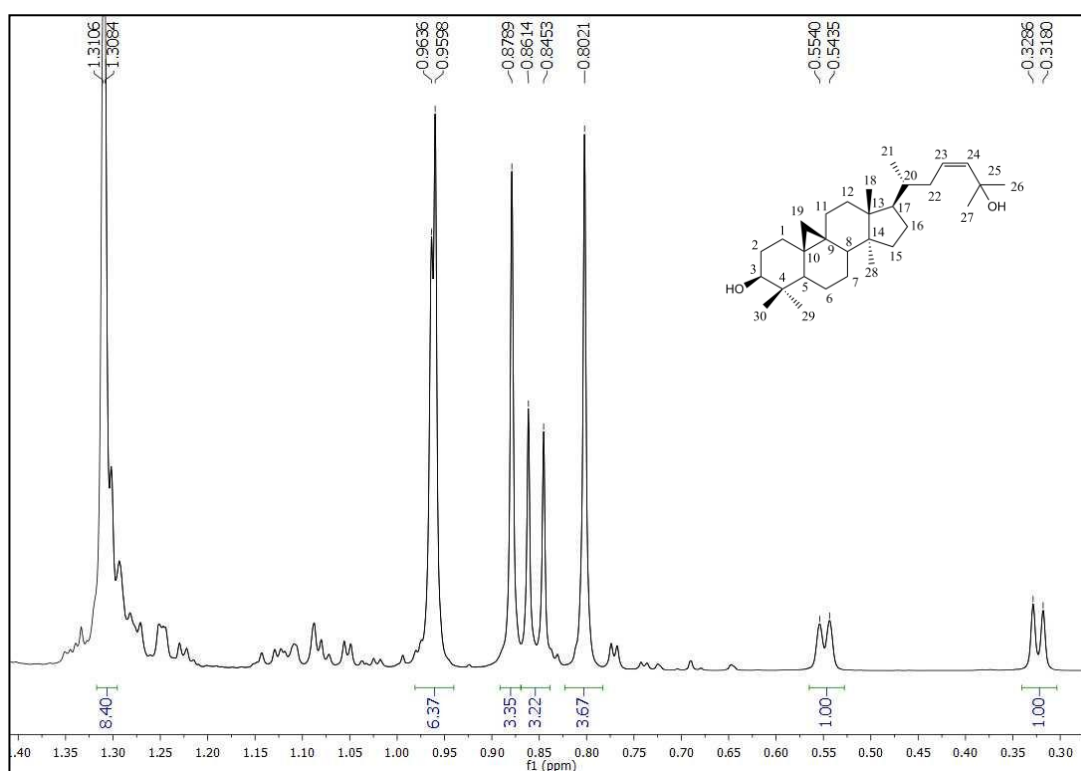


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 100 MHz) de *Pg-4*.

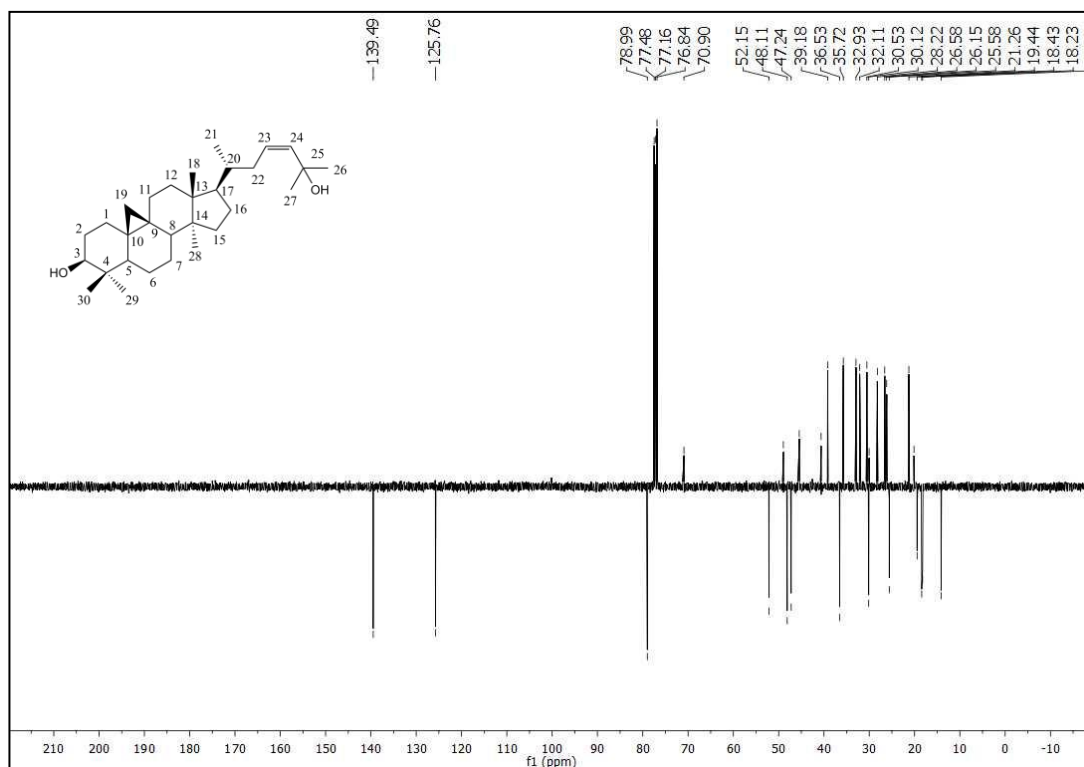


Figura 44. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 100 MHz) de *Pg-4*, na região entre δ_{C} 8,0 e 58,0.

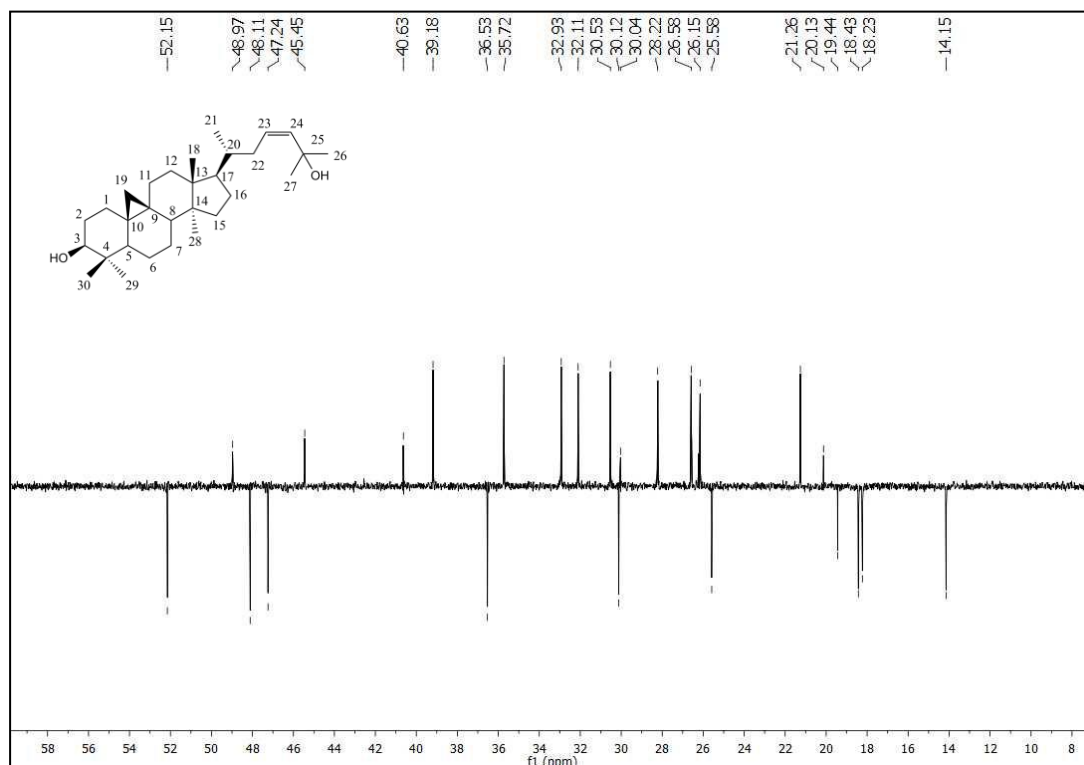


Figura 45. Espectro de HSQC de *Pg-4* (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz).

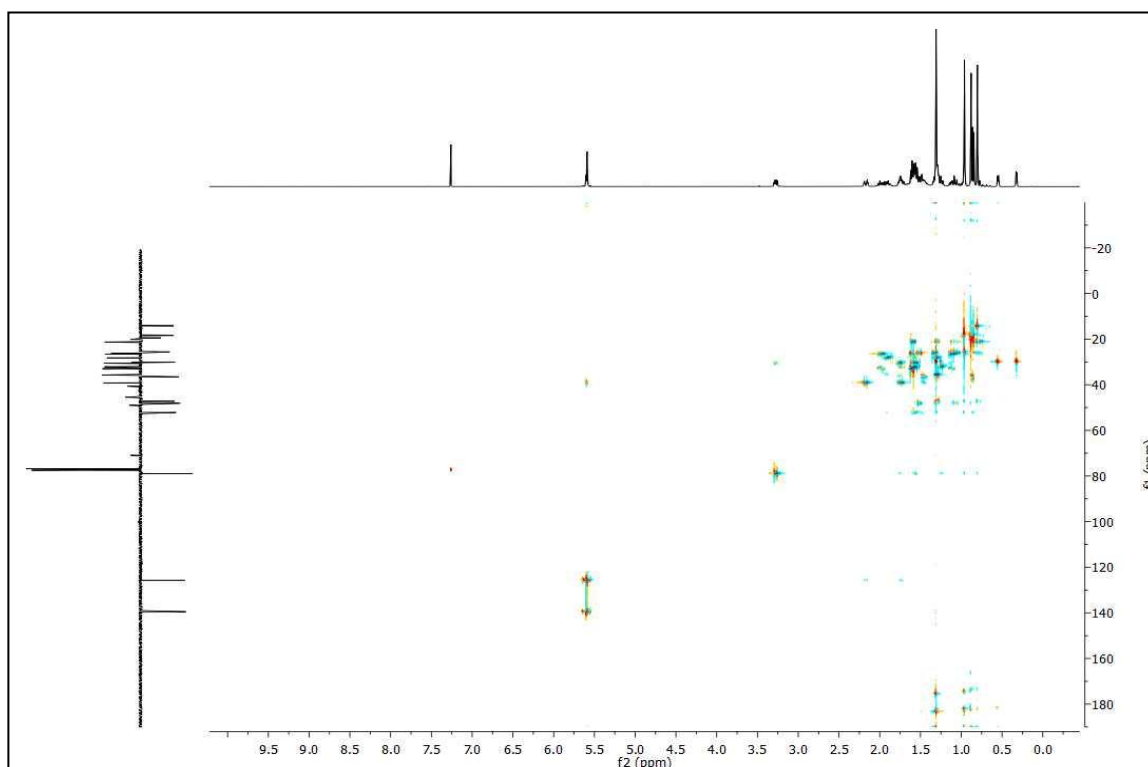


Figura 46. Expansão do espectro de HSQC de *Pg-4* (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz).

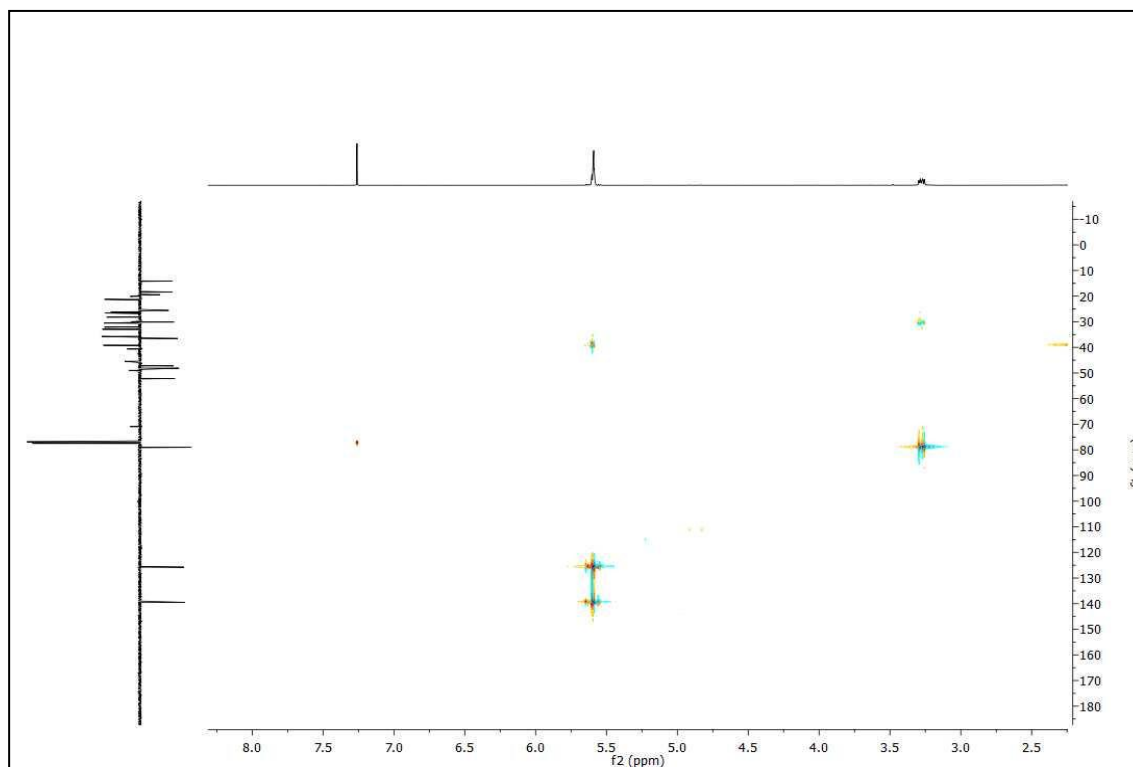


Figura 47. Espectro de HMBC de *Pg-4* (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz).

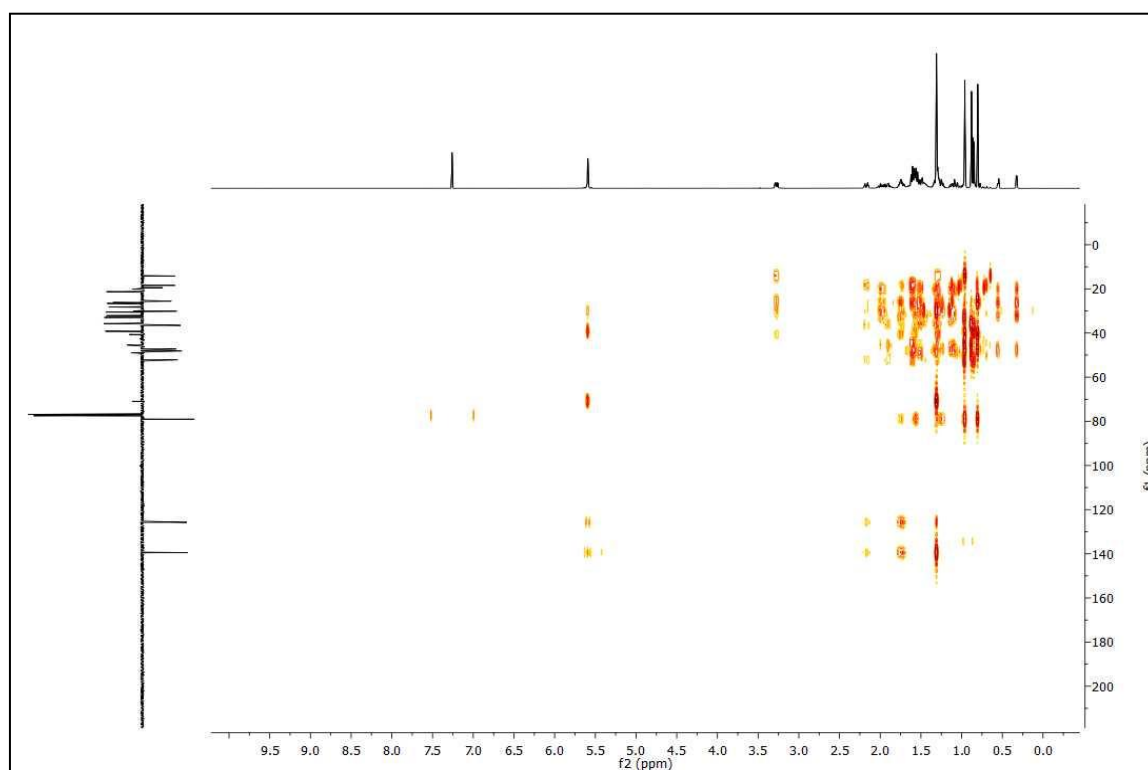
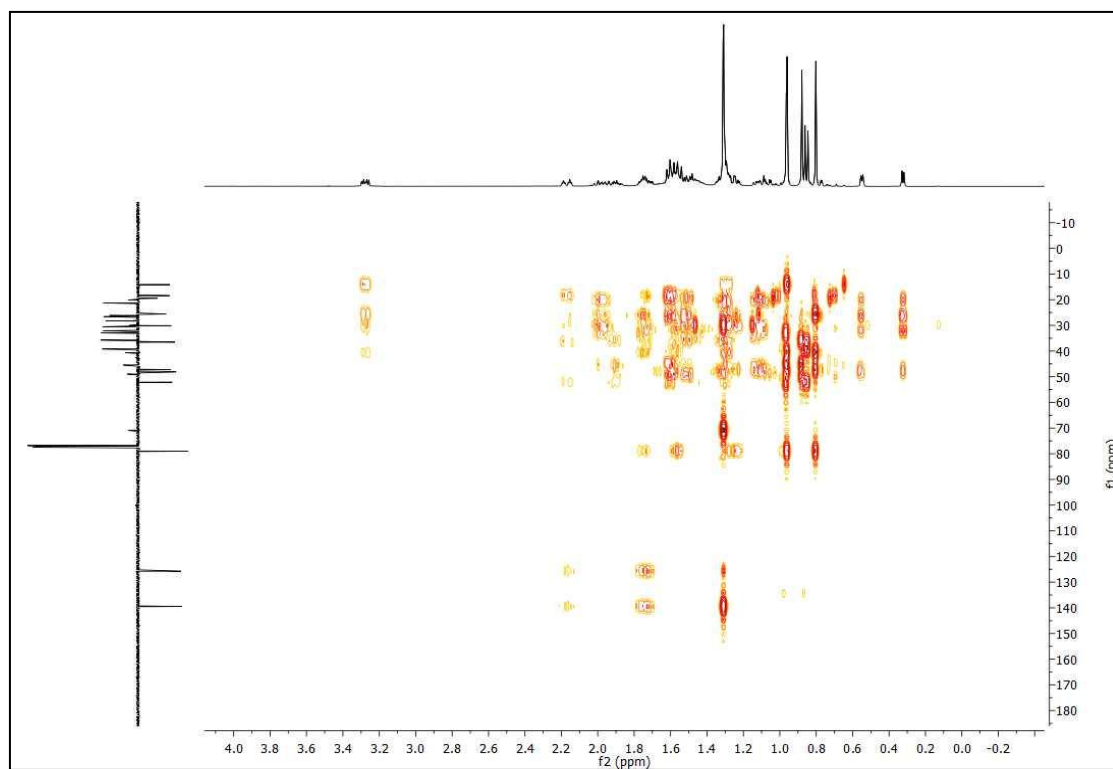


Figura 48. Expansão do espectro de HMBC de *Pg-4* (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz).



5.2.5 Identificação estrutural de *Pg-5*

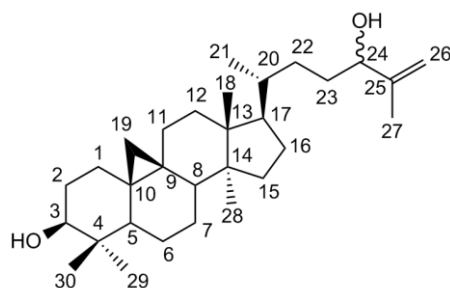
A substância *Pg-5* mostrou-se na forma de cristais incolores com ponto de fusão de 184-186 °C. O espectro de RMN ^1H (Fig. 50, pág. 110) mostrou-se bem semelhante à *Pg-4* (cicloart-23Z-ene-3 β ,25-diol), entretanto, analisando mais atentamente os espectros para *Pg-5*, foi possível observar alguns sinais diferentes, como dois singletos em δ_{H} 4,93 e 4,83 condizentes com hidrogênios olefínicos geminais (Fig. 51, pág. 110). O espectro também revelou a presença de dois sinais para hidrogênios carbinólicos (Fig. 51, pág. 110), e sinais para seis hidrogênios metílicos (Fig. 52, pág. 111).

No espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 53, pág. 111), foi possível confirmar o núcleo triterpênico semelhante a *Pg-4* (cicloart-23Z-ene-3 β ,25-diol), todavia este apresentou seis sinais para carbonos metínicos e seis metílicos (Fig. 53, pág. 111). Diferente da substância isolada anteriormente, as expansões desse espectro mostraram não a presença de uma dupla ligação entre os carbonos C-23 e 24, e sim uma dupla na cadeia lateral na posição C-25 e a presença de uma hidroxila secundária, e não terciária como o *Pg-4* (cicloart-23Z-ene-3 β ,25-diol). Sendo assim, é sugestivo para a substância *Pg-5* a estrutura do cicloart-25-ene-3 β ,24-diol (Fig. 49, pág. 107).

Os espectros bidimensionais de HSQC ratificaram a proposta, mostrando correlação entre os pares δ_{H} 4,93 e 4,83 (H-26) com δ_{C} 110,91 (H-26); δ_{H} 4,02 (H-24) com δ_{C} 76,38; δ_{H} 3,28 com δ_{C} 78,86 (Fig. 54, pág. 112).

No espectro de HMBC (Fig. 55 e 56, pág. 112 e 113, respectivamente), além das mesmas correlações confirmando o mesmo núcleo triterpênico da substância anterior, este apresentou as correlações entre os sinais em δ_{H} 4,93 e 4,83 (H-26) a ^2J e ^3J com C-27 (δ_{C} 17,61) e C-24 (δ_{C} 76,38), respectivamente (Tab. 13, pág. 109). Confirmando a caracterização estrutural, quando comparados os dados com os publicados na literatura (Tab. 12, pág. 108), de *Pg-5* como sendo o cicloart-25-ene-3 β ,24-diol (Fig. 49, pág. 107), substância inédita na família Malvaceae.

Figura 49. Estrutura química de *Pg*-5.



Pg-5=Mo-5

Cicloart-25-en-3 β ,24-diol

Tabela 12. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz, respectivamente) da substância *Pg-5* com modelos (*Mo-5*) da literatura (PEI; WU; SHI, 2007).

	<i>Pg-5</i> ¹	<i>Pg-5</i> ²	<i>Mo-5</i> ¹	<i>Mo-5</i> ²
C	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1	-	32,97	-	31,90
2	-	30,39	-	30,40
3	3,28 (1H, dd, $J=4,2$ e 10,8 Hz)	78,86	3,30 (1H, dd, $J= 4,4$ e 10,8 Hz)	78,90
4	-	40,49	-	40,50
5	-	47,11	-	47,10
6	-	21,13	-	21,10
7	-	28,15	-	28,10
8	-	48,00	-	48,00
9	-	20,00	-	20,10
10	-	26,47	-	26,10
11	-	26,02	-	26,00
12	-	32,89	-	32,90
13	-	45,29	-	45,30
14	-	48,99	-	48,70
15	-	35,56	-	35,60
16	-	26,47	-	26,10
17	-	52,18	-	52,20
18	0,96 (6H, s)	18,05	0,98 (3H, s)	18,00
19	0,55 0,33 (1H, d, $J= 4.2$ Hz)	29,90	0,57, 0,36 (1H, d, $J= 4,0$ Hz)	29,90
20	-	35,92	-	35,90
21	0,88 (3H, d, $J = 6,0$ Hz)	18,32	0,90 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)	18,30
22	-	31,97	-	32,00
23	-	31,66	-	31,50
24	4,02 (1H, t, $J = 6,6$ Hz)	76,38	4,03 (1H, t, $J = 5,8$ Hz)	76,40
25	-	147,78	-	147,70
26	4,93; 4,83 (1H cada s)	110,90	4,95, 4,86 (1H cada, s)	110,80
27	1,72 (3H, s)	17,61	1,73 (3H, s)	17,20
28	0,88 (6H, s)	19,32	0,91 (3H, s)	19,30
29	0,80 (3H, s)	14,01	0,83 (3H, s)	14,00
30	0,96 (6H, s)	25,44	0,99 (3H, s)	25,40

Tabela 13. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz, respectivamente) de Pg-5.

	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - \text{HMQC}$		$^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - \text{HMBC}$	
	δ_{H}	δ_{C}	^2J	^3J
1	-	32,97	-	-
2	-	30,39	-	-
3	3,28 (1H, dd, $J=4,2$ e $10,8$ Hz)	78,86	-	-
4	-	40,49	-	-
5	-	47,11	-	-
6	-	21,13	-	-
7	-	28,15	-	-
8	-	48,00	-	-
9	-	20,00	-	-
10	-	26,47	-	-
11	-	26,02	-	-
12	-	32,89	-	-
13	-	45,29	-	-
14	-	48,99	-	-
15	-	35,56	-	-
16	-	26,47	-	-
17	-	52,18	-	-
18	0,96 (6H, s)	18,05	-	C-12, C-18
19	0,55 0,33 (1H, d, $J= 4.2$ Hz)	29,90	C-9, C-10	C-1, C-5
20	-	35,92	-	-
21	0,88 (3H, d, $J = 6,0$ Hz)	18,32	C-20	-
22	-	31,97	-	-
23	-	31,66	-	-
24	4,02 (1H, t, $J = 6,6$ Hz)	76,38	C-23	C-24
25	-	147,78	-	-
26	4,93; 4,83 (1H, s)	110,91	C-27	C-24
27	1,72 (3H, s)	17,61	C-25	C-24, C-26
28	0,88 (6H, s)	19,32	-	-
29	0,80 (3H, s)	14,01	C-4	C-3, C-30
30	0,96 (6H, s)	25,44	C-4	C-29, C-3

Figura 50. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de *Pg-5*.

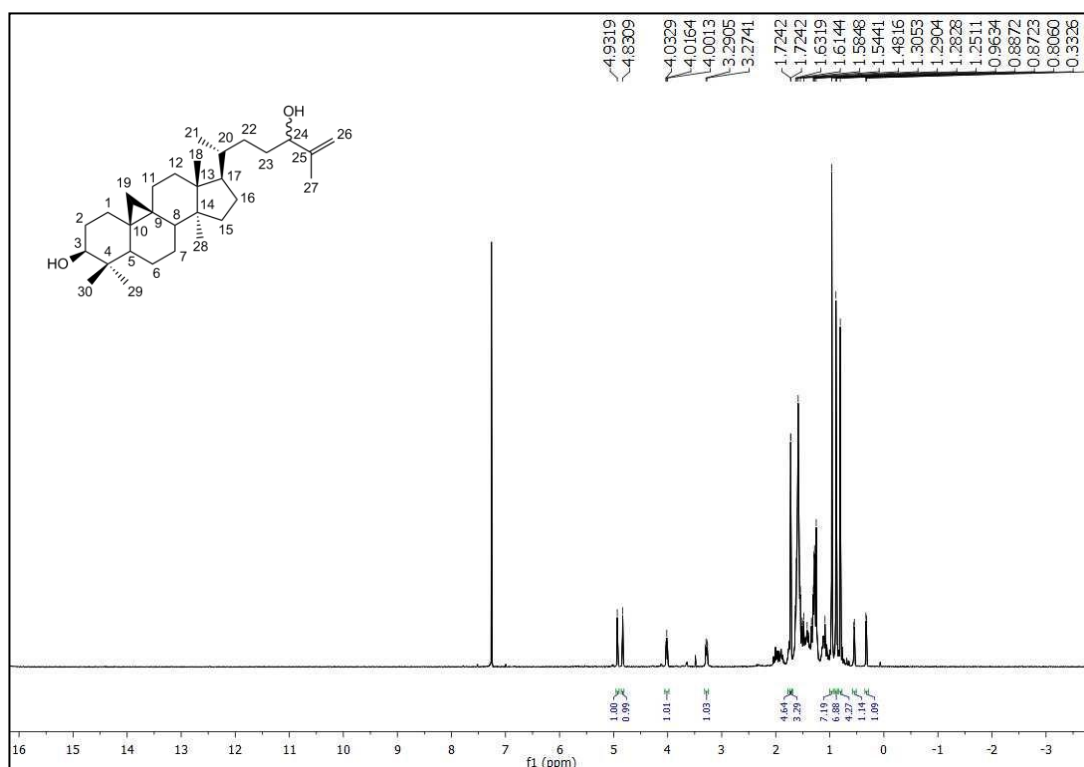


Figura 51. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de *Pg-5*, na região entre δ_{H} 3,2 e 5,3.

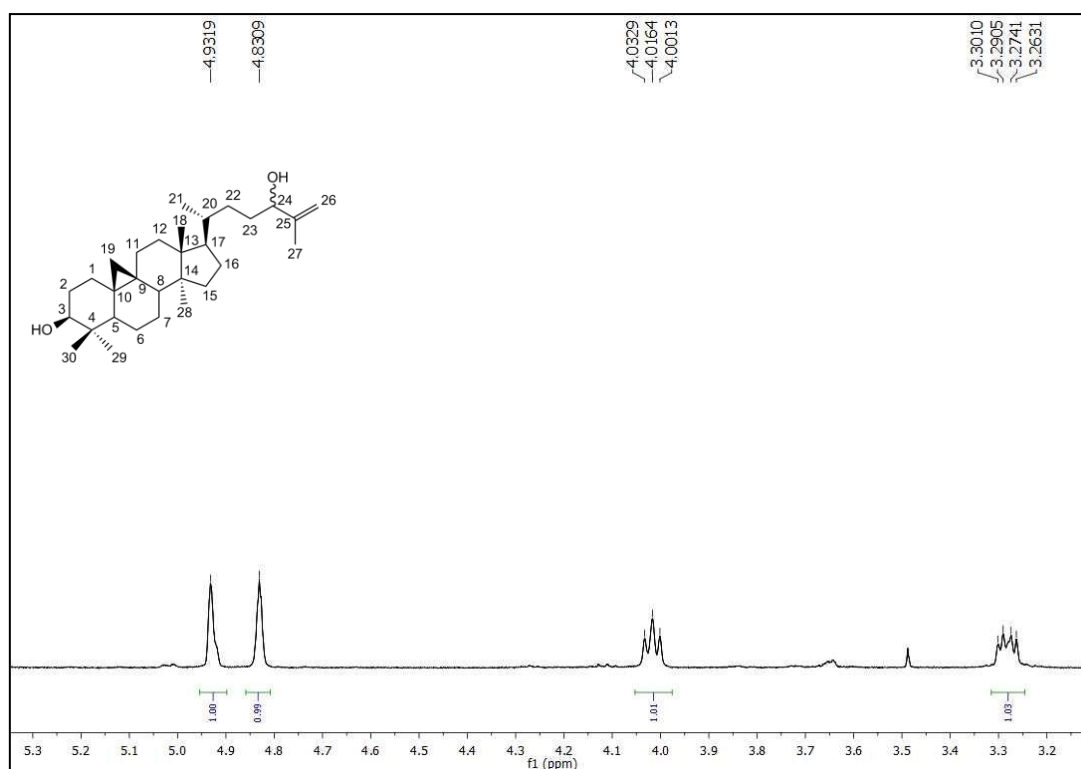


Figura 52. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de *Pg-5*, na região entre δ_{H} 0,3 e 1,8.

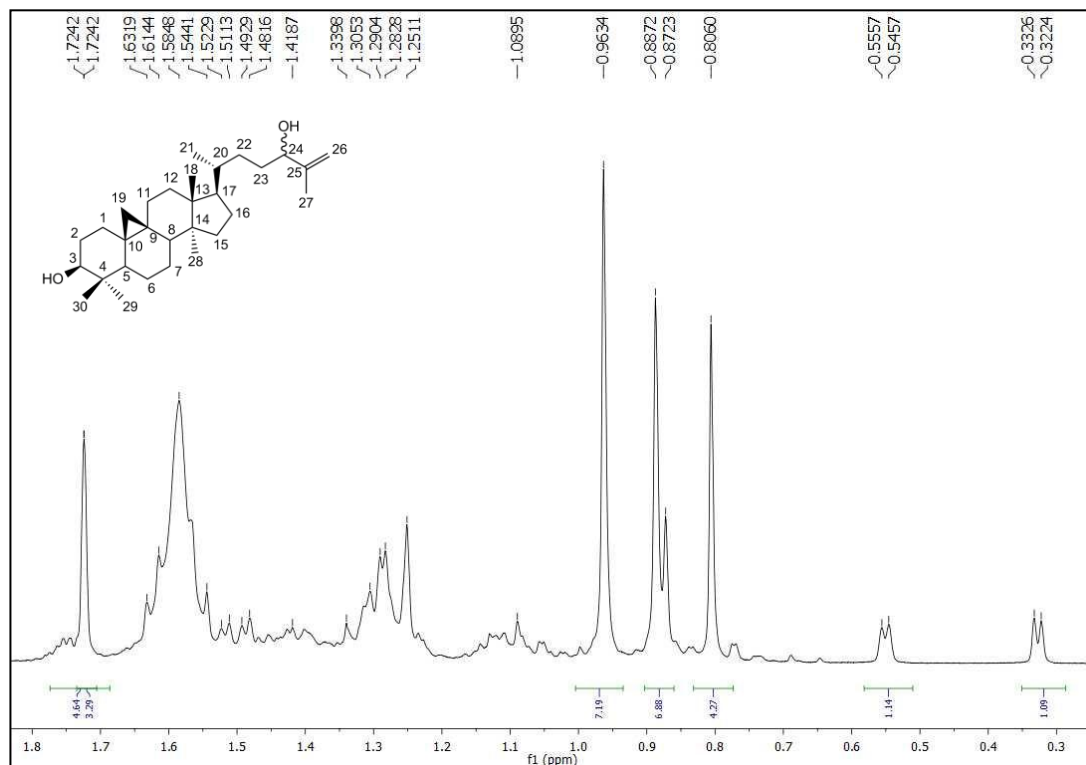


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 100 MHz) de *Pg-5*.

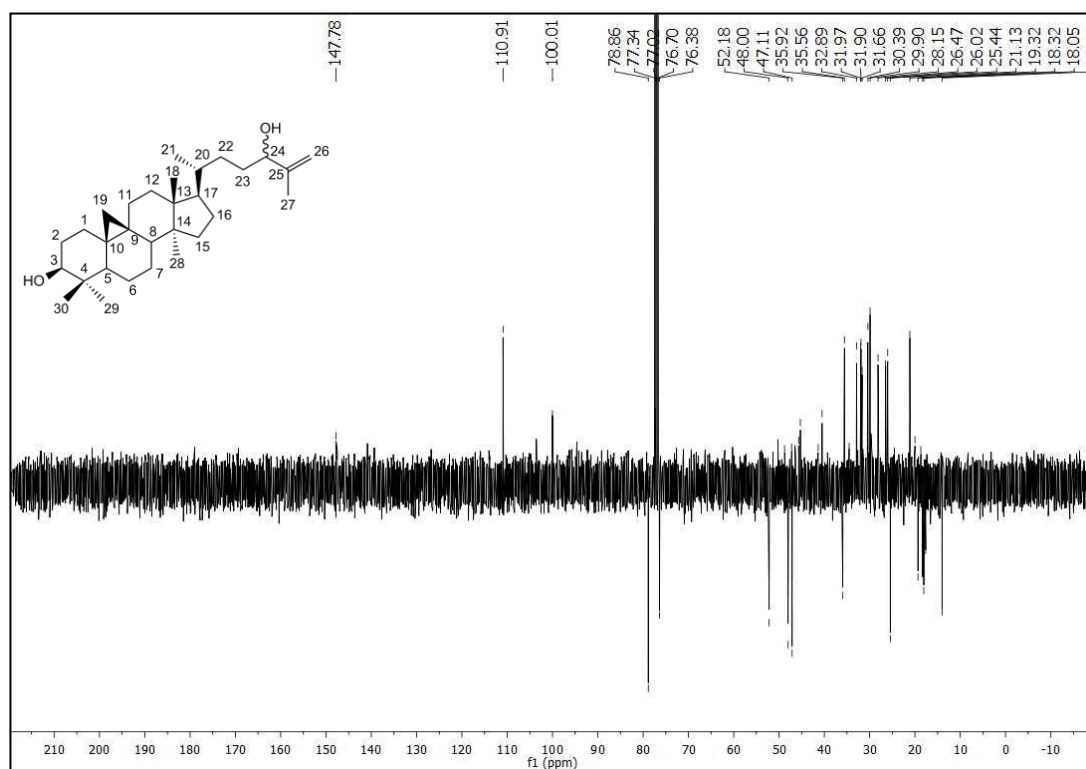


Figura 54. Espectro de HSQC de *Pg-5* (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz).

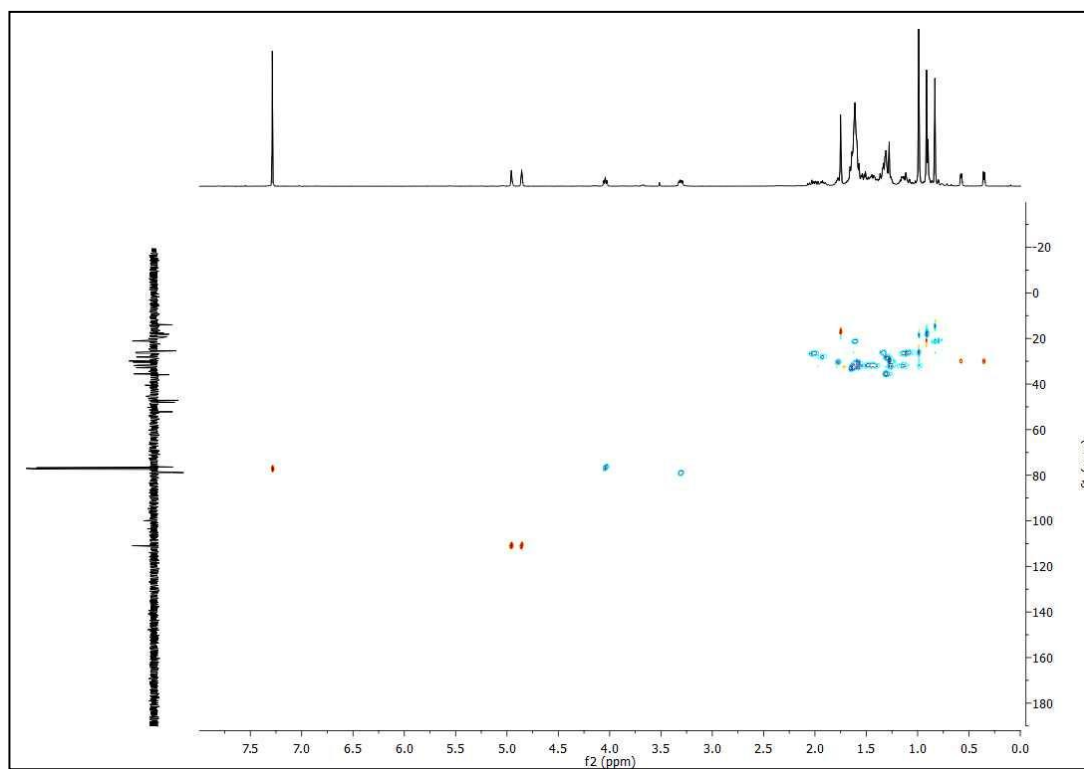


Figura 55. Espectro de HMBC de *Pg-5* (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz).

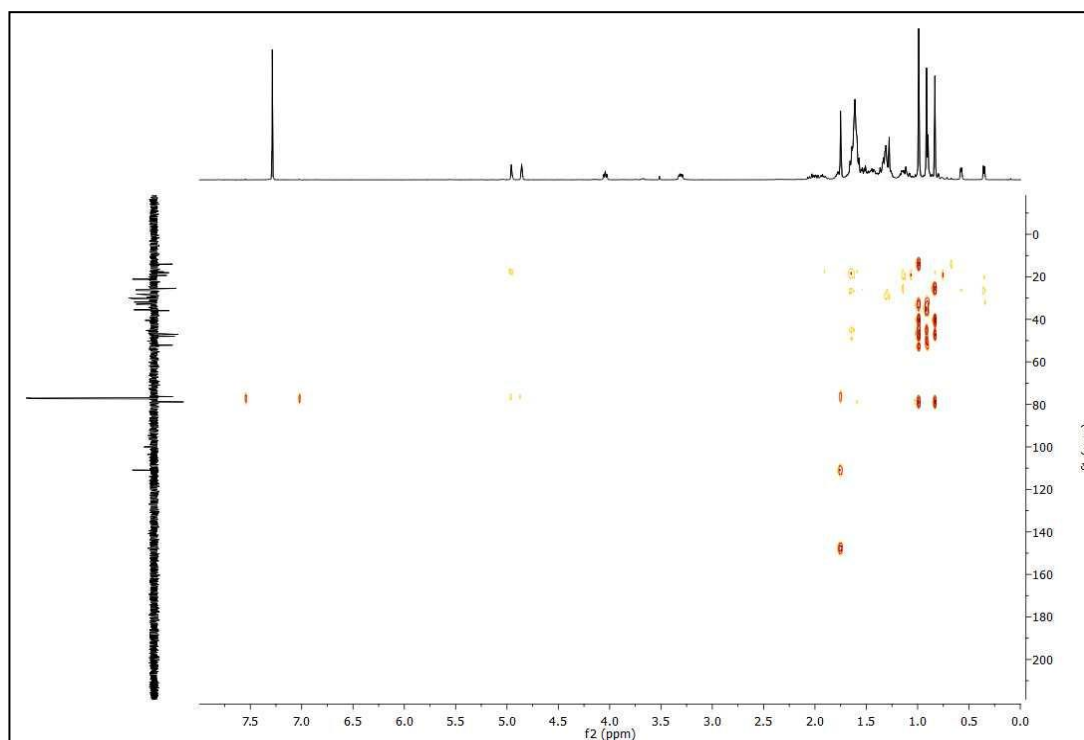
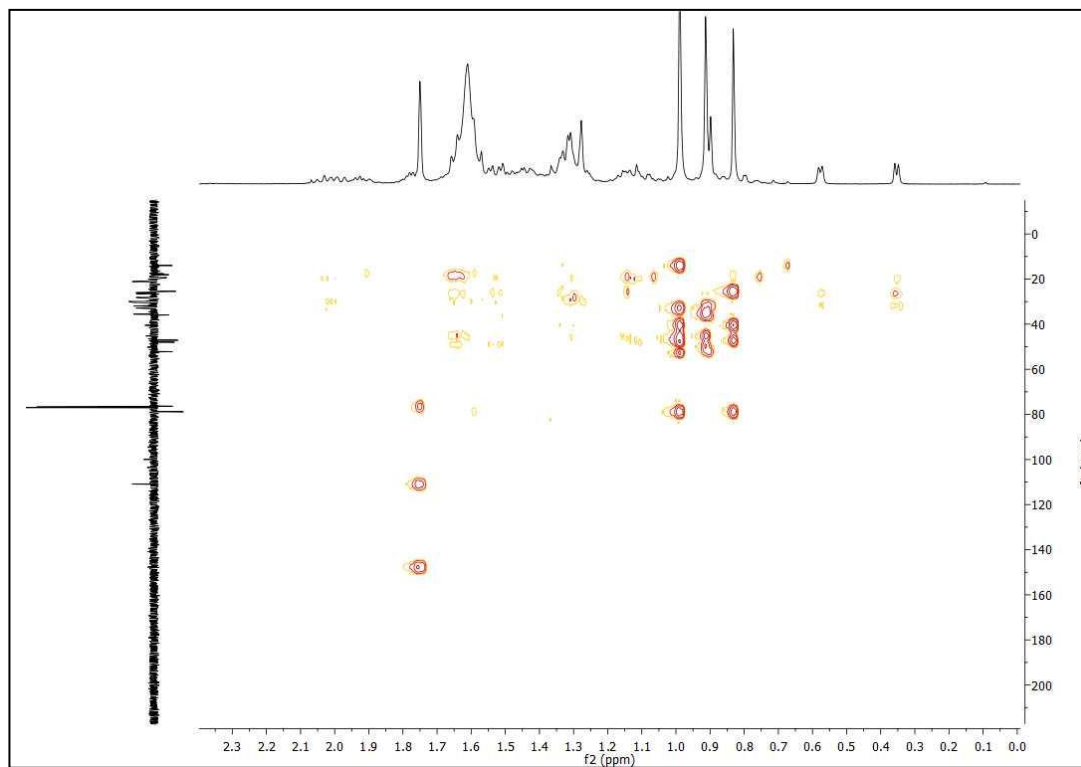


Figura 56. Expansão do espectro de HMBC de *Pg-5* (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz).



