



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

JACKELYNE ALVES MONTEIRO

**ESTUDO QUÍMICO E FARMACOLÓGICO *in vitro* E *in silico* DE *Senna* SPP. NATIVAS
DO NORDESTE: *Senna cana* e *Senna pendula***

FORTALEZA

2018

JACKELYNE ALVES MONTEIRO

ESTUDO QUÍMICO E FARMACOLÓGICO *in vitro* E *in silico* DE *Senna* SPP. NATIVAS DO
NORDESTE: *Senna cana* e *Senna pendula*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutora em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Goretti de Vasconcelos Silva.

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M777e Monteiro, Jackelyne Alves.

Estudo químico e farmacológico in vitro e in silico de senna SSP. nativas do Nordeste : senna cana e senna pendula / Jackelyne Alves Monteiro. – 2018.

244 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2018.

Orientação: Profa. Dra. Maria Goretti de Vasconcelos Silva..

1. Senna . 2. Antioxidante. 3. Flavonoide. 4. Insilico. 5. Antimalárico. I. Título.

CDD 540

JACKELYNE ALVES MONTEIRO

ESTUDO QUÍMICO E FARMACOLÓGICO IN VITRO E IN SILICO DE SENNA
SSP.NATIVAS DO NORDESTE: SENNA CANA E SENNA PENDULA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutora em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Aprovada em: 28 / 03 / 2018.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Goretti de Vasconcelos Silva (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Maria Teresa Salles Trevisan
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Selene Maia de Moraes
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

A Deus

Ao meu esposo e filho, Bonifácio e Heitor.

AGRADECIMENTOS

Agradecer primeiramente a Deus, pelas bênçãos e principalmente pela minha salvação, mesmo sem merecer, Ele é fiel e justo para comigo.

Ao meu esposo Boni, que sempre me apoiou e me incentivou a não desistir, mesmo diante dos obstáculos e das dificuldades, ele segurou a minha mão e me ajudou em cada momento, foi meu psicólogo, meu amigo, meu pai e principalmente, meu companheiro. Ao meu filho Heitor, que mesmo tão pequeno me ensina tanto. Aos meus pais pela oportunidade de estudar e pelo o apoio e a minha irmã pelo companheirismo.

A minha querida orientadora, Prof^a Maria Goretti Vasconcelos Silva, pela oportunidade, paciência, confiança e orientação por todos esses anos.

Ao eterno Prof Francisco José de Abreu Matos (*in memória*), pelo exemplo, ensinamentos e pelo seu legado.

A Prof^a Maria Teresa Salles Trevisan, pela ajuda, amizade e as boas risadas.

A todos os professores do curso de Pós-graduação em Química Orgânica da UFC, pela contribuição direta e/ou indireta na minha formação acadêmica. A Célia, Orlando e Lana, pela amizade, sempre atenciosos e solícitos.

A todos os ICs que tive nesse período de pós-graduação. Agradeço muito a Bárbara, pela ajuda no período da minha gestação, pela determinação em trabalhar com zelo e amor, muitos dos resultados que obtive, devo a ela. Aos meus “filhos acadêmicos” Lívia, Abdyel, Herllan e Lorena, pelas conversas, incentivos e risadas.

A todos os colegas de laboratório: Edângelo, Juliana, Carol, Elayne, Jeison, Ricardo, Milton, Gleizi, Cris, Dani, João Felipe, Thiciane, Gabriel, Imaculada, Thiago, Naiane e muitos outros que já passaram pelo LPN e me ajudaram nessa caminhada. Agradeço à Irvila pela realização de alguns dos ensaios químicos e biológicos desse trabalho no DKFZ (German Cancer Research Center).

Aos professores membros da banca, por aceitarem o convite e por contribuírem com a conclusão deste trabalho.

Ao CENAUREMN pela obtenção dos espectros.

Ao CNPq, CAPES e FUNCAP pelo apoio financeiro.

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

“Até isto procede do Senhor dos Exércitos;
porque é maravilhoso em conselho e grande em
obra”.

Isaías 28:29

RESUMO

O conhecimento da composição química de plantas superiores tem sido o objetivo principal de estudo da química de produtos naturais, pois vasta quantidade de espécies botânicas permanece sem qualquer estudo químico ou farmacológico, dificultando assim, o aproveitamento racional da biodiversidade botânica. Uma aplicação importante deste aproveitamento está na descoberta de compostos de fontes naturais, potencialmente candidatos a novos fármacos. Este trabalho relata o estudo químico e farmacológico de duas espécies nativas da flora nordestina, *Senna cana* I & B e *Senna pendula* I & B. As etapas compreendidas no desenvolvimento do trabalho incluem a desreplicação por CLAE-DAD, o isolamento e identificação de substâncias dos extratos hexânicos e etanólico de *S. pendula*, uma proposta de metodologia para otimização da extração de flavonoides, aplicada a *S. fistula* e *S. obtusifolia*, e o estudo *in silico* do potencial antimalárico de antraquinonas e flavonoides de *Senna* spp. A análise dos resultados possibilitou a identificação de 13 flavonoides nas duas espécies estudadas, que foram posteriormente quantificados por CLAE-IES-EM. O tratamento cromatográfico dos extratos hexânico e etanólico de *S. pendula*, possibilitou o isolamento e identificação de três triterpenos: fridelina, α e β -amirina, e dois flavonoides, a epicatequina e a quercetina. A elucidação estrutural foi realizada através de técnicas espectroscópicas como: ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1 e carbono-13, mono e bidimensional do tipo HSQC. Os potenciais farmacológicos destas espécies também foram investigados, através dos ensaios de atividade antioxidante, teor de fenólicos e flavonoides totais, atividades anticolinesterásica, larvicida frente a *Aedes aegypti*, toxicidade frente a *Artemia salina* e inibição da enzima conversora da angiotensina I. Todas as substâncias isoladas e identificadas estão sendo relatadas pela primeira vez nas espécies *Senna cana* e *Senna pendula*.

Palavras-chave: Senna; antioxidante; flavonoide; insilico; antimalárico.

ABSTRACT

The knowledge of the chemical composition of higher plants has been the main objective of the study of the chemistry of natural products, since vast amount of botanical species remains without any chemical or pharmacological study, which makes difficult the rational use of botanical biodiversity. An important application of this use is the discovery of compounds from natural sources, potentially candidates for new drugs. This work reports the chemical and pharmacological study of two native species of the Northeastern flora, *Senna cana* I & B and *Senna pendula* I & B. The steps of the development of the work include the dereplication by HPLC-DAD, the isolation and identification of substances from extracts of *S. pendula*, a proposal of methodology for optimization of the extraction of flavonoids, applied here, to *S. fistula* and *S. obtusifolia*, and the *in silico* study of the antimalarial potential of anthraquinones and flavonoids of *Senna* spp. The analysis of the results allowed the identification of 13 flavonoids in the two species studied, which were afterward quantified by HPLC-IES-MS. The chromatographic treatment of the hexane and ethanolic extracts of *S. pendula* made possible the isolation and identification of three triterpenes: frideline, α and β -amirin, and two flavonoids, epicatechin and quercetin. Structural elucidation was performed using spectroscopic techniques such as MS and NMR H^1 , C^{13} mono and bi-dimensional (HSQC). The biopharmacological potential of these species were also investigated by antioxidant activity, total phenolic and flavonoid content, anticholinesterase activity, larvicide against *Aedes aegypti*, toxicity against *Artemia saline* and inhibition of the angiotensin I converting enzyme (ACE). All reported substances are being registered for the first time in the species *Senna cana* and *Senna pendula*.

Keywords: Senna; antioxidant; flavonoid; insilico; antimalarial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fotos das flores de <i>Senna cana</i> H. S. Irwin & Barneby. (Foto: Edilberto Rocha Silveira)	27
Figura 2 – Foto das flores de <i>Senna pendula</i> H. S. Irwin & Barneby. (Foto: Edilberto Rocha Silveira)	28
Figura 3 – Esqueleto básico da antraquinona	29
Figura 4 – Reação de transformação de uma antraquinona em uma hidroquinona	30
Figura 5 – Esqueleto básico dos flavonoides	62
Figura 6 – Estruturas básicas das principais classes de flavonoides	63
Figura 7 – Cromatogramas obtidos por CLAE/DAD do extrato etanólico das flores de <i>Senna pendula</i> (EHSPF1) adquiridos em 278, 340 e 257nm	89
Figura 8 – Espectros de absorção nas regiões do visível e ultravioleta (DAD) das substâncias identificadas no extrato etanólico das flores de <i>Senna pendula</i>	90
Figura 9 – Espectros de massas das substâncias identificadas no extrato etanólico das flores de <i>Senna pendula</i>	91
Figura 10 – Representação estrutural dos 13 compostos identificados nas espécies de <i>Senna</i>	95
Figura 11 – Espectros de absorção nas regiões do visível e ultravioleta (DAD) dos padrões identificadas nos extratos, respectivamente, rutina, quercetina e luteolina	103
Figura 12 – Cromatogramas obtidos por CLAE/DAD dos padrões utilizados para as quantificações adquiridos em 259, 278 e 340 nm	104
Figura 13 – Cromatogramas (CLAE-DAD) obtidos do extrato SOFFA adquiridos a 259, 340 e 278 nm	105
Figura 14 – Cromatogramas (CLAE-DAD) obtidos do extrato SOVQM a 259 e 278nm.	106
Figura 15 – Curva do padrão crisofanol	108
Figura 16 – Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCL ₃) de EHSPC1	111

Figura 17 – Espectro de RMN ¹³ C - BB (125 MHz, CDCL ₃) de EHSPC1	112
Figura 18 – Espectro de RMN ¹³ C – BB- DEPT 135° de EHSPC1	113
Figura 19 – Espectro de RMN ¹³ C – BB- APT de EHSPC1	114
Figura 20 – Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCL ₃) de EESPCD1	117
Figura 21 – Espectro de RMN ¹³ C - BB (125 MHz, CDCL ₃) de EESPCD1	118
Figura 22 – Espectro de RMN ¹³ C – BB- DEPT 135° de EHSPC1	119
Figura 23 – Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) de SPFF11	122
Figura 24 – Espectro de RMN ¹³ C - BB (125 MHz, CD ₃ OD) de SPFF11	123
Figura 25 – Espectro de RMN ¹³ C – BB- DEPT 135° de SPFF11	124
Figura 26 – Espectro de RMN HSQC ¹ H X ¹³ C de SPFF11	125
Figura 27 – Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD) de SPFF12	127
Figura 28 – Espectro de RMN ¹³ C - BB (125 MHz, CD ₃ OD) de SPFF12	128
Figura 29 – Espectro de RMN ¹³ C – BB- DEPT 135° de SPFF12	129
Figura 30 – Espectro de RMN HSQC ¹ H X ¹³ C de SPFF12	130
Figura 31 – Correlação entre DPPH e FRAP	133
Figura 32 – Correlação entre ABTS e ORAC	133
Figura 33 – Correlação entre o teor de flavonoides e o teor de fenólicos	140
Figura 34 – Gráfico de dispersão das extrações a temperatura ambiente (TA) de <i>Senna fistula</i> e <i>Senna obtusifolia</i>	140
Figura 35 – Gráfico de dispersão das extrações com Soxhlet de <i>Senna fistula</i> e <i>Senna obtusifolia</i>	141
Figura 36 – Mapa que mostra os locais de coleta de <i>Senna cana</i> e <i>Senna pendula</i>	149
Figura 37 – Mapa que mostra os locais de coleta de <i>Senna fistula</i> e <i>Senna obtusifolia</i>	149
Figura 38 – Reação de Borntraeger	167
Figura 39 – Captura do radical livre e descoloração da solução	167

Figura 40 – Estabilização do Radical ABTS· + por um antioxidante e sua formação pelo persulfato de potássio	169
Figura 41 – Reação de redução do ensaio FRAP	169
Figura 42 – Mecanismo para a reação enzimática do teste de Ellman	173
Figura 43 – Representação estrutural de eserina (utilizado como padrão)	174
Figura 44 – Representação do <i>Docking</i> molecular	179
Figura 45 – Gráfico da energia em função da conformação, mostrando que na menor energia foi encontrado o melhor encaixe (docking rígido)	180
Figura 46 – Representação estrutural de fármacos antimaláricos naturais e sintéticos	182
Figura 47 – Atividade antiplasmódica de antraquinonas e flavonoides naturais isolados de espécies de <i>Senna</i>	184
Figura 48 – a) Posições de ligação previstas para crisofanol-1-O-β-D- glicopiranosil-(1-3)-β-D-glicopiranosil-(1-6)-β-D-glicopiranosideo, isolado das sementes de <i>Senna obtusifolia</i> L. no sítio Qi do citocromo bc1, Goldscore = 95,24; (b) Interações entre resíduos do sítio de ligação I e Qi (código PDD 4D6T)	191
Figura 49 – Antraquinonas isoladas de espécies de <i>Senna</i> com melhor desempenho nos ensaios <i>in silico</i> realizados	192
Figura 50 – Flavonoides isolados de espécies de <i>Senna</i> com melhor desempenho nos ensaios <i>in silico</i> realizados	193
Figura 51 – Posições de ligação previstas para rhamnentina-3-O-β-gentiobiosideo, isolada of <i>Senna fistula</i> L. no sítio Qi do citocromo bc1 (b) Interações entre resíduos do sítio de ligação I e Qi (código PDD 4D6T)	194
Figura 52 – Posições de ligação previstas para caempferol-3-O- [6'''-O-trans- sinnapoil-β -D- glucopiranosil(1-->6)]- β-D-glicopiranosideo (II) isolated of <i>Senna angustifolia</i> L. no sítio Qo do modelo de homologia de <i>Plasmodium falciparum</i> (b) Interações entre resíduos do sítio de ligação de Q e Qo	195

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 – Isolamento de EHSPC1, EESPCD1, SPFFI 1e SPFFI 2	166
Fluxograma 2 – Fluxograma do estudo <i>in silico</i> de antraquinonas e flavonoides isoladas de <i>Senna</i> spp	186

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Perfil biofarmacológico de <i>Senna e Cassia</i> spp	31
Gráfico 2 – Números de antraquinonas isoladas de <i>Senna e Cassia</i> spp, agrupadas por seu grau de oxigenação	32
Gráfico 3 – Perfil biofarmacológico dos flavonoides isolados de <i>Senna e Cassia</i> spp ...	64
Gráfico 4 – Representação gráfica da porcentagem de flavonoides glicosilados e aglicosilados	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Número de registros da pesquisa bibliográfica	30
Tabela 2 – Antraquinonas isoladas de espécies de <i>Senna</i> e <i>Cassia</i> e suas respectivas atividades farmacológicas	32
Tabela 3 – Número de registros da pesquisa bibliográfica	63
Tabela 4 – Flavonoides isolados de espécies de <i>Senna</i> e <i>Cassia</i> e suas respectivas atividades farmacológicas	65
Tabela 5 – Prospecção Química para os extratos etanólicos das espécies de <i>Senna</i>	88
Tabela 6 – Compostos identificados nos extratos de espécies de <i>Senna</i> estudados	94
Tabela 7 – Caracterização das curvas analíticas dos padrões usados na quantificação dos compostos presentes em <i>Senna cana</i> e <i>Senna pendula</i>	97
Tabela 8 – Análise quantitativa de compostos identificados em espécies de <i>Senna</i>	97
Tabela 9 – Caracterização das curvas analíticas utilizadas na quantificação de quercetina, rutina e luteolina em <i>Senna fistula</i> e <i>Senna obtusifolia</i>	99
Tabela 10 – Precisão Intradia de três níveis de concentração para a solução padrão de quercetina	100
Tabela 11 – Precisão Interdia de três níveis de concentração para a solução padrão de quercetina em dias intercalados durante uma semana	100
Tabela 12 – Análise quantitativa de flavonoides presentes em <i>Senna fistula</i> e <i>Senna obtusifolia</i>	101
Tabela 13 – Quantificação do teor de antraquinonas expresso em crisofanol	107
Tabela 14 – Comparação dos valores de deslocamento químico de de RMN ¹³ C (125 MHz, CDC13) de EHSPC1, comparados com valores registrados na literatura	110
Tabela 15 – Comparação dos valores de deslocamento químico de RMN ¹³ C (125 MHz, CDC13) de EESPCD1, comparados com valores registrados na literatura ...	116

Tabela 16 – Comparação dos valores de deslocamento químico de RMN ¹³ C (125 MHz, CD ₃ OD) de SPFF11, comparados com valores registrados na literatura	121
Tabela 17 – Comparação dos valores de deslocamento químico de de RMN ¹³ C (125 MHz, CD ₃ OD) de SPFF11, comparados com valores registrados na literatura	126
Tabela 18 – Concentração inibitória dos extratos das espécies de <i>Senna</i> nos ensaios: DPPH, ABTS, β-CAROTENO, FRAP, ORAC	131
Tabela 19 – Correlação entre os ensaios antioxidantes	133
Tabela 20 – Quantificação espectrofotométrica de fenólicos e flavonoides, nos extratos etanólicos de <i>Senna pendula</i> e <i>Senna cana</i>	134
Tabela 21 – Correlação entre o teor de fenólicos totais e os ensaios antioxidantes	136
Tabela 22 – Correlação entre o teor de flavonoides e os ensaios antioxidantes	136
Tabela 23 – Quantificação dos flavonoides após as extrações	137
Tabela 24 – Resultados dos extratos que apresentaram maior teor de flavonoides	138
Tabela 25 – Coeficiente de correlação entre os teores de flavonoides, fenólicos totais e atividade antioxidante	140
Tabela 26 – Extratos e compostos puros testados pela Inibição da enzima conversora da angiotensina I (IECAs)	142
Tabela 27 – Resultados de toxicidade para os extratos de <i>S.cana</i> e <i>S.pendula</i> frente à <i>Artemia salina</i> L	143
Tabela 28 – Avaliação qualitativa e quantitativa da atividade anticolinesterásica dos extratos de <i>Senna cana</i> e <i>Senna pendula</i>	145
Tabela 29 – Valores de CL ₅₀ , para diferentes espécies de <i>Senna</i> e alguns padrões	147
Tabela 30 – Identificação botânica, locais de coleta e números de registro das exsiccatas	148
Tabela 31 – Tabela dos extratos obtidos de <i>Senna cana</i> e <i>Senna pendula</i>	150
Tabela 32 – Massa dos extratos após a extração seletiva dos flavonoides	151

Tabela 33 – Extrativos obtidos em diferentes condições experimentais para <i>Senna fistula</i> e <i>Senna obtusifolia</i>	152
Tabela 34 – Condições cromatográficas utilizadas	156
Tabela 35 – Condições cromatográficas do “Sistema 1” utilizadas na análise quantitativa de extratos de <i>Senna cana</i> e <i>Senna pendula</i> por CLAE-IES-EM	158
Tabela 36 – Condições cromatográficas do “Sistema 2” utilizadas na análise quantitativa de extratos de <i>Senna cana</i> e <i>Senna pendula</i> por CLAE-IES-EM	159
Tabela 37 – Dados referentes ao tratamento cromatográfico de EHSP	161
Tabela 38 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de EHSPC-D	161
Tabela 39 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de EHSPCD	162
Tabela 40 – Dados referentes ao tratamento cromatográfico de EESPC	163
Tabela 41 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de EHSC-D	163
Tabela 42 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de EESPCD 48-61	164
Tabela 43 – Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de ESPFF1	164
Tabela 44 – Descritores físico-químicos para os compostos antraquinônicos e flavonoidicos com melhordesempenho	188
Tabela 45 – Escores e energia S (PLP) obtidos no docking (GOLD) dos compostos das bibliotecas ANTRASENNA e FLAVSENNA, com os resíduos Qi e Qo do <i>bc1</i>	189

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPH	3,3'-azo-bis-(2-amidinopropano)-diidrocloreto
AAT	Atividade Antioxidante Total
ABTS	2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid)
ACE	Enzima Conversora da angiotensina I
AChE	Enzima acetilcolinesterase
AcOEt	Acetato de Etila
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção
ADO	Antraquinonas dioxigenadas
AHO	Antraquinonas hexaoxigenadas
AMO	Antraquinonas mono oxigenadas
ANO	Antraquinonas não oxigenadas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APO	Antraquinonas penta oxigenadas
AQO	Antraquinonas tetraoxigenadas
ATCI	Iodeto de acetilcolina
ATO	Antraquinonas trioxigenadas
BAT	Biantraquinonas tetraoxigenadas
BAP	Biantraquinonas penta oxigenadas
BHA	Biantraquinonas hexaoxigenadas
BAO	Biantraquinonas octaoxigenadas
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCDP	Cromatografia em camada delgada preparativa
CD3OD	Metanol deuterado
CDCI3	Clorofórmio deuterado
C8H8O3	Vanilina
CH2Cl2	Diclorometano
CH2Cl2	Dicloro metano
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CLAE-EM	Cromatografia líquida de Alta Eficiência – Espectrometria de massa

CLAE- IES-	Cromatografia líquida de Alta Eficiência – Ionização por “eletrospray” -
EM	Espectrometria de massa
CN	Controle negativo
CP	Controle positivo
d	DuBleto
dd	Duplo duBleto
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPH	1,2-Difenil picril-hidrazil
DPR	Desvio Padrão Relativo
EAG	Equivalente de ácido gálico
EESCC	Extrato etanólico do caule de <i>S. cana</i>
EESCF	Extrato etanólico das folhas de <i>S. cana</i>
EESPC	Extrato etanólico do caule de <i>S. pendula</i>
EESPF	Extrato etanólico das folhas de <i>S. pendula</i>
EESPF1	Extrato etanólico das flores de <i>S. pendula</i>
EHSCC	Extrato hexânico do caule de <i>S. cana</i>
EHSCF	Extrato hexânico das folhas de <i>S. cana</i>
EHSPC	Extrato hexânico do caule de <i>S. pendula</i>
EHSPF	Extrato hexânico das folhas de <i>S. pendula</i>
EHSPF1	Extrato hexânico das flores de <i>S. pendula</i>
ES	Extrator Soxhlet
Fe III- TPZ	Complexo férrico tripiridiltriazina
Fe II- TPZ	Complexo ferroso tripiridiltriazina
FLAV	Flavonoide
FRAP	Ferric Reducing Antioxidant Power
FT	Fenólicos totais
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertz
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IES-EM	Ionização por Eletronspray- Espectrometria de massa
IV	Infravermelho

J	Constante de acoplamento
KBr	Brometo de potássio
LD	Limite de Detecção
Log P	Partição de uma substância entre as fases aquosa e orgânica (água/n-octanol)
Log S	Solubilidade
LPNBio	Laboratório de Produtos Naturais e Biotecnologia
LQ	Limite de Quantificação
M	Marvin
m	Multiplete
MHz	Mega Hertz
MI	Molinspiration
m/z	Razão massa/carga
NCE	New Chemical Entities
nOHNH	Número de doadores de ligação de hidrogênio
nON	Número de aceptores de ligação de hidrogênio
NUVET	Núcleo de Vetores do Estado do Ceará
δ	Deslocamento químico
ORAC	Oxygen Radical Absorbance Capacity
ppm	Partes por milhão
PSA	Área de Superfície Polar
PT	Potencial antioxidante
QM	Química Medicinal
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono -13
RMN ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1
SNC	Sistema Nervoso Central
SPE	Extração em fase sólida
SRA	Renina angiotensina
t	Tripleto
TA	Temperatura ambiente
TEAC	Atividade Antioxidante Equivalente a Trolox
TPZ	Tripiridiltriazina
UFC	Universidade Federal do Ceará

UV	Ultravioleta
UV-VIS	Ultravioleta-visível
UV-VIS	Ultravioleta-visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	OBJETIVOS	25
2.1	Objetivos Gerais	25
2.2	Objetivos Específicos	25
3	CONSIDERAÇÕES BOTÂNICAS	26
3.1	Considerações botânicas sobre a família Leguminosae	26
3.2	Considerações botânicas sobre o gênero <i>Senna cana</i>	27
3.3	Considerações botânicas sobre o gênero <i>Senna pendula</i>	27
4	PESQUISA BIBLIOGRÁFICA: ANTRAQUINONAS E FLAVONOIDES ISOLADOS DOS GÊNEROS <i>SENNA</i> E <i>CASSIA</i>	29
4.1	Considerações sobre antraquinonas	29
4.2	Pesquisa bibliográfica das antraquinonas isoladas de <i>Senna</i> e <i>Cassia</i> spp	30
4.3	Considerações sobre flavonoides	62
4.4	Pesquisa bibliográfica dos flavonoides isoladas e <i>Senna</i> e <i>Cassia</i> spp	63
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	88
5.1	Prospecção Química	88
5.2	Desreplicação dos extratos etanólicos de <i>Senna cana</i> e <i>Senna pendula</i> por CLAE/DAD/EM	89
5.2.1	<i>Análise Qualitativa em extratos de espécies de Senna</i>	89
5.2.2	<i>Análise quantitativa dos extratos de Senna pendula e Senna cana</i>	96
5.3	Extração Seletiva de flavonoides em espécies de <i>Senna</i> (<i>Senna fistula</i> e <i>Senna obtusifolia</i>)	98
5.4	Determinação das antraquinonas aglicosiladas em extratos de <i>Senna</i> spp....	106
5.5	Determinação estrutural das substâncias isoladas da <i>Senna pendula</i>	108
5.5.1	<i>Determinação estrutural de EHSPC1</i>	108
5.5.2	<i>Determinação estrutural de EESPCD1</i>	114
5.5.3	<i>Determinação estrutural de SPFFI 1</i>	120
5.5.4	<i>Determinação estrutural de SPFFI 2</i>	125
6	POTENCIAL FARMACOLÓGICO	131
6.1	Avaliação do potencial farmacológico de <i>Senna cana</i> e <i>Senna pendula</i>	131

6.1.1	<i>Potencial antioxidante através de cinco diferentes técnicas (DPPH, ABTS, β-CAROTENO, FRAP e ORAC)</i>	131
6.1.2	<i>Quantificação espectrofotométrica de fenóis totais e flavonoides em extratos de Senna cana e Senna pendula</i>	134
6.1.3	<i>Determinação de flavonoides de extratos etanólicos de Senna cana e Senna pendula após extração seletiva</i>	137
6.2	<i>Avaliação do potencial farmacológico de Senna fistula e Senna obtusifolia</i> ..	138
6.3	<i>Teste de Inibição da Conversão da enzima angiotensina I (ECA)</i>	141
6.4	<i>Avaliação da toxicidade em Artemia salina</i>	143
6.5	<i>Teste de Inibição da Enzima Acetilcolinesterase</i>	144
6.6	<i>Teste Larvicida de espécies de Senna frente à Aedes aegypti</i>	146
7	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	148
7.1	Material botânico	148
7.1.1	<i>Coletas</i>	148
7.2	Preparo das Amostras	149
7.2.1	<i>Extração seletiva de flavonoides</i>	150
7.2.2	<i>Extração seletiva de flavonoides em extratos de Senna cana e Senna pendula</i>	150
7.2.3	<i>Extração seletiva de flavonoides para a Senna fistula e Senna obtusifolia</i>	151
7.3	Prospecção química dos extratos de Senna spp	154
7.4	Técnicas Cromatográficas	154
7.4.1	<i>Cromatografia em Camada Delgada (CCD)</i>	154
7.4.2	<i>Cromatografia Líquida em Coluna por adsorção</i>	155
7.4.3	<i>Preparação das amostras (Clean up) (SPE)</i>	155
7.4.4	<i>Cromatografia Líquida de Alta Eficiência</i>	155
7.4.4.1	<i>Condições cromatográficas utilizadas na quantificação da extração de flavonoides</i>	155
7.4.4.2	<i>Semivalidação da Metodologia</i>	156
7.4.4.3	<i>Análise Quantitativa de extratos de Senna cana e Senna pendula por Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada á espectrometria de massas com ionização por “eletrospray” (CLAE-IES-EM)</i>	158
7.5	Ponto de fusão (pf)	160
7.6	Técnicas Espectroscópicas	160

7.6.1	<i>Espectroscopia na Região do UV-VIS</i>	160
7.7	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	160
7.8	Estudo químico dos constituintes de <i>Senna pendula</i>	161
7.8.1	<i>Fracionamentos preliminar do extrato hexânico do caule de <i>Senna pendula</i></i> ..	161
7.8.2	<i>Fracionamentos cromatográfico de EHSPC-D</i>	161
7.8.3	<i>Isolamentos de EHSPC 1</i>	162
7.8.4	<i>Fracionamentos do extrato etanólico do caule de <i>Senna pendula</i></i>	162
7.8.5	<i>Fracionamentos cromatográfico de EESPCD</i>	163
7.8.6	<i>Fracionamentos cromatográfico da EESPCD 48-61e Isolamento de EESPCD1</i>	163
7.8.7	<i>Fracionamentos do extrato etanólico das flores de <i>Senna pendula</i>, após extração com etanol 60% a quente e isolamento de SPFFI 1 e SPFFI 2</i>	164
7.9	Determinação das antraquinonas aglicosiladas	166
7.10	Avaliação do potencial farmacológico	167
7.10.1	<i>Ensaio do potencial antioxidante frente ao radical livre DPPH</i>	167
7.10.2	<i>Ensaio Antioxidante frente ao radical livre ABTS</i>	168
7.10.3	<i>Determinações do Potencial Antioxidante FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power)</i>	169
7.10.4	<i>Potencial Antioxidante ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity)</i>	170
7.10.5	<i>Determinações do teor de flavonoides</i>	171
7.10.6	<i>Quantificações de Fenóis Totais</i>	171
7.10.7	<i>Ensaio de inibição da enzima Conversora da angiotensina I (ACE)</i>	171
7.10.8	<i>Avaliações da Toxicidade em <i>Artemia salina</i></i>	172
7.10.9	<i>Teste de Inibição da Enzima Acetilcolinesterase</i>	173
7.10.9.1	<i>Análise Qualitativa</i>	173
7.10.9.2	<i>Análise Quantitativa</i>	174
7.10.10	<i>Avaliação da atividade Larvicida (Larvas <i>Aedes aegypti</i></i>	175
8	ESTUDO <i>IN SILICO</i> DO POTENCIAL ANTIMALÁRICO DE ANTRAQUINONAS E FLAVONOIDES DE <i>SENNA SSP</i>	176
8.1	Química Medicinal e a descoberta de novos fármacos	176
8.2	Parâmetros físico-químicos utilizados na avaliação do perfil farmacocinético	177
8.3	Docking molecular	179

8.4	Identificação de compostos bioativos antimaláricos de <i>Senna spp</i>	180
8.5	Preparação dos bancos de dados de antraquinonas e flavonoides isolados de <i>Senna spp</i>	184
8.6	Determinação dos parâmetros físico-químicos das antraquinonas e flavonoides de <i>Senna spp</i>	185
8.7	Protocolo virtual do estudo <i>in silico</i>	185
8.8	Resultados obtidos na avaliação <i>in silico</i> do potencial antimalárico de antraquinonas e flavonoides de <i>Senna spp</i>	186
9	CONCLUSÃO	197
	REFERÊNCIAS	199
	ANEXO A - CROMATOGRAMAS OBTIDOS POR CLAE/DAD PARA OS EXTRATOS ETANÓLICOS DE SENNA PENDULA, ADQUIRIDOS EM 278, 340 E 257NM	222
	ANEXO B - CROMATOGRAMAS OBTIDOS POR CLAE/DAD PARA OS EXTRATOS ETANÓLICOS DE SENNA PENDULA, ADQUIRIDOS EM 278, 340 E 257NM	223
	ANEXO C - CROMATOGRAMAS OBTIDOS POR CLAE/DAD PARA OS EXTRATOS ETANÓLICOS DE SENNA PENDULA, ADQUIRIDOS EM 278, 340 E 257NM	224
	ANEXO D - CROMATOGRAMAS OBTIDOS POR CLAE/DAD PARA OS EXTRATOS ETANÓLICOS DE SENNA PENDULA, ADQUIRIDOS EM 278, 340 E 257NM	225
	ANEXO E - CROMATOGRAMAS DO EXTRATO SFFF ETOH60%, A 259, 340 E 278 NM	226
	ANEXO F - CROMATOGRAMAS DO EXTRATO SFFF ETOH100%, A 259, 340 E 278 NM	227
	ANEXO G - CROMATOGRAMAS DO EXTRATO SFFQ AC60%, A 259, 340 E 278 NM	228
	ANEXO H - CROMATOGRAMAS DO EXTRATO SOFF AC60%, A 259, 340 E 278 NM	229
	ANEXO I - CROMATOGRAMAS DO EXTRATO SOFF MEOH 100%, A 259, 340 E 278 NM	230

ANEXO J - RESULTADOS DA QUANTIFICAÇÃO ESPECTROFOTOMÉTRICA DOS FLAVONOIDES, TEOR DE FENÓLICOS TOTAIS E DPPH, PARA OS EXTRATOS DE SENNA FISTULA E SENNA OBTUSIFOLIA	231
ANEXO K - DESCRITORES FÍSICO-QUÍMICOS DOS COMPOSTOS ISOLADOS DE SENNA E CASSIA SSP	233

1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas superiores com propriedades medicinais é um recurso terapêutico alternativo de grande aceitação pela população e pesquisadores do mundo inteiro tem interesse em que sejam utilizadas plantas cujas atividades farmacológicas tenham sido investigadas cientificamente, comprovando sua eficácia e segurança. O conhecimento da composição química de plantas superiores tem sido o objetivo principal de estudo da química de produtos naturais até os dias de hoje, pois vasta quantidade de espécies botânicas permanecem sem qualquer estudo químico ou biológico, observando-se que na última década, as investigações científicas com estudos químicos envolvem além de vegetais, organismos marinhos e fungos. (NOLDIN et al., 2003).

O estudo de produtos naturais tem como um de seus objetivos, a descoberta de compostos potencialmente candidatos a novos fármacos. Para se introduzir um novo medicamento no mercado, é um processo oneroso e demorado, podendo-se esperar de 12 a 15 anos, para a comercialização do novo medicamento. Estima-se que cerca de 40% do insucesso no desenvolvimento de novos fármacos, se deve a um perfil farmacocinético inadequado e 10% a toxicidade. Um dos maiores desafios das indústrias farmacêuticas é o desenvolvimento de ferramentas com grande eficácia em prever o mais cedo possível se uma molécula possui propriedades farmacocinéticas favoráveis ou não (CAMPOS, 2013). Os estudos *in silico* são muito utilizados pela indústria farmacêutica, diminuindo significativamente o insucesso na elaboração de moléculas a serem desenvolvidas como novos fármacos, permitindo diminuir o tempo de pesquisa e de recursos gastos na síntese e avaliação de moléculas não promissoras, permitindo direcionar as pesquisas para compostos com perfil farmacocinético adequado.

Neste trabalho é relatado o estudo químico e farmacológico de duas espécies nativas da flora nordestina, *Senna cana* H. S. Irwin & Barneby, conhecida popularmente como são-joão, e *Senna pendula* H. S. Irwin & Barneby conhecida como candieiro-preto.

As plantas do gênero *Senna*, são muito apreciadas pela beleza de suas flores amarelas e pelas propriedades de uso popular como purgativa e corante, embora atualmente seja verificada uma grande diversidade na atividade biológica deste gênero, como antioxidante, antiviral, bactericida, antimicrobiana, fungicida, dentre outras. (ABUBAKAR et al, 2015; AKHARAIYI et al, 2015; Macedo et al, 2017; KOLAWOLE et al, 2015). A composição química descrita na literatura para várias espécies de *Senna* apresenta entre os compostos já descritos, polióis, alcaloides, esteroides, estilbenos, triterpenos, sendo que antraquinonas e flavonoides nas formas livres e glicosiladas as classes mais frequentemente relatadas. (Macedo et al, 2016).

A importância destas classes de compostos justifica a investigação química e farmacológica das duas espécies selecionadas, bem como o fato de que pesquisa bibliográfica para *Senna cana* e *Senna pendula*, realizado no *Chemical Abstract* utilizando como ferramentas de busca eletrônica o *Scifinder Scholar 2007*, *Web of Science*, *Science direct*, *Scopus* e *Google acadêmico*, não revelou nenhum estudo químico e/ou farmacológico sobre estas duas espécies até o ano de 2017.

Esse trabalho compreende a descrição dos procedimentos utilizados na obtenção do perfil cromatográfico destas espécies fazendo uso da técnica CLAE-DAD, da metodologia otimizada para a extração de flavonoides e também o isolamento e determinação estrutural dos compostos isolados de *Senna cana* e *Senna pendula*.

Adicionalmente foi realizado o estudo *in silico* de antraquinonas e flavonoides isolados de espécies de *Senna* descritas na literatura, com o objetivo de verificar através de ensaios virtuais, o perfil farmacocinético destes compostos, bem como seu potencial farmacológico frente à atividade antimalárica.

A elaboração dessa tese obedece aos padrões preestabelecidos pela Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, bem como as regras e normas básicas da ABNT.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Contribuir para o conhecimento e valorização da biodiversidade do Cerrado e Caatinga; com a descoberta de substâncias químicas bioativas, potencialmente úteis, notadamente de espécies de *Senna*. Para atender a este objetivo geral, propõe-se:

2.2 Objetivos Específicos

- a) Estudar a variabilidade química de duas espécies de *Senna* (*S. cana* e *S. pendula*);
- b) Identificar e quantificar os constituintes majoritários detectados na desreplicação;
- c) Isolar e purificar os constituintes presentes nos extratos utilizando técnicas cromatográficas;
- d) Identificar os constituintes químicos isolados utilizando métodos espectrométricos, tais como RMN ^1H , RMN ^{13}C , dentre outros.
- e) Criar bibliotecas “in house” com compostos antraquinônicos e flavonoídicos isolados de espécies de *Senna*;
- f) Fazer o estudo *in silico* para os compostos das bibliotecas obtidas, com foco no seu potencial antimalárico;
- g) Aplicar metodologia para a extração seletiva de flavonoides
- h) Identificar novas fontes de agentes antioxidantes;
- i) Divulgar conhecimentos adquiridos sobre a diversidade química e farmacológica de espécies de *Senna* nativas do Cerrado e Caatinga através de publicações em eventos científicos e periódicos especializados;

3 CONSIDERAÇÕES BOTÂNICAS

3.1 Considerações botânicas sobre a família Leguminosae

A família Leguminosae é a terceira maior família de angiospermas, após Asteraceae e Orchidaceae. Compreende aproximadamente 750 gêneros e 2100 espécies, espalhadas em todo o mundo, principalmente nas regiões tropicais e subtropicais, sendo dividida em três subfamílias: Caesalpinodeae, Mimosoideae e Papilionoideae. (WINK, 2003). No Brasil, ocorrem aproximadamente 188 gêneros e cerca de 2.100 espécies, distribuídas em quase todas as formações vegetacionais, compreendendo cerca de um terço da vegetação da caatinga (BARROSO et al., 1984).

A característica botânica que define essa família, é um fruto em forma de vagem, conhecido popularmente como legume. Apresentam-se com hábitos variados, desde grandes árvores das matas tropicais, subarbustos, arbustos, árvores de pequeno porte, ervas anuais ou perenes, eretas, prostradas, difusas e também muitas trepadeiras, elas vivem nos mais variados ambientes. (JOLY, 1985).

As folhas das Leguminosae, apresentam-se como folhas compostas, alternas, com pulvino; pétala adaxial diferenciada e ovário monocarpelar. (JOLY, 1985).

A Papilionoideae, é a maior das três subfamílias, onde nos domínios da Mata Atlântica no Brasil, são encontradas cerca de 518 espécies da subfamília, sendo 177 endêmicas desta região. Nessa subfamília, é onde se encontra a maioria das leguminosas mais conhecidas, como o grão de soja (*Glycine max* L.), ervilha comum (*Pisum sativum*), grão de bico (*Cicer arietinum*), lentilha (*Lens culinaris*). (São-Mateus et al., 2013).

A Caesalpinodeae é constituída por 171 gêneros e aproximadamente 2.700 espécies distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais. Uma característica dessa subfamília, são as folhas pinadas ou bipinadas e flores zigomorfas. Várias plantas dessa subfamília são usadas como plantas ornamentais, como por exemplo o flamboyant (*Delonix regia*) e o flamboyant-de-jardim (*Caesalpinia pulcherrima*). (DUTRA et al., 2014).

A subfamília Mimosoideae, apresenta 78 gêneros e aproximadamente 3.270 espécies (LEWIS et al., 2005). Possuem folhas bipinadas, com uma a muitos pares de pinas opostas com estípulas e estipelas, às vezes transformas em espinhos. Em algumas espécies do gênero Mimosae, as folhas são capazes de fechar em conjunto durante a noite ou se fecham quando tocados. (JOLY, 1985).

O gênero *Senna* Mill. pertence à tribo Cassieae Bronn, subtribo Cassinae Irwin & Barneby e subfamília Caesalpinodeae. As espécies de *Chamaecrista* e *Senna* eram incluídas em

Cassia s. l. até o tratamento taxonômico de Irwin & Barneby (1981), quando estes gêneros foram separados. *Senna* distingue-se de *Cassia* principalmente pelos filetes retos, mais curtos ou até duas vezes o comprimento das anteras, pelas anteras basifixas e pela presença de nectários extraflorais na maioria das espécies. Por outro lado, *Senna* difere de *Chamaecrista* principalmente pela ausência de bractéolas (excepcionalmente presentes), pelo androceu zigomorfo e pelos legumes que podem ser indeiscentes. São caracterizados como árvores, arbustos ou subarbustos (PAROLIN, 2001). No nordeste do Brasil, já foram identificadas e coletadas 58 espécies de *Senna*, cujas exsicatas estão depositadas no Herbário Prisco Bezerra-UFC.

3.2 Considerações botânicas sobre o gênero *Senna cana*.

Senna cana (Nees & Mart.) H.S. Irwin & Barneby, é uma espécie pertencente a família Leguminosae, popularmente conhecida como São João e candieiro-preto, ocorre principalmente em cerrados e campos rupestres, e apresenta-se como arbusto, caracterizando-se por apresentar flores amarelas, vistosas, sem nectários, e anteras amarelas, rígidas, poricidas (QUEIROZ, 2009).

É uma espécie distribuída principalmente em cerrado e campo rupestre, sendo encontrada nos estados da Bahia, Goiás, Minas Gerais e Espírito Santo. A espécie *Senna cana*, ocorre em cinco variedades, porém na caatinga, apenas a variedade *cana* ocorre, geralmente em zonas de transição caatinga/cerrado, ou nas montanhas da Chapada da Diamantina-MG, sobre solo arenoso, em altitudes de 400 a 1000 metros.

Figura 1 - Fotos das flores de *Senna cana* H. S. Irwin & Barneby. (Foto: Edilberto Rocha Silveira.)



3.3 Considerações botânicas sobre o gênero *Senna pendulam*.

Senna pendula (H.S. Irwin & Barneby) é uma espécie que aparece na América entre o México e a Argentina. No Brasil costuma ser encontrada principalmente em campos cerrados

e rupestres, porém também ocorre na caatinga em altitudes que variam de 400-900 m. Se apresenta como uma pequena árvore de 2 a 3 metros de altura. Suas folhas possuem dois pares de folíolos obovais e seu fruto é cilíndrico e carnosos. Suas flores possuem aproximadamente 3-4 cm de diâmetro e se apresentam na cor amarelo-ouro. (QUEIROZ, 2009).

Figura 2 - Fotos das flores de *Senna pendula* H. S. Irwin & Barneby. (Foto: Edilberto Rocha Silveira.)



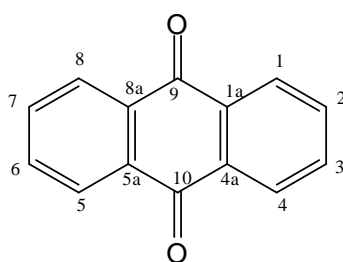
4 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA: ANTRAQUINONAS E FLAVONOIDES ISOLADOS DOS GÊNEROS *SENNA* E *CASSIA*.

4.1 Considerações sobre antraquinonas.

As antraquinonas são o maior grupo conhecido de quinonas naturais. Existem inúmeros relatos na história, onde se faz o uso de plantas ricas em quinonas e antraquinonas para diferentes fins terapêuticos, como por exemplo a babosa, onde seu componente principal é uma mistura de dois diastereoisômeros, a aloína-A (conhecida como barbaloina) e a aloína-B (conhecida com isobarbaloina), glicosídeos antraquinônicos, com propriedades laxativas, bactericidas, emolientes e cicatrizantes. Existem relatos na Bíblia, que é considerado um dos livros mais antigos, do uso de aloes (babosa) para o preparo do corpo de Jesus para o sepultamento. (FREITAS et al., 2014).

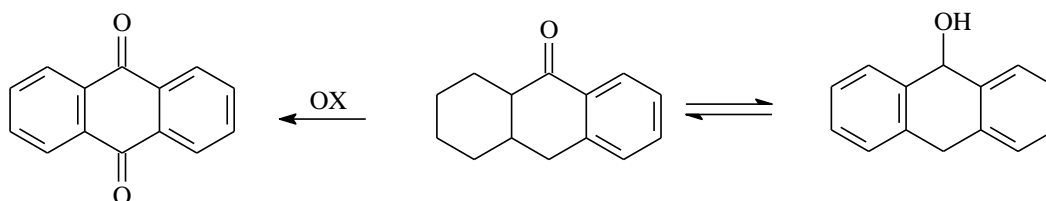
As antraquinonas (conhecidas como antranoides, derivados antracênicos ou derivados hidroxiantracênicos) são compostos derivados do antraceno com grupos cetônicos nos carbonos C-9 e C-10 (Figura 3). São vastamente encontradas na natureza, tanto em fungos e líquens, como nas angiospermas, principalmente nas *Fabaceas* (*S.*), *Rubiaceas*, *Poligonaceas*, *Rhamnaceas* (*Cascara sagrada*), *Liliaceas* (*Aloes*) e *Escrofulariaceas*. (THOMSOM, 1971).

Figura 3 - Esqueleto básico da antraquinona



Geralmente se apresentam como substâncias cristalinas de cor amarela, vermelha ou alaranjadas. As antraquinonas podem possuir diferentes tipos de ligantes, mas os principais são hidroxilas, metoxilas, metilas e glicosilas. As antraquinonas interconvertem-se facilmente em hidroquinonas, sendo produzidas a partir de reações de oxidação de antranóis e antronas (Figura 4).

Figura 4 - Reação de transformação de uma antraquinona em uma hidroquinona.



As antraquinonas apresentam uma variedade de propriedades farmacológicas, tais como laxativa, antioxidante, fungicida, antipsoriática, bactericida, tuberculostática e antitumoral (ABUBAKAR et al, 2015; AKHARAIYI et al, 2015; MACEDO et al, 2016; KOLAWOLE et al, 2015). Extratos contendo antraquinonas e derivados são cada vez mais usados pelas indústrias de cosméticos, alimentícia e farmacêutica, devido suas propriedades terapêuticas (ALVES, 2004). Essas diferentes propriedades, podem ser correlacionadas com a posição dos ligantes no esqueleto antraquinônico e pesquisas comprovam que quanto maior o nível de oxidação maior a bioatividade do composto. (LIO et al., 2009).

4.2 Pesquisa bibliográfica das antraquinonas isoladas de *Senna* e *Cassia* spp

Foi realizado uma pesquisa bibliográfica de todas as antraquinonas isoladas de espécies de *Senna* já relatadas na literatura até o ano de 2018, utilizando como ferramentas de busca eletrônica o *Scifinder Scholar 2007*, *Web of Science*, *Science direct*, *Scopus* e *Google acadêmico*. Foram utilizadas diferentes palavras-chave, as quais encontram-se enumeradas na Tabela 1.

Tabela 1- Número de registros da pesquisa bibliográfica

PALAVRAS -CHAVE	REGISTROS NA LITERATURA
<i>Senna</i>	7335
<i>Cassia</i>	9254
Anthraquinone	20776
<i>Cassia</i> /antraquinona	767
<i>Senna</i> /antraquinona	567
<i>Senna</i> ./atividade	3334
Antraquinona/atividade	12758
Antraquinona/antioxidante	3141
Antraquinona/larvicida	125
Antraquinona/acetilcolinesterase	364

A pesquisa dos dados foi realizada com a palavra-chave “*Senna*” e “*Cassia*”, isto decorre do fato das espécies de *Senna* ser incluídas no gênero *Cassia*, até o tratamento taxonômico de Irwin & Barneby (1981), quando esses gêneros foram separados.

Na Tabela 2, está exposta todas as antraquinonas isoladas de espécies de *Senna*, com suas respectivas atividades encontradas. As antraquinonas encontradas foram agrupadas de acordo com o grau de oxigenação dos substituintes diretamente ligados ao esqueleto antraquinônico. Ao todo foram 184 compostos encontrados, sendo 5 antraquinonas não oxigenadas (ANO), 3 antraquinonas monooxigenadas (AMO), 29 antraquinonas dioxigenadas (ADO), 40 antraquinonas trioxigenadas (ATO), 26 antraquinonas tetraoxigenadas (AQO), 45 antraquinonas pentaoxigenadas (APO), 7 antraquinonas hexaoxigenadas (AHO), 11 biantraquinonas tetraoxigenadas (BAT), 7 biantraquinonas pentaoxigenadas (BAP), 11 biantraquinonas hexaoxigenadas (BAH) e 2 biantraquinonas octaoxigenadas (BAO). Algumas representações das estruturas apresentadas, são mostradas com a estereoquímica definida de acordo como foi encontrado na literatura.