5.1.6 Identificação estrutural de *Pg-6*

A substância *Pg-6* foi obtida como um pó branco solúvel em piridina. O espectro de RMN ^1H (Figs. 58-59, pág. 117) revelou um envelope de absorções semelhante a substâncias *Pg-4* e *Pg-5*, o que sugere tratar-se de um triterpeno ou esteroide. Porém um dubleto em δ_{H} 5,38, referente a um hidrogênio da posição H-6, sugestivo de dupla ligação entre C-5 e C-6, sinal típico em esteroides, permitiu diferenciar esta molécula.

O espectro revelou a presença de hidrogênio oximetínico em C-3 por uma absorção em δ_{H} 4,0, além de um sinal para hidrogênio anomérico em δ_{H} 5,07 (d, $J=7,7$ Hz), sugerindo a presença de uma unidade osídica em configuração β na molécula (Fig. 59, pág. 117).

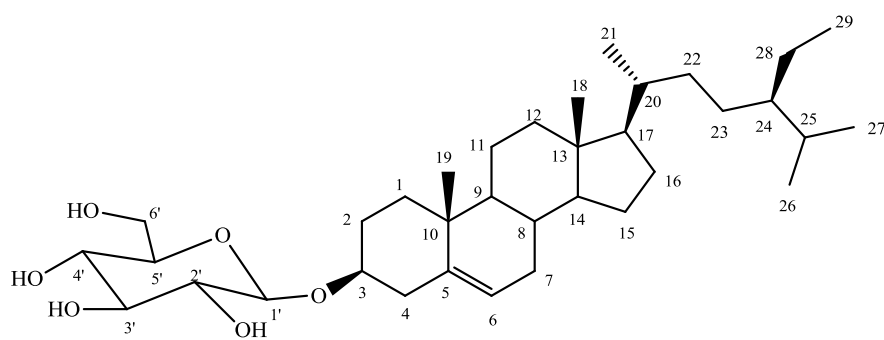
A presença de dois duplos dubletos na região entre δ_{H} 5,25 e 5,12, referentes aos hidrogênios olefínicos, atribuídos às posições H-22 e H-23 (Fig. 59, pág. 117), característicos do estigmasterol, levaram a sugerir que esta substância trata-se de uma mistura dos esteroides: sitosterol-3-*O*- β -D-glicopiranosídeo (*Pg-6a*) e estigmasterol-3-*O*- β -D-glicopiranosídeo (*Pg-6b*).

Essa proposição foi confirmada a partir da análise do espectro de RMN de ^{13}C , que mostra a dupla ligação entre os carbonos C-5 e C-6, confirmada através dos sinais em δ_{C} 141,20 e 122,17, respectivamente, para ambos os esteroides (Figs. 60-61, pág. 118).

A mistura foi aqui configurada através de sinais pertinentes aos carbonos olefínicos C-23 (δ_{C} 129,78) e C-22 (δ_{C} 139,07) do estigmasterol (Fig. 60, pág. 118). A unidade osídica foi observada através de um sinal com intensidade para dois carbonos em δ_{C} 63,15 (Fig. 61, pág. 118) que foi atribuído aos carbonos oximetilênicos (C-6') e outros dois sinais referentes aos carbonos anoméricos das duas unidades de glicose, em δ_{C} 102,87 (C-1').

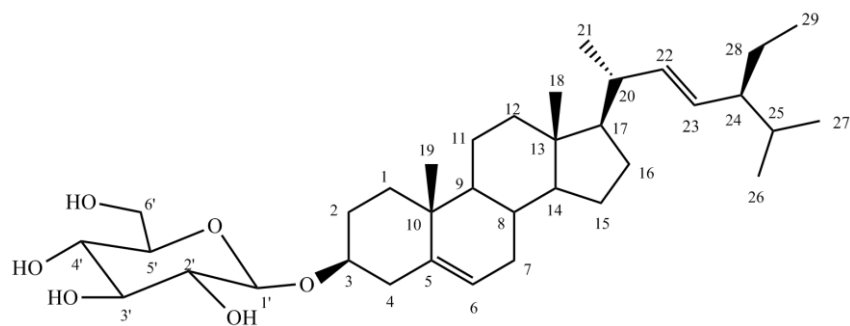
As análises dos sinais dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de *Pg-6a* e *Pg-6b*, quando reunidos com os dados da literatura (Tab. 14, pág. 116), permitiram identificá-los como sendo sitosterol-3-*O*- β -D-glicopiranosídeo (*Pg-6a*) e estigmasterol-3-*O*- β -D-glicopiranosídeo (*Pg-6b*), substâncias isoladas geralmente como mistura (Fig. 57, pág. 115), de várias espécies da família Malvaceae, como por exemplo *S. rhombifolia* (CHAVES *et al.*, 2013), *Sidrastum paniculatum* (TELES *et al.*, 2015) e *P. cancelata* (CASIMIRO-JÚNIOR *et al.*, 2013).

Figura 57. Estrutura química das substâncias *Pg-1a* e *Pg-1b*.



Pg-6a=Mo-7a

Sitosterol-3-O- β -D-glicopiranosídeo



Pg-6b=Mo-7b

Estigmasterol-3-O- β -D-glicopiranosídeo

Tabela 14. Dados comparativos de RMN de ^1H e ^{13}C da mistura *Pg*-6a e *Pg*-6b (δ $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 500 e 125 MHz) com modelos (Mo-6a e Mo-6b) da literatura (CHAVES, 2016; MACIEL, 2016).

<i>Pg</i> -6a ¹		<i>Pg</i> -6b ²		(Mo-6a ¹) sitosterol-3-O-D- glicopiranosídeo		(Mo-6b ²) estigmasterol-3-O-β-D- glicopiranosídeo		
C	δ _H	δ _C	δ _H	δ _C	δ _H	δ _C	δ _H	δ _C
1	-	36,92	-	36,92	-	37,60	-	37,60
2	-	30,25	-	30,25	-	30,30	-	30,30
3	4,26 (m)	78,11	4,0 (m)	78,11	3,96 (m, 2H)	78,30	3,96 (m)	78,30
4	-	39,34	-	39,34	-	39,40	-	39,40
5	-	140,91	-	140,91	-	141,00	-	141,00
6	5,65 (d, <i>J</i> =3,0 Hz)	121,89	5,38 (d, <i>J</i> =3,1 Hz)	121,89	5,37 (d, <i>J</i> =3,4 Hz, 2H)	122,00	5,37 (d, <i>J</i> =3,4 Hz, 2H)	122,00
7	-	32,17	-	32,17	-	32,20	-	32,20
8	-	32,05	-	32,05	-	32,10	-	32,10
9	-	50,35	-	50,35	-	50,40	-	50,40
10	-	37,47	-	37,47	-	37,00	-	37,00
11	-	21,28	-	21,28	-	21,40	-	21,40
12	-	39,95	-	39,82	-	40,00	-	39,90
13	-	42,47	-	42,47	-	42,40	-	42,40
14	-	56,83	-	56,83	-	57,00	-	57,00
15	-	24,50	-	24,50	-	24,60	-	24,70
16	-	28,52	-	29,28	-	28,70	-	29,40
17	-	56,25	-	56,25	-	56,30	-	56,20
18	-	11,96	-	12,14	-	12,00	-	12,30
19	-	19,16	-	19,16	-	19,30	-	19,30
20	-	36,38	-	36,38	-	36,50	-	36,90
21	-	19,00	-	19,96	-	19,10	-	21,70
22	-	34,21	5,25 (dd, <i>J</i> = 15,1 e 8,7 Hz)	138,90	-	34,30	5,25 (dd, <i>J</i> =15,4 e 8,4 Hz)	138,90
23	-	26,41	5,11 (dd, <i>J</i> = 15,2 e 9,0 Hz)	129,40	-	26,40	5,10 (dd, <i>J</i> =15,4 e 9,1 Hz)	129,50
24	-	46,05	-	51,41	-	46,10	-	51,50
25	-	29,47	-	32,05	-	29,50	-	32,20
26	-	19,20	-	19,41	-	19,50	-	21,40
27	-	21,45	-	21,45	-	20,10	-	20,10
28	-	23,39	-	25,67	-	23,40	-	25,80
29	-	12,14	-	12,49	-	12,20	-	12,60
1'	5,07 (d, <i>J</i> =7,7 Hz)	102,58	5,07 (d, <i>J</i> =7,7 Hz)	102,58	5,07 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 2H)	102,60	5,07 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 2H)	102,60
2'	4,10 (t, <i>J</i> =8,0 Hz)	75,33	4,1(t, <i>J</i> =8,0 Hz)	75,33	4,07 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 2H)	75,40	4,07 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 2H)	75,40
3'	4,30 (t, <i>J</i> =6,9 Hz)	78,60	4,3 (t, <i>J</i> =6,9 Hz)	78,60	4,30 (t, <i>J</i> =6,3 Hz, 2H)	78,70	4,30 (t, <i>J</i> =6,3 Hz, 2H)	78,70
4'	4,30 (t, <i>J</i> =6,9 Hz)	71,71	4,3 (t, <i>J</i> =6,9 Hz)	71,71	4,30 (t, <i>J</i> =6,3 Hz, 2H)	71,70	4,30 (t, <i>J</i> =6,3 Hz, 2H)	71,70
5'	4,00 (m)	78,45	4,00 (m)	78,45	4,00 (m, 2H)	78,50	4,00 (m, 2H)	78,50
6'	4,58 (dl, <i>J</i> =11,1 Hz) e 4,43(dd, <i>J</i> =8,0 e 5,1 Hz)	62,85	4,58 (d, <i>J</i> =11,1 Hz) e 4,43(dd, <i>J</i> =8,0 e 5,1 Hz)	62,85	4,58 (dl, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1H) e 4,43 (dd, <i>J</i> = 8,0 e 5,1 Hz)	62,90	4,58 (dl, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1H) e 4,43 (dd, <i>J</i> = 8,0 e 5,1 Hz)	62,90

Figura 58. Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 500 MHz) de *Pg-6*.

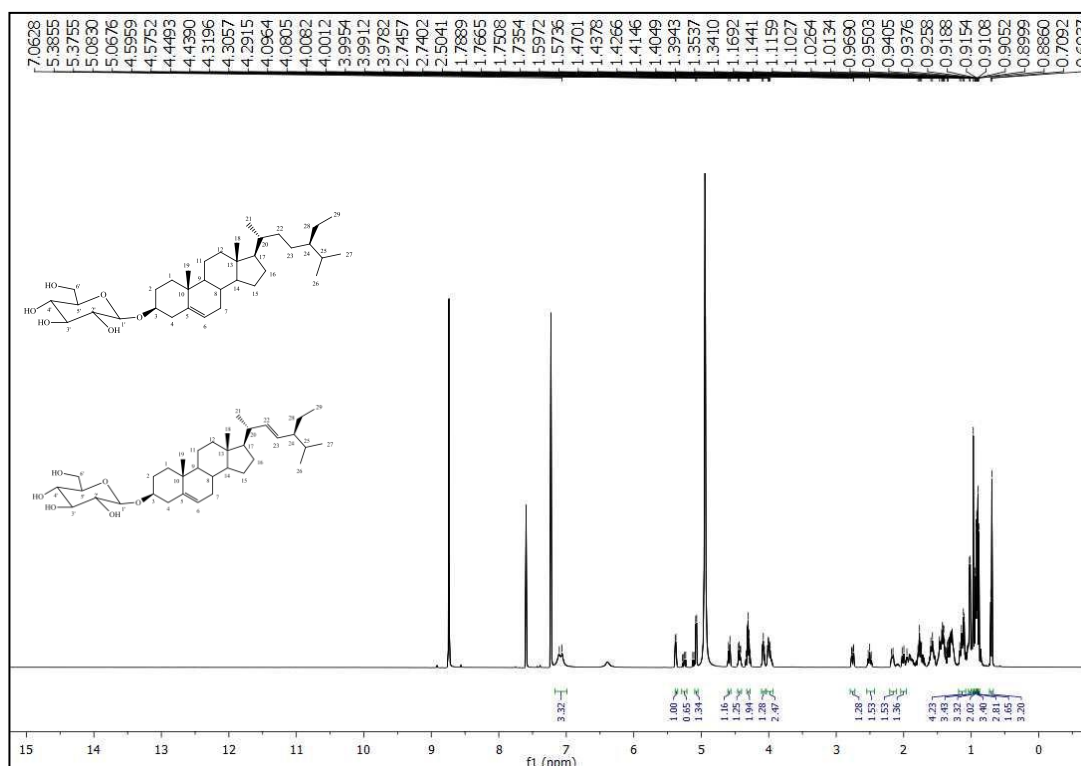


Figura 59. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 500 MHz) de *Pg-6*, na região entre δ_{H} 3,0 e 7,4.

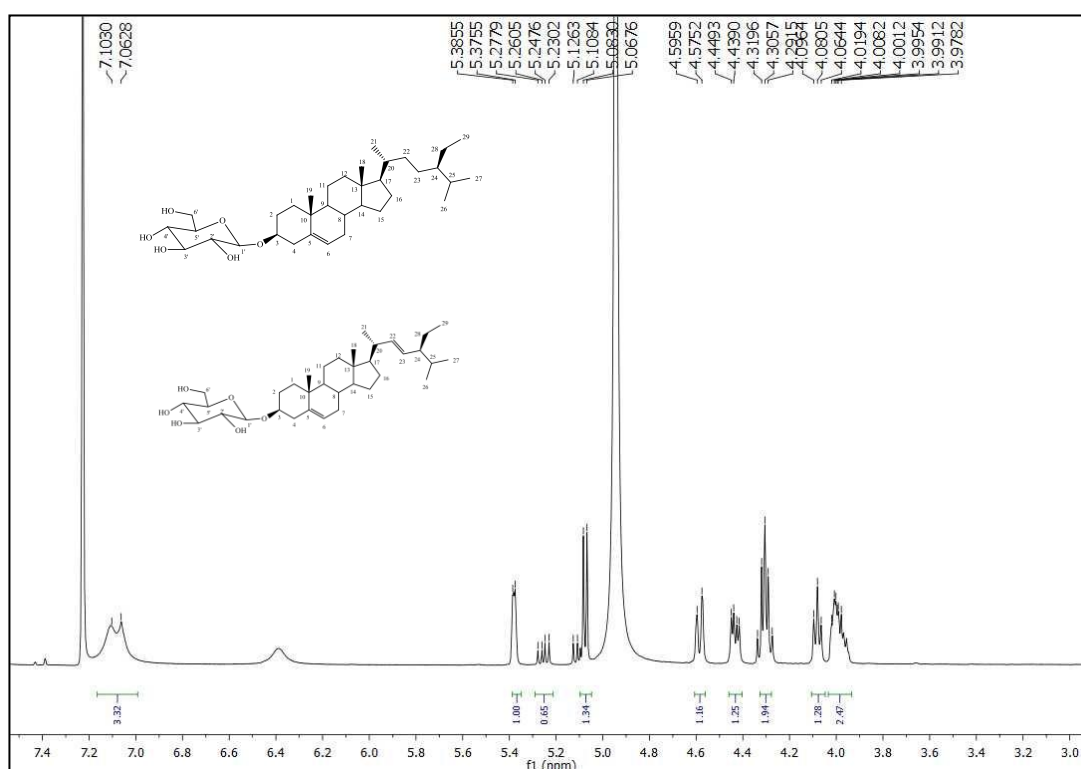


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 125 MHz) de *Pg-6*.

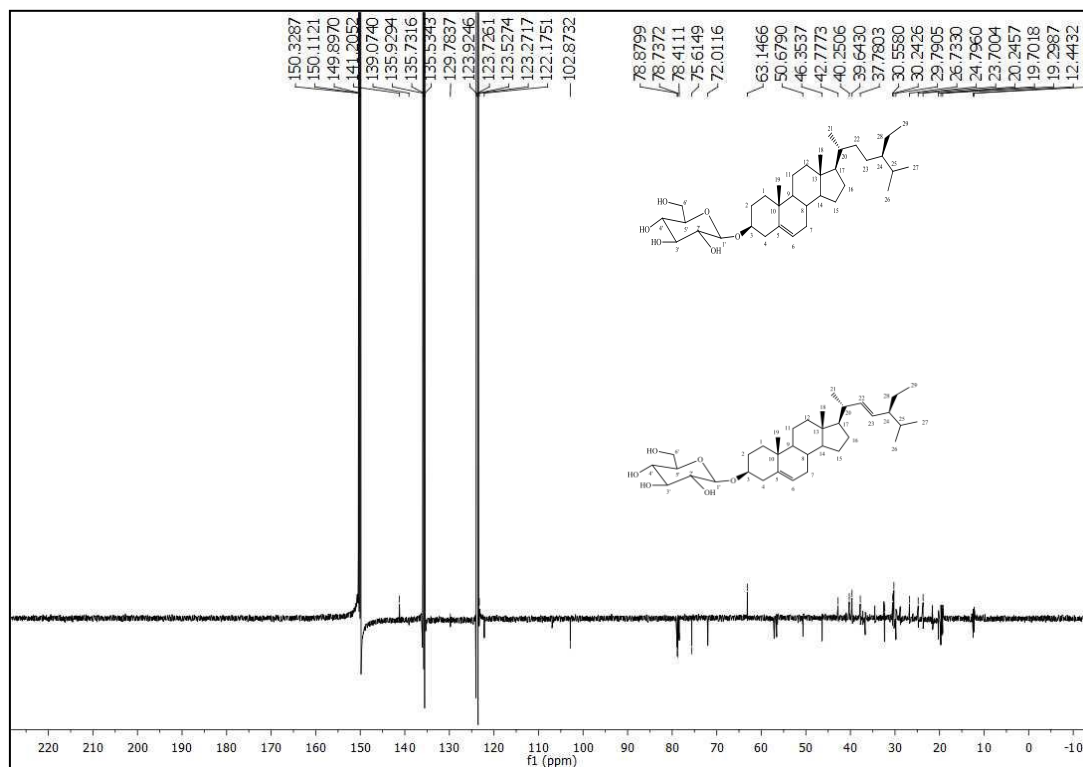
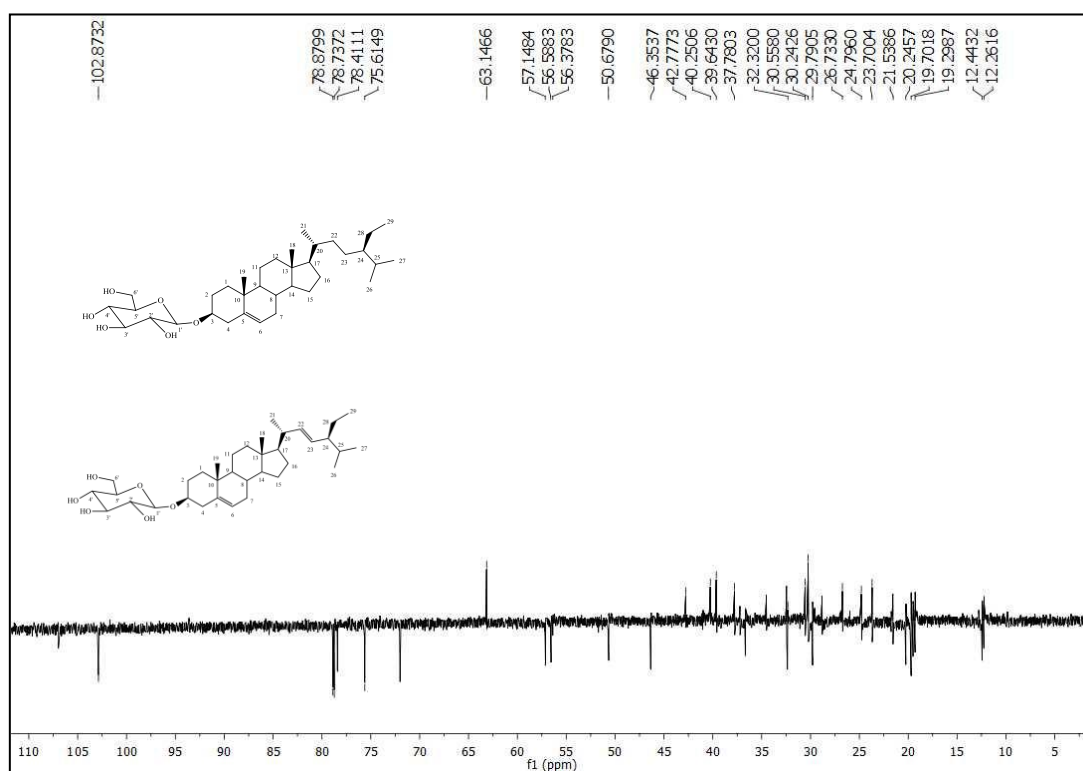


Figura 61. Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 125 MHz) de *Pg-6*, na região entre δC 5,0 e 110,0.



5.1.7 Identificação estrutural de *Pg-7*

A substância codificada como *Pg-7* foi isolada na forma de um pó amarelo. Ao analisarmos o espectro de RMN ^1H e suas expansões (Fig. 63-65, pág. 123-124) podemos observar um envelope de sinais para hidrogênios ligados a carbonos aromáticos entre δ_{H} 6,41 a δ_{H} 8,12, sugerindo que *Pg-7* trata-se de um flavonoide, uma vez que essa classe de compostos é extensivamente diversificada em espécies de Malvaceas (VADIVEL; SRIRAM; BRINDHA, 2016).

Essa proposta foi apoiada pela presença de um singleto em campo baixo em δ_{H} 12,42, característico de hidroxila fenólica, formando ligação de hidrogênio intramolecular em C-5 (Fig. 64, pág. 123). Ainda foi possível observar dois duplos dubletos em δ_{H} 8,11 ($J= 9,0$ e $2,0$ Hz) e 7,05 ($J=9,0$ e $2,0$ Hz). As constantes de acoplamento revelam acoplamento do tipo *orto* e *meta*, e demonstraram a existência de um sistema do tipo AA'BB' (Fig. 64, pág. 123), permitindo assim sugerir, para *Pg-7*, um esqueleto flavonoídico com anel B *para* dissubstituído (GOMES *et al.*, 2011). A presença de um singleto em δ_{H} 6,41 no referido espectro demonstra que a posição C-6 do anel C de flavonoide encontra-se ligada a um hidrogênio (Fig. 64, pág. 123). Três sinais em δ_{H} 3,87, 3,90 e 3,99, integrando para 3H cada (Fig. 65, pág. 124), sugere que o composto é um trimetoxiflavona (SILVA *et al.*, 2009).

O espectro de RMN ^{13}C -APT (Fig. 66, pág. 124) reforça as informações do espectro de ^1H , mostrando a presença de 16 átomos de carbono, onde fortaleceu a presença de um sistema do tipo AA'/BB' pelas absorções em δ_{C} 130,21 e 114,39 para os carbonos C-2'/6' e C-3'/5', respectivamente. As absorções em δ_{C} 55,61, 60,34 e 62,10 típicas de metoxilas confirmaram a proposta do espectro de ^1H e a absorção em 179,04 revela a presença de carbonila na posição C-4 típica de flavonoides (GOMES *et al.*, 2011).

Já no espectro heteronuclear de HSQC (Fig. 67, pág. 125), foi possível assinalar correlações entre os pares: H-6 (δ_{H} 6,41) com o C-6 (δ_{C} 98,55), H-2'/6' (δ_{H} 8,11) com C-2'/6' (δ_{C} 130,21), H-3'/5' (δ_{H} 7,05) com C-3'/5' (δ_{C} 114,39).

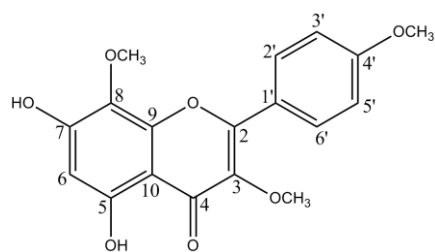
O espectro heteronuclear de HMBC (Fig. 68, pág. 125) foi útil, pois permitiu a localização das metoxilas presente em C-3 pelas correlações a ^3J entre δ_{H} 3,86 e o carbono δ_{C} 138,95 (C-3), confirmando uma metoxila no C-3. Foi também estabelecida uma correlação a ^3J em δ_{H} 3,90 e 161,93, mostrando a presença de outra metoxila no C-

4' do anel B. A presença evidenciada de outra correlação em δ_H 3,99 e δ_C 126,81 permitiu a localização da terceira metoxila no C-8. O espectro de HMBC ainda revelou correlação entre o hidrogênio da hidroxila (δ_H 12,43) e os carbonos C-5 (δ_C 157,74), C-6 (δ_C 98,55) e C-10 (δ_C 105,81). Nesse espectro ainda foi evidenciado a correlação do H-6 (δ_H 6,41) a J^3 com os carbonos nas posições C-7, C-8 e C-10, além de correlações entre a hidroxila da posição 5 (δ_H 12,43) com os carbonos C-5, C-6, C-10 e C-7 (Fig. 68, pág. 125).

O espectro bidimensional NOESY (Fig. 69, pág. 126) revelou correlações espaciais entre os hidrogênios das metoxilas presentes no C-4' (δ_H 3,90) com os hidrogênios das posições e C-3'/5', e dos hidrogênios das metoxilas presentes no C-3 (δ_H 3,86) com os hidrogênios da posição C-6' (Tab. 16, pág. 122).

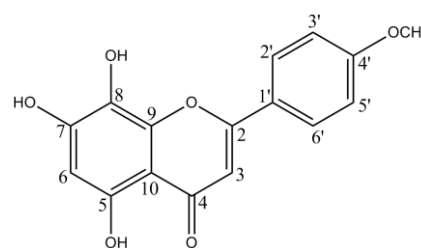
Dessa forma, comparando-se os dados obtidos com os presentes na literatura (Tab. 15, pág. 121), foi possível identificar *Pg-7* como sendo a 5,7-di-hidroxi-3,8,4'-trimetoxiflavona (Fig. 62, pág. 120). Sua estrutura foi corroborada através do seu espectro de massa de alta resolução obtido em modo negativo por UPLC-qTOF-MS/MS (Fig. 70, pág. 126). Obteve-se a massa de 344,0812 para seu íon $[M-H]^-$, com fórmula $C_{17}H_{14}O_7$ (WOLLENWEBE *et al.*, 1985), isolado pela primeira vez na família Malvaceae.

Figura 62. Estrutura química de *Pg-7* e de *Mo-7b*.



Pg-7=*Mo-7a*

5,7-di-hidroxi-3,8,4'-trimetoxiflavona



Mo-7b: 5,7,8-tri-hidroxi-4'-metoxiflavona (4'-O-metil-isoscutelareina)

Tabela 15. Dados comparativos de RMN de ^1H e ^{13}C de *Pg-7* (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) com modelos- *Mo-7a* (WOLLENWEBE *et al.*, 1985; HORIE *et al.*, 1998) e *Mo-7b* (TELES, 2015) da literatura.

	<i>Pg-7</i> ¹	<i>Pg-7</i> ²	<i>Mo-7a</i> ¹	<i>Mo-7a</i> ²	<i>Mo-7b</i> ¹	<i>Mo-7b</i> ²
C	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
2	-	155,08	-	155,0	-	163,70
3	-	138,95	-	137,9	6,83 (s, 1H)	103,50
4	-	179,04	-	178,1	-	182,70
5	12,43 (1H, s)	157,68	12,34 (1H, s)	157,9	-	156,60
6	6,42 (1H, s)	98,55	6,99 (1H, s)	98,80	6,28 (s, 1H)	99,30
7	-	155,74	-	156,9	-	153,60
8	-	126,81	-	127,5	8,12 (d, $J=8,8$ Hz, 2H)	125,60
9	-	148,06	-	148,6	-	146,00
10	-	105,81	-	104,10	-	103,80
1'	-	122,92	-	122,3	-	123,60
2'/6'	8,11 (2H, dd, $J=2,0$ e $9,0$ Hz)	130,21	8,04 (2H, d)	129,8	8,12 (d, $J=8,8$ Hz, 2H)	129,00
3'/5'	7,05 (2H, dd, $J=2,0$ e $9,0$ Hz)	114,39	7,18 (2H, d)	114,3	7,12 (d, $J=8,7$ Hz, 2H)	115,10
4'	-	161,93	-	161,3	3,86 (s, 3H)	56,10
3-OCH ₃	3,86 (3H, s)	60,34	3,86 (3H, s)	59,70	-	
8-OCH ₃	3,99 (3H, s)	62,10	3,80 (3H, s)	60,90	-	
4'-OCH ₃	3,90 (3H, s)	55,61	3,80 (3H, s)		-	55,40

Tabela 16. Dados espectrais de RMN de ^1H e ^{13}C de *Pg-7* (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz).

$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ – HMQC			$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ – HMBC	
C	δ_{H}	δ_{C}	^2J	^3J
2	-	155,08	-	-
3	-	138,95	-	-
4	-	179,04	-	-
5	12,43 (1H, s)	157,68	-	C-6, C-10
6	6,42 (1H, s)	98,55	C-5, C-7	C-8, C-10
7	-	155,74	-	-
8	-	126,81	-	-
9	-	148,06	-	-
10	-	105,81	-	-
1'	-	122,92	-	-
2'/6'	8,11 (2H, dd, $J=2,0$ e $10,0$ Hz)	130,21	C-2	C-4'
3'/5'	7,05 (2H, dd, $J=2,0$ e $9,0$ Hz)	114,39	C-4'	C-1'
4'	-	161,93	-	-
3- OCH_3	3,86 (3H, s)	60,34	-	C-3
8- OCH_3	3,99 (3H, s)	62,10	-	C-7
4'- OCH_3	3,90 (3H, s)	55,61	-	C-4'

Figura 63. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de *Pg-7*.

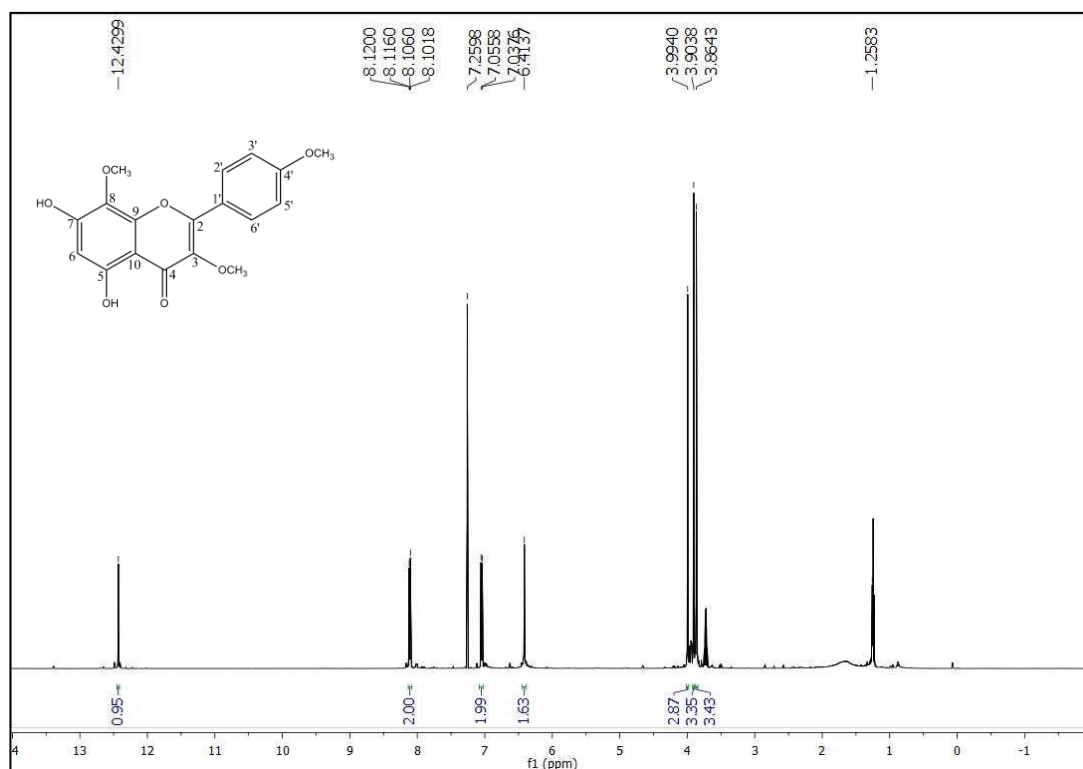


Figura 64. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de *Pg-7*, na região entre δ_{H} 6,4 e 8,2.

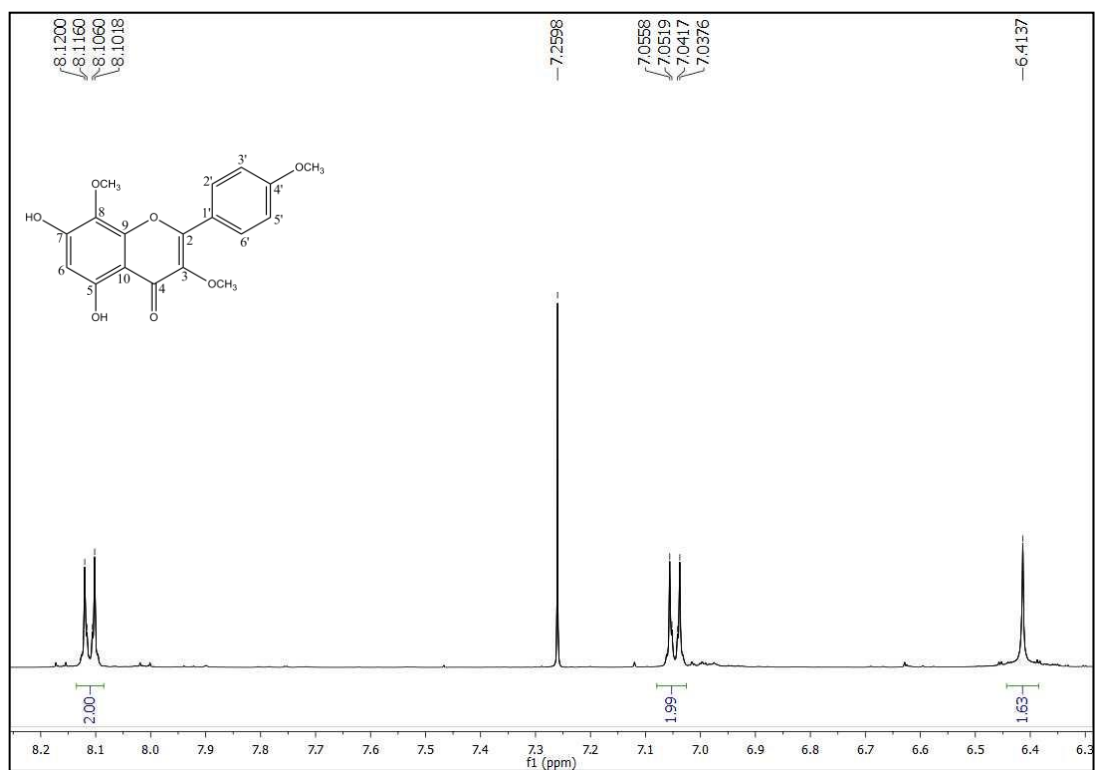


Figura 65. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de *Pg-7*, na região entre δ_{H} 2,4 e 5,4.

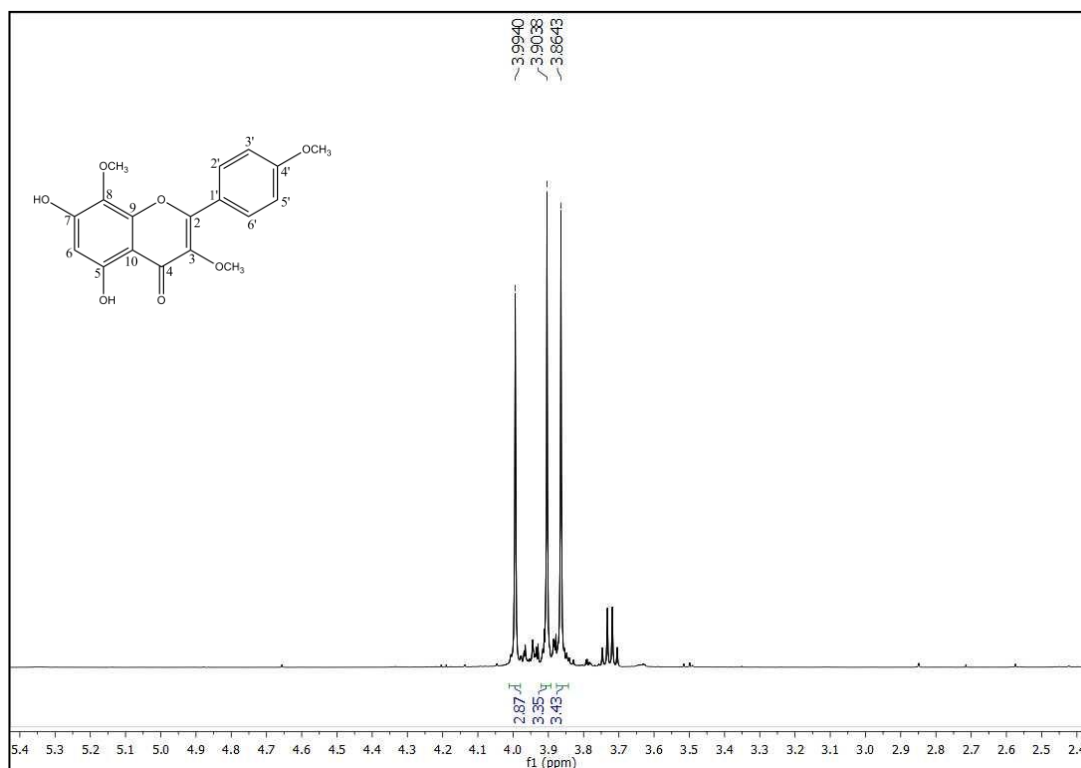


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 125 MHz) de *Pg-7*.

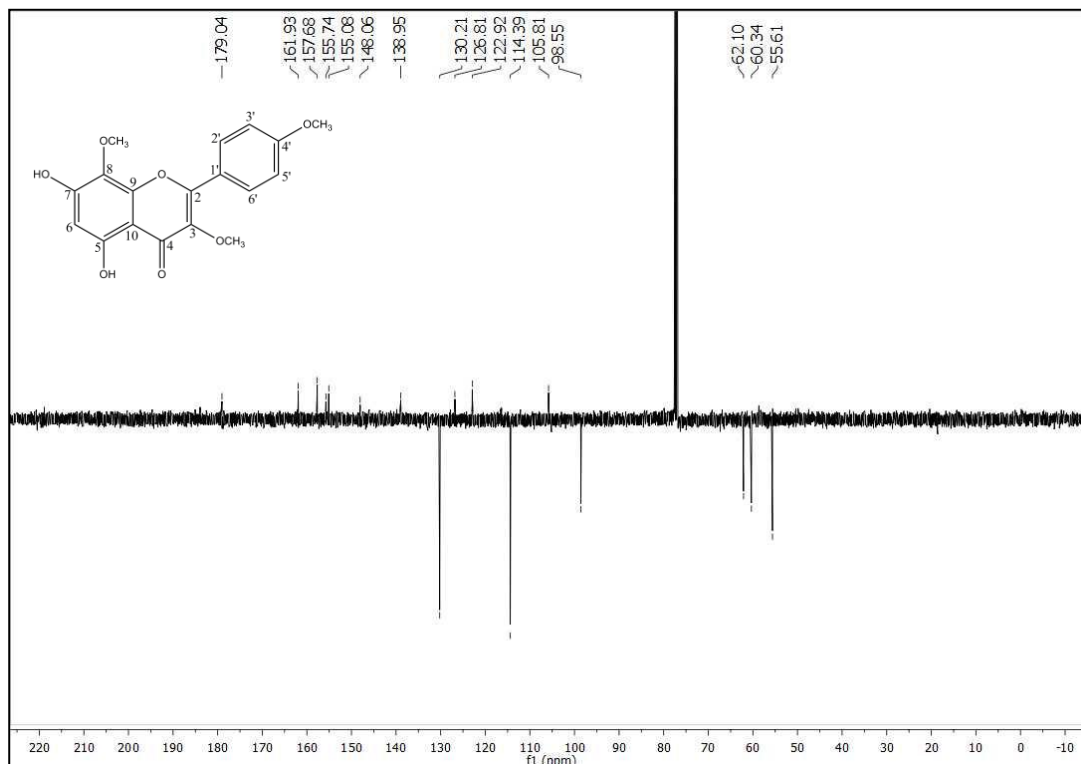


Figura 67. Espectro de HSQC de *Pg-7* (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz).

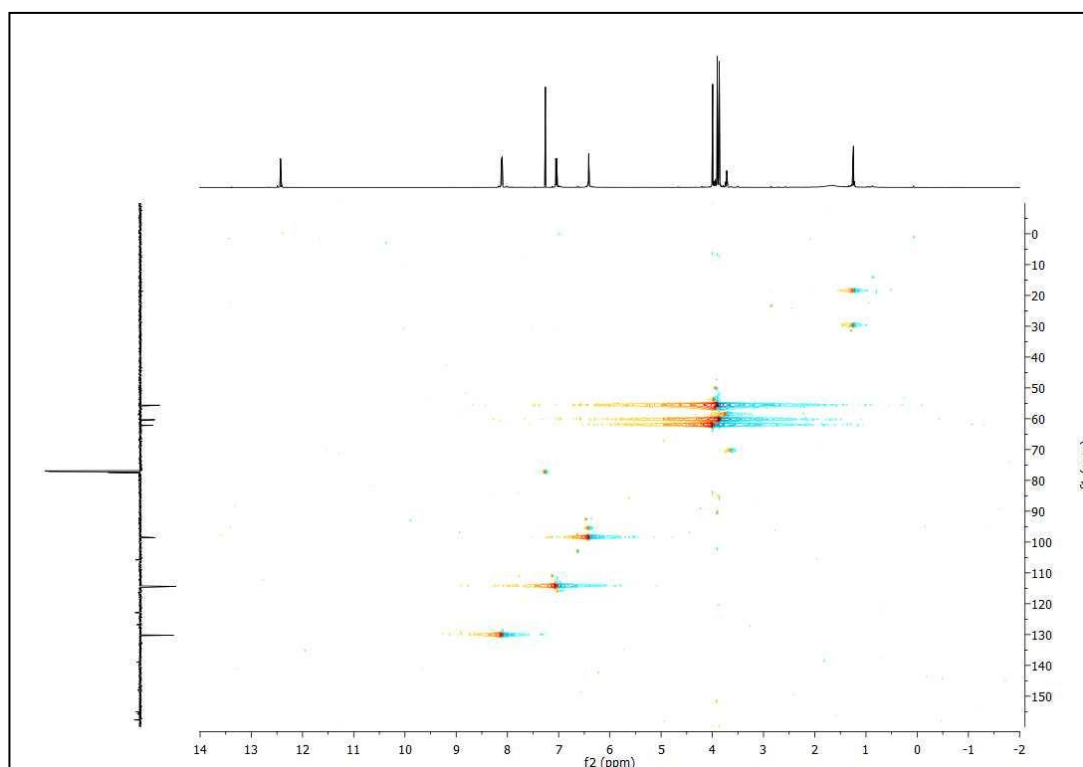


Figura 68. Espectro de HMBC de *Pg-7* (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz).

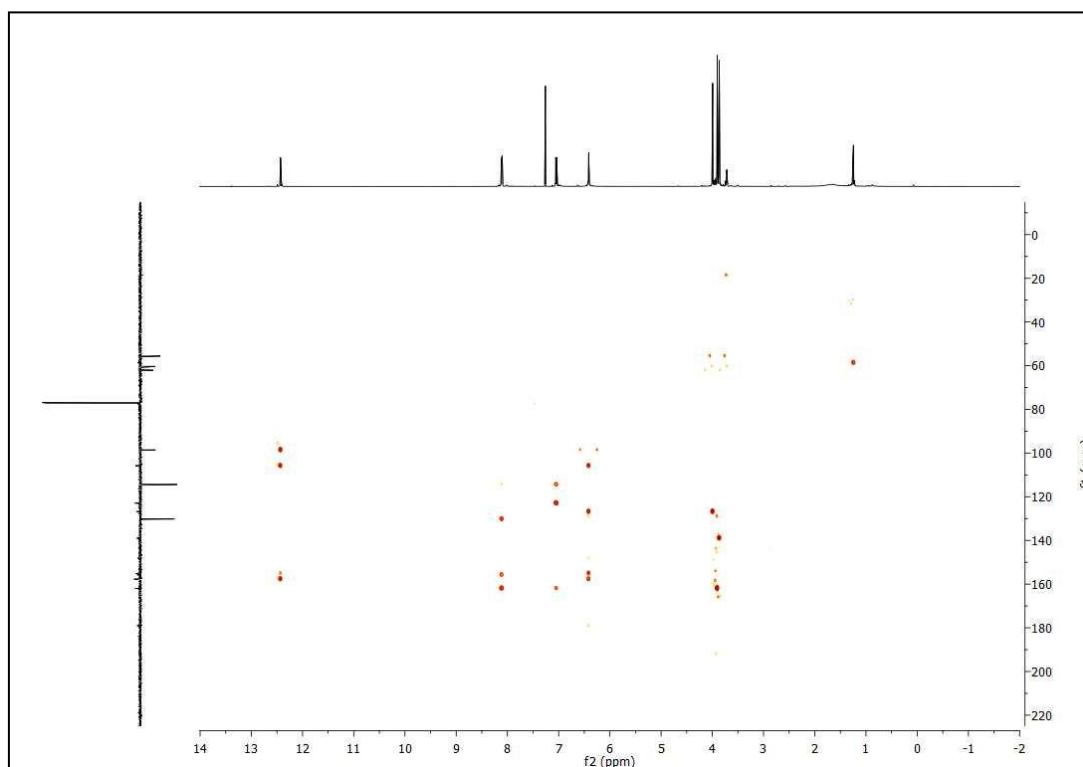


Figura 69. Espectro de NOESY de *Pg-7* (δ , CDCl₃, 500 MHz).

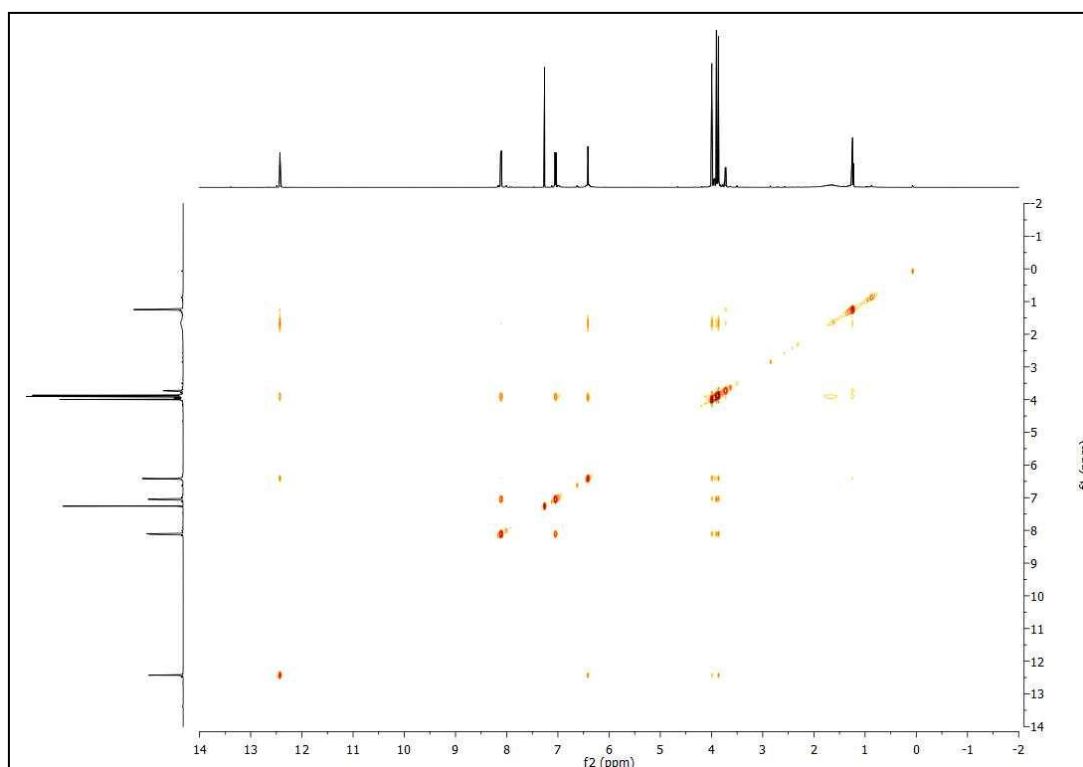
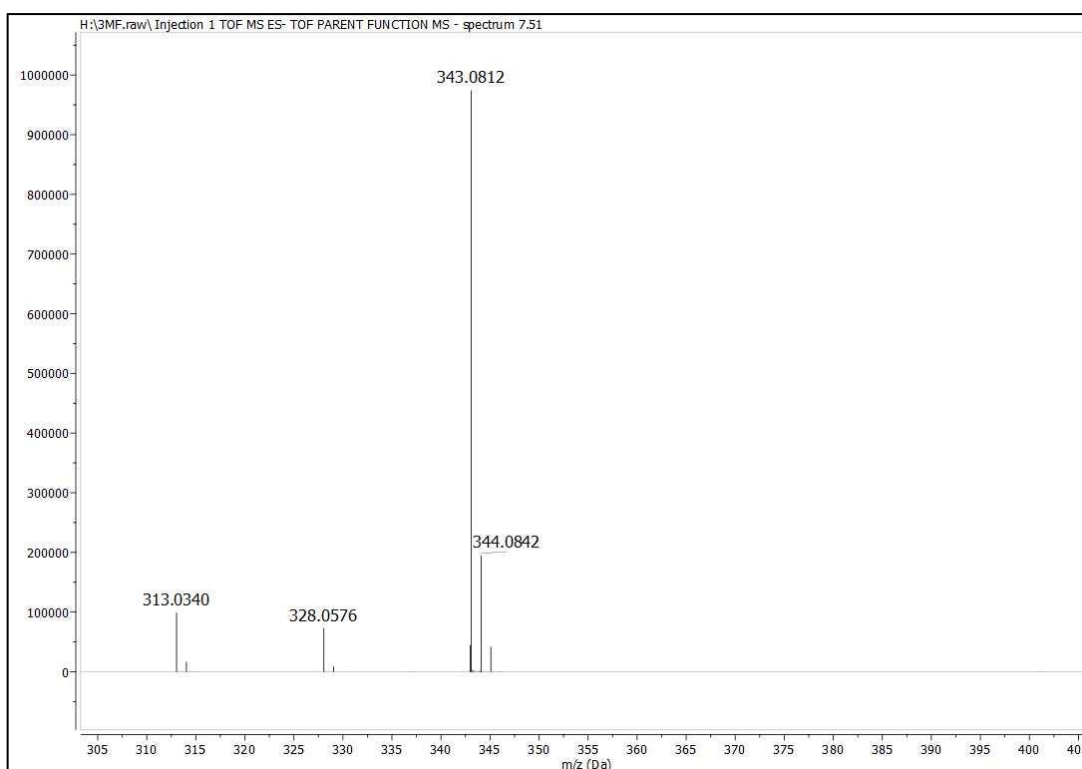


Figura 70. Espectro de massas de alta resolução de *Pg-7* modo negativo.



5.1.8 Identificação estrutural de *Pg-8*

A substância codificada como *Pg-8* foi isolada na forma de um pó amarelo alaranjado. O espectro de RMN ^1H (Figs. 72, pág. 130) e mostrou-se semelhante à estrutura anterior, e revelou um singlete em δ_{H} 12,48, sinal típico de hidrogênio de hidroxila formando ponte intramolecular de hidrogênio. Outras absorções na região de hidrogênios aromáticos levam a sugerir que esta substância pertence à classe dos flavonoides.

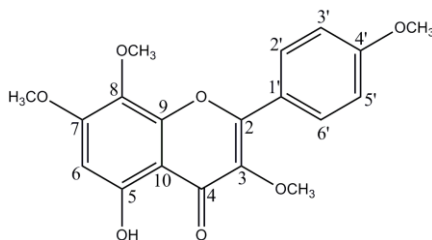
Uma análise da expansão desse mesmo espectro revela a presença de dois duplos dubletos em δ_{H} 8,16 ($J=2.0$ e 9,15 Hz) e 7,05 ($J=2.0$ e 9.15 Hz), integrando para dois hidrogênios cada. As constantes de acoplamento revelam um anel do tipo AA'BB' para o anel "B" do flavonóide (Fig. 73, pág 130). Analisando a região de campo alto, pôde-se verificar a presença de quatro sinais atribuídos as metoxilas presentes na molécula entre δ_{H} 3,87 e 3,95, cada uma integrando para três hidrogênios (Fig. 74, pág. 131). Esses dados, quando analisados com os dados disponíveis na literatura, levam a sugerir a substância como sendo o 5-hidroxi-3,7,8,4'-tetrametoxiflavona (Fig. 71, pág. 128).

No espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 75, pág. 131), merecem destaque os sinais com maior intensidade em δ_{C} 130,40 e 114,35, característicos dos carbonos C-2'/6' e C-3'/5' do anel B para substituídos de flavonoides. A confirmação das posições das metoxilas ocorreu juntamente com os espectros bidimensionais de HMBC.

A correlação mostrada no HMBC (Figs. 76 e 77, pág. 132) entre os hidrogênios metoxílicos e o carbono em δ_{C} 161,94 (C-4') permitiram localizar uma metoxila ligada ao carbono C-4'. A correlação entre o carbono em δ_{C} 138,79 (C-3) permitiu localizar a segunda metoxila ligada ao carbono C-3. O sinal de hidrogênio da terceira metoxila com δ_{C} 158,34 e a quarta metoxila correlacionanda ao sinal em δ_{C} 128,86 permitiram localizar as duas outras metoxilas nas posições C-7 e C-8, respectivamente (Tab. 18, pág. 129).

A análise dos dados espectrais, juntamente com os dados da literatura (Tab. 17, pág. 128), levou à identificação de *Pg-8* como sendo a 5-hidroxi-3,7,8,4'-tetrametoxiflavona (Fig. 71, pág. 128), isolada pela primeira vez na família Malvaceae, e presente em espécies das famílias Asteraceae, Capparaceae, Muntingiaceae (PONDEY *et al.*, 1984; COLLINS; REYNOLDS; REESE, 2004; SU *et al.*, 2003).

Figura 71. Estrutura química de *Pg-8*.



Pg-8=*Mo-8*

5-hidroxi-3,7,8,4'-tetrametoxiflavona

Tabela 17. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de *Pg-8* (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) com modelo da literatura (*Mo-8*), (COLLINS; REYNOLDS; REESE, 2004).

<i>Pg-8</i>			<i>Mo-8</i>	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
2	-	154,08	-	155,80
3	-	138,79	-	138,60
4	-	176,04	-	179,00
5	12,49 (1H, s)	157,53	12,50 (1H, s)	157,30
6	6,42 (1H, s)	95,56	6,42 (1H, s)	95,40
7	-	158,34	-	158,30
8	-	128,86	-	128,80
9	-	150,49	-	150,20
10	-	105,54	-	105,30
1'	-	123,16	-	123,00
2'/6'	8,16 (2H, dd, $J=2,0$ e $9,15$ Hz)	130,40	8,17 (2H, t, $J=2,5$ Hz)	130,20
3'/5'	7,05 (2H, dd, $J=2,0$ e $9,15$ Hz)	114,35	7,05 (2H, t, $J=2,5$ Hz)	114,20
4'	-	161,93	-	161,80
3-OCH ₃	3,87 (3H, s)	60,28	3,87 (3H, s)	60,11
7-OCH ₃	3,95 (3H, s)	56,53	3,94 (3H, s)	56,30
8-OCH ₃	3,91 (3H, s)	61,78	3,91 (3H, s)	61,60
4'-OCH ₃	3,90 (3H, s)	55,56	3,90 (3H, s)	55,40

Tabela 18. Dados de RMN ^1H e ^{13}C de *Pg-8* (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz).

$^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - \text{HMQC}$			$^1\text{H} \times ^{13}\text{C} - \text{HMBC}$	
C	δ_{H}	δ_{C}	^2J	^3J
2	-	154,08	-	-
3	-	138,79	-	-
4	-	176,04	-	-
5	12,49 (1H, s)	157,53	-	-
6	6,42 (1H, s)	95,56	C-7	C-8, C-10
7	-	158,34	-	-
8	-	128,86	-	-
9	-	150,49	-	-
10	-	105,54	-	-
1'	-	123,16	-	C-3'/5'
2'/6'	8,16 (2H, dd, $J=2.0$ e 9,15 Hz)	130,40	-	C-4'
3'/5'	7,05 (2H, dd, $J=2.0$ e 9.15 Hz)	114,35	-	C-1'
4'	-	161,93	-	-
3- OCH_3	3,87 (3H, s)	60,28	-	C-3
7- OCH_3	3,95 (3H, s)	56,53	-	C-7
8- OCH_3	3,91 (3H, s)	61,78	-	C-8
4'- OCH_3	3,90 (3H, s)	55,56	-	C-4'

Figura 72. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de *Pg-8*.

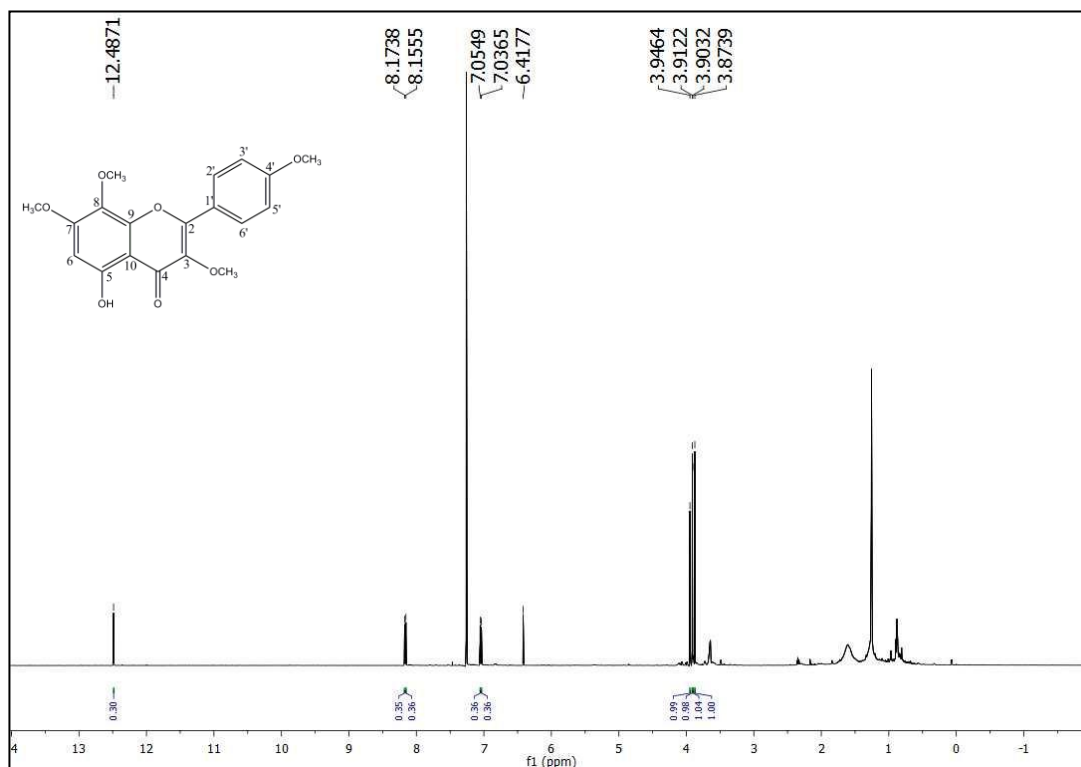


Figura 73. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de *Pg-8*, na região entre δ_{H} 6,9 e 8,3.

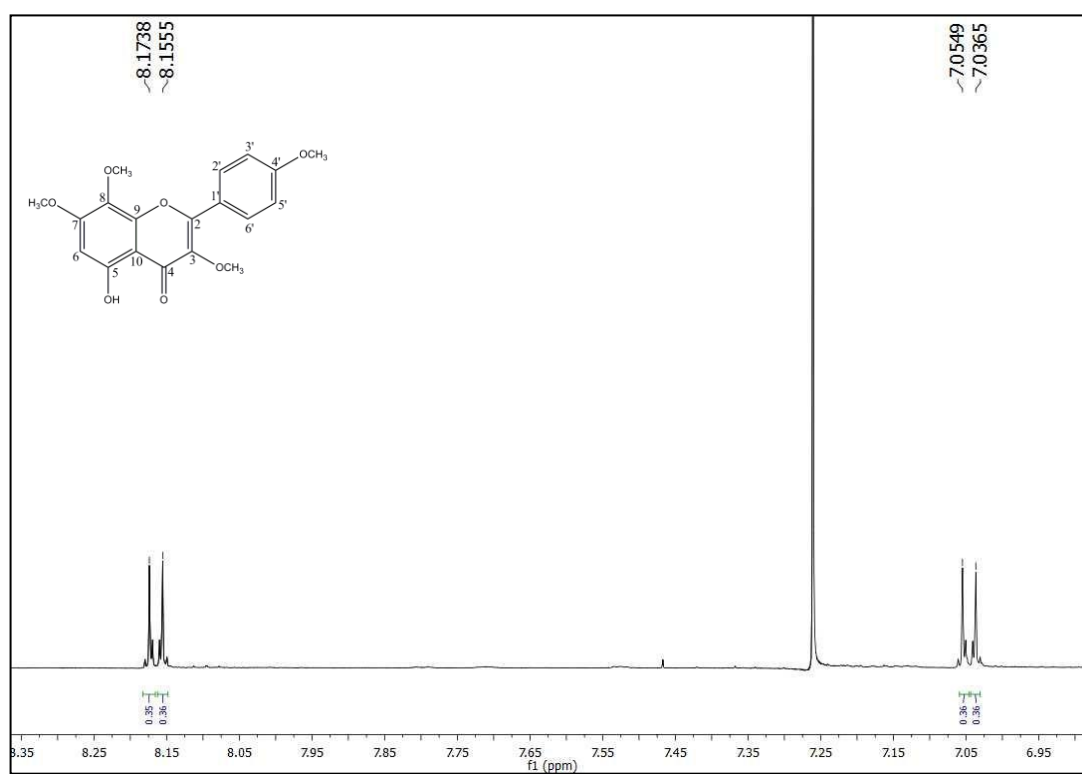


Figura 74. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de *Pg-8*, na região entre δ_{H} 3,8 e 4,0.

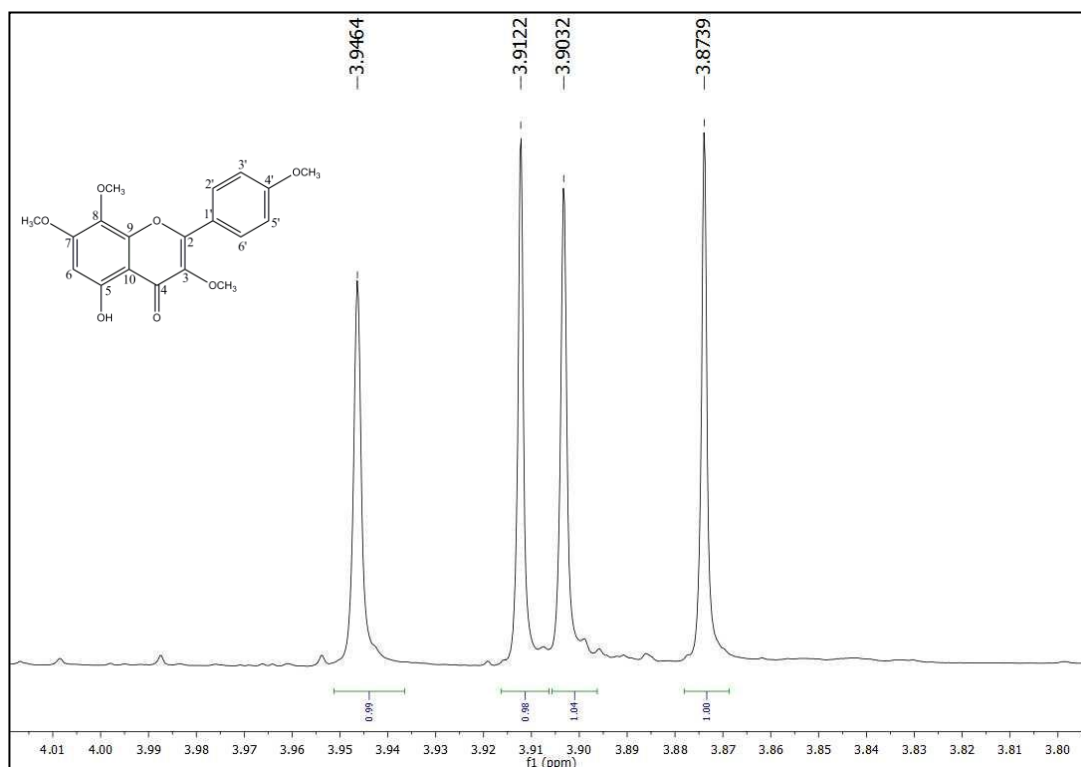


Figura 75. Espectro de RMN de ^{13}C , APT (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de *Pg-8*.

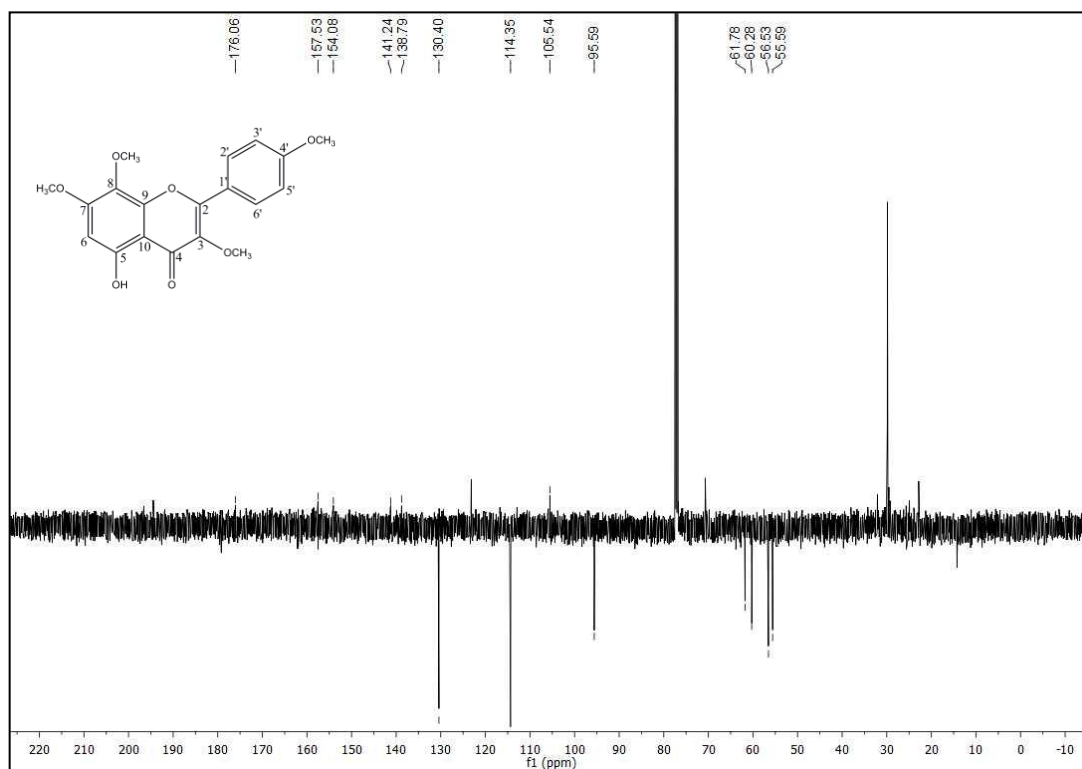


Figura 76. Espectro de HMBC de *Pg-8* (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz).

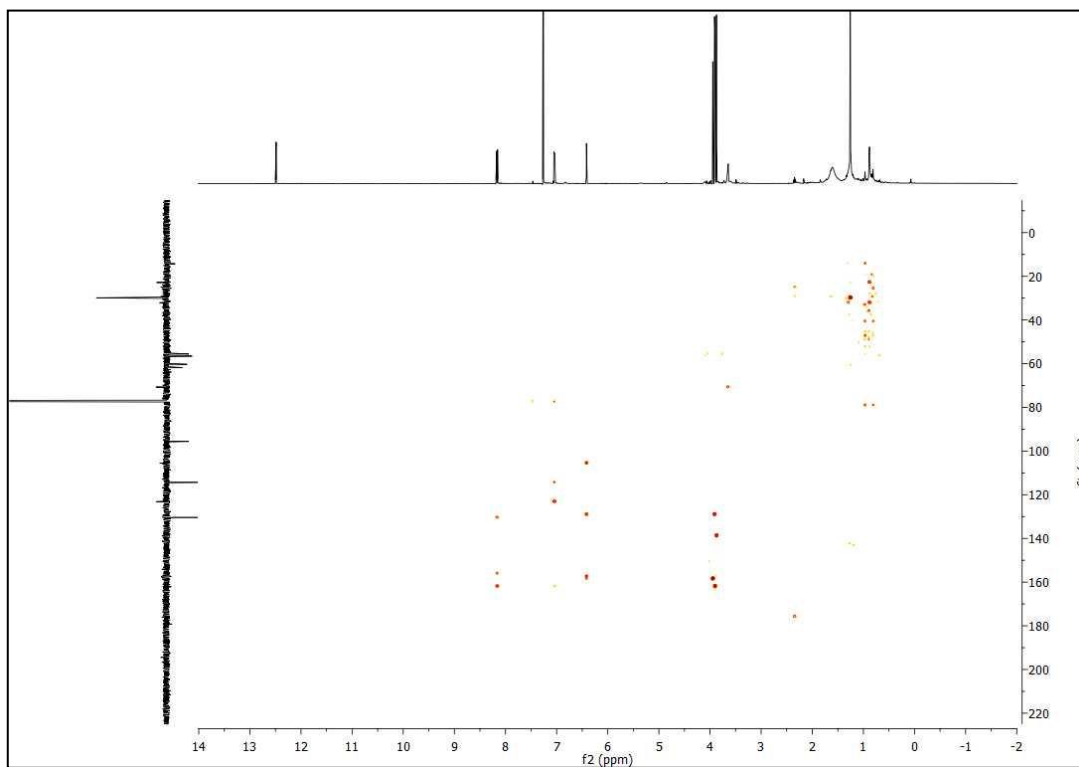
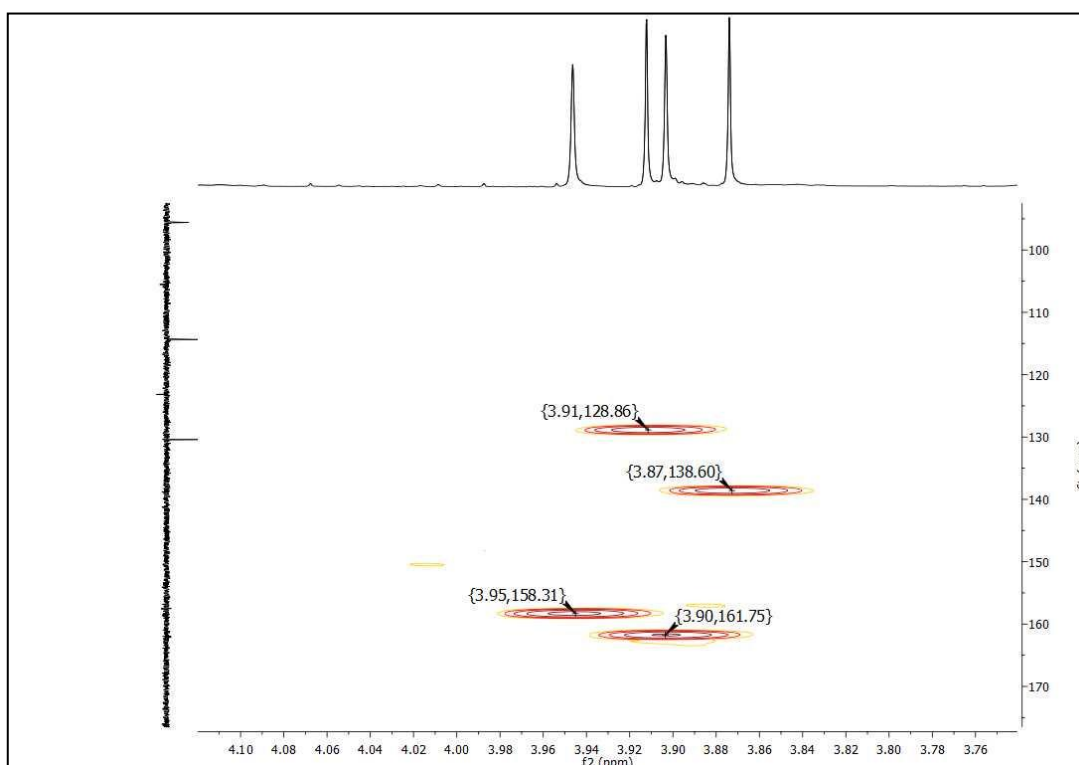


Figura 77. Expansão do espectro de HMBC de *Pg-8* (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz).



5.1.9 Identificação estrutural de *Pg-9*

O aspecto da substância codificada como *Pg-9* foi de um pó amarelo. O espectro de RMN de ^1H e suas expansões (Fig. 79-81, pág. 135-136), mostraram-se semelhante aos espectros das substâncias *Pg-7* (5,7-di-hidroxi-3,8,4'-trimetoxiflavona) e *Pg-8* (5,7-di-hidroxi-3,7,8,4'-tetrametoxiflavona), o que levou a sugerir que se trata também de um flavonoide. No espectro de RMN de ^1H desta substância foi evidenciado a presença de um sistema do tipo AA'BB' pelas absorções semelhantes aos flavonoides identificados anteriormente e que estão de acordo com a presença de substituinte oxigenado no carbono C-4' do anel B de flavonoides (SILVA *et al.*, 2005).

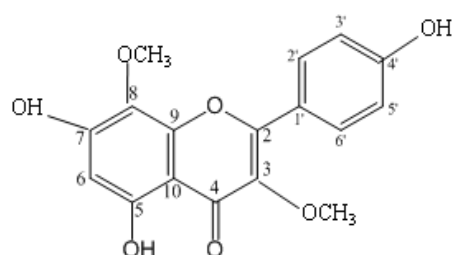
Todavia, ainda na análise desse espectro, foram observados apenas dois sinais em δ_{H} 3,84 e 3,75, integrando para três hidrogênios cada (Fig. 81, pág. 136), condizentes com sinais de hidrogênios de metoxilas. Como os flavonoides isolados anteriormente, o espectro ainda mostrou um singleto em δ_{H} 6,08 (Fig. 80, pág. 135) condizente com hidrogênio na posição C-6. Desta forma, sugere-se que este se trata do 5,7,4'-tri-hidroxi-3,8-dimetoxiflavona.

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C (Fig. 82, pág. 136) e das correlações exibidas no espectro de RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HSQC (Figs. 83 e 84, pág. 137) e de HMBC (Figs. 85 e 86, pág. 138) fortalecem a proposta estrutural de *Pg-9* com destaque para a carbonila em δ_{C} 182,6 e os carbonos 2'/6' e 3'/5' do sistema AA'BB'.

O espectro de massa de alta resolução UPLC-qTOF-MS/MS (Fig. 87, pág. 139) ratificou a proposta, uma vez que o pico do íon molecular $[\text{M-H}]^-$ foi observado com massa de 329,0645, para a fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_7$, e através da fragmentação a formação do íon estável em 299,0564 (Fig. 88, pág. 140).

Os dados obtidos com os dados da literatura (COLLINS; REYNOLDS; REESE, 2004) foram compilados (Tab. 19, pág. 134) e permitiu identificar a substância *Pg-9* como sendo 5,7,4'-tri-hidroxi-3,8-dimetoxiflavona (Fig. 78, pág. 134), isolado pela primeira vez na família Malvaceae e presente na família Fabaceae (TUCHINDA *et al.*, 2002), Cistaceae (VOGT *et al.*, 1987), Compositae (WANG *et al.*, 1989).

Figura 78. Estrutura química de *Pg-9*.



Pg-9=Mo-9

5,7,4'-tri-hidroxi-3,8-dimetoxiflavona

Tabela 19. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de *Pg-9* (δ , CD_3OD , 400 e 100 MHz) com modelo (Mo-9) da literatura (COLLINS; REYNOLDS; REESE, 2004; WANG *et al.*, 1989).

	<i>Pg-9</i>		<i>Mo-9</i>	
	δ_{H}	δ_{C}	$^1\delta_{\text{H}}$	δ_{C}
2	-	156,53	-	155,84
3	-	138,72	-	137,53
4	-	178,89	-	177,94
5	-	158,24	-	155,38
6	6,08 (1H, s)	101,38	6,28 (1H, s)	95,40
7	-	169,01	-	156,96
8	-	127,72	-	127,53
9	-	-	-	148,50
10	-	-	-	103,93
1'	-	122,72	-	120,68
2'/6'	8,04 (2H, dd, $J=2,0$ e $9,0$ Hz)	131,10	7,95 (2H)	129,88
3'/5'	6,91 (2H, dd, $J=2,0$ e $9,0$ Hz)	116,88	6,98 (2H)	115,67
4'	-	162,26	-	160,12
3-OCH ₃	3,87 (3H, s)	60,54	3,79 (3H, s)	59,59
8-OCH ₃	3,91 (3H, s)	61,31	3,81 (3H, s)	60,87

Figura 79. Espectro de RMN de ^1H (δ , CD_3OD , 400 MHz) de *Pg-9*.

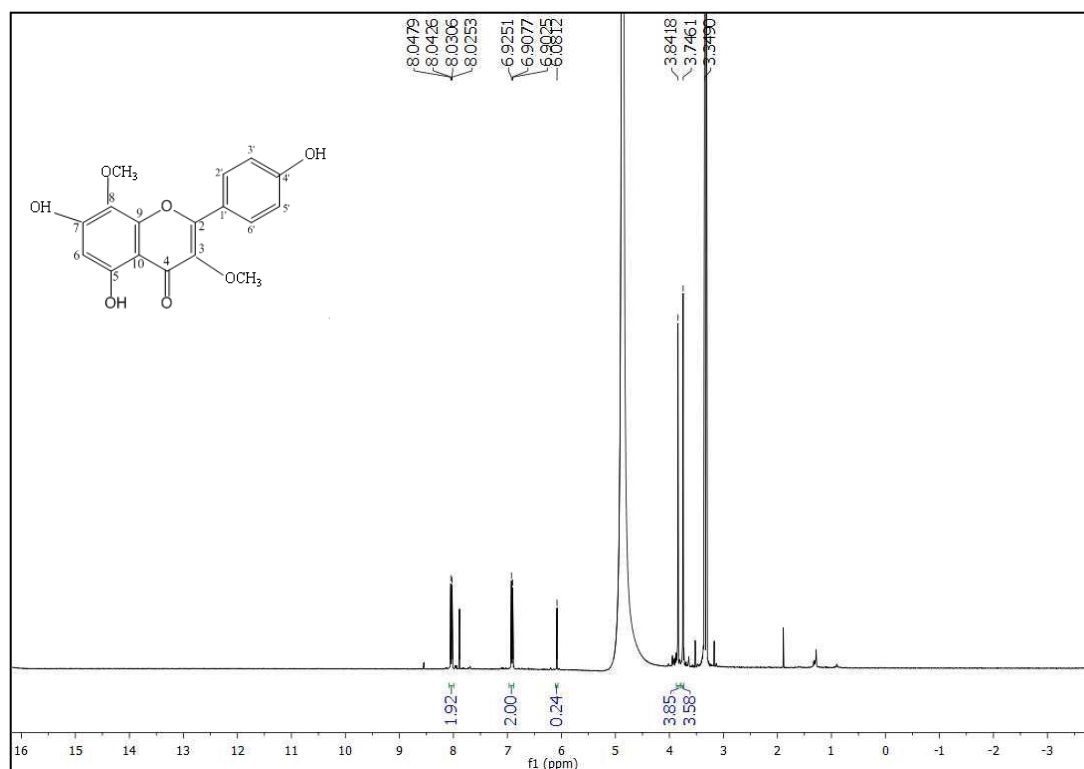


Figura 80. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CD_3OD , 400 MHz) de *Pg-9*, na região entre δ_{H} 6,7 e 8,2.

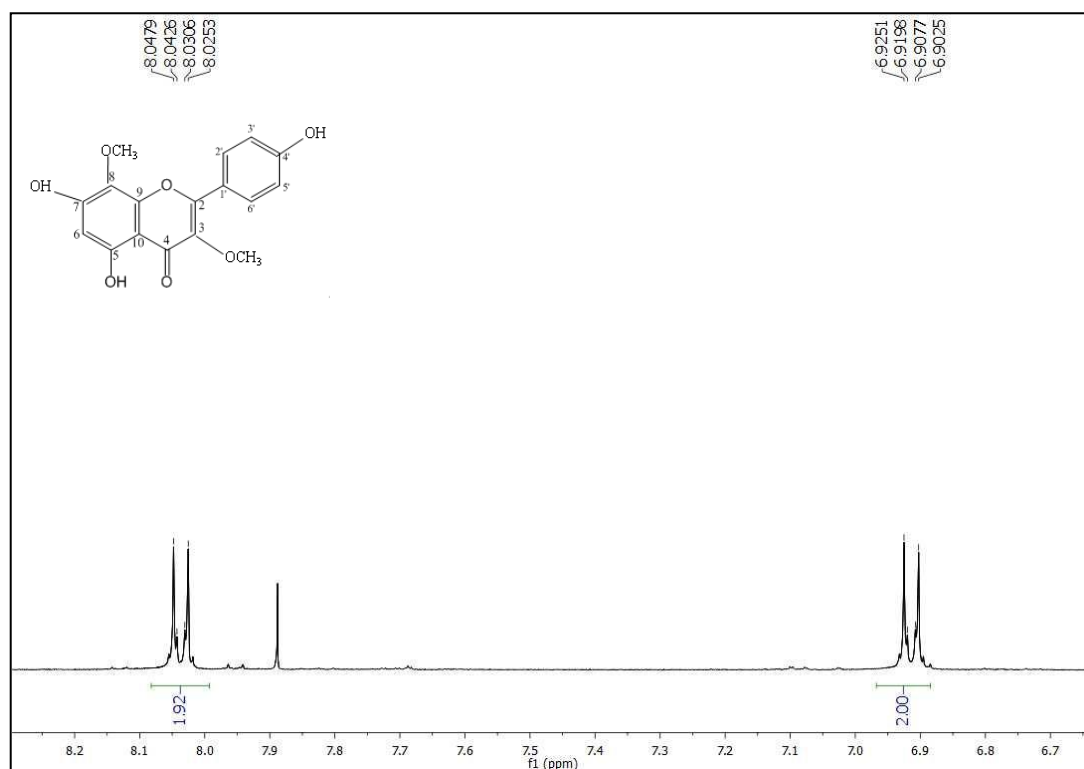


Figura 81. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CD_3OD , 400 MHz) de *Pg-9*, na região entre δ_{H} 3,2 e 6,2.

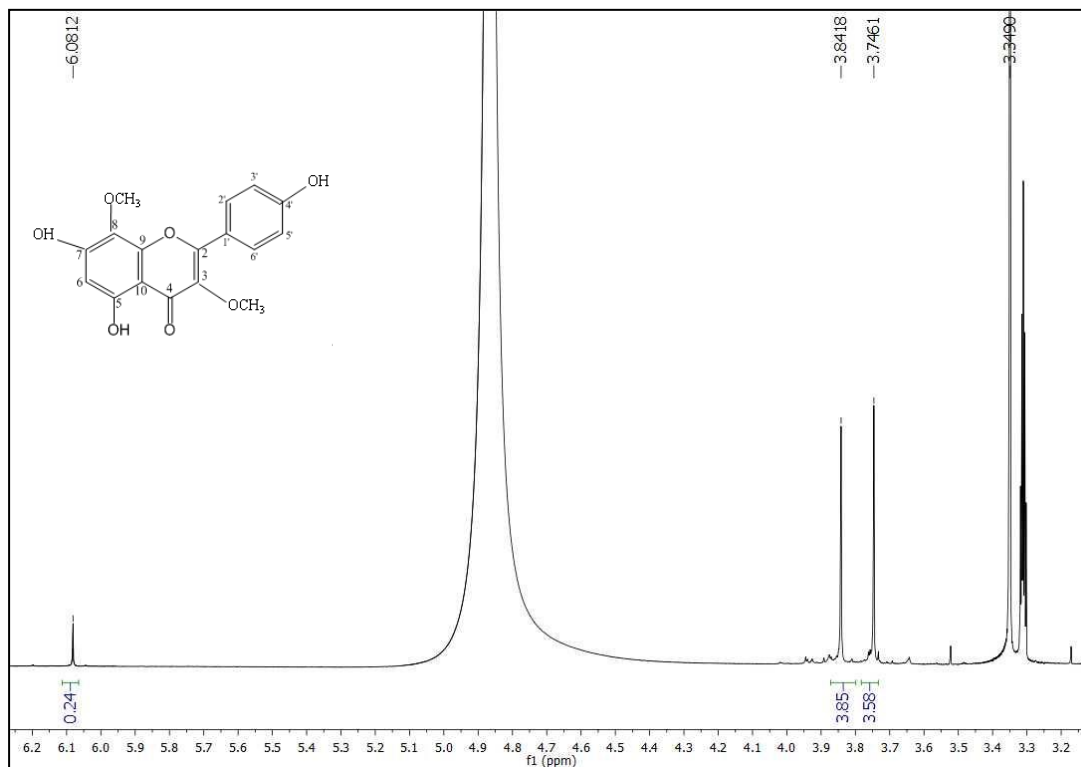


Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CD_3OD , 400 MHz) de *Pg-9*.

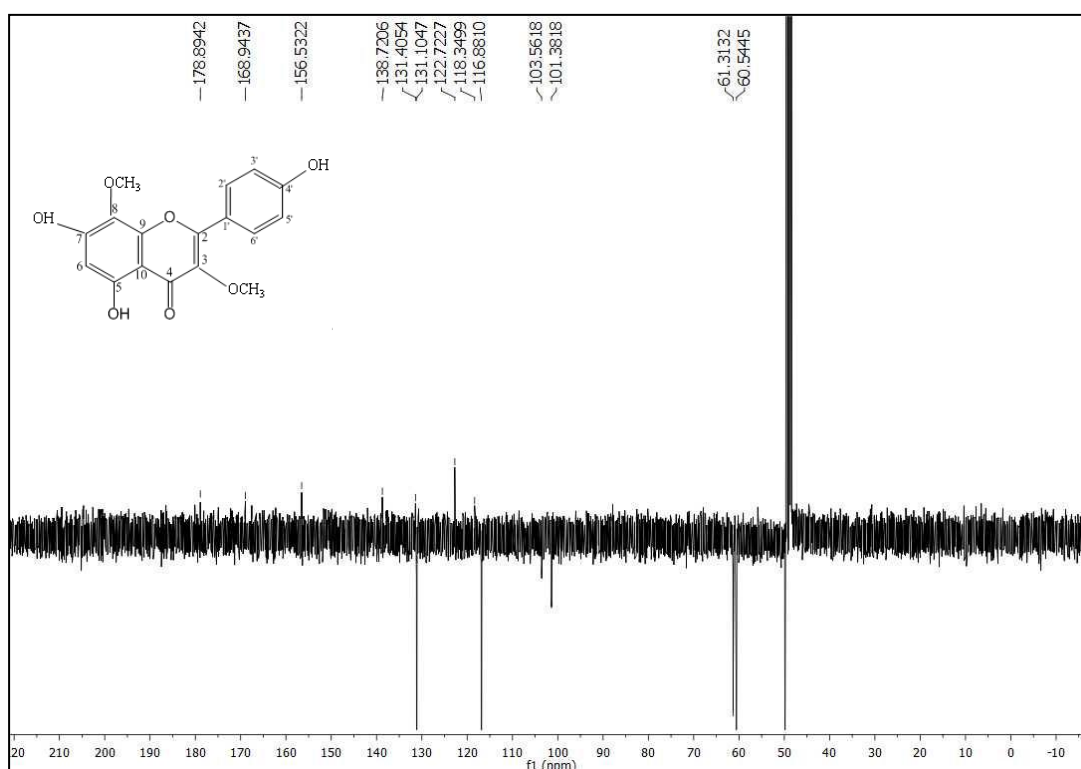


Figura 83. Espectro de HSQC (δ , CD₃OD, 400 e 100 MHz) de *Pg-9*.