O potencial farmacológico das espécies de *Senna*” e “*Cassia*. estudadas, apresentou-se bastante diversificado na pesquisa realizada, comprovando a importância do gênero nesta área. Foram relatadas para as antraquinonas isoladas, inúmeras atividades, dentre elas atividades antifúngica, antibacteriana, antitumoral, analgésica, antioxidante, dentre outras, sendo a atividade antiviral a mais relatada, pois 16 dos 184 compostos apresentaram esta atividade. O perfil farmacológico de *Senna* e *Cassia* spp. está apresentado no Gráfico 1 e o número de antraquinonas isoladas e separadas por seu grau de oxigenação, está apresentado no Gráfico 2. Vale salientar que não foram encontrados trabalhos de identificação e isolamento nas espécies de *Senna cana* e *Senna pendula*.

Gráfico 1 - Perfil farmacológico de *Senna* e *Cassia* spp

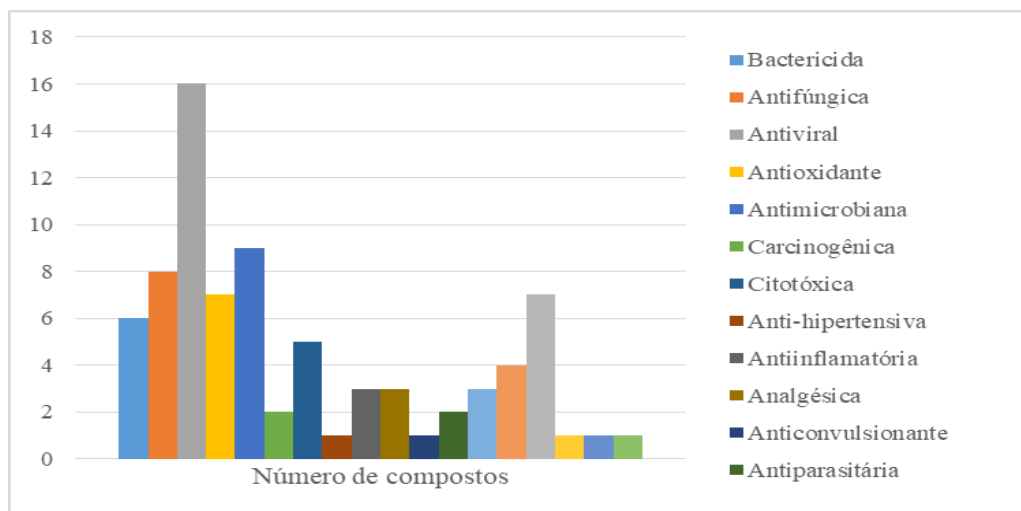


Gráfico 2 - Números de antraquinonas isoladas de *Senna* e *Cassia* spp, agrupadas por seu grau de oxigenação.

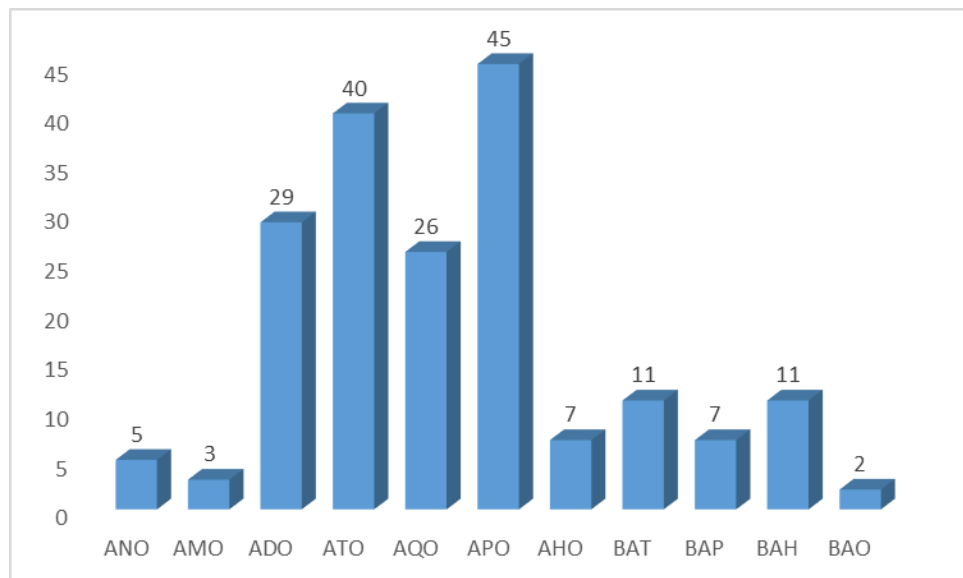


Tabela 2 - Antraquinonas isoladas de espécies de *Senna* e *Cassia* e suas respectivas atividades farmacológicas.

Antraquinona	Planta	Local	Atividade	Referência
9,10- antraquinona (ANO1)	<i>S. obtusifolia</i>	sementes	Bactericida	SUNG et al, 2004
2- carboxiantraquinona (ANO2)	<i>S. tora</i>	sementes	Antifúngica	KIM et al,2004
2- metilantraquinona (ANO3)	<i>S. siamea</i>	-	Antiviral	KOYAMA et al,2008
2- etilantraquinona (ANO4)	<i>S. siamea</i>	-	Antiviral	KOYAMA et al,2008
1-carboxiantraquinona (ANO5)	<i>C. laevigata</i>	folhas	Antifúngica	PANIGRAHI et al, 2014
3,7- Diformil-1-hidroxi-antraquinona (AMO1)	<i>S. obtusa</i>	raiz	-	SEKAR et al,1999
1-Hidroxi-antraquinona (AMO2)	<i>S. angustifolia</i> ; <i>S. siamea</i>	-	Carcinogênica , Antiviral	MORI et al., 1990; KOYAMA et al,2008
1-Hidroxi-2-metil-antraquinona (AMO3)	<i>S. siamea</i>	-	Antiviral	KOYAMA et al,2008
1,4- Dihidroxi-antraquinona (ADO1)	<i>S. obtusifolia</i>	sementes	Bactericida	SUNG et al, 2004
1,2- Dihidroxi-antraquinona (alizarina) (ADO2)	<i>S. obtusifolia</i>	sementes	Bactericida	SUNG et al, 2004
1,8- Dihidroxi-antraquinona (criazina) (ADO3)	<i>S. obtusifolia</i> ; <i>S. siamea</i>	sementes	Bactericida, Antiviral	SUNG et al, 2004; KOYAMA et al,2008

8- O- glicopiranosil-1,8-di-hidroxi-3-hidroxi metilenoantraquinona (ADO4)	<i>S. angustifolia</i>	folhas	-	KINJO et al, 1994
5- metoxi-2-metil-1-o- α -L-ramnosilantraquinona (ADO5)	<i>S. tora</i>	caule	-	RAI e KUMARI, 2005
1,8-dihidroxi-3-metiltraquinona (crisofanol) (ADO 6)	<i>S. obtusifolia</i> ; <i>S. racemosa</i> ; <i>S. siamea</i> ; <i>S. septemtrionalis</i> ; <i>S. alata</i> ; <i>S. reticulata</i>	Caule, raiz, folhas, raiz, semente	Antioxidante, citotóxica, Anti-hipertensiva, Antiinflamatória, Analgésica, Antimicrobiana, Anticonvulsionante, Antiparasitária	SUNG et al, 2004; MEHTA, 2002; KOYAMA et al, 2008; ALEMAYEH O et al, 2010; IBRAHIM et al, 1995; SANTOS, 2007
3- Carboxi-1,8-di-hidroxi-antraquinona (rheina) (ADO7)	<i>S. fistula</i> , <i>S. alata</i>	Folhas, raiz, vagem	Antiúlcera, antifúngica, Antimicrobiana	PAGUIGAN et al, 2014; BAHORUN et al 2005; IBRAHIM et al, 1995;
1-Hidroxi-8-metoxi-3-metiltraquinona (ADO 8)	<i>S. macranthera</i>	caule	-	BRANCO et al, 2011
Hidroxi-5-metoxi-2-metiltraquinona (ADO9)	<i>S. tora</i>	caule	-	RAI e KUMARI, 2005
1-(O- β -gentiobiosil)-8-hidroxi-3-metiltraquinona (ADO10)	<i>S. obtusifolia</i>	Sementes, folhas	-	ZHANG et al, 2011; LI et al, 2006
1-[O- β -D-glicopiranosil](1 \rightarrow 3)-O- β -D-glicopiranosil-(1 \rightarrow 6)- β -D-glicopiranosil]-8-hidroxi-3-metiltraquinona (ADO11)	<i>S. obtusifolia</i>	Sementes, folhas	-	ZHANG et al, 2011; LI et al, 2004
3-Acetil-1,8-di-hidroxi-antraquinona (ADO 12)	<i>S. fistula</i>	caule	-	LEE et al, 2001
1,5-Di-hidroxi-3-metiltraquinona (ziganeína) (ADO13)	<i>S. fistula</i>	caule	-	LEE et al, 2001
3- Carbinol-1,8-di-hidroxi-antraquinona (aloe-emodina) (ADO14)	<i>S. alata</i> , <i>C. roxburghii</i> ,	Folha, vagem e raiz	Antimicrobiana, Antioxidante, Antifúngica	IBRAHIM et al, 1995; EL-TOUMY et al, 2012; AGARWAL et al, 2000; WUTHI-UDOMLERT et al, 2010.

4-(3-Acetil-2,6-di-hidroxi-4-metoxifenil)-1,8-diidroxi-2-metilantraquinona (knifolona) (ADO15)	<i>S. didymobotrya</i>	vagem	Citotóxica	ALEMAYEH U et al, 1996
3- Formil-1-hidroxi-8-metoxiantraquinona (ADO16)	<i>S. fistula</i>	vagem	Hepatoprotetora	RANI e KALIDHAR, 1998; DAS et al, 2008
1-Hidroxi-7-metoxi-3-metilantraquinona (ADO17)	<i>S. obtusifolia</i>	raiz	Bactericida	GUO et al, 1998
8-Hidroxi-1-metoxi-3-metilantraquinona (ADO18)	<i>S. obtusifolia</i>	raiz	Bactericida	GUO et al, 1998
1,8-Di-metoxi-3-metilantraquinona (ADO19)	<i>S. obtusifolia</i>	raiz	Bactericida	GUO et al, 1998
5-Hidroxi-2-metil-1-O-rutinosil antraquinona (ADO20)	<i>S. alata</i>	folhas	-	RAI e PRASAD, 1994
8-Hidroxi-6-metoxi-3-metil-1-O-rutinosil antraquinona (ADO21)	<i>C. glauca</i>	caule	-	RAI e ROY, 1991
8-(β -D-glicopiranosil)-1-hidroxi-3-carbinol antraquinona (ADO22)	<i>S. angustifolia</i>	folhas	-	KINJO et al, 1994
1,3-Di-hidroxi-2-metilantraquinona (rubiadina) (ADO23)	<i>S. tora</i> , <i>C. multijuga</i>	raiz	-	RAI et al, 2009; TIWARI e SINGH, 1983
1-Hidroxi-7-metoxi-3-metil antraquinona (ADO24)	<i>S. obtusifolia</i>	galhos	-	SOB et al, 2010
2,6-Di-hidroxiantraquinona (ADO25)	<i>S. siamea</i>	-	Antiviral	KOYAMA et al, 2008
3-Carboxi-8-monoglicosídeo-1-hidroxiantraquinona (ADO26)	<i>S. acutifolia</i>	Folhas e caule	-	RASTOGI e MEHROTRA 1990
1-(O- β -gentiobilsil)-8-hidroxi-3-metilantraquinona (ADO27)	<i>S. obtusifolia</i>	semente	-	LI et al, 2006
1-[O- β -D- glicopiranosil-(1 \rightarrow 6)- β -D- glicopiranosil]-8-hidroxi-3-metilantraquinona (ADO28)	<i>S. obtusifolia</i>	semente	-	LI et al, 2004
Crisofanol- 1- O- β - D- glicopiranosil-(1 \rightarrow 3)- O- β - D- glicopiranosil-(1 \rightarrow 6)- O- β - D- glicopiranosil-(1 \rightarrow 6)- O- β - D- glicopiranosideo (ADO29)	<i>S. obtusifolia</i>	semente	-	XU et al, 2015
1,6,8-Tri-hidroxi-3-metilantraquinona (emodina) (ATO1)	<i>S. alata</i> , <i>C. roxburghii</i> , <i>S. siamea</i> , <i>C. occidentalis</i> , <i>S. didymobotrya</i>	Vagem, Raiz, Caule	Antimicrobiana, Antioxidante, fungicida, Analgésico, Hepatoprotetora,	IBRAHIM et al, 1995; EL-TOUMY et al, 2012; KOYAMA et

			Antitumoral, Antiinflamatória, Citotóxica	al,2001; CHUKWUJE KWU et al, 2006; ALEMAYEH U et al, 2010
1,8-Di-hidroxi-6-metoxi-3- metilntraquinona (fisciona) (ATO2)	<i>S. alata, S. racemosa, S. didymobotrya,</i>	Raiz, caule	Antimicrobiana, Hepatoprotetora, Antioxidante, Antiinflamatória, Analgésica, Citotóxica	IBRAHIM et al, 1995; MENNA- RÉJON et al, 2002; ALEMAYEH U et al, 2010
1,3-Di-hidroxi-6-metoxi-7- metilntraquinona (ATO3)	<i>S. obtusa</i>	Raiz	-	SEKAR et al, 1999
1,8-Di-hidroxi-6-metoxi-3- metilntraquinona (isofisciona) (ATO4)	<i>S. longiracemosa, C. artemisioides, S. fistula, S. siamea</i>	Folhas, Raiz, caule	-	ALEMAYEH U et al, 1993; ZAMAN et al, 2011; LEDWANI et al, 2009
1,6-Diidroxi-8-metoxi-3- metilntraquinona (questina) (ATO5)	<i>S. lindheimeriana</i>	Raiz	-	BARBA et al, 1992
8-β-D-glicopiranosil-1,6-di- hidroxi-3-metilntraquinona (8-β-D-glicopiranosil emodina) (ATO6)	<i>S. angustifolia</i>	Folhas	-	KINJO et al, 1994
3-Carboxi-1,8-di-hidroxi-7- metoxiantraquinona (ácido parientínico) (ATO7)	<i>S. didymobotrya</i>	Folhas		ALEMAYEH U et al, 1989
2,8-Di-hidroxi-1-metoxi-3- metilntraquinona (obtusifolina) (ATO8)	<i>S. obtusifolia</i>	Semente	Antiviral	GUO et al, 1998; KOYAMA et al, 2008
1-(O-β-gentiobiosil)-6,8-di- hidroxi-3-metilntraquinona (1-(O-β-gentiobiosídeo emodina) (ATO9)	<i>S. obtusifolia</i>	semente	-	LI et al, 2006
1-β-D-Glicopiranosil-8- hidroxi-6-metoxi-3- metilntraquinona(1-(O-β-D- glicosídeo fisciona) (ATO10)	<i>C. occidentalis</i>	semente	-	LAL e GUPTA, 1973
1,8-Di-hidroxi-6-metoxi-3,7- dimetilntraquinona (7- metilfisciona) (ATO11)	<i>C. singueana</i>	raízes	-	MUTASA e KAHN, 1990
1-Hidroxi-6,8-dimetoxi-3- metilntraquinona(questina-6- metil éter)	<i>S. tora</i>	semente	Antifúngico	KIM et al, 2004

(ATO12)				
3-Carbinol-1,6,8-tri-hidroxi-antraquinona (citreo-roseina) (ATO13)	<i>S. fistula</i>	caule	-	LEE et al, 2001
1,4,8-Tri-hidroxi-antraquinona (5-hidroxi-quinizarina) (ATO14)	<i>S. fistula</i>	caule	-	LEE et al, 2001
2-Carboxi-1,6,8-tri-hidroxi-antraquinona (ATO15)	<i>S. corymbosa</i>	folhas	-	DE RUIZ et al., 1996;
1-Hidroxi-6,8-dimetoxi-2,3-dimetil-antraquinona (ATO16)	<i>S. grandis</i>	vagem	-	VERMA et al, 1997
2-β-D-Glicopiranosil-8-hidroxi-1-metoxi-3-metil-antraquinona (ATO17)	<i>S. tora</i>	sementes	Antidiabético	CHOI et al, 1996; JANG et al, 2007
1,5-Di-hidroxi-8-metoxi-2,3-dimetil-antraquinona (ATO18)	<i>S. grandis</i>	folhas	-	AMBASTA et al, 1996
3-Formil-1,2,8-tri-hidroxi-antraquinona (alquinona) (ATO19)	<i>S. alata</i>	raiz	-	YADAV e KALIDHAR, 1994
1,5-Di-hidroxi-7-metoxi-3-metil-antraquinona (ATO20)	<i>S. italica</i>	folhas	-	OGUNKUNLE e LADEJOBI, 2006
2-Formil-1,3,8-tri-hidroxi-antraquinona (ATO21)	<i>S. alata</i>	Folhas	-	HENNEBELLE et al, 2009
2-β-D-Glicopiranosil-5,7-dimetoxi-3-metil-antraquinona (ATO22)	<i>S. grandis</i>	semente	-	SIDDIQUI et al, 1993
1,8-Di-hidroxi-6-metoxi-2-metil-antraquinona (ATO23)	<i>C. mimosoides</i>	raiz	-	MUKHERJEE et al, 1987
1,8-Di-hidroxi-2-metil-3-neohesperidosil-antraquinona (ATO24)	<i>C. sophora</i>	raiz	-	JOSHI et al, 1985
1,8-Di-hidroxi-2-metil-3-O-rutinosil-antraquinona (ATO25)	<i>C. multijuga</i>	raiz	-	SINGH, 1981
8-α-L-Arabiopiranosil-1,3-di-hidroxi-2-metil-antraquinona (ATO26)	<i>C. maginata</i>	semente	-	DUGGAL e MISRA, 1982; GUPTA, 1989
1-Hidroxi-6-metoxi-3-metil-8-α-L-xilopiranosil-antraquinona (8-α-L-xilopiranosídeo físciona) (ATO27)	<i>C. maginata</i>	semente	-	DUGGAL e MISRA, 1982; GUPTA, 1989
8-α-L-Arabinopiranosil-1,6-di-hidroxi-3-metil-antraquinona (ATO28)	<i>C. maginata</i>	semente	-	DUGGAL e MISRA, 1982; GUPTA, 1989
8-β-D-Galactopiranosil-hidroxi-6-metoxi-3-metil-antraquinona (ATO29)	<i>C. laevigata</i>	vagem	-	TIWARI e SINGH, 1980

8-O-β-D-Galactopiranosil-(1→4)-O-β-D-galactopiranosil-1-hidroxi-6-metoxi-3-metil-antraquinona (ATO 30)	<i>C. laevigata</i>	vagem	-	TIWARI e SINGH,1980
1,6-Di-hidroxi-3-metil-8-O-α-L-ramnosilantraquinona (ATO 31)	<i>C. javanica</i>	Raiz	-	TIWARI e SINGH,1980
1-β-D-Glicopiranosil-6,8-di-hidroxi-3-metil-antraquinona (ATO 32)	<i>S. angustifolia</i>	vagem	-	KHORANA e SANGHAVI, 1964
1-Hidroxi-8-metoxi-2-metil-3-O-α-L-ramnosilantraquinona (ATO 33)	<i>C. reginera</i>	Raiz	-	TIWARI e SINGH,1980
1,3,8-tri-hidroxiantraquinona (ATO 34)	<i>S. reticulata</i>	caule	-	SANTOS,2007
1,8- Di-hidroxi-3-hidroximetil-6-metoxiantraquinona (alatinona) (ATO 35)	<i>S. alata</i>	folhas	-	OKWU et al., 2009
1,5,7-Tri-hidroxi-3-metil-antraquinona (alatinona) (ATO 36)	<i>S. alata</i>	caule	Antimicrobiana	IBRAHIM et al, 1995;
1,8-Di-hidroxi-2-acetil-6-metoxi-3-metil-antraquinona (2-acetilfisciona) (ATO 37)	<i>C. artemisioides</i>	Casca da raiz	-	ZAMAN et al,2011
1,3,8-Tri-hidroxi-2-metil-antraquinona (ATO 38)	<i>S. alata</i>	raiz	Antimicrobiana	IBRAHIM et al, 1995;
1,5-Di-hidroxi-3-metoxi-7-metil-antraquinona (ATO 39)	<i>S. obtusifolia</i>	galhos	-	SOB et al, 2010
1-β-D-Glicopiranosil-8-hidroxi-6-hidroximetil-antraquinona (ATO 40)	<i>C. roxburghii</i>	Folhas	Antioxidante	EL-TOUMY et al,2012
1,5,8-Tri-hidroxi-6-metoxi-3-metil-antraquinona (xantorina) (AQO1)	<i>S. angustifolia</i> , <i>S. sophora</i>	Raiz, semente	-	BARBA et al,1998; ALEMAYEH U et al,1998
1,3-Di-hidroxi-2-isoprenil-6,8-dimetoxiantraquinona (AQO2)	<i>C. marginata</i>	sementes	-	GUPTA et al,1989

2-Hidroxi-1,6,8-trimetoxiantraquinona (AQO3)	<i>C. reginera</i>	-	-	RANI e KALIDHAR, 1997
1,2,6,8-Tetra-hidroxi-3-metilantraquinona (AQO4)	<i>S. tora</i>	sementes	-	CHOI et al,1996
1,8-Di-hidroxi-6-metoxi-2-metil-3-O-rutinosilantraquinona (AQO5)	<i>C. multijuga</i>	vagem	-	TIWARI e SINGH, 1983
8- α -L-Glicopiranosil-1,5,6-tri-hidroxi-3-metilantraquinona (AQO6)	<i>S. angustifolia</i> ,	Raiz	-	BARBA et al,1998;
2- β -D-Glicopiranosil-1,6,8-tri-hidroxi-3-metilantraquinona (AQO7)	<i>S. tora</i>	semente	-	LEE et al,1998
1-Hidroxi-6,8-dimetoxi-2-metil-3-O-rutinosilantraquinona (AQO8)	<i>C. marginata</i>	raiz		SINGH, 1987
1- β -D-Glicopiranosil-3-hidroxi-6,8-dimetoxi-2-metilantraquinona (AQO9)	<i>C. auriculata</i>	cerne	-	RAI et al,1997
1,3-Di-hidroxi-6,8-dimetoxi-2-metilantraquinona (AQO10)	<i>C. javanica</i>	Casca do caule	-	SINGH, 1988
1,8-Di-hidroxi-6,7-dimetoxi-2-metilantraquinona (AQO11)	<i>C. nodosa</i>	Casca da Raiz	-	YADAV et al,1998
1,6,8-Tri-hidroxi-3-metoxiantraquinona (AQO12)	<i>S. reticulata</i>	Cascas do caule	-	SANTOS, 2007
7,8-Di-hidroxi-1,6-dimetoxi-3-metilantraquinona (AQO13)	<i>C. greggi</i>	Raiz	-	GONZÁLEZ, 1992
3- β -D-Glicopiranosil-1,5,8-tri-hidroxi-2-metilantraquinona (AQO14)	<i>C. marginata</i>	Raiz	-	SINGH, 1987
2- β -D-Glicopiranosil-1,4-di-hidroxi-5-metoxi-3-metilantraquinona (AQO15)	<i>C. nodosa</i>	Raiz	-	SINHA et al,1986
1,3,8-Tri-hidroxi-6-metoxi-2-metilantraquinona (AQO16)	<i>C. multijuga</i>	Semente	-	SINGH, 1981
1,5,6,8-Tetra-hidroxi-3-metilantraquinona (AQO17)	<i>C. reginera</i>	Semente	-	TIWARI e RICHARDS, 1979
1,5,6-Tri-hidroxi-3-metil-8-O- α -L-ramnosilantraquinona (AQO18)	<i>C. reginera</i>	Semente	-	TIWARI e RICHARDS, 1979
1,3-Di-hidroxi-6,8-di-metoxi-antraquinona (AQO19)	<i>C. marginata</i>	Semente	-	SINGH, 1987
1,3,5,8-Tetra-hidroxi-2-metil-antraquinona (AQO20)	<i>C. marginata</i>	Raiz	-	DAVE e LEDWANE, 2012

8,5- Diidroxi- 7-metil-2,3-dimetoxi-6-carboxil-antraquinona (AQO21)	<i>S. fistula</i>	Semente	Hepatoprotetora Leishimanicida Antiparasitária	LAL e GUPTA, 1972; DAS et al,2008; SARTORELLI et al,2007; SARTORELI et al,2009
1,2,4,5-Tetraidroxi-7-metil-antraquinona (AQO22)	<i>S.obtusifolia</i>	Semente	-	GUAN et al,2009
2-O-β-D-Glicopiranosiloxi-1,7,8-trimetoxi-3-metil-antraquinona (AQO23)	<i>S. obtusifolia</i>	Semente	-	XU et al., 2015
2-O- β -D-Glicopiranosiloxi-8-hidroxi-1,7-dimetoxi-3-metil-antraquinona (AQO24)	<i>S. obtusifolia</i>	Semente	-	XU et al., 2015
6-O-β-D- Glicopiranosiloxil-1-hidroxi-2,8- dimetoxi-3-metil-antraquinona (AQO25)	<i>S. obtusifolia</i>	Semente	-	XU et al., 2015
1,7,8-Triidroxi-3-metil-antraquinona (nataloemodina) (AQO26)	<i>S. longiracemosa</i>	Folhas	-	ALEMAYEH U et al, 1993
1-Hidroxi-2,6,7,8-tetrametoxi-3-metil-antraquinona (APO 1)	<i>S. lindheimeriana</i>	Raiz	-	BARBA et al,1992
8-Hidroxi-1,4,6,7-tetrametoxi-3-metil-antraquinona (APO 2)	<i>Chamaecrista greggi</i>	Casca da raiz	-	BARBA et al,1994
1,8-Di-hidroxi-4,6,7-trimetoxi-3-metil-antraquinona (APO 3)	<i>Chamaecrista greggi</i>	Casca da raiz	-	BARBA et al,1994
1-Hidroxi-4,6,7,8-tetrametoxi-3-metil-antraquinona (APO 4)	<i>Chamaecrista greggi</i>	Casca da raiz	-	BARBA et al,1994
1,6-Di-hidroxi-4,7,8-trimetoxi-3-metil-antraquinona (APO 5)	<i>Chamaecrista greggi</i>	Casca da raiz	-	BARBA et al,1994
1,4,6-Tri-hidroxi-7,8-dimetoxi-3-metil-antraquinona (APO6)	<i>Chamaecrista greggi</i>	Casca da raiz	-	BARBA et al,1994
1,7-Di-hidroxi-4,6,8-trimetoxi-3-metil-antraquinona (APO 7)	<i>Chamaecrista greggi</i>	Casca da raiz	-	BARBA et al,1994

1-Hidroxi-4,6-dimetoxi-7,8-metilenodioxi-3-metilantraquinona (APO 8)	<i>Chamaecrista greggi</i>	Casca da raiz	-	BARBA et al,1994
1-Hidroxi-3-hidroximetileno-4,6,7,8-tetrametoxiantraquinona (APO 9)	<i>Chamaecrista greggi</i>	Casca da raiz	-	BARBA et al,1994
1,7-Di-hidroxi-3-hidroximetileno-4,6,8-trimetoxiantraquinona (APO 10)	<i>Chamaecrista greggi</i>	Casca da raiz	-	BARBA et al,1994
1,6-Di-hidroxi-3-hidroximetileno-4,7,8-trimetoxiantraquinona (APO 11)	<i>Chamaecrista greggi</i>	Casca da raiz	-	BARBA et al,1994
8-Hidroxi-1,4,6,7-tetrametoxi-3-metilantraquinona (APO 12)	<i>C. greggi</i>	Raiz	-	GONZÁLEZ, 1992
4,6,8-Tri-hidroxi-1,7-dimetoxi-3-metilantraquinona (APO 13)	<i>C. greggi</i>	Raiz	-	GONZÁLEZ, 1992
7,8-Di-hidroxi-1,4,6-trimetoxi-3-metilantraquinona (APO 14)	<i>C. greggi</i>	Raiz	-	GONZÁLEZ, 1992
4-Hidroxi-1,6-dimetoxi-7,8-metilenodioxi-3-metilantraquinona (APO 15)	<i>C. greggi</i>	Raiz	-	GONZÁLEZ, 1992
2-Hidroxi-1,6,7,8-tetrametoxi-3-metilantraquinona (APO 16)	<i>S. tora</i> , <i>S. obtusifolia</i>	sementes	Antiviral	CHOI et al,1996; GUO et al, 1998
3-Carboxi-1,4,8-tri-hidroxi-6,7-dimetoxi-2-metilantraquinona (APO 17)	<i>S. fistula</i>	-	Antioxidante	BAHORUN et al,2005
3-β-D-Glicopiranosil-1-hidroxi-6,7,8-trimetoxi-2-metilantraquinona (APO 18)	<i>S. grandis</i>	Semente	-	SIDDIQUI et al,1993
2-β-D-Glicopiranosil-1,4,8-tri-hidroxi-6-metoxi-2-metilantraquinona (APO 19)	<i>S. grandis</i>	Semente	-	SIDDIQUI et al,1993
2,8-Di-hidroxi-1,6,7-trimetoxi-3-metilantraquinona (obtusina)	<i>S. tora</i> <i>S. obtusifolia</i>	semente	Antiviral, Antimicrobiana	CHOI et al,1996;

(APO 20)				KOYAMA, et al 2008; TAKIDO et al, 1960; TAKIDO e KITANAKA, 1986
2,6,8-Tri-hidroxi-1,7-dimetoxi-3-metilantraquinona (aurantio-obtusin) (APO 21)	<i>S. obtusifolia</i> , <i>S. tora</i>	semente	Antimicrobiana	YANG et al,2012;TAKIDO et al, 1960; TAKIDO e KITANAKA, 1986; CHOI et al,1996
1,2-Di-hidroxi-6,7,8-trimetoxi-3-metilantraquinona (1-desmetilcrisoobtusina)(APO 22)	<i>S. tora</i>	-	-	SHABANA et al, 2000
1-Hidroxi-3,6,7,8-tetrametoxi-2-metilantraquinona (APO 23)	<i>C. javanica</i>	Casca do caule	-	SANGHI et al,1999
3-[O- α -Ramnopiranosil-(1 \rightarrow 6)O- β -D-galactopiranosil]-1-hidroxi-6,7,8-trimetoxi-2-metilantraquinona (APO 24)	<i>C. occidentalis</i>	Folhas	-	CHAUHAN et al,2001
2- β -D-Glicopiranosil—6,8-dihidroxi-1,7-dimetoxi-3-metilantraquinona (APO 25)	<i>S. tora</i>	-	-	SHABANA et al, 2001
1-[O- α -Ramnopiranosil-(1 \rightarrow 6)O- β -D-galactopiranosil]-1-hidroxi-3,6,7,8-tetrametoxi-2-metilantraquinona (APO26)	<i>S. tora</i>	-	-	SHABANA et al, 2000
1-[2-O- β -D-mannopiranosil - β -D-alopiranosil]- 3,6,7,8-tetrametoxi-2-metilantraquinona (APO27)	<i>C. javanica</i>	Casca do caule	-	SANGHI et al,1999
1,7,8-Tri-hidroxi-2,3-dimetoxiantraquinona (APO28)	<i>S. obtusifolia</i>	Semente	Antiviral Bactericida	GUO et al, 1998
1-Hidroxi-2-isopropil-3,6,7,8-tetrametoxiantraquinona (APO29)	<i>S. angustifolia</i>	Semente	-	GUPTA et al, 1998
3- β -Galactopiranosil-1,7,8-trihidroxi-4-metoxi-2-metilantraquinona (APO30)	<i>S. grandis</i>	Vagem	-	VERMA et al,1996
2- β -Glicopiranosil-1-hidroxi—6,7,8-trimetoxi-3-metilantraquinona	<i>S. siamea</i>	-	-	ABDALLAH et al,1994

(APO31)				
1,4-Di-hidroxi-6,7,8-trimetoxi-2-metilantraquinona (APO32)	<i>S. grandis</i>	Vagem	-	VERMA e SINHA,1994
1,3,5,8-Tetra-hidroxi-6-metoxi-2-metilantraquinona (APO33)	<i>C. javanica</i>	Casca do caule	-	SING, 1988
1,3,5,8-Tetrahidroxi-7-metoxi-2-metilantraquinona (APO34)	<i>C. javanica</i>	Casca do caule	-	SING, 1988
1,2,5,6-Tetrahidroxi-7,8-dimetoxi-3-metilantraquinona (APO35)	<i>C. sophera</i>	Cerne	-	MALHOTRA e MISRA, 1982
1,2,7-Tri-hidroxi-6,8-dimetoxi-3-metilantraquinona (APO36)	<i>C. sophera</i>	Cerne	-	MALHOTRA e MISRA, 1982
1,8-Di-hidroxi-3,5,7-trimetoxi-2-metilantraquinona (APO37)	<i>C. reginera</i>	Raiz	-	TIWARI e SINGH,1980
4,8-Di-hidroxi-1,6,7-trimetoxi-3-metilantraquinona (APO38)	<i>Chamaecrista greggi</i>	Casca da raiz	-	BARBA et al,1994
1,4,6,7,8-Pentametoxi-3-metilantraquinona (APO39)	<i>Chamaecrista greggi</i>	Casca da raiz	-	BARBA et al,1994
1,3,7-Tri-hidroxi-2,8-dimetoxi-6-metil-antraquinona (APO40)	<i>S. tora</i>	-	Inibidor da angiotensina	HYUN et al,2009
2,6- Di-hidroxi-1,7,8-trimetoxi-3-metil-antraquinona (APO41)	<i>C. seeds</i>	-	-	XIE et al,2007
1,2- Di-hidroxi-6,7,8-trimetoxi-3-metilantraquinona (APO42)	<i>C. seeds</i>	-	-	XIE et al,2007
1,2,6-Tri-hidroxi-7,8-dimetoxi-3-metilantraquinona (APO43)	<i>C. seeds</i>	-	-	XIE et al,2007
1,2,6,8-Tetraidroxi-7-metoxi-3-metil-antraquinona (APO44)	<i>C. seeds</i>	-	-	XIE et al,2007
2-[β -D-glicopiranosil]- 1,6,7,8-tetra-metoxi 3-metilantraquinona (APO45)	<i>S. obtusifolia</i>	semente	-	ZHANG et al,2012; YANG et al,2012
1,2,5,8-Tetra-hidroxi-6-metoxi-3-metilantraquinona (AHO1)	<i>S. grandis</i>	sementes	-	VERMA et al,1997
2-[β -D-glicopiranosil]- 1,4-dihidroxi-5,6,7-trimetoxi 3-metilantraquinona (AHO2)	<i>S. grandis</i>	Vagem	-	VERMA e SINHA,1994
1,2,4,8-Tetra-hidroxi-5,6-dimetoxi-3-metilantraquinona (AHO3)	<i>S. grandis</i>	Vagem	-	VERMA e SINHA,1994

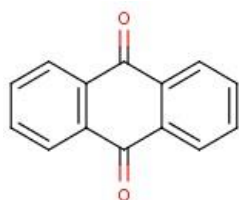
1,3,5,8-Tetra-hidroxi-6,7-dimetoxi-2-metilantraquinona (AHO4)	<i>S. grandis</i>	Vagem	-	VERMA e SINHA,1994
1,2,4-Tri-hidroxi-5,6,7-trimetoxi-3-metilantraquinona (AHO5)	<i>S. grandis</i>	Vagem	-	VERMA e SINHA,1994
1,2,4,7-Tetra-hidroxi-5,8-dimetoxi-3-metilantraquinona (AHO6)	<i>C. javanica</i>	Casca do caule	-	SINHA e VERMA,1994
1,5,8-Tri-hidroxi-6,7-dimetoxi-2-metil-3-O- α -L-ramnosilantraquinona (AHO7)	<i>C. reginera</i>	Raiz	-	TIWARI e SINGH,1979
1,1',8,8'-Tetra-hidroxi-3,3'-dimetil-2,2'-biantraquinona (C.min C) (BAT1)	<i>S. siamea</i>	Casca da raiz	Antiviral, Antitumoral	KOYAMA et al,2001; KOYAMA et al,2008
1,1',8,8'-Tetra-hidroxi-3,3'-dimetil-4,4'-biantraquinona (BAT2)	<i>C. occidentalis</i>	flores	-	TIWARI e SINGH, 1977
Crisofanol-10,10'-biantrona (BAT3)	<i>S. reticulata</i>	lenho	-	SANTOS,2007
Ácido 1',1,8',8'-Tetrahidroxi-10,10'-biantraquinona-3',3'-dicarboxílico (sennidina A) (BAT4)	<i>S. fistula</i>	vagem	-	MODI e KHORANA, 1952
Ácido 1',1,8',8'-Tetrahidroxi-10,10'-biantraquinona-3,6'-dicarboxílico (sennidina B) (BAT5)	<i>S. fistula</i> <i>S. acutifolia</i>	vagem	-	MODI e KHORANA, 1952; NAZIF et al,2000
Ácido 1,1'- β -D-glicopiranosil-3,8' di-hidroxi-6,3'-carboxil-10,10'-biantraquinona (senosídeo B) (BAT6)	<i>S. alata</i> , <i>S. fistula</i>	Raiz	Antiúlceras, Antifúngica	PUTALUN et al,2006; PAGUIGAN et al,2014
Ácido 1,1'- β -D-glicopiranosil-8,8' di-hidroxi-6,6'-carboxil-10,10'-biantraquinona (senosídeo A) (BAT7)	<i>S. alata</i> , <i>S. fistula</i>	Raiz	Antiúlceras, Antifúngica	PUTALUN et al,2006; PAGUIGAN et al,2014
3,3'-Di-carbinol-1,1',8,8'-tetra-hidroxi-2,2'-biantraquinona (BAT8)	<i>S. tora</i> , <i>C. occidentalis</i>	Semente	-	ETONIHU et al,2008
Martianina (10,10'-crisofanol-10-oxi-10,10'-bi-glucosídeo) (BAT9)	<i>S. martiana</i>	Talo	Citotóxica, Antioxidante	MACEDO,2009.
1,1',8,8'-tetrahidroxi-3,3'-bis(hidroximetil)-2,2'-biantraquinona (BAT10)	<i>S. tora</i>	Sementes	-	ETONIHU et al,2008
Torosanina-9,10-quinona (BAT11)	<i>S. multiglandulosa</i>	Folhas	-	ABEGAZ et al., 1994

1,1',6,8,8'-Penta-hidroxi-3,3'-dimetil-2,2'-biantraquinona(C.min A) (BAP1)	<i>S. siamea</i>	Casca da Raiz	Antiviral	KOYAMA et al,2001; KOYAMA et al,2008
7'-Cloro-1,1',6',8,8'-penta-hidroxi-3,3'-dimetil-2,2'-biantraquinona (BAP2)	<i>S. siamea</i>	Casca da Raiz	Antiviral, Antitumoral	KOYAMA et al,2001; KOYAMA et al,2008
1,1',6,8,8'-Penta-hidroxi-3,3'-dimetil-2',7'-biantraquinona (siamin A) (BAP3)	<i>S. siamea</i>	Casca da Raiz	Antiviral, Antitumoral	KOYAMA et al,2001; KOYAMA et al,2008
1,1',6,8,8'-Penta-hidroxi-3,3'-dimetil-4,4'-biantraquinona (BAP4)	<i>S. siamea</i>	Casca da Raiz	Antiviral, Antitumoral	KOYAMA et al,2001; KOYAMA et al,2008
3'-Carbinol-1,1',3,8,8'-penta-hidroxi-6-metil-2,2'-biantraquinona (BAP5)	<i>S. tora, C. occidentalis</i>	Semente	-	ETONIHU et al,2008
10-(Crisofanol-7-il)-10-hidroxicrisofanol-9-antrona (BAP 6)	<i>S. longiracemosa</i>	Folhas	-	ALEMAYEH U et al,1993
5,10-Diidroxi-2-metil-9-(fisciona-7'-il)-1,4-antraquinona (BAP7)	<i>S. didymobotrya</i>	vagem	-	ALEMAYEH U et al,1996
1,1',6,6',8,8'-Hexa-hidroxi-3,3'-dimetil-2,6'-biantraquinona(madagascarin) (BAH1)	<i>S. siamea</i>	Casca da Raiz	Antiviral, Antitumoral	KOYAMA et al,2001, KOYAMA et al,2008
1,1',6,6',8,8'-Hexa-hidroxi-3,3'-dimetil-2,2'-biantraquinona (C.min B) (BAH2)	<i>S. siamea</i>	Casca da Raiz	Antiviral, Antitumoral	KOYAMA et al,2001; KOYAMA et al,2008
8-β-D-glicopiranosil-1,1',8'-tri-hidroxi-6,6'-dimetoxi-3,3'-dimetil-5,7'-biantraquinona (toroside A) (BAH3)	<i>C. torosa</i>	folhas	-	KITANAKA e TAKIDO, 1995
1,1',8,8'-Tetra-hidroxi-6,6'-dimetoxi-3,3',7,7'-tetrametil-5,5'-biantraquinona (BAH4)	<i>C. didymobotrya</i>	Folhas	-	DELLE et al,1991
1,1',8,8'-Tetra-hidroxi-6,6'-dimetoxi-3,3' -dimetil-5,7'-biantraquinona (BAH5)	<i>S. sophera</i>	Sementes	-	ALEMAYEH U et al, 1998
Floribundona 1 (BAH6)	<i>C. floribunda, C. torosa</i>	Folhas, Flores	-	ALEMAYEH U et al,1988; KITANAKA e

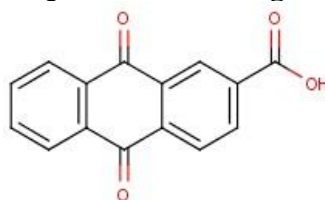
				TAKIDO,1994
Floribundona 2 (BAH7)	<i>C. floribunda</i> , <i>C. torosa</i>	Folhas, Flores	-	ALEMAYEH U et al,1988;KITANAKA e TAKIDO,1994
9-(Fisciona-7'-il)-5,10-diidroxí-2-metoxi-7-metil-1,4-antraquinona(Sengulona) (BAH8)	<i>S. sophora</i>	Semente	-	ALEMAYEH U et al,1998
9-(Fisciona-7'-il)-5,10-diidroxí-7-metoxi-2-metil-1,4-antraquinona(Isosengulona) (BAH9)	<i>S. sophora</i>	Semente	-	ALEMAYEH U et al,1998
10-(Fisciona-7-il)-10-hidroxícrisofanol-9-antrona (BAH10)	<i>S. didymobotrya</i>	vagem	-	ALEMAYEH U et al,1996
4,4',5,5'-Tetrahidroxí-2,2'-metoxi-9,9'-Biantraquinona (BAH11)	<i>S. occidentalis</i>	Semente		SASTRY et al,2011
1,1',3,3'-Tetra-hidroxí-6,6',8,8'-tetrametoxi-2,2'-dimetil-4,4'-biantraquinona (BAO1)	<i>S. siamea</i>	Cerne	-	SINGH et al,1992
1,1',3,3',8,8'-Hexa-hidroxí-6,6'-dimetoxi-2,2'-dimetil-4,4'-biantraquinona (BAO2)	<i>C. hirsuta</i>	Semente	-	SINGH e SINGH,1986

Representação Estrutural das antraquinonas isoladas de espécies de *Senna* e *Cassia*

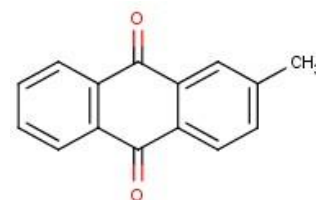
Antraquinonas não oxigenadas



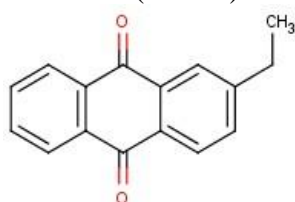
(ANO1)



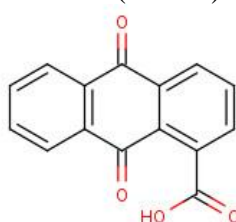
(ANO2)



(ANO3)

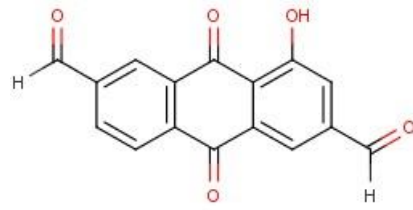


(ANO4)

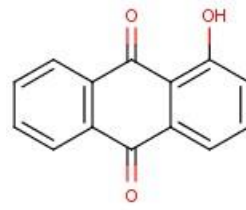


(ANO5)

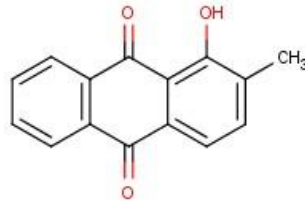
Antraquinonas monooxigenadas



(AMO1)

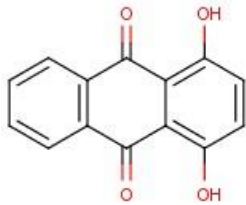


(AMO2)

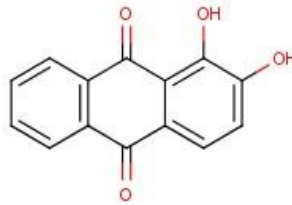


(AMO3)

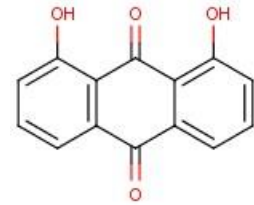
Antraquinonas dioxigenadas



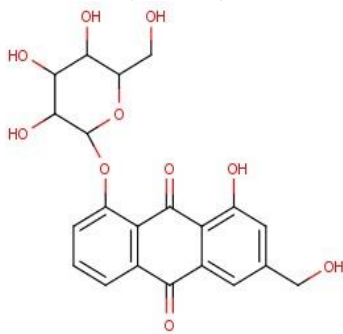
(ADO1)



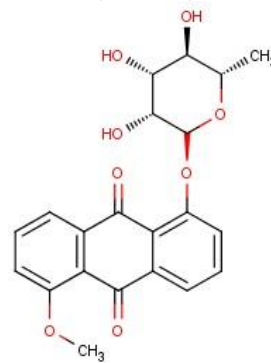
(ADO2)



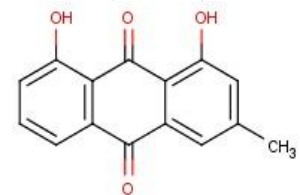
(ADO3)



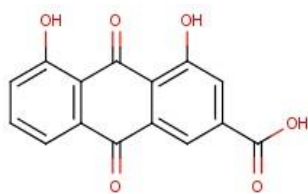
(ADO4)



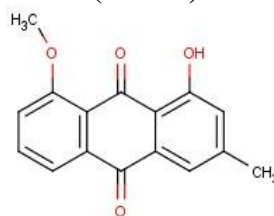
(ADO5)



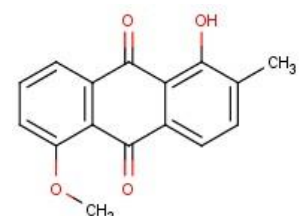
(ADO6)



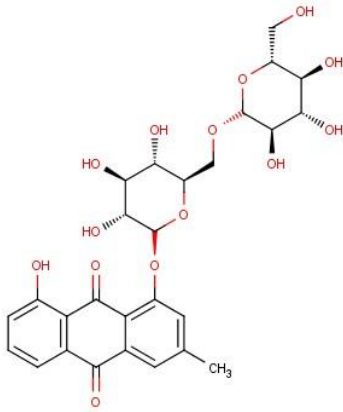
(ADO7)



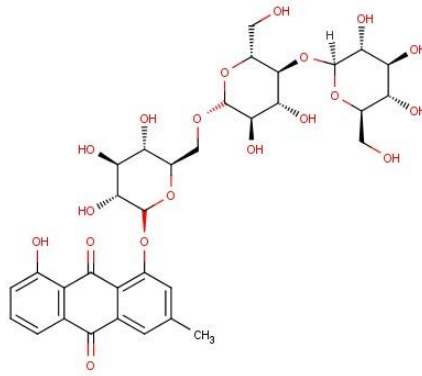
(ADO8)



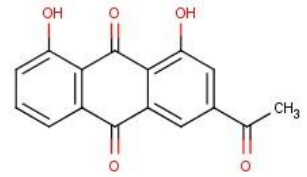
(ADO9)



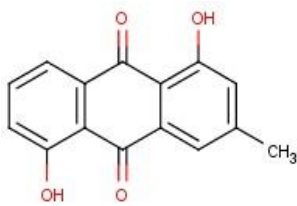
(ADO10)



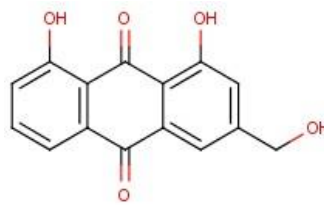
(ADO11)



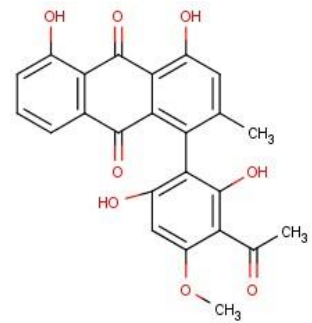
(ADO12)



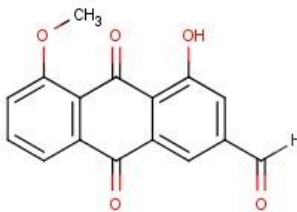
(ADO13)



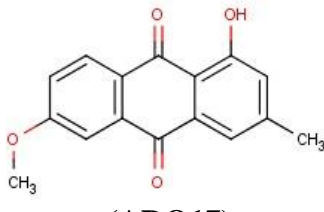
(ADO14)



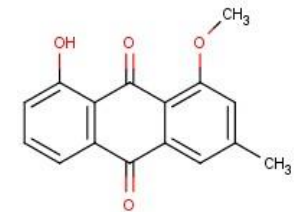
(ADO15)



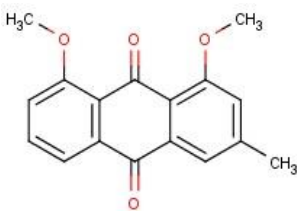
(ADO16)



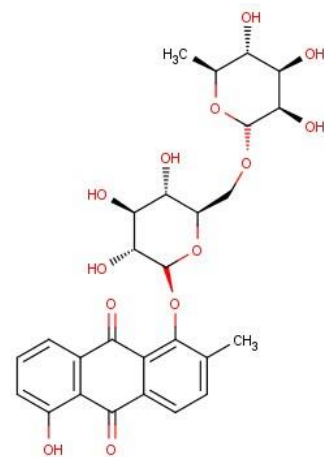
(ADO17)



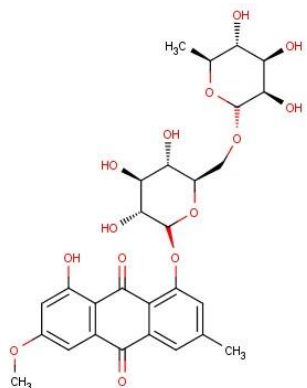
(ADO18)



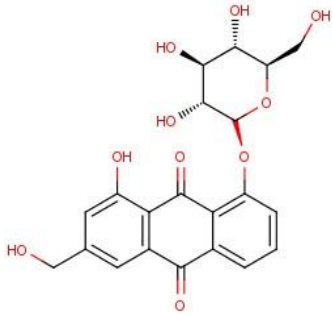
(ADO19)



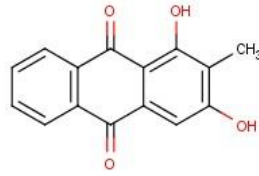
(ADO20)



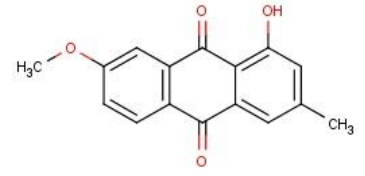
(ADO21)



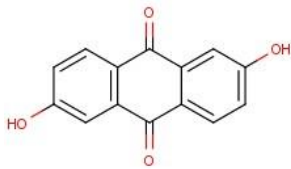
(ADO22)



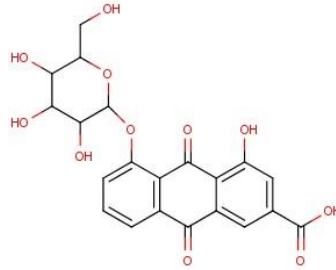
(ADO23)



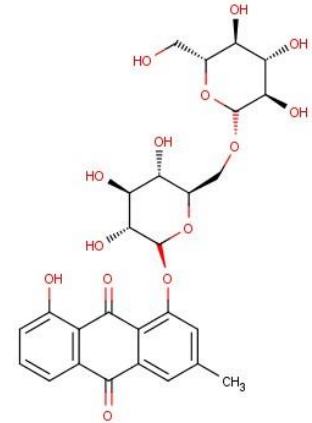
(ADO24)



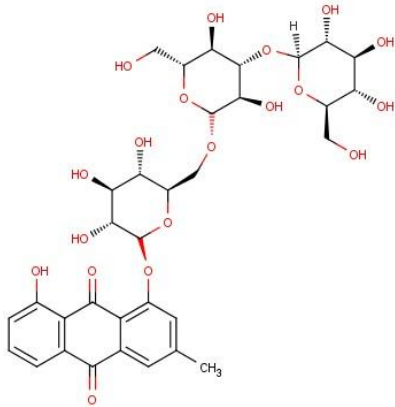
(ADO25)



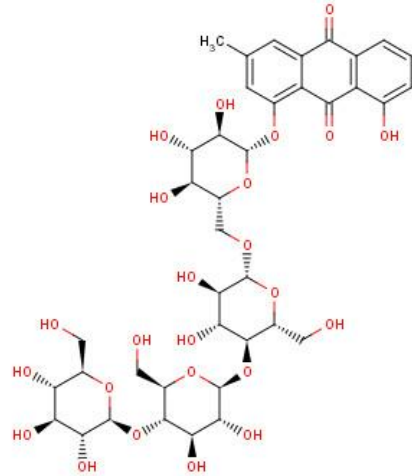
(ADO26)



(ADO27)

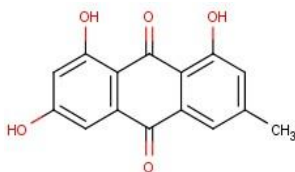


(ADO28)

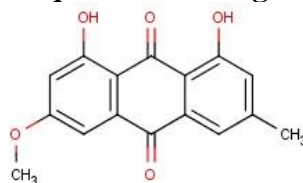


(ADO29)

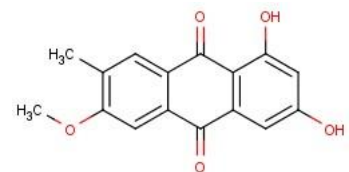
Antraquinonas trioxigenadas



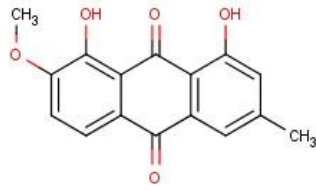
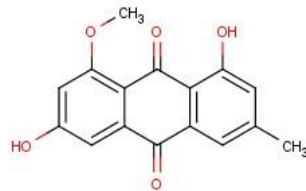
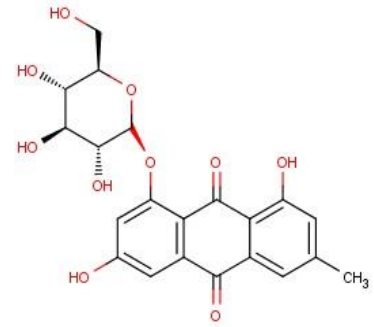
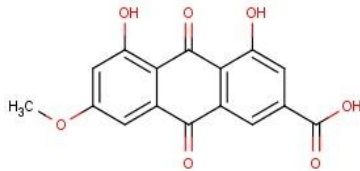
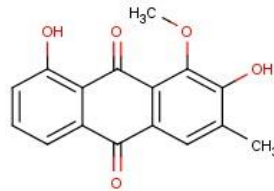
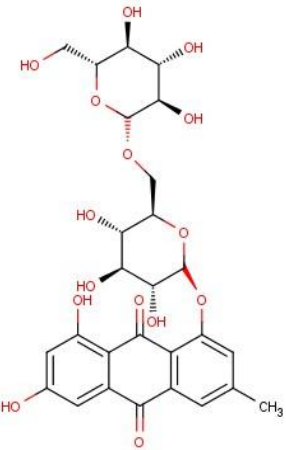
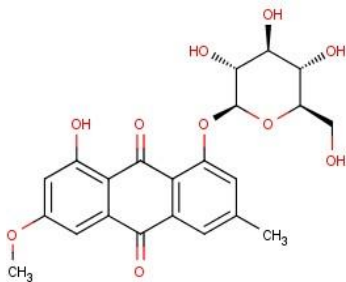
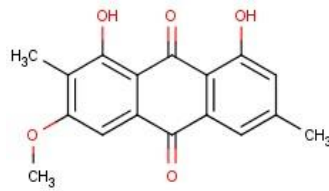
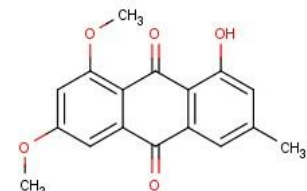
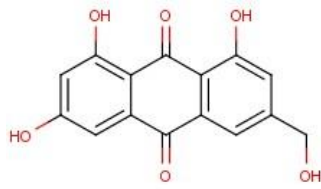
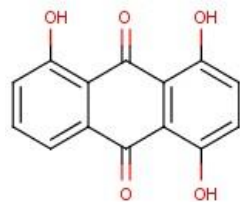
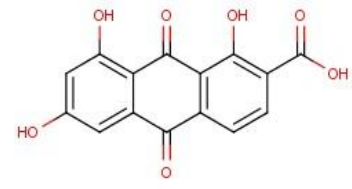
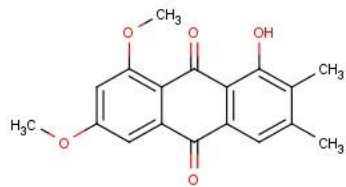
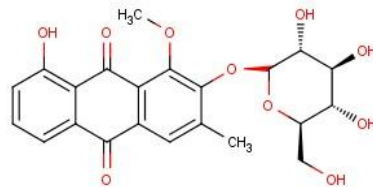
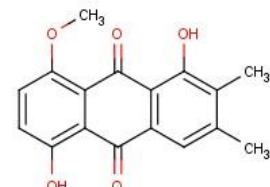
(ATO1)

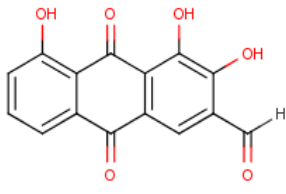
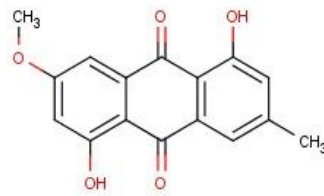
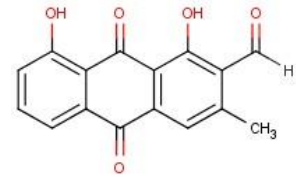
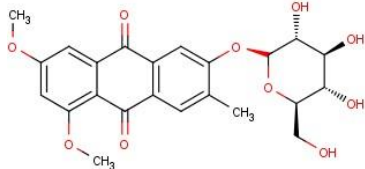
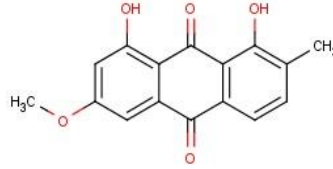
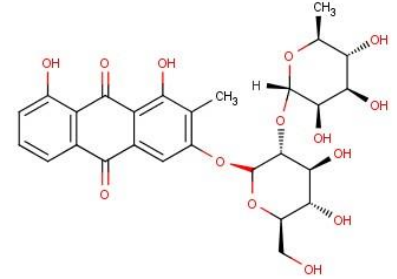
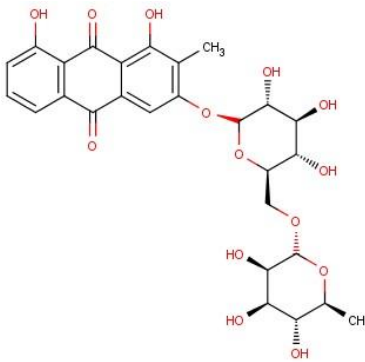
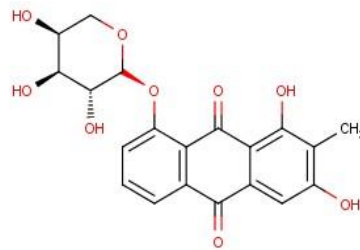
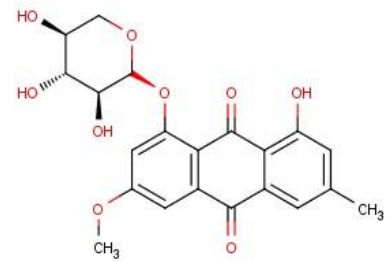
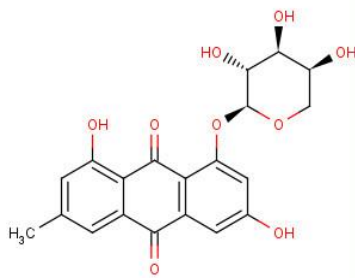
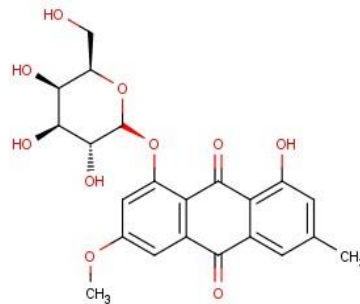
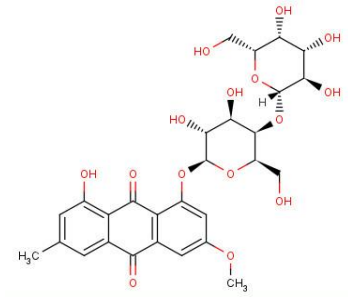
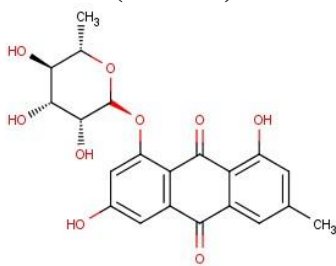
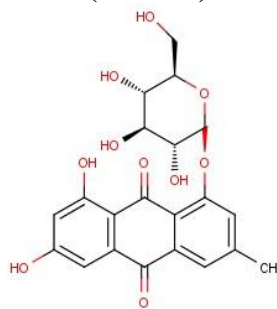
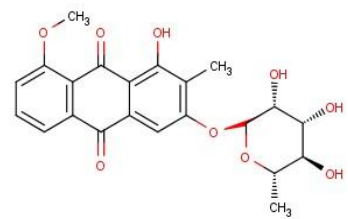


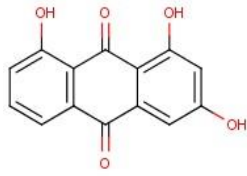
(ATO2)



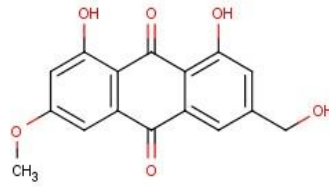
(ATO3)

**(ATO4)****(ATO5)****(ATO6)****(ATO7)****(ATO8)****(ATO9)****(ATO10)****(ATO11)****(ATO12)****(ATO13)****(ATO14)****(ATO15)****(ATO16)****(ATO17)****(ATO18)**

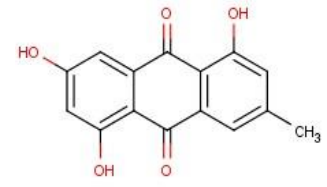
**(ATO19)****(ATO20)****(ATO21)****(ATO22)****(ATO23)****(ATO24)****(ATO25)****(ATO26)****(ATO27)****(ATO28)****(ATO29)****(ATO30)****(ATO31)****(ATO32)****(ATO33)**



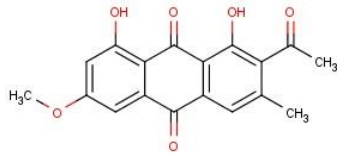
(ATO34)



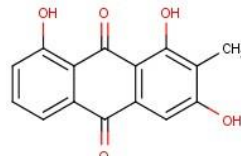
(ATO35)



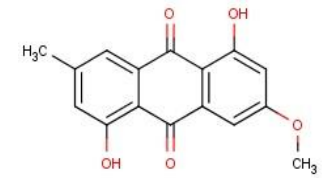
(ATO36)



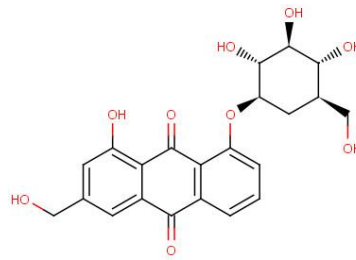
(ATO37)



(ATO38)

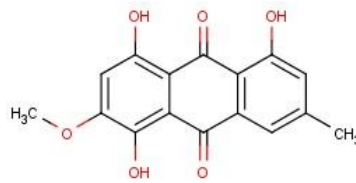


(ATO39)

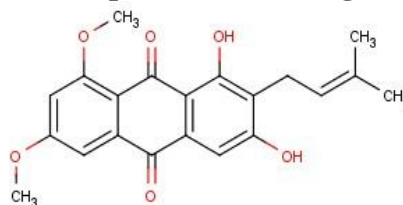


(ATO40)

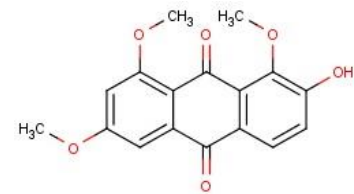
Antraquinonas tetraoxigenadas



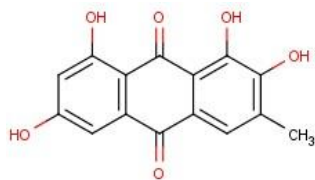
(AQ01)



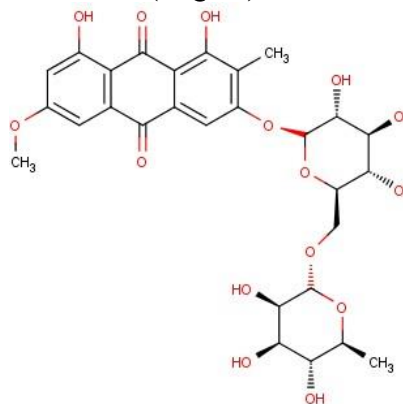
(AQ02)



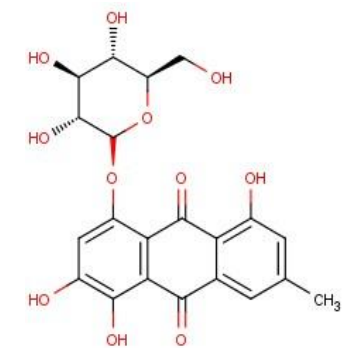
(AQ03)



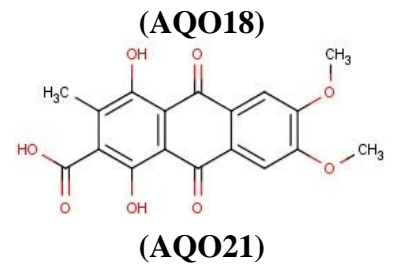
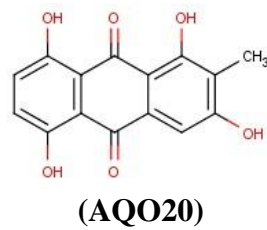
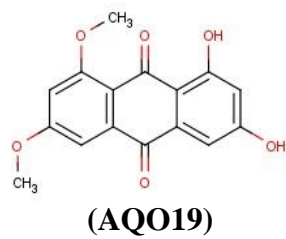
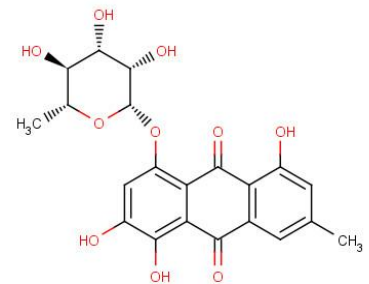
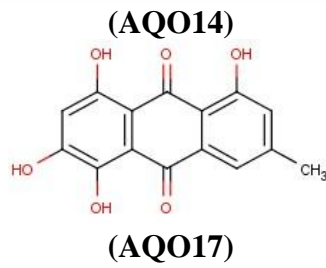
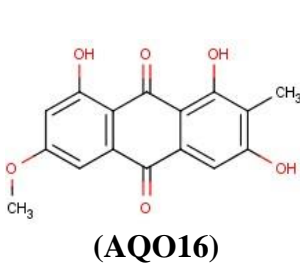
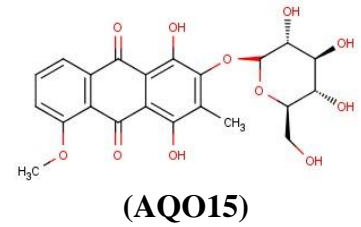
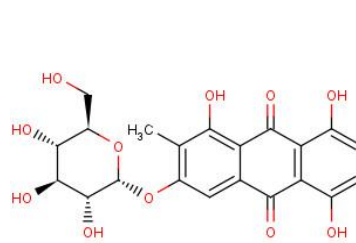
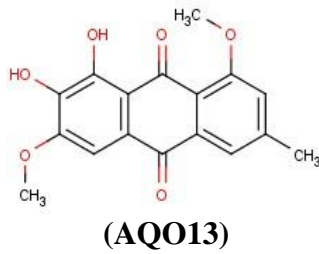
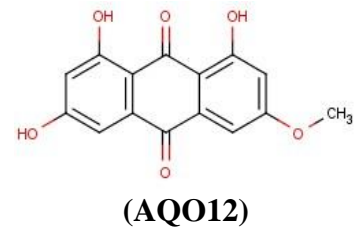
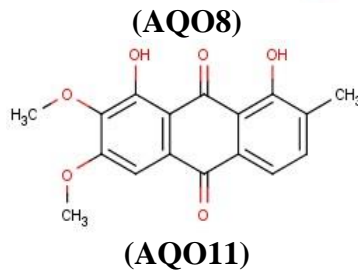
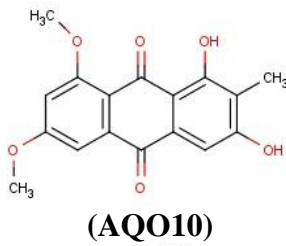
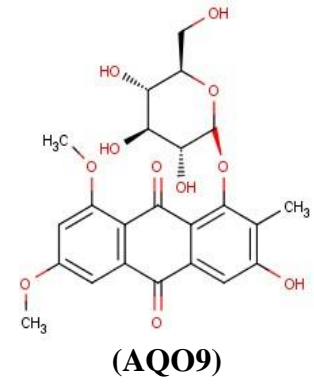
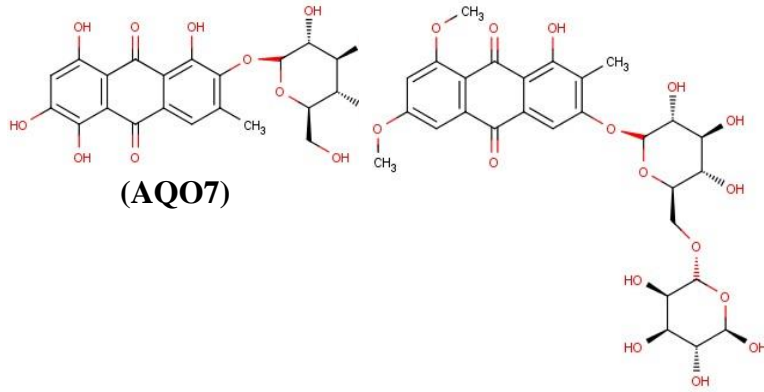
(AQ04)

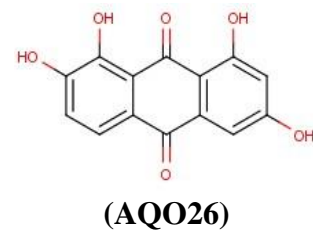
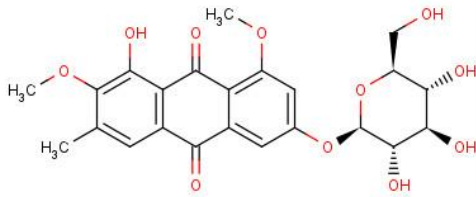
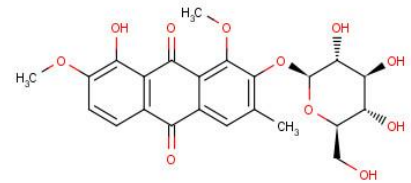
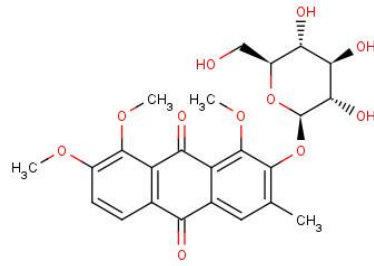
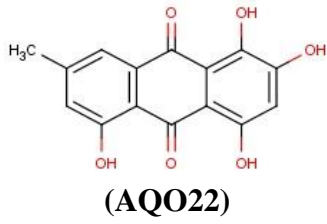


(AQ05)



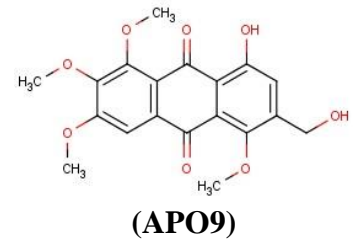
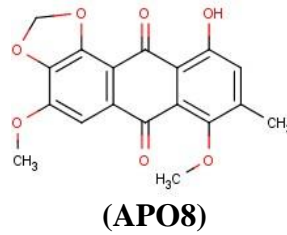
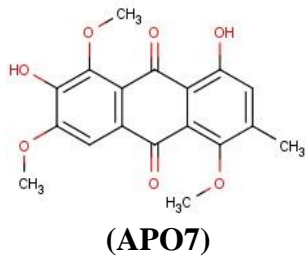
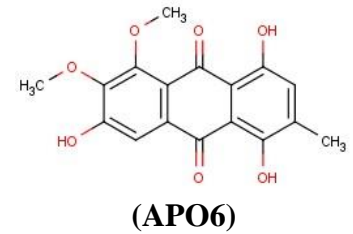
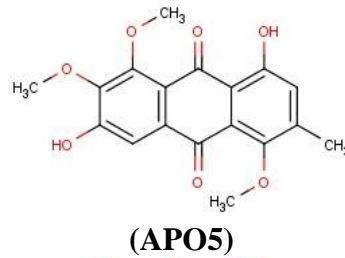
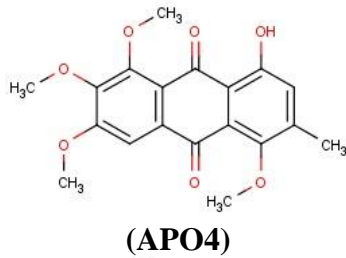
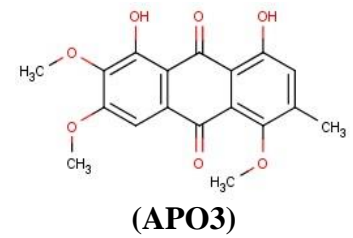
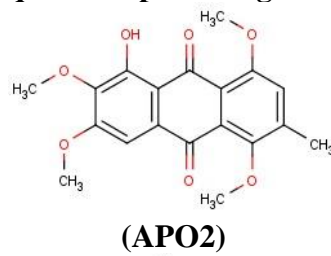
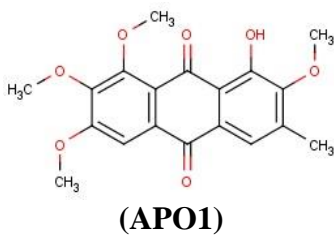
(AQ06)

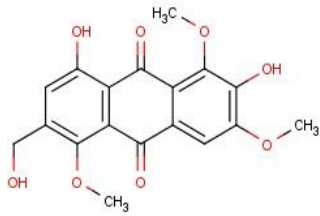
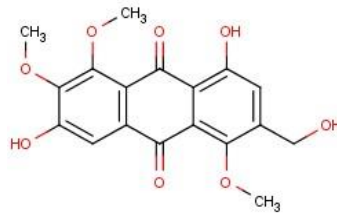
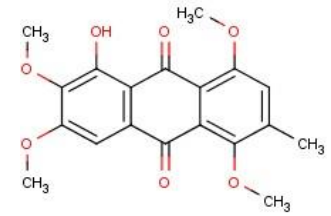
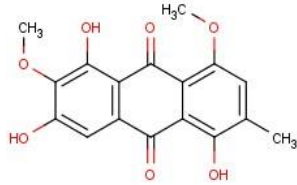
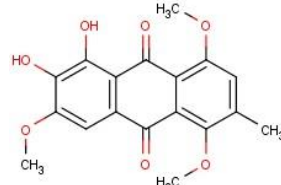
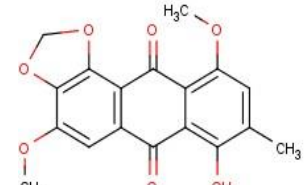
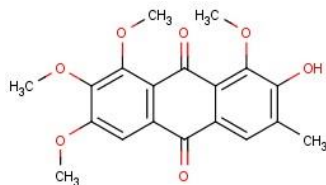
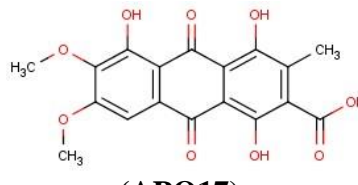
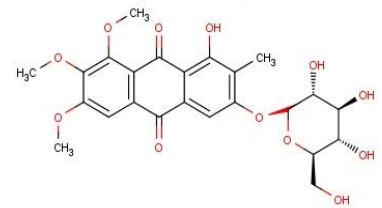
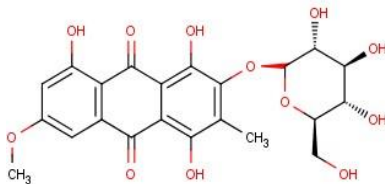
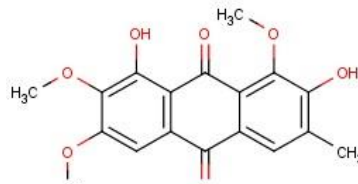
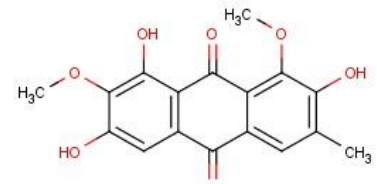
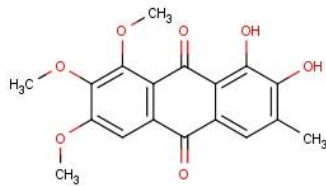
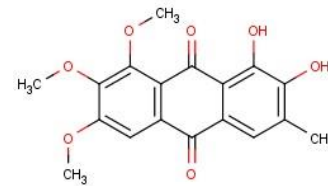
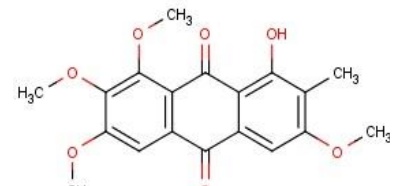
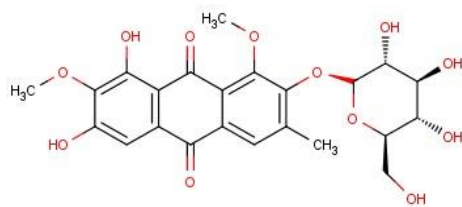
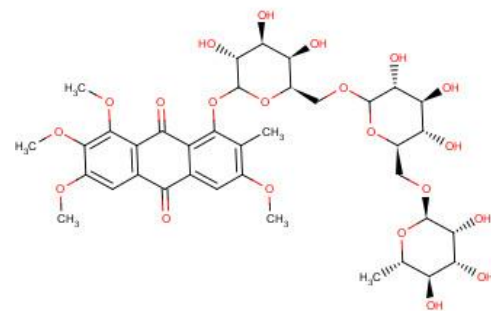


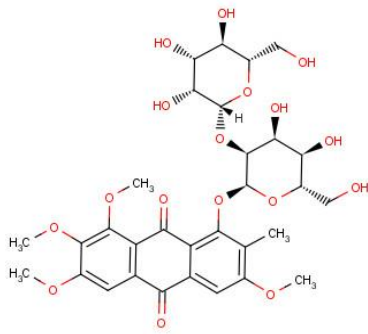


(AQO25)

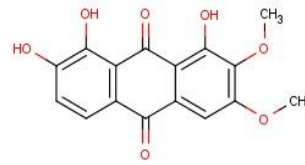
Antraquinonas pentaoxigenadas



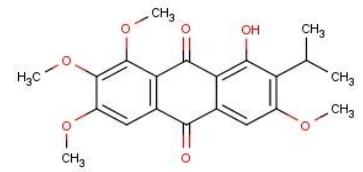
**(APO10)****(APO11)****(APO12)****(APO13)****(APO14)****(APO15)****(APO16)****(APO17)****(APO18)****(APO19)****(APO20)****(APO21)****(APO22)****(APO23)****(APO24)****(APO25)****(APO26)**



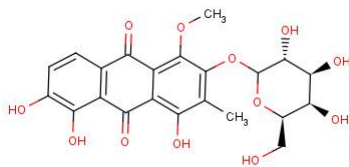
(APO27)



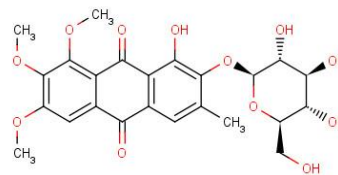
(APO28)



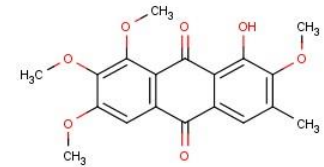
(APO29)



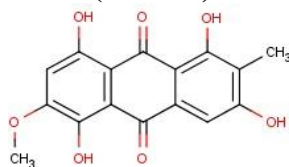
(APO30)



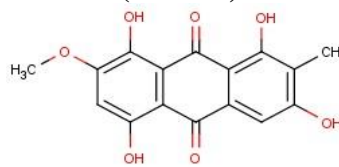
(APO31)



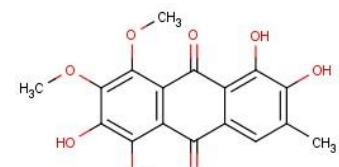
(APO32)



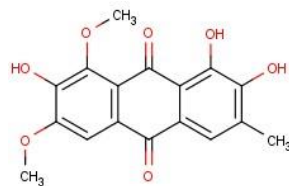
(APO33)



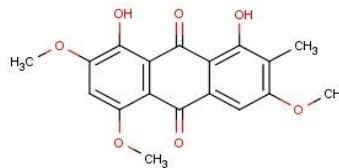
(APO34)



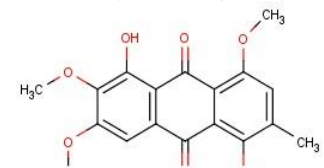
(APO35)



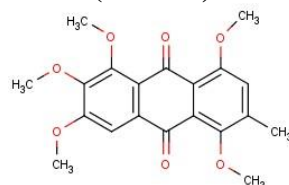
(APO36)



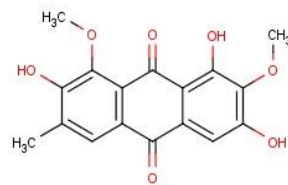
(APO37)



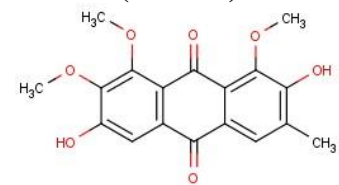
(APO38)



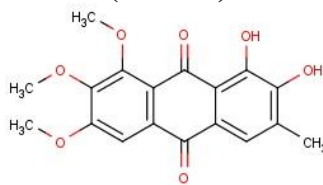
(APO39)



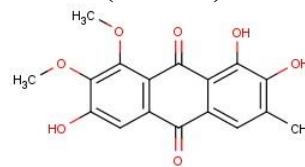
(APO40)



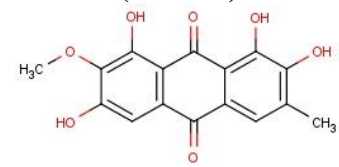
(APO41)



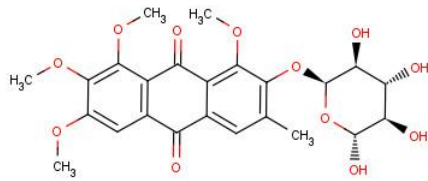
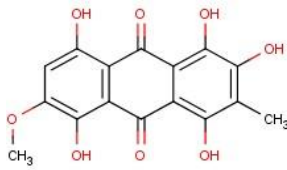
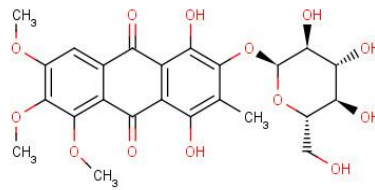
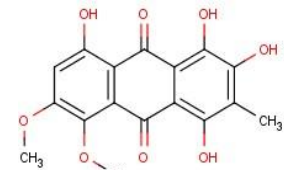
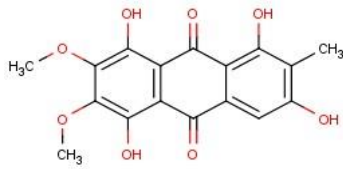
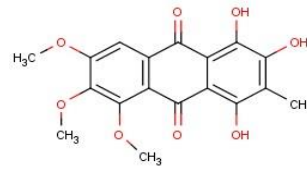
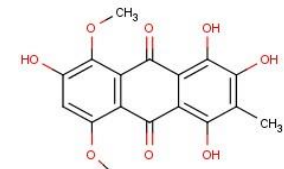
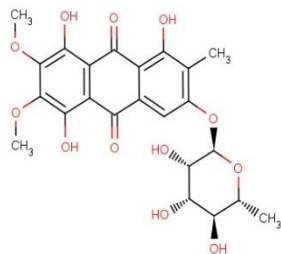
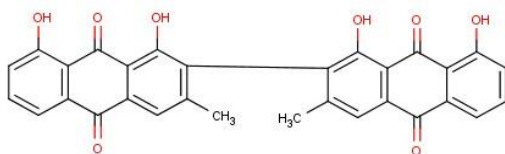
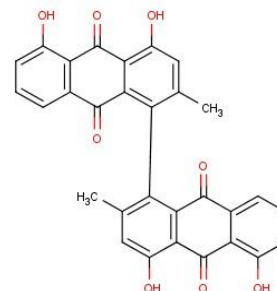
(APO42)

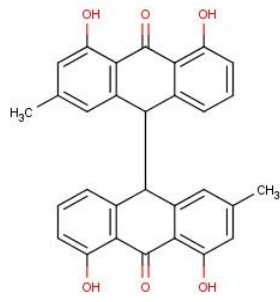
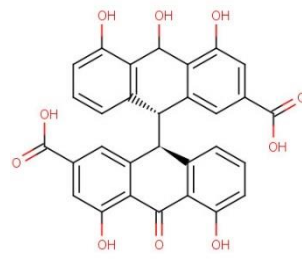
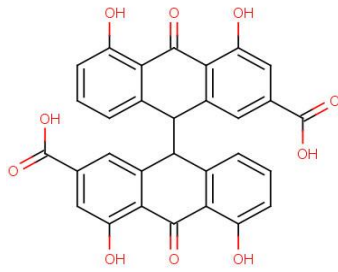
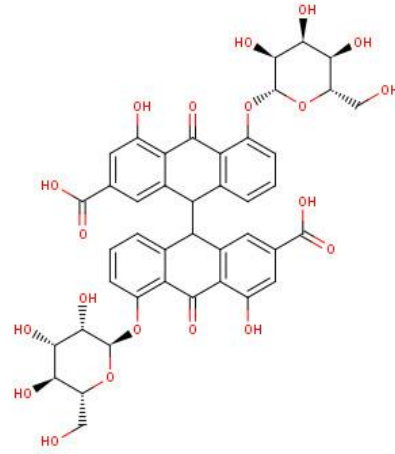
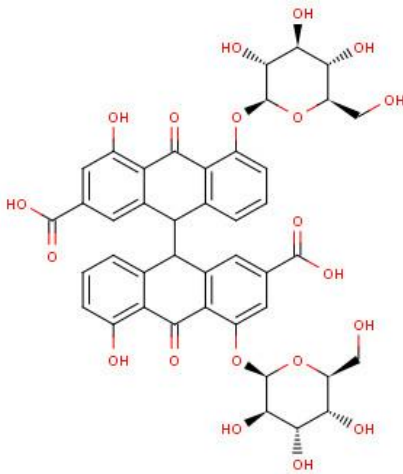
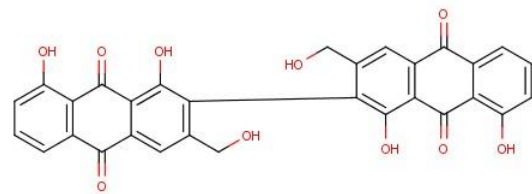
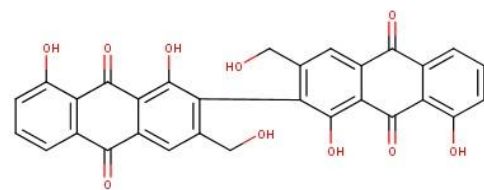
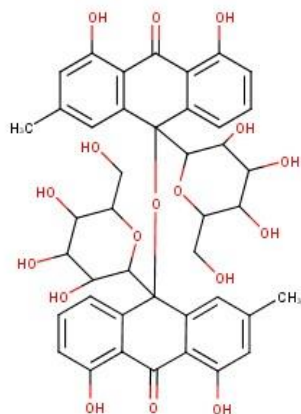


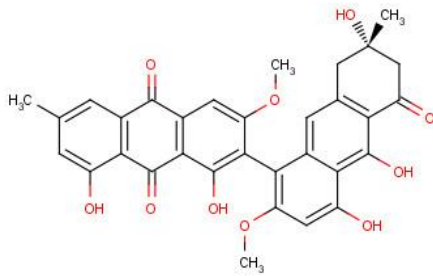
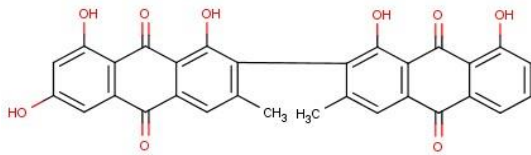
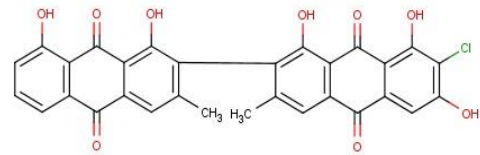
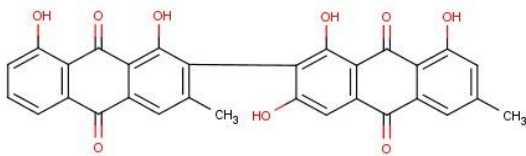
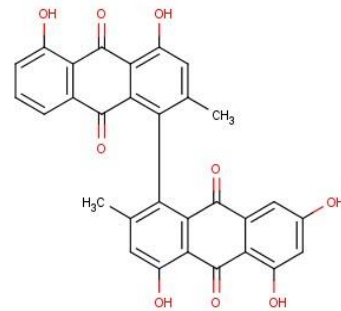
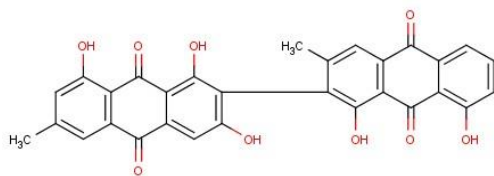
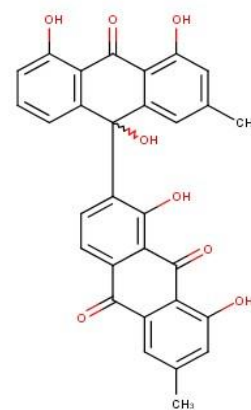
(APO43)

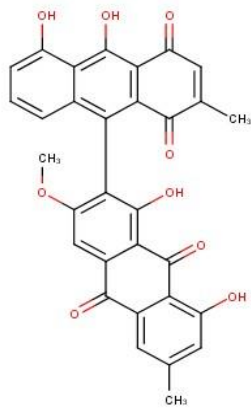
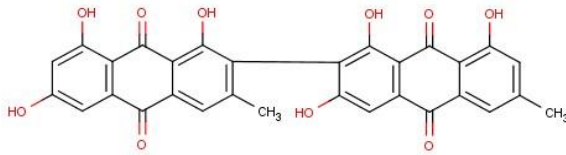
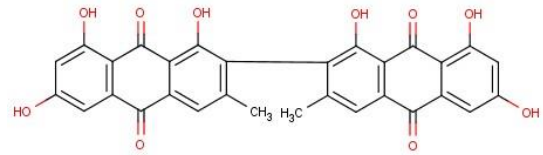
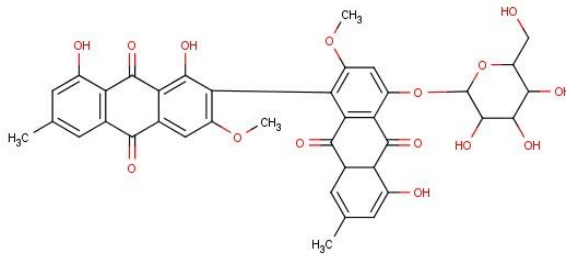
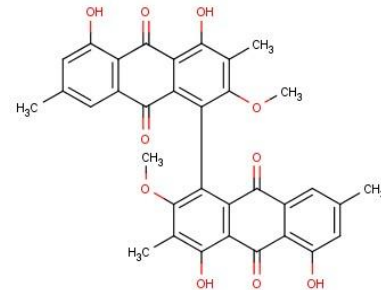
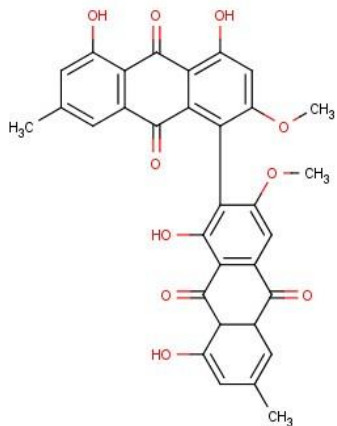
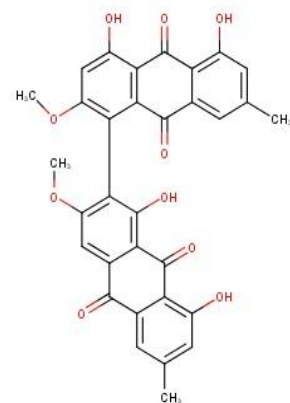


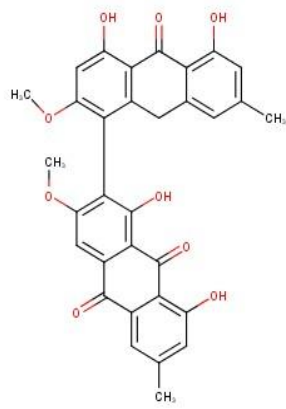
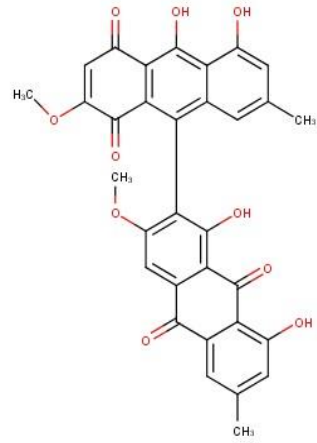
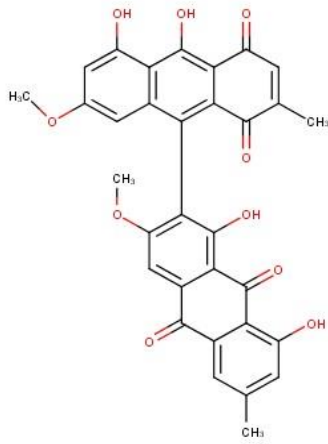
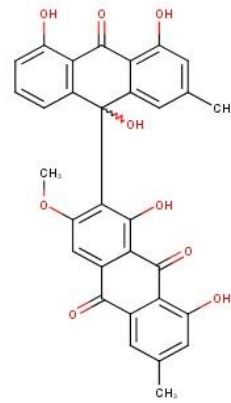
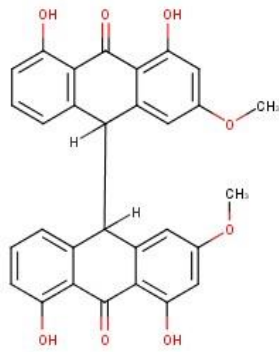
(APO44)

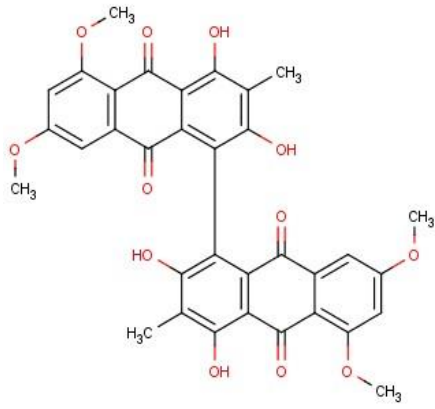
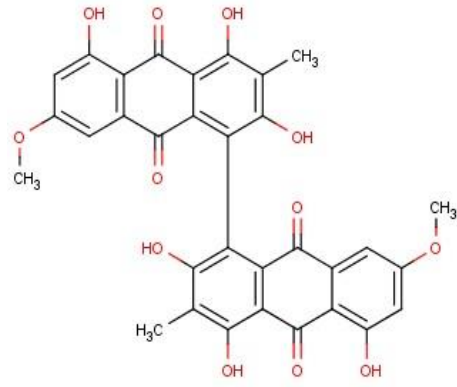
**(APO45)****Antraquinonas hexaoxygenadas****(AHO1)****(AHO2)****(AHO3)****(AHO4)****(AHO5)****(AHO6)****(AHO7)****Biantraquinonas tetraoxigenadas****(BAT1)****(BAT2)**

**(BAT3)****(BAT4)****(BAT5)****(BAT6)****(BAT7)****(BAT8)****(BAT10)**

(BAT9)**(BAT11)****Biantraquinonas pentaoxigenadas****(BAP1)****(BAP2)****(BAP3)****(BAP4)****(BAP5)****(BAP6)**

**(BAP7)****Biantraquinonas hexaoxygenadas****(BAH1)****(BAH2)****(BAH3)****(BAH4)****(BAH5)****(BAH6)**

**(BAH7)****(BAH8)****(BAH9)****(BAH10)****(BAH11)**

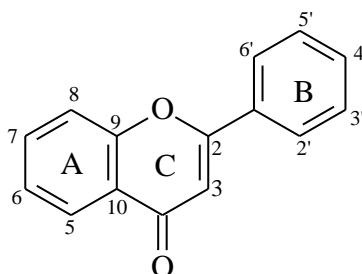
Biantraquinonas octaoxygenadas**(BAO1)****(BAO2)**

4.3 Considerações sobre flavonoides.

Os flavonoides são considerados o maior grupo de metabólitos secundários das plantas, são encontrados vastamente em frutas, folhas, chás e vinhos. São também pigmentos naturais importantes e as suas principais funções nas plantas é a proteção da radiação UV, a proteção contra microrganismos, ação antioxidante, inibição enzimática, entre outras. (LOPES et al. 2000) Devido a essa característica, são amplamente utilizados nas indústrias farmacêuticas, alimentícias, cosmética, como antioxidantes naturais.