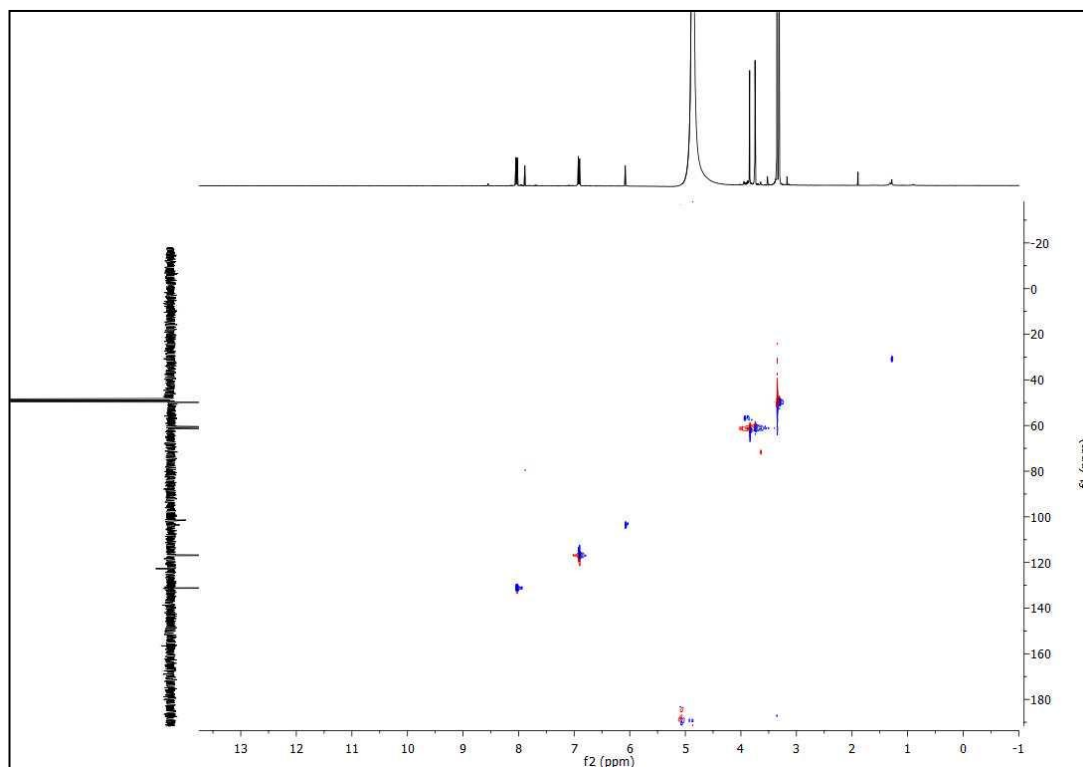


Figura 84. Expansão do espectro de HSQC (δ , CD₃OD, 400 e 100 MHz) de *Pg-9*.

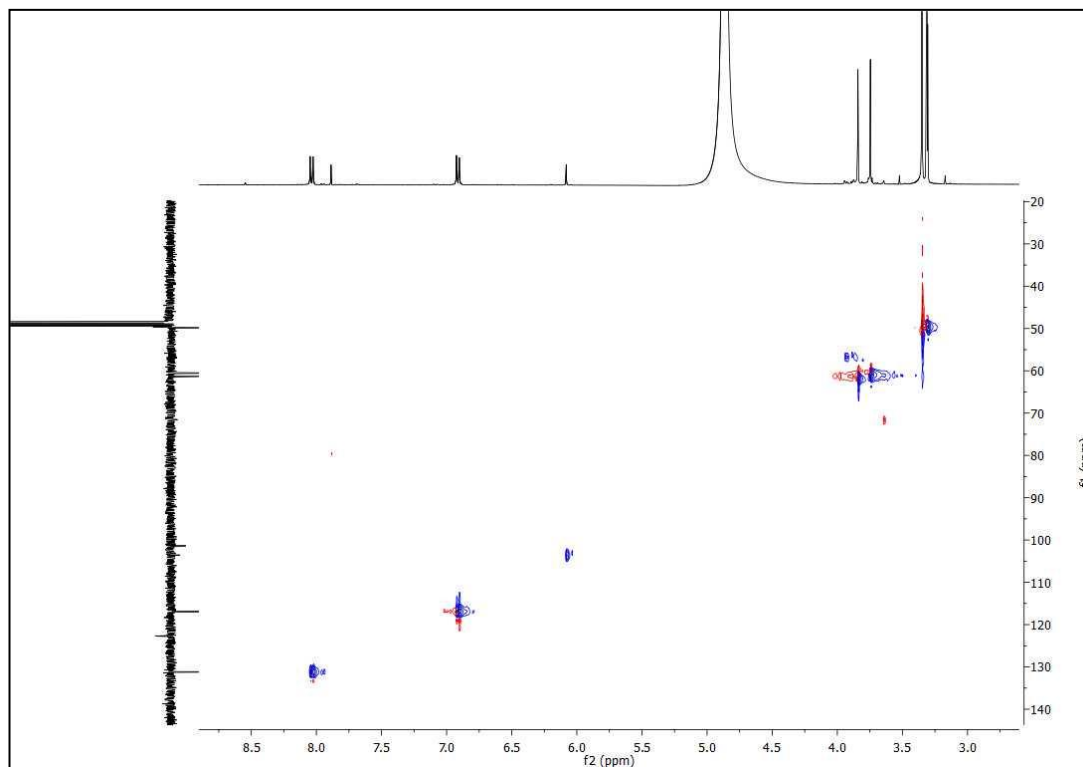


Figura 85. Espectro de HMBC (δ , CD₃OD, 400 e 100 MHz) de *Pg-9*.

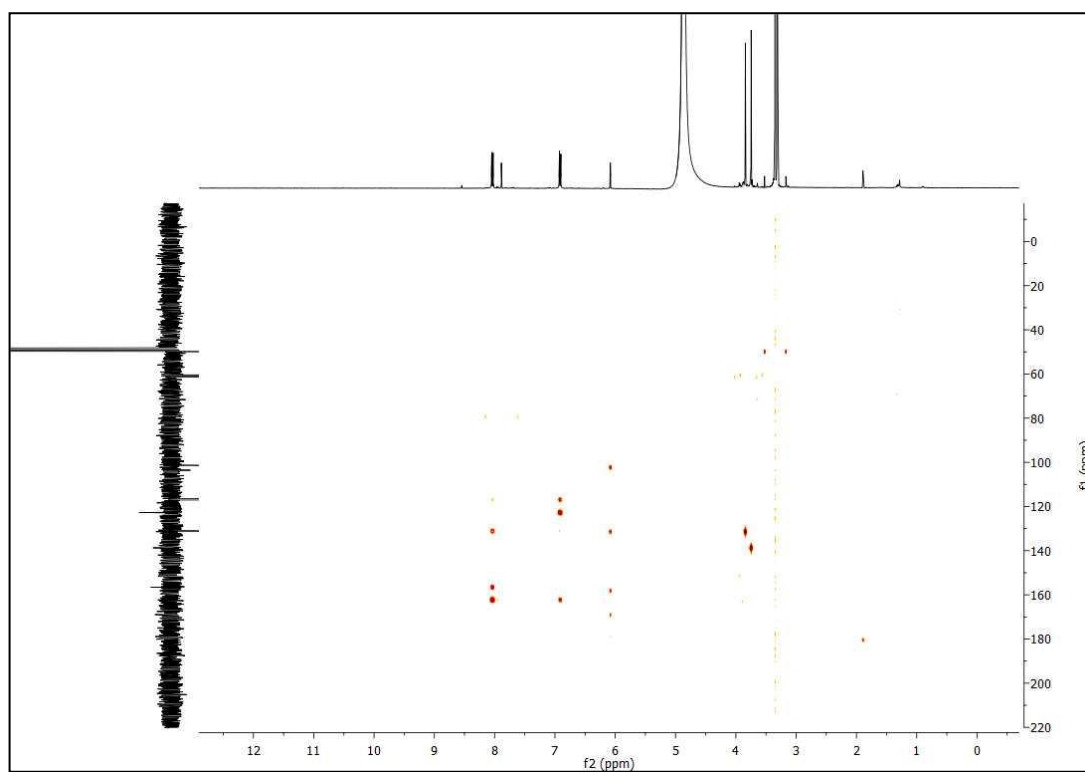


Figura 86. Expansão do espectro de HMBC (δ , CD₃OD, 400 e 100 MHz) de *Pg-9*.

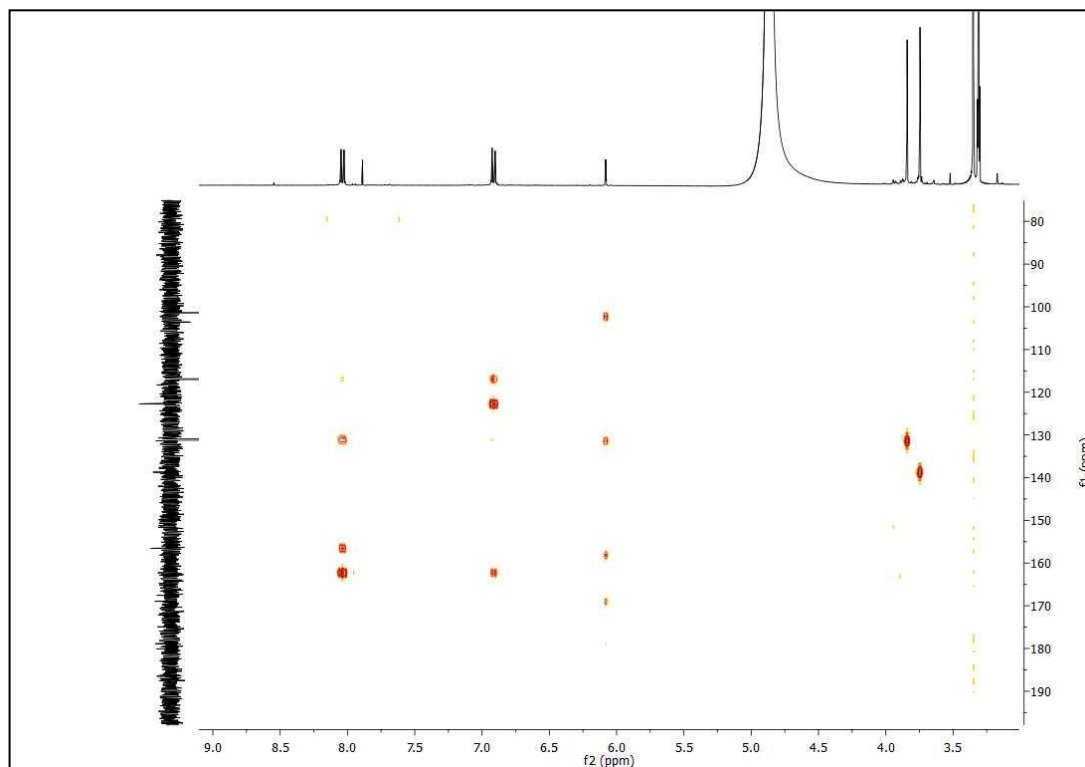


Figura 87. Espectro de massa de alta resolução de *Pg-9* (modo negativo).

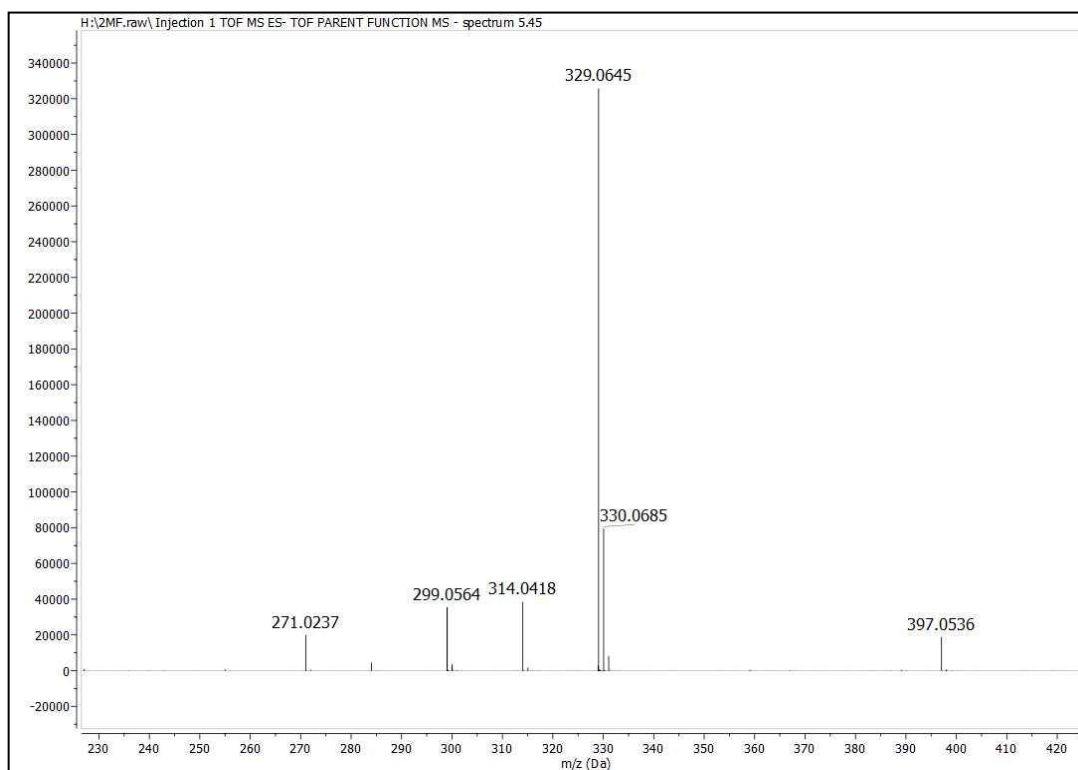
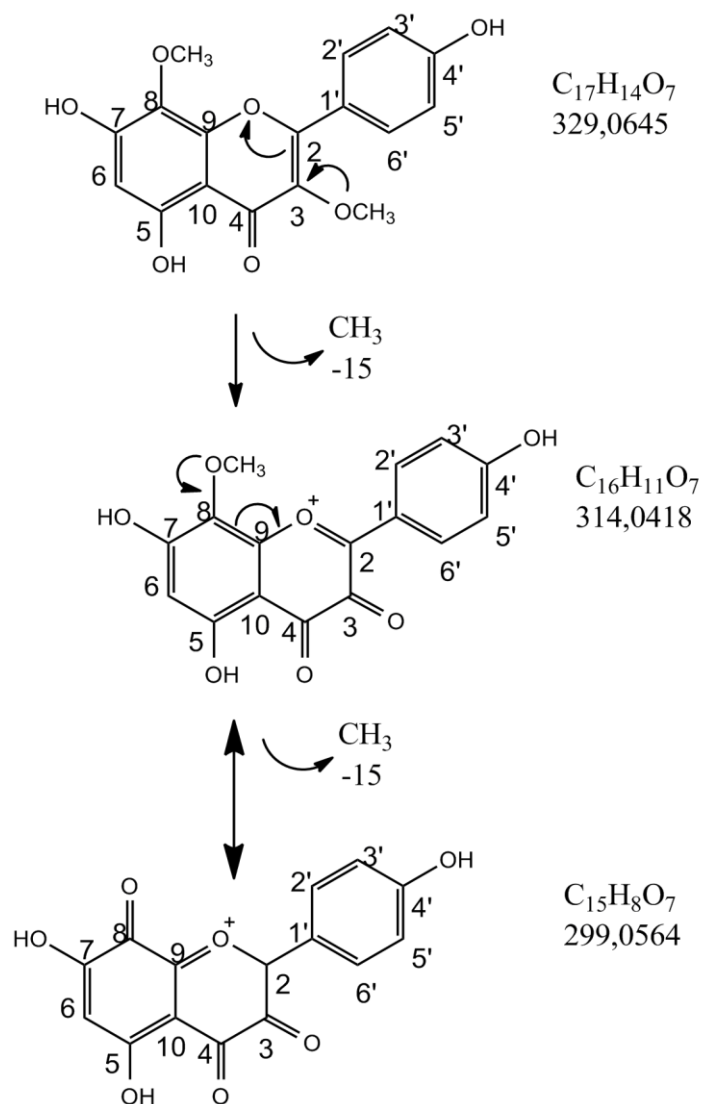


Figura 88. Proposta de fragmentação para o íon m/z 329,0645 obtido por UPLC-qTOF-MS/MS.



5.1.10 Identificação estrutural de *Pg-10*

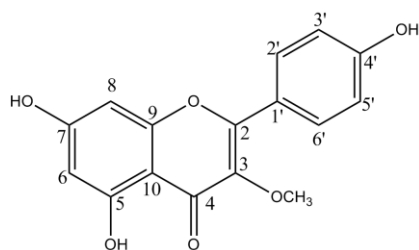
Semelhante às estruturas anteriores, a substância codificada como *Pg-10* apresentou-se como pó amarelo e com espectro de RMN ^1H (Figs. 90-92, pág. 145-146) muito semelhante aos outros flavonoides já descritos. Todavia este apresentou dois duplos dubletos, um em δ_{H} 6,41, acoplando *meta* com outro em δ_{H} 6,20 ambos com integral para um hidrogênio cada, indicando substituição na posição C-7 do anel “A” de *Pg-10* (Fig. 92, pág. 146). O espectro ainda revelou a presença de sinal em δ_{H} 3,78 (Fig. 90, pág. 145) indicativo da presença de uma metoxila na molécula, sugestivo de que a substância em análise é a 5,7,4'-tri-hidroxi-3-metoxiflavona (Fig. 89, pág. 142).

Os espectros bidimensionais ajudaram na elucidação da estrutura. Os espectros de HSQC (Fig. 93 e 94, págs. 146 e 147, respectivamente) mostraram correlação entre os hidrogênios em C-6 e C-8 com os seus respectivos carbonos, assim como no espectro de HMBC (Figs. 95 a 97, págs. 147 e 148), confirmando a presença da metoxila no C-3 através da correlação a ^3J dos hidrogênios em δ_{H} 3,78 com o carbono em C-3 δ_{C} 138,73, característico de metoxiflavonas (Tab. 21, pág. 144).

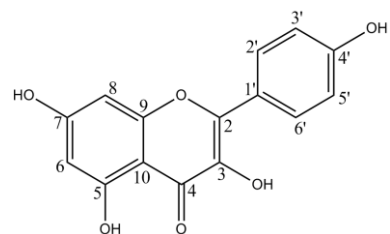
O espectro de massas de alta resolução UPLC-qTOF-MS/MS (Fig. 98, pág. 149) mostrou o pico do íon molecular $[\text{M-H}]^-$ com massa de 299,0529 para a fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_6$.

Confirmando a proposta anterior, quando comparados esses dados com os disponíveis na literatura (Tab. 20, pág. 143-NACER *et al.*, 2006; CSAPI *et al.*, 2010), conclui-se que *Pg-10* trata-se do 5,7,4'-tri-hidroxi-3-metoxiflavona (Fig. 89, pág. 142) flavonoide relatado pela primeira vez na família Malvaceae e presente em espécies de Fabaceae (LEAL *et al.*, 2006).

Figura 89. Estrutura química de *Pg*-10 e Mo-10b.



Pg-10=Mo-10a
5,7,4'-tri-hidroxi-3-metoxiflavona



Mo-10b
3,5,7,4'-tetra-hidroxi-flavona (Canferol)

Tabela 20. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de *Pg*-10 (δ , CD_3OD , 500 e 125 MHz) com modelos (Mo-10a e b) da literatura (NACER *et al* 2006; CSAPI *et al.*, 2010).

	<i>Pg</i> -10 ¹	<i>Pg</i> -10 ²	Mo-10a ¹	Mo-10a ²	Mo-10b ¹	Mo-10b ²
C	δ_{H}	δ_{C}^*	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
2	-	157,23	-	157,60	6,18 (1H, d, $J=2,0$ Hz)	148,00
3	-	138,63	-	139,40	6,39 (1H, d, $J=2,0$ Hz)	137,10
4	-	-	-	179,50	-	177,30
5	-	162,18	-	162,40	-	162,50
6	6,20 (1H, d, $J=2$ Hz)	99,00	6,26 (1H, d, $J=2,4$ Hz)	99,60	-	99,30
7	-	165,35	-	165,10	-	165,60
8	6,41 (2H, d, $J=2,0$ Hz)	94,10	6,42 (1H, d, $J=2,4$ Hz)	94,60	-	94,40
9	-	157,68	-	158,00	-	158,20
10	-	105,01	-	105,70	-	103,70
1'	-	121,76	-	122,20	-	123,70
2'/6'	8,00 (2H, dd, $J=2,0$ e $9,0$ Hz)	131,30	8,00 (2H, d, $J=8,6$ Hz)	131,00	8,02 (1H, d, $J=8,8$ Hz)	130,60
3'/5'	6,93 (2H d, $J=2,0$ e $J=9,0$ Hz)	116,45	6,95 (2H, d, $J=8,6$ Hz)	116,20	6,90 (1H, d, $J=8,8$ Hz)	116,30
4'	-	160,91	-	-	-	160,90
3-OCH₃	3,78 (3H, s)	60,50	3,79 (3H, s)	-	-	60,40

*Valores encontrados através das correlações nos espectros bidimensionais de HMBC e HSQC

Tabela 21. Dados de RMN ^1H e ^{13}C (δ , CD_3OD , 500 e 125 MHz) de *Pg*-10.

C	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ – HMQC		$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ – HMBC	
	δ_{H}	δ_{C}	^2J	^3J
2	-	157,23	-	-
3	-	138,63	-	-
4	-	-	-	-
5	-	162,18	-	-
6	6,20 (1H, d, $J=2$ Hz)	99,00	C-5	C-8, C-10
7	-	165,35	-	-
8	6,41 (2H, d, $J=2,0$ Hz)	94,10	C-7, C-9	C-6, C-10
9	-	157,68	-	-
10	-	105,01	-	-
1'	-	121,76	-	-
2'/6'	8,00 (2H, dd, $J=2,0$ e $9,0$ Hz)	131,30	C-1'	C-4'
3'/5'	6,93 (2H, d, $J=2,0$ e $J=9,0$ Hz)	116,45	C-4'	C-1'
4'	-	160,91	-	-
3-OCH ₃	3,78 (3H, s)	60,50	-	C-3'

Figura 90. Espectro de RMN de ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de *Pg*-10.

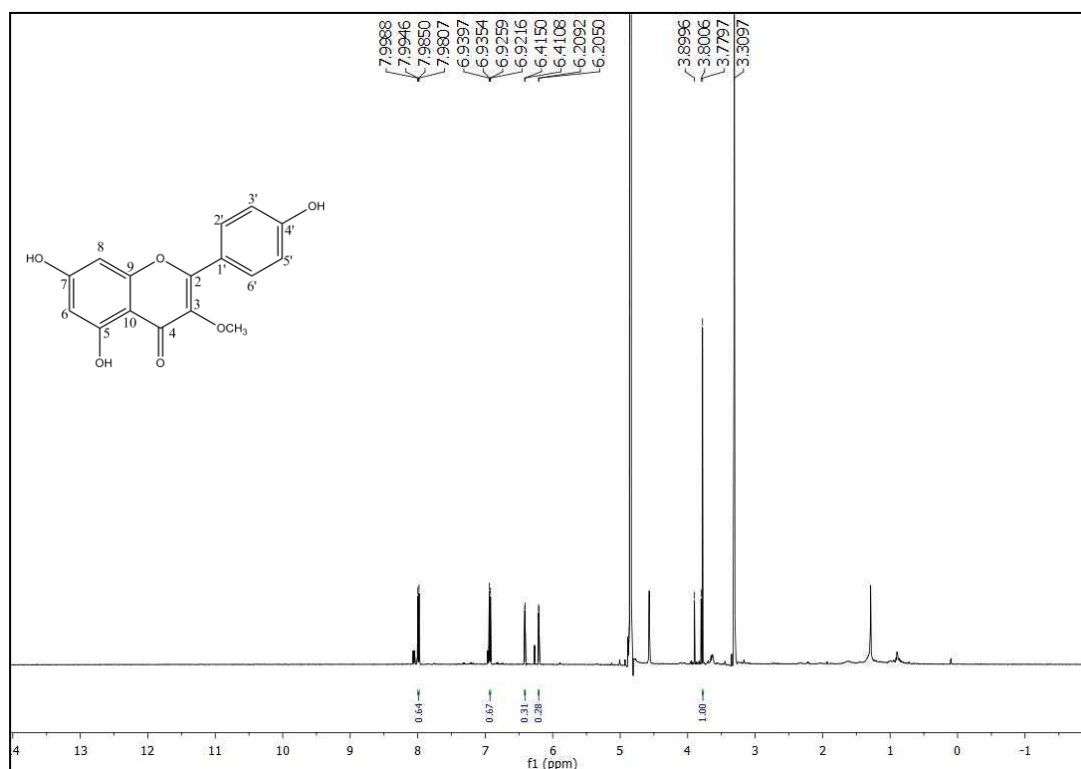


Figura 91. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de *Pg*-10, na região entre δ_{H} 6,9 e 8,0.

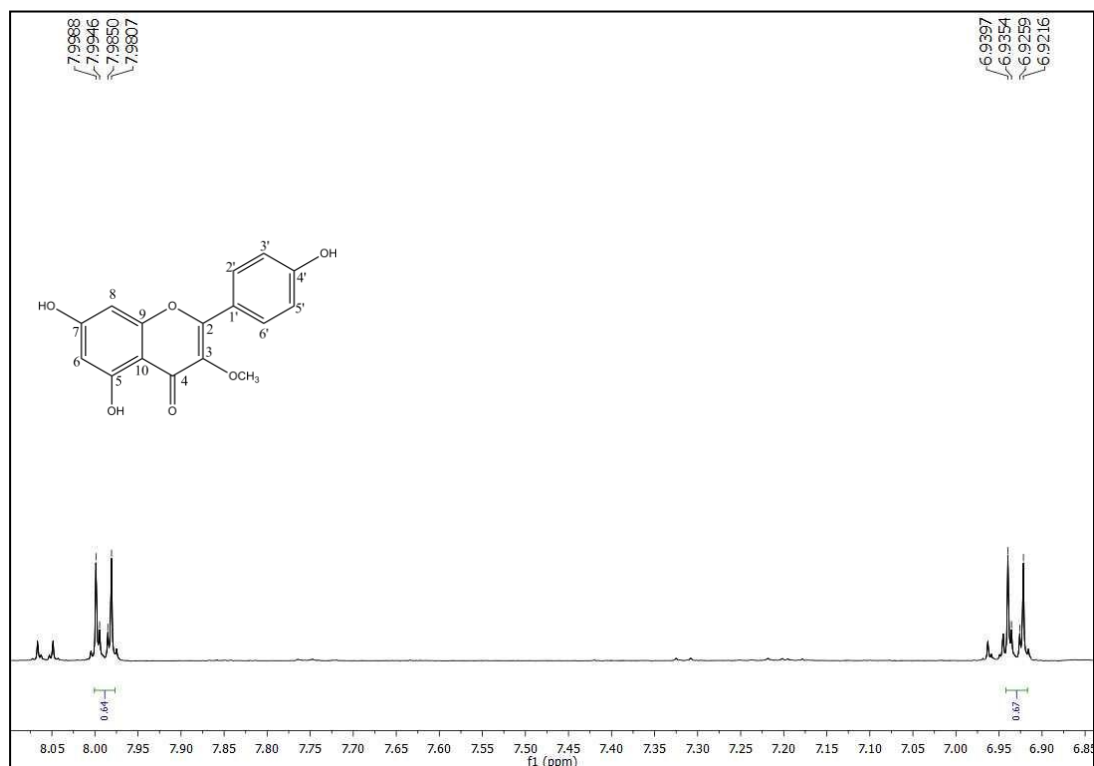


Figura 92. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de *Pg-10*, na região entre δ_{H} 6,15 e 6,47.

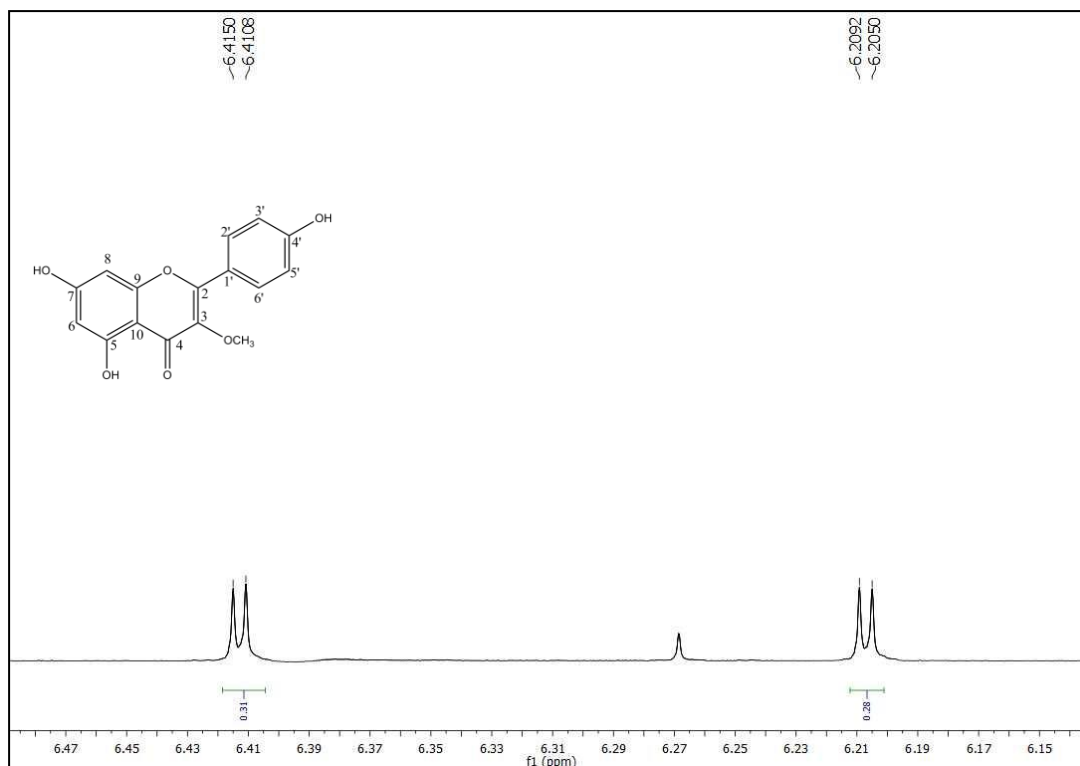


Figura 93. Espectro de HSQC de *Pg-10* (δ , CD_3OD , 500 e 125 MHz).

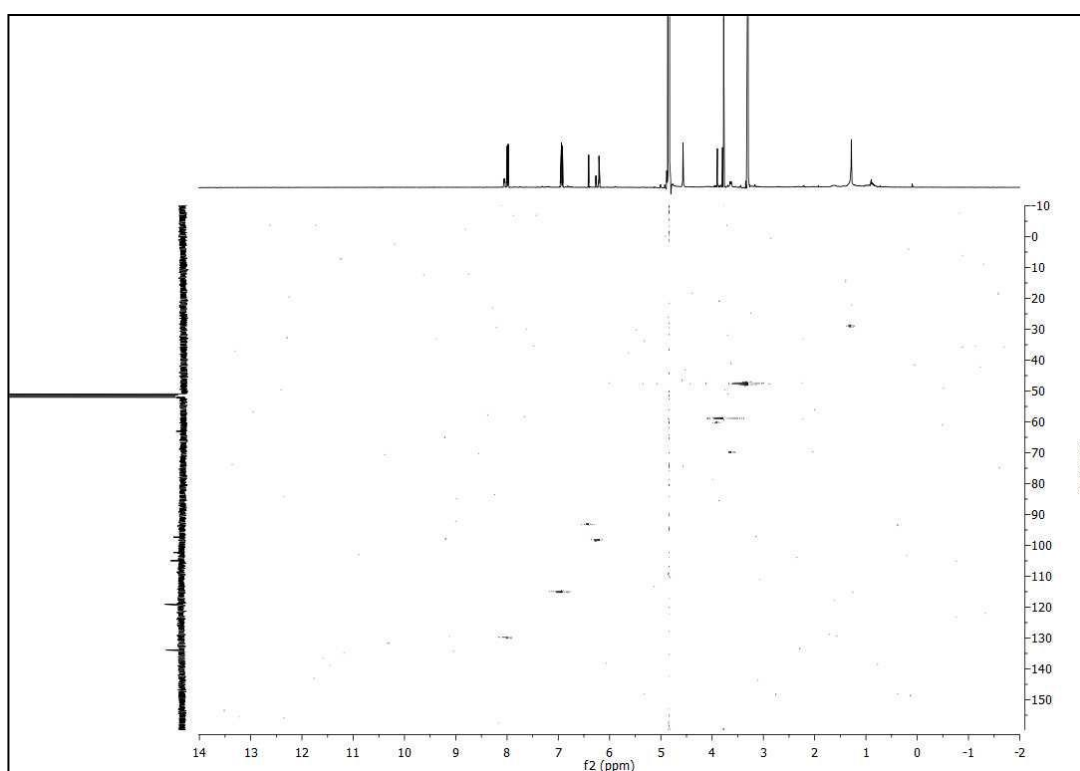


Figura 94. Expansão do espectro de HSQC de *Pg-10* (δ , CD₃OD, 500 e 125 MHz).

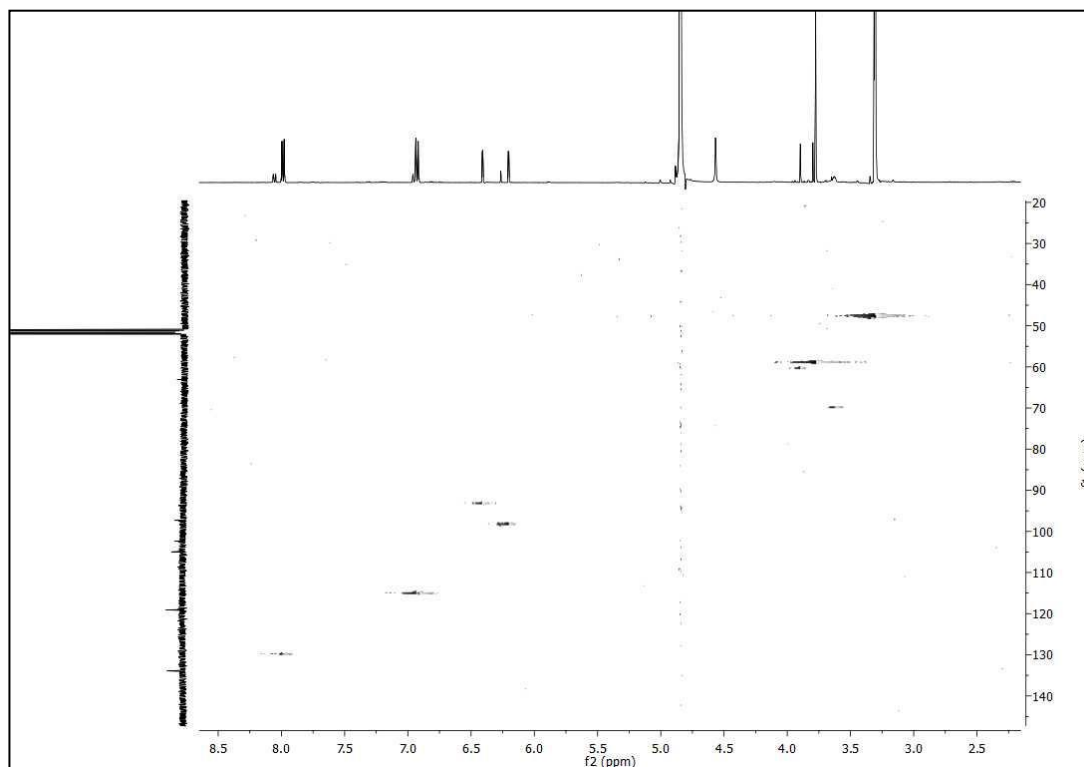


Figura 95. Espectro de HMBC de *Pg-10* (δ , CD₃OD, 500 e 125 MHz).

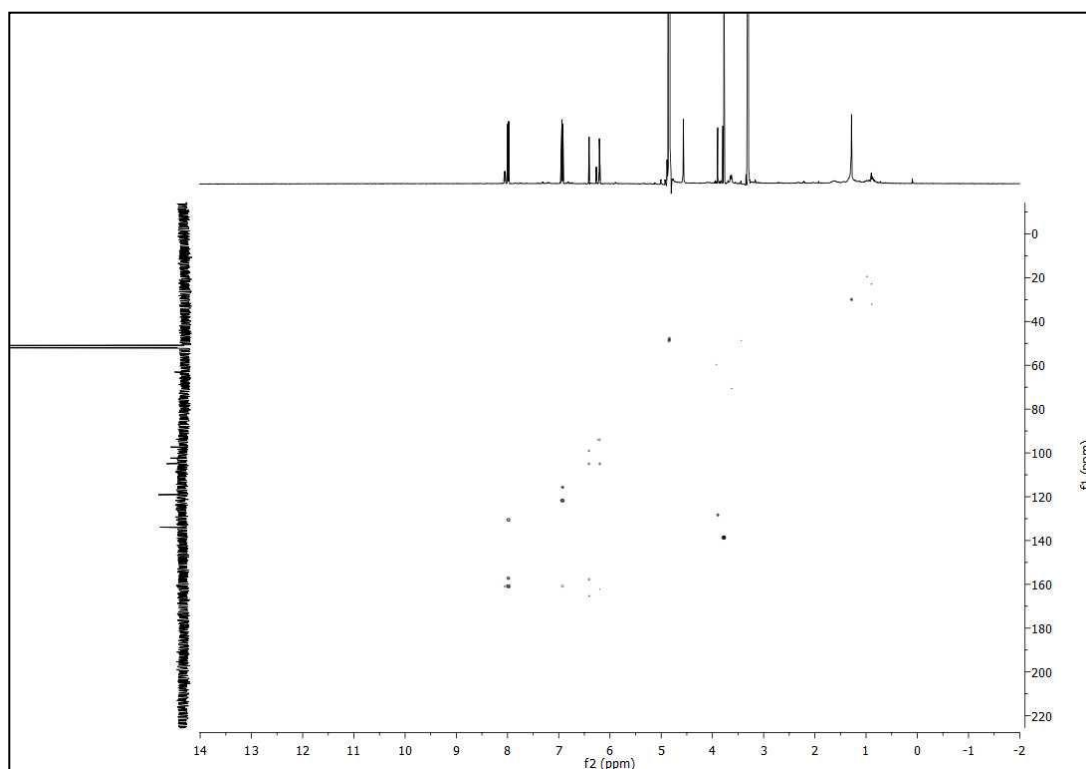


Figura 96. Expansão do espectro de HMBC de *Pg*-10 (δ , CD₃OD, 500 e 125 MHz).

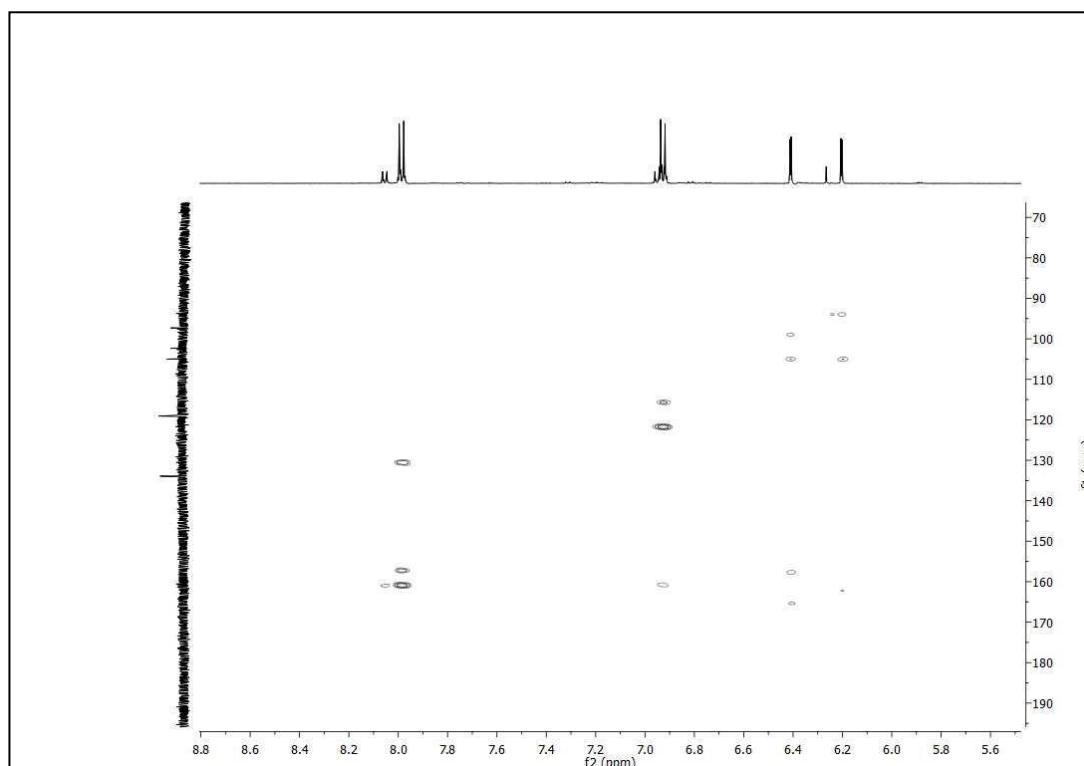


Figura 97. Expansão do espectro de HMBC de *Pg*-10 (δ , CD₃OD, 500 e 125 MHz).