Flavonoides é uma classe de compostos fenólicos que possuem em sua estrutura um difenil propano (C6-C3-C6), com dois anéis benzênicos (A e B), ligados a um anel pirano (C) Figura 5.

Figura 5 - Esqueleto básico dos flavonoides

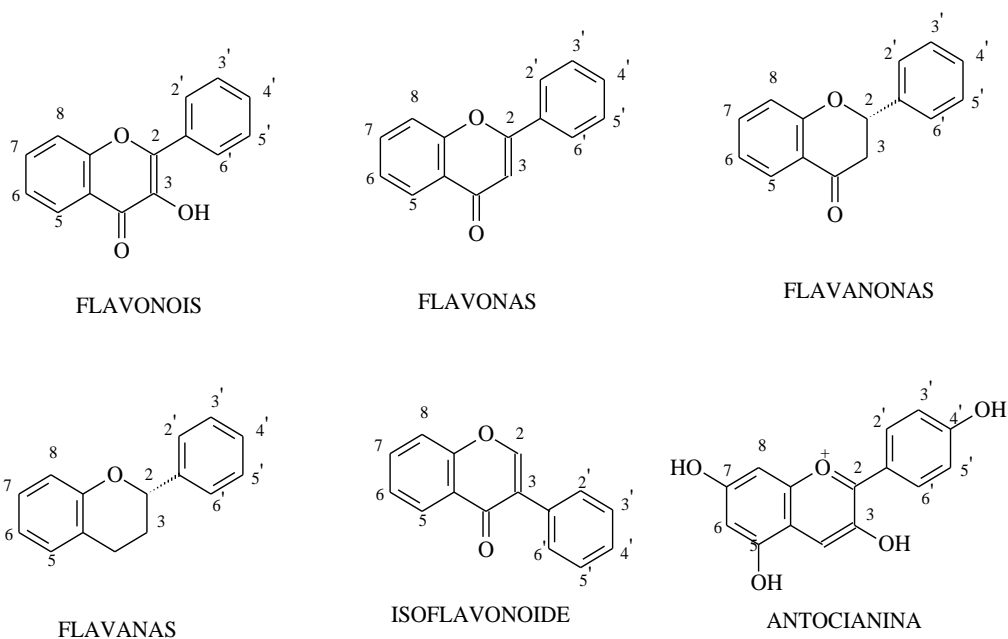


Os flavonoides podem sofrer variações químicas em seus três anéis, principalmente no anel pirano (C), ele é o responsável pela formação da maioria das diferentes classes destes compostos. Atualmente são conhecidos mais de oito mil compostos flavonoidicos, sendo as suas principais classes os flavonóis (quercetina), flavonas (luteolina), flavanonas (naringenina), flavanas (epicatequina), isoflavonoides (genisteína) e antocianinas (cianidina) (Figura 6). (PIETTA, 2000; BHAGWAT, 2011).

Os flavonoides fazem parte de uma ampla classe de substâncias químicas de origem natural, cuja síntese não ocorre em seres humanos. Entretanto, apresentam uma série de propriedades farmacológicas que lhes permite atuar em sistemas biológicos e assim favorecer a saúde humana. (PETERSON et al., 2003).

As principais fontes de flavonoides incluem frutos (uvas, cerejas, maçã, groselhas, frutas cítricas, entre outros) e hortaliças (pimenta, tomate, espinafre, cebola, brócolis, dentre outras folhosas), sendo seu consumo ideal estimado para a dieta humana, entre 1-2g por dia (HOLMMAN *et al.*, 1997). A quercetina, o mais abundante flavonóide presente na dieta humana, representa cerca de 95% do total dos flavonóides ingeridos (NIJVELDT et al., 2001).

Figura 6 - Estruturas básicas das principais classes de flavonoides



4.4 Pesquisa bibliográfica dos flavonoides isoladas e *Senna* e *Cassia* spp.

Foi realizado uma pesquisa bibliográfica de todos os flavonoides isolados de espécies de *Senna* e "*Cassia* já relatadas na literatura até o ano de 2017, utilizando como ferramentas de busca eletrônica o *Scifinder Scholar 2007*, *Web of Science*, *Science direct*, *Scopus* e *Google acadêmico*. Foram utilizadas diferentes palavras-chave, as quais encontram-se expostas na Tabela 3.

Tabela 3 - Número de registros da pesquisa bibliográfica

PALAVRAS -CHAVE	REGISTROS NA LITERATURA
<i>Senna</i>	7335
<i>Cassia</i>	9254
Flavonoide	76734
<i>Cassia</i> /flavonoide	1537
<i>Senna</i> /flavonoide	504
Flavonoide/atividade	63134
Flavonoide/antioxidante	40513
Flavonoide/larvicida	569
Flavonoide/acetilcolinesterase	1607

Foi possível identificar 38 espécies de *Senna* e *Cassia*. com relatos de identificação e isolamento de diferentes flavonoides. Ao todo foram identificados 124 flavonoides, sendo que 55% do banco de dados encontram-se na forma glicosilada e 45 % na forma livre (aglicosilada).

Na Tabela 4, encontram-se listados todos os flavonoides encontrados nas 38 espécies de *Senna* e *Cassia* e suas respectivas bioatividades comprovadas.

Foram relatadas para os flavonóides, inúmeras atividades, dentre elas, atividade antimalárica, antiviral, hepatoprotetora, antifúngica, dentre outras, sendo a atividade antioxidante a mais relatada, onde 34 dos 124 compostos apresentaram essa atividade, comprovando que os flavonoides são reconhecidos antioxidantes naturais, sendo utilizados vastamente pelas indústrias farmacêuticas e alimentícias. O perfil biofarmacológico dos flavonoides isolados de *Senna* e *Cassia* spp. está apresentado no gráfico 3 e a representação da porcentagem de flavonoides glicosilados e aglicosilados, está representado no gráfico 4.

Gráfico 3 - Perfil farmacológico dos flavonoides isolados de *Senna* e *Cassia* spp.

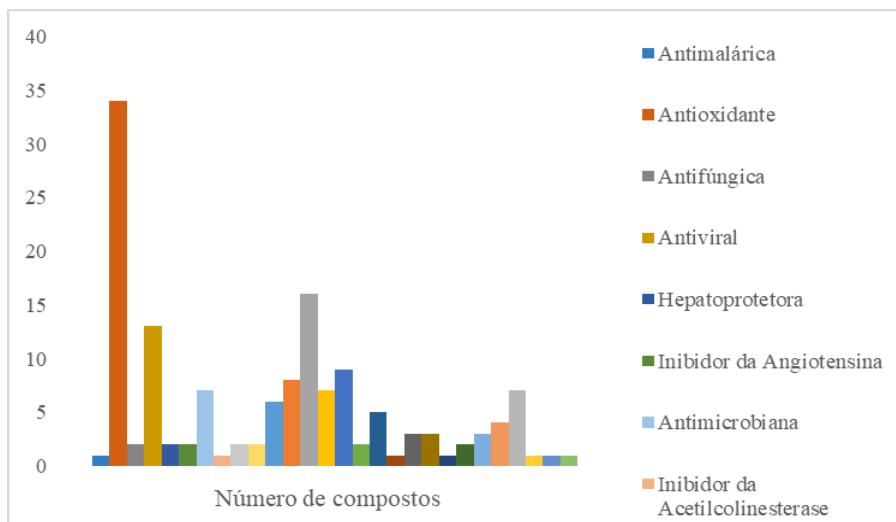


Gráfico 4 - Representação gráfica da porcentagem de flavonoides glicosilados e aglicosilados.

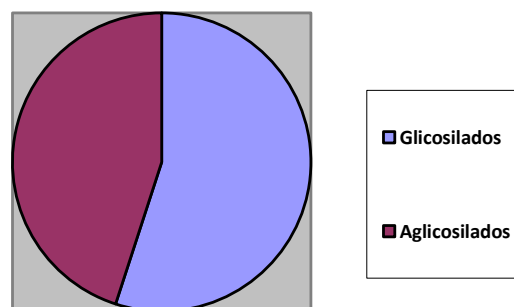


Tabela 4 - Flavonoides isolados de espécies de *Senna e Cassia* e suas respectivas atividades farmacológicas.

Flavonoide	Planta	Local	Atividade	Referência
2, 4-trans-7, 4' – diidroxí-4-metoxi flavona (FLAV1)	<i>C. abbreviata</i>	-	Antimalárica	MUTHAURA <i>et al.</i> (2007); DEHMLOW <i>et al.</i> , (1998)
Quercetina (FLAV2)	<i>C. absus</i> ; <i>S. didymobotrya</i> ; <i>C. glauca</i> ; <i>C. javanica</i> ; <i>C. laevigata</i> ; <i>C. nodosa</i> ; <i>S. occidentalis</i> ; <i>S. obtusifolia</i> ; <i>C. reginera</i> ; <i>S. siamea</i> ; <i>S. splendida</i> ; <i>S. surattensis</i> ; <i>S. skinneri</i> ; <i>S. tora</i>	Todas as partes das plantas	Antimicrobiana; Antioxidante; Antiviral; Hepatoprotetora	RAO <i>et al.</i> , 1979; MALPANI e RAJPUT 2013; DELLE MONACHE <i>et al.</i> , 1991; HATA <i>et al.</i> , 1979; RAI <i>et al.</i> , 1997; TIWARI e YADAVA, 1971; SINGH e TIWARI, 1978; DAULAT <i>et al.</i> , 2012; SINGH <i>et al.</i> , 2011; LI <i>et al.</i> , 2015; OLIVEIRA, 2015; EL-SAWI e SLEEM, 2010; BAEZ <i>et al.</i> , 1999; VATS e KAMAL, 2014
Rutina (FLAV 3)	<i>S. skinneri</i> ; <i>S. surattensis</i> ; <i>S. splendida</i> ; <i>S. multijuga</i> ; <i>S. macranthera</i> ; <i>C. itálica</i> ; <i>S. hirsuta</i> ; <i>C. glauca</i> ; <i>S. gardneri</i> ; <i>S. cana</i> ; <i>S. auriculata</i> ; <i>C. absus</i>	Todas as partes das plantas	Hepatoprotetora; Inibidor da Angiotensina; Antioxidante; Inibidor da Acetilcolinesterase; Antimicrobiana	EL-SAWI e SLEEM, 2010; OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2015; SERRANO <i>et al.</i> , 2010; GUARIZE <i>et al.</i> , 2012; OLIVEIRA, 2015; GHANADI <i>et al.</i> , 2000; EL-SAYED <i>et al.</i> , 1992; RAO <i>et al.</i> , 1999; EL-SAYED <i>et al.</i> , 2011; OLIVEIRA 2015; ZHANG <i>et al.</i> , 2015; RAO <i>et al.</i> , 1979
Apigenina (FLAV 4)	<i>C. absus</i> ; <i>S. didymobotrya</i> ; <i>C. glauca</i> ; <i>C. itálica</i> ; <i>C.</i>	Sementes;	Antioxidante; Antimicrobiana	KOSTOVA e RANGASWAMI 1977; DELLE MONACHE <i>et</i>

	<i>occidentalis</i> ; <i>S. siamea</i>			al,1991; EL-SAYED et al,2011; EL-SAYED et al,1992; YADAV et al,2010; KRISHNA & NARAYANA (1978)
Luteolina (FLAV5)	<i>S. tora</i> ; <i>C. torosa</i> ; <i>S. splendida</i> ; <i>S. siamea</i> ; <i>C. nomame</i> ; <i>C. glauca</i> ; <i>S. didymobotrya</i> ; <i>C. absus</i>	Folhas; Caule; Raiz	Antioxidante; Antimicroniaba	VATS e KAMAL, 2014; KITANAKA e TAKIDO, 1992; OLIVEIRA 2015; KRISHNA & NARAYANA, 1978, EL-SAYED et al,2011; DELLE MONACHE et al,1991; KOSTOVA e RANGASWAMI 1977
Campferol-3-gentiobiosideo (FLAV6)	<i>S. alata</i>	Folhas	-	MORIYAMA et al,2001; HENNEBELLE et al,2009;
Campferol (FLAV7)	<i>S. tora</i> ; <i>S. siamea</i> ; <i>C. regenera</i> ; <i>C. nodosa</i> ; <i>S. fistula</i> ; <i>S. didymobotrya</i> ; <i>S. alata</i>	Todas as partes das plantas	Antioxidante; Antiviral; Antimicrobiana; Antifertilidade; Fungicida	VATS e KAMAL, 2014; LI et al,2015; SINGH et al,2011; SINGH et al,2012; LUXIMONRAMMA et al,2002; DELLE MONACHE et al,1991; RAHMAN et al,2008
2,5,7,4'-Tetraidroxi isoflavona (FLAV8)	<i>S. alata</i>	Folhas	Fungicida	RAHMAN et al,2008
Crisoeriol-7-O-(2''-O-β-D-mannopiranosil)-β-D-allopiranosideo (FLAV9)	<i>S. alata</i>	Sementes	-	HENNEBELLE et al,2009.

Campferol-3-O-β-D-glucopiranosideo (FLAV10)	<i>S. alata; S. angustifolia;</i>	Folhas		HENNEBELLE et al,2009; SINGH et al,1995
Ramnetin-3-O-(2''-O-β-D-mannopiranosil)-β-D-allopiranosideo (FLAV11)	<i>S. alata</i>	Sementes		HENNEBELLE et al,2009.
Santal (7-O-metillorobol) (FLAV12)	<i>S. alata</i>	Caule		HENNEBELLE et al,2009.
5,7,4'-Triidroxio-6,8,3',6'-tetrametoxi-2,3-diidroflavonol (FLAV13)	<i>S. angustifolia</i>	Sementes	-	GUPTA et al,2002
Campferol-3-O-[(6''-O-trans-sinapoi)-β-D-glucopiranosil(1→6)]-β-D-glucopiranosideo (FLAV14)	<i>S. angustifolia</i>	Folhas	-	WU et al, 2009
Epicatequina (FLAV15)	<i>C. angustifolia; S. fistula; S. macranthera</i>	Folhas; Flores; Raízes; Caule	Antioxidante	LAGHARI et al,2011; LEE et al,2003; OLIVEIRA 2015;
(-)-(2S)-6-metoxi-[2'',3'':7,8]furano flavanona (FLAV16)	<i>S. angustifolia</i>	Folhas; Flores	Antioxidante	LAGHARI et al,2011
Camperol-3-O-sulfato-7-O-c-arabinopiranosideo (FLAV17)	<i>S. angustifolia</i>	Folhas; Flores	Antioxidante	LAGHARI et al,2011
(2S)-7,8,bis-3',4'-(2,2-dimetil-cromano)-5-hidroxi flavanona (FLAV18)	<i>S. angustifolia</i>	Folhas; Flores	Antioxidante	LAGHARI et al,2011
3,7-diidroxio-4',8-dimetoxiflavona (FLAV19)	<i>S. angustifolia</i>	Folhas; Flores	Antioxidante	LAGHARI et al,2011
14-Hidroxiartinina E (FLAV20)	<i>S. angustifolia</i>	Folhas; Flores	Antioxidante	LAGHARI et al,2011
Penduletina (FLAV21)	<i>C. corymbosa</i>	Frutos	-	DE RUIZ et al., 1996;
Auricuoflavonosideo I (FLAV22)	<i>C. auriculata</i>	Sementes	-	ZHANG et al,2015
Isoramnetina-3-O-rutinosideo (FLAV23)	<i>C. auriculata</i>	Sementes	-	ZHANG et al,2015

quercetina 3-O- β -D-glucopiranosídeo (FLAV24)	<i>C. auriculata</i> ; <i>S. gardineri</i> ; <i>C. glauca</i> ; <i>S. macranthera</i>	Sementes; Raízes; Folhas	Antioxidante; Antimicrobiana	ZHANG et al,2015; OLIVEIRA 2015; EL-SAYED et al,2011;
5-methoxyluteolin -7-O- β -D-glucopyranosídeo (FLAV25)	<i>C. auriculata</i> ;	Sementes	-	ZHANG et al,2015
7,4'-diidroxí-5,3'-dimetoxiflavona 7-O- β -D-glucopiranosídeo (FLAV26)	<i>C. auriculata</i> ;	Sementes	-	ZHANG et al,2015
Vicenina II (FLAV27)	<i>C. auriculata</i> ;	Sementes	-	ZHANG et al,2015
Lucenina II (FLAV28)	<i>C. auriculata</i> ;	Sementes	-	ZHANG et al,2015
Stellarina 2 (FLAV29)	<i>C. auriculata</i> ;	Sementes	-	ZHANG et al,2015
quercetina 3-O- β -D-glucopiranosil(1 \rightarrow 2)[α -L-ramnopiranosil(1 \rightarrow 6)] β -D-glucopiranosídeo (FLAV30)	<i>C. auriculata</i> ;	Sementes	-	ZHANG et al,2015
Miricetina-3-O- α -L-ramnopiranosídeo (FLAV31)	<i>C. biflora</i>	-	-	AHMAD et al,1991
Quercetina - 3-O-[β -D-galactopiranosil(1 \rightarrow 6)- α -L-Ramnopiranosídeo (FLAV32)	<i>C. biflora</i>	-	-	AHMAD et al,1991
Quercetina 3-metil éter (FLAV33)	<i>S. didymobotria</i> ; <i>S. lindheimeriana</i>	Raiz	-	DELLE MONACHE et al,1991; BARBA et al,1992
7,4'-diidroxí-5,3'-dimetoxiflavona (FLAV34)	<i>S. didymobotria</i>	-	-	DELLE MONACHE et al,1991
7,4-diidroxí-3,5,3'-trimetoxiflavona (FLAV35)	<i>S. didymobotria</i>	-	-	DELLE MONACHE et al,1991
(-)-Epiafzelequina (FLAV36)	<i>S. fistula</i>	Sementes; Flores	Antioxidante	PATIL e DESHPANDE, 1982; LUXIMONRAMMA et al,2002

(-) Catequina (FLAV37)	<i>S. fistula</i> ; <i>S. grandis</i> ; <i>S. macranthera</i>	Sementes; Raiz	Antioxidante	PATIL e DESHPANDE, 1982; GONZÁLEZ et al,1996; OLIVEIRA 2015;
(+)Epiarfezequina (FLAV38)	<i>S. fistula</i>	Sementes; Flores	Antioxidante	PATIL e DESHPANDE, 1982; LUXIMON-RAMMA et al,2002
Procianidina B2 (FLAV39)	<i>S. fistula</i> ; <i>S. macranthera</i>	Folhas, Raizes, Flores	Antioxidante	LUXIMON-RAMMA et al,2002; OLIVEIRA 2015;
Licoisoflavona (FLAV 40)	<i>S. fistula</i>	Caule	Antiviral	ZHAO et al,2013
Ramnetina-3-O-Gentiobiosídeo (FLAV 41)	<i>S. fistula</i>	Flores	Antioxidante	LUXIMON-RAMMA et al,2002
(3S)-3',7-diidroxí-2',4',5',8-tetrametoxisoflavan (FLAV 42)	<i>S. fistula</i>	Caule	Antiviral	ZHAO et al,2013
(3S)-7-Hidroxí-2',3',4',5',8-tetrametoxisoflavan (FLAV 43)	<i>S. fistula</i>	Caule	Antiviral	ZHAO et al,2013
MorusiunnansinsF (FLAV 44)	<i>S. fistula</i>	Caule	Antiviral	ZHAO et al,2013
(2S)-2',4'-diidroxí-7-metoxi-8-prenilflavan (FLAV 45)	<i>S. fistula</i>	Caule	Antiviral	ZHAO et al,2013
Fistulaflavonoide B (FLAV 46)	<i>S. fistula</i>	Caule	Antiviral	ZHAO et al,2013
Fistulaflavonoide C (FLAV 47)	<i>S. fistula</i>	Caule	Antiviral	ZHAO et al,2013
Rhamnocitrina (FLAV 48)	<i>C. garretiana</i>	Cerne	-	HATA et al,1979
Rhamnetina (FLAV 49)	<i>C. garretiana</i>	Cerne	-	HATA et al,1979
Quercitrina (FLAV 50)	<i>S. gardineri</i> ; <i>S. georgica</i>	Folhas; Raizes	Antioxidante	OLIVEIRA 2015
Quercetina glicoarabinose (Peltatosídeo) (FLAV51)	<i>S. splendida</i> ; <i>S. gardineri</i>	Folhas, Caule, Flores	Antioxidante	OLIVEIRA 2015

Rutina pentosídeo (FLAV 52)	<i>S. gardineri</i> ;	Folhas; Raizes	Antioxidante	OLIVEIRA 2015
Di-hidromiricetina (FLAV 53)	<i>S. gardineri</i> ; <i>S. georgica</i>	Folhas; Raizes	Antioxidante	OLIVEIRA 2015
Rutina glicosídeo (FLAV 54)	<i>S. georgica</i>	Folhas; Raizes; Caule	Antioxidante	OLIVEIRA 2015
Quercetina 3, 4'-diglicosídeo (FLAV55)	<i>S. geórgica</i>	Folhas; Raizes; Caule	Antioxidante	OLIVEIRA 2015
Camperol-3-O- α -rutinosídeo (FLAV56)	<i>S. glauca</i> ; <i>S. hirsuta</i> ; <i>S. macranthera</i>	Folhas; Flores	Antioxidante	EL-SAYED et al,2011; RAO et al,1999; OLIVEIRA 2015;
5,7-Diidroxi-4'-metoxi flavonol-3-O- β -D-galactopiranosídeo (FLAV57)	<i>C. glauca</i>	Vagem	-	RAI, KUMAR e SINGH,1997
Centaureidina (FLAV58)	<i>S. grandis</i>	Raiz	-	GONZÁLEZ et al,1996
Camperol 3-O- α -L-ramnopiranosil (1-2)- α -L-ramnopiranosídeo (FLAV59)	<i>S. hirsuta</i>	Flores	-	RAO et al,1999
Isoramnetina (FLAV60)	<i>S. italica</i>	Toda a planta	-	EL-SAYED et al,1992
Tamarixetin 3-O-rutinosídeo-7-O-rhamnosídeo (FLAV61)	<i>S. italica</i>	Toda a planta	-	EL-SAYED et al,1992
Naringenina-7-glucosídeo (FLAV62)	<i>C. javanica</i>	Flores	-	PERVEZ et al,1995
7,4,3-glucosídeo de pelargonidina (FLAV63)	<i>C. javanica</i>	Flores	-	PERVEZ et al,1995
Javanina (FLAV64)	<i>C. javanica</i>	Folhas	-	CHAKRABARTY et al,1984
leucocianidina- 4'-O-metil eter-3-O- β -D-galactopiranosídeo (FLAV65)	<i>C. javanica</i>	Flores	-	TIWARI e YADAVA, 1971
Diidroramnetina-3-O- β -D glucopiranosídeo (FLAV66)	<i>C. javanica</i>	Flores	-	TIWARI e YADAVA, 1971
Quercetina-3',4', 7-trimetil eter-3-O- β -D-ramnopiranosídeo (FLAV67)	<i>C. javanica</i>	Flores	-	TIWARI e YADAVA, 1971
Ombuina (FLAV68)	<i>C. laevigata</i>	Folhas	-	SINGH e TIWARI, 1980

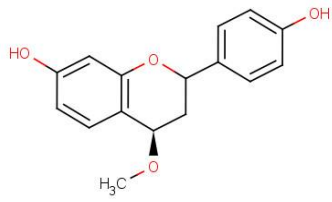
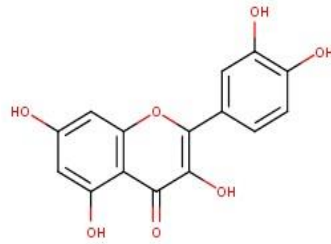
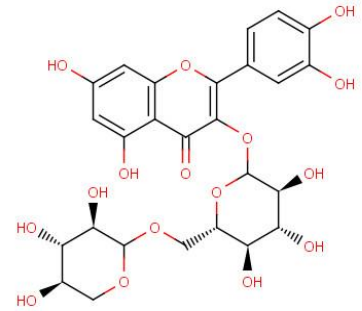
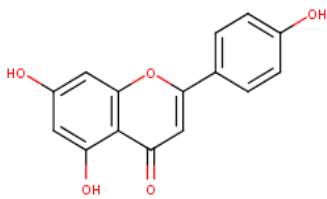
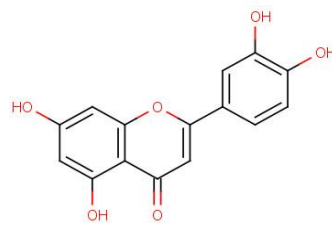
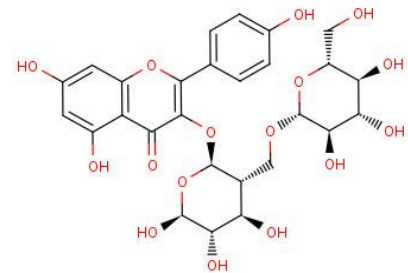
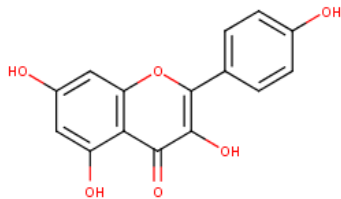
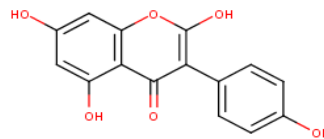
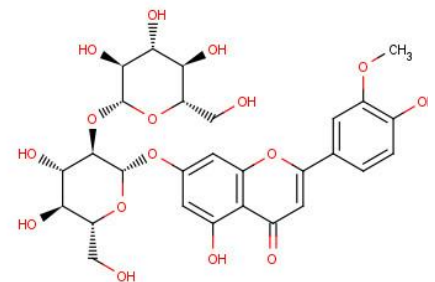
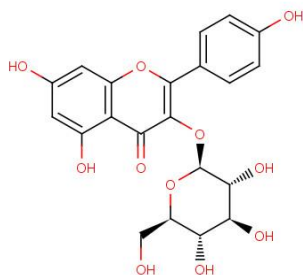
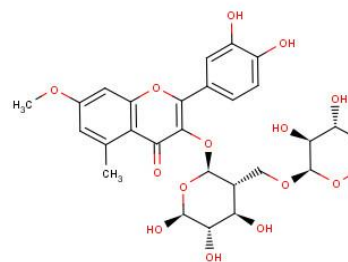
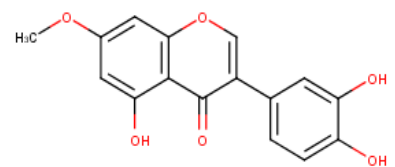
3,5,3'-triidroxi-7,4'-dimetoxi flavona-3-O-β-D(+)-galactopiranosideo (FLAV69)	<i>C. laevigata</i>	Vagem	-	SINGH e TIWARI, 1977
3,5-diidroxi-7,3',4'-trimetoxi flavona-3-O-β-D(+)-galactosil-O-β-D(+)-galactopiranosideo (FLAV70)	<i>C. laevigata</i>	Vagem	-	SINGH e TIWARI, 1977
3,7,3',4'-Tetraidroxi-flavona (FLAV71)	<i>S. lindheimeriana</i>	Raiz	-	BARBA et al,1992
7,3',4'-Triidroxi-3-metoxi-flavona (FLAV72)	<i>S. lindheimeriana</i>	Raiz	-	BARBA et al,1992
3,7,3',4'-Tetraidroxi-5-metoxi-flavona (FLAV73)	<i>S. lindheimeriana</i>	Raiz	-	BARBA et al,1992
(2R*,3S*,4S*,2''R*,3''S*)-guibourtinidol-(4α→8)-catequina (FLAV74)	<i>S. macranthera</i>	Folhas, Caule	Antioxidante;	KLIKA et al,2015; OLIVEIRA 2015
Galocatequina (FLAV75)	<i>S. macranthera</i>	Folhas, Caule	Antioxidante;	OLIVEIRA 2015
Quercetina 3-O-α-L-ramnopiranosil (1->2)-β-D-glucopiranosil (1->6)-β-D-galactopiranosideo (FLAV76)	<i>C. marginata</i>	Casca do caule	-	CHAUHAN et al,2002
Campferol 3-O-α-ramnopiranosil (1->2)-β-D-glucopiranosil (1->6)-β-D-galactopiranosideo (FLAV77)	<i>C. marginata</i>	Casca do caule	-	CHAUHAN et al,2002
5,7 diidroxi-6-metoxi flavone 4'-O-neohesperidoside (FLAV78)	<i>C. marginata</i>	Sementes	-	GUPTA et al,1989
5,7 diidroxi-3',4'-metilenedioxil flavona (FLAV79)	<i>C. marginata</i>	Sementes	-	GUPTA et al,1989
Camperol-3-O-ramnosideo (FLAV80)	<i>C. nodosa</i>	Folhas	-	KUMAR et al,2006; ILYAS et al,1995
Quercetina-3-O-ramnosideo	<i>C. nodosa</i>	Folhas	-	ILYAS et al,1995

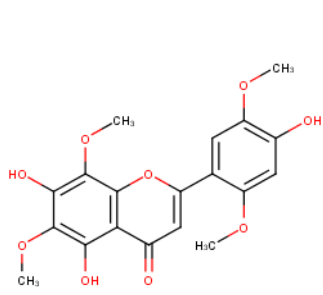
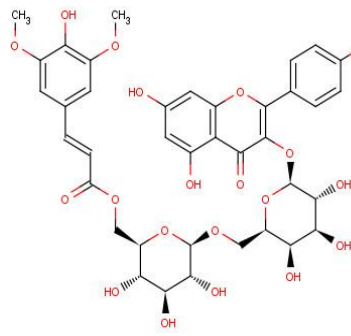
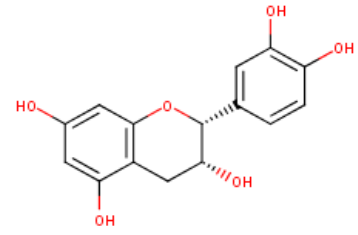
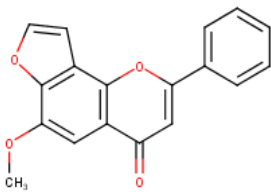
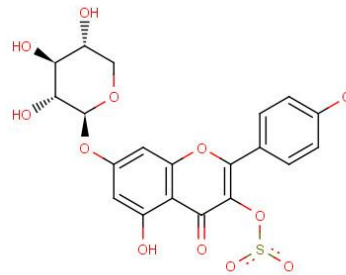
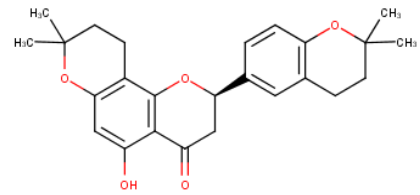
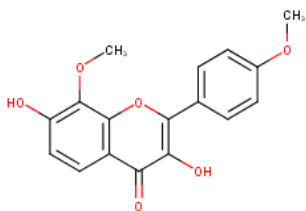
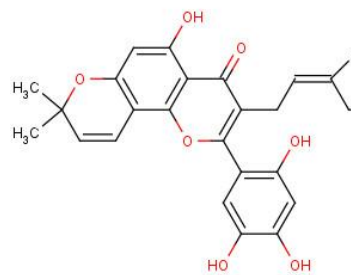
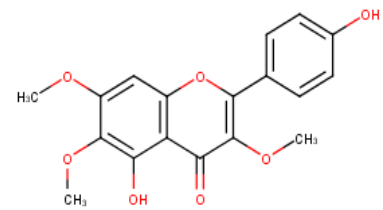
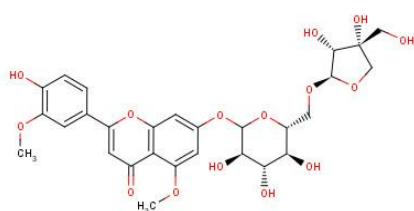
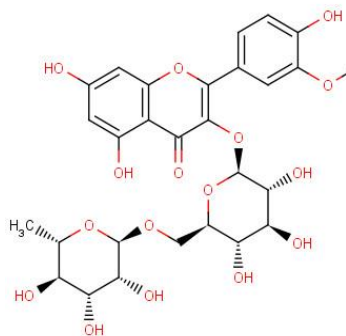
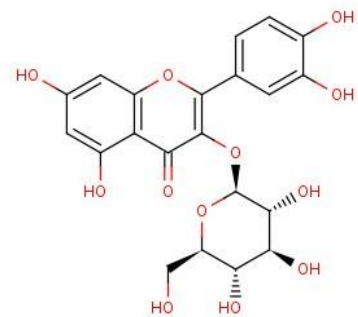
(FLAV81)				
Quercetina-3- <i>O</i> -arabinosídeo (FLAV82)	<i>C. nodosa</i>	Folhas	-	KUMAR et al,2006;
Camperol-7- <i>O</i> -glucosídeo (FLAV83)	<i>C. nodosa</i> ; <i>C. reginera</i>	Flores	Antifertilidade; Antimicrobiana	SINGH et al,2012; SINGH et al,2011
Flavona (FLAV84)	<i>C. nodosa</i>	Folhas	-	KUMAR et al,2006
Demetil torosaflavona C (FLAV85)	<i>C. nomame</i>	Folhas	-	KITANAKA e TAKIDO,1992
Demetil torosaflavona D (FLAV86)	<i>C. nomame</i>	Folhas	-	KITANAKA e TAKIDO,1992
Vitexina (FLAV87)	<i>C. nomame</i>	Folhas	-	KITANAKA e TAKIDO,1992
Luteolina-7-glucosídeo (FLAV88)	<i>C. nomame</i>	Folhas	-	KITANAKA e TAKIDO,1992
7,3',4'-triidroxiflavanona (FLAV89)	<i>C. nomame</i>	Folhas	-	KITANAKA e TAKIDO,1992
<i>C. occidentalis</i> A (FLAV90)	<i>C. occidentalis</i>	Partes aéreas	-	HATANO et al,1999
<i>C. occidentalis</i> B (FLAV91)	<i>C. occidentalis</i>	Partes aéreas	-	HATANO et al,1999
<i>C. occidentalis</i> C (FLAV92)	<i>C. occidentalis</i>	Partes aéreas	-	HATANO et al,1999
5,3',4'-Tetraidroximetoxiflavona 3- <i>O</i> -(2''-ramnosil glucosídeo) (FLAV93)	<i>C. occidentalis</i>	Vagens	-	SINGH e SINGH 1985
5,4'-Triidroximetoxiflavona-7- <i>O</i> -(2''-ramnosil glucosídeo) (FLAV94)	<i>C. occidentalis</i>	Vagens	-	SINGH e SINGH 1985
4',7-Di- <i>O</i> -metilflavan-(4 α →8)-3',4',5,7-tetra- <i>O</i> -metil-3- <i>O</i> -acetilepicatequina (FLAV95)	<i>C. petersiana</i>	Caule	-	COETZEE et al,2000
4',7-Di- <i>O</i> -metil-ent-C.flavan-(4 β →8)-3',4',5,7-tetra- <i>O</i> -metil-3- <i>O</i> -acetilepicatequina (FLAV96)	<i>C. petersiana</i>	Caule	-	COETZEE et al,2000
4',7-Di- <i>O</i> -metilflavan-(4 α →6)-3',4',5,7-tetra-	<i>C. petersiana</i>	Caule	-	COETZEE et al,2000

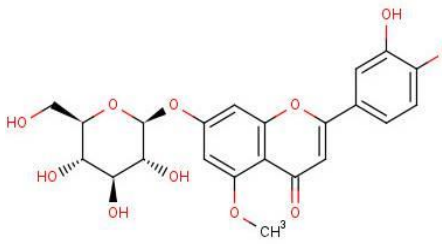
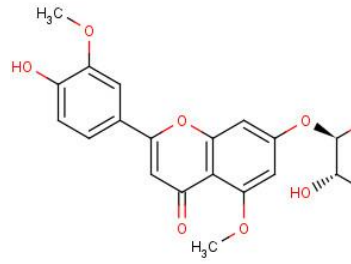
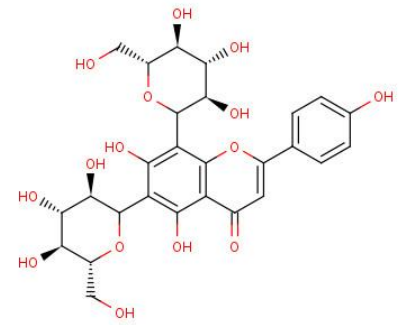
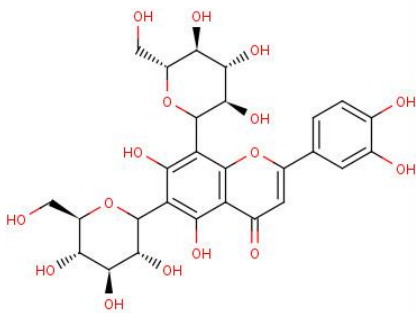
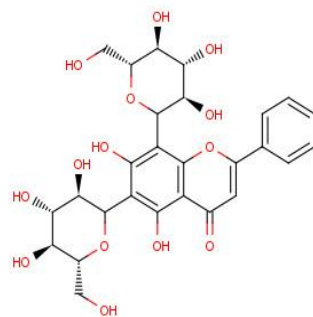
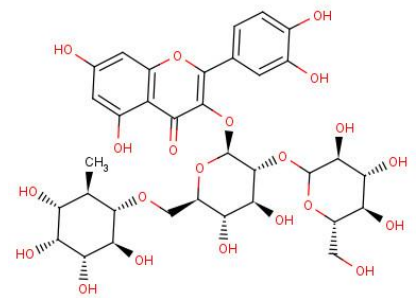
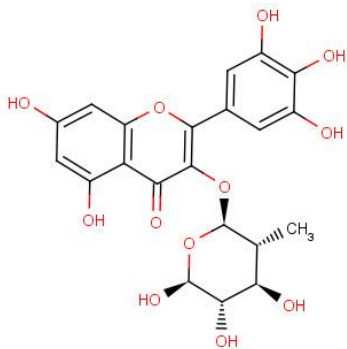
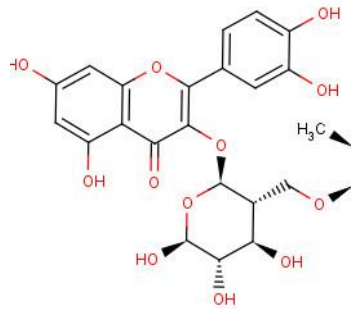
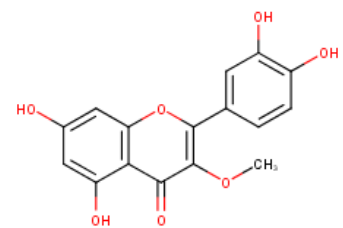
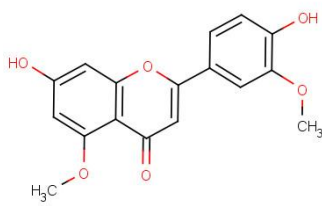
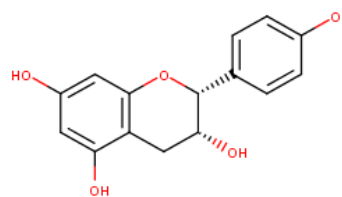
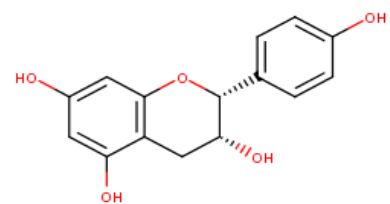
<i>O</i> -metil-3- <i>O</i> -acetilepicatequina (FLAV97)				
4',7-Di- <i>O</i> -metilC.flavan-(4 β →8)-3',4',5,7-tetra- <i>O</i> -metil-3- <i>O</i> -acetilepicatequina (FLAV98)	<i>C. petersiana</i>	Caule	-	COETZEE et al,2000
4',7-Di- <i>O</i> -metilC.flavan-(4 β →8)-3',4',5',5,7-penta- <i>O</i> -metil-3- <i>O</i> -acetilepigallocatequina (FLAV99)	<i>C. petersiana</i>	Caule	-	COETZEE et al,2000
4',7-Di- <i>O</i> -metilC.flavan-(4 α →8)-3',4',5',5,7-penta- <i>O</i> -metil-3- <i>O</i> -acetilepigallocatequina (FLAV100)	<i>C. petersiana</i>	Caule	-	COETZEE et al,2000
Quercetagetina-3,7-dimetil éter (FLAV101)	<i>C. reginera</i>	Casca do Caule	-	TIWARI e BAJPAI, 1977
5-Hidroxi-6,7,3',4,5'-pentametoxiflavanona 5- <i>O</i> - α -L-ramnopiranosideo (FLAV102)	<i>C. reginera</i>	Casca do Caule	-	TIWARI e BAJPAI, 1977
(3R) 7,2',4'-triidroxi-3'-metoxi-5-metoxicarbonil-isoflavanona (FLAV103)	<i>S. siamea</i>	Caule	Antiviral	HU et al,2013
(3R) 7,2'-dihidroxi-3',4'-dimetioxi-5-metoxicarbonil-isoflavanona (FLAV104)	<i>S. siamea</i>	Caule	Antiviral	HU et al,2013
Uncinanone E (FLAV105)	<i>S. siamea</i>	Caule	Antiviral	HU et al,2013
5,7-Diidroxi-2'-metoxi-3',4'-metilenodioxi-isoflavanona (FLAV106)	<i>S. siamea</i>	Caule	Antiviral	HU et al,2013
Campferol 3- <i>O</i> -ramnosideo-7- <i>O</i> -glucosideo (FLAV107)	<i>S. spectabilis</i>	Flores	-	GANAPATY et al,2002

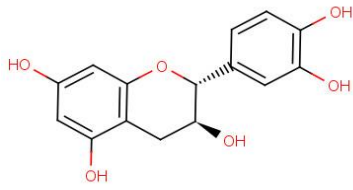
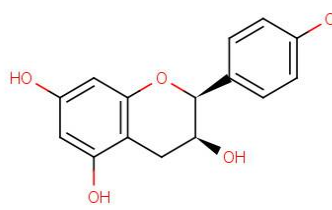
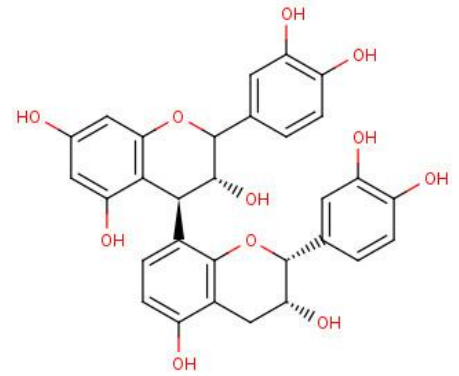
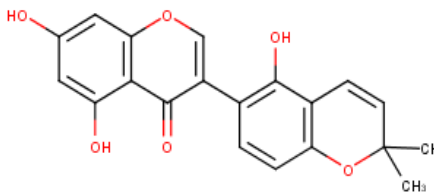
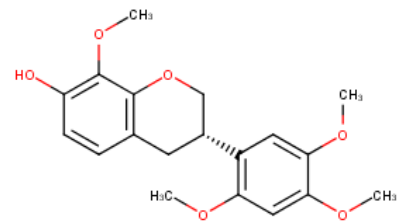
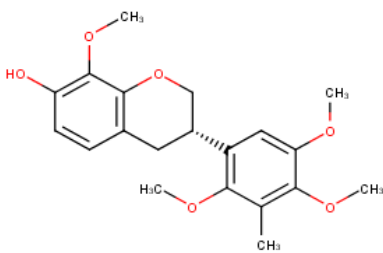
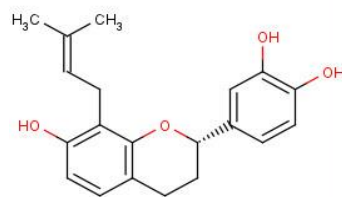
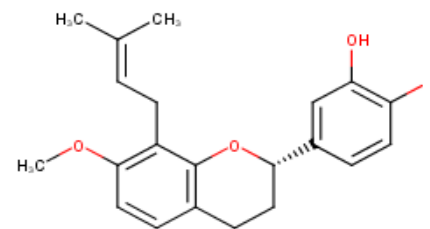
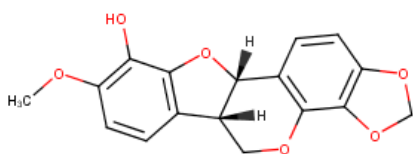
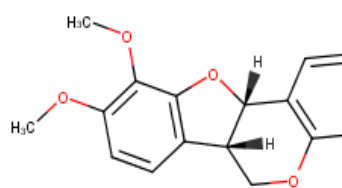
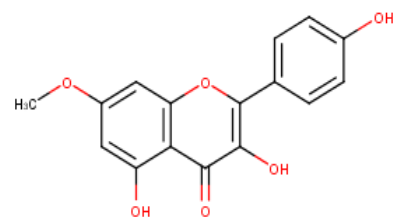
Isoramnetina (FLAV108)	<i>S. splendida</i>	Folhas; Raízes	Antioxidante	OLIVEIRA 2015
Miricetina (FLAV109)	<i>S. splendida; S. gardneri</i>	Caule; Raiz	Antioxidante	OLIVEIRA 2015
Campferol glucoarabinosídeo (FLAV110)	<i>S. splendida</i>	Folhas	Antioxidante	OLIVEIRA 2015
Campferol 4', 7-diglicosídeo (FLAV111)	<i>S. splendida</i>	Folhas	Antioxidante	OLIVEIRA 2015
Quercetina 3, 4'-diglicosídeo (FLAV112)	<i>S. splendida; S. gardineri</i>	Folhas, Flores; Caule	Antioxidante	OLIVEIRA 2015
Quercetina-3-O-glucosídeo 7-O-ramnosídeo (FLAV113)	<i>S. splendida; S. gardineri; S. macranthera</i>	Folhas; Raízes	Antioxidante	OLIVEIRA 2015
5,7-Dimetoxi Rutina (FLAV114)	<i>S. skinneri</i>	Raiz	-	BAEZ et al,1999
5,7-Dimetoxi Quercetina (FLAV115)	<i>S. skinneri</i>	Raiz	-	BAEZ et al,1999
Torosaflovona C (FLAV116)	<i>C. torosa</i>	Folhas	-	KITANAKA e TAKIDO, 1991
Torosaflovona D (FLAV117)	<i>C. torosa</i>	Folhas	-	KITANAKA e TAKIDO, 1991
Torosaflovona B 3'-O-D-glucopiranosídeo Diosmetina (FLAV118)	<i>C. torosa</i>	Folhas	-	KITANAKA e TAKIDO, 1992
Diosmetin 3'-O- β -D-glicopiranosídeo (FLAV 119)	<i>C. torosa</i>	Folhas	-	KITANAKA e TAKIDO, 1992
Luteolina-7-O- β -glucopiranosídeo (FLAV120)	<i>C. torosa; S. tora</i>	Folhas	Antipsoriática	KITANAKA e TAKIDO, 1992; GEETHA, 2014;
Formononetina-7-O-glicosídeo (FLAV 121)	<i>S. tora</i>	Folhas	Antipsoriática	GEETHA, 2014;
Quercetin-3-O- β -D-glicuronídeo (FLAV 122)	<i>S. tora</i>	Folhas	Antipsoriática	GEETHA, 2014;
Procianidina B1 (FLAV123)	<i>S. macranthera</i>	Caule	Antioxidante	OLIVEIRA 2015
Epigallocatequina (FLAV124)	<i>S. macranthera</i>	Folhas; Raízes	Antioxidante	OLIVEIRA 2015

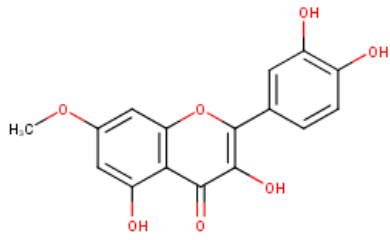
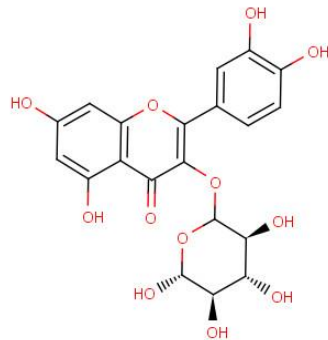
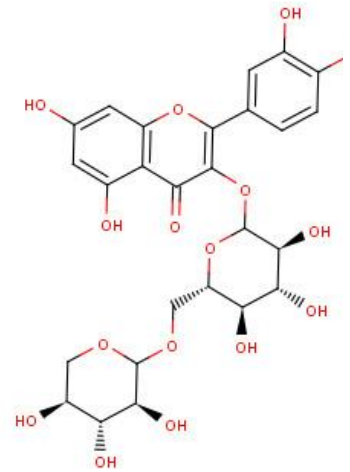
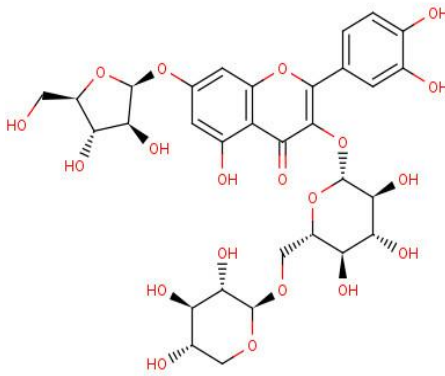
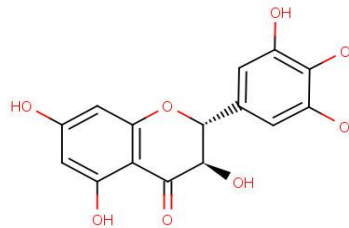
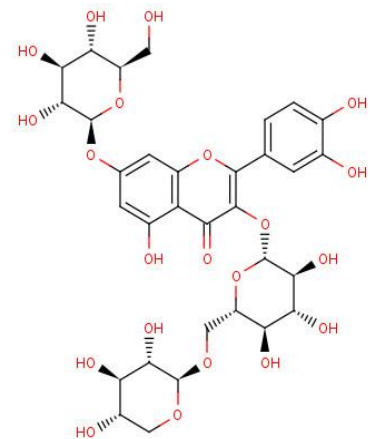
Representação Estrutural dos flavonoides isolados de espécies de *Senna* e *Canna*

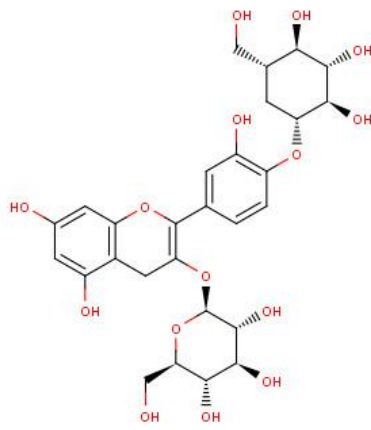
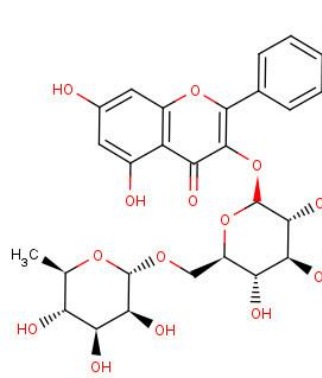
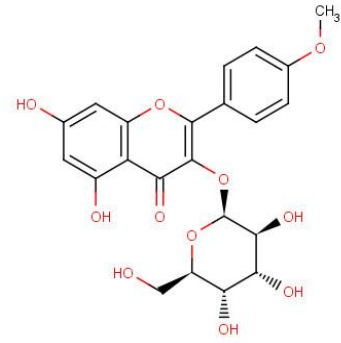
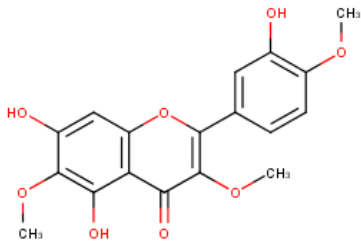
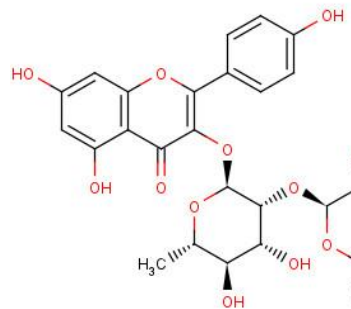
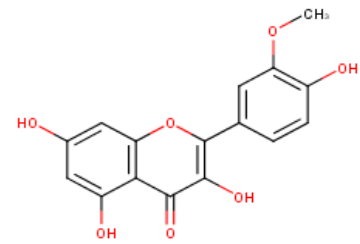
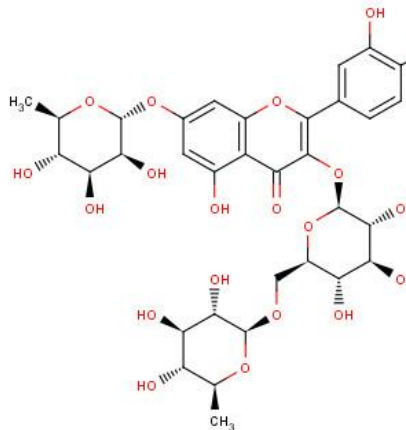
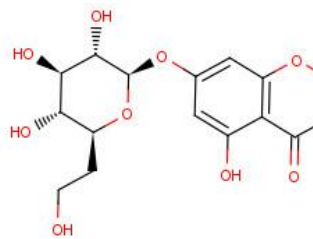
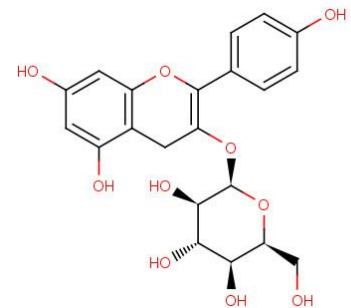
**(FLAV1)****(FLAV2)****(FLAV3)****(FLAV4)****(FLAV5)****(FLAV6)****(FLAV7)****(FLAV8)****(FLAV9)****(FLAV10)****(FLAV11)****(FLAV12)**

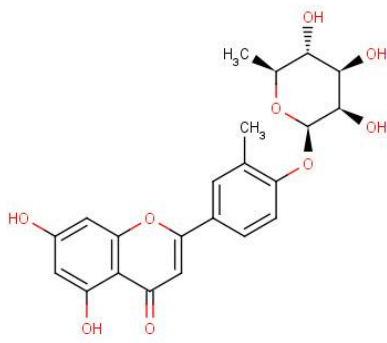
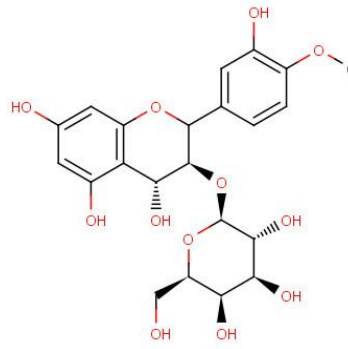
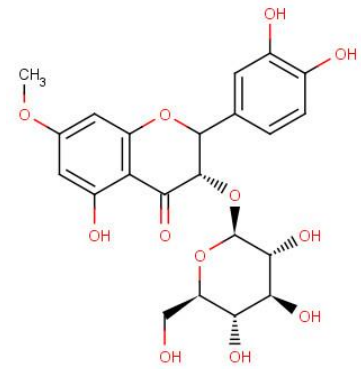
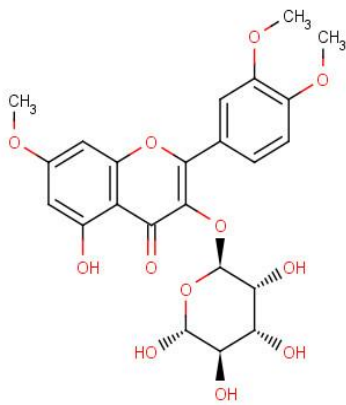
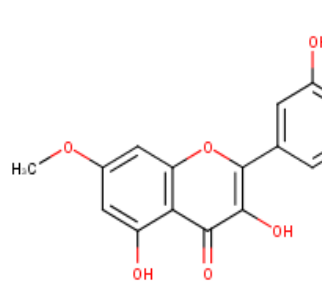
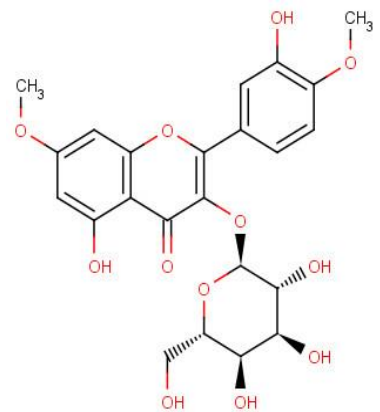
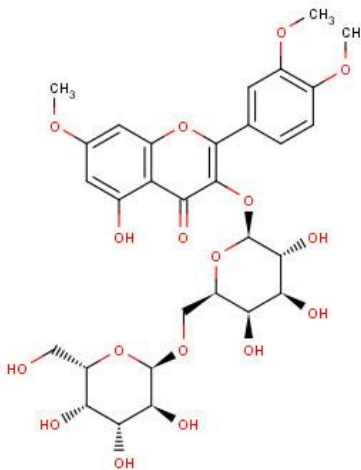
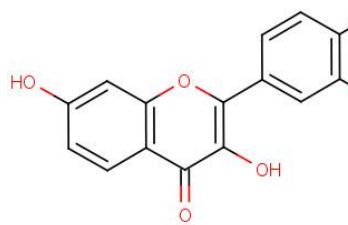
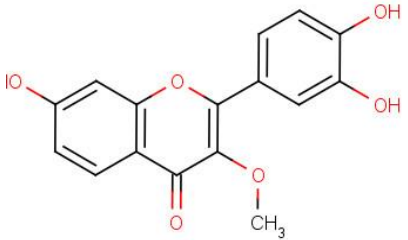
**(FLAV13)****(FLAV14)****(FLAV15)****(FLAV16)****(FLAV17)****(FLAV18)****(FLAV19)****(FLAV20)****(FLAV21)****(FLAV22)****(FLAV23)****(FLAV24)**

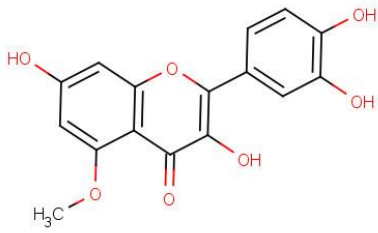
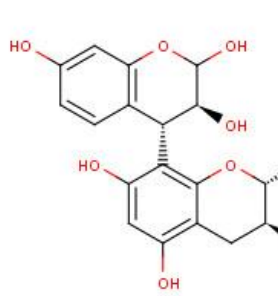
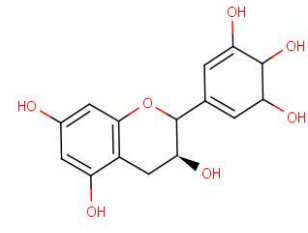
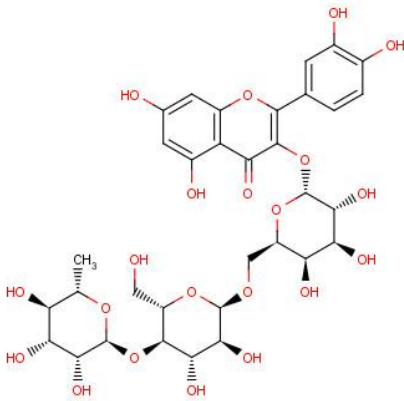
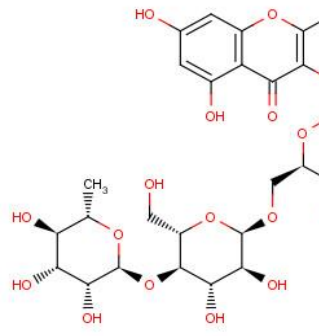
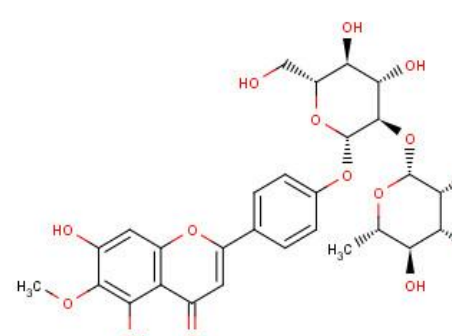
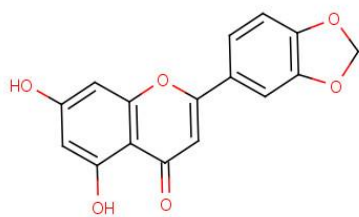
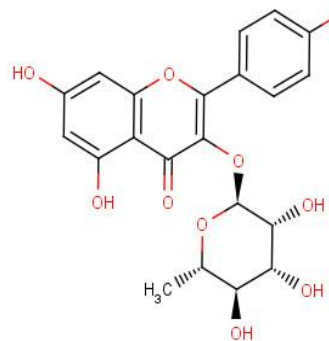
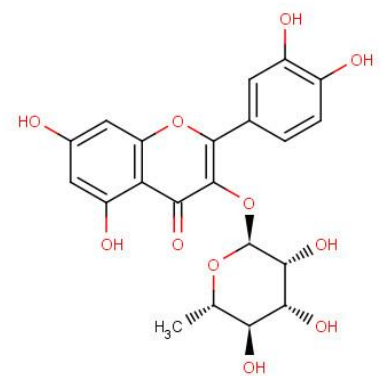
**(FLAV25)****(FLAV26)****(FLAV27)****(FLAV28)****(FLAV29)****(FLAV30)****(FLAV31)****(FLAV32)****(FLAV33)****(FLAV34)****(FLAV35)****(FLAV36)**

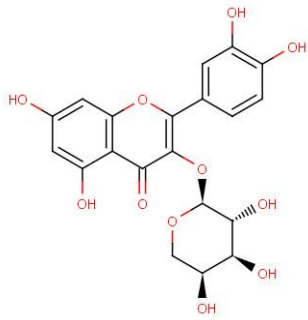
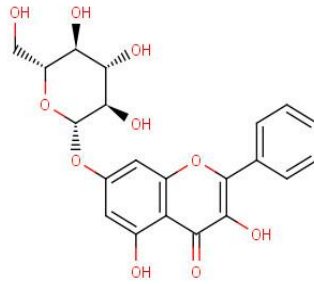
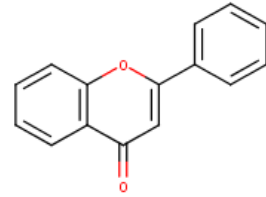
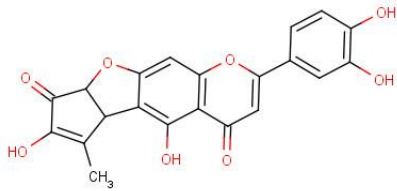
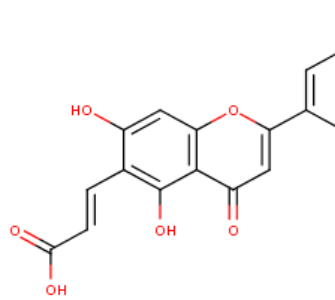
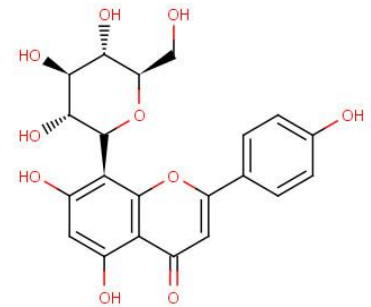
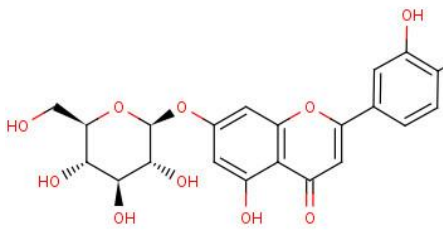
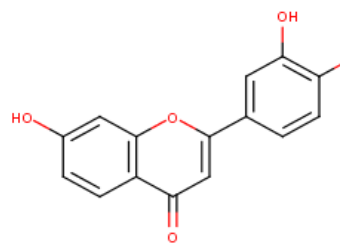
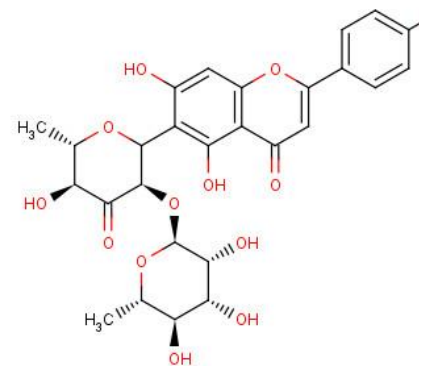
**(FLAV37)****(FLAV38)****(FLAV39)****(FLAV40)****(FLAV41)****(FLAV42)****(FLAV43)****(FLAV44)****(FLAV45)****(FLAV46)****(FLAV47)****(FLAV48)**

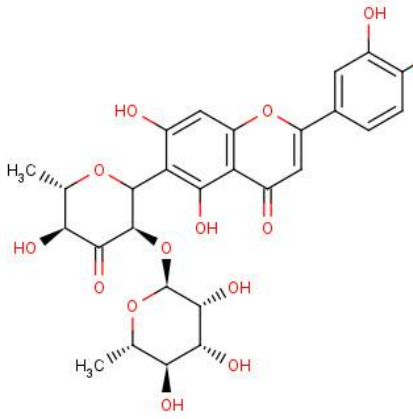
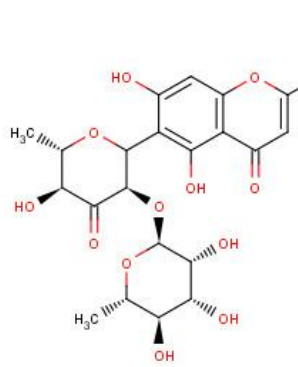
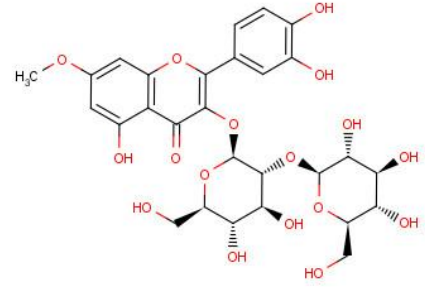
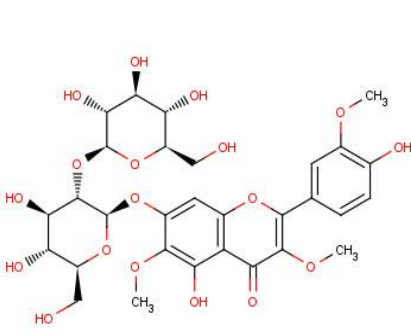
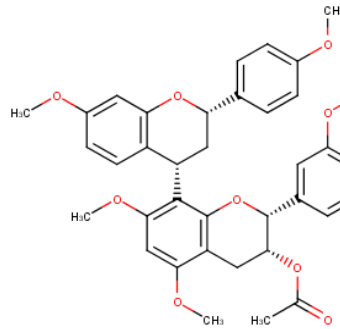
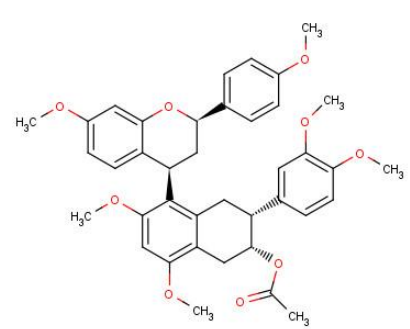
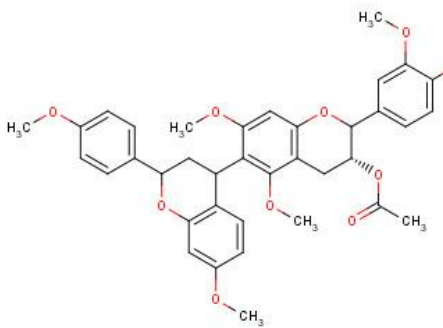
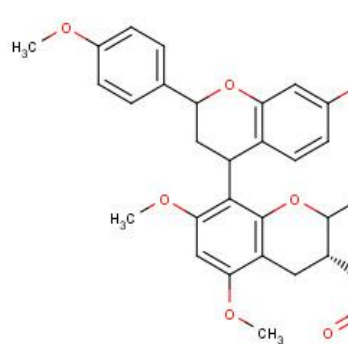
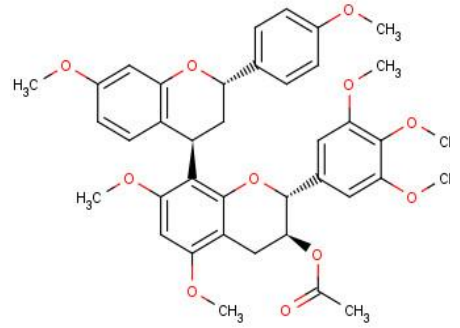
**(FLAV49)****(FLAV50)****(FLAV51)****(FLAV52)****(FLAV53)****(FLAV54)**

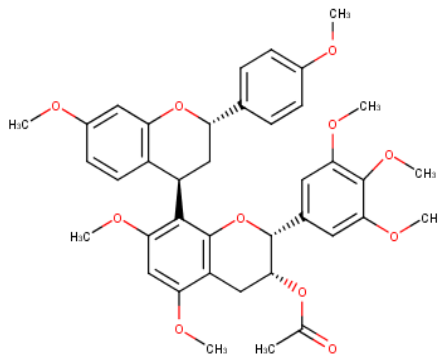
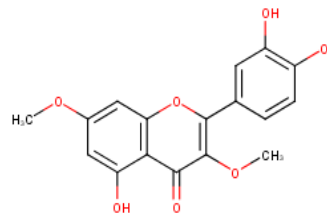
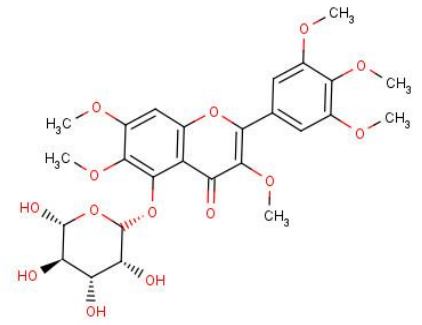
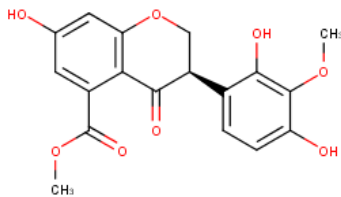
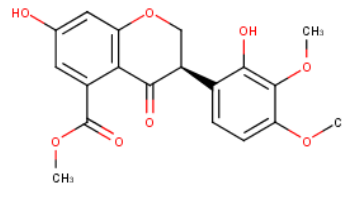
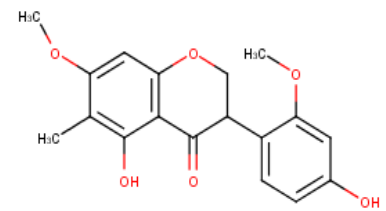
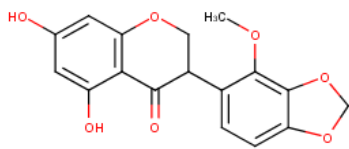
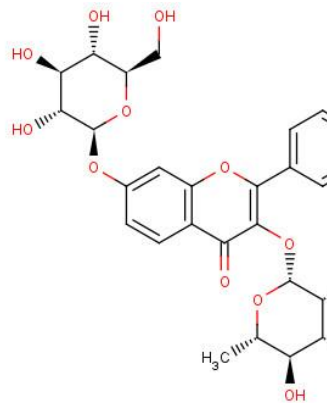
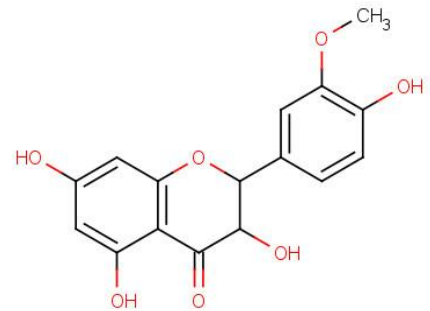
**(FLAV55)****(FLAV56)****(FLAV57)****(FLAV58)****(FLAV59)****(FLAV60)****(FLAV61)****(FLAV62)****(FLAV63)**

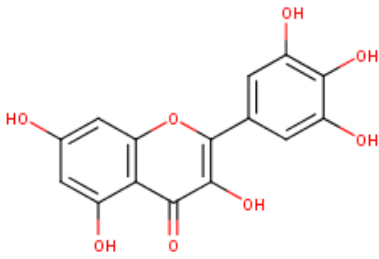
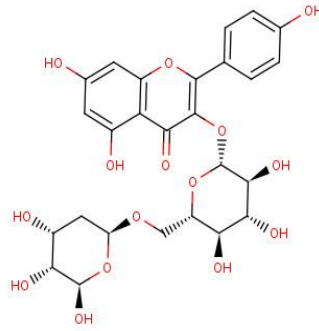
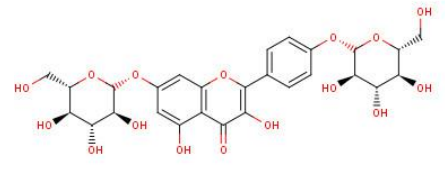
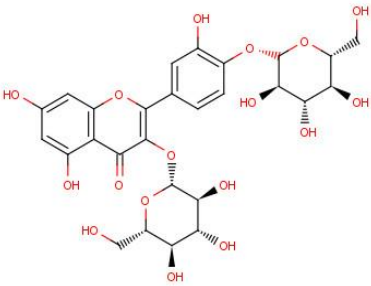
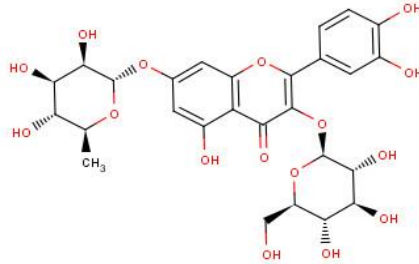
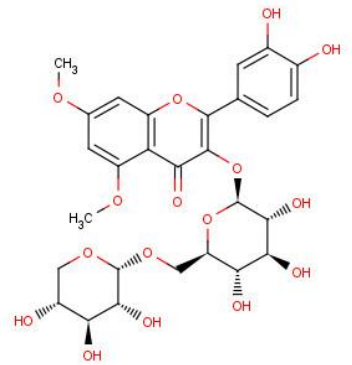
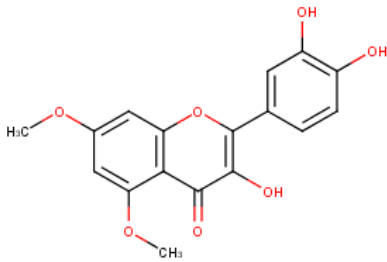
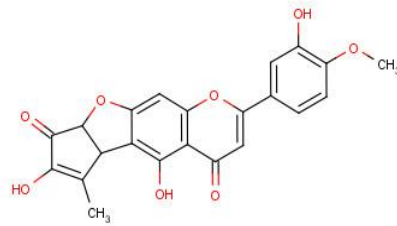
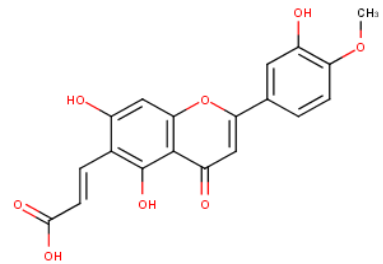
**(FLAV64)****(FLAV65)****(FLAV66)****(FLAV67)****(FLAV68)****(FLAV69)****(FLAV70)****(FLAV71)****(FLAV72)**

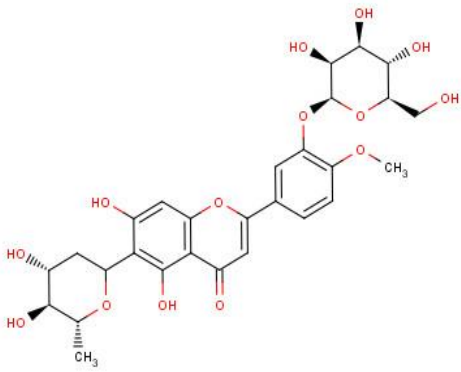
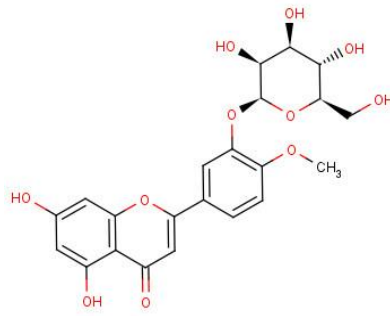
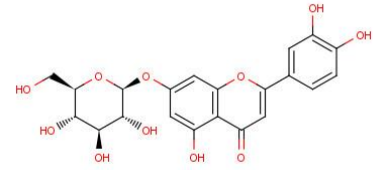
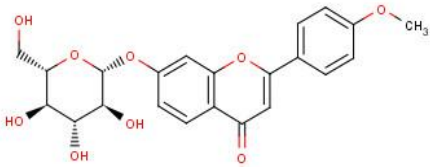
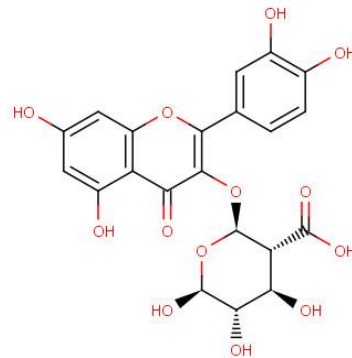
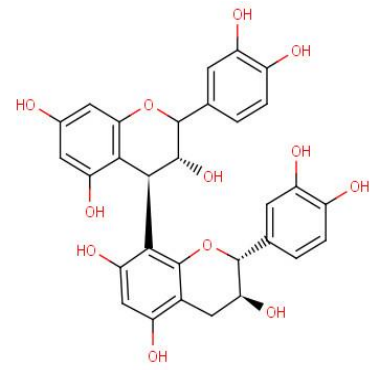
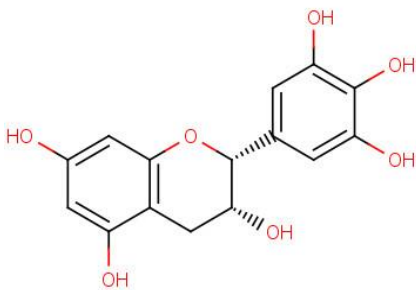
**(FLAV73)****(FLAV74)****(FLAV75)****(FLAV76)****(FLAV77)****(FLAV78)****(FLAV79)****(FLAV80)****(FLAV81)**

**(FLAV82)****(FLAV83)****(FLAV84)****(FLAV85)****(FLAV86)****(FLAV87)****(FLAV88)****(FLAV89)****(FLAV90)**

**(FLAV91)****(FLAV92)****(FLAV93)****(FLAV94)****(FLAV95)****(FLAV96)****(FLAV97)****(FLAV98)****(FLAV99)**

**(FLAV100)****(FLAV101)****(FLAV102)****(FLAV103)****(FLAV104)****(FLAV105)****(FLAV106)****(FLAV107)****(FLAV108)**

**(FLAV109)****(FLAV110)****(FLAV111)****(FLAV112)****(FLAV113)****(FLAV114)****(FLAV115)****(FLAV116)****(FLAV117)**

**(FLAV118)****(FLAV119)****(FLAV120)****(FLAV121)****(FLAV122)****(FLAV123)****(FLAV124)**

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Prospecção Química

A prospecção química dos extratos hexânicos obtidos de *S. cana* e *S. pendula*, EHSCC, EHSCF, EHSPC, EHSPF e EHSPFI foram positivas apenas para antraquinonas, triterpenos. Já os extratos etanólicos EESCC, EESCF, EESPC, EESPF e EESPF1 apresentaram resultados positivos para presença de antraquinonas, flavonoides, triterpenos, taninos e xantonas. Os resultados para a triagem química dos extratos etanólicos estão expostos na Tabela 5. Estes metabolitos são frequentemente encontrados em espécies de *Senna* (MACEDO et al, 2016). Para os extratos de *S. fistula* e *S. obtusifolia*, todos apresentaram resultado positivo para flavonoides (flavonas, flavonols).

Tabela 5 - Prospecção Química para os extratos etanólicos das espécies de *Senna*.

CLASSES DE METABÓLITOS	EESCF	EESCC	EESPF	EESPC	EESPF1
Alcaloides	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Antocianidinas	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Antraquinonas	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Esteroides	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Flavonas	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Flavonols	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Saponinas	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Taninos	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Xanonas	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

* (+) presença (-) ausência

*Espécies denominadas por: (**EESCC**) Extrato etanólico *S. cana* caule, (**EESCF**) Extrato etanólico *S.cana* folhas, (**EESPC**) Extrato etanólico *S. pendula* caule, (**EESPF1**) Extrato etanólico *S. pendula* flores, (**EESPF**) Extrato etanólico *S.pendula* folhas.

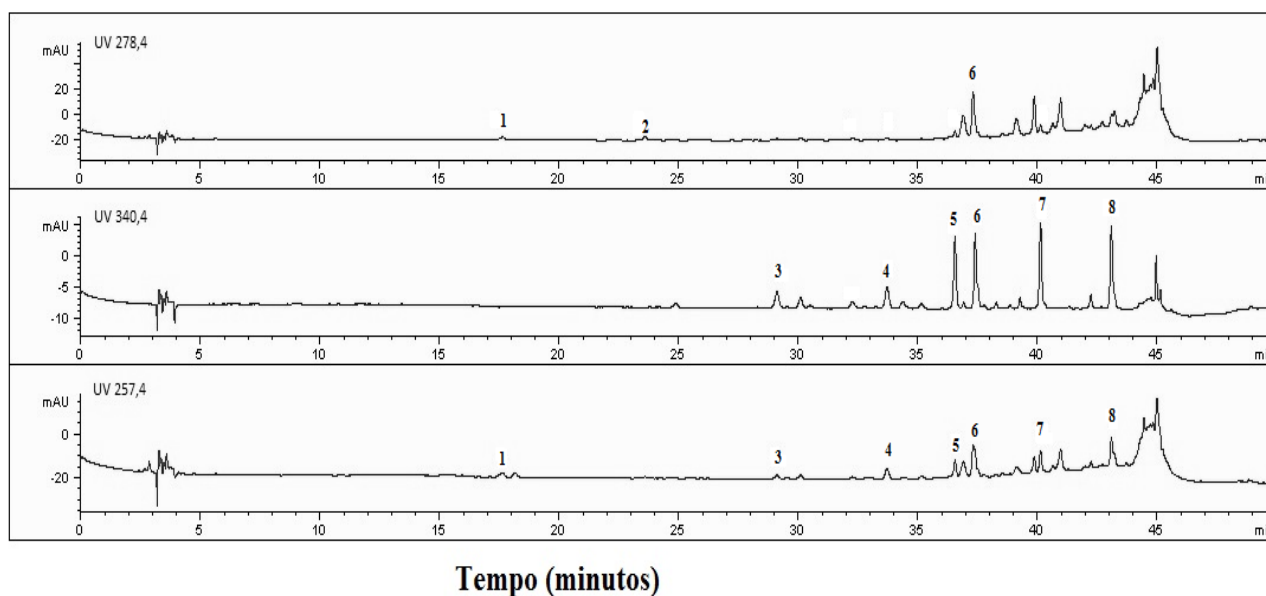
5.2 Desrepliação dos extratos etanólicos de *Senna cana* e *Senna pendula* por CLAE/DAD/EM

5.2.1 Análise Qualitativa em extratos de espécies de *Senna*

Os extratos etanólicos das diferentes partes de *S. cana* e *S. pendula*, foram submetidos a análise por CLAE/DAD/EM, de acordo com a metodologia descrita no capítulo de procedimento experimental (capítulo 7) deste trabalho. Esta metodologia utilizada, foi baseada em Owen et al., 2000 e Khallouki et al. 2007

Os espectros obtidos para um dos extratos estudados (EHSPFI) são apresentados na figura 7. Os demais cromatogramas encontram-se no Anexo (Anexo A - D págs. 253-256). Os cromatogramas obtidos por CLAE/DAD foram adquiridos em 278, 340 e 257nm. Para a identificação dos constituintes, os espectros de absorção nas regiões do visível e ultravioleta (UV-VIS) obtidos para cada composto detectado no cromatograma (Figura 8), são comparados com espectros de padrões existentes na espectroteca do equipamento. Para confirmação da identificação realizada por UV-VIS, os espectros de massas (EM) de cada substância detectada, também são obtidos e comparados com os EM de padrões (Figura 9).

Figura 7 - Cromatogramas obtidos por CLAE/DAD do extrato etanólico das flores de *Senna pendula* (EHSPFI) adquiridos em 278, 340 e 257nm.



*Compostos fenólicos majoritários identificados: (1) Epigallocatequina; (2) Epicatequina; (3) Quercetina diglicosídeo; (4) Rutina; (5) Quercetina glicosídeo; (6) Guiboutinidol; (7) Quercetina; (8) Luteolina.

Figura 8 - Espectros de absorção nas regiões do visível e ultravioleta (DAD) das substâncias identificadas no extrato etanólico das flores de *Senna pendula*.

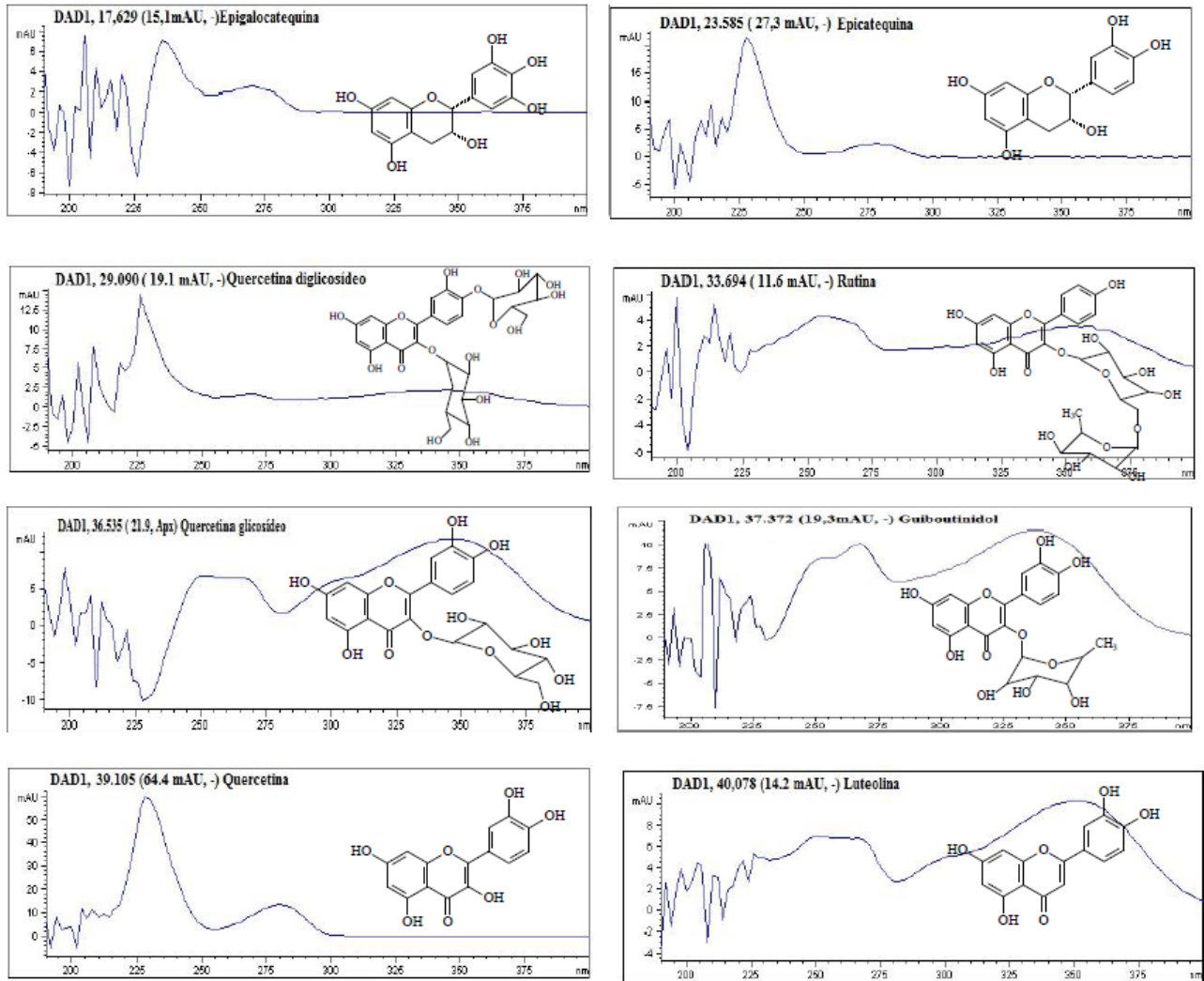
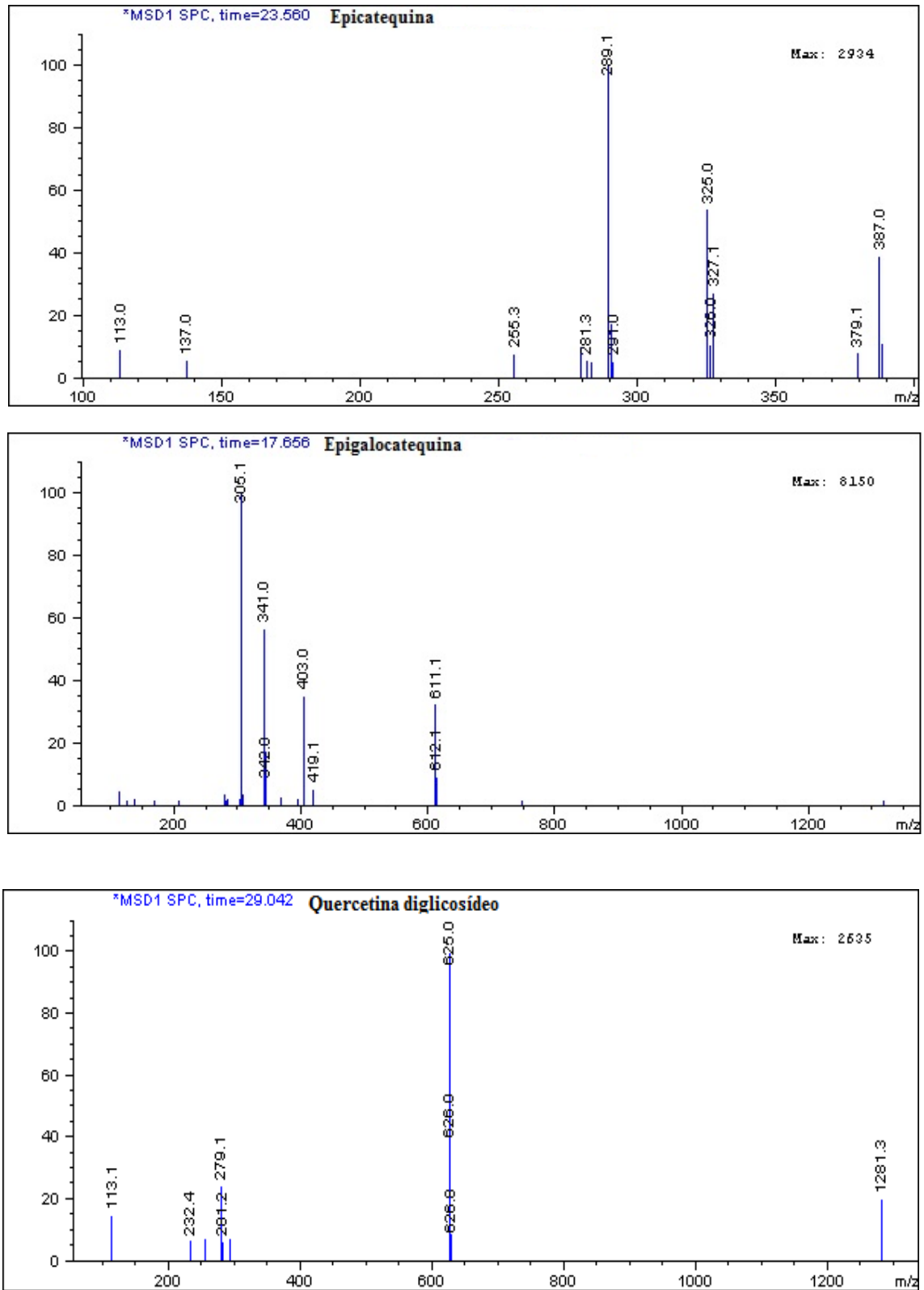
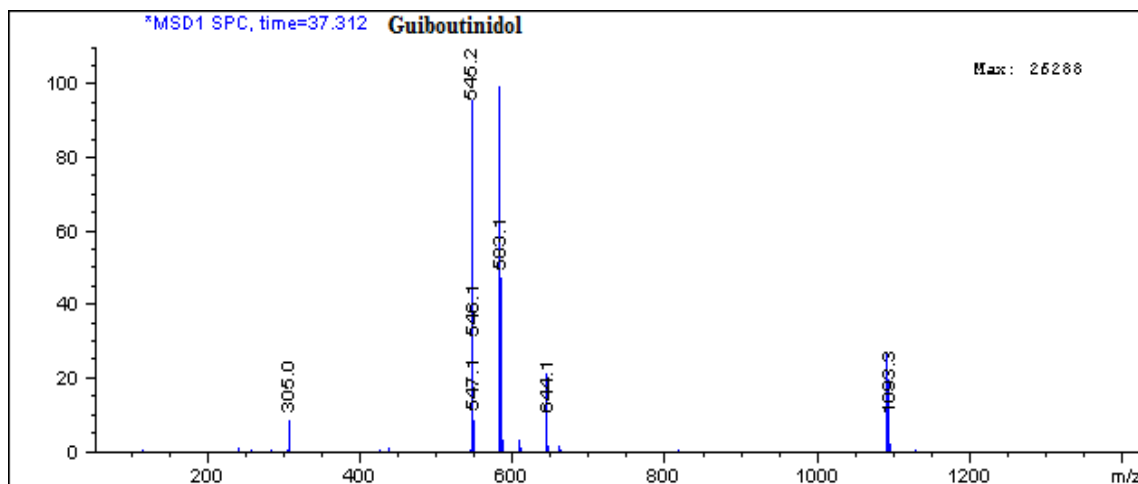
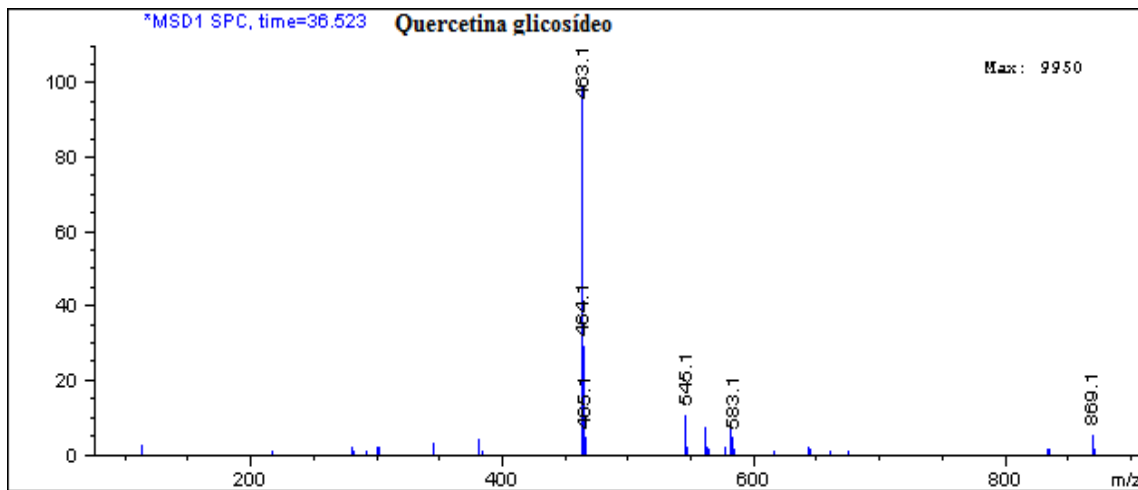
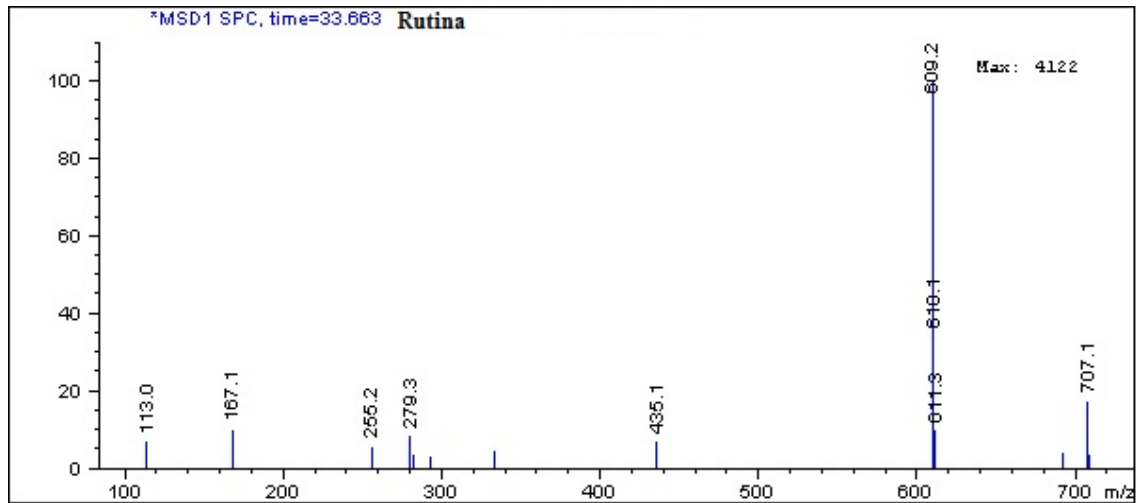
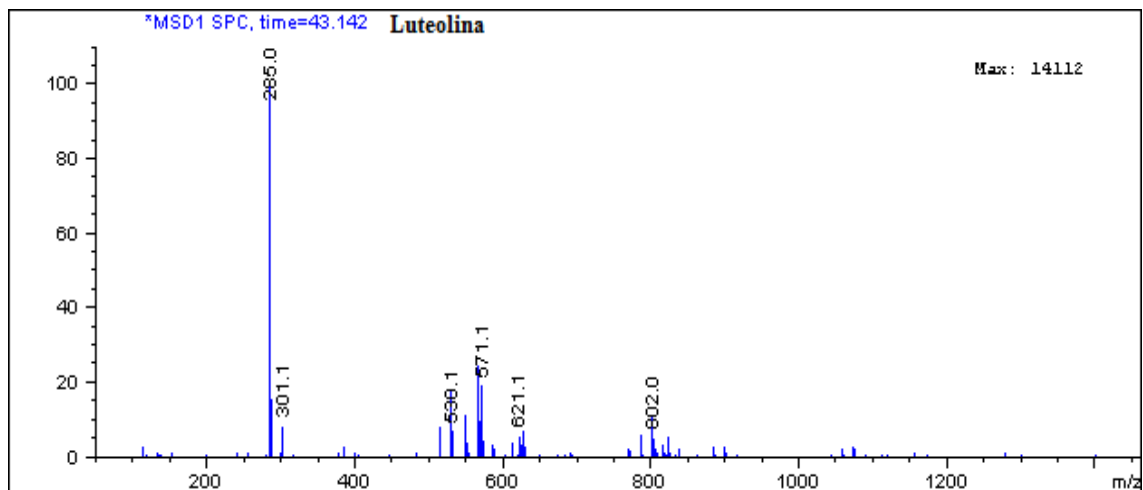
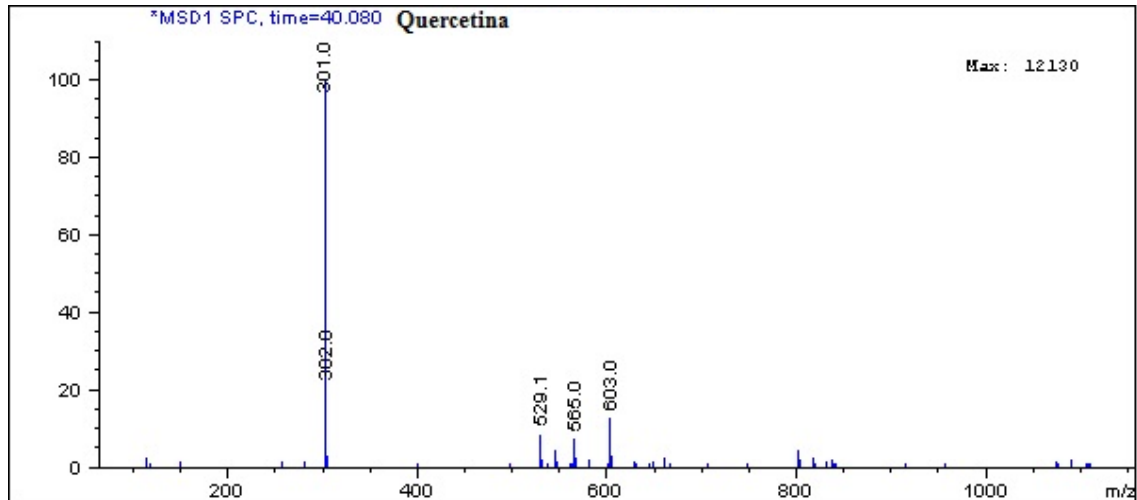


Figura 9 - Espectros de massas das substâncias identificadas no extrato etanólico das flores de *Senna pendula*







Nos últimos anos a técnica de desrepliação de metabólitos tem sido utilizada, com o intuito de encontrar novos marcadores químicos para gêneros e espécies de plantas e substâncias estruturalmente inéditas que apresentem diferentes atividades biológicas e farmacológicas orientando a seleção dos extratos a serem investigados mais profundamente. Esta técnica está em contínuo desenvolvimento e aqueles baseados no uso de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE-IES/EM) em especial, são muito sensíveis e já fornecem informações estruturais, mecanismo de fragmentações e ainda podem ser acopladas a outras técnicas, como por exemplo, ultravioleta (UV) e ressonância magnética nuclear (RMN), acoplado ao banco de dados e injeção de padrões (OLIVEIRA, 2015).