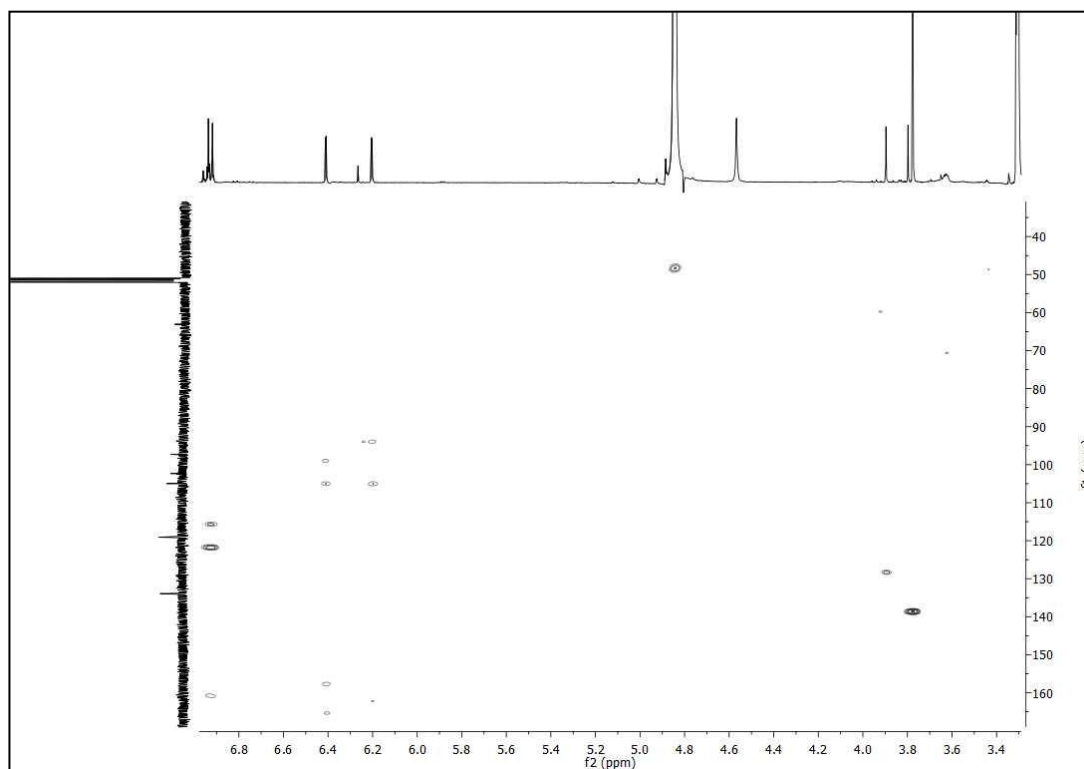
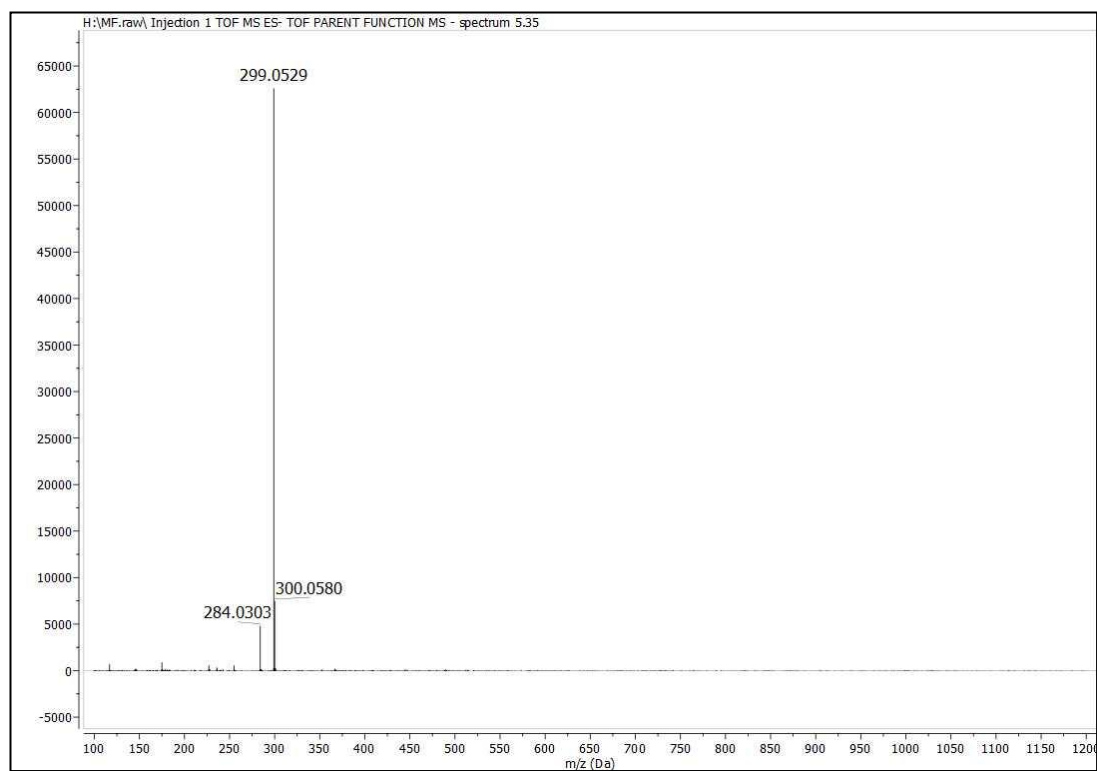


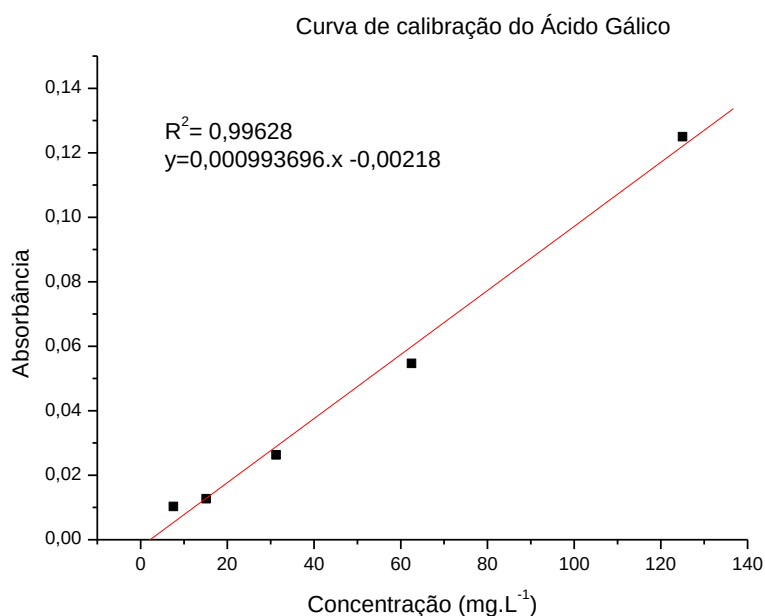
Figura 98. Espectro de massa de alta resolução de *Pg*-10 (modo negativo).



5.2 Avaliação do teor de fenólicos, flavonoides e atividade antioxidante do EEB de *P. glazioviana*

A avaliação do teor de fenólicos totais foi realizada através de métodos espectrofotométricos. Uma curva de calibração foi construída com ácido gálico para quantificar os compostos fenólicos (Fig. 99, pág. 150). O coeficiente de linearidade encontrado foi $R^2=0,99628$ e a equação obtida ($y= 0,00099.x - 0,00218$) foi utilizada para quantificar os compostos fenólicos totais.

Figura 99. Curva de calibração do padrão ácido gálico.

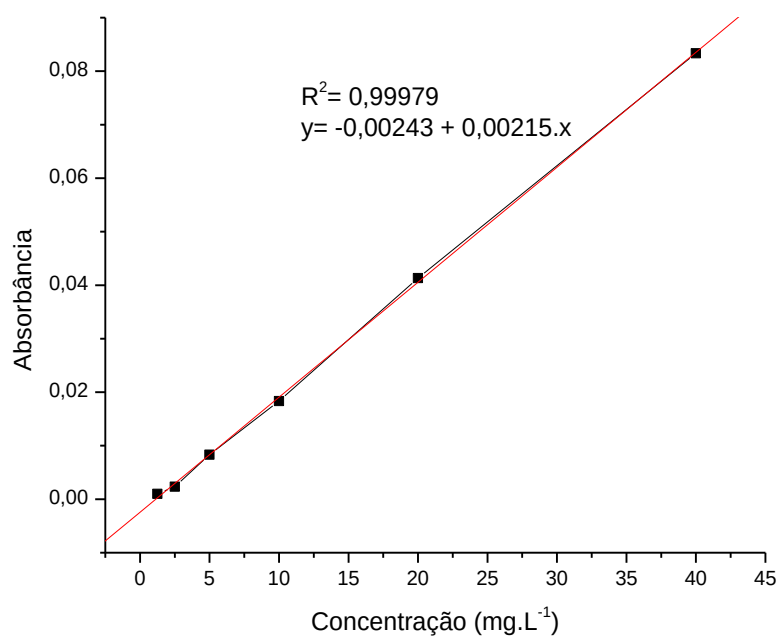


Os resultados para esse ensaio mostram a presença de $44,28 \pm 1,79$ mg de EAG/g de EEB, apontando alta produção de fenólicos pela espécie estudada quando comparados os resultados com outros estudos de extratos brutos de Malvaceae, através do mesmo método, o EEB de *P. glazioviana* mostrou possuir maior teor de fenólicos (OLIVEIRA *et al.*, 2012). Por exemplo, os extratos de *Sidastrum micranthum* e *S. rhombifolia*, previamente avaliados, mostraram $38,22 \pm 0,43$ e $39,37 \pm 2,54$ mgEAG/g, respectivamente (OLIVEIRA *et al.*, 2012). As pesquisas no ramo farmacêutico têm

interesse nos compostos fenólicos devido às suas propriedades biológicas, que incluem atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Os estudos avaliando os compostos fenólicos mostraram uma forte relação entre esses compostos e a atividade antioxidante dos vinhos (ABE *et al.*, 2007).

Para avaliar o teor total de flavonoides, uma curva de calibração foi construída com quercetina (Fig. 100, pág. 151). O coeficiente de linearidade encontrado foi $R^2 = 0,99979$ e o teor de flavonoides totais foi calculado a partir da equação obtida: $y = -0,00243 + 0,00215.x$. A quantidade de flavonoides em *P. glazioviana* foi determinada em $33,68 \pm 0,76$ mg EQ/g de extrato, esse dado aponta que *P. glazioviana* é boa produtora de flavonoides. Esses compostos também estão relacionados à atenuação do estresse oxidativo, atuando como doadores de elétrons e reduzindo a ocorrência de doenças inflamatórias e crônico-degenerativas (LOPES *et al.*, 2016).

Figura 100. Curva de calibração do padrão quercetina.

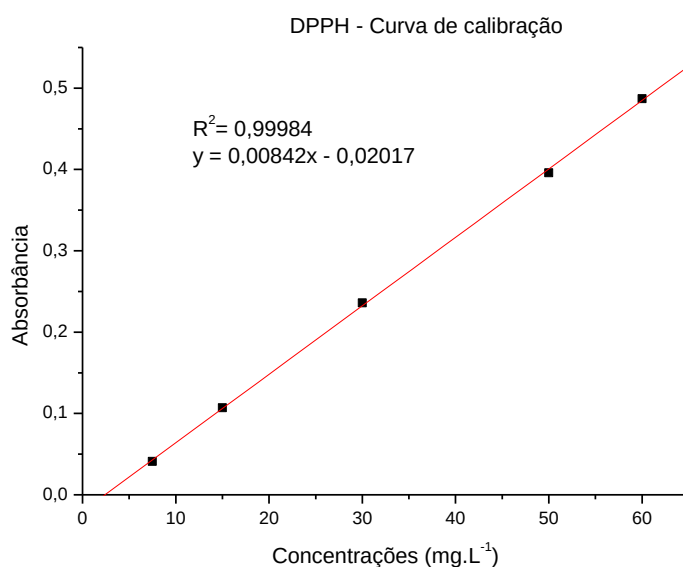


Alguns aspectos estruturais dos flavonóides estão bem estabelecidos para aumentar sua atividade antioxidante, como a presença de grupos hidroxila livre em posições adjacentes (orto-difenóis) localizados nos anéis A, B e C (SILVA *et al.*, 2010).

Para o ensaio de atividade antioxidante da espécie em estudo, utilizaram-se concentrações apropriadas de extrato para calcular a absorvância correspondente à redução de 50% na absorvância do DPPH. Foi construído um gráfico da solução de DPPH (Fig. 101, pág. 152), obtendo-se a equação: $y = 0,00842x - 0,02017$. Para calcular a EC_{50} , substitui-se na equação da reta o valor 0,2435, encontrando-se o valor de x, sendo essa a concentração de extrato que reduz em 50% a contração de DPPH (EC_{50}). Os resultados da avaliação mostraram que a EC_{50} do extrato etanólico de *P. glazioviana* encontrado foi de $6,36 \text{ mg/mL} \pm 0,03$ (Fig. 103, pág. 153).

Os dados da atividade antioxidante do EEB de *P. glazioviana* mostraram um potencial maior do que os anteriormente relatados para outras espécies de Malvaceae (OLIVEIRA *et al.*, 2012): *S. micranthum* ($EC_{50} = 125,733 \text{ mg/mL} \pm 0,29$), *Wissadula periplocifolia* ($CE_{50} = 125,733 \text{ mg/mL} \pm 0,29$), *S. rhombifolia* ($CE_{50} = 125,733 \text{ mg/mL} \pm 0,29$) e *Herissantia crispa* ($CE_{50} = 120,06 \text{ mg/mL} \pm 3,10$). No entanto, outras espécies do gênero *Pavonia*, como *P. xanthogloea* e *P. speinoide*, apresentaram maior atividade antioxidante do que *P. glazioviana* (GASCA *et al.*, 2013; MOSTARDEIRO *et al.*, 2014).

Figura 101. Curva de calibração do DPPH.



A equação da reta (Fig. 102, pág. 153) gerada para a atividade antioxidante do padrão ácido ascórbico foi: $y = -0,00172x + 0,3703$ e a EC_{50} encontrada foi de $73,7 \mu\text{g/mL} \pm 0,035$.

Figura 102. Curva de calibração do padrão ácido ascórbico.

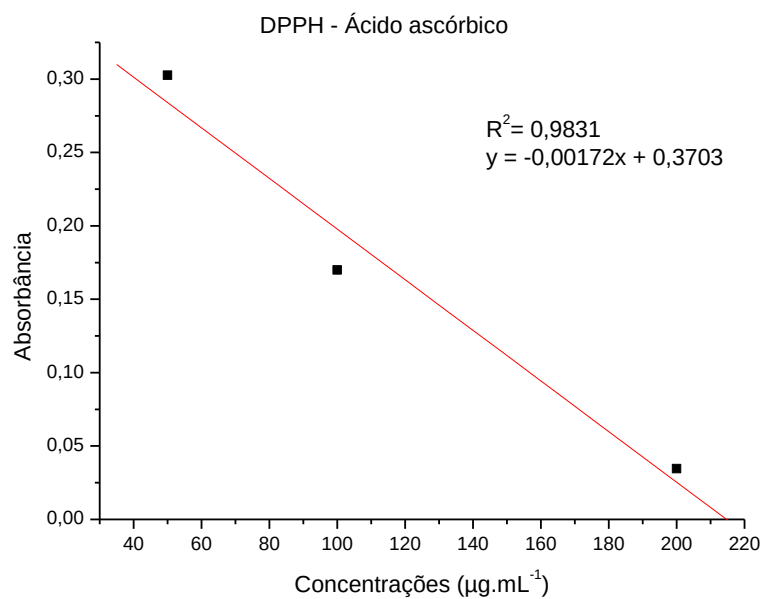
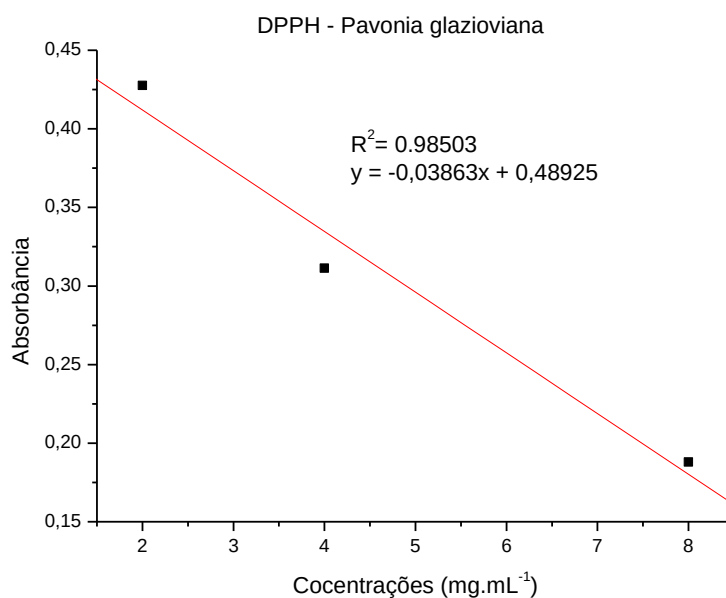


Figura 103. Curva de calibração do EEB de *P. glazioviana*.



Esses resultados permitem inferir a capacidade antioxidante do extrato mencionado. Os compostos antioxidantes são importantes, sobretudo, pois retardam ou previnem a oxidação de lipídios ou outras moléculas, além de prevenirem ou repararem danos ocasionados às células pelas espécies reativas de oxigênio (CHANWITHEESUK *et al.*, 2005).

5.3 Análise dos alcaloides presentes na FAT por espectrometria de massa de alta resolução (UPLC-PDA-qTOF-MS/MS)

A partir da análise do perfil dos alcaloides (Fig. 105, pág. 157) a 290 nm com a espectrometria de massa (UPLC-qTOF-MS/MS), foi possível detectar e identificar tentativamente dois grupos: criptolepina e quindolina (CINAMAGA *et al.*, 1995) com seus derivados. As substâncias foram identificadas por cromatografia líquida de ultrapressão juntamente com espectrometria de massa do tipo quadrupolo (UPLC-qTOF-MS/MS). Os compostos foram identificados como alcaloides do tipo indoquindolínicos, com base em suas características de UV, bem como a massa exata para íons precursores e produtos. Os cromatogramas de íon de pico base são apresentados na Figura 105.

Dois grupos de compostos foram identificados: criptolepina e quindolina, com seus respectivos derivados. Os espectros de UV-VIS mostraram três absorbâncias máximas: 270-280, 311-367 e 406-429 nm. Os compostos estão listados na Tabela 22 e as estruturas apresentadas na Figura 104.

De acordo com a Tabela 22, foram identificados sete alcalóides. Padrões particulares de fragmentação são descritos como se segue: três picos **1** (Fig. 106, pág. 158), **2** (Fig. 107, pág. 159) e **6** (Fig. 111, pág. 163) mostraram características de fragmentação dos alcaloides do tipo criptolepina. Os compostos **2** e **6**, identificados como criptolepina (m/z 233,1073 $[M+H]^+$) e criptolepinona (m/z 249,1021 $[M+H]^+$), respectivamente, foram comparados com as amostras padrão isoladas em estudos anteriores (CHAVES *et al.*, 2013; CHAVES *et al.*, 2017).

O composto **1** (Fig. 106, pág. 157) exibiu um íon protonado $[M+H]^+$ a m/z 277,0970. O produto do íon no espectro a m/z 259,0959 $[M+H-H_2O]^+$ e 231,0910 $[M+H-H_2O-CO]^+$, indicou a presença do ácido carboxílico na estrutura, e um fragmento a m/z 204,0808 $[M+H-CO_2-CH_3N]^+$, corrobora com a presença desse grupo na molécula

de criptolepina. Este composto foi identificado como ácido carboxílico de criptolepina, possivelmente conectado na posição C-11 (ERITJA, 2004; WRIGHT *et al.*, 2001).

O composto **3** (Fig. 108, pág. 160) foi identificado como quindolina e os compostos **4**, **5** e **7** foram caracterizados como seus derivados. O íon protonado $[M+H]^+$ a m/z 249,1027; 235,0865 e 277,0979 permitiram identificar os grupos metoxi-, cetona e ácido carboxílico metil éster ligados na molécula de quindolina, respectivamente.

Portanto, os compostos foram identificados como metoxiquindolina (**4**) (Fig. 109, pág. 161), quindolinona (**5**), (Fig. 110, pág. 162) e o ácido carboxílico metil éster de quindolina (**7**) (Fig. 112, pág. 164). Os íons produtos a m/z 234,0790 $[M+H-CH_3]^+$ e 218,0850 $[M+H-OCH_3]^+$ para metoxiquindolina, e m/z 206,0841 $[M+H-CO]^+$ para quindolinona e m/z 245,0724 $[M+H-CH_3OH]^+$, 217,0772 $[M+H-CH_3OH-CO]^+$ para o ácido carboxílico metil éster de quindolina, suportam a elucidação estrutural desses alcaloides (Tab. 22, pág. 156).

Os alcaloides criptolepina e criptolepinona foram os principais alcaloides na FAT de *S. rhombifolia* (Fig. 108, pág. 160). Estudos anteriores mostraram a atividade antimicrobiana desses compostos e do extrato da espécie de *S. rhombifolia* (MISHRA; CHATURVEDI, 1978; SAWER *et al.*, 2005).

Figura 104. Estrutura química dos alcaloides identificados da FAT de *S. rhombifolia*.

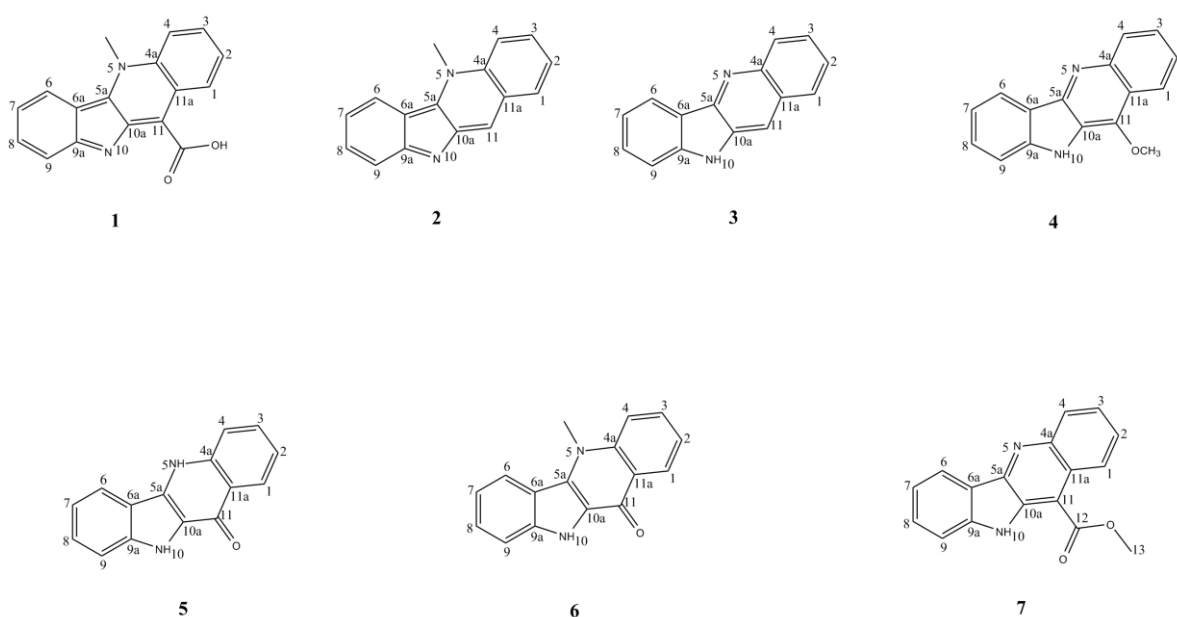


Tabela 22. Dados de espectrometria de massa da FAT das partes aéreas de *S. rhombifolia*.

Composto	tR (min)	$\lambda_{\max}$	[M+H] ⁺	[M+H] ⁺ Calculado	Erro (ppm)	MS ² (m/z)	Identificação
1	1,49	275, 367, 434	277,0970	277,0971	-0,36	259,0959 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 231,0910 [M+H-H ₂ O-CO] ⁺ , 204,0808 [M+H-CO ₂ -CH ₃ N] ⁺	Ácido carboxílico de criptolepina
2	2,31	280, 367, 429	233,1073	233,1073	0,00	218,0834 [M+H-CH ₃] ⁺ , 190,0644 [M+H-N ₂] ⁺	Criptolepina*
3	2,69	277, 366, 422	219,0912	219,0916	-1,83	190,0647 [M+H-HN ₂] ⁺	Quindolina
4	3,38	279, 345	249,1027	249,1022	-2,00	234,0790 [M+H-CH ₃] ⁺ , 218,0850 [M+H-OCH ₃] ⁺	Metoxiquindolina
5	4,24	269, 323, 396	235,0865	235,0865	0,00	206,0841 [M+H-CO] ⁺	Quindolinona
6	5,56	272, 311, 406	249,1021	249,1021	0,00	234,0781 [M+H-CH ₃] ⁺ , 206,0824 [M+H-CH ₃ -CO] ⁺	Criptolepinona*
7	8,03	273, 311	277,0979	277,0971	2,89	245,0724 [M+H-CH ₃ OH] ⁺ , 217,0772 [M+H-CH ₃ OH-CO] ⁺	Ácido carboxílico metil éster de quindolina

* Comparado com o padrão isolado em estudos anteriores (CHAVES *et al.*, 2013; CHAVES *et al.*, 2017).

Figura 105- Cromatograma de íons de pico de base ESI (BPI) analisado por UPLC-qTOF-MS (A). UPLC-DAD (290 nm) da FAT das partes aéreas de *S. rhombifolia* (B).

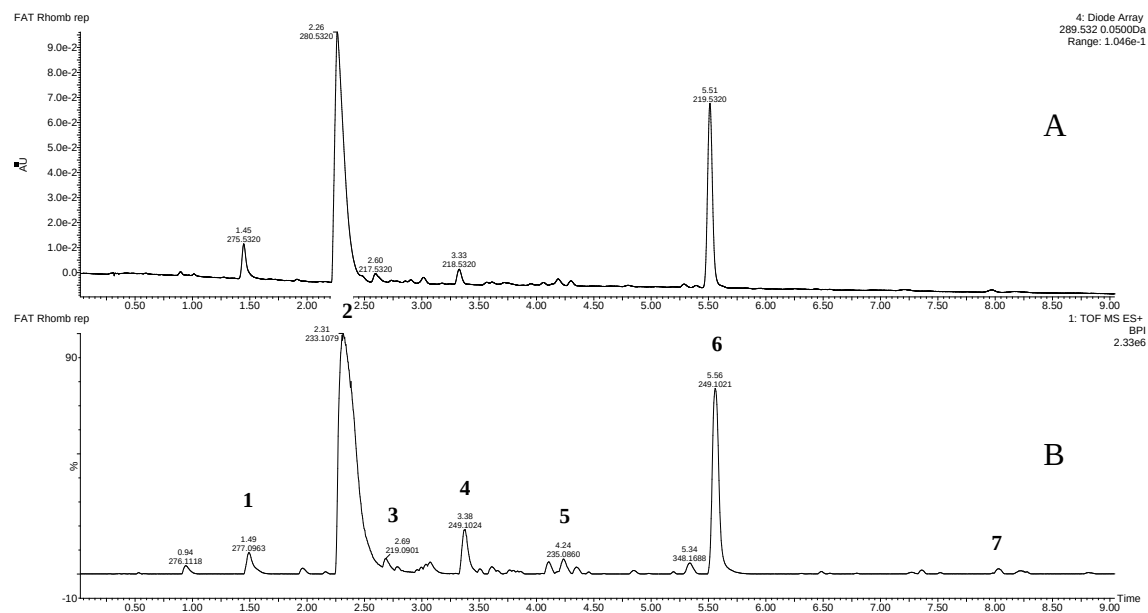


Figura 106. (A) UV (290 nm), (B) Fragmentação do pico a m/z 277,0971 $[M+H]^+$ (ácido carboxílico de criptolepina).

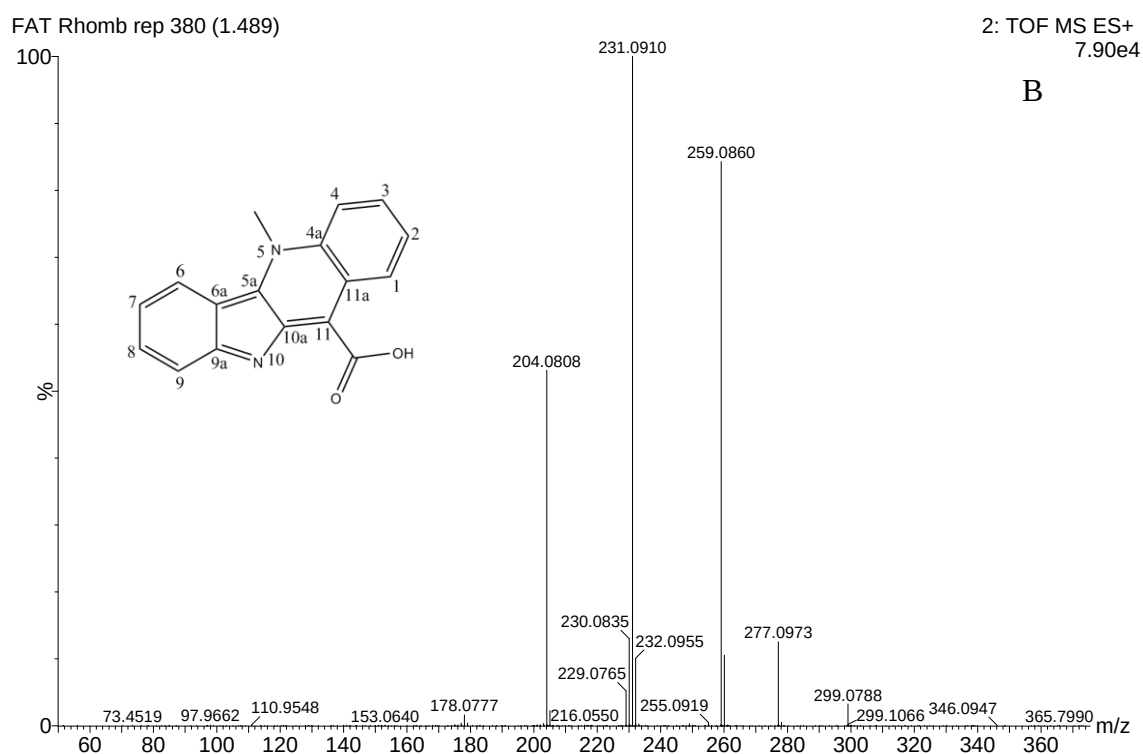
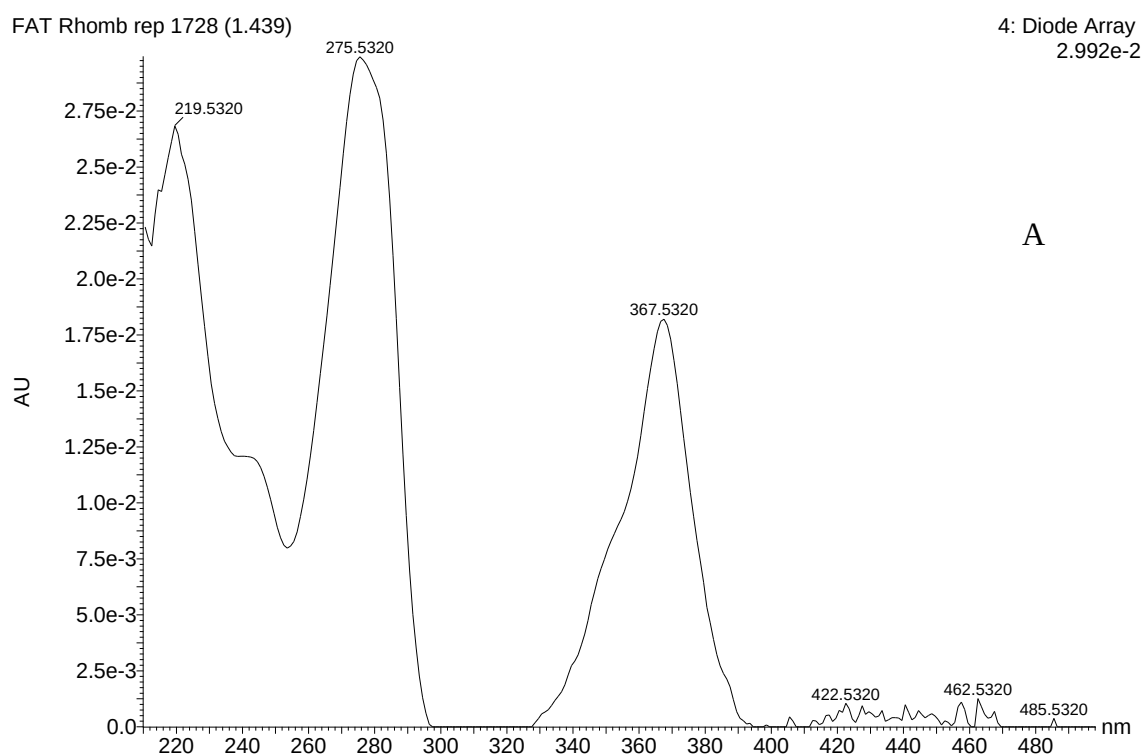


Figura 107. (A) UV (290 nm), (B) Fragmentação do pico a m/z 233,1073 $[M+H]^+$ (criptolepina).

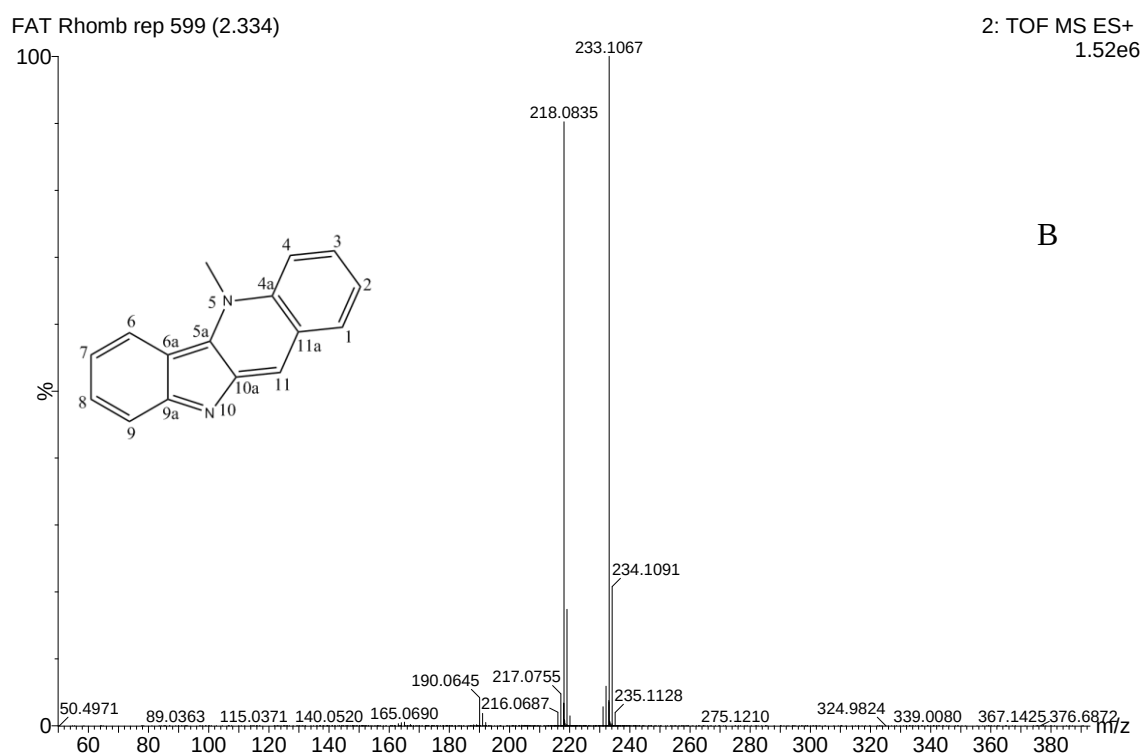
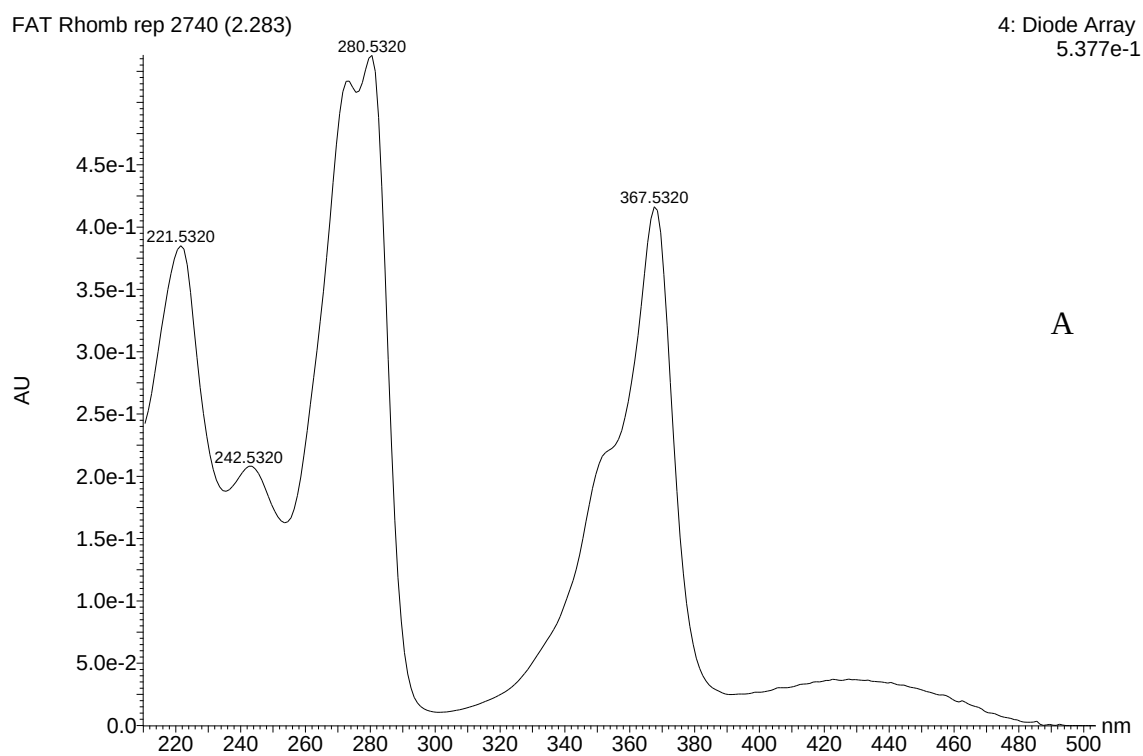


Figura 108. (A) UV (290 nm), (B) Fragmentação do pico a m/z 219,0916 $[M+H]^+$ (quindolina).

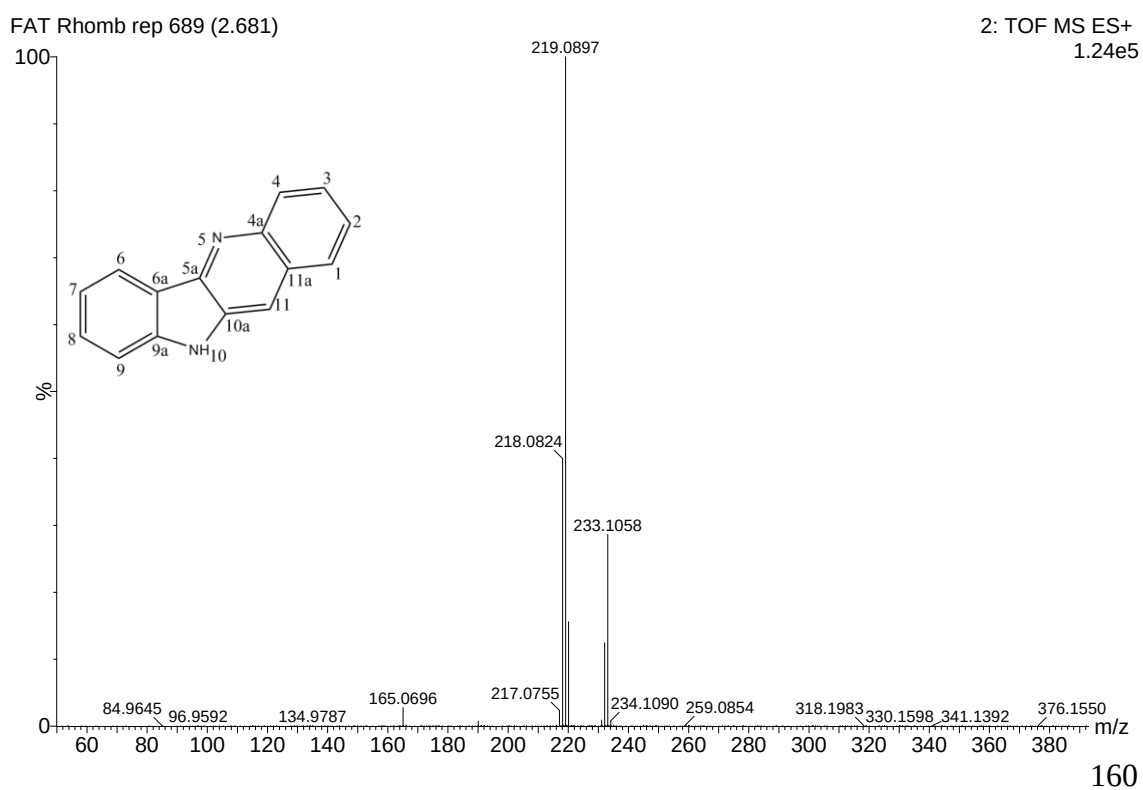
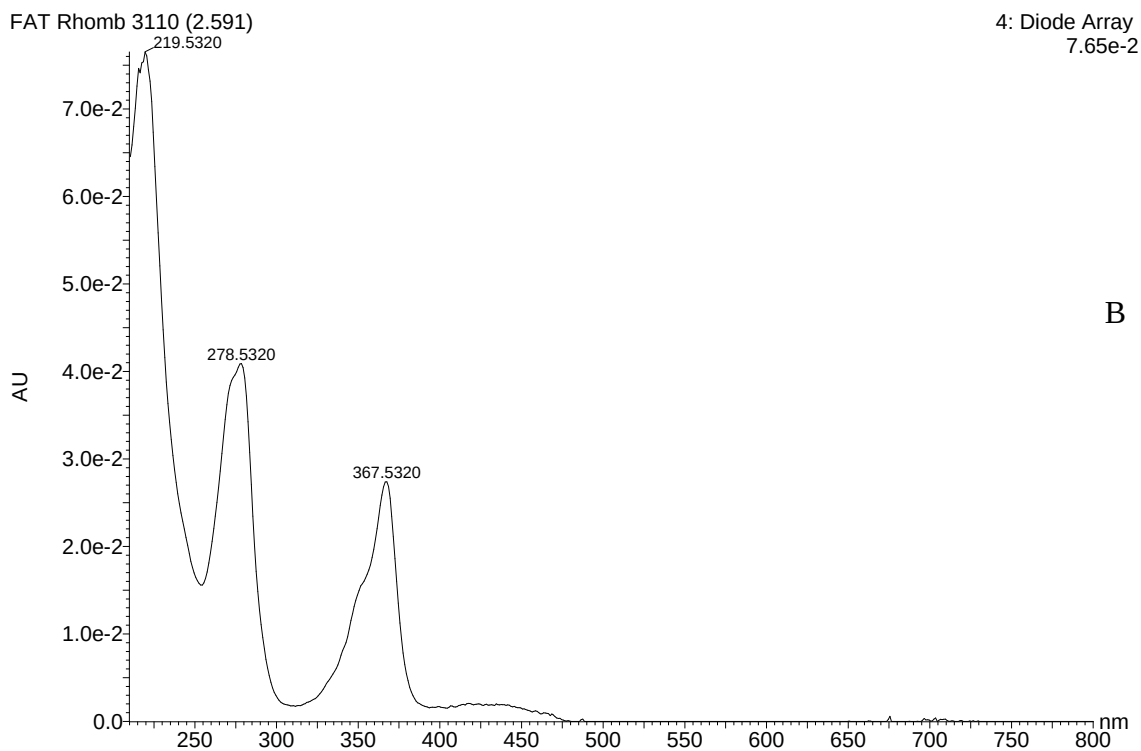


Figura 109. (A) UV (290 nm), (B) Fragmentação do pico a m/z 249,1022 $[M+H]^+$ (metoxiquindolina).