Com o uso da desrepliação, é possível avaliar a variabilidade química inter e intraespecífica de espécies, permitindo a comparação do perfil, a verificação da ocorrência de metabólitos descritos em extratos não estudados, sem a necessidade de isolamento e localização de fontes adicionais de substâncias de interesse. Sabe-se que, para algumas espécies, a

composição química quali e quantitativa pode sofrer variações (SANTOS, 2007), e estas informações podem orientar aplicações e estudos futuros destas espécies.

A desrepliação aplicada aos cinco extratos estudados, possibilitou a identificação de 13 compostos diferentes, em que os mais frequentes foram a epicatequina e a (2R, 3S, 4S, 2''R, 3''S)-guibourtinidol-(4 α →8)- catequina, que estiveram presentes em quatro dos extratos utilizados (Fig 10). O flavonoide glicosilado rutina, destacou-se também, tendo sido identificado em três dos cinco extratos. A rutina foi isolada pela primeira vez em 1930, quando foi classificada e denominada de vitamina P, sendo posteriormente incluída como um flavonoide, muito frequente em espécies de plantas e que apresenta significantes propriedades biofarmacológicas. Em estudos anteriores, realizados no nosso grupo de laboratório, a rutina já tinha sido identificada e isolada em outras espécies de *Senna*, tais como a *Senna gardneri*, *S.splendida*, *S.macrantera* var *pudibunda* e *S. trachypus* (OLIVEIRA, 2015).

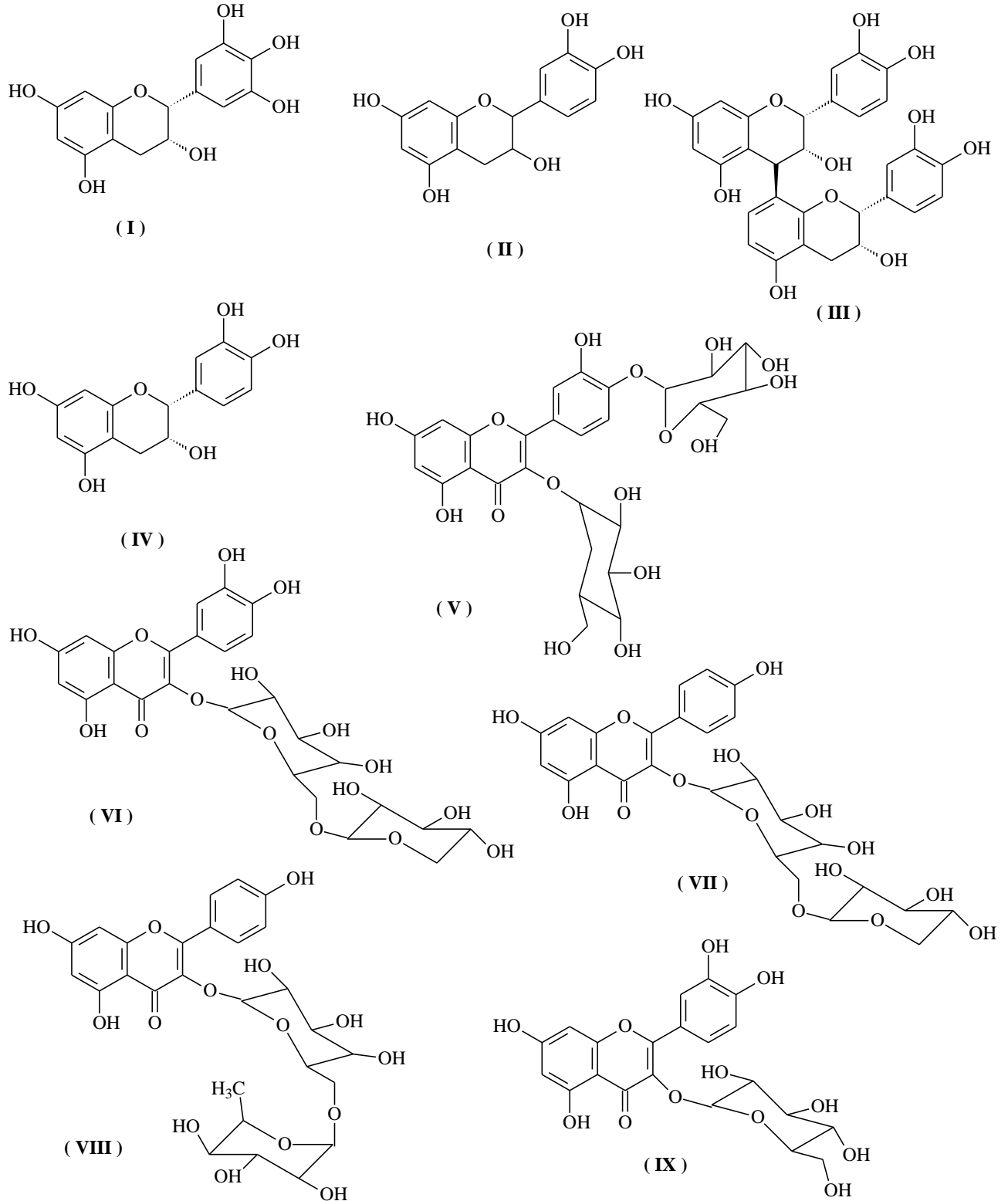
O extrato das flores da *S. pendula*, foi o que apresentou a maior variabilidade química, tendo como compostos majoritários, a quercetina-3-*O*-glicosídeo, quercetina e luteolina.

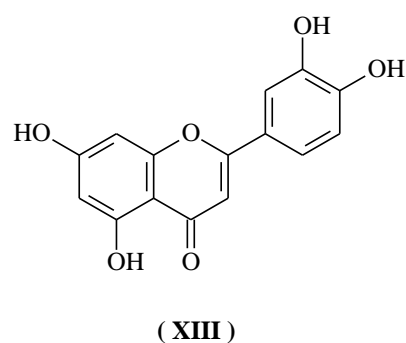
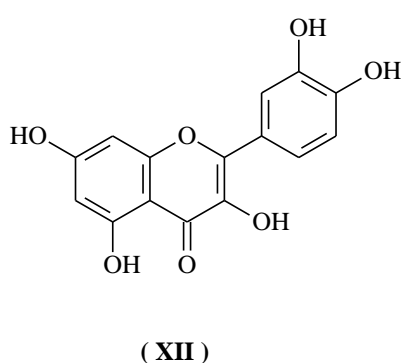
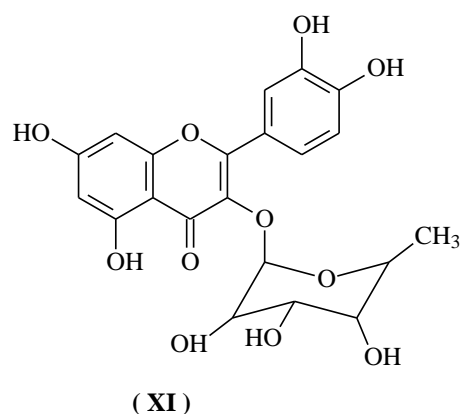
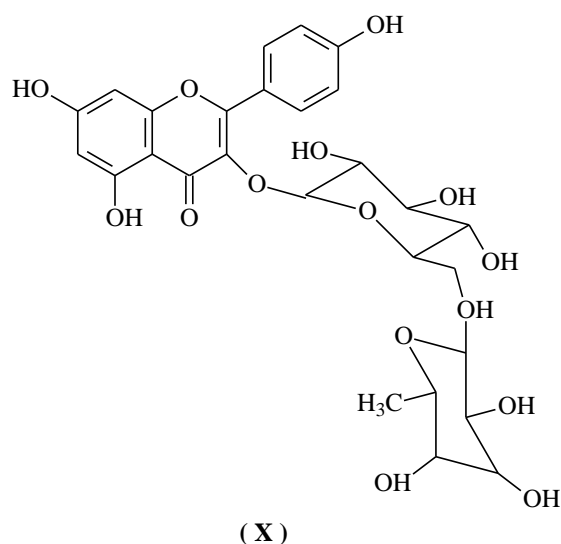
Tabela 6 - Compostos identificados nos extratos de espécies de *Senna* estudados.

TEMP O	Compostos	DAD	HPLC-IES-EM		Espécies de <i>Senna</i>
		λ_{nm}	[M-H] ⁻	[2M-H] ⁻	
16,332	Epigalocatequina (I)	230,275	305	611	(SPF), (SPFI) (SCC)
17,270	(+)-Catequina(II)	235,280	289	579	(SPC)
21,127	Procianidina B2 (III)	235,280	577	---	(SPC)
21,695	Epicatequina (IV)	230,280	289	579	(SPF) (SPFI), (SPC), (SCF)
29,090	Quercetina 3, 4'-diglicosídeo (V)	260,360	625	1251	(SPFI)
29,376	Quercetina glicoarabinose (Peltatosídeo) (VI)	255,355	595	1191	(SCC), (SCF)
31,076	Campferol glicoarabinosídeo (VII)	230,275, 355	579	1159	(SCF)
32,649	Rutina (VIII)	255,355	609	1219	(SPFI), (SCC), (SCF)
36,503	Quercetina-3- <i>O</i> -glucosídeo (IX)	256,350	463	927	(SPFI)
36,942	Campferol rutinosídeo (X)	230,260, 350	593	1187	(SCF)
36,240	(2R, 3S, 4S,2''R,3''S)- Guiboutinidol-(4 α →8)- catequina (XI)		545	1091	(SPF), (SPFI), (SPC), (SCF)
40,080	Quercetina (XII)	260,370	301	603	(SPFI)
43,142	Luteolina (XIII)	255,350	285	571	(SPFI)

Espécies denominadas por: **(SCC)** *S. cana* caule, **(SCF)** *S. cana* folhas, **(SPC)** *S. pendula* caule, **(SPFI)** *S. pendula* flores, **(SPF)** *S. pendula* folhas.

Figura 10 - Representação estrutural dos 13 compostos identificados nas espécies de *Senna*.





Das substâncias identificadas nos extratos etanólicos em análise, pode-se perceber que as duas espécies de *Senna* estudadas apresentaram diferenças e similaridades em sua composição química. Inesperadamente, não foram detectados nestes extratos, compostos antraquinônicos na forma glicosilada, embora estes compostos na forma livre tenham sido isolados do extrato hexânico das mesmas espécies. Pode-se atribuir esta ausência a uma possível variabilidade química sazonal, como ocorre com outras espécies (DASTMALCHI e DHAUBHADEL, 2015; MONTEIRO et al, 2006; YARIWAKE et al, 2005), mas ainda não registrada para o gênero *Senna*.

5.2.2 Análise quantitativa dos extratos de *Senna pendula* e *Senna canna*

A análise quantitativa dos cinco diferentes extratos de *Senna* foi executada por CLAE/DAD através de uma curva analítica obtida em seis diferentes concentrações de oito compostos detectados na análise qualitativa. Os dados obtidos foram utilizados para determinar o teor de cada um destes compostos, nos extratos investigados, pelo método do padrão externo. Os dados foram plotados pela média das áreas e pela concentração em ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) e o coeficiente

de correlação e a equação de cada curva foram construídos utilizando regressão linear e o método dos mínimos quadrados. Os resultados expressos em mg/g de material botânico seco. As análises foram realizadas em duplicata e a confiabilidade foi verificada pelo desvio padrão relativo (DPR), onde foram aceitos somente valores $\leq 5\%$ (ANVISA 2017). Os dados de regressão obtidos pelo método dos mínimos quadrados apresentaram valores de coeficiente de determinação $R^2 > 0,99$. As equações utilizadas para as análises quantitativas encontram-se abaixo (Tabela 7).

Tabela 7 - Caracterização das curvas analíticas dos padrões usados na quantificação dos compostos presentes em *Senna cana* e *Senna pendula*.

Nome do composto	Tempo de retenção (min.)	Concentração ($\mu\text{mol.L}^{-1}$)	Equação da reta	λ (nm)	R^2
Epigallocatequina	16,33	1000-0,025	$y = 2,2384x - 3,0126$	278	0,9996
Procianidina B2	19,54	1000-0,025	$y = 3,8934x + 2,0571$	278	0,9993
Catequina	17,27	1000-0,025	$y = 6,6024x + 17,338$	278	0,9920
Epicatequina	21,69	1000-0,025	$y = 7,2572x + 2,2692$	278	0,9996
Peltatosídeo	29,37	1000-0,025	$y = 4,3682x + 16,569$	340	0,9952
Rutina	32,65	1000-0,025	$y = 16,386x + 160,1$	340	0,9984
Quercetina	40,08	1000-0,025	$y = 20,437x - 54,512$	340	0,9990
Luteolina	43,14	1000-0,025	$y = 18,863x + 19,303$	340	0,9981

Tabela 8 - Análise quantitativa de compostos identificados em espécies de *Senna*.

Compostos identificados ^a	SCC (mg.g^{-1}) ^b	SCF (mg.g^{-1})	SPF (mg.g^{-1})	SPC (mg.g^{-1})	SPFI (mg.g^{-1})
Epigallocatequina	$4,274 \pm 1,5$	ND	$8,708 \pm 0,8$	ND	$2,567 \pm 2,01$
Catequina	ND	ND	ND	$6,528 \pm 1,50$	ND
Procianidina B2	ND	ND	ND	$0,956 \pm 3,01$	ND
Epicatequina	ND	$0,409 \pm 0,75$	$9,512 \pm 0,01$	$3,169 \pm 1,43$	$0,902 \pm 0,87$

Peltatosídeo	2,33 ± 1,75	1,857 ± 1,31	ND	ND	ND
Rutina	0,723 ± 2,05	13,311 ± 1,31	ND	ND	0,502 ± 1,43
Quercetina	ND	ND	ND	ND	1,497 ± 2,13
Luteolina	ND	ND	ND	ND	0,902 ± 0,65

^a (SCC) *S. cana* caule, (SCF) *S. cana* folhas, (SPC) *S. pendula* caule, (SPFI) *S. pendula* flores, (SPF) *S. pendula* folhas;

^bmg/g: mg do composto/grama de material botânico seco ± DPR % (Desvio padrão relativo)

^cND :Não detectado

Nos extratos das folhas e do caule de *S. cana*, foi possível a identificação e quantificação do peltatosídeo (quercetina glicoarabinose, **VI**) e rutina (**VIII**), observando-se que no extrato das folhas, **VIII** apresentou o valor mais elevado (13,311 mg.g⁻¹) de todos os extratos analisados. A quercetina glicoarabinose (**VI**) já tinha sido identificada no extrato das folhas de *S. gardneri* em teor semelhante a *S. cana* (11,99 mg.g⁻¹) e em menor teor em *S. splendida* (3,24 mg.g⁻¹) (OLIVEIRA, 2015). A epicatequina (**IV**), foi identificada em todas as partes botânicas estudadas de *S. pendula*, apresentando o maior teor (9,512 mg.g⁻¹) no extrato das folhas. **IV** também já tinha sido detectada nas raízes e no caule de *S. macranthera* var. *pudibunda*, porém em menores valores (0,87 mg.g⁻¹ e 1,32 mg.g⁻¹, respectivamente) que em *S. cana* (OLIVEIRA, 2015). O extrato das flores foi onde se encontrou o maior número de substâncias identificadas e quantificadas, o composto que se apresentou em maior teor neste extrato (8,708 mg.g⁻¹), foi a epigalocatequina (**I**), cuja presença já foi relatada também nas folhas de *S. macranthera* var. *pudibunda* (1,68 mg.g⁻¹) (OLIVEIRA, 2015). No entanto, a catequina (**II**) e a Procianidina B2 (**III**), foram detectadas somente no extrato do caule de *S. pendula*. Estes dois compostos, já foram detectados anteriormente no caule de *S. macranthera* var. *pudibunda* (OLIVEIRA, 2015).

5.3 Extração seletiva de flavonoides em espécies de *Senna* (*Senna fistula* e *Senna obtusifolia*)

A presença significativa de flavonoides em *S. pendula* e *S. cana*, despertou o interesse em empregar extração seletiva de flavonoides, propondo-se para alcançar este fim, a reprodução de uma técnica relatada na literatura (SPAGOLLA et al., 2009). Devido a pouca quantidade de material botânico disponível das espécies *S. cana* e *S. pendula* e a dificuldade para fazer uma nova coleta, selecionou-se duas outras espécies de *Senna*, que ocorrem frequentemente em Fortaleza: *Senna fistula* e *Senna obtusifolia*, ambas encontradas no Campus do Pici e que apresentam vários flavonoides já isolados (MACEDO et al, 2016).

Após a preparação dos extratos, foram realizados os ensaios espectrofotométricos para quantificar os flavonoides. Através do resultado desse ensaio, foi possível observar quais as condições extrativas que foram mais eficientes. Foram obtidos 72 (setenta e dois) extratos e selecionados 6 (seis) que apresentaram o maior teor de flavonoides, para a análise em Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), com o intuito de verificar se esses extratos realmente tinham um teor significativo de quercetina, padrão utilizado no ensaio espectrofotométrico. Adicionalmente, também foram utilizados os padrões luteolina e rutina nesta quantificação. Os padrões foram identificados no extrato, utilizando-se dois parâmetros: o tempo de retenção dos picos e os espectros de UV.

Para a semi-validação da metodologia, foram levados em consideração os seguintes parâmetros analíticos: Linearidade, Precisão, Limite de quantificação e de detecção. (ANVISA, 2017). O limite de detecção e quantificação para as amostras foi calculado de acordo com a comparação do sinal analítico obtido para cada amostra em concentrações baixas dos padrões, com o sinal de uma amostra do branco. Foi considerado a relação sinal-ruído de 10:1 para o LQ e de 2:1 para o LD (RIBEIRO et al., 2008). Os dados foram plotados pela média das áreas e pela concentração em ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) e o coeficiente de correlação e a equação de cada curva foram construídos utilizando regressão linear e o método dos mínimos quadrados. As análises foram realizadas em triplicata e a confiabilidade foi verificada pelo desvio padrão relativo (DPR), em que foram aceitos somente valores $\leq 5\%$. (ANVISA 2003). As curvas analíticas dos padrões obtidas, encontram-se na tabela 9 e os valores da quantificação obtida para cada extrato, encontram-se expostos na Tabela 12.

Tabela 9 - Caracterização das curvas analíticas utilizadas na quantificação de quercetina, rutina e luteolina em *Senna fistula* e *Senna obtusifolia*.

Nome do composto	Tempo de retenção (min.)	Concentração ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Equação da reta	λ (nm)	R^2
Rutina	12,77	0,1-50	$y = 9912,3x + 52,252$	259/340	1
Quercetina	18,40	0,1-50	$y = 41404x - 5286,7$	259/340	0,9987
Luteolina	18,87	0,1-50	$y = 19643x - 7509,6$	259/340	0,9949

A precisão intradia foi avaliada pela injeção em triplicata em três concentrações diferentes para uma solução de quercetina, sendo que as amostras foram preparadas no mesmo dia pelo mesmo analista sob as mesmas condições cromatográficas. Já a precisão

interdia foi avaliada também pela injeção em triplicata de três concentrações distintas de quercetina ao longo de uma semana de análise. Os desvios padrão relativos foram calculados com base nas concentrações observadas (**Tabelas 10 e 11**).

Tabela 10 - Precisão Intradia de três níveis de concentração para a solução padrão de quercetina.

Amostra	Nível de Concentração	Concentração de Quercetina (ppm)
1	1	10,23
2		10,89
3		11,03
DPR (%)		3,923
1	2	50,38
2		50,95
3		50,01
DPR (%)		0,939
1	3	100,04
2		100,25
3		99,89
DPR (%)		0,1807

DPR: Desvio padrão relativo

Tabela 11 - Precisão Interdia de três níveis de concentração para a solução padrão de quercetina em dias intercalados durante uma semana.

Dia	Amostra	Nível de Concentração	Concentração Quercetina (ppm)
1	1	1	10,23
	2		10,89
	3		11,03
4	1		10,19
	2		10,77
	3		10,51
7	1		9,87
	2		10,03
	3		10,15
DPR (%)			4,041
1	1	2	50,38
	2		50,95
	3		50,01
4	1		50,87
	2		49,95

	3		50,11
7	1		49,88
	2		49,96
	3		50,25
DPR (%)			0,797
1	1	3	100,04
	2		100,25
	3		99,89
4	1		100,13
	2		100,05
	3		100,20
7	1		99,85
	2		100,33
	3		100,15
DPR (%)			0,158

DPR: Desvio padrão relativo

Tabela 12 - Análise quantitativa de flavonoides presentes em *Senna fistula* e *Senna obtusifolia*

Extratos ^a	Solventes	Quercetina (mg.g ⁻¹) ^b	Rutina (mg.g ⁻¹)	Luteolina (mg.g ⁻¹)
SOFFM	MeOH 100%	2,93 ± 0,385	192,91 ± 1,809	ND
SOFFA	Acetona 60%	12,46 ± 3,105	620,24 ± 0,962	ND
SFFQA	Acetona 60%	Abaixo do LQ	10,37 ± 0,351	20,05 ± 0,601
SFFFE1	EtOH 60%	Abaixo do LQ e LD	81,49 ± 0,908	ND
SFFFE2	EtOH 100%	Abaixo do LQ	Abaixo do LQ e LD	3,68 ± 0,218
SOVQM	MeOH 100%	86,65 ± 0,549	18,36 ± 3,301	63,90 ± 1,257

^aSOFFM: *Senna obtusifolia* folhas Metanol 100% a temperatura ambiente; SOFFA: *Senna obtusifolia* folhas Acetona 60% a temperatura ambiente; SFFQA: *Senna fistula* folhas Acetona 60% sob refluxo; SFFFE1: *Senna fistula* folhas Etanol 60% a temperatura ambiente; SFFFE2: *Senna fistula* folhas Etanol 100% a temperatura ambiente SOVQM: *Senna obtusifolia* vagens metanol 100% sob refluxo.

^b mg/g : mg do padrão/ em 1 grama do extrato ± DPR % (Desvio padrão relativo)

^cND: Padrão não detectado.;

Para o extrato SOVQM, foi necessário co-injetar o padrão em uma quantidade conhecida, pois estava havendo sobreposição da quercetina e da luteolina, pois essa amostra apresentou um teor bastante elevado das mesmas, então primeiramente foi adicionado uma concentração conhecida de quercetina, no extrato, foi feito a injeção, e a área do pico de (quercetina padrão+ área do pico da amostra), foi subtraída da área do pico sobreposto, assim, sendo possível calcular a área referente ao teor real de quercetina na amostra. Em seguida esse processo foi repetido com a luteolina.

Para a comparação dos dados, iremos levar em consideração os teores de mg do padrão/g de extrato, já que a quantificação dos flavonoides por espectrofotometria também é

fornecida nessa unidade e a finalidade da técnica em questão, é analisar a eficiência do método dos diferentes meios de extração.

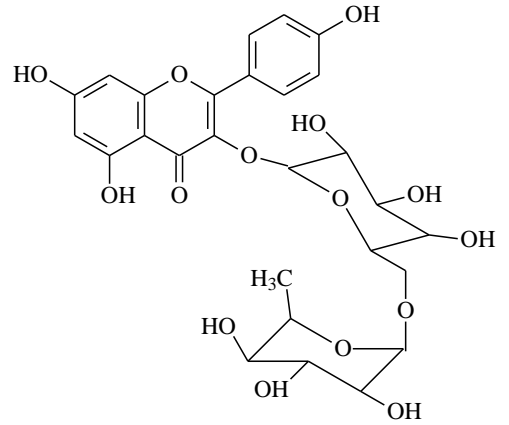
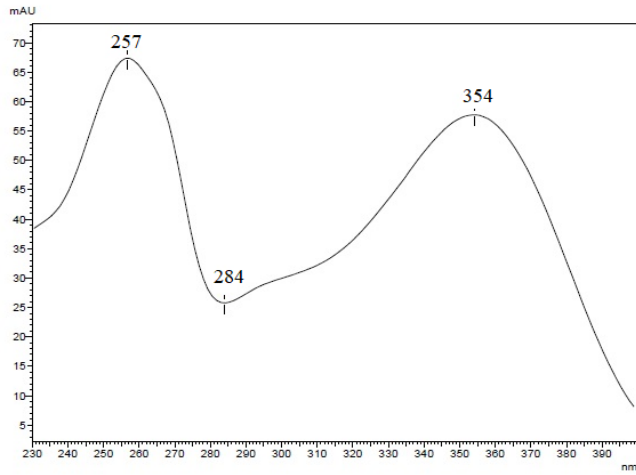
Ao observar os valores expostos na Tabela 12, verifica-se que a amostra SOFFA, se destacou tanto no teor de quercetina (12,46 mg de quercetina/ g de extrato), como principalmente no elevado teor de rutina (620,24 mg de rutina/ g de extrato), ao observar os cromatogramas do extrato, é possível verificar que a rutina é uma das substâncias majoritárias dessa amostra, por isso o valor tão elevado. O extrato SOVQM foi o único a possuir em sua composição, os três flavonoides utilizados como padrões, sendo possível a quantificação dos mesmos. Esse extrato apresentou teores relevantes de quercetina (86,65 mg de quercetina/g de extrato), rutina (18,36 mg de rutina/g de extrato) e luteolina (63,90 mg de luteolina/g de extrato), quando comparados aos outros extratos analisados.

Nos extratos SFFQA, SFFFE2 foi possível fazer a identificação da quercetina, porém não a quantificação, pois apresentou teores abaixo do limite de quantificação (LQ). A análise dos cromatogramas do extrato SFFFE1 não permitiu identificar nem quantificar quercetina, apresentando os valores abaixo do limite de detecção (LD) e quantificação (LQ). O extrato SFFFE2 também não permitiu identificar e nem quantificar a rutina, pois apresentou valor abaixo do LQ e LD. Os extratos SFFQA, SFFFE2 e SOVQM apresentaram luteolina em sua composição, em diferentes teores. Estes resultados indicam que uma modificação na condição extrativa, permite concentrar em diferentes proporções, metabólitos da mesma classe, mas que apresentam diferenças estruturais, inclusive para extratos obtidos da mesma parte da planta, a exemplo de SFFFE1 e SFFFE2.

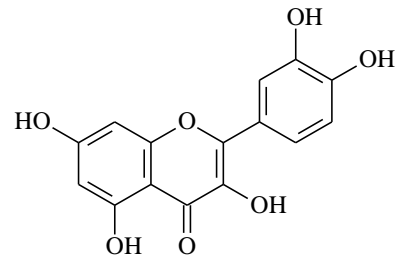
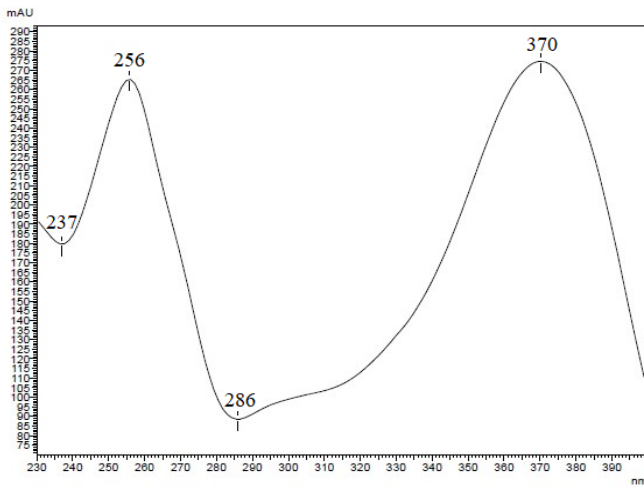
Abaixo se encontram os cromatogramas obtidos para os extratos SOFFA e SOVQM figuras 11 e 12 respectivamente, os cromatogramas obtidos para os outros extratos encontram-se no Anexo (Anexo E-I, págs. 257-261).

De acordo com Spagolla et al., 2009, o melhor método de extração foi com o solvente etanol a 60%, independente da temperatura, resultado este que não foi confirmado com as espécies estudadas neste trabalho, já que os solventes metanol (100%) e acetona (60%) apresentaram os melhores resultados.

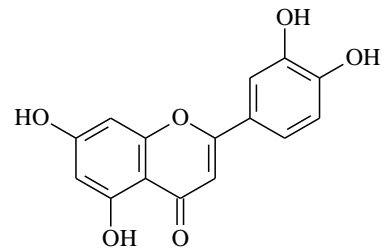
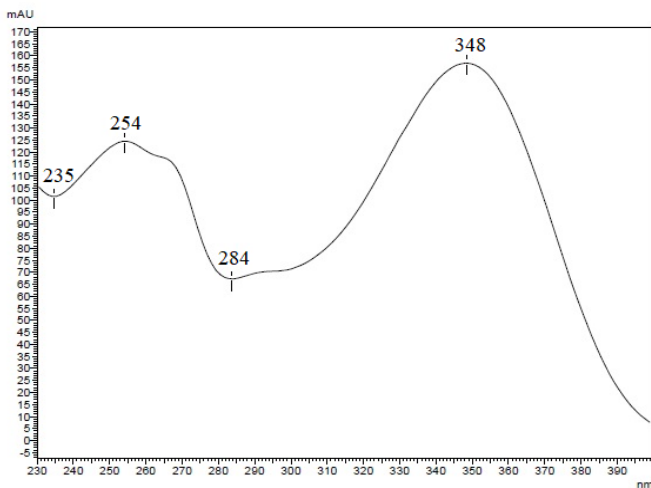
Figura 11 - Espectros de absorção nas regiões do visível e ultravioleta (DAD) dos padrões identificadas nos extratos, respectivamente, rutina, quercetina e luteolina.



Rutina

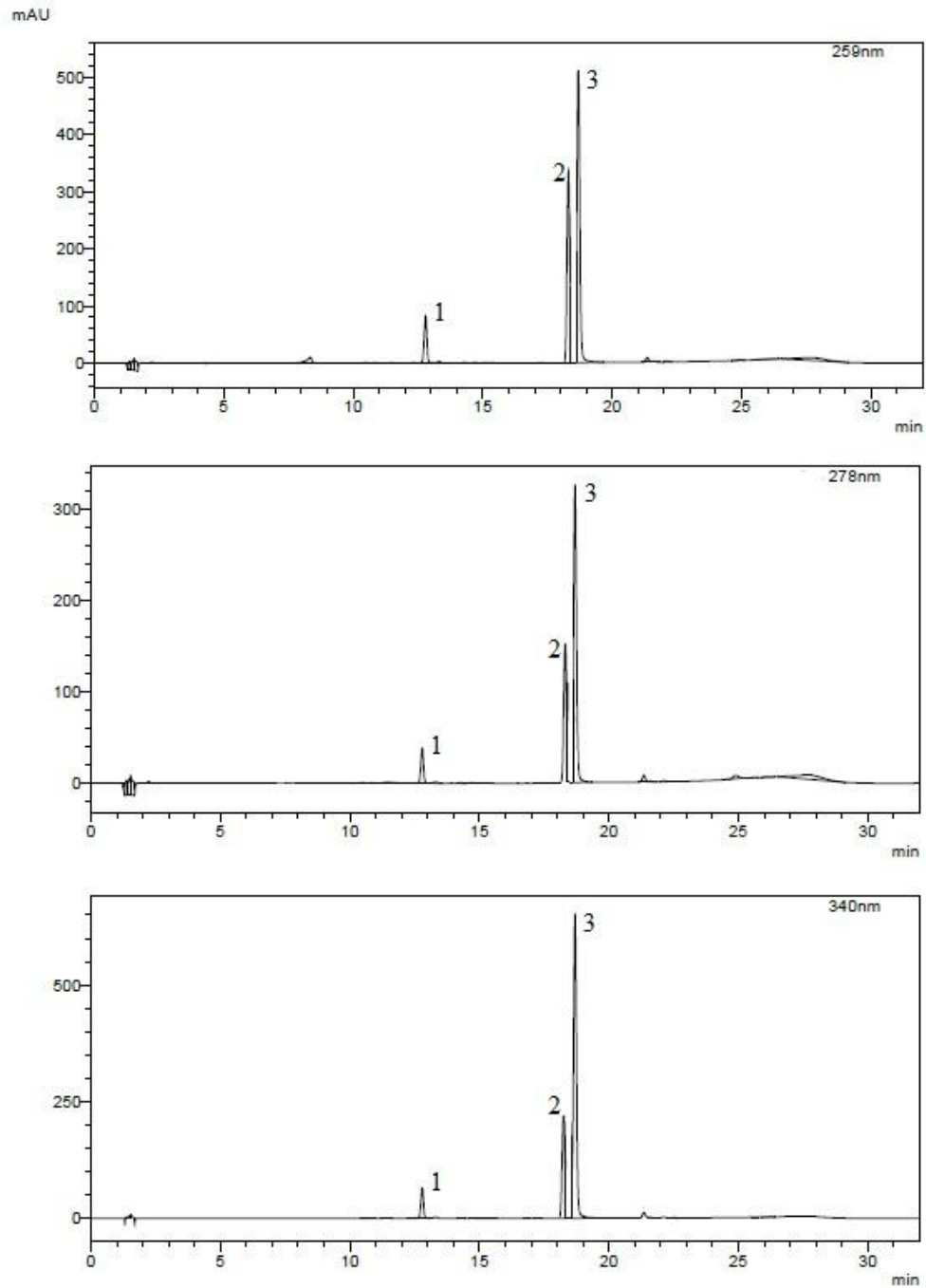


Quercetina



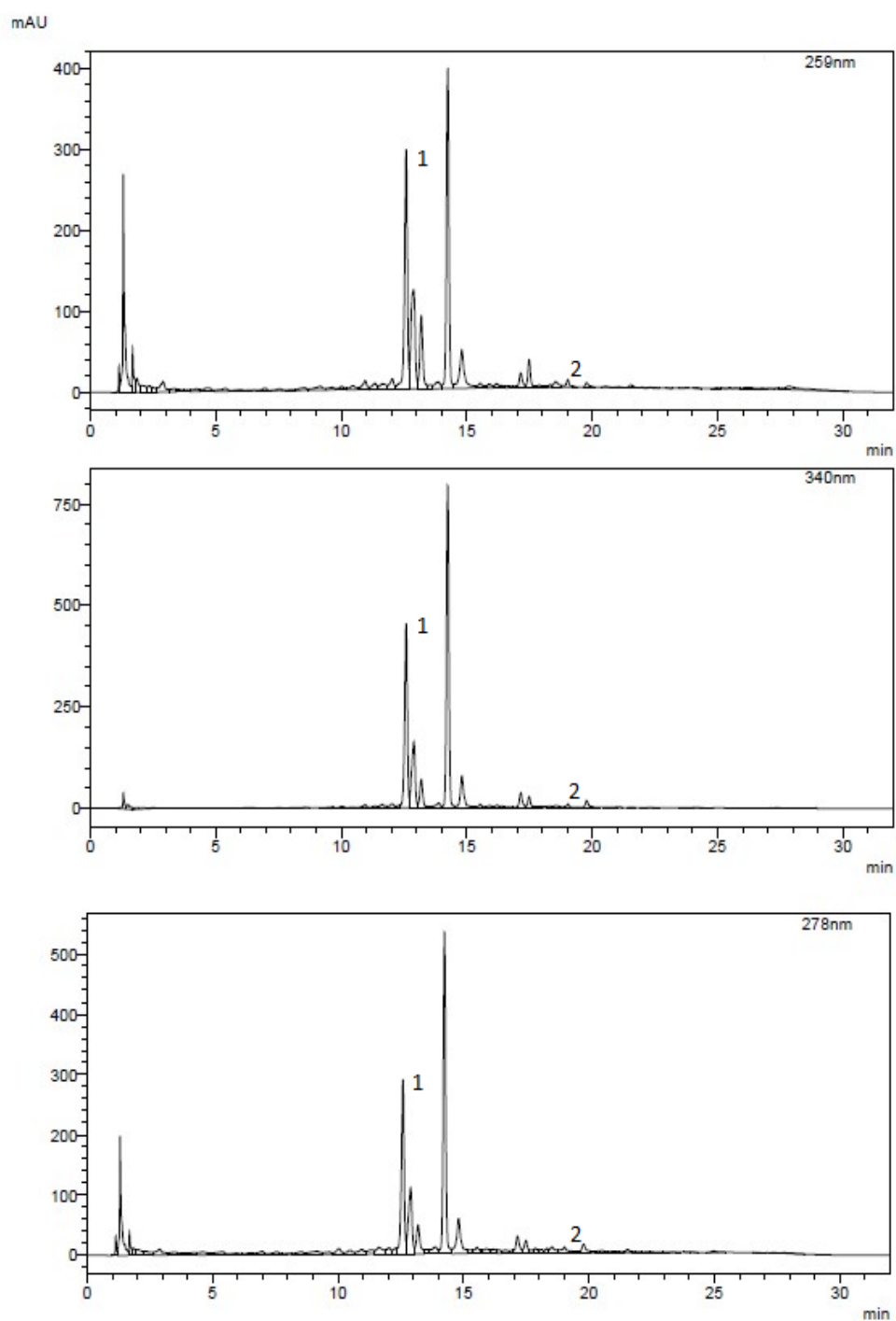
Luteolina

Figura 12 - Cromatogramas obtidos por CLAE/DAD dos padrões utilizados para as quantificações adquiridos em 259, 278 e 340 nm.



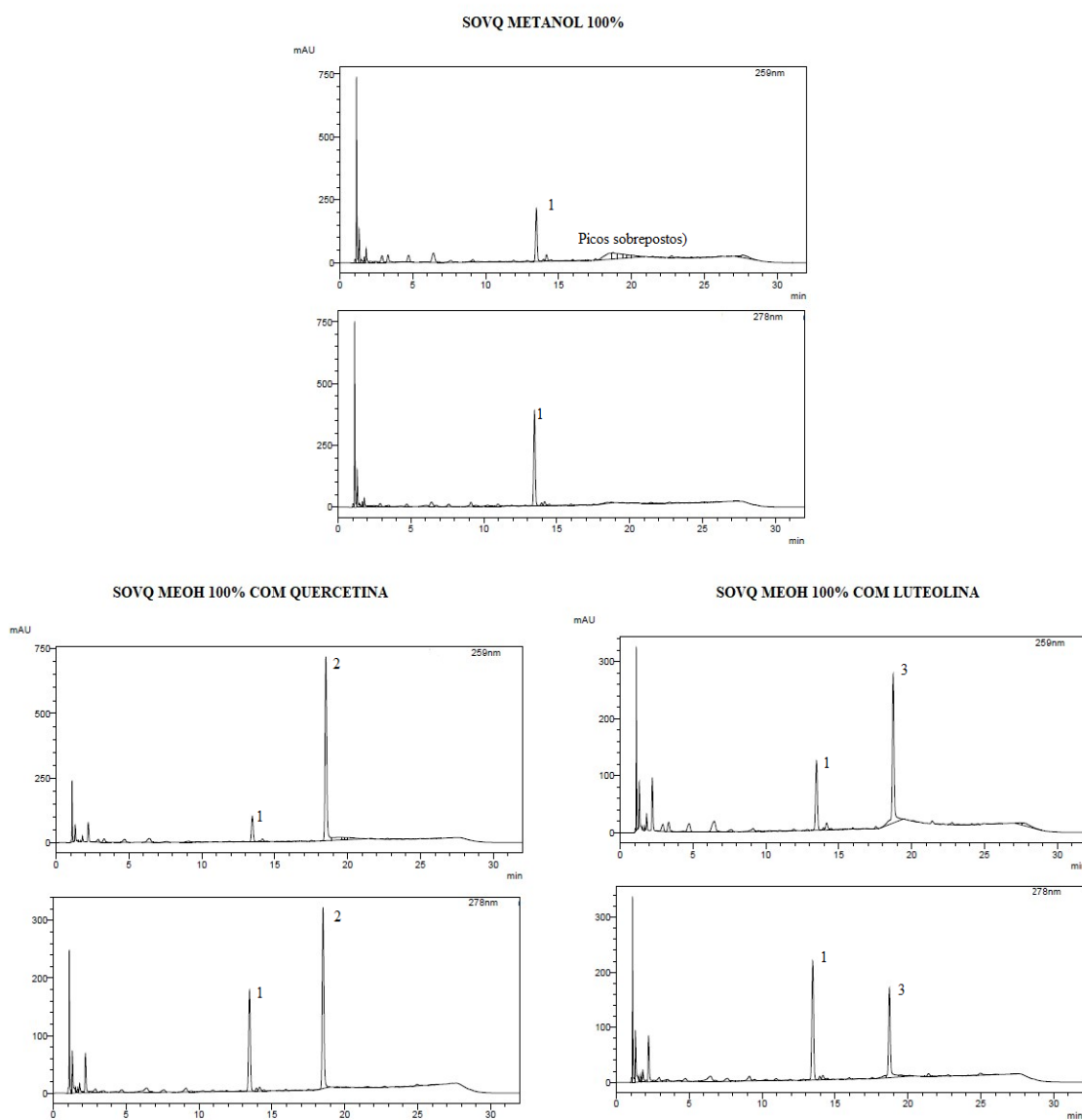
*Padrões: (1) Rutina; (2) Quercetina; (3) Luteolina

Figura 13 - Cromatogramas (CLAE-DAD) obtidos do extrato SOFFA adquiridos a 259, 340 e 278 nm.



*Padrões identificados e quantificados: (1) Rutina; (2) Quercetina)

Figura 14 - Cromatogramas (CLAE-DAD) obtidos do extrato SOVQM a 259 e 278 nm.



*Padrões identificados e quantificados: (1) Rutina; (2) Quercetina; (3) Luteolina

5.4 Determinação das antraquinonas aglicosiladas em extratos de *Senna* spp.

As espécies de *Senna*, são conhecidas fontes de compostos antraquinônicos, então por esse motivo, é de grande importância a realização de ensaios espectrofotométricos para a quantificação desses compostos. Como foi possível o isolamento de antraquinonas do extrato etanólico de *Senna cana* (MONTEIRO, 2012), foi realizado o ensaio de quantificação das antraquinonas na sua forma livre (agliconas) dos extratos de *Senna cana* e *Senna pendula*. Vale ressaltar que existem também metodologias para quantificar as antraquinonas glicosiladas (O-

glicosiladas e C-glicosiladas), que não foram realizados neste trabalho por não possuímos os padrões necessários para a construção das curvas. (LEÃO et al., 2015; PEREZ et al., 2005). Na tabela 13 estão descritos os valores de antraquinonas agliconas em cada extrato, usando crisofanol, como padrão.

Tabela 13 - Quantificação do teor de antraquinonas nos extratos etanólicos de *S.cana* e *S.pendula*, por espectrofotometria, expresso em crisofanol

EXTRATOS ^a	Teor de Antraquinonas (mg.g ⁻¹) ^b
EESCC	0,214 ± 0,021
EESCF	0,034 ± 0,079
EESPC	0,491 ± 0,015
EESPF	0,832 ± 0,033
EESPI	0,120 ± 0,027

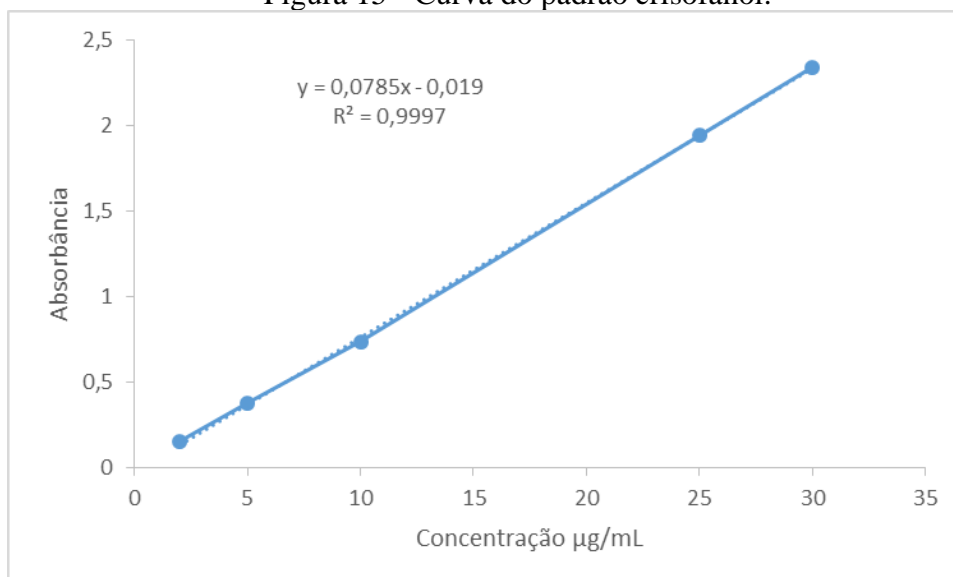
^aEESCC: extrato etanólico do caule de *S.cana*; EESCF: extrato etanólico das folhas de *S.cana*; EESPC: extrato etanólico do caule de *S.pendula*; EESPF: extrato etanólico das folhas de *S.pendula*; EESPI: extrato etanólico das flores de *S.pendula*;

^bmg/g : mg de crisofanol por grama de extrato ± DPR%

Dentre os extratos estudados, o EESPF (extrato etanólico das folhas de *S. pendula*), apresentou o teor mais elevado na quantificação espectrofotométrica (0,832 mg de crisofanol.g⁻¹ de extrato). Vale ressaltar que esse extrato também demonstrou ter um alto teor de compostos da classe flavonoídicas, porém para os ensaios da atividade antioxidante, ele não teve o melhor desempenho, mesmo este extrato sendo rico em compostos fenólicos. Isso pode ser devido ao fato dos flavonoides poderem atuar tanto como oxidantes, como pró-oxidantes, ou seja, ao invés de protegerem contra os efeitos dos radicais livres, eles produzem radicais livres para o meio, aumentando assim o stress oxidativo. Em um estudo feito por Hanasaki et al.(1994) percebeu-se que flavonoides com múltiplos grupos hidroxila, especialmente presentes no anel B, aumentaram significativamente a produção de radicais hidroxil no sistema de Fenton. Esse efeito pró-oxidante é responsável pelos efeitos citotóxicos e pró-apoptóticos dos flavonoides isolados de várias ervas medicinais. (UEDA et al., 2002).

O extrato EESPC, apresentou o segundo melhor resultado neste teste (0,491 mg de crisofanol/g de extrato), este extrato apresentou também um excelente resultado para a capacidade antioxidante. Já em relação ao teor de flavonoides, este extrato apresentou um dos menores teores, o que em parte confirma a teoria exposta anteriormente, que alguns flavonoides, podem agir como substâncias pró-oxidantes.

Figura 15 - Curva do padrão crisofanol.



5.5 Determinação estrutural das substâncias isoladas da *Senna pendula*

Através do fracionamento cromatográfico do extrato hexânico de *S.cana*, foi possível o isolamento de um ácido carboxílico de cadeia longa, denominado de ácido triacontanóico, de duas antraquinonas 1,8-diidroxiladas, crisofanol e fisciona, dois triterpenos pentacíclicos conhecidos como lupeol e friedelina. Com o fracionamento do extrato etanólico de *S. cana*, foi possível o isolamento de uma mistura de esteroides, β -sitosterol e estigmasterol.

Neste trabalho é relatado o fracionamento cromatográfico de *S.pendula*.