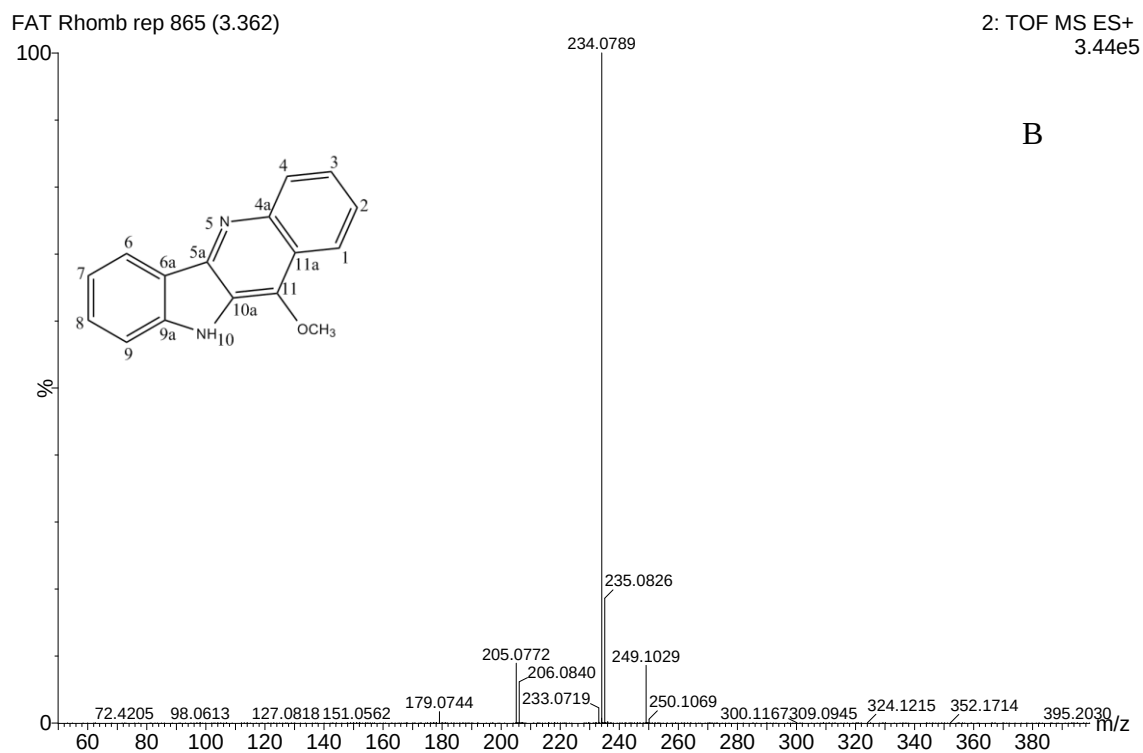
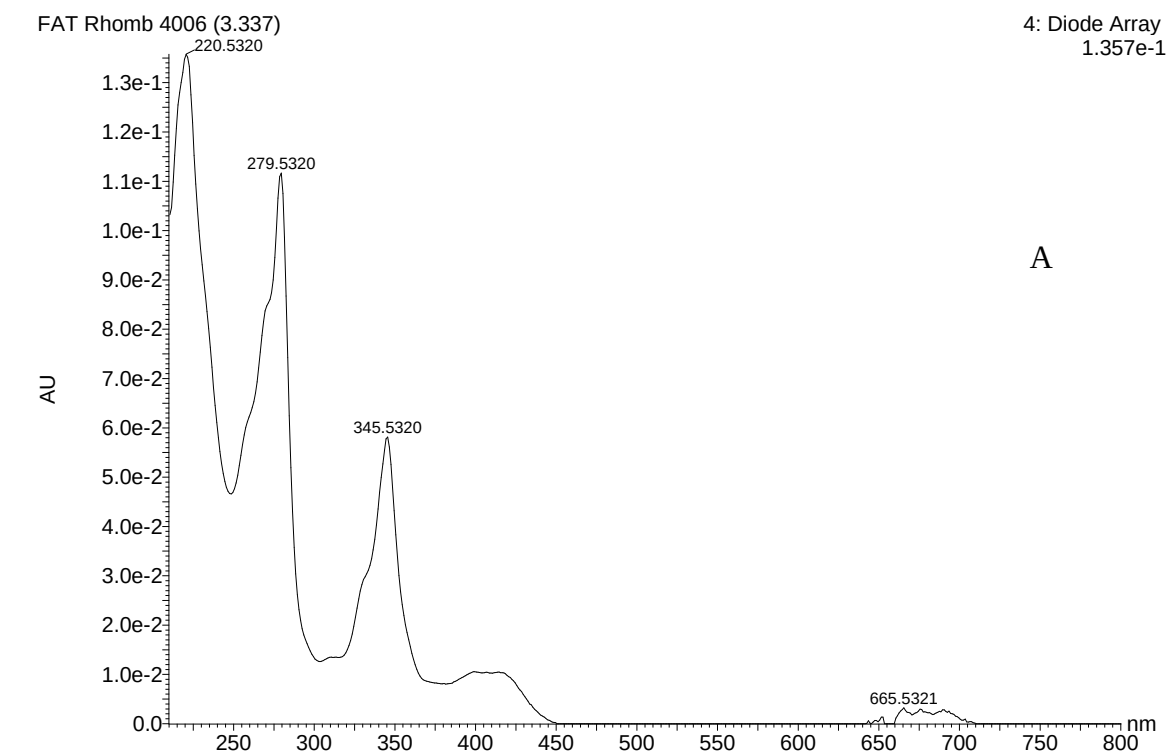


Figura 110. (A) UV (290 nm), (B) Fragmentação do pico a m/z 235,0865 $[M+H]^+$ (quindolinona).

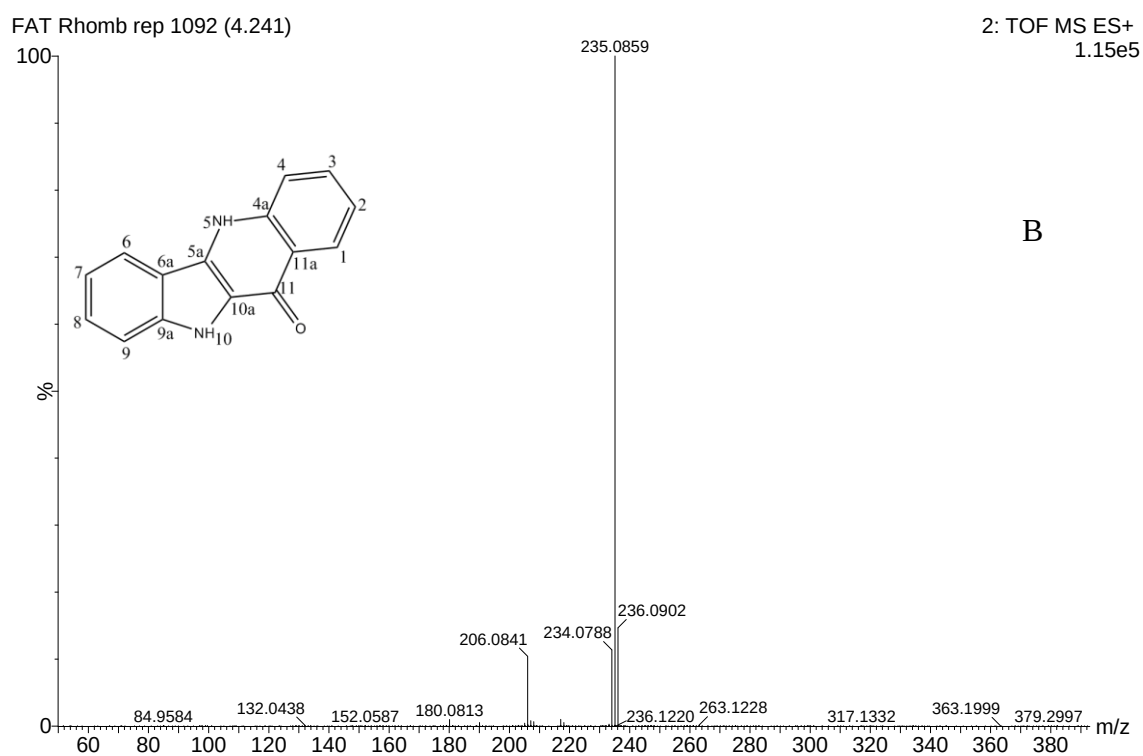
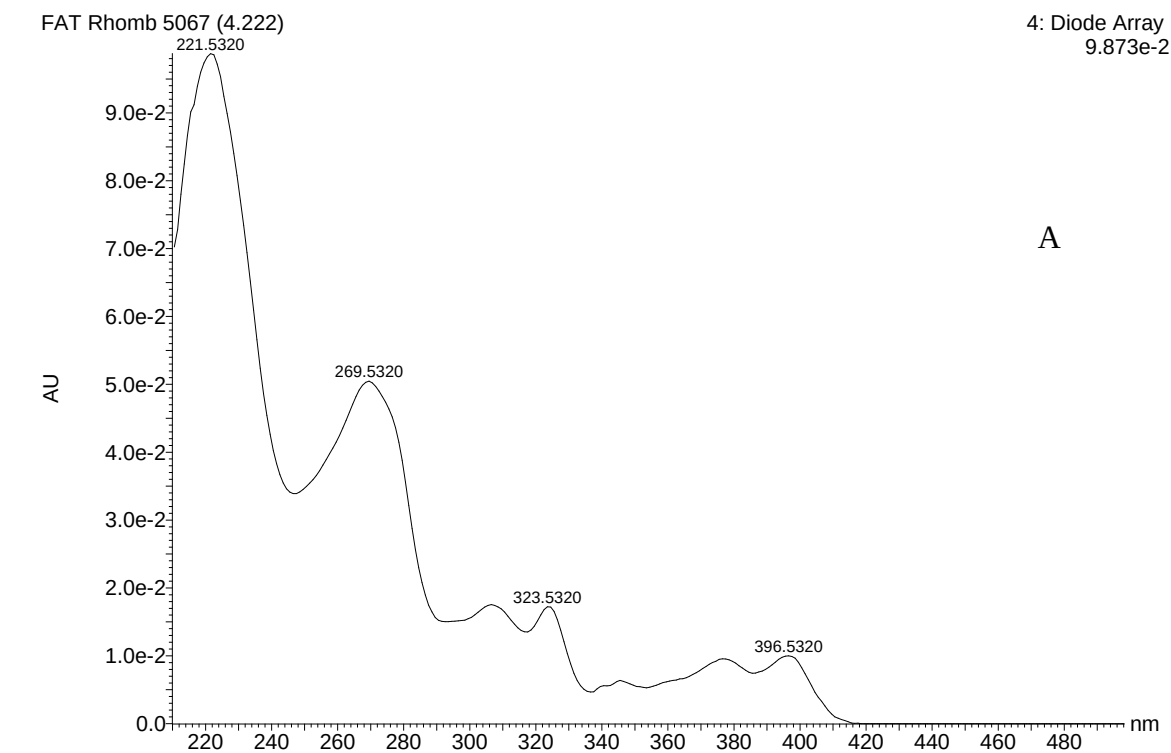


Figura 111. (A) UV (290 nm), (B) Fragmentação do pico a m/z 249,1021 $[M+H]^+$ (criptolepinona).

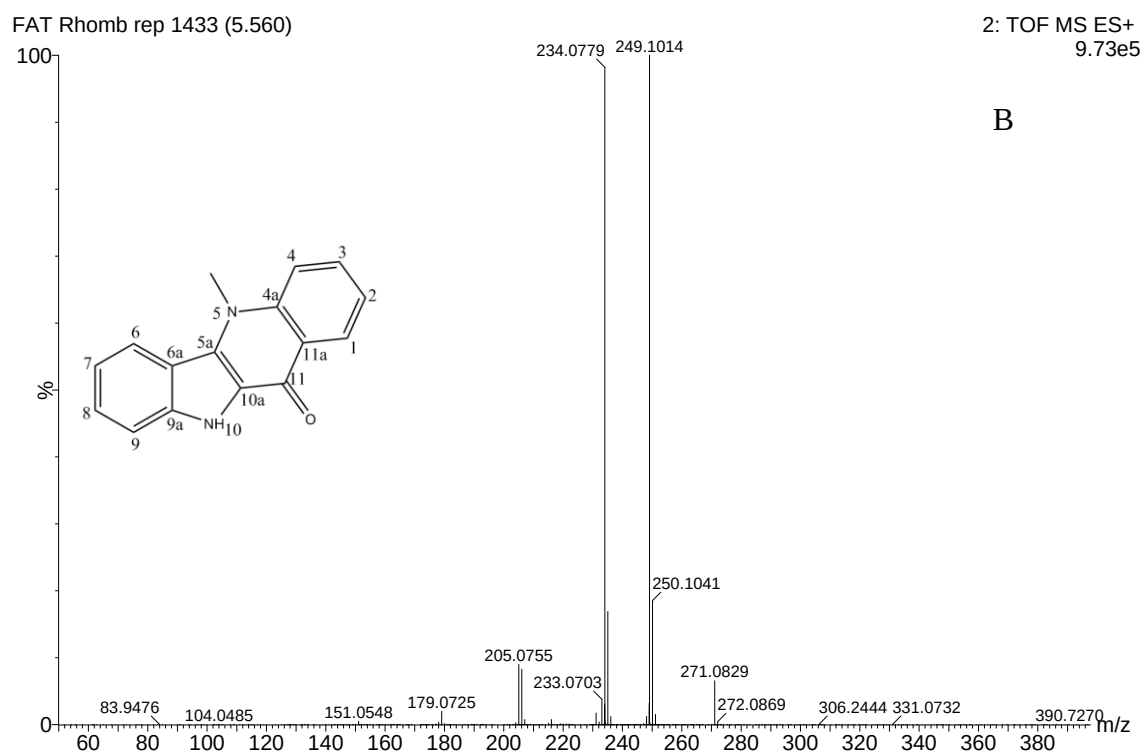
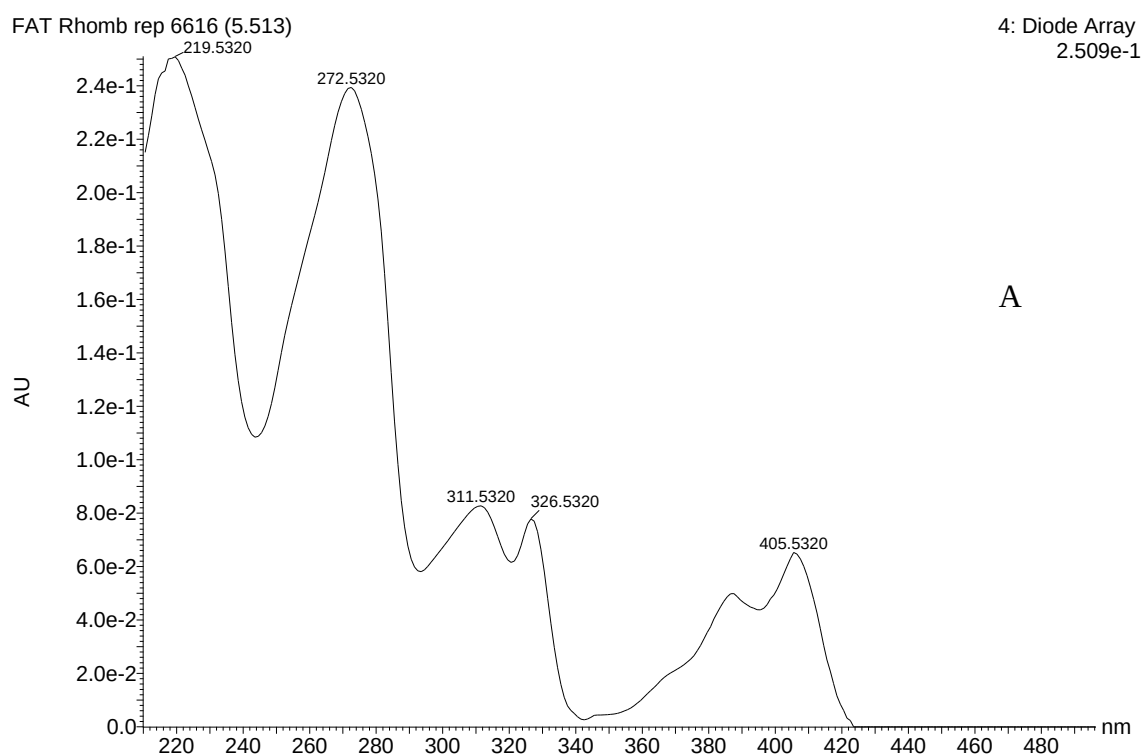
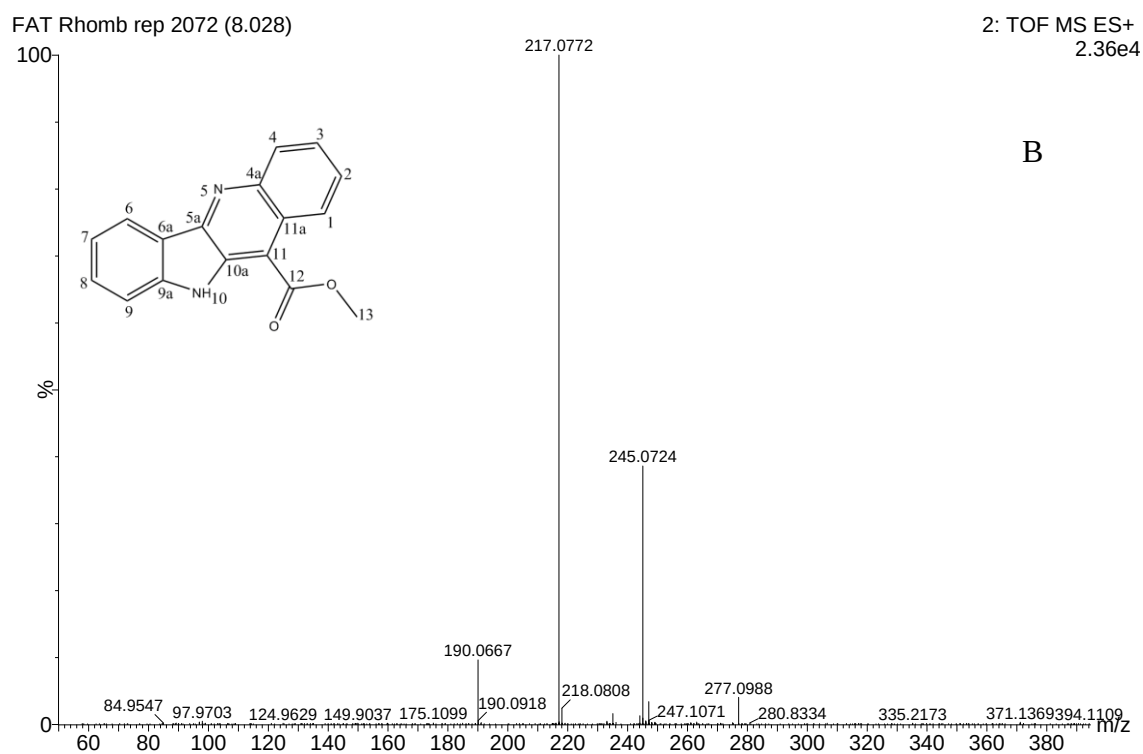
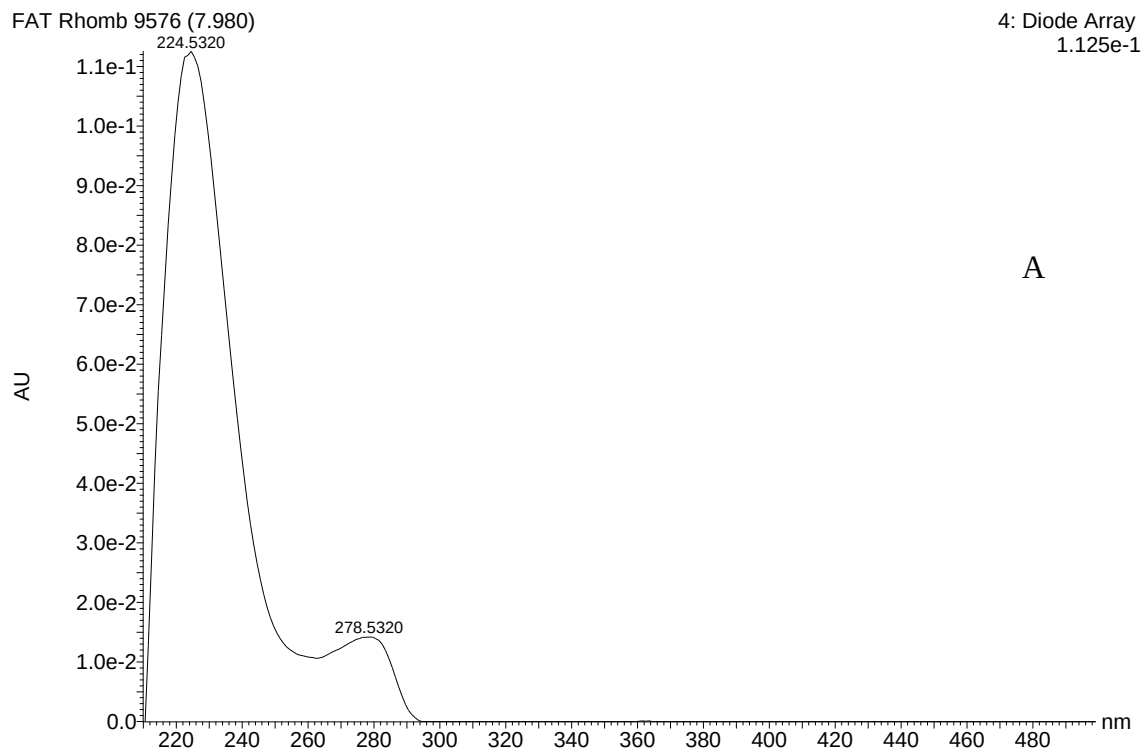


Figura 112. (A) UV (290 nm), (B) Fragmentação do pico a m/z 277,0971 $[M+H]^+$ (ácido carboxílico metil éster de quindolina).



5.4 Semissíntese de derivados

5.4.1 Obtenção do derivado metilado (Dc-1)

O composto obtido apresentou-se como um pó alaranjado e foi codificado como Dc-1 (13,9 mg). A partir da análise do espectro de RMN de ^1H , foi possível observar sinais semelhantes para o alcaloide criptolepinona (Tab. 23, pág. 166; CHAVES *et al.*, 2013). Analisando esses dados e as diferenças espectrais em RMN entre o derivado Dc-1 (Figs. 114 a 117, págs. 167 a 168) e a criptolepinona, observou-se a presença de um sinal adicional para metila em δ_{H} 4,41 (^1H , 3H, s) e δ_{C} 31,59 (^{13}C).

A ausência de um singlete em δ_{H} 11,89 (^1H , 1H, s) justifica a metila na posição N-5 e confirma a formação do produto identificado como 10-metil-criptolepinona (JANG *et al.*, 2003). A análise do espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 118, pag. 169) confirmou a proposta pelo sinal em δ_{C} 36,19, desprotegendo os carbonos das posições C-9a e C-10a, quando comparados os valores com o alcaloide precursor (CHAVES *et al.*, 2013).

Dessa forma, os dados obtidos da análise dos espectros com os dados da literatura (Tab. 23, pág. 166), foi possível determinar esse alcaloide como sendo o 10-metil-criptolepinona (Fig. 113, pág. 165), derivado obtido em estudos anteriores a partir da quindolina (JANG *et al.*, 2003). Neste estudo, foi demonstrada a atividade antimicrobiana desse composto.

Figura 113. Estrutura química de Dc-1 e de criptolepinona.

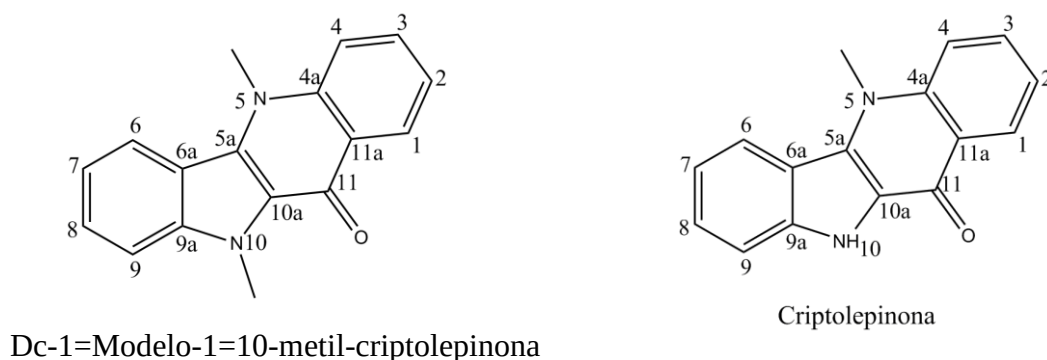


Tabela 23. Dados de RMN ^1H e ^{13}C de criptolepinona e Dc-1 (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz) com dados da literatura (Modelo-1¹ e Modelo-1²) (JANG *et al.*, 2003).

	Criptolepinona		Dc-1		Modelo-1 ¹	Modelo-1 ²
C	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1	8,44 (1H, dd, $J=8,1$ e $1,4$ Hz)	149,90	8,67 (1H, dd, $J=8,1$ e $1,6$ Hz)	126,82	8,62 (1H, dd, $J=8,1$ e $1,5$ Hz)	126,60
2	7,35 (1H, dtd, $J=8,1$ Hz)	120,00	7,35 (1H, dtd, $J=8,1$ Hz)	121,11	7,29 (1H, dt, $J=7,2$ Hz)	121,90
3	7,77 (1H, dtd, $J=8,7$ e $1,4$ Hz)	130,70	7,70 (1H, dt, $J=8,4$ e $1,6$ Hz)	131,46	7,63 (1H, dt, $J=7,0$ e $1,6$ Hz)	131,20
4	7,95 (1H, dl, $J=8,7$ Hz)	115,10	7,55 (1H, dd, $J=8,4$ Hz)	114,35	7,56 (1H, dt, $J=8,1$ Hz)	114,20
4a	-	139,10	-	140,38	-	140,10
N-5(CH₃)	4,36 (3H, s)	35,40	4,34 (3H, s)	36,19	4,26 (3H, s)	36,00
5a	-	129,80	-	131,43	-	131,10
6	8,38 (1H, dl, $J=8,4$ e $1,0$ Hz)	115,70	8,23 (1H, dl, $J=8,0$ e $1,0$ Hz)	122,81	8,16 (1H, d, $J=8,3$ Hz)	122,60
6a	-	122,40	-	115,90	-	115,70
7	7,20 (1H, dtd, $J=8,4$ Hz)	118,60	7,18 (1H, dt, $J=8,0$ Hz)	119,40	7,18 (1H, dt, $J=8,0$ Hz)	119,20
8	7,47 (1H, dtd, $J=8,3$ e $1,0$ Hz)	126,5	7,55 (1H, dt, $J=8,6$ e $1,0$ Hz)	127,47	7,50 (1H, dt, $J=7,2$ Hz)	127,30
9	7,57 (1H, dl, $J=8,3$ Hz)	112,30	7,63 (1H, d, $J=8,6$ Hz)	110,43	7,41 (1H, d, $J=8,4$ Hz)	110,20
9a	-	138,20	-	140,34	-	140,10
N-10(CH₃)	-	-	4,41 (3H, s)	31,59	4,37 (3H, s)	31,40
10a	-	123,00	-	123,10	-	122,80
11	-	166,40	-	169,90	-	169,50
11a	-	122,90	-	125,12	-	124,90
NH-10	11,89 (1H, s)	-	-	-	-	-

Figura 114. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-1.

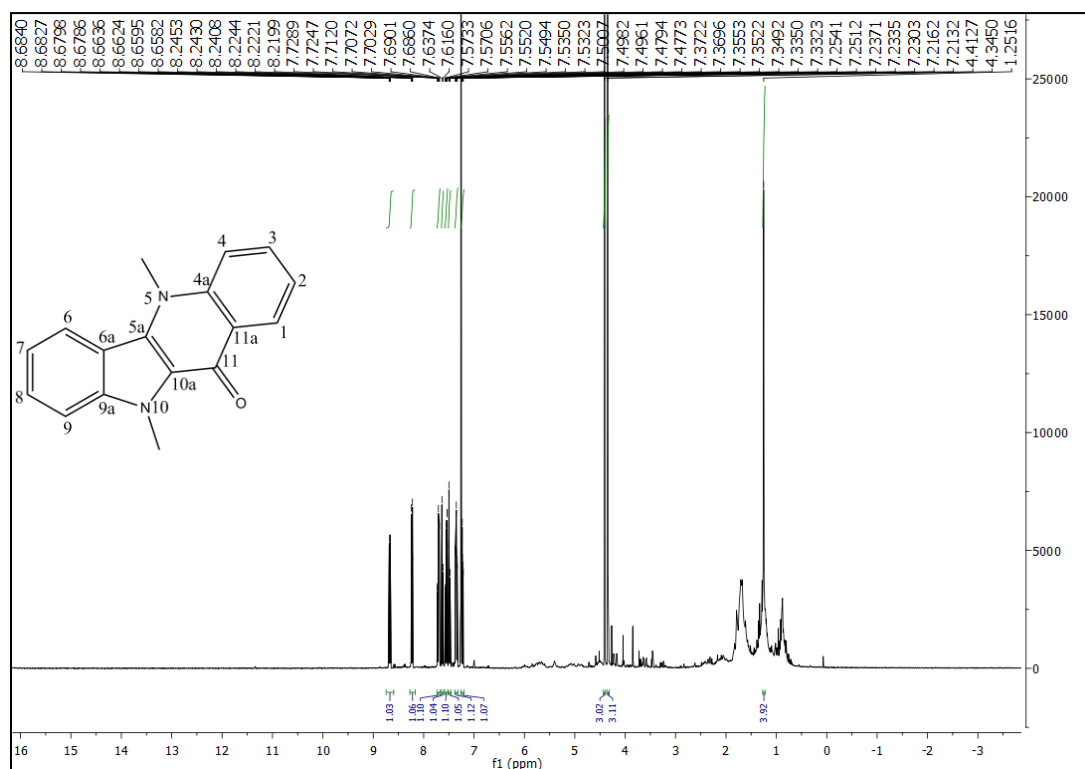


Figura 115. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-1, na região entre δ_{H} 8,10 e 8,80.

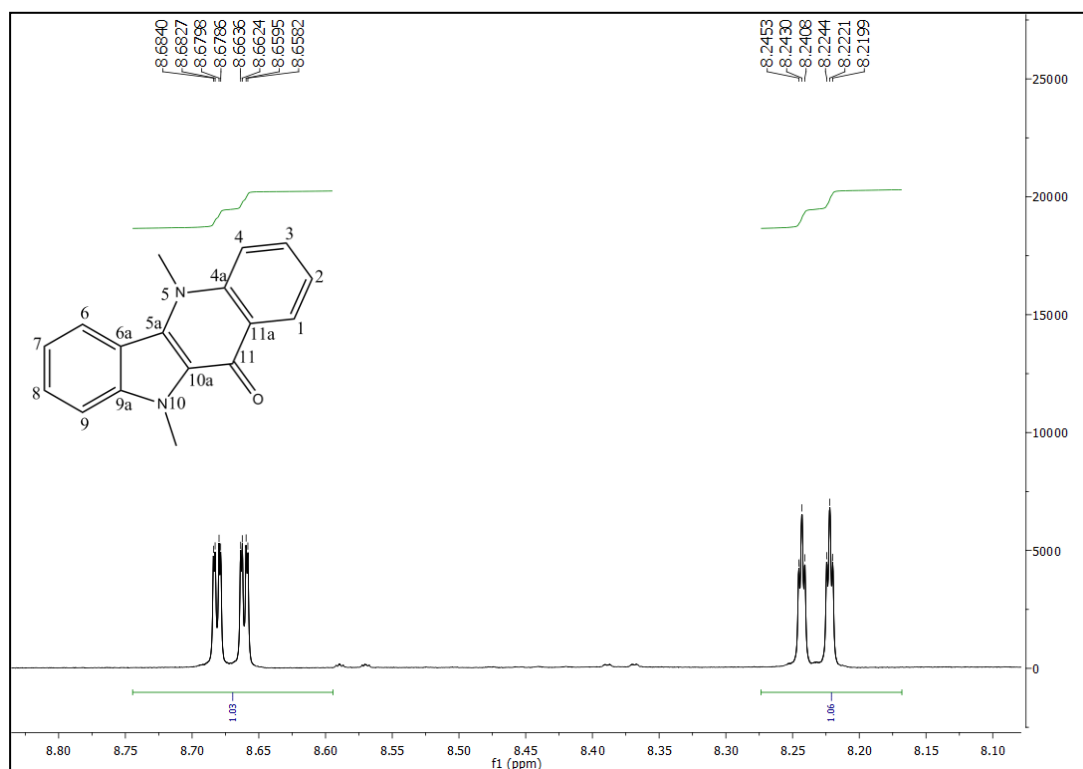


Figura 116. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-1, na região entre δ_{H} 7,2 e 7,72.

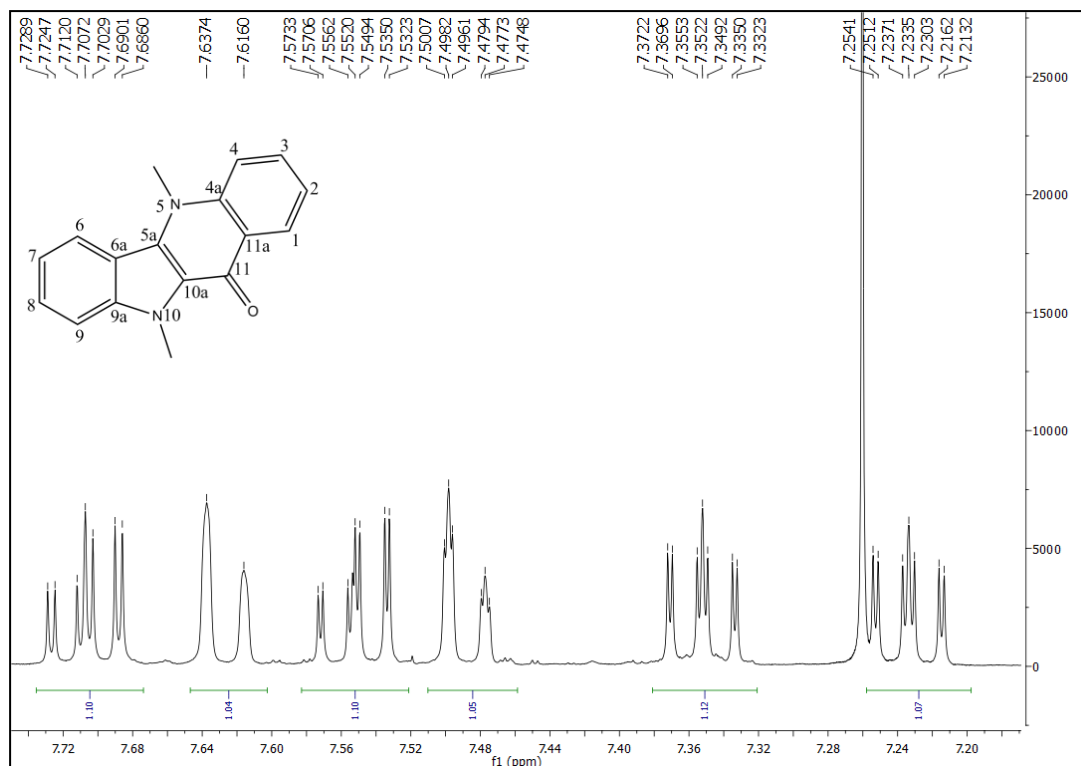


Figura 117. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-1, na região entre δ_{H} 3,1 e 6,1.

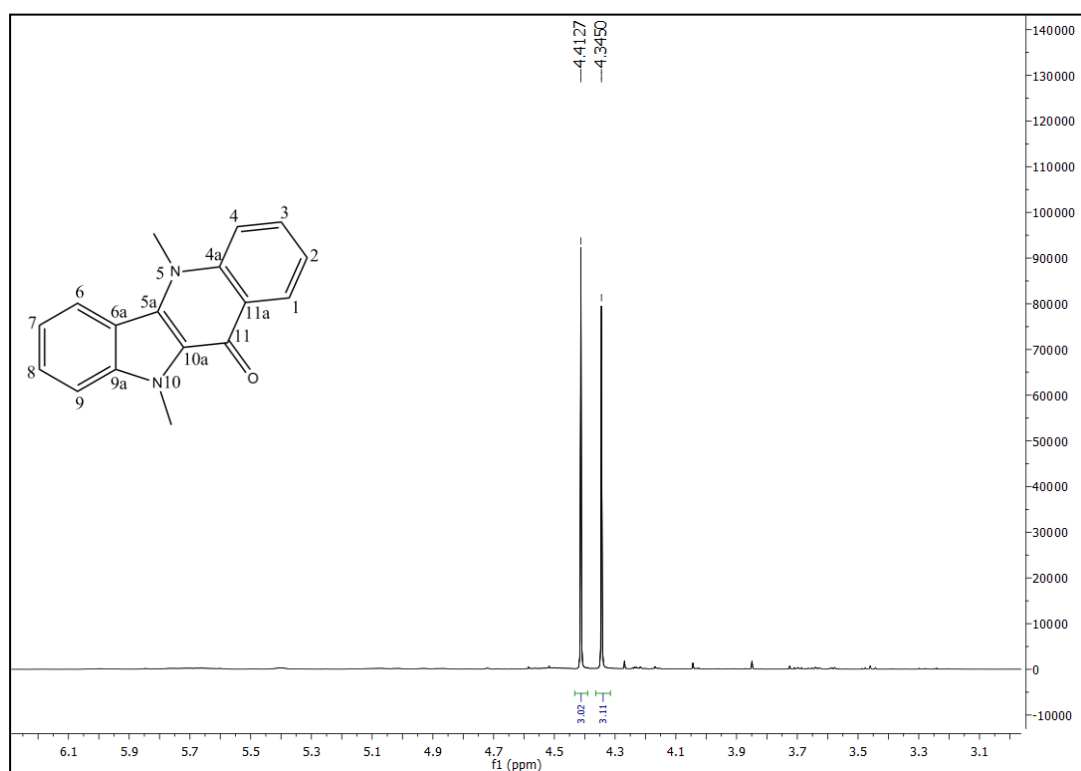
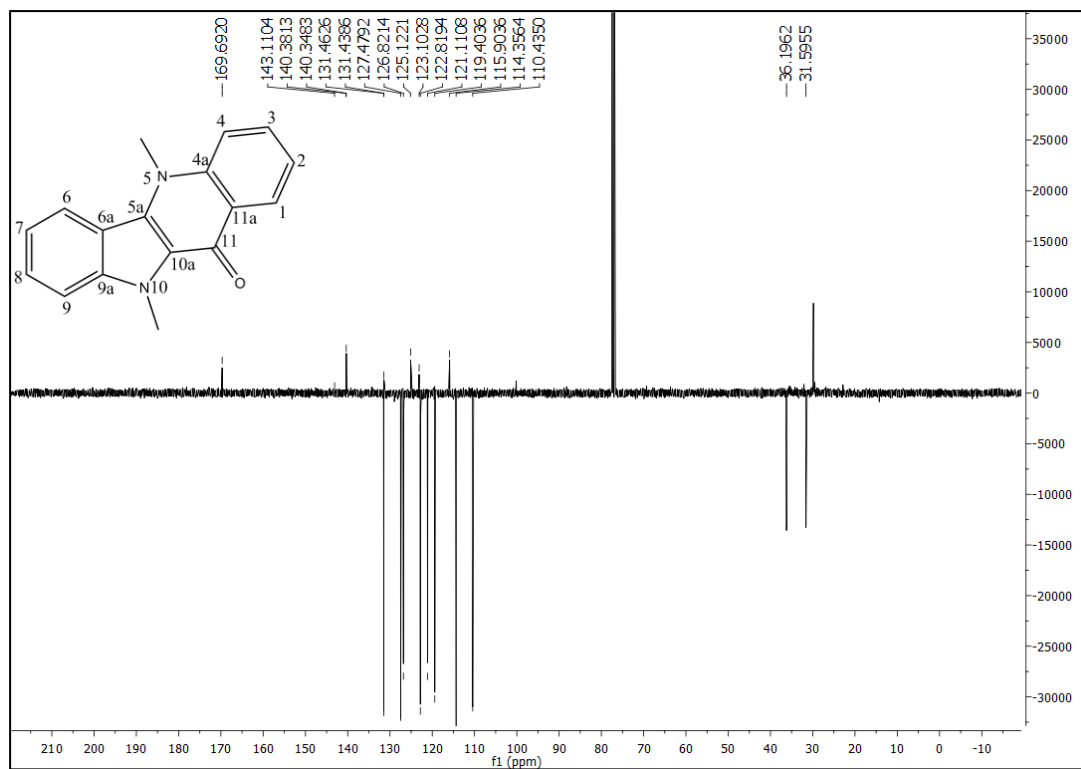


Figura 118. Espectro de RMN de ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-1.

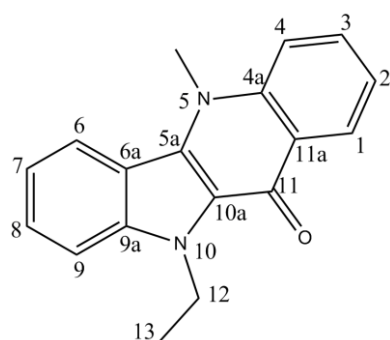


5.4.2 Obtenção do derivado etilado (Dc-2)

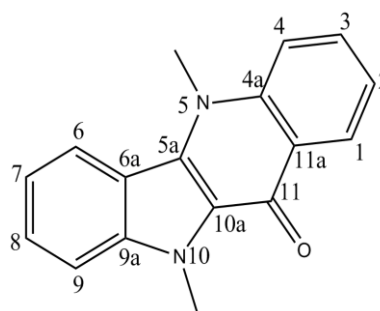
O composto codificado como Dc-2 (9,3 mg) foi submetido a análise de RMN de ^1H e ^{13}C .

A análise dos dados de RMN de ^1H (Figs. 120 a 124, pág. 170 a 174) e ^{13}C (Fig. 125, pág. 174) mostraram-se semelhantes ao composto anteriormente descrito. A presença de dois sinais, um em δ_{H} 1,46 (3H, t, $J=7,12$), referente a um grupo $-\text{CH}_3$ (Fig. 124, pág. 174), acoplando com um sinal em δ_{H} 4,98 (2H, q, $J=7,12$), condizente com o grupo $-\text{CH}_2$, ratificam a presença do grupo etil (Fig. 123, pág. 173). Foram visualizados sinais no espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 125, pág. 174), que confirmam a proposta: um sinal em δ_{C} 15,87, referente à metila e outro sinal em δ_{C} 39,68, característico de carbono metilênico. Os dados apresentados são suficientes para identificar o derivado formado como sendo 10-etil-criptolepinona (Fig. 119, pág. 170), derivado ainda não relatado na literatura e avaliado quanto à atividade antimicrobiana.

Figura 119. Estrutura química de Dc-2 e do Modelo-1.



10-etil-criptolepinona



Modelo-1=10-metil-criptolepinona

Tabela 24. Dados de RMN ^1H e ^{13}C do Dc- 2 (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz) com dados da literatura (Modelo-1) (JANG *et al.*, 2003).

Dc-2			Modelo-1 ¹		Modelo-1 ²
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}		δ_{C}
1	8,67 (1H, dd, $J=8,1$ e $1,7$ Hz)	126,89	8,62 (1H, dd, $J= 8,1$ e $1,5$ Hz)		126,60
2	7,35 (1H, dtd, $J=8,1$ Hz)	121,14	7,29 (1H, dt, $J= 7,2$ Hz)		121,90
3	7,70 (1H, dtd, $J=8,0$ e $1,7$ Hz)	131,47	7,63 (1H, dt, $J= 7,0$ e $1,6$ Hz)		131,20
4	7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz)	114,36	7,56 (1H, dt, $J= 8,1$ Hz)		114,20
4a	-	140,40	-		140,10
N-5(CH_3)	4,35 (3H, s)	36,25	4,26 (3H, s)		36,00
5a	-	131,73	-		131,10
6	8,23 (1H, d, $J=8,0$ e $1,0$ Hz)	122,98	8,16 (1H, d, $J=8,3$ Hz)		122,60
6a	-	116,13	-		115,70
7	7,22 (1H, dt, $J= 8,0$ Hz)	119,32	7,18 (1H, dt, $J=8,0$ Hz)		119,20
8	7,54 (1H, dt, $J= 8,3$ e $1,0$ Hz)	127,44	7,50 (1H, dt, $J=7,2$ Hz)		127,30
9	7,63 (1H, dl, $J=8,3$ Hz)	110,51	7,41 (1H, d, $J= 8,4$ Hz)		110,20
9a	-	139,33	-		140,10
N-10(CH_3)	-	-	4,37 (3H, s)		31,40
10a	-	122,54	-		122,80
11	-	169,30	-		169,50
11a	-	125,10	-		124,90
12	4,98 (2H, q, $J=7,12$)	39,68	-		-
13	1,46 (3H, t, $J=7,12$)	15,87	-		-

Figura 120. Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-2.

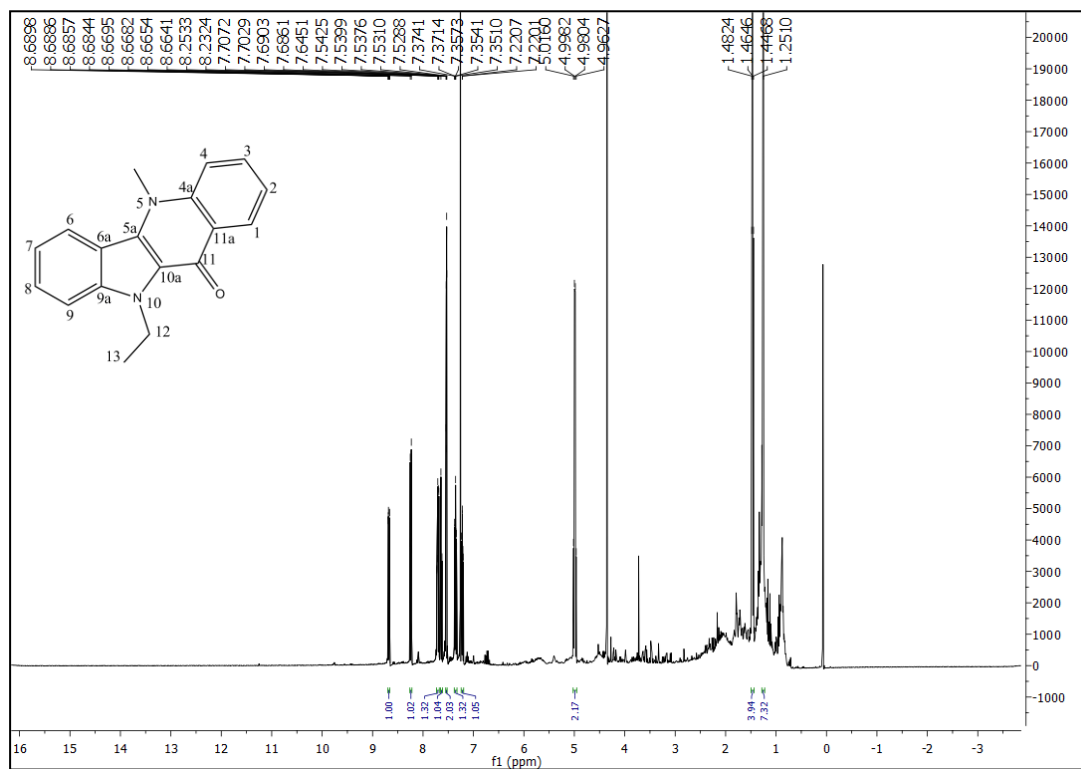


Figura 121. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-2, na região entre δ_{H} 8,15 e 8,75.

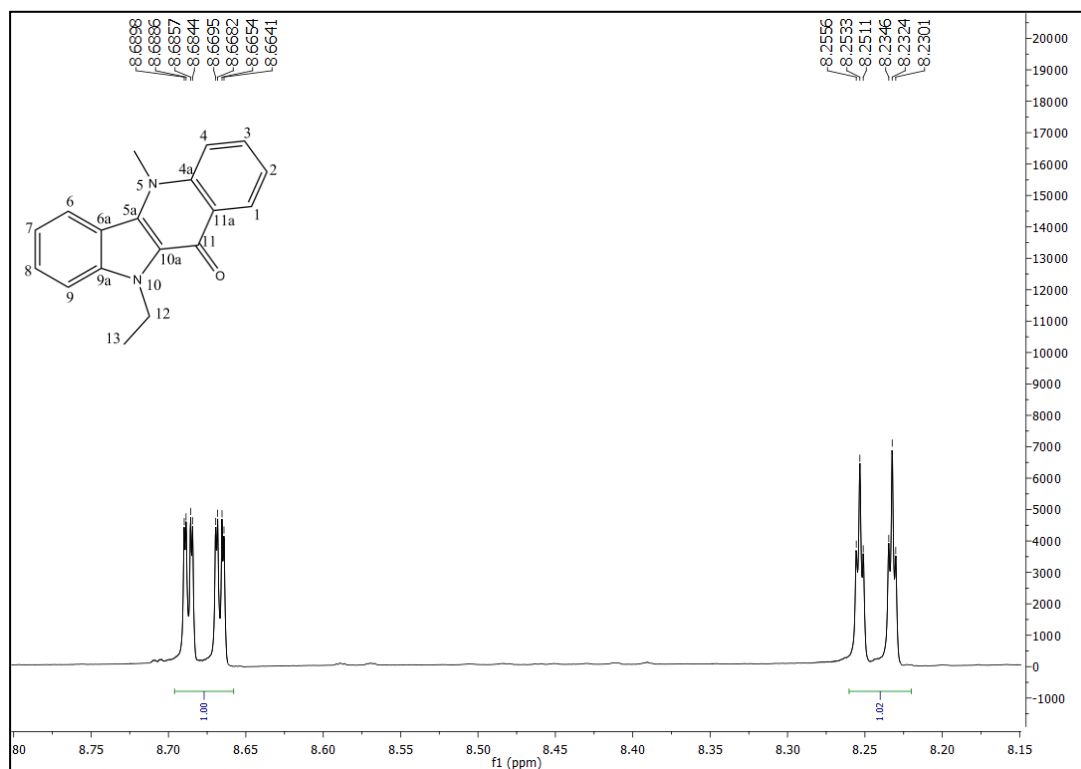


Figura 122. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-2, na região entre δ_{H} 7,2 e 7,76.

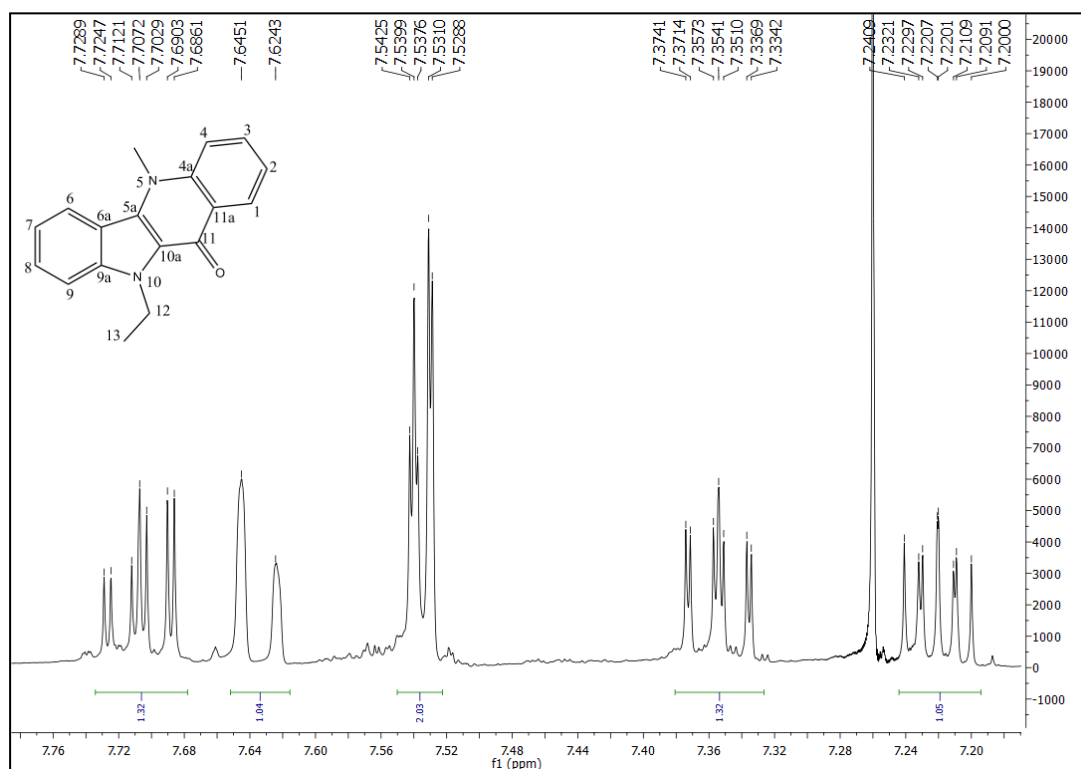


Figura 123. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-2, na região entre δ_{H} 4,72 e 5,24.

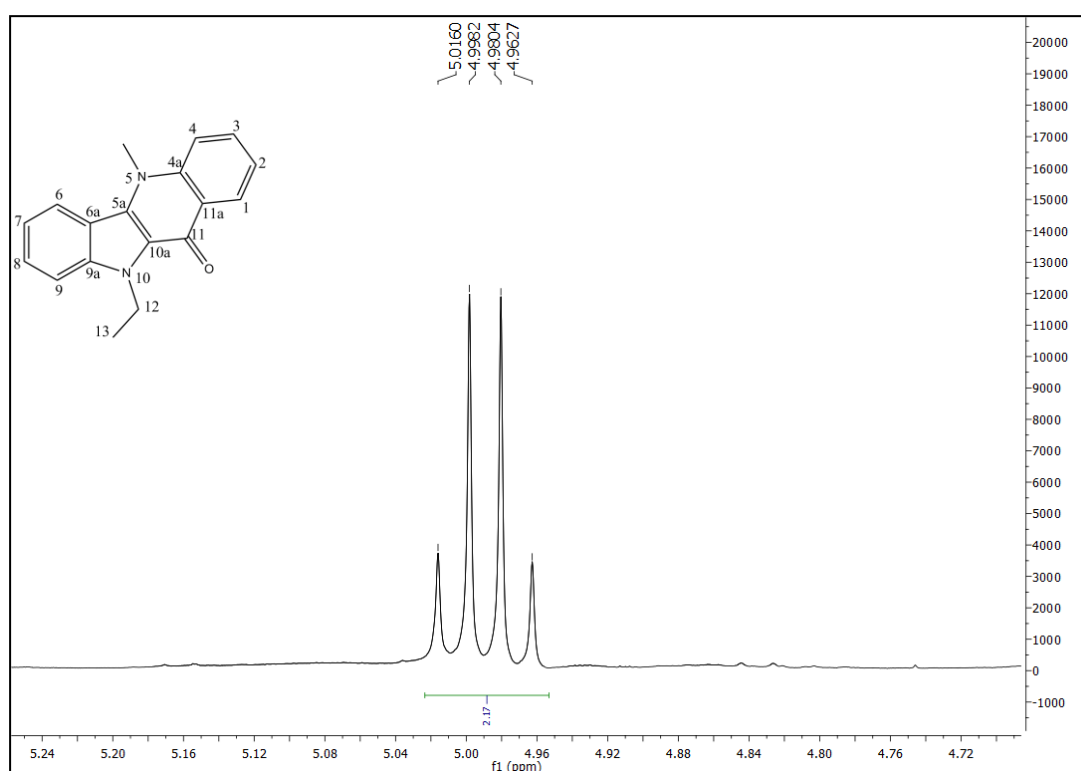


Figura 124. Expansão do espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de Dc-2, na região entre δ_{H} 1,36 e 1,64.

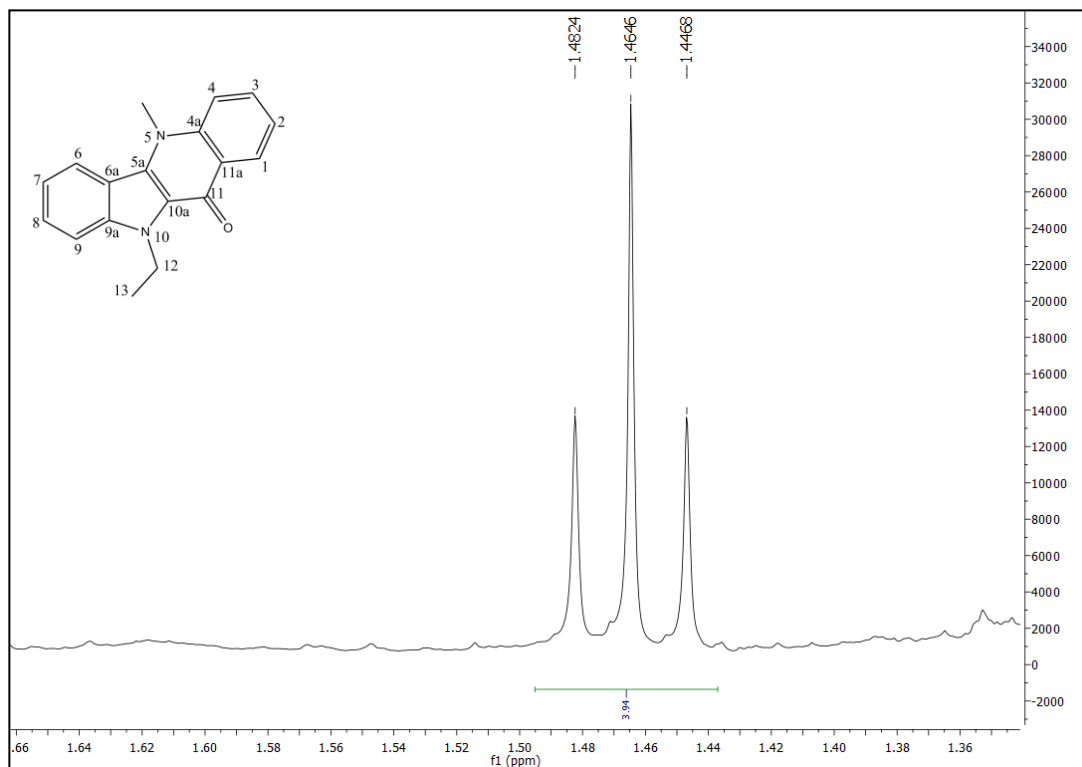
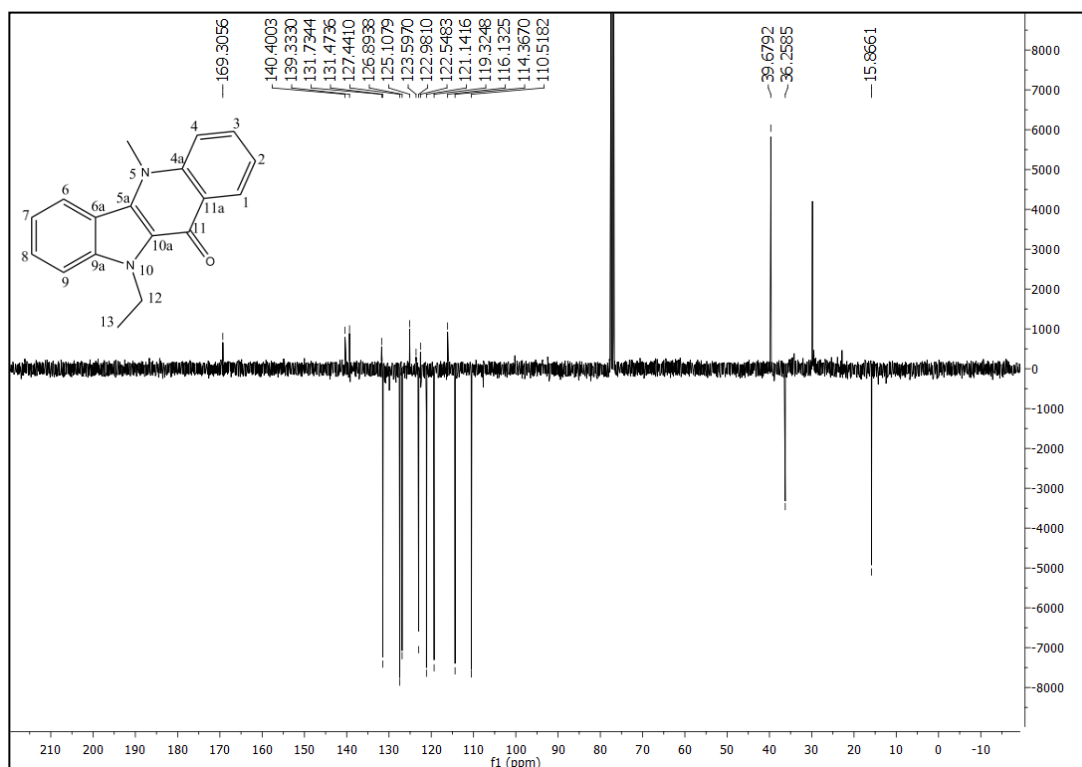


Figura 125. Espectro de RMN ^{13}C (δ , APT, CDCl_3 , 100 MHz) de Dc-2.



5.5 Avaliação da atividade antimicrobiana dos compostos

5.5.1 Substâncias isoladas de *P. glazioviana*

Alguns estudos relatam a atividade antimicrobiana do extrato de espécies de Malvaceae (LIMA *et al.*, 2009; TELES *et al.*, 2014) e de seus compostos isolados, como as feofitinas (GOMES *et al.*, 2005), flavonoides (SILVA *et al.*, 2009a; GOMES *et al.*, 2011) e glicosídeos flavonoídicos (FALCÃO-SILVA *et al.*, 2009).

Neste estudo, foram testadas pela primeira vez, as atividades antimicrobianas de três substâncias isoladas de *P. glazioviana*. Na Tabela 25, estão registrados os resultados para os compostos: cicloart-23Z-ene-3 β ,25-diol (*Pg-4*), 5,7-di-hidroxi-3,8,4'-trimetoxiflavona (*Pg-7*) e 5,7-di-hidroxi-3,7,8,4'-tetrametoxiflavona (*Pg-8*), contra bactérias e fungos patogênicos.

Para a classe dos flavonoides, o composto 5,7-di-hidroxi-3,8,4'-trimetoxiflavona (*Pg-7*), inibiu o crescimento de 88% das cepas bacterianas, as quais incluem a *E. coli* e *P. aeruginosa*, e fúngicas de *C. tropicaalis*, *C. parapsilosis*, *A. flavus* e *A. fumigantus*. Em todas as cepas houve a inibição do crescimento com CIM de 512 μ g/mL, sendo considerada forte atividade e a CBM e CFM ficaram estabelecidas na concentração de 1024 μ g/mL. O referido produto também apresentou efeitos bacteriostático/bactericida e fungistático/fungicida (HOLTEZ *et al.*, 2002; SARTORATTO *et al.*, 2004; HOUGHTON *et al.*, 2007).

Todavia, a substância 5,7-di-hidroxi-3,7,8,4'-tetrametoxiflavona (*Pg-8*) não produziu inibição sobre o crescimento das cepas bacterianas e fúngicas utilizadas nos ensaios. Baseado nas características químicas dessa molécula, a diminuição de um grupo hidroxila sugere que há diminuição do efeito antimicrobiano, uma vez que, as evidências apontam a possível relação entre o aumento no número de grupos hidroxilas e o aumento da toxicidade relativa aos micro-organismos (ARIF *et al.*, 2011).

As preparações contendo flavonoides durante muito tempo foram utilizadas por curandeiros e médicos. Na Grécia antiga, por exemplo, a própolis foi descrita para o tratamento de feridas e úlceras, mais tarde, constatou-se que suas propriedades medicinais devem-se principalmente aos seus flavonoides galangina e pinocembrin (CUSHNIE; LAMB, 2005).

De forma semelhante, o efeito antimicrobiano do mel, produzido pelas abelhas, pode ser estar atribuído à presença de componentes fitoquímicos como flavonoides e ácidos fenólicos (PIMENTEL *et al.*, 2013; WESTON *et al.*, 2000).

Devido à capacidade que os flavonoides possuem para inibir a germinação de esporos de patógenos de plantas, eles têm sido propostos para uso contra patógenos do homem (CUSHNIE; LAMB, 2006). A atividade antimicrobiana dos flavonoides deve-se, possivelmente, à sua capacidade em formar complexos com proteínas solúveis e também com a parede celular das bactérias e fungos (ARIF *et al.*, 2011; SALAS *et al.*, 2011).

Atividades antimicrobianas semelhantes foram relatadas em diferentes outros flavonoides isolados de várias espécies de plantas. Investigações detalhadas quanto ao mecanismo de ação revelam que os flavonoides exercem sua atividade por diferentes tipos de alvos, incluindo as inibições da síntese do ácido nucleico, das funções na membrana plasmática e do metabolismo energético (KANWAL *et al.*, 2011).

O triterpeno usado para os testes cicloart-23Z-ene-3 β ,25-diol (*Pg-4*), embora seja descrita sua atividade antiviral (SHAMSABADIPOUR *et al.*, 2013), citotóxica (BANIADAM *et al.*, 2014), antitumoral (KIELLEND *et al.*, 1996), a avaliação antimicrobiana ainda não estava relatada na literatura.

Esse composto, nos testes *in vitro*, inibiu 63% das cepas, na concentração de 1024 $\mu\text{g/mL}$, sendo considerada moderada a atividade frente às cepas bacterianas de *E. coli* e *P. aeruginosa*, e fúngicas de *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *A. fumigatus*, com efeito bacteriostático e fungistático.

A classe dos triterpenos constitui um dos grupos mais diversificados no tocante a estrutura química, uma importante classe de compostos com diferentes funções no reino vegetal e na saúde humana. Nas plantas estão envolvidos na defesa contra patógenos, predadores e competidores. No entanto, o papel biológico de diversos terpenoides ainda não é conhecido (OLIVEIRA; ALMEIDA, 2016).

Os triterpenos do tipo cicloartano, isolados de espécies de Euphorbiaceae, demonstraram atividade moderada contra cepas resistentes gram-positivas e gram-negativas (GUTIERREZ-LUGO *et al.*, 2002). Evidências apontam que a provável acetilação de grupos hidroxila em triterpenos cicloartano, especialmente na posição C-26, aumente a atividade antibacteriana (GEORGIEVA *et al.*, 2018). Além disso, mais de uma hidroxila acetilada demonstrou forte atividade antifúngica, com potência

próxima à do controle negativo (GEORGIEVA *et al.*, 2018) e a hidroxilação em C-3 sugere aumento dessas atividades (TABOPDA *et al.*, 2009).

5.5.2 Derivados de criptolepinona

Os derivados obtidos foram submetidos à análise da atividade antimicrobiana (Tab. 26, pág. 179). O derivado 10-metil-criptolepinona mostrou-se ativo (HOUGHTON *et al.*, 2007) frente às cepas fúngicas de *C. albicans*, *C. tropicalis*, *A. fumigatus*, e *A. flavus* com CIM de 256 µg/mL, sendo considerada atividade forte e para *C. neoformans* LM-49 a CIM ficou estabelecida em 64 µg/mL. Para todas as cepas a CIM foi observada com valores abaixo de 600 µg/mL, portanto a atividade foi considerada forte para esse composto.

O derivado inédito 10-etil-criptolepinona mostrou-se ativo frente às mesmas cepas que 10-metil-criptolepinona, porém com CIM maiores, estabelecida em 512 µg/mL, e também forte atividade. Os dois derivados mostraram atividade forte com CIM de 64 µg/mL para a espécie *C. neoformans*, valor próximo ao controle negativo anfotericina B (32 µg/mL). Sugere-se que a inserção de um grupo mais volumoso (etil) diminuiu o efeito antifúngico, explicação apoiada pelo indício de que a presença de grupos *N*-metil na estrutura seja importante para a atividade antimicrobiana (MARDENBOROUGH *et al.*, 2005; MALDANER *et al.*, 2007).

Tabela 25. Resultados da avaliação da CIM ($\mu\text{g/mL}$) de 5,7-di-hidroxi-3,8,4'-trimetoxiflavona (*Pg-7*), cicloart-23Z-ene-3 β ,25-diol (*Pg-4*) e 5,7-di-hidroxi-3,7,8,4'-tetrametoxiflavona (*Pg-8*) contra cepas bacterianas e fúngicas.

Produtos ($\mu\text{g/mL}$)	<i>S. aureus</i> ATCC-25923	<i>E. coli</i> ATCC-18739	<i>P. aeruginosa</i> ATCC-25853	<i>C. albicans</i> ATCC- 60193	<i>C. tropicalis</i> ATCC- 13803	<i>C. parapsilosis</i> ATCC- 60193	<i>A. flavus</i> LM-248	<i>A. fumigatus</i> ATCC- 40640
5,7-di-hidroxi-3,8,4'-trimetoxiflavona	+	512	512	512	512	512	512	512
Cicloart-23Z-ene-3 β ,25-diol	+	1024	1024	+	1024	1024	+	1024
5,7-di-hidroxi-3,7,8,4'-tetrametoxiflavona	+	+	+	+	+	+	+	+
Meio de cultura	-	-	-	-	-	-	-	-
Micro-organismo	+	+	+	+	+	+	+	+
Anfotericina B 32 $\mu\text{g/mL}$	x	x	x	-	-	-	-	-
Gentamicina 64 $\mu\text{g/mL}$	-	-	-	x	x	x	x	x

(+): Crescimento do micro-organismo, (-): Não houve crescimento do micro-organismo, (x): Não se aplica

Tabela 26. Resultados da avaliação da Concentração Inibitória Mínima/CIM ($\mu\text{g/mL}$) das substâncias derivadas contra cepas bacterianas e fúngicas.

Produtos	<i>S. aureus</i> ATCC-25923	<i>E. coli</i> ATCC-18739	<i>P. aeruginosa</i> ATCC-25853	<i>C. albicans</i> ATCC-60193	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>C. neoformans</i> LM-49	<i>A. fumigatus</i> ATCC-40640	<i>A. flavus</i> ATCC-13013
10-metil-criptolepinona	+	+	+	256	256	64	256	512
10-etil-criptolepinona	+	+	+	512	512	64	512	1024
Meio de cultura	-	-	-	-	-	-	-	-
Micro-organismo	+	+	+	+	+	+	+	+
Anfotericina B 32 $\mu\text{g/mL}$	x	x	x	-	-	-	-	-
Gentamicina 64 $\mu\text{g/mL}$	-	-	-	x	x	x	x	x

(+): Crescimento do micro-organismo, (-): Não houve crescimento microbiano, (x): Não se aplica

6. Conclusões

6 CONCLUSÕES

Esse estudo contribuiu com o conhecimento quimiotaxonômico da família Malvaceae, através do estudo fitoquímico de *P. glazioviana*, permitiu isolar 12 compostos, sendo sete descritos pela primeira vez na família Malvaceae, são eles: 1-triacontanol (*Pg-2*), cicloart-23Z-ene-3 β ,25-diol (*Pg-4*), cicloart-25-ene-3 β ,24-diol (*Pg-5*), 5,7-di-hidroxi-3,8,4'-trimetoxiflavona (*Pg-7*), 5,7-di-hidroxi-3,7, 8,4'-tetrametoxiflavona (*Pg-8*), 5,7,4'-tri-hidroxi-3,8-dimetoxiflavona (*Pg-9*) e 5,7,4'-tri-hidroxi-3-metoxiflavona (*Pg-10*).

O estudo também revelou o potencial antimicrobiano dos compostos 5,7-di-hidroxi-3,8,4'-trimetoxiflavona (*Pg-7*) e cicloart-23Z-ene-3 β ,25-diol (*Pg-4*), sendo necessário estudos futuros, quanto ao conhecimento do mecanismo de ação e toxicidade dos compostos, e quisá servirem de base para modelamento de novos protótipos candidatos a medicamentos antifúngicos e antibacterianos. Além disso, o estudo contribuiu com a descrição do potencial antioxidante da espécie *P. glazioviana*.

O extrato de *P. glazioviana*, a fase clorofórmica e a substância 5,7-di-hidroxi-3,8,4'-trimetoxiflavona (*Pg-7*) foram disponibilizados para a professora Dr^a Rita de Cássia da Silveira e Sá da Universidade Federal da Paraíba, para a realização de testes *in sílico* e de triagem visando a confecção de biofilme com atividade antimicrobiana.

Nesse trabalho, também foi possível contribuir com o estudo químico de *S. rhombifolia*, através da descrição dos principais compostos presentes na FAT, encontrando suas substâncias majoritárias (criptolepina e criptolepinona), e a viabilidade desta fração como amostra para semissíntese por alquilação. Os derivados obtidos revelaram boa atividade antimicrobiana *in vitro*, sendo úteis, estudos futuros mais aprofundados que contribuam com a farmacoquímica desses compostos.

7. Referências

7 REFERÊNCIAS

- AGGREYA, M. O.; LI, H. H.; WANGA, W. Q.; SONGA, W.; WANGA, Y.; XUAN, L. J. Isocryptolepine, an indoloquinoline alkaloid from *Cryptolepis sanguinolenta* promotes LDL uptake in HepG2 cells. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 8, n. 1, p. 654-657, 2018.
- AGRA, M. F. Plantas da medicina popular dos Cariris Velhos, Paraíba-Brasil, 1ed, Editora União: João Pessoa, Brasil,
- AGRA, M. F.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants know as medicinal and poisonous in Northeast of Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 111-140, 2007.
- AGUIAR, C. Botânica para Ciências Agrárias e do Ambiente. **Volume I-morfologia e função**. 2012.
- AHMED, F.; TOUME, K.; OHTSUKI, T.; RAHMAN, M.; SADHU, S. K.; ISHIBASHI, M. Cryptolepine, isolated from *Sida acuta*, sensitizes human gastric adenocarcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis. **Phytotherapy Research**, v. 25, n.1, p. 147–150, 2011.
- AHMED, M. R.; AHMED, S.; SUNNY, S. S. I.; KAE, A.; MAHMUD, S. M.; KABIR, M. H.; MAHMUD, S.; SHAON, S. M. A study on diversity of medicinal plant usage by folk medicinal practitioners in different villages of *Dhunat upazila*, Bogra District, Bangla. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 6, n. 1, p. 177-186, 2017.
- AMIRA, A.; EL-GAMMAL.; MANSOUR, R. M. A. Antimicrobial activities of some flavonoid compounds. **Zentralbl Microbiology**, v. 14, n.1, p. 561-565, 1986.
- ANANI, K.; HUDSON, J. B.; SOUZA, C.; AKPAGANA, K.; TOWER, G. H. N.; AMASON, J. T.; GBEASSOR, M. Investigation of the medicinal plants of Togo for antiviral and antimicrobial activities. **Pharmaceutical Biology**, v. 38, n.1, p. 40-45, 2000.
- ANDRADE-NETO, V. F.; BRANDÃO, M. G. L.; STEHMANN, J. R.; OLIVEIRA, L. A.; KRETTLI, A. U. Antimalarial activity of Cinchona-like plants used to treat fever and malaria in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 87, n.2, p. 253-256, 2003.
- ANDRADE, T. U.; EWALD, B. T.; FREITAS, P. R.; LENZ, D.; ENDRINGER, D. C. *Pavonia alnifolia* A. St. Hil.: in vivo hypotensive effect and in vitro ace inhibitory activity. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n.1, p. 124-126, 2012.
- ANTUNES, R. M. P.; LIMA, E. O.; PEREIRA, M. S. V.; CAMARA, C. A.; ARRUDA, T. A.; CATÃO, R. M. R.; BARBOSA, T. P.; NUNES, X. P.; DIAS, C. S.; SILVA, T. M. S. Atividade antimicrobiana “in vitro” e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de fitoconstituintes e produtos sintéticos sobre bactérias e

fungos leveduriformes. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 4, p. 517-524, 2006.

APG (Angiosperm Phylogeny Group). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG II. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 141, n. 4, p. 399-436, 2003.

ARCINIEGAS, A.; PÉREZ-CASTORENA, A. L.; NIETO-CAMACHO, A.; KITA, Y.; VIVAR, A. R. Anti-hyperglycemic, antioxidant, and anti-inflammatory activities of extracts and metabolites from *Sida acuta* and *Sida rhombifolia*. **Química Nova**, v. 40, n. 2, p. 176-181, 2017.

ARZEL, E.; ROCCA, P.; GRELLIER, P.; LABAEID, M.; FRAPPIER, F.; GUERITTE, F.; GASPARD, C.; MARSAIS, F.; GODARD, A.; GUINER, G. Q. New synthesis of benzo- δ -carbolines, cryptolepines, and their salts: in vitro cytotoxic, antiplasmodial, and antitrypanosomal activities of δ -carbolines, benzo- δ -carbolines, and cryptolepines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 6, p. 949-960, 2001.

ASSAM, J. P.; DZOYEM, J. P.; PIEME, C. A.; PENLAP, V. B. *In vitro* antibacterial activity and acute toxicity studies of aqueous-methanol extract of *Sida rhombifolia* Linn. (Malvaceae). **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 10, n.1, p. 01-07, 2010.

AVIÑO, A.; OCAMPO, S. M.; PERALES, J. C.; ERITJA, R. Synthesis and in vitro inhibition properties of siRNA conjugates carrying acridine and quindoline moieties. **Chemistry e Biodiversity**, v. 9, n. 3, p. 557-566, 2012.

BANIADAM, S.; RAHIMINEJAD, M. R.; GHANNADIAN, M.; SAEIDI, H.; AYATOLLAHID, A. M.; MAHMOUD, A. Cycloartane triterpenoids from *Euphorbia Macrosteugia* with their cytotoxicity against MDA-MB48 and MCF-7 cancer cell lines. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 1, p. 135-141, 2014.

BARACHO, G. S. **Taxonomia do gênero *Sida* L. seção *cordifoliae* (DC.) Fryxell (Malvaceae) no Brasil**. 121f. Dissertação (Pós-Graduação em Botânica)- Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, 1998.

BASTOS, D. S.; SILVA, A. C.; ALBERT, A. L. M.; BARROS, W. M. R.; SLANA, G. B. C. A.; CARDOSO, J. N.; LOPES, R. S. C.; LOPES, C. C. An efficient and concise total synthesis of the antimalarial alkaloid quindoline. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 1, p. 3144-3146, 2013.

BASU, S. K.; RUPESHKUMAR, M.; KAVITHA, K. Studies on the anti-inflammatory, analgesic and antipyretic properties of *Pavonia zeylanica*. **Pharmacologyonline**, v. 1, p. 1144-1153, 2009.

BELAIDI, S.; SALAH, T.; MELKEMI, N.; SINHA, L.; PRASAD, O. Structure activity relationship and quantitative structure-activity relationships modeling of antitrypanosomal activities of alkyldiamine aryptolepine derivatives. **Journal of Computational and Theoretical Nanoscience**, v. 12, n. 2, p. 2421-2427, 2015.

BENJUMEA, D. M.; GÓMEZ-BETANCURA, I. C.; VÁSQUEZA, J.; ALZATE, FERNANDO.; GARCÍA-SILVA, ANDREA.; FONTENLA, J. A. Neuropharmacological effects of the ethanolic extract of *Sida acuta*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, n. 2, p. 209–215, 2016.

BFG—The Brazil Flora Group. Growing knowledge: an overview of seed plant diversity in Brazil. **Rodriguésia**, v. 66, n.4, p. 1085-113, 2015.

BIERER, D. E.; DUBENKO, L. G.; ZHANG, P.; LU, Q.; IMBACK, P. A.; GAROFALO, A. W.; PHUAN, P. W.; FORT, D. M.; LITVAK, J.; GERBER, R. E.; SLOAN, B.; LUO, J.; COOPER, R. REAVEN, G. M. Antihyperglycemic activities of cryptolepine analogues: na ethnobotanical lead structure isolated from *Cryptolepis sanguinolenta*. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n.5, p. 2754-2764, 1998.

BIERER, D. E.; FORT, D. M.; MENDEZ, C. D.; LUO, J.; IMBACH, P. A.; DUBENKO, L. G.; JOLAD, S. D.; GERBER, R. E.; LITVAK, J.; LU, Q.; ZHANG, P. S.; REED, M. J.; WALDECK, N.; BRUENING, R. C.; NOAMESI, B. K.; HECTOR, R. F.; CARLSON, T. J.; KING, S. R. Ethnobotanical-directed discovery of the antihyperglycemic properties of cryptolepine: its isolation from *Cryptolepis sanguinolenta*, synthesis, and in vitro and in vivo activities. **Journal of Medical Chemistry**, v. 41, n. 6, p. 894–901, 1998.

BIFTU, A.; ADANE, L.; TARIKU, Y. Evaluation of antibacterial activities of compounds isolated from fruits of *Sida rhombifolia* Linn. **Middle-east Journal of Scientific Research**, v. 22, n. 1, p. 681-689, 2014.

BOAHEN, Y. O.; MANN, J. Synthesis and evaluation of quindoline and its analogue as potential anticancer agents. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 50, n. 3, p. 494-497, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016, 190 p.

BRITO-FILHO, S. G.; MACIEL, J. K. S.; TELES, Y. C. F.; FERNANDES, M. M. M. S.; CHAVES, O. S.; FERREIRA, M. D. L.; FERNANDES, P. D.; FELIXE, L. P.; CIRINO, I. C. S.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P.; BRAZ-FILHO, R.; SOUZA, M. F. V. Phytochemical study of *Pilosocereus pachycladus* and antibiotic-resistance modifying activity of syringaldehyde. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, n. 4, p. 453-458, 2017.

CACERES, A.; MENENDEZ, H.; MENENDEZ, E.; COHOBON, E.; SAMAYAO, B. E.; JAUREGUI, E.; PERALTA, E.; CARRILLO, G. J. Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for treatment of sexually transmitted diseases. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 48, n. 2, p. 85-88, 1995.

CARVALHO, P. E. R.; GAIAD, S. Árvore do Conhecimento Espécies Arbóreas Brasileiras. Agencia Embrapa de Informação Tecnológica (AGEITEC). EMBRAPA

2015. Disponível em: http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/especies_arboreas_brasileiras/arvore/CONT000fu1ekyj602wyiv807nyi6s9rqihfq.html, acessado em: 23 de nov. de 2018.

CARVALHO, P. R. C.; AGUIAR, J. S.; MATIAS, W. N.; GOMES, R. A.; TELES, Y. C. F.; SOUZA, M. F. V.; MEDEIROS, P. L.; SILVA, E. C.; GONÇALVES-SILVA, T.; NASCIMENTO, S. C. In Vitro and in vivo antitumor effects of the flavonol glycosides isolated of *Herissantia crispera* (L.) Brizicky. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v.30, n. 2, p.253-257, 2011.

CASTRO, G. M. F. A **Semi-síntese de análogos da caulerpina e avaliação dos seus efeitos citotóxicos e microbianos**. 199f. Tese (Programa de Pós Graduação em produtos naturais e Sintéticos Bioativos)-Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, 2013.

CASIMIRO-JÚNIOR, F.; CHAVES, O. S.; FERNANDES, M. M. M. S.; AGRA, M. F.; TELES, Y. C. F.; SOUZA, M. F. V. Substâncias Isoladas de *Pavonia cancellata* (L.) (MALVACEAE). In: 36ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2013. Águas de Lindóia, São Paulo. **Anais eletrônicos**. Disponível em: <http://www.eventoexpress.com.br/cd-36rasbq/resumos/T0837-1.pdf>, acessado em: 15 de maio de 2019.

CAVALCANTE, J. M. S.; NOGUEIRA, T. B. S. S.; TOMAZ, A. C. A.; SILVA, D. A.; AGRA, M. F.; CARVALHO, P. R. C.; RAMOS, S. R.; NASCIMENTO, S. C.; GONÇALVES-SILVA, T.; SOUZA, M. F. V. Steroidal and phenolic compounds from *Sidastrum paniculatum* (L.) Fryxell and evaluation of cytotoxic and anti-inflammatory activities. **Química Nova**, v. 33, n. 4, p. 846-849, 2010.

CECHINEL, FILHO.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceito sobre modificações estruturais para otimização da atividade. **Química Nova**, v. 21, n.1, p. 99-105, 1998.

CHAVES, O. S. **Estudo fitoquímico e antimicrobiano de duas espécies de malvaceae: Pavonia malacophylla (Link & Otto) Garcke e Sida rhombifolia L.** 204f. Tese (Programa de Pós Graduação em Produtos naturais e Sintéticos Bioativos)-Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, 2016.

CHAVES, O. S.; GOMES, R. A.; TOMAZ, A. C. A.; FERNANDES, M. G.; JUNIOR, L. G. M.; AGRA, M. F.; BRAGA, V. A.; SOUZA, M. F. V. Secondary metabolites from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and the vasorelaxant activity of cryptolepinone. **Molecules**, v. 18, n. 3, p. 2769-2777, 2013.

CHAVES, O. S.; TELES, Y. C. F.; MONTEIRO, M. M. O.; MENDES-JUNIOR, L. G.; AGRA, M. F.; BRAGA, V. A.; SILVA, T. M. S.; SOUZA, M. F. V. Alkaloids and phenolic compounds from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and vasorelaxant activity of two indoloquinoline alkaloids. **Molecules**, v. 22, n. 1, p. 01-09, 2017.

CIMANGA, K.; BRUYNE, T. D.; LASURE, A.; POEL, B. V.; PIETERS, L.; CLAEYS, M.; BERGHE, D. V.; KAMBU, K.; TONA, L.; VLIETINCK, A. *In vitro*

biological activities of alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta*. **Planta Médica**, v. 62, n. 1, p. 22-27, 1995.

CIMANGA, K.; T. BRUYNE, D.; PIETERS, L.; TOTTE, J.; TONA, L.; KAMBU, K.; BERGHE, D. V.; VLIETINCK, A. J. Antibacterial and antifungal activities of neocryptolepine, biscryptolepine and cryptoquindoline, alkaloids isolated from *Cryptolepis sanguinolenta*. **Phytomedicine**, v. 5, n. 3, p. 209-214, 1998.

CLELAND, R.; SQUIRES, E. In: **Evaluation of New Antimicrobials “in vitro”** and in experimental animal infections. LORIAN, V. M. D. Antibiotics in Laboratory Medicine, 3 ed, Williams & Wilkins, 1991, p. 739-788.

CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standard M38-A2. Pennsylvania, United States of America: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

COLLINS, C. H. Os primórdios da cromatografia líquido-líquido. **Scientia Chromatographica**, v. 1, n. 3, p. 01-03, 2009.

COLLINS, D. O.; REYNOLDS, W. F.; REESE, P. B. New cembranes from *Cleome spinosa*. **Journal of Natural Products**, v. 67, n. 2, p. 179-183, 2004.

CONSERVA, G. A.; GIROLA, N.; FIGUEIREDO, C. R.; AZEVEDO, R. A.; MOUSDELL, S.; SARTORELLI, P.; SOARES, M. G.; ANTAR, G. M.; LAGO, J. H. Terpenoids from leaves of *Guarea macrophylla* display in vitro cytotoxic activity and induce apoptosis in melanoma cells. **Planta Médica**, v. 83, n. 16, p. 1289-1296, 2017.

CORDELL, G. A.; SHIN, Y. G. Finding the needle in the haystack. The replication of natural product extractus. **Pure and Applied Chemistry**, v. 71, n. 6, p. 1089-1094, 1999.

COSTA, D. A.; CAVALCANTI, A. C.; SILVA, D. A. E.; CAVALCANTE, J. M. S.; MEDEIROS, M. A. A.; LIMA, J. T.; SILVA, B. A.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. V. Chemical constituents from *Bakeridesia pickelii* (H. Monteiro) (Malvaceae) and the relaxant activity of kaempferol-3-O- β -D-(6''-E-p-coumaroyl) glucopyranoside on guinea-pig ileum. **Química Nova**, v. 30, n. 4, p. 901-903, 2007.

COSTA, D. A.; MATIAS, W. M.; LIMA, I. O.; XAVIER, A. L.; COSTA, V. B. M.; DINIZ, M. F. F. M.; AGRA, M. F.; BATISTA, L. M.; SOUZA, M. F. V.; SILVA, D. A. First secondary metabolites from *Herissantia crispa* L (Brizicky) and the toxicity activity against *Artemia salina* Leach. **Química Nova**, v. 32, n. 1, p. 48-50, 2009.

COUFALÍKOVA, K. R.; SOVA, I. B.; VACULOVI, T.; KANICKÝ, V.; PREISLER, J. LC coupled to ESI, MALDI and ICP MS-A multiple hyphenation for metalloproteomic studies. **Analytica Chimica Acta**, v. 968, n. 1, p. 58-65, 2017.

CSAPI, B.; HAJDÚ, Z.; ZUPKÓ, I.; BERÉNYI, ÁGNES.; FORGO, P.; SZABÓ, P.; HOHMANN, J. Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from *Centaurea arenaria*. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 11, p. 1664–1669, 2010.

CUSHNIE, T. P.; LAMB, T. A. J. Antimicrobial activity of flavonoids. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 26, n. 5, p. 343–356, 2005.

DEBALKE, D.; BIRHAN, M.; KINUBEH, A.; YAYEH, M. Assessments of antibacterial effects of aqueous-ethanolic extracts of *Sida rhombifolia* aerial part. **The Scientific World Journal**, p. 01-08, 2018.

DINDA, B.; DAS, N.; DINDA, S.; DINDA, M.; SILSHARMA, I. The genus *Sida* L. a traditional medicine: Its ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological data for commercial exploitation in herbal drugs industry. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 17, p. 135-176, 2015.

DUBE, P.; PUROHIT, R. M. Chemical investigation of essential oils obtained from the rhizomes of *Pavonia odorata*. **Riechstoffe, Aromen, Koerperpflegemittel**, v. 3, n. 23, p. 145-149, 1973.