5.5.1 Determinação estrutural de EHSPC1

O tratamento cromatográfico da fração EHSPC-D 9-16 do extrato hexânico do caule de *S. pendula* (Fluxograma 1, p.154), forneceu 17,8 mg de um sólido incolor em forma de agulhas, solúvel em diclorometano apresentando faixas de fusão entre 235-240 °C.e foi denominado de EHSPC1, que ao ser realizado o teste de Lieberman-Buchard baseado em (MATOS, 2009), indicou que esse sólido apresentava característica triterpênica, tendo maior solubilidade em clorofórmio.

O espectro de RMN ^1H 500 MHz (Figura 16) para EHSPC1 mostram absorções características para triterpenos, o que foi confirmado pela presença de 8 sinais com deslocamentos entre δ_{H} 0,75 - 1,2 ppm, sendo que 7 destes sinais apresentaram-se como singletos (0,73; 0,87; 0,88; 0,95; 1,0; 1,01 e 1,18) referentes aos hidrogênios dos carbonos C-24, C-25 e C-29, C-30, C-26, C- 27, e C-28 respectivamente. É possível observar também os

sinais para hidrogênio metínicos com deslocamentos em δ_H 2,25(q); δ_H 1,54(m); δ_H 1,38(m) e δ_H 1,55(m). Verificou-se também um grande número de hidrogênios na forma de multipletos ligados a carbonos sp_3 , característico dos terpenos: δ_H 2,28(m), δ_H 1,47(m), δ_H 1,35(m) e δ_H 1,29(m).

Com base nos dados obtidos no espectro de RMN ^{13}C – BB a 125 MHz (Figura17), foi possível identificar um total de trinta átomos de carbonos na região com deslocamento abaixo de 70ppm, sinal característico para carbonos sp_3 . Foi possível observar também um deslocamento característico de carbono carbonílico em δ_C 213,41. Os deslocamentos em δ_C 28,38; δ_C 30,21; δ_C 37,66; δ_C 38,51; δ_C 39,91 e δ_C 42,35 para carbonos não hidrogenados. Os deslocamentos em δ_C 58,44; δ_C 53,31; δ_C 59,69; δ_C 43,01, são característicos de carbonos metínicos. Foi possível observar também as absorções referentes a carbonos metilênicos na região de δ 18,4 – 41,7 ppm (δ_C 22,49; δ_C 41,74; δ_C 41,54; δ_C 18,45; δ_C 59,69; δ_C 35,69; δ_C 36,63; δ_C 36,23; δ_C 35,24; δ_C 32,99 e δ_C 39,47) e sinais para carbonos metílicos em: δ_C 7,03; δ_C 14,87; δ_C 18,16; δ_C 18,45; δ_C 20,47; δ_C 32,00; δ_C 32,30 e δ_C 35, 24. Com os dados obtidos no espectro de RMN ^{13}C e RMN ^{13}C -DEPT 135° e RMN ^{13}C -APT (Figura 19 e 19) obtidos para EHSPC1, foi possível confirmar que o composto possui quatro carbonos terciários (CH), onze secundários (CH₂), oito primários (CH₃) e sete quaternários.

Ao comparar os dados obtidos, com a literatura, foi possível identificar EHSPC1 como o triterpeno friedelan-3-ona (friedelina). Esta é a primeira referência da presença desta substância na espécie *Senna pendula*. Friedelina já foi identificada em *Senna cana* e *spectabilis* var *excelsa* (MONTEIRO, 2012 e SILVA, 2010).

De acordo com a literatura, a friedelina apresenta inúmeras atividades, dentre elas, antiulcerogênica, anti-inflamatória, leishmanicida, dentre outras (TORRES et al., 2004; QUEIROGA et al., 2000; ANTOSINAMY et al., 2011).

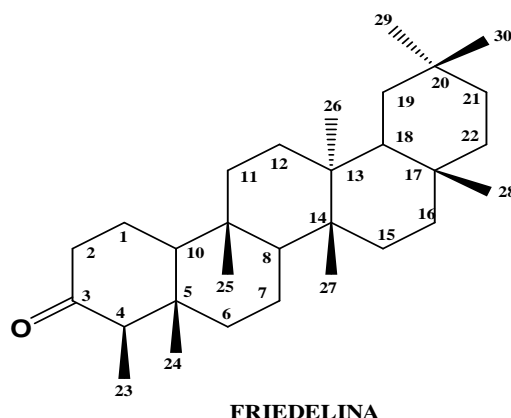


Tabela 14 – Comparação dos valores de deslocamento químico de de RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) de EHSPC1, comparados com valores registrados na literatura (CUNHA, 2016).

Carbono	δ_c Friedelina	δ_c EHSC-D1
1	21,9	22,5
2	41,2	41,7
3	212,6	213,4
4	57,9	58,4
5	41,8	42,3
6	41,0	41,5
7	18,3	18,4
8	52,8	53,3
9	37,1	37,6
10	59,2	59,7
11	35,3	35,8
12	30,2	30,7
13	39,4	38,5
14	38,0	39,9
15	32,1	32,6
16	35,7	36,2
17	29,7	30,2
18	42,5	43,0
19	35,0	35,2
20	27,8	28,3
21	32,5	32,9
22	38,9	39,4
23	6,4	7,0
24	14,3	14,8
25	17,8	18,1
26	19,9	18,4
27	17,9	20,4
28	31,7	32,0
29	34,6	32,3
30	31,7	35,2

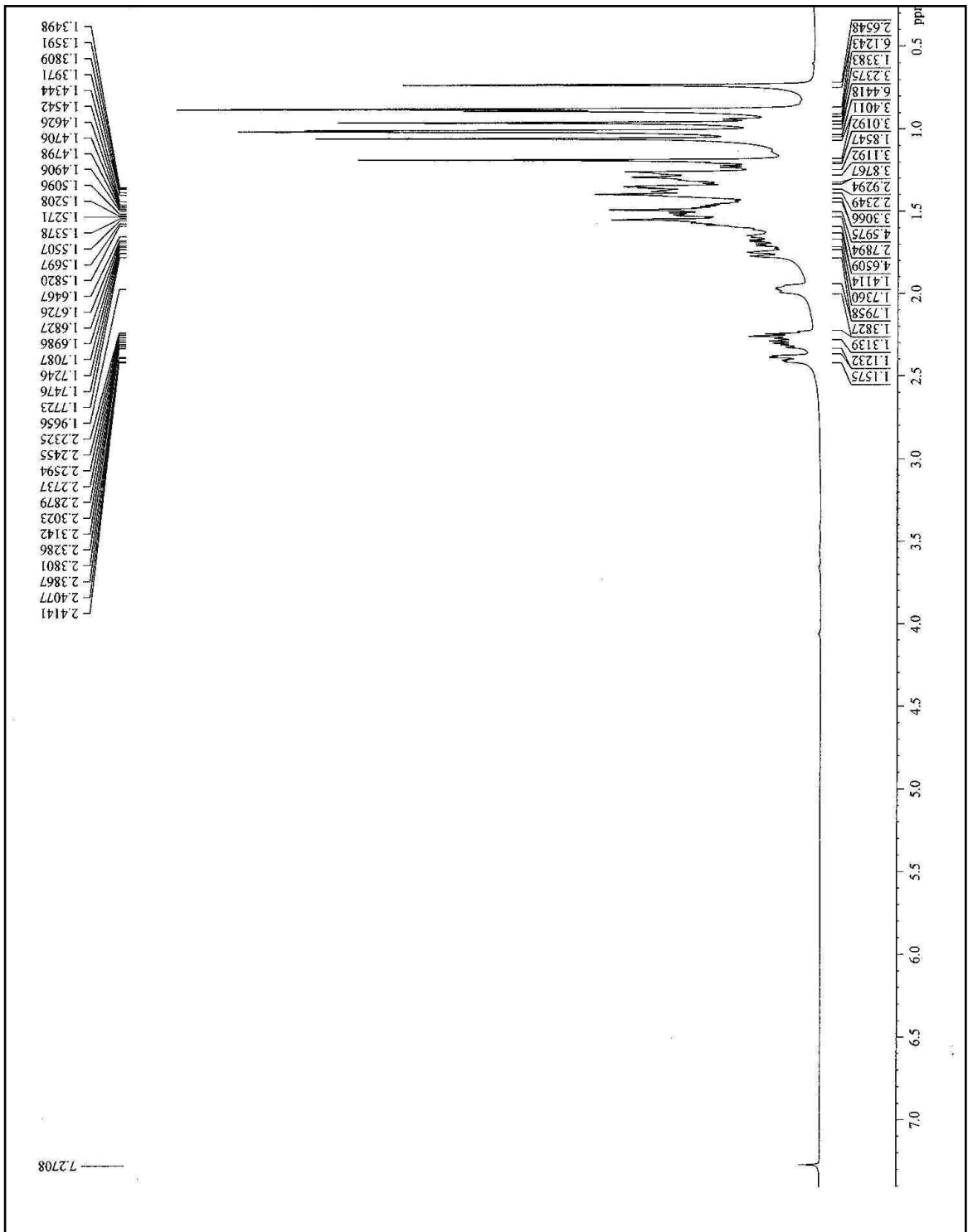
Figura 16 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de EHSPC1

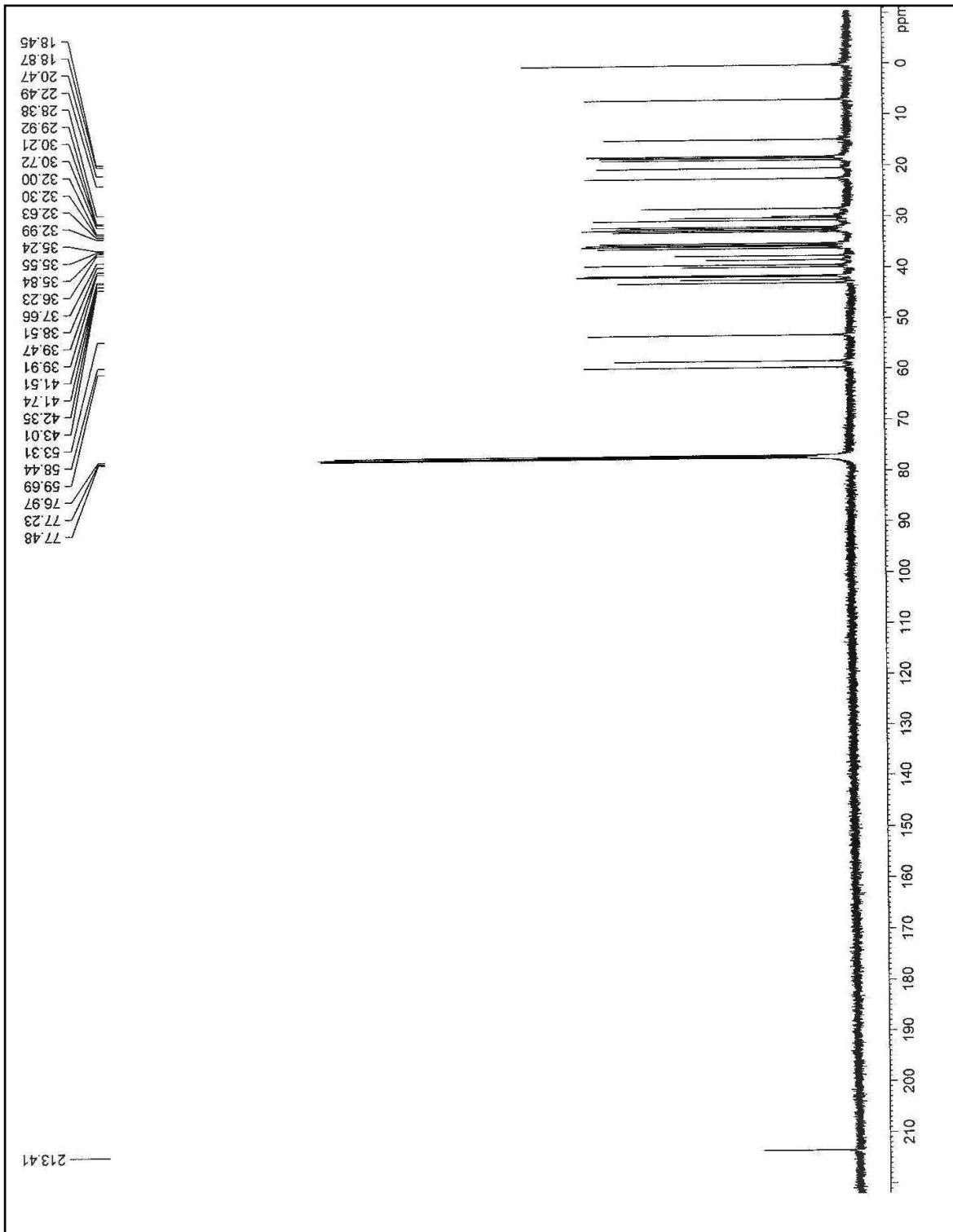
Figura 17 - Espectro de RMN ^{13}C - BB (125 MHz, CDCl_3) de EHSPC1

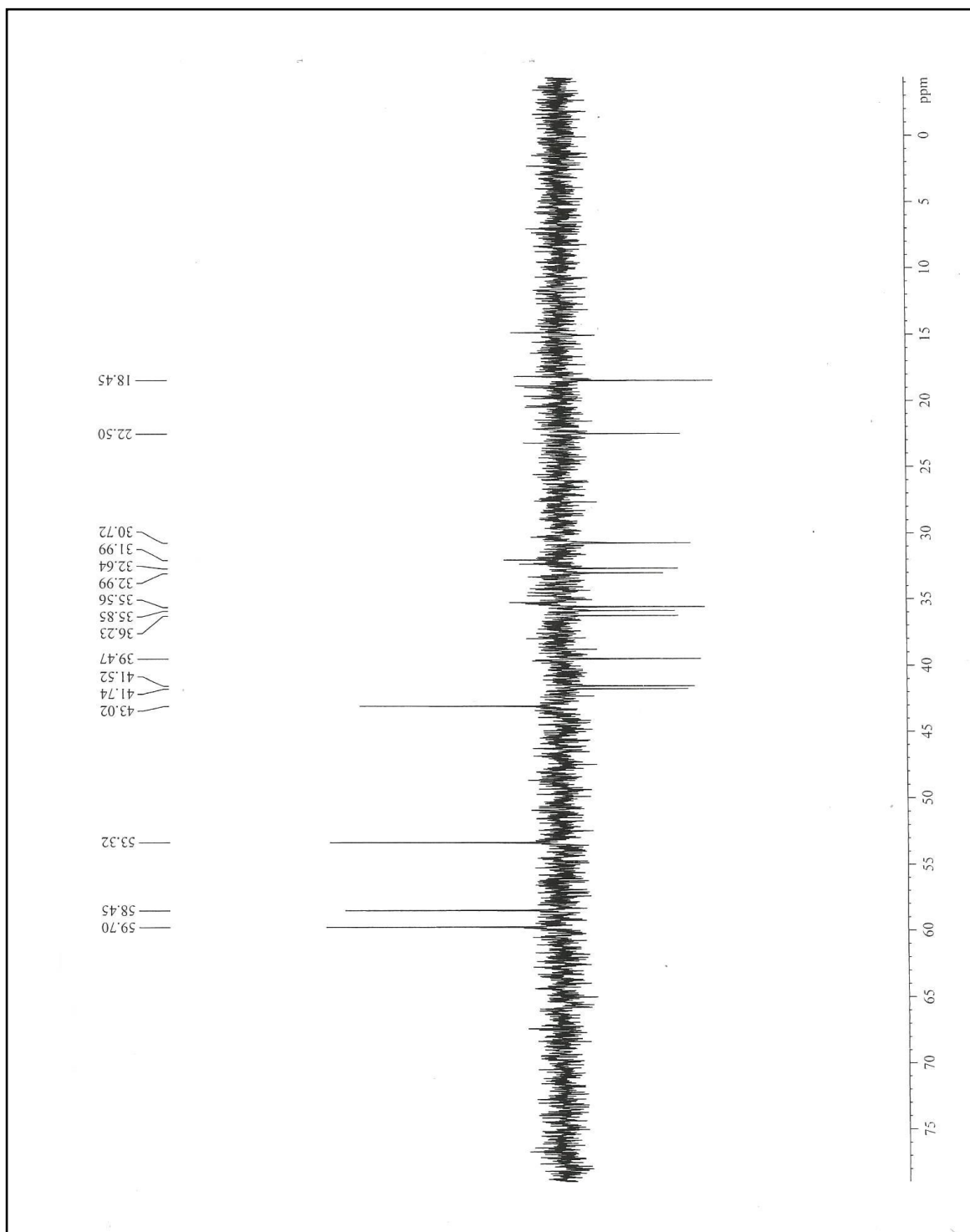
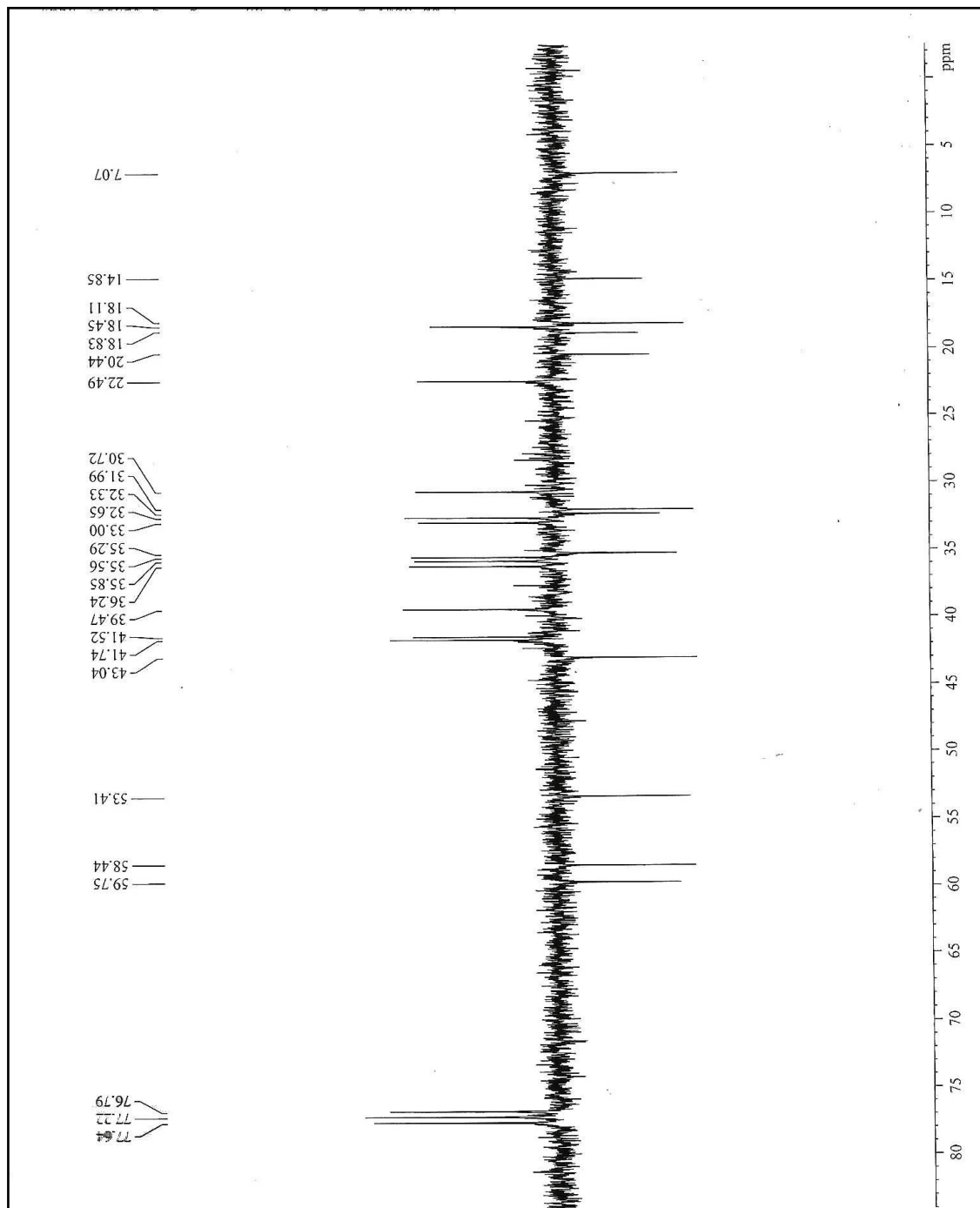
Figura 18 - Espectro de RMN ^{13}C – BB- DEPT 135° (CDCl_3) de EHSPC1

Figura 19 - Espectro de RMN ^{13}C – BB- APT (CDCL₃) de EHSPC1

5.5.2 Determinação estrutural de EESPCD1

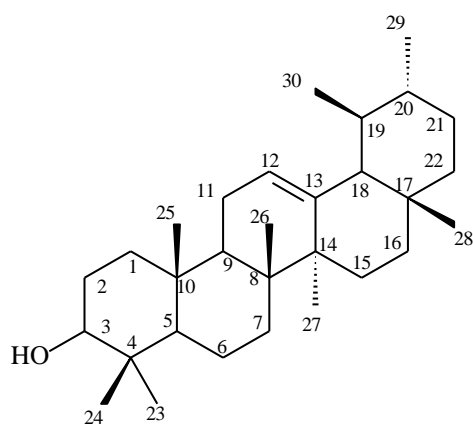
O estudo da fração EESPCD 48- 61, derivada do extrato etanólico do caule de *S. pendula*, (Fluxograma 1, pág.154), forneceu 15 mg de um sólido branco em forma de agulhas, apresentando uma faixa de fusão de 179-183 °C. O qual foi denominado de EESPCD1, que ao

ser realizado o teste de Lieberman-Buchard baseado em (MATOS, 2009), indicou que esse sólido apresentava característica triterpênica, tendo maior solubilidade em clorofórmio.

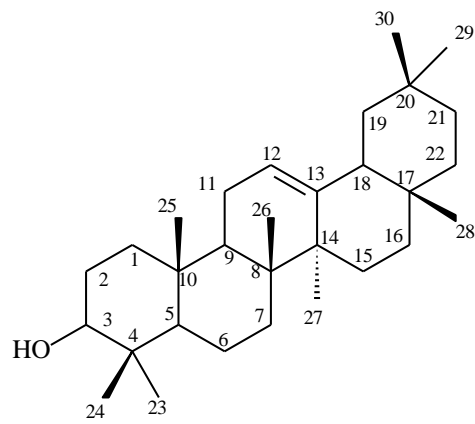
O espectro de RMN ^1H 500 MHz (Figura 20), mostra diversas absorções que apresentam um padrão característico de triterpeno. Apresentou sinais de singleto na região de 0,8 – 1,2, característico de hidrogênios de esqueleto triterpênico. Destaca-se também a presença do sinal em δ_{H} 3,25, característico de triterpenos do tipo 3 β -OH e também os sinais em δ_{H} 5,18 e δ_{H} 5,13 (J = 3,5 Hz) característico de H- 12 α .

O espectro de RMN ^{13}C – BB a 125 MHz (figura 21), mostra diversas absorções de carbono sp^2 em δ_{C} 121,9 e 145,2; δ_{C} 124,6 e 139,8, característicos respectivamente a ocorrência de uma mistura de triterpenóides pentacíclicos de esqueleto oleano (olean-12- eno) e esqueleto ursano (urs-12-eno). Foi possível. observar também, uma absorção do carbono carbinólico em δ_{C} 79,29. A comparação entre os dados espectrais de RMN ^{13}C – BB e RMN ^{13}C – DEPT 135 $^\circ$ (Figura 22), obtidos para a amostra EESPCD1, foi possível concluir que trata-se de uma mistura de dois triterpenos pentacíclicos monohidroxilados conhecidos na literatura como Urs-12-en-3 β -ol (α - amirina) e olean-12-en-3 β -ol (β - amirina). (SILVA, 2010).

Existem inúmeros relatos na literatura, onde essa mistura é frequentemente obtida e tida como substâncias puras, pois essa separação é inviável. (SILVA, 2010). Esta mistura de triterpenos possuem diversas atividades biológicas relatadas, dentre elas, analgésica, anti-inflamatória, antidepressivo dentre outras. (ARAGÃO et al., 2006; ARAGÃO et al., 2008 e TORRES-SANTOS et al., 2004). Esta é a primeira referência da presença desta substância na espécie de *Senna pendula*.



Urs-12-en-3 β -ol (α - amirina)



Olean-12-en-3 β -ol (β - amirina).

Os dados de deslocamento químico de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de EESPCD1, comparados com valores registrados na literatura (CUNHA, 2016).

Carbono	δ_C α - amirina	δ_C β - amirina	δ_C EESPCD1 (α - amirina)	δ_C EESPCD1 (β - amirina)
1	39	39	38,83	38,95
2	27	26,5	27,68	27,68
3	79,4	79,4	79,29	79,29
4	39	39	39,01	39,01
5	55,6	55,7	55,54	55,43
6	17,7	18,7	18,59	18,59
7	32,8	31,7	32,90	32,90
8	39,9	40	41,07	41,07
9	47,6	48	47,87	47,87
10	37,2	37,3	37,19	37,14
11	23,6	23,7	23,77	23,77
12	124,8	122,1	124,66	121,96
13	139,9	145,5	139,82	145,92
14	41,9	42,1	42,32	41,96
15	28,5	27,6	28,34	26,39
16	26,3	26,5	26,86	26,86
17	33,6	32,8	33,99	33,99
18	59,5	47,6	59,31	59,31
19	39,2	47,2	39,03	47,07
20	40	30	40,25	31,31
21	31,6	34,1	31,49	34,52
22	40,2	37,3	41,77	37,38
23	28,7	28,4	28,36	28,36
24	15,8	15,9	15,85	15,73
25	15,9	15,8	15,91	15,91
26	17,1	15,9	17,04	17,04
27	23,9	26,3	23,77	26,23
28	28,5	27,3	28,63	28,98
29	15,9	33,3	23,93	33,56
30	21,6	23,7	21,63	23,60

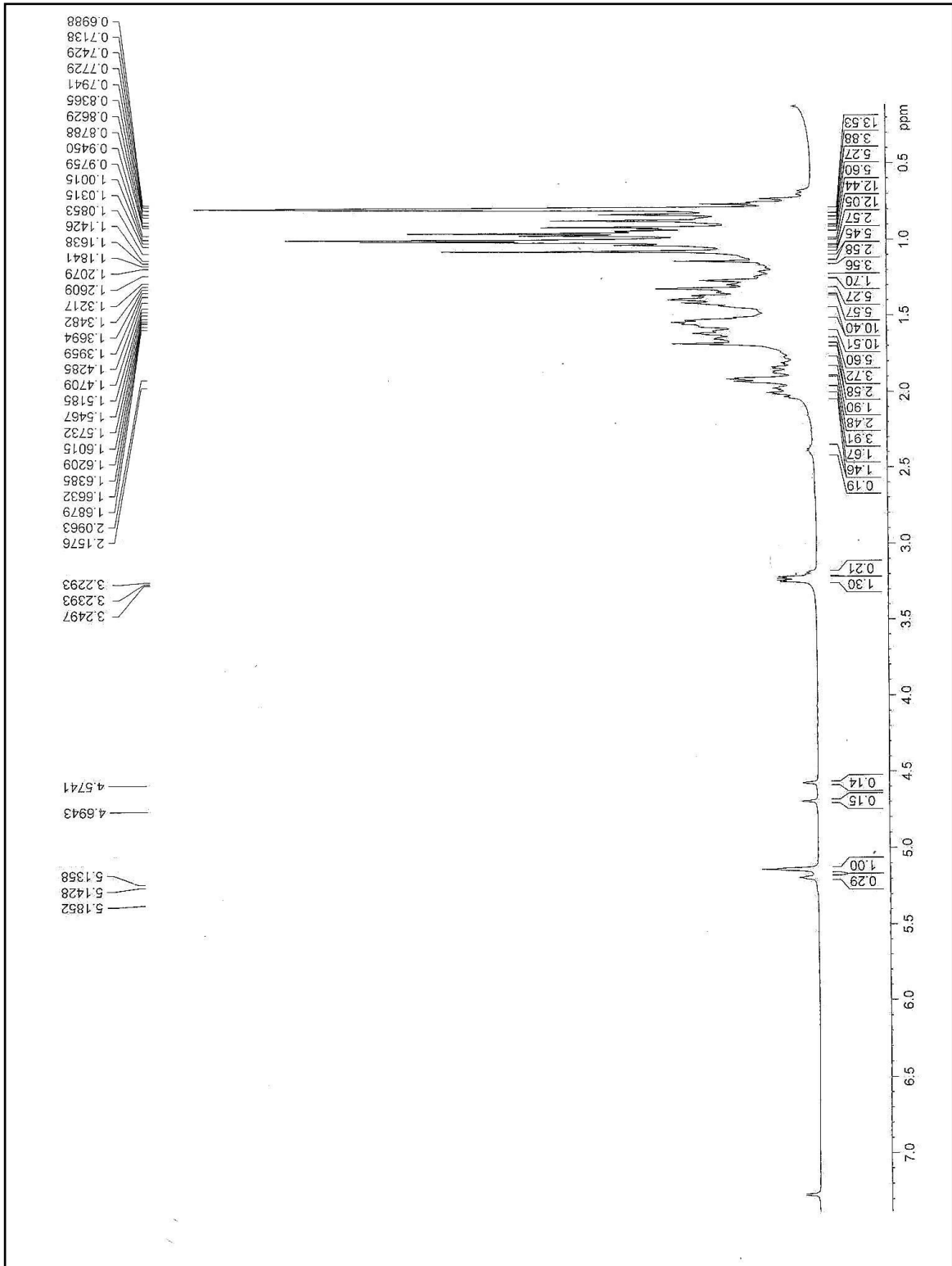
Figura 20 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de EESPCD1

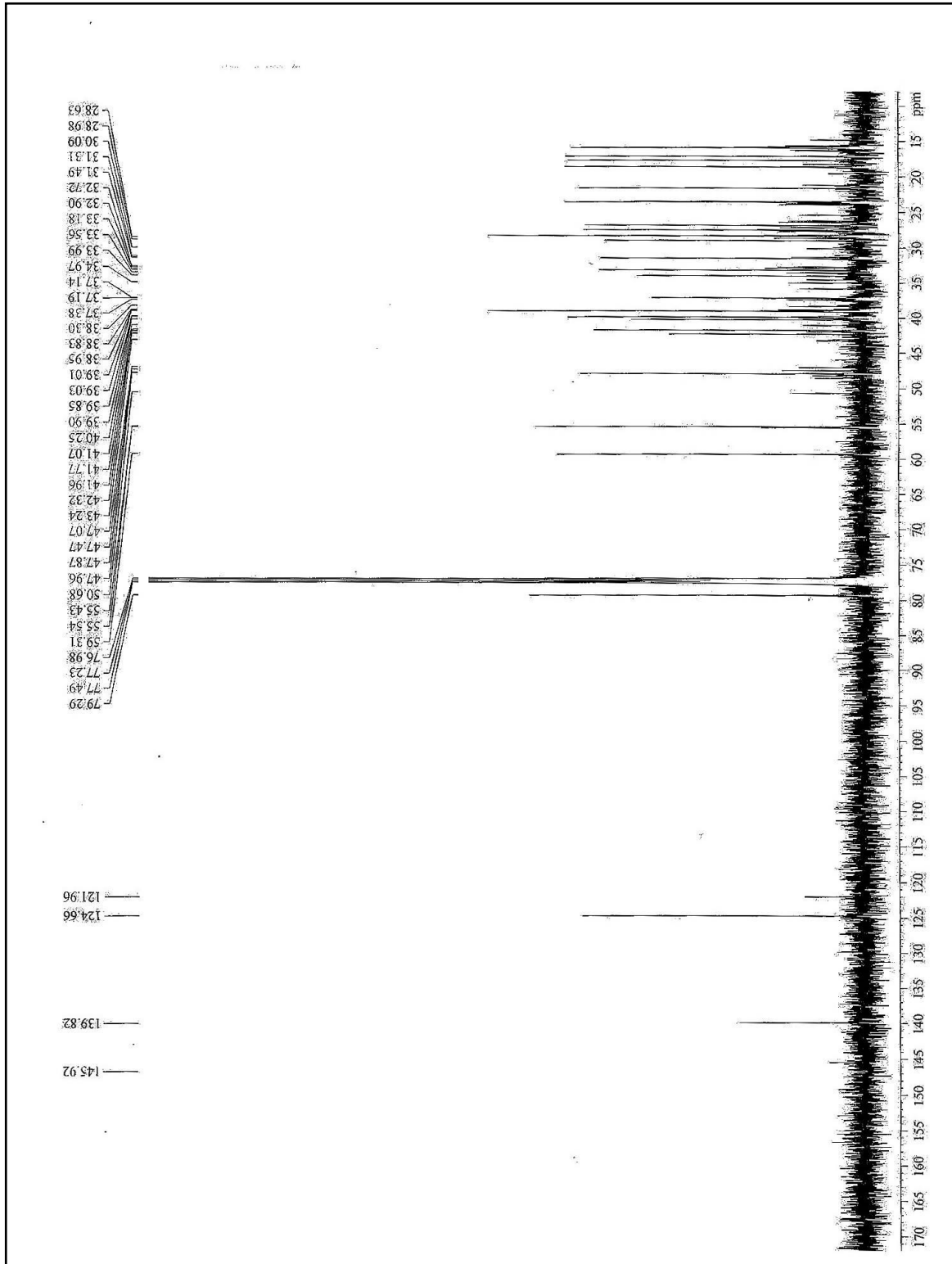
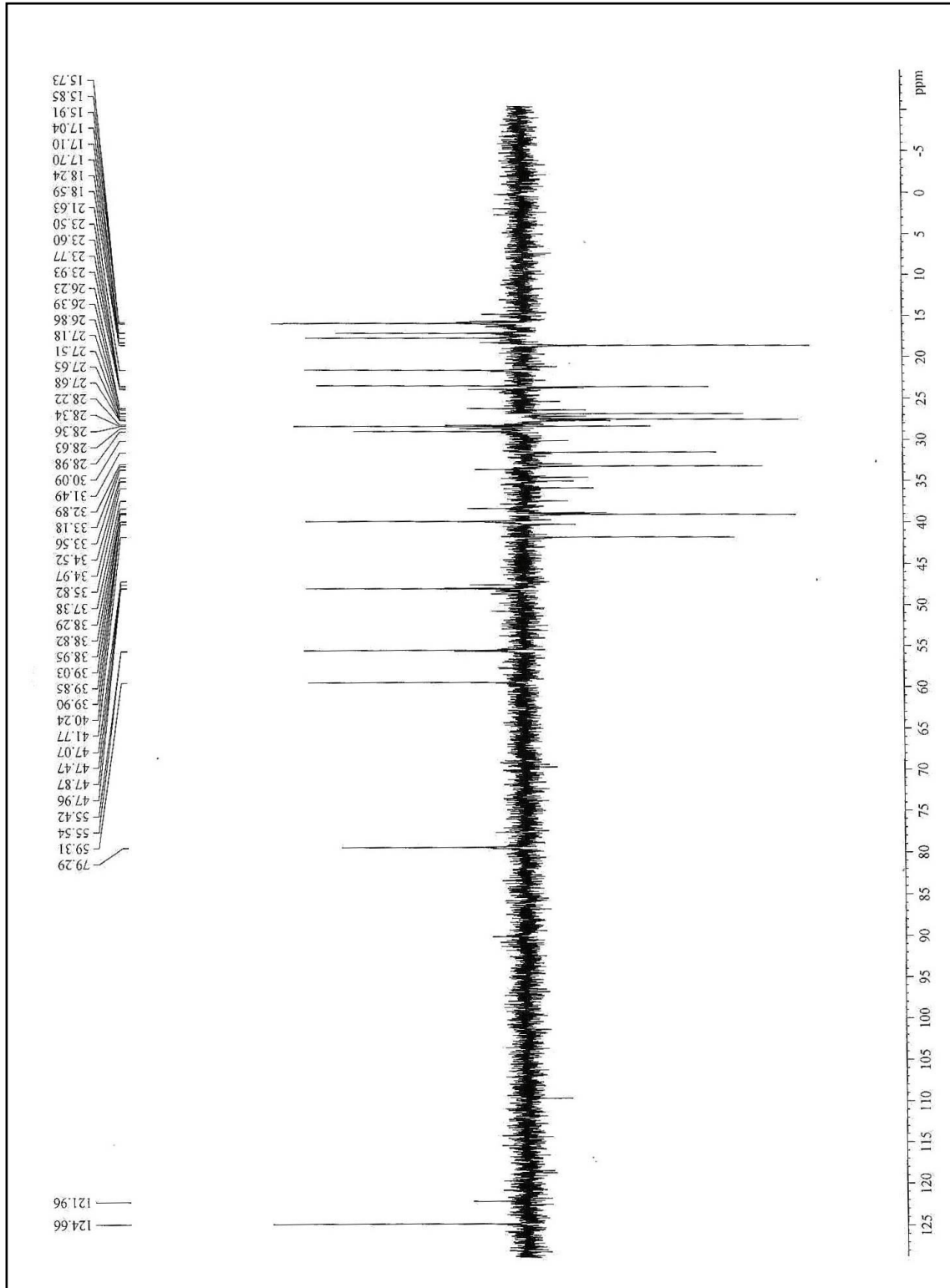
Figura 21 - Espectro de RMN ^{13}C - BB (125 MHz, CDCl_3) de EESPCD1

Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C – BB- DEPT 135° de EHSPC1

5.5.3 Determinação estrutural de SPFF11

O estudo da fração EFISP 4, derivada do extrato etanólico das flores de *S. pendula*, após tratamento para extração de flavonoides, (Fluxograma 1, p.154), forneceu 9,7 mg de um sólido esbranquiçado, apresentando uma faixa de fusão de 279 - 285 °C. O qual foi denominado de SPFF11.

O espectro de RMN ^1H 500 MHz (Figura 23), apresentou dois dubletos em δ_{H} 5,94 ($J= 2,25\text{Hz}$) e δ_{H} 5,92 ($J= 2,25\text{Hz}$), referentes aos hidrogênios aromáticos H-6 e H-8, respectivamente. É possível observar a presença de 2 duplos dubletos em δ_{H} 2,74 e δ_{H} 2,85, cada um com uma integração referente a um hidrogênio, esses sinais podem ser relacionados aos hidrogênios diastereotópicos H-4a ($J= 4,6\text{ Hz}$ e $16,7\text{ Hz}$) e H-4b ($J= 2,75\text{ Hz}$ e $16,7\text{ Hz}$), respectivamente. É possível observar também, um deslocamento em δ_{H} 4,81 referente ao hidrogênio metínico H-2. Em δ_{H} 4,17 é possível observar um singlete que pode ser correlacionado a um hidrogênio ligado a um carbono carbinólico. Na região de hidrogênio aromático, é possível observar deslocamentos em δ_{H} 6,76 ($J=8,17, \text{H-5}'$) e δ_{H} 6,80 ($J=1,75$ e $8,17\text{ Hz}, \text{H-6}'$), e um dubleto em δ_{H} 6,99 ($J=1,7\text{ Hz}$), característico de acoplamento meta, referente ao H-2'.

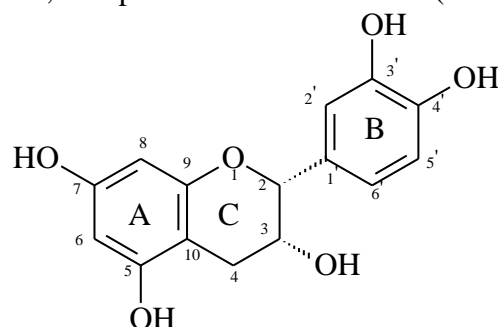
O espectro de RMN ^{13}C – BB a 125 MHz (figura 24), é possível visualizar 15 sinais, característico de flavonoides. Na região espectral em δ_{C} 29,40 ppm, pode ser relacionado a um carbono sp_3 do anel C. Em δ_{C} 67,63 e 80,02, pode-se relacionar esses deslocamentos aos carbonos oximetínicos C-3 e C-2, respectivamente. É possível visualizar três sinais em δ_{C} 157,51, 157,80 e 158,13, relativos aos carbonos não hidrogenados C-7, C-5 e C-9. Em δ_{C} 96,05 e 96,56, pode-se relacionar esses deslocamentos aos carbonos C-6 e C-8, confirmando o padrão 5,7= dissustituído para o anel A de flavonoides. Os deslocamentos em δ_{C} 115,47, 116,05 e 119,55, foram atribuídos aos carbonos C-2', C-5' e C-6', respectivamente, referentes ao anel aromático B.

A comparação entre os dados espectrais de RMN ^{13}C – BB e RMN ^{13}C – DEPT 135° (Figura 25), mostra a presença de um carbono metilênico com deslocamento em δ_{C} 29,40. É possível observar também, o desaparecimento de 6 sinais de C, referentes aos carbonos não hidrogenados.

O espectro bidimensional de RMN HSQC ^1H X ^{13}C (Figura 26) foi possível correlacionar os hidrogênios e seus respectivos carbonos. A análise desse espectro é muito importante, principalmente para a determinação de hidrogênios diastereotópicos.

A comparação entre os dados espectrais obtidos para a amostra SPFF11, foi possível concluir que se trata de um flavonoide conhecido como epicatequina. Na literatura existem

inúmeros relatos de atividades atribuídas a epicatequina, dentre elas, atividade antioxidante, antiiperglicêmica, antiviral, antiipertensiva dentre outras (BERNATOVA, 2018; IACOPINI et al., 2008).



EPICATEQUINA

Tabela 16– Comparação dos valores de deslocamento químico de RMN¹³C (125 MHz, CD₃OD) de SPFF11, comparados com valores registrados na literatura (BARREIROS, 2000).

Carbonos	δ_c SPFF11	δ_c Epicatequina
2	80,02	78,4
3	67,63	66,1
4	29,40	27,8
5	157,80	156,2
6	96,05	95,1
7	157,51	156,5
8	96,56	94,6
9	158,13	155,9
10	100,24	98,2
1'	132,43	130,9
2'	115,47	114,0
3'	145,92	144,3
4'	146,08	144,5
5'	116,05	114,6
6'	119,55	118,3

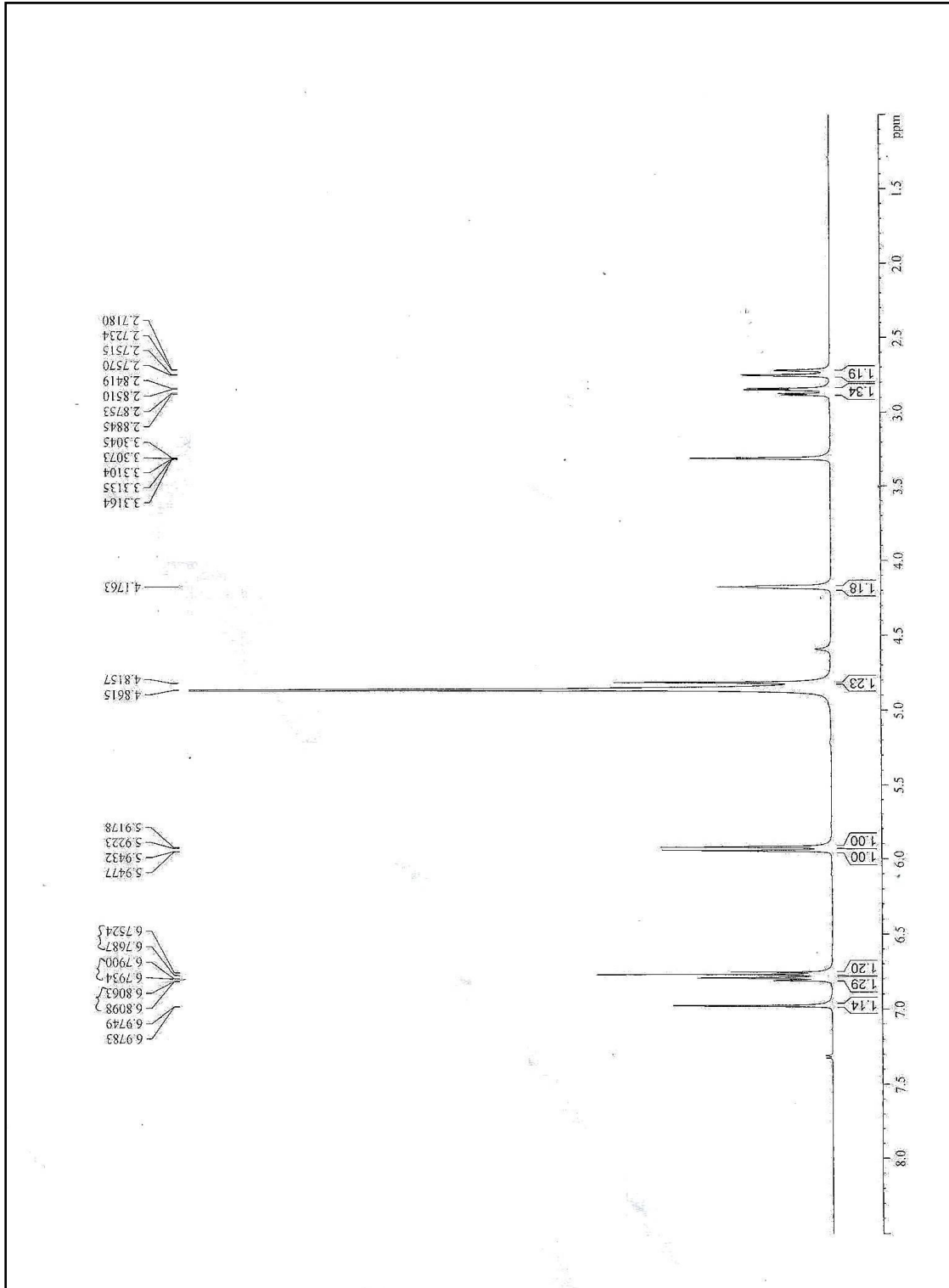
Figura 23 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) de SPFF11

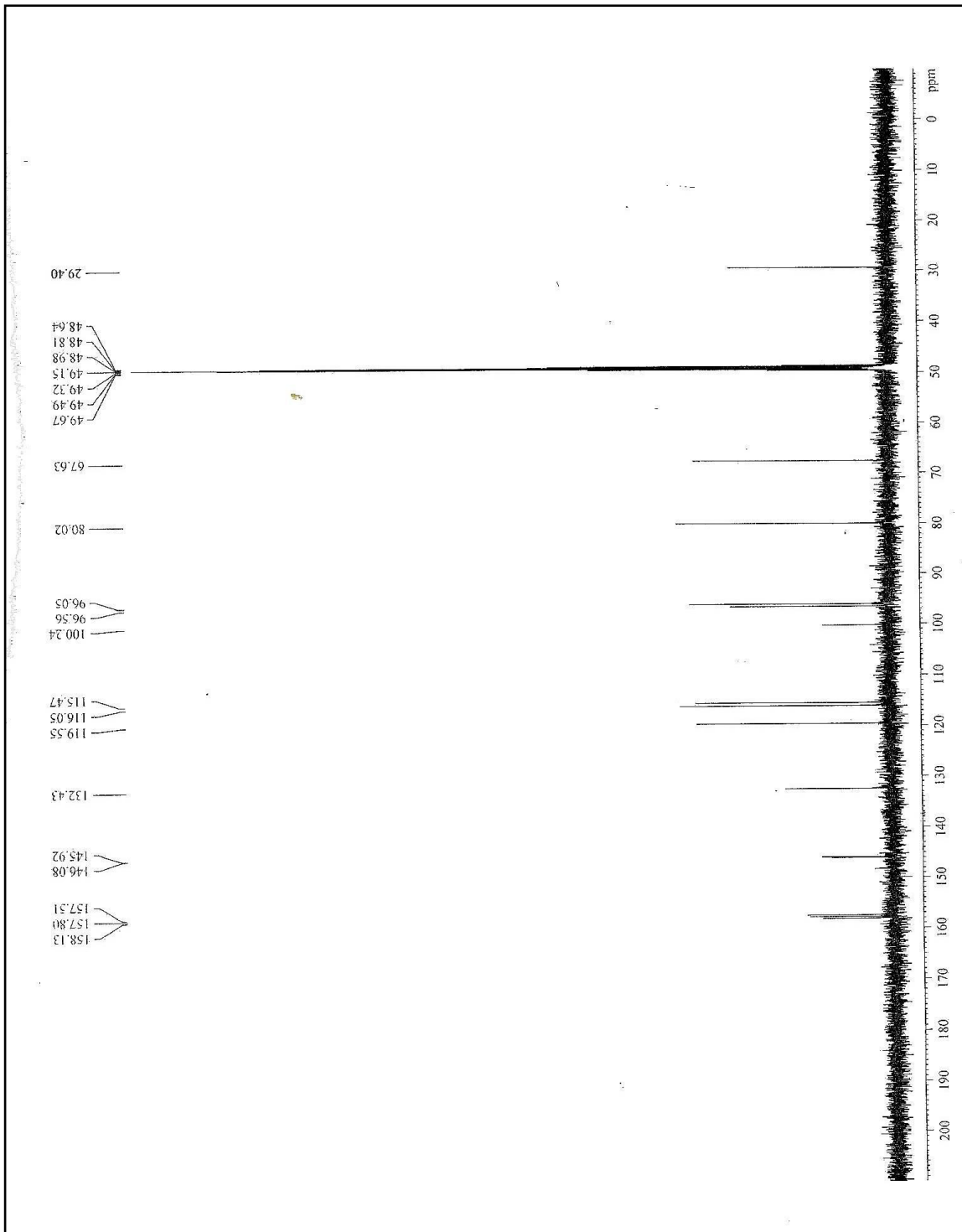
Figura 24 - Espectro de RMN ^{13}C - BB (125 MHz, CD_3OD) de SPFFI1

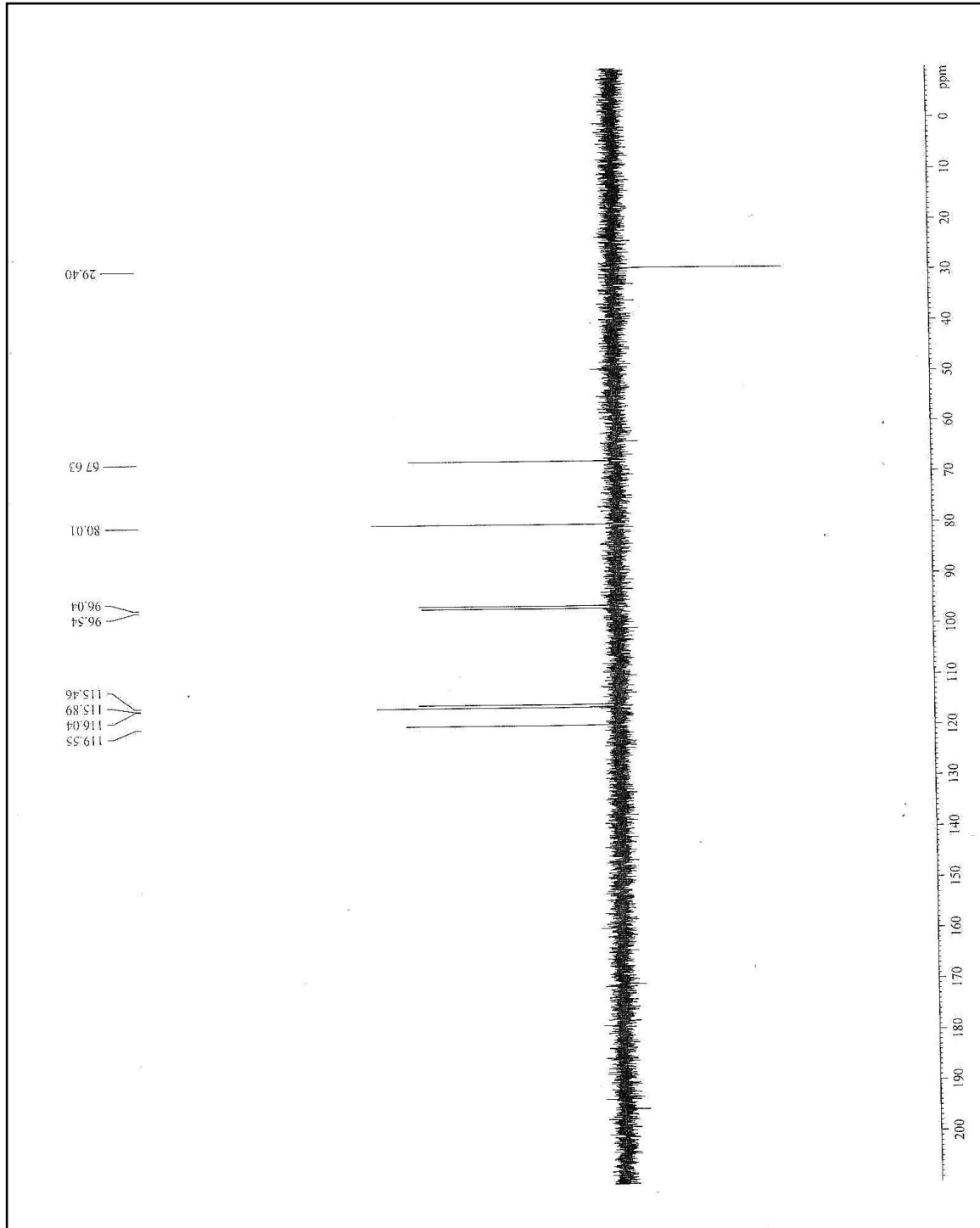
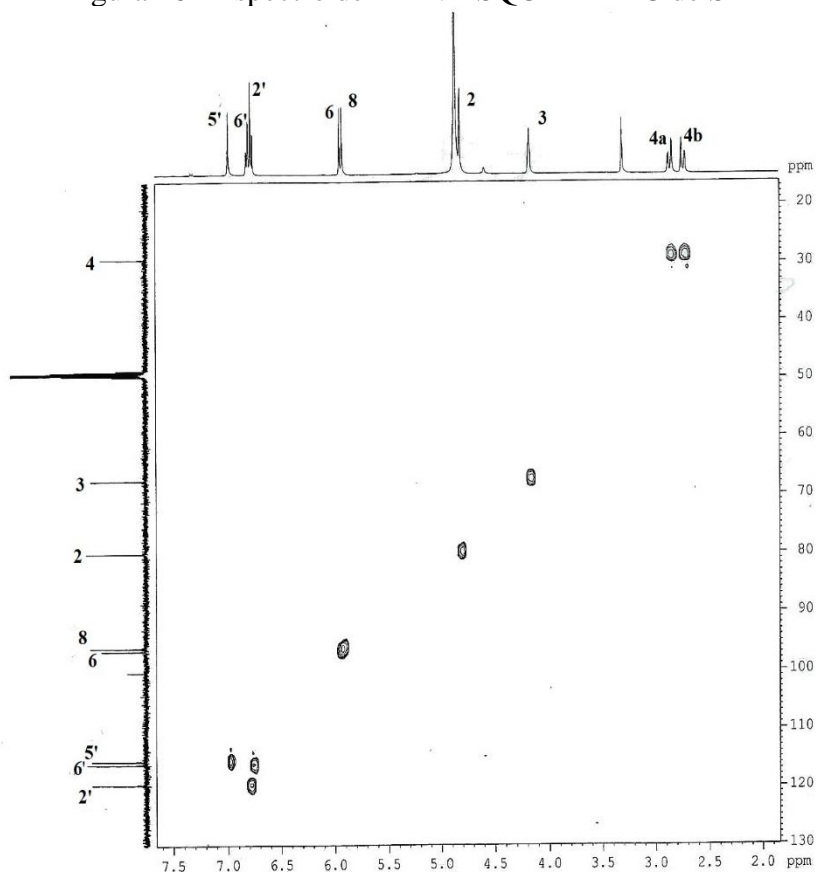
Figura 25 - Espectro de RMN ^{13}C – BB- DEPT 135° de SPFF11

Figura 26 - Espectro de RMN HSQC ^1H X ^{13}C de SPFFI1

5.5.4 Determinação estrutural de SPFFI 2

O estudo da fração EFISP 4, derivada do extrato etanólico das flores de *S. pendula*, após tratamento para extração de flavonoides, (Fluxograma 1, p.154), forneceu 12,85 mg de um sólido amarelo, apresentando uma faixa de fusão de 308-315°C, o qual foi denominado de SPFFI2.