DUTRA, R. C.; CAMPOS, M. M.; SANTOS, A. R. S.; CALIXTO, J. B. Medicinal plants in Brazil: pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4–29, 2016.

EKRAMUL, I. M.; HAQUE, E. M.; MOSADDIK, M. A. Cytotoxicity and antibacterial activity of *Sida rhombifolia* (Malvaceae) grown in Bangladesh. **Phytotherapy Research**, v. 17, n. 8, p. 973-975, 2003.

ELOFF, J. N. A sensitive and quick microplate method to determine the Minimal Inhibitory Concentration of plant extracts for bacteria. **Planta Médica**, v. 64, n. 8, p. 711-713, 1998.

ERITJA, R. Synthesis and properties of oligonucleotides carrying cryptolepine derivatives. **Chemistry e Biodiversity**, v. 22, n. 1, p. 289-295, 2004.

ESTEVEES, G. L. Flora da reserva Ducke, Amazonas, Brasil: Malvaceae, **Rodriguésia**, v. 57, n. 2, p. 205-206, 2006.

ESTEVEES, G. L. O gênero *Pavonia* Cav. (Malvaceae) na região Sudeste do Brasil. **Boletim do Instituto de Botânica**, v. 15, p.125-194, 2001.

ESTEVEES, G. L. O gênero *Pavonia* Cav. (Malvaceae) na região Nordeste do Brasil. **Boletim do Instituto de Botânica**, v. 11, n. 2, 1998.

FALCÃO-SILVA, V. S.; SILVA, D. A.; SOUZA, M. F. V.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P. Modulation of drug resistance in *Staphylococcus aureus* by a kaempferol glycoside from *Herissantia tiubae* (Malvaceae). **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 10, p. 1367–1370, 2009.

FERNANDES, M. M. M. S. **Estudo fitoquímico pioneiro de *Pavonia cancellata* (L.)-Malvaceae**. 95f. Dissertação (Programa de Pós Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos)-Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, 2013.

FERNANDES, D. A.; SOUZA, M. S. R.; TELES, Y. C. F.; OLIVEIRA, L. H. G.; LIMA, J. B., CONCEIÇÃO, A. S.; NUNES, F. C.; SILVA, T. M. S.; SOUZA, M. F. V. New sulphated flavonoids and larvicidal activity of *Helicteres velutina* K. Schum (Sterculiaceae). **Molecules**, v. 23, n. 2784, p. 2-11, 2018.

FIRMINO, A. D. **Malvaceae Juss. na área de proteção ambiental mestre Álvaro, Serra, ES, Brasil**. 70f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade Tropical da Universidade Federal do Espírito Santo)- São Mateus-ES, 2018.

FLORA DO BRASIL- Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB9118>. Acessado em: 30 de abril de 2019.

FORKUO, A. D.; ANSAH, C.; BOADU, K. M.; BOAMPONG, J. N.; AMEYAW, E. O.; GYAN, B. A.; ARKU, A. T.; OFORI, M. F. Synergistic anti-malarial action of cryptolepine and artemisinins. **Malaria Journal**, v. 89, n. 15, p. 01-12, 2016.

FRYXELL, P. A. *Sidus Sidarum*-V. The North and Central American species of *Sida*, **The Botanical Research Institute of Texas**, v. 11, n. 1, p. 62-91, 1985.

FREIRE, I. C. M.; PÉREZ, A. L. A. L.; CARDOSO, A. M. R.; MARIZ, B. A. L. A.; ALMEIDA, L. F. D.; CAVALCANTI, Y. W.; PADILHA, W. W. N. Atividade antibacteriana de óleos essenciais sobre *Streptococcus mutans* e *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.16, n. 2, p. 372-377, 2014.

GAIKWAD, S. S.; GUPTA, A. Introduction and importance of medicinal plants related to human health care against swine influenza virus. **Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 4, p. 808-814, 2017.

GARCIA, C. M. **Estudo fitoquímico e atividade biológica de Pavonia distinguenda A.St.-Hill. et Naudin e Dorstenia brasiliensis Lam**. 213f. Tese. (Pós-Graduação em Química)- Universidade Federal de Santa Maria-RS, 2007.

GEORGE, M. M.; ADIGA, S.; AVIN, S.; TRIPATHY, A. Evaluation of diuretic and antiurolithiatic properties of ethanolic extract of *Sida acuta* burm F. in wistar albino rats. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 5, p. 122-126, 2016.

GEORGE, M.; JOSEPH, L.; ARAVIND, A. Antibacterial activity of alkaloids from *Sida acuta*. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 6, n. 7, p. 1457-1462, 2017.

GEORGIEVA, K.; TRUSHEVA, B.; UZUNOVA, V.; STOYANOVA, T.; VALCHEVA, V.; POPOVA, M.; TZONEVA, R.; BANKOV, V. New cycloartane triterpenes from bioactive extract of propolis from Pitcairn Island. **Fitoterapia**, v. 128, n. 1, p. 233-241, 2018.

GHOSH, G.; DAS, D. An Overview on therapeutic potential and phytochemistry of *Sida rhombifolia* Linn. **International journal of pharmaceutical sciences review and research**, v. 32, n. 1, p. 209-216, 2015.

GIRISH, H. V.; VINOD, A. B.; DHANANJAYA, B. L.; SATISH, K.; SENTHIL, D. The anticancer potential of *Pavonia odorata* Willd. extract on human breast (MD-MB-231), prostate (PC-3) and lung (Calu-6) cancer cell lines. **Pharmacognosy Journal**, v. 8, n. 1, p. 28-30, 2016.

GOBBO-NETO, L. **Emprego das técnicas hifenadas na identificação de metabólitos secundários de *Lychnophora ericoides* Mart. (Asteraceae) e determinação das suas variações populacionais e temporais.** 254f. Tese (Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas)- Universidade de São Paulo-SP, 2007.

GOMES, A. Y. S.; CORTES, S. F.; LEMOS, V. S.; SOUZA, M. F. V. Mechanism involved in the spasmolytic effect of a mixture of two triterpenes, cycloartenol and cycloeucalenol, isolated from *Herissanthia tiubae* in the guinea-pig ileum. **Planta Medica**, v. 71, p. 1025-1029, 2005.

GOMES, R. A.; RAMIREZ, R. R. A.; MACIEL, J. K. S.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. V.; FALCÃO-SILVA, V. S.; SIQUEIRA-JUNIOR, J. P. Phenolic compounds from *Sidastrum micranthum* (A. St.-Hil.) Fryxell and evaluation of acacetin and 7,4'-Di-O-methylisoscutearein as modulator of bacterial drug resistance. **Química Nova**, v. 34, n. 8, p. 1385-1388, 2011.

GRESLEY, A. L.; GUDIVAKA, V. S.; CARRINGTON, A.; SINCLAIR, J. E. B. Synthesis, analysis and biological evaluation of novel indolquinonecryptolepine analogues as potential anti-tumour agents. **Organic e Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 4, p. 3069-3079, 2016.

GRINGS, M.; BOLDRINI, I. I. O gênero *Pavonia* Cav. (Malvaceae) no Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista Brasileira de Biociência**, Porto Alegre, v. 11, n. 3, p. 352-380, 2013.

GULCIN, I.; SAT, G.; BEYDEMIR, S.; ELMASTAS, M.; KUFREVIOGLU, O. I. Comparison of antioxidant activity of alove (*Eugenia caryophyllata* Thunb) buds and lavender (*Lavandula stoechas* L.). **Food Chemistry**, v. 87, n. 3, p. 393-400, 2004.

GUPTA, S. R.; NIRMAL, S. A.; PATIL, R. Y.; ASANE, G. S. Anti-arthritis activity of various extracts of *Sida rhombifolia* aerial parts. **Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters**, v. 23, n. 8, p. 689-695, 2009.

GUPTA, M.; PAUL, S.; KARMAKAR, N.; SASMAL, S.; CHOWDHURY, S. Free radical scavenging activity of *Sida cordifolia* Linn. Extracts measured by hydrogen peroxide, DPPH, ABTS and ferric reducing antioxidant methods. **International Journal of Current Research in Biosciences and Plant Biology**, v.3, n. 8, p. 114-122, 2016.

GUTIERREZ-LUGO, M. T.; SINGH, M. P.; MAIESE, W. M.; TIMMERMAN, B. N. New antimicrobial cycloartane triterpenes from *Acalypha communis*. **Journal of Natural Products**, v. 65, n. 6, p. 872-875, 2002.

HADACEK, F.; GREGER, H. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparatibility of results and assay choice. **Phytochemical Analyses**, v. 11, p. 137-147, 2000.

HEA, Y. H.; LI, ZENG.; NIA, M. M.; ZHANG, X. Y. Cryptolepine derivative-6h inhibits liver fibrosis in TGF- β 1-induced HSC-T6 cells by targeting Shh pathway. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 94, n. 9, p. 987-995, 2016.

HOFFMAN, E.; STROOBANT, V. Mass Spectrometry. 3ed, Inglaterra: John Wiley & Sons Ltd, 2007.

HOLETZ, F. B.; HOMES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 7, p. 1027-1031, 2002.

HORIE, T.; OHTSURU, Y.; SHIBATA, K.; YAMASHITA, K.; TSUKAYAMA, M.; KAWAMUK, Y. ^{13}C NMR spectral assignment of the a-ring of polyoxygenated flavones. **Phytochemistry**, v. 47, n. 5, p. 865-874, 1998.

HOSTETTMANN, K.; WOLFENDER, J. L.; TERREAUX, C. Modern screening techniques for plant extracts. **Pharmaceutical Biology**, v. 39. Supl1, p. 18-32, 2001.

HOUGHTON, P. J.; HOWES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Uses and abuses of in vitro tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. **Journal of Ethnopharmacology**, v.110, n. 3, p. 391-400, 2007.

IROHA, I. R.; AMADI, E. S.; NWUZO, A. C.; AFIUKWA, F. N. Evaluation of the antimicrobial activity of *S. acuta* against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* isolated from immunodeficiency virus/acquired immune-deficiency syndrome patients. **Research Journal of Pharmacology**, v. 3, n. 2, p. 22-25, 2009.

IDSA (Infectious Diseases Society of America). Statement of the IDSA concerning 'Bioshield II: Responding to an ever-changing threat'. Alexandria, VA: IDSA, 2004.

JADHAVA, A. N.; PAWARA, R. S.; AVULA, B.; KHAN, I. A. Ecdysteroid glycosides from *Sida rhombifolia* L. **Chemistry & Biodiversity**, v.4, n.1, p. 2225-2230, 2007.

JANG, D. S.; PARK, E. J.; KANG, Y. H.; SU, B. N.; HAWTHORNE, M. E.; VIGO J. S.; GRAHAM, J. G.; CABIESES, F.; FONG, H. H. S.; MEHTA, R. G.; PEZZUTO, J. M.; KINGHORN, A. D. Compounds obtained from *Sida acuta* with the potential to induce quinone reductase and to inhibit 7,12-Dimethylbenz- [a]anthracene-induced preneoplastic lesions in a mouse mammary organ culture model. **Archives of Pharmacal Research**, v. 26, n. 8, p. 585-590, 2003.

JINDAL, A.; KUMAR, P.; JAIN, C. Antifungal activity of flavonoids of *Sida acuta* Burm F. against *Candida albicans*. **International Journal of Drug Development & Research**, v. 4, n. 3, p. 92-96, 2012.

JUMA, B. F.; YENESEW, A.; MIDIWO, J. O.; WATERMAN, P. G. Flavones and phenylpropanoids in the surface exudate of *Psiadia punctulata*. **Phytochemistry**, v. 57, n. 4, p. 571–574, 2001.

KALARANI, D. H.; DINAKAR, A.; SENTHILKUMAR, N. Antidiabetic, analgesic and anti-inflammatory activity of aqueous extracts of stem and leaves of *Alangium salvifolium* and *Pavonia zeylanica*. **International Journal of Drug Development e Research**, v. 4, n. 4, p. 298-306, 2012.

KANTHAL, L.; BHAR, K.; RAVALI, P. Evaluation of *in vitro* cytotoxic activity of chloroform extract of *Sida acuta* Burm. F. **Asian Journal Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 10, n. 2, p. 143-145, 2017.

KAROU, D.; SAVADOGO, A.; CANINI, A.; YAMEOGO, S.; MONTESANO, C.; SIMPORE, J.; COLIZZI, V.; TRAORE, A. S. Antibacterial activity of alkaloids from *Sida acuta*. **African Journal of Biotechnology**, v. 1, n. 4, p.1452-1457, 2005.

KASHIMA, Y.; NAKAYA, S.; MIYAZAWA, M. Volatile composition and sensory properties of Indian herbal medicine- *Pavonia odorata*-used in Ayurveda. **Journal of Oleo Science**, v. 63, n. 2, p. 149-158, 2014.

SMITH-KIELLAND, I.; DORNISH, J. M.; MALTERUD, K. E.; HVISTENDAHL, G.; ROMMING, C.; BOCKMAN, C. O.; KOLSAKER, P. Cytotoxic triterpenoids from the leaves of *Euphorbia puicherrima*. **Planta Médica**, v. 62, n. 4, p. 322-325, 1996.

KOTKAR, H. M.; MENDKI, P. S.; SADAN, S. V.; JHA, S. R.; UPASANI, S. M.; MAHESHWARI, V. L. Antimicrobial and pesticidal activity of partially purified flavonoids of *Annona squamosa*. **Pest Management Science**, v. 58, n. 1, p. 33-7, 2002.

KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; DOWWEL J.R. V. R.; SOMMERS, H. M. **Diagnóstico microbiológico** – texto e atlas colorido, 2.ed. São Paulo. Medicina Panamericana Editora do Brasil Ltda, 1993.

KONATE, K.; HILOU, A.; MAVOUNGOU, J. F.; LEPENGUE, A. N.; SOUZA, A.; BARRO, N.; DATTE, J. Y.; BATCHI, B. M.; NACOUUMA, O. G. Antimicrobial activity of polyphenol-rich fractions from *Sida alba* L. (Malvaceae) against co-trimoxazol-resistant bacteria strains. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 11, n. 1, p. 01-06, 2012.

LANÇAS, F. M. A Cromatografia líquida moderna e a espectrometria de massas: finalmente “compatíveis”? **Scientia Chromatographica**, v. 1, n. 2, p. 35-61.

LAVRADO, J.; MACKEY, Z.; HANSELL, E.; MCKERROW, J. H.; PAULO, A.; MOREIRA, R. Antitrypanosomal and cysteine protease inhibitory activities of alkylidiamine cryptolepine derivatives. **Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 3, p. 6356-6260, 2012.

LERM, B.; KENYON, C.; SCHWARTZ, I. S.; KROUKAMP, H.; WITT, R.; GOVENDER, N. P.; HOOG, G. S.; BOTHA, A. First report of urease activity in the novel systemic fungal pathogen *emergomyces africanus*: a comparison with the

neurotrope *Cryptococcus neoformans*. **FEMS Yeast Research**, v. 17, n. 7, p. 01-10, 2017.

LEWINSOHN, T. M.; PRADO, P. I. Quantas espécies há no Brasil? **Megadiversidade**, v. 1, n.1, p.36-42, 2005.

LIMA, I. O.; COSTA, V. B. M.; MATIAS, W. N.; COSTA, D. A.; SILVA, D. A.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. V.; LIMA, E. O.; BATISTA, L. M. Biological activity of *Herissantia crispa* (L.) Brizicky. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v.19, n.1, p. 249-254, 2009.

LIMA, J. B.; CONCEIÇÃO, A. S. Malvoideae Burnett (Malvaceae) in the environmental protection area Serra Branca, Raso da Catarina, Jeremoabo, Bahia, Brazil. **Biota Neotropica**, v. 16, n. 4, p. 01-14, 2016.

LIU, H. Y.; CHEN, A. C.; YIN, Q. K.; LI, Z.; HUANG, S. M.; DU, G.; HE, J. H.; ZAN, L. P.; WANG, S. K. XU, Y. H.; TAN, J. H.; OU, T. M.; LI, D.; GU, L. Q.; HUANG, Z. S. New disubstituted quindoline derivatives inhibiting Burkitt's lymphoma cell proliferation by impeding c-MYC transcription. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 1, p. 5438-5454, 2017.

LOPES, N. L.; GRIJALVA, E. P. G.; PEREZ, D. L. A.; HEREDIA, J. B. Flavonoids as cytokine modulators: a possible therapy for inflammation-related diseases. **International Journal Molecular Sciences**, v. 17, n. 6, p. 01-15, 2016.

LUCIO, E. M. R. A.; SHARAPIN, N.; FRANÇA, H. S. Estudo de alcaloides de *Pilocarpus pennatifolius* Lemaire. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 130-131, 2002.

MACIEL, J. K. S. **Caracterização fitoquímica do extrato de *Pilosocereus gounellei* A. Weber ex K. Schum. Bly. ex Rowl. (Cactaceae) e avaliação de suas atividades antioxidante e microbiológica**. 175f. Tese (Programa de Pós Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos)-Universidade Federal da Paraíba-PB, 2015.

MACIEL, J. K. S.; CHAVES, O. S.; FILHO, S. G. B.; TELES, Y. C. F.; FERNANDES, M. G.; ASSIS, T. S.; ANDRADE, A. P.; FELIX, L. P.; SILVA, T. M. S.; RAMOS, N. S. M.; SILVA, G. R.; SOUZA, M. F. V. New alcamide and antioxidant activity of *Pilosocereus gounellei* A. Weber ex K. Schum. Bly. ex Rowl. (Cactaceae). **Molecules**, v. 21, n. 11, p. 01-13, 2016.

MAESTRIN, A. P. J.; NERI, C. R.; OLIVEIRA, K.T.; SERRA, O. A.; IAMAMOTO, Y. Extração e purificação de clorofila a, da alga *Spirulina máxima*: um experimento para os cursos de química. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p. 1670-1672, 2009.

MAH, S. H.; THE, S. S.; EE, G. C. L. Anti-inflammatory, anti-cholinergic and cytotoxic effects of *Sida rhombifolia*. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 920-928, 2017.

MANGAIYARKARASI, A.; ILYAS, M. H. M. Qualitative phytochemical screening of *Sida rhombifolia* Linn. **International Journal of Current Research in Biosciences and Plant Biology**, v. 8, n. 2, p. 64-69, 2015.

MANN, C. M.; MARKHAM, J. L. A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. **Journal of Applied Microbiology**, v. 84, n. 4, p. 538-544, 1998.

MARQUES, S. D. G.; FERREIRA, M. D. L.; FERNANDES, O. M. S.; AGRA, M. F.; LUNA-FREIRE, K. R.; SOUZA M. F. V. "Substâncias sulfatadas de *Sidastrum paniculatum* (L.) FRYXELL (Malvaceae)". In: XXV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 06 a 09/09/2018, Centro de Convenções Frei Caneca, São Paulo- SP. **Anais eletrônicos**. Disponível em: http://www.eventus.com.br/plantasmedicinais2018/anais_xxv_simposio_plantas_medicinais_2018.pdf, acessado em: 15 de abril de 2019.

MARDENBOROUGH, L. G.; ZHU, X. Y.; FAN, PINCHENG.; JACOB, M. R.; KHAN, S. I.; WALKER, L. A.; ABLORDEPEY, S. Y. Identification of bis-quindolines as new antiinfective agents. **Bioorganic e Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 5, p. 3955-3963.

MARQUES, Y. C. S.; ALMADA, D. A.; GONÇALVES, E. L. O.; SOUZA, H. J. R.; XAVIER JÚNIOR, S. R. Diversidade de Malvaceae Juss. na carpoteca do herbário ian (Embrapa Amazônia Oriental). In: IV Simpósio de estudos e pesquisas de ciências ambientais na Amazônia. **Anais**, trabalhos completos, 2017.

MATOS, F. J. A. **Introdução à Fitoquímica Experimental**. Editora da Universidade do Ceará, 2009.

MAZZOTTI, R. R. M. M.; LIMA, J. B.; ARAÚJO, T. A.; TELES, Y. C. F.; CONCEIÇÃO, A. S.; SOUZA, M. F. V. In: Constituintes fenólicos de *Pavonia glazioviana* Gürke: estudo fitoquímico pioneiro. X Simpósio Brasileiro de Farmacognosia, Juazeiro-Bahia, 2015. **Anais eletrônicos**. Disponível em: http://www.plamevasf.univasf.edu.br/arquivos_anais/qum621.pdf, acessado em: 15 de abril de 2019.

MGBEMENA, C. O.; OKWUOSA, C. N.; MENE, A. S.; NWOFE, J. O.; AKHAUMERE, E. Hepatoprotective activity of *n*-hexane and ethyl acetate fractions of *Sida acuta* on thioacetamide induced liver injury in rats. **International Journal of Herbs and Pharmacological Research**, v. 4, n. 4, p. 65-74, 2015.

MISHRA, S. H.; CHATURVEDI, S. C. Antibacterial and antifungal activity of alkaloid of *Sida rhombifolia*, **Indian Drugs**, v. 16, n. 1, p. 61-63, 1978 .

MOSTARDEIRO, C. P.; MOSTARDEIRO, M. A.; MOREL, A. F.; OLIVEIRA, R. M.; MACHADO, A. K.; LEDUR, P.; CADONÁ, F. C.; SILVA, U. F.; CRUZ, I. B. M. The *Pavonia xanthogloea* (Ekman, Malvaceae): Phenolic compounds quantification, antioxidant and cytotoxic effect on human lymphocytes cells. **Pharmacognosy Magazine**, v. 10, n. 39, p. S630-S638, 2014.

MURALI, M.; MAHENDRA, C.; HEMA, P.; RAJASHEKAR, N.; NATARAJU, A.; SUDARSHANA, M. S.; AMRUTHESH, K. N. Molecular profiling and bioactive potential of an endophytic fungus *Aspergillus sulphureus* isolated from *Sida acuta*: a medicinal plant. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 1623–1630, 2017.

NACER, A.; BERNARD, A.; BOUSTIE, J.; TOUZANI, R.; KABOUCHE, Z. Aglycone flavonoids of *Centaurea tougourensis* from Algeria. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 42, n. 2, p. 230–231, 2006.

NAKHARE, S.; GARG, S. C. Anti-microbial activity of the essential oil of *Pavonia odorata* Wild. **Ancient Science of Life**, v. 17, n. 2, p. 227–230.

NASCIMENTO, P. F. C.; NASCIMENTO, A. C.; RODRIGUES, C. S.; ANTONIOLLI, A. R.; SANTOS, M. P. O.; BARBOSA JÚNIOR, A. M.; TRINDADE, R. C. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 17, n. 1, p. 108–113, 2007.

NASCIMENTO, V. T.; MOURA, N. P.; VASCONCELOS, M. A. S.; MACIEL, M. I. S.; ALBUQUERQUE, U. P. Chemical characterization of native wild plants of dry seasonal forests of the semi-arid region of Northeastern Brazil. **Food Research International**, v. 44, n. 7, p. 2112–2119, 2011.

NCUBE, N. S.; AFOLAYAN, A. J.; OKOH, A. I. Assessment techniques of antimicrobial properties of natural compounds of plant origin: current methods and future trends. **African Journal of Biotechnology**, v. 17, n. 12, p. 1797–1806, 2008.

NEELABH, K. S. In-silico studies of some natural, synthetic and semi-synthetic antifungal drugs for their multi-targeting nature. **Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences**, v. 8, n. 1, p. 711–716, 2018.

NWANKPA, P.; CHUKWUEMEKA, O. G.; ULONEME G. C.; ETTEH C. C.; UGWUEZUMBA, P.; NWOSU, D. Phyto-nutrient composition and antioxidative potential of ethanolic leaf extract of *Sida acuta* in wistar albino rats. **African Journal of Biotechnology**, v. 14, n. 49, p. 3264–3269, 2015.

OBOH, I. E.; AKERELE, J. O.; OBASUYI, O. Antimicrobial activity of the ethanol extract of aerial parts of *Sida acuta* Burm. F. (Malvaceae). **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 6, n.1, p. 809–813, 2007.

OLIVEIRA, A. M. F.; PINHEIRO, L. S.; PEREIRA, C. K. S.; MATIAS, W. N.; GOMES, R. A.; CHAVES, O. S.; SOUZA, M. F. V.; ALMEIDA, R. N.; ASSIS, T. S. Total phenolic content and antioxidant activity of some Malvaceae family species. **Antioxidants**, v. 1, n.1, p. 33–43, 2012a.

OLIVEIRA, M. H.; INNOCENTE, A. M.; PEREIRA, A. G.; DIAS, D. O.; OLIVEIRA, E. G.; BARRETO, F.; FREITAS, F. A.; MEIRELLES, G. C.; SILVA, G. N. S.; MACHADO, J. C.; BIDONE, J.; ANDRADE, J. M. M.; SCHWINGEL, L.; MÜLLER, L. G.; PINTO, P. S.; BERNARDI, R. M.; KAISER, S.; SOUZA, T. T.; GNOATTO, S. C. B. Semisíntese: uma solução para problemas farmacológicos de produtos naturais. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 9, n. 1, p. 62–88, 2012b.

OLIVEIRA, M. S.; CHAVES, O. S.; TELES, Y. C. F.; AGRA, M. F.; VANDERLEI, M. F. First chemical constituents isolates and identification from *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Gurke. Trabalho apresentado no 4th Brazilian Conference on Natural Products and the XXX Meeting on Micromolecular, Evolution, Systematic and Ecology (RESEM). Natal-RN, 2013.

OUEDRAOGO, M.; KONATE, K.; LEPENGUE, A. N.; SOUZA, A.; M'BATCHI, B.; SAWADOGO, L. L. Free radical scavenging activity, anticandidal effect of bioactive compounds from *Sida cordifolia* L., in combination with nystatin and clotrimazole and their effect on specific immune response in rats. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 11, n. 1, p. 02-10, 2012.

OLIVEIRA, N. T.; ALMEIDA, S. S. M. S. Análise fitoquímica, citotóxica e antimicrobiana do extrato bruto etanólico das folhas da espécie *Ambelania acida* Aublet (Apocynaceae). **Biota Amazônica**, v. 6, n. 1, p. 20-25, 2016.

OLAJIDE, O. A.; BHATIA, H. S.; OLIVEIRA, A. C. P.; WRIGHT, C. W.; FIEBICH, B. L. Anti-neuroinflammatory properties of synthetic cryptolepine in human neuroblastoma cells: possible involvement of NF- κ B and p38 MAPK inhibition. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 4, p. 333-339, 2013.

OYEKAN, A. O.; ABLORDEPPEY, S. Y. N-5 alkylation of 3:4-benz- δ -carboline is a requirement for inhibition of platelet aggregation and renal vasodilatation in the rat, **Medicinal Chemistry Research**, v. 6, n. 1, p. 602 – 610, 1996.

PAGAC, T.; SAFAR, P.; MARCHALIN, S.; JEZIKOVA, Z.; BALONOVA, B.; SUPOLIKOVA, M.; NOVAKOVA, E.; KUBICKOVA, J.; SORAL, M.; SIVY, J.; OLEJNIKOVA, PETRA. Asymmetric synthesis and study of biological activity of (epi) benzoanalogues of bioactive phenanthroquinolizidine alkaloids. **Chemical Monthly**, p. 01-12, 2018.

PAPITHA, N.; JAYSHREE, N.; SEENIVASAN, S. P.; KUMAR, V. Anti-tubercular activity on leaves and roots of *Sida rhombifolia* L. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 20, n. 2, p. 135-137, 2013.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introduction to Spectroscopy**: A guide for students of organic chemistry. 4 ed, Cengage Learning, Estados Unidos, 2009.

PEI, Y. G.; WU, Q. X.; SHIA, Y. P. Triterpenoids and other constituents from *Euphorbia humifusa*. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 54, n. 6, p. 1565-1572, 2007.

PEREIRA, D. G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 171-177, 2007.

PEREIRA, F. O.; MENDES, J. M.; LIMA, I. O.; MOTA, K. S. L.; OLIVEIRA, W. A.; LIMA, E. O. Antifungal activity of geraniol and citronellol, two monoterpenes alcohols,

against *Trichophyton rubrum* involves inhibition of ergosterol biosynthesis. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 2, p. 1–7, 2014.

PANDEY, U. C.; SINGHAL, A. K.; BARUA, N. C.; SHARMA, R. P.; BARUAH, J. N.; WATANABE, K.; KULANTHAIVEL, P.; HERZ, W. Stereochemistry of strictic acid and related furano diterpenes from *Conyza japonica* and *Grangea maderaspatana*. **Phytochemistry**, v. 23, n. 2, p. 391-397, 1984.

PRABHAKAR, T.; NAGARATHNA, P. K. M.; RAO, T. S.; BABY, B.; RAMESH, K.; SURESH, B. Antibacterial and antifungal activity of *Sida cordifolia* Linn. **Asian Journal of Chemistry**, v. 19, n. 6, p. 4649-4652, 2007.

QUEIROZ, L. P.; RAPINI, A.; GIULIETTI, A. M. Rumo ao amplo conhecimento da biodiversidade do semi-árido Brasileiro. Brasília: Ministério da Ciência e Tecnologia. 2006.

RAJALAKSHMI, P.; VADIVEL, V.; SUBASHINI, G.; PUGALENTI, M. Phytochemical screening and antioxidant activity of *Mahonia leschenaultii* Wall. and *Pavonia odorata* Willd leaves. **International Journal of Advanced Research**, v. 4, n. 5, p. 1751-1757, 2016.

RANJAN, S. R.; SHANKAR, M. U.; KUMAR, P. S.; SAIPRASANNA, B. Evaluation of antidiarrhoeal activity of *Sida rhombifolia* Linn root. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 9, n. 2, p. 157-160, 2011.

RAYAR, A.; AEGANATHAN, R.; ILAYARAJA, S.; PRABAKARAN, K.; MANIVANNAN, R. Anti-microbial and anti-inflammatory activity of bioactive components of *Pavonia odorata* Willd. **American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics**, v. 3, n. 1, p. 079-087, 2015.

RODRIGUES, M. V. N.; REHDER, V. L. G.; SARTORATTO, A.; BOAVENTURA JÚNIOR, S.; SANTOS, A. S. O emprego de técnicas hifenadas no estudo de plantas medicinais. **Multiciência**, v. 7, n. 1, p. 01-14, 2006.

ROMAO, W. **Novas aplicações na espectrometria de massas em química forense**. 200 f. Tese (Instituto de química-Departamento de química)-Universidade Estadual de Campinas-SP, 2016.

RUDDOCK, P. S.; CHARLAND, M.; RAMIREZ, S.; LOPEZ, A.; TOWERS, G. H. N.; ARNASON, J. T.; LIAO, M.; DILLON, J. A. R.. Antimicrobial activity of flavonoids from *Piper lanceaefolium* and other colombian medicinal plants against antibiotic susceptible and resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 38, n. 2, p. 83-88, 2011.

SALA, A.; RECIO, M. C.; SCHINELLA, G. R.; MANEZ, S.; GINER, R. M.; CERDÁ-NICOLÁS, M.; RÍOS, J. L. Assesment of the radical scavenger activity of tiliroside. **European Journal of Pharmacology**, v. 461, n. 5, p. 53-61, 2003.

SANTOS, C. C. **Contribuição ao conhecimento químico de plantas do Nordeste do Brasil: *Erythroxylom barbatum* O. E. Schulz, *Erythroxylom amplifolium* (Mart) O.**

E. Schulz (Erythroxylaceae) e *Croton sonderianus* Muell. Arg. (Euphorbiaceae). Tese (Pós Graduação em química orgânica)- Universidade Federal do Ceará-CE, 2007.

SARTORATTO, A.; MACHADO, A. L. M.; DELARMELINA, C.; FIGUEIRA, G. M.; DUARTE, M. C. T.; REHDER, V. L. G. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, n. 1, p. 275-280, 2004.

SAWET, I. K.; BERRY, M. I.; FORD, J. L. The killing effect of cryptolepine on *Staphylococcus aureus*. **Letters in Applied Microbiology**, v. 40, n.1, p. 24-29, 2005.

SELVADURAI, S.; SENTHAMARAI, R.; KIRUBHA V.; VASUKI, K. Antimicrobial activity of ethanolic extract of the whole plant of *Sida spinosa* Linn (Malvaceae). **Journal of Natural Products and Plant Resources**, v. 1, n. 3, p. 36-40, 2011.

SELVAN, V. T.; KAKOTI, B. B.; GOMATHI, P.; KUMAR, D. A.; ISLAM, A.; GUPTA, M.; MAZUMDER, U. K. Cytotoxic and antitumor activities of *Pavonia odorata* against Erlich's ascites carcinoma cells bearing mice. **Pharmacologyonline**, v. 2, n.1, p. 453-477, 2007.

SHAMSABADIPOUR, S.; GHANADIAN, M.; SAEEDIC, H.; RAHIMNEJAD, M. R.; MOHAMMADI-KAMALABADID, M.; AYATOLLAHIE, S. M.; SALIMZADEH, L. Triterpenes and steroids from *Euphorbia denticulata* Lam. With anti-herpes simplex virus activity. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 4, p. 759-767, 2013.

SHENG, H.; SUN, H. Synthesis, biology and clinical significance of pentacyclic triterpenes: a multi-target approach to prevention and treatment of metabolic and vascular diseases. **Natural Products Report**, v. 28, n. 3 p. 543-593, 2011.

SILVA, D. A.; COSTA, D. A.; SILVA, D. F.; AGRA, M. F.; MEDEIROS, I. A.; BRAZ-FILHO, R.; SOUZA, M. F. V. Flavonoides glicosilados de *Herissantia tiubae* (K. Schum) Brizicky (Malvaceae) e testes farmacológicos preliminares do canferol 3,7-di-O-a-L-ramnopiranosídeo. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 1, p. 23-29, 2005a.

SILVA, D. A.; CHAVES, M. C. O.; MORAES, M. R. R.; COSTA, D. A.; NÓBREGA, F. B. P.; SOUZA, M. F. V. Flavonoids from *Herissantia tiubae*. **Pharmaceutical Biology**, v. 43, n. 3, p. 197-200, 2005b.

SILVA, D. A.; SILVA, V. S. F.; GOMES, A. Y. S.; COSTA, D. A.; LEMOS, V. S.; AGRA, M. F.; BRAZ-FILHO, R.; SIQUEIRA-JUNIOR, J. P.; SOUZA, M. F. V. Triterpenes and phenolic compounds isolated from the aerial parts of *Herissantia tiubae* and evaluation of 5,4',-dihydroxy-3,6,7,8,3'-pentamethoxyflavone as a modulator of bacterial drug resistance. **Pharmaceutical Biology**, v. 47, n. 4, p. 279-284, 2009a.

SILVA, D. A.; SILVA, T. M. S.; LINS, A. C. S.; COSTA, D. A.; CAVALCANTE, J. M. S.; MATIAS, W. N.; SOUZA, M. F. V.; BRAZ-FILHO, R. Constituintes químicos e

atividade antioxidante de *Sida galheirensis* Ulbr. (Malvaceae). **Química Nova**, v. 29, n. 6, p. 1250-1256, 2006.

SILVA, E. M.; ROGEZ, H.; SILVA, I. Q.; LARONDELLE, Y. Improving the desorption of *Inga edulis* flavonoids from macroporous resin: Towards a new model to concentrate bioactive compounds. **Food and Bioproducts Processing**, v. 91, n. 4, p. 558-564, 2013.

SILVA, M. S.; TAVARES, J. F.; QUEIROGA, K. F.; AGRA, M. F.; BARBOSA FILHO, J. M. Alcaloides e outros constituintes de *Xylopia langsdorffiana* (annonaceae). **Química Nova**, v. 32, n. 6, p. 1566-1570, 2009b.

SILVA, G. A.; PEREIRA, A. C.; REZENDE, B. A.; SILVA, J. F. P.; CRUZ, J. S.; SOUZA, M. F. V.; GOMES, R. A.; TELES, Y. C. F.; CORTES, S. F.; LEMOS, V. S.. Mechanism of the antihypertensive and vasorelaxant effects of the flavonoid tiliroside in resistance arteries. **Planta Médica**, v. 79, n. 12, p. 1003–1008, 2013.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 6. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2000.

SINGH, A. N. Ethnomedicinal, pharmacological properties and phytochemistry of *Sida spinosa* Linn. A mini review. **The Journal of Phytopharmacology**, v. 7, n. 1, p. 88-91, 2018.

SINGH, M.; SINGH, M. P.; ABLORDEPPEY, S. Y. In vitro antifungal activity of liposomal cryptolepine. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 22, n. 1, p. 379-383, 1996.

SOUZA, A. J. F. **Avaliação dos efeitos antimicrobianos de rutina e quercetina in vitro**. 62f. Dissertação (Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas)-Universidade Estadual de Campinas-SP, 2016.

SOUZA, M. F. V.; SILVA, D. A. EM: ALMEIDA, R. N. **Psicofarmacologia: Fundamentos Práticos**. 1ª ed. Editora Guanabara Koogan, 2006.

SOUZA, V. C.; LORENZI, H. Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II. Instituto Plantarum, 2005.

STREIT, N. M.; CANTERLE, L. P.; CANTO, M. W.; HECKTHEUER, L. H. H. As Clorofilas. **Ciência Rural, Santa Maria**, v. 35, n. 3, p.748-755, 2005.

SU, B. N.; PARK, E. J.; VIGO, J. S.; GRAHAM, J. G.; CABIESES, F.; FONG, H. H. S.; PEZZUTO, J. M.; KINGHOR, A. D. Activity-guided isolation of the chemical constituents of *Muntingia calabura* using a quinone reductase induction assay. **Phytochemistry**, v. 63, n. 3, p. 335–341, 2003.

TABOPDA, T. K.; NGOUPAYO, J.; TANOLI, S. A. K.; MITAINE-OFFER, A. C.; NGADJUI, B. T.; ALI, M. S.; LUU, B.; LACAILE-DUBOIS, M. A. Antimicrobial Pentacyclic Triterpenoids from *Terminalia superba*. **Planta Médica**, v. 75, n. 5, p. 522–527, 2009.

TANUMIHARDJA, M.; NATSIR, N.; MATTULATA, I. K.; LUKMAN, M. Pharmacological evaluation of ethanol extract of *Sida rhombifolia* L. roots (Malvaceae). **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 1, p. 770-774, 2016.

TASCO, A. J. H.; RUEDA, R. Y. R.; ALVAREZ, C. J.; SARTORI, F. T.; SACILOTTO, A. C. B. C.; ITO, I. Y.; VICHNEWSKI, W.; SALVADOR, M. J. Antibacterial and antifungal properties of crude extracts and isolated compounds from *Lychnophora markgravii*. **Natural Product Research**, v. 16, n. 1, p. 01-05, 2018.

TELES, Y. C. F. **Estudo fitoquímico de *Wissadula periplocifolia*(L.) C. Presl (Malvaceae) e desenvolvimento de metodologia analítica para quantificação do seu marcador químico**. 364f. Tese (Programa de Pós Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos)-Universidade Federal da Paraíba-PB, 2015.

TELES, Y. C. F.; CHAVES, O. S.; AGRA, M. F.; BATISTA, L. M.; QUEIROZ, A. C.; ARAÚJO, M. V.; MOREIRA, M. S. A., FILHO-BRAZ, R.; SOUZA, M. F. V. Chemical constituents from *Sidastrum paniculatum* and evaluation of their leishmanicidal activity. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 25, n. 4, p. 363–368, 2015a.

TELES, Y. C.; HORTA, C. C.; AGRA, M. F.; SIHERI W.; BOYD, M.; IGOLI, J. O.; GRAY, A. I.; SOUZA, M. F. V. New Sulphated flavonoids from *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl (Malvaceae). **Molecules**, v. 20, n. 11, p. 20161-72, 2015b.

TELES, Y. C. F.; GOMES, R. A.; OLIVEIRA, M. S.; LUCENA, K. L.; NASCIMENTO, J. S.; AGRA, M. F.; IGOLIC, J. O.; GRAY, A. I.; SOUZA, M. F. V. Phytochemical investigation of *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl and evaluation of its antibacterial activity. **Quimica Nova**, v. 37, n. 9, p. 1491-1495, 2015c.

TERNIKAR, S. G.; ALAGAWADI, K. R.; ISMAIL, P.; DWIVEDI, S.; SHARMA, MA R. T. Evaluation of antimicrobial and acute anti-inflammatory activity of *Sida cordifolia* Linn seed oil. **Journal of Cell and Tissue Research**, v. 10, n. 3, p. 2385-2388, 2010.

TIWARI, K. P.; MINOCHA, P. K. Pavophylline, a new saponin from the stem of *Pavonia zeylanica*. **Phytochemistry**, v. 19, n. 4, p. 701-704, 1980.

TUCHINDA, P.; POMPIMON, W.; REUTRAKUL, V.; POHMAKOTR, M.; YOOSOOK, C.; KONGYAI, N.; SOPHASAN, S.; SUJARIT, K.; UPATHUM, S. E.; SANTISUK, T. Cytotoxic and anti-HIV-1 constituents of *Gardenia obtusifolia* and their modified compounds. **Tetrahedron**, v. 58, n. 40, p. 8073–8086, 2002.

VADIVEL, V.; SRIRAM, S.; BRINDHA, P. Distribution of flavonoids among Malvaceae family members – A review. **International Journal of Green Pharmacy**. v. 10, n. 1, p. S33-S45, 2016.

VAHITHA, R.; VENKATACHALAM, M. R.; MURUGAN, K.; JEBANESAN, A. Larvicidal efficacy of *Pavonia zeylanica* L. and *Acacia ferruginosa* D.C. against *Cules quinquefasciatus* Say. **Bioresource Technology**, v. 82, n. 2, p. 2-4, 2002.

VIEGAS JÚNIOR, C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.

VOLVOIKAR, P. S.; PARVATKAR, P. T.; SANTOSH, G. T. Tandem reductive cyclization–dehydration approach for the synthesis of cryptolepine hydroiodide and its analogues. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 1, n.1, p. 2172-2178, 2013.

VOGT, T.; PROKSCH, P.; GULZ, G.; WOLLENV/EBER, E. Rare 6- and 8-O-methylated epicuticular flavonols from two *Czstus* species. **Phytochemistry**, v. 26, n. 4, p. 1027-1030, 1987.

WANG, Y. H.; AVULA, B.; JADHAV, A. N.; SMILLIE, T. J.; KHAN, I. A. Structural characterization and identification of ecdysteroids from *Sida rhombifolia* L. in positive electrospray ionization by tandem mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 22, n. 16, p. 2413–2422, 2008.

WANG, Y.; HAMBURGER, M.; GUEHO, J.; HOSTETTMANN, K. Antimicrobial flavonoids from *psidium* triner via and their methylated and acetylated derivatives. **Phytochemistry**, v. 28, n. 9, p. 2323-2327, 1989.

WOLDEYES, S.; ADANE, L.; TARIKU, Y., MULETA, D., BEGASHAW, T. Evaluation of antibacterial activities of compounds isolated from *Sida rhombifolia* Linn (Malvaceae). **Natural Product Chemistry and Research**, v. 1, n. 1, p. 01-08, 2012.

WOLLENWEBER, E.; DIETZ, V. H.; SCHILLING, G.; BONVINI-FAVRE, J.; SMITH, D. M. Flavonoids from chemotypes of the goldback fern, *Pityrogramma trianularis*. **Phytochemistry**, v. 24, n. 5, p. 965-971, 1985.

WRIGHT, C. W.; ADDAE-KYEREME, J.; BREEN A. G.; BROWN, J. E.; COX, M. F.; CROFT, S. L.; GOKÇEK, Y.; KENDRICK, H.; PHILLIPS, R. M.; POLLET P. L. Synthesis and evaluation of cryptolepine analogues for their potential as new antimalarial agents. **Journal of Medical Chemistry**, v. 44, n. 19, p. 3187-3194, 2001.

XU, W.; TAN, J. H.; CHEN, S. B.; HOU, J. Q.; LI, D.; HUANG, Z. S.; GU, L. Q. Studies on the binding of 5-N-methylated quindoline derivative to human telomeric G-quadruplex. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 406, n.3, p. 454-458, 2011.

ZHU, X. Y.; LEROY, G. M.; KHAN, A.; ZHANG, W.; FAN, P.; JACOB, M.; KHAN, S.; WALKERB, L.; ABLORDEPPEY, S. Y. Synthesis and evaluation of isosteres of N-methyl indolo[3,2-b]-quinoline (cryptolepine) as new antiinfective agentes. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 2, p. 686-695, 2006.