O espectro de RMN ^1H 500 MHz (Figura 27), mostrou sinais característicos de flavonoides. Apresentou dois dubletos em δ_{H} 6,39 ($J= 1,7$ Hz) e 6,18 ($J= 1,7$ Hz), cuja constante de acoplamento, indicam se tratar de hidrogênios meta um ao outro, atribuídos ao H-6 e H-8 respectivamente, do anel A. É possível observar 3 deslocamentos na região de aromáticos δ_{H} 7,73($J= 1,8$ Hz), 7,63 ($J= 8,5$ Hz) e 6,88 ($J=8,5$ Hz).

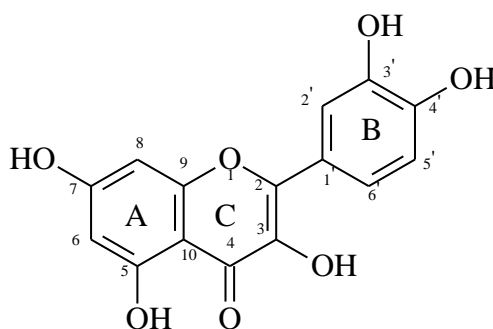
No espectro de RMN ^{13}C – BB a 125 MHz (figura 28),é possível visualizar 15 sinais. Apresentou um deslocamento em δ_{C} 177,82, referente ao carbono carbonílico C-4. Deslocamentos em δ_{C} 94,91 e 99,74, referentes aos carbonos C-6 e C-8, o que confirma o padrão 5,7 dissustituído para o anel A. Apresentou 3 deslocamentos em δ_{C} 166,04, 162,97 e 158,72, referentes aos carbonos não hidrogenados C-7, C-5 e C-9, respectivamente.

Ao comparar os dados espectrais de RMN ^{13}C – BB e RMN ^{13}C – DEPT 135° (Figura 29), é possível confirmar a presença de 10 átomos de carbono não hidrogenados e 5 carbonos hidrogenados.

O espectro bidimensional de RMN HSQC ^1H X ^{13}C (500 x 125 MHz, CDCl_3) (Figura 30) possibilitou correlacionar os sinais de hidrogênio aos seus respectivos carbonos.

A comparação entre os dados espectrais obtidos para a amostra SPFF12, foi possível concluir que se trata de um flavonol bastante conhecido como quercetina.

Na literatura, existem inúmeros relatos de atividades atribuídas a quercetina, dentre elas a principal é a antioxidante, já que esse composto é utilizado por indústrias alimentícias, cosmética e farmacêutica, como um antioxidante natural, além de ser o flavonoide mais encontrado nos alimentos. (LESJAK et al., 2018; MUROTA e TERAQ, 2003).



QUERCETINA

Tabela 17– Comparação dos valores de deslocamento químico de de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) de SPFF11, comparados com valores registrados na literatura (OLIVEIRA, 2015).

Carbonos	δ_c SPFF12	δ_c Quercetina
2	149,25	149,97
3	137,70	136,08
4	177,82	176,13
5	162,97	161,13
6	99,74	98,46
7	166,04	164,30
8	94,91	93,60
9	158,72	156,63
10	105,01	103,40
1'	124,63	122,36
2'	116,50	115,45
3'	146,70	145,38
4'	148,51	147,99
5'	116,73	116,27
6'	122,18	120,36

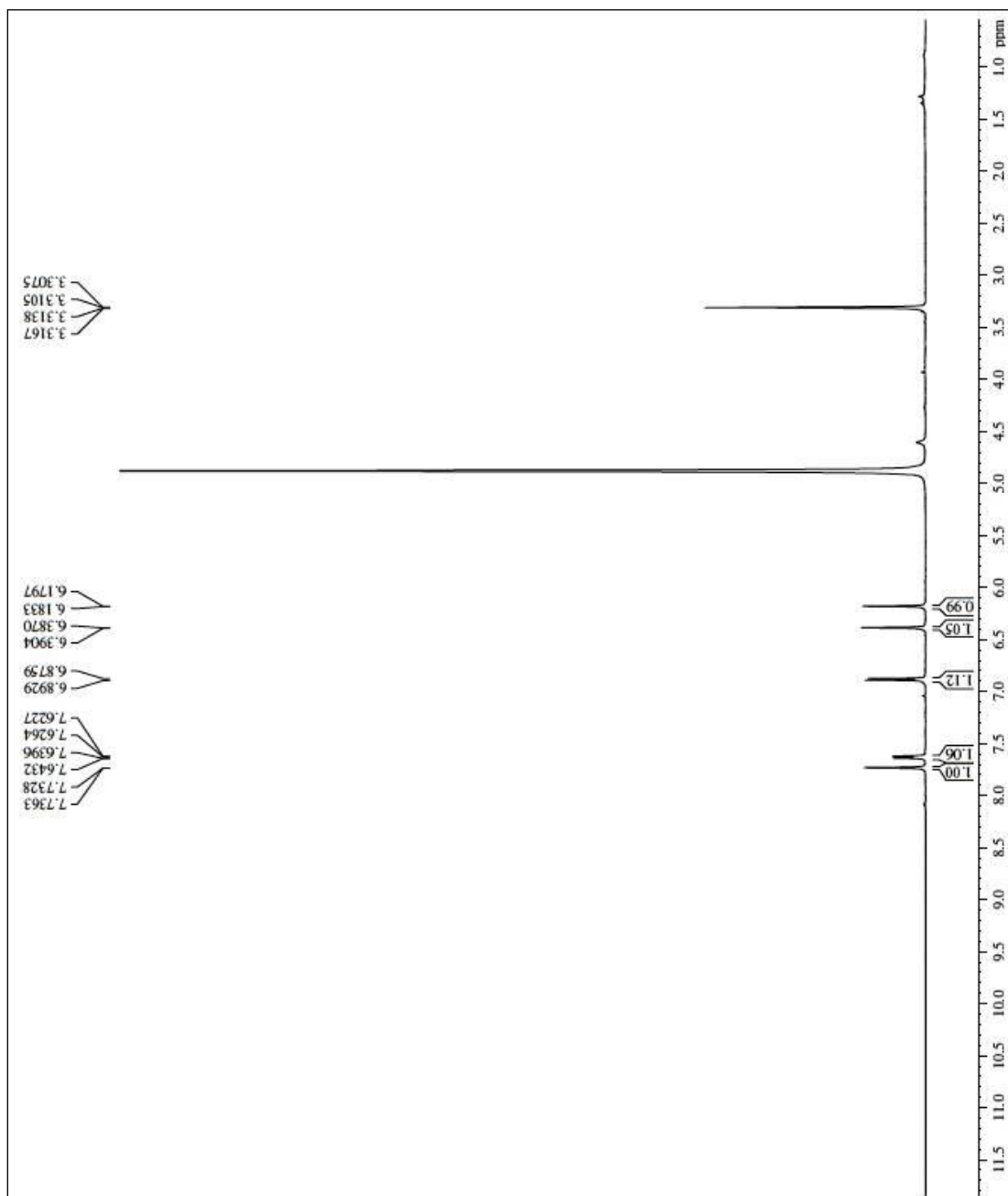
Figura 27 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) de SPFF12

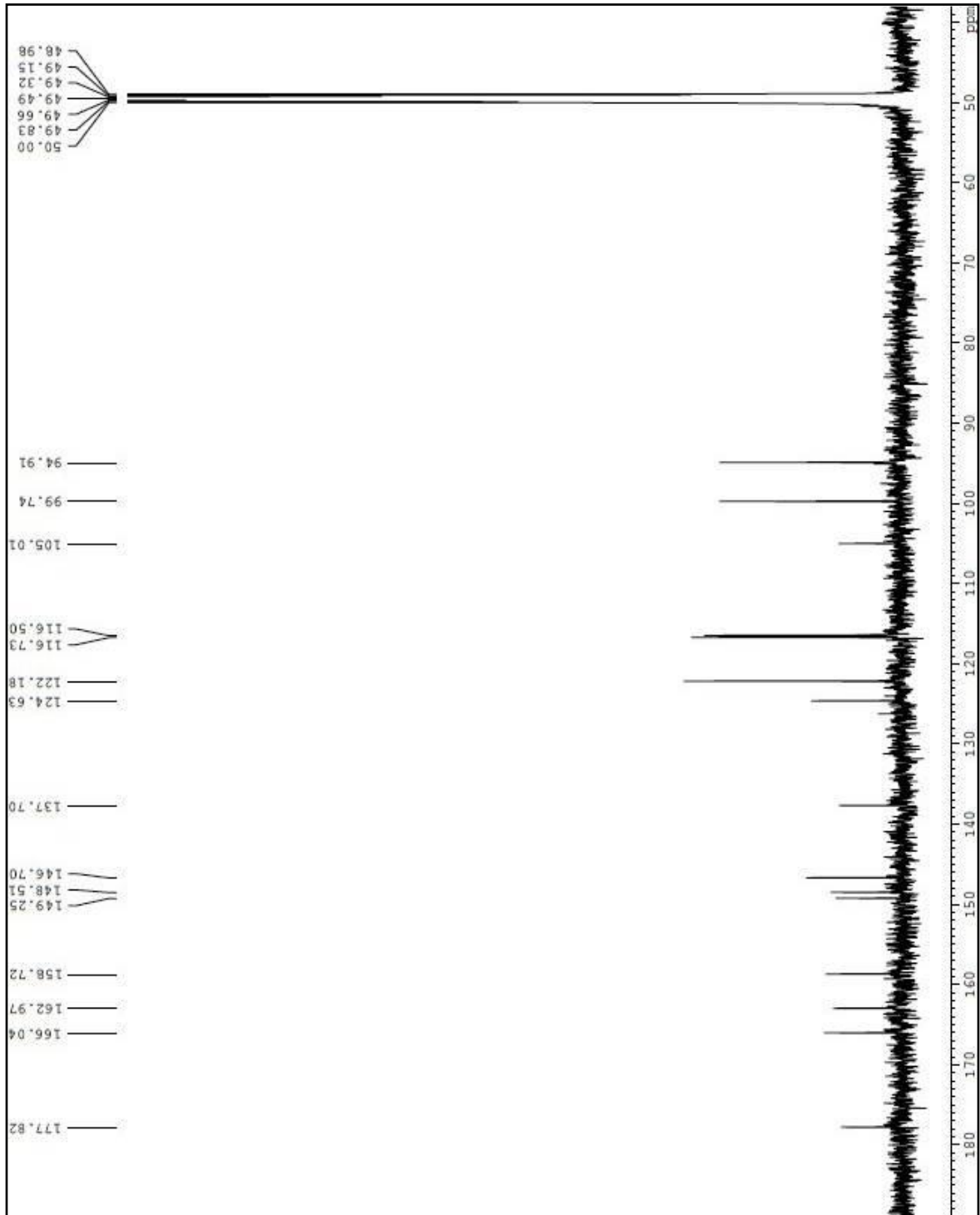
Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C - BB (125 MHz, CD_3OD) de SPFFI2

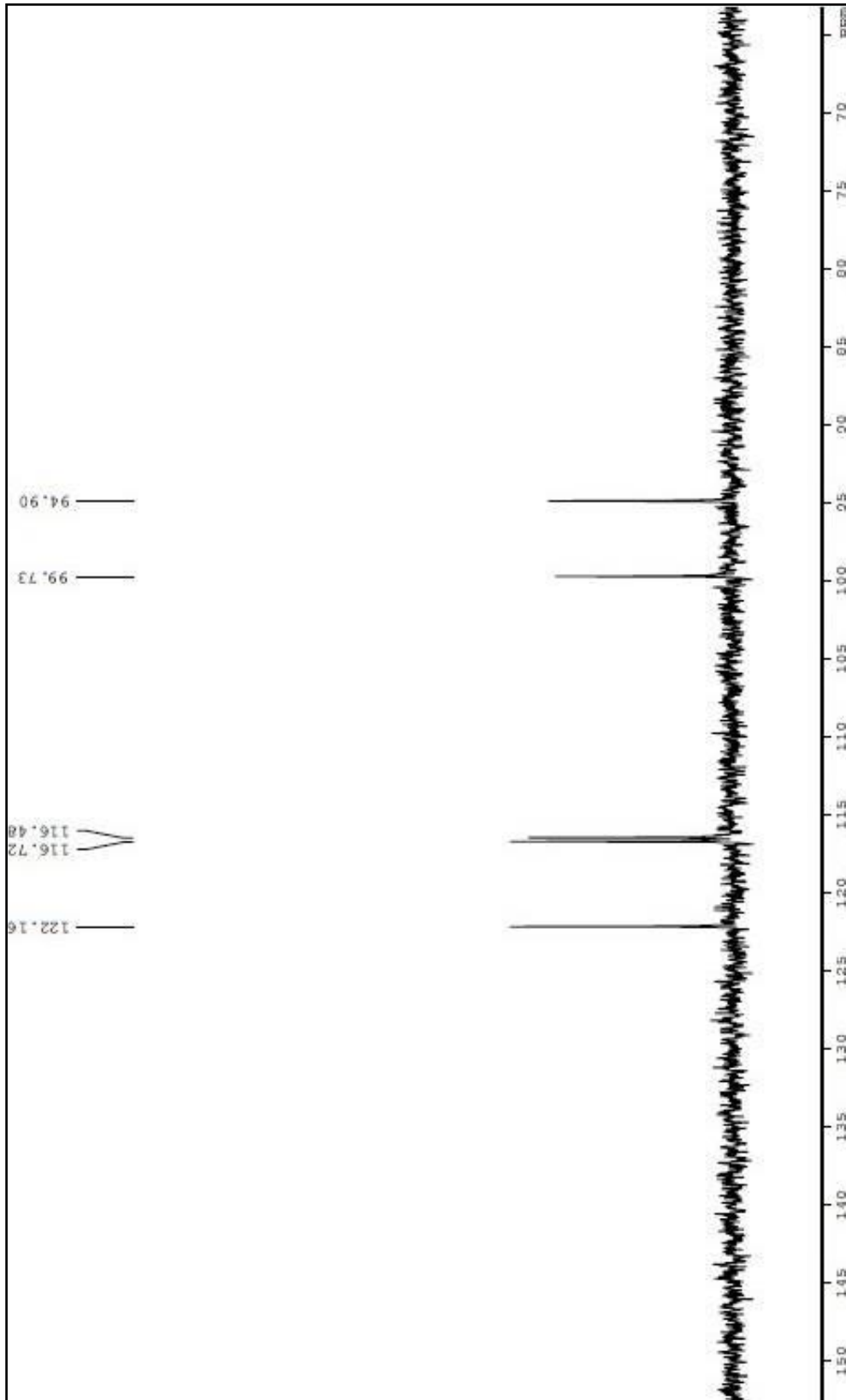
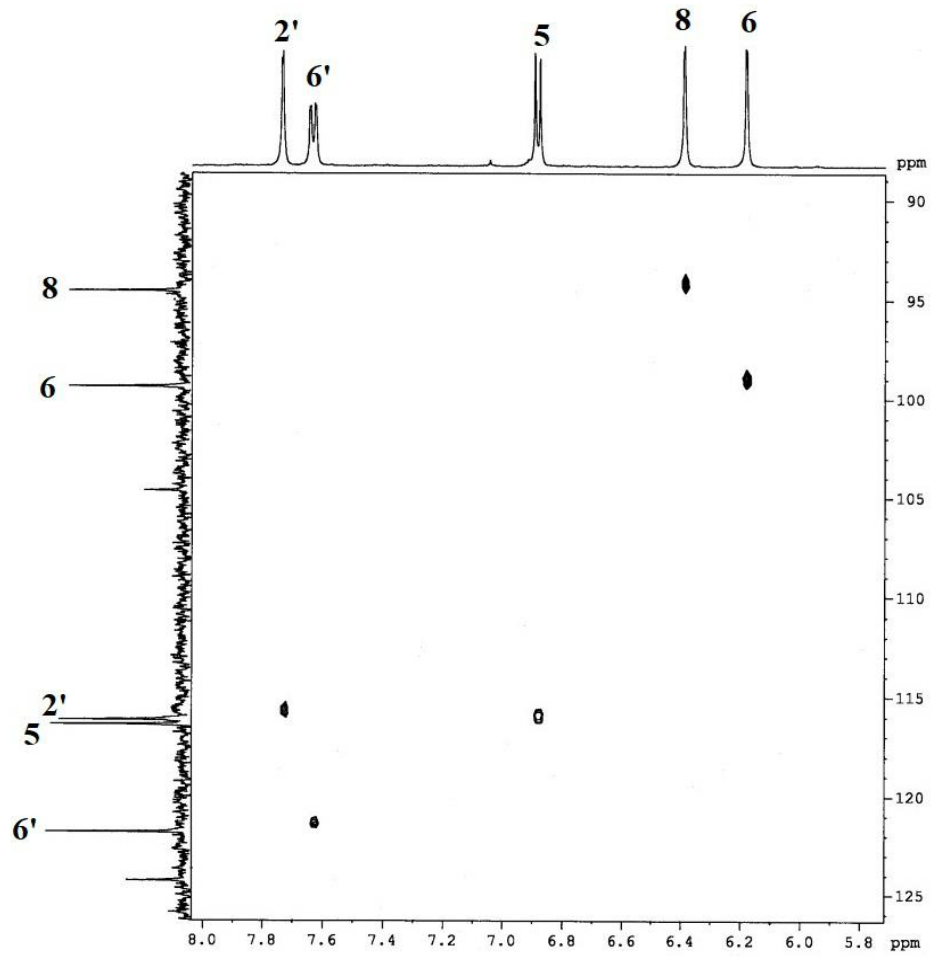
Figura 29 - Espectro de RMN ^{13}C – BB- DEPT 135° de SPFFI2

Figura 30 - Espectro de RMN HSQC ^1H X ^{13}C de SPFFI2

6 POTENCIAL FARMACOLÓGICO

6.1 Avaliação do potencial farmacológico de *Senna cana* e *Senna pendula*

6.1.1 Potencial antioxidante através de cinco diferentes técnicas (DPPH, ABTS, β -CAROTENO, FRAP e ORAC)

Os testes antioxidantes podem ser divididos em dois tipos, o método direto (ORAC), que é usado para verificar a cinética química, e métodos indiretos (DPPH, ABTS e FRAP), que são medidos pela transferência de elétrons. Cada método tem sua especificidade. Alguns métodos envolvem um meio ácido, como é o caso do ensaio FRAP, enquanto outros já estão em meio neutro, como o ensaio ABTS e outros testes são realizados em um meio básico, como o ensaio de fenóis totais. O pH do meio pode ter um efeito importante sobre a capacidade antioxidante dos compostos (HUANG et al., 2005). Os resultados obtidos para os testes antioxidantes são mostrados na Tabela 18.

Tabela 18 - Concentração inibitória dos extratos das espécies de *Senna* nos ensaios: DPPH, ABTS, β -CAROTENO, FRAP, ORAC.

EXTRATOS	DPPH (IC ₅₀ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) ^a	ABTS (TEAC) ^b	FRAP (EC $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) ^c	ORAC (UNITS) ^d
EESCC	87,5 \pm 0,01	1398,1 \pm 0,03	828,2 \pm 0,02	2,06 \pm 0,01
EESCF	59,5 \pm 0,01	4440,4 \pm 0,01	304,8 \pm 0,04	4,72 \pm 0,03
EESPC	62,1 \pm 0,04	4886,7 \pm 0,03	329,17 \pm 0,01	5,01 \pm 0,04
EESPF	70,6 \pm 0,02	3963,1 \pm 0,09	520,87 \pm 0,01	3,83 \pm 0,07
EESPF1	64,08 \pm 0,02	3927,5 \pm 0,02	982,56 \pm 0,01	2,58 \pm 0,01
BHT	350,1 \pm 0,03	-	-	-
RUTINA	81,2 \pm 0,04	-	485,1 \pm 0,07	3,75 \pm 0,05

^aIC₅₀: concentração de cada amostra ($\mu\text{g}/\text{mL}$) onde 50% do radical DPPH é capturado \pm DPR

^bTEAC: atividade antioxidante equivalente ao Trolox ($\mu\text{mol TE g}^{-1}$ peso da matéria seca) \pm DPR

^cEC: concentração da amostra (mg/L) capaz de fornecer um aumento na leitura de absorbância equivalente a aquela obtida com uma solução 1mM de Fe(II) \pm DPR

^dORAC UNITS: corresponde a inibição da redução da fluorescência induzida por 1mmol.L⁻¹ de Trolox \pm DPR

* (EESCC) Extrato etanólico *S. cana* caule, (EESCF) Extrato etanólico *S. cana* folhas, (EESPC) Extrato etanólico *S. pendula* caule, (EESPF1) Extrato etanólico *S. pendula* flores, (EESPF) Extrato etanólico *S. pendula* folhas.

Os extratos que apresentaram o melhor desempenho frente aos ensaios DPPH / FRAP foi o extrato etanólico das folhas de *S. cana* - EESCF (IC₅₀, 59,5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ e EC, 304,8 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) e o extrato etanólico do caule de *S. pendula* - EESPC (IC₅₀, 62,1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ e EC, 329,17 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$). Para os ensaios ABTS / ORAC, os melhores resultados foram obtidos para as mesmas amostras dos dois testes anteriores, mas ocorreu uma inversão entre o primeiro e o segundo lugar, onde o extrato etanólico do caule de *S. pendula* - EESPC (4886,7 $\mu\text{mol TE}\cdot\text{g}^{-1}$

e 5.01 UNITS) apresentou o melhor desempenho, seguido do extrato etanólico das folhas de *S. cana* – EESCF (4440,4 $\mu\text{mol TE. g}^{-1}$ e 4,72 UNITS).

O extrato que apresentou o pior desempenho em todos os ensaios antioxidantes foi o extrato do caule de *S. cana* – EESCC, em contraste com o excelente desempenho apresentado pelas folhas de *S. cana* (EESCF). Isso indica que os constituintes e as classes de compostos encontrados podem variar bastante de acordo com a parte da planta.

De acordo com a literatura, os métodos diretos (neste caso ORAC) são mais adequados para a avaliação da atividade antioxidante, especialmente aqueles baseados no modelo de reação em cadeia controlada, porque, em geral, são mais sensíveis. Na prática é sempre melhor fazer uma comparação entre os dados obtidos por ambos os métodos (diretos e indiretos), para se obter uma maior segurança analítica. (HUANG et al., 2005; PRIOR et al., 2005)

Ao comparar todos os resultados obtidos nos quatro testes diferentes, pode-se constatar que o extrato etanólico da *S. cana* folha, apresentou o melhor potencial antioxidante em dois dos ensaios (DPPH e FRAP), no ABTS e ORAC esse mesmo extrato ficou com o segundo melhor desempenho. Essa boa capacidade antioxidante deve-se ao fato do sinergismo entre os constituintes presentes nesta planta, ao observar os constituintes desta planta, pode-se verificar que ela apresentou teores significativos de rutina, quercetina e epicatequina, cuja atividades individuais para esses compostos puros, foram bem satisfatórias (OLIVEIRA, 2015).

De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que todas as partes de ambas as espécies apresentaram capacidade antioxidante relevante quando comparados com os padrões utilizados. Através de pesquisas e relatos na literatura, sabe-se que o potencial antioxidante está correlacionado diretamente ao grau de hidroxilação e que a presença de estrutura de glicosídeos na molécula, diminui grandemente a capacidade de capturar radicais livres. (PIETTA, 2000).

- **Correlação entre as atividades antioxidantes**

De acordo com a análise estatística e uma comparação da correlação entre os 4 testes, foi possível observar uma correlação mais forte entre os ensaios antioxidante DPPH e FRAP ($r = 0.8908$; $n = 5$) (Fig. 31) e os ensaios ABTS e ORAC (Fig. 32) ($r = 0,8353$; $n = 5$).

Ensaio antioxidante	Correlação
DPPH vs. FRAP	$r = 0,8908$ ($p = 0,0422$) ($n = 5$)
DPPH vs. ORAC	$r = -0,7453$ ($p = 0,148$) ($n = 5$)
DPPH vs. ABTS	$r = -0,95681$ ($p = 0,011$) ($n = 5$)
ABTS vs. FRAP	$r = 0,79056$ ($p = 0,111$) ($n = 5$)
ABTS vs. ORAC	$r = 0,8353$ ($p = 0,078$) ($n = 5$)
FRAP vs. ORAC	$r = -0,37563$ ($p = 0,533$) ($n = 5$)

Figura 31 - Correlação entre DPPH e FRAP

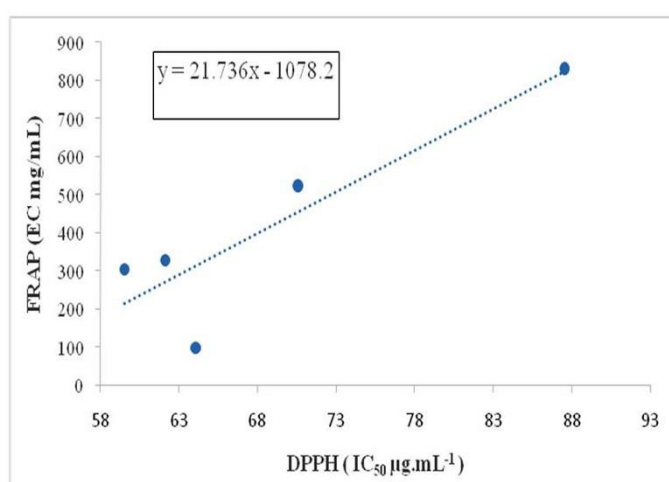
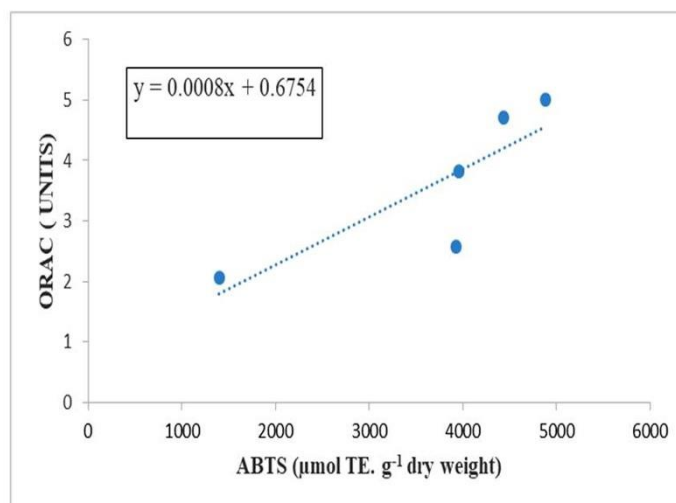


Figura 32 - Correlação entre ABTS e ORAC



6.1.2 Quantificação espectrofotométrica de fenóis totais e flavonoides em extratos de *Senna cana* e *Senna pendula*

Os extratos etanólicos das espécies em estudo foram submetidos à quantificação dos flavonoides e fenólicos, de acordo com as metodologias já citadas anteriormente. Estes ensaios realizados são ensaios rápidos e baixo custo, apresentando assim boa reprodutibilidade e repetibilidade.

Na quantificação espectrofotométrica do teor de flavonoides totais (Tabela 20), o extrato etanólico das folhas de *S. cana* (EESCF) apresentou os melhores resultados (228,9 mg.g⁻¹), seguido do extrato etanólico das folhas de *S. Pendula* (EESPF), que apresentou um valor de 221,1 mg.g⁻¹.

Tabela 20 - Quantificação espectrofotométrica de fenólicos e flavonoides, nos extratos etanólicos de *Senna pendula* e *Senna cana*.

EXTRATOS	Flavonoides (mg.g ⁻¹) ^a	Fenólicos Totais (mg de EAG.g ⁻¹) ^b
EESCC	103,7 ± 4,51	473,7 ± 2,33
EESCF	228,9 ± 3,73	724,5 ± 1,76
EESPC	87,04 ± 1,72	541,2 ± 2,41
EESPF	221,1 ± 4,71	557,9 ± 3,63
EESPFL	139,7 ± 1,42	571,6 ± 4,91

*Os valores estão expressos como média ± DPR

^amg de quercetina por grama de extrato;

^bmg de equivalente de ácido gálico por grama de extrato

* (EESCC) Extrato etanólico *S. cana* caule, (EESCF) Extrato etanólico *S. cana* folhas, (EESPC) Extrato etanólico *S. pendula* caule, (EESPFI) Extrato etanólico *S. pendula* flores, (EESPF) Extrato etanólico *S. pendula* folhas.

Em relação ao teor de fenóis totais, o extrato etanólico das folhas de *S. cana* (EESCF) também apresentou o melhor resultado (724,5 mg de extracto EAG. g⁻¹), o que confirma que esse extrato possui um alto teor de fenólicos e automaticamente um alto teor de compostos antioxidantes, uma vez que os compostos fenólicos são excelentes antioxidantes naturais. Ao verificar a quantificação de compostos majoritários pra esse extrato, observou-se que o flavonoide glicosilado rutina, é o composto com o maior teor encontrado, comparado a todos os outros extratos (9,512 mg.g⁻¹ de material botânico seco), o que confirma a correlação com a quantificação espectrofotométrica. Para a quantificação de flavonoides, o segundo extrato a apresentar o maior teor, foi o extrato etanólico das folhas de *Senna pendula* (EESPF),

ao reanalisar os resultados da desreplicação, verifica-se que as substâncias majoritárias quantificadas neste extrato foram a epicatequina e a epigallocatequina, o que confirma a quantificação espectrofotométrica.

Vale ressaltar que os extratos que apresentaram os melhores resultados tiveram um desempenho mais satisfatório do que os padrões utilizados (BHT e rutina), embora a rutina seja um flavonoide, vastamente conhecido por ser um antioxidante natural. Isto sugere que o sinergismo dos compostos presentes nos extratos pode ter influenciado este excelente resultado. Compostos fenólicos são vastamente relatados na literatura por possuírem uma boa atividade antioxidante (CUYCKENS et al., 2004; DUARTE-ALMEIDA et al., 2006).

Tal como nos ensaios antioxidantes, o extrato etanólico do caule de *S. cana* (EECSC) apresentou o menor teor de fenólicos e o segundo menor teor de flavonoides. Esses resultados explicam em parte o fraco desempenho deste extrato nos ensaios antioxidantes, pois quanto menor o teor de compostos fenólicos e flavonoides, menor a capacidade antioxidante. (LICZANO et al., 2010; YEN et al., 2000).

Outro fator que pode ser considerado para o bom desempenho do extrato das folhas de *S. cana*, tanto em relação aos diferentes ensaios antioxidantes quanto ao teor de fenólicos totais, pode ser o alto teor de flavonoides presentes no extrato, considerando que o extrato foi preparado em um solvente orgânico, o que aumenta a solubilidade destes flavonoides na solução. Enquanto os testes ORAC e Folin-Ciocalteu não são adequados para medir antioxidantes lipossolúveis, o ABTS pode medir a atividade de antioxidantes solúveis em água e lipossolúveis, e DPPH, por sua vez, é solúvel somente em solventes orgânicos. (BOUSSAHEL et al., 2015; DEHIMI et al., 2016).

Ao comparar os valores obtidos com os valores relatados na literatura, o valor de ABTS encontrado para o extrato etanólico das folhas de *Senna alata* foi de $125 \mu\text{mol trolox.g}^{-1}$ ($31,29 \text{ mg Trolox.g}^{-1}$), um valor bem abaixo dos valores obtidos para todos os extratos estudados neste trabalho (PUKUMPUANG et al., 2012). De acordo com Liczano et al., (2010), o extrato aquoso das folhas de *S. reticulata* apresentou para o ensaio ORAC um teor de $226,6 \mu\text{mol trolox.g}^{-1}$ e para o ABTS, um valor de $34,04 \mu\text{mol trolox.g}^{-1}$. Ambos os resultados são inferiores aos encontrados para todos os extratos apresentados aqui. Com base nos dados observados, os extratos de *S. cana* e *S. pendula* apresentaram excelente desempenho nos diferentes ensaios antioxidantes e contêm altas concentrações de compostos fenólicos e flavonoides na sua composição.

Também em comparação com os valores na literatura, Mak et al. (2013) relatou que o extrato etanólico das flores de *S. bicapsularis* L. apresentou um teor de flavonoides e de

fenólicos totais respectivamente de 12,93 mg de quercetina.g⁻¹ e 262,23 mg de EAG . extrato g⁻¹. Já os extratos de *S. cana* e *S. pendula* estudados, apresentaram um teor de flavonoides e fenóis totais superior, mesmo o extrato que apresentou o menor de teor de flavonoides – extrato etanólico do caule de *S.pendula* (EESPC), obteve um valor de 87,04 mg de quercetina.g⁻¹ de extrato. Para o teor de fenóis totais, o menor valor encontrado foi para o extrato etanólico do caule de *S. cana*, o qual apresentou um teor de 473,7 mg de EAG.g⁻¹ de extrato.

- **Correlação entre o teor de fenólicos totais e a atividade antioxidante**

A melhor correlação, isto é, a correlação positiva entre os compostos fenólicos totais e a capacidade antioxidante foi obtida no ensaio ABTS ($r = 0,595982$; $n = 5$), seguido do ensaio ORAC ($r = 0,576957$; $n = 5$).

Tabela 21 - Correlação entre o teor de fenólicos totais e os ensaios antioxidantes.

Ensaio antioxidante	Correlação
DPPH vs. teor de fenóis totais	$r = -0,73995$ ($p = 0,153$) ($n = 5$)
ABTS vs. teor de fenóis totais	$r = 0,595982$ ($p = 0,287$) ($n = 5$)
FRAP vs. teor de fenóis totais	$r = -0,55417$ ($p = 0,332$) ($n = 5$)
ORAC vs. teor de fenóis totais	$r = 0,5769571$ ($p = 0,308$) ($n = 5$)

- **Correlação entre o teor de flavonoides totais e a atividade antioxidante**

A melhor correlação entre o teor de flavonoides e a atividade antioxidante foi obtida no ensaio ABTS ($r = 0,29654$; $n = 5$) seguido do ensaio ORAC ($r = 0,28349$; $n = 5$).

Tabela 22 - Correlação entre o teor de flavonoides e os ensaios antioxidantes.

Ensaio antioxidante	Correlação
DPPH vs teor de flavonoides	$r = -0,33765$ ($p = 0,578$) ($n = 5$)
ABTS vs. teor de flavonoides	$r = 0,29654$ ($p = 0,628$) ($n = 5$)
FRAP vs. teor de flavonoides	$r = -0,1616$ ($p = 0,791$) ($n = 5$)
ORAC vs. teor de flavonoides	$r = 0,28349$ ($p = 0,643$) ($n = 5$)

6.1.3 Determinação de flavonoides de extratos etanólicos de *Senna cana* e *Senna pendula* após extração seletiva

Partindo-se dos extratos etanólicos das espécies de *S. cana* e *S. pendula*, foi realizado uma nova extração, utilizando três métodos diferentes, um com etanol a 60% a temperatura ambiente, outro com etanol a 60% quente e o terceiro método, uma extração com solvente quimicamente ativo (etanol/HCl). Na tabela 23, estão expostos os teores de flavonoides obtidos no ensaio espectrofotométrico, antes (a nível de comparação) e após as extrações.

Tabela 23 - Quantificação dos flavonoides após as extrações.

Extratos	Teor de flavonoides antes da extração (mg.g ⁻¹) ^a	Extração com etanol 60% a frio (mg.g ⁻¹) ^a	Extração com etanol 60% a quente (mg.g ⁻¹) ^a	Extração com Etanol: HCl 1,5 mol/L (85:15) (mg.g ⁻¹) ^a
EESCC	103,7 ± 4,51	135,5 ± 3,81	233,7 ± 4,31	15,5 ± 1,24
EESCF	228,9 ± 3,73	106,8 ± 3,52	241,1 ± 1,81	0,48 ± 0,023
EESPC	87,04 ± 1,72	106,6 ± 3,73	151,1 ± 2,33	0,07 ± 0,029
EESPF	221,1 ± 4,71	102,5 ± 1,94	135,9 ± 3,11	1,11 ± 0,068
EESPF1	139,7 ± 1,42	143,5 ± 3,91	241,1 ± 3,97	0,93 ± 0,077

^amg/g: mg de quercetina/g de extrato ± DP.

***(EESCC)** Extrato etanólico *S. cana* caule, **(EESCF)** Extrato etanólico *S.cana* folhas, **(EESPC)** Extrato etanólico *S. pendula* caule, **(EESPF1)** Extrato etanólico *S. pendula* flores, **(EESPF)** Extrato etanólico *S.pendula* folhas.

É possível observar que houve uma variação significativa, no teor de flavonoides totais, pelos métodos das extrações com etanol 60% em temperaturas diferentes. Isso deve-se ao fato de a polaridade do meio extrator aliado a temperatura, facilite a extração de agliconas flavonoídicas por isso o aumento do teor destes compostos (SPAGOLLA et al., 2009). Pode-se destacar os extratos etanólicos do caule de *S. cana* (EESCC) e das flores de *S. pendula* (EESPF1), com o maior incremento dentre os extratos. O extrato EESCC passou de 103,7 mg de quercetina.g⁻¹ de extrato, para 233,7 mg de quercetina.g⁻¹ de extrato na extração a quente. E o extrato EESPF1 aumentou de 139,7 mg de quercetina.g⁻¹ de extrato para 241,1 mg de quercetina.g⁻¹ de extrato, também na extração a quente.

Esta metodologia pode ser utilizada para o isolamento de flavonoides, partindo-se já de uma fração comprovadamente com alto teor desta classe de compostos, diminuindo assim o tempo de análise, como demonstrado neste trabalho, que a partir de uma dessas frações (EESPF1), foi possível o isolamento de 2 flavonoides.

A extração em meio ácido, já era de se esperar um valor bem baixo, pois esta extração extrai preferencialmente antocianinas, cuja a quantificação por CLAE dos extratos etanólicos de *S. cana* e *S. pendula*, não apresentaram nenhuma antocianina em sua composição.

Porém este teste poderá ser repetido e feito a quantificação espectrofotométrica, utilizando uma antocianina como padrão. (LOPES et al., 2000; BARRETO et al., 2005).

6.2 Avaliação do potencial farmacológico de *Senna fistula* e *Senna obtusifolia*.

Dentre os 72 extratos submetidos a determinação de flavonoides, tabela em Anexo J, pág. 262, pode-se destacar 6 que apresentaram os maiores teores desta classe de composto, sendo divididos de acordo com a temperatura de extração e meio extrator utilizado. Foi realizado também com os 72 extratos, ensaio antioxidante pelo método de DPPH, bem como a determinação dos fenólicos totais (Tabela 24).

Tabela 24 - Resultados dos extratos que apresentaram maior teor de flavonoides

Extrato	Solventes	Flavonoides (mg.g ⁻¹) ^a	FT ^b (mg EAG.g ⁻¹) ^c	DPPH(IC ₅₀ µg/mL) ^d
SOFFM	MeOH 100%	236,85 ± 3,17	131,58 ± 1,35	421,5 ± 0,063
SOFFA	Acetona 60%	429,90 ± 3,13	238,44 ± 2,94	122,4 ± 0,034
SFFQA	Acetona 60%	171,30 ± 1,24	95,16 ± 1,51	208,1 ± 0,034
SFFFE1	EtOH 60%	168,52 ± 3,11	93,62 ± 3,51	186,6 ± 0,093
SFFFE2	EtOH 100%	267,78 ± 3,94	204,32 ± 3,16	250,01 ± 0,024
SOVQM	MeOH 100%	373,89 ± 2,71	207,72 ± 2,80	37,2 ± 0,015
Quercetina	-	-	-	59,2 ± 0,023
Rutina	-	-	-	161,2 ± 0,050
Luteolina	-	-	-	104,7 ± 0,071

^aSOFFM: *Senna obtusifolia* folhas Metanol 100% a temperatura ambiente; SOFFA: *Senna obtusifolia* folhas Acetona 60% a temperatura ambiente; SFFQA: *Senna fistula* folhas Acetona 60% com Soxhlet; SFFFE1: *Senna fistula* folhas Etanol 60% a temperatura ambiente; SFFFE2: *Senna fistula* folhas Etanol 100% a temperatura ambiente SOVQM: *Senna obtusifolia* vagens metanol 100% com Soxhlet,;

^amg de quercetina/ g de extrato;

^bFT: fenólicos totais

^c mg EAG/mg extrato: mg equivalente de ácido gálico/ g de extrato

^dIC₅₀: Concentração necessária para inibir 50% dos radicais DPPH;

De acordo com os resultados obtidos, é possível observar, que para as extrações com Soxhlet, o solvente que mais se destacou foi o metanol 100%, seguido de acetona 60%. Já nas extrações a temperatura ambiente, podemos verificar uma sequência inversa, onde a acetona 60% apresentou a melhor capacidade extrativa seguida do etanol 100% e metanol 100%. A extração que apresentou um maior teor de flavonoides, foi a extração com acetona 60% das folhas da *S. obtusifolia* (SOFFA; 429,20 mg de quercetina/g de extrato), como mostra a tabela 22, seguido da extração com metanol 100% das vagens de *S. obtusifolia* (SOVQM, 373,89 mg de quercetina/g de extrato) De acordo com Spagolla et al., 2009, o melhor método de extração

foi para o solvente etanol a 60%, independente da temperatura, resultado este que não foi confirmado neste trabalho.

Na quantificação por CLAE, os extratos, SOFFA e SOVQM, também apresentaram os maiores teores de flavonoides, sendo que o extrato SOFFA apresentou um elevado teor de rutina e quercetina, enquanto que o o extrato SOVQM apresentou um teor significativo de rutina, quercetina e luteolina, o que confirma que o meio extrator e as condições de extração (temperatura e maceração), podem sim otimizar a extração de flavonoides. Ao observar a atividade antioxidante, dentre os 6 compostos, o extrato SOVQM (Tabela 24), foi o que apresentou a melhor capacidade antioxidante, com um IC_{50} de $37,2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, resultado superior ao padrão quercetina. Essa elevada atividade antioxidante apresentado por este extrato, deve-se em parte, ao fato do sinergismo que ocorre entre essas substâncias presentes nos extratos.

Ao analisar a tabela que encontra-se no Anexo J, pág. 262, com foco somente para a atividade antioxidante, é possível observar que o extrato das vagens de *S. fistula* extraído a frio com acetona 60% apresentou a melhor capacidade antioxidante, cujo valor de IC_{50} foi de $11,3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, sendo superior até ao padrão utilizado. O extrato de *S. obtusifolia* vagens, extraído a temperatura ambiente com acetona 100%, também apresentou uma capacidade antioxidante bem elevada, cujo valor de IC_{50} foi de $20,4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, superando também a atividade do padrão quercetina, cujo IC_{50} foi de $59,2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Nas figuras 34 e 35, pág 161, pode-se observar, através dos gráficos de dispersão das extrações por soxhlet e a temperatura ambiente, as amostras que apresentaram um maior teor de flavonoides.

- **Correlação entre o teor de fenólicos totais, teor de flavonoides e atividade antioxidante**

Ao observar os valores exposto na tabela 25, podemos verificar uma linearidade entre os teores de flavonoides e fenólicos encontrados nas amostras, onde de acordo com a correlação de Pearson, ($r=1$, $p<0,0001$, $n=72$), o que significa uma correlação positiva perfeita, ou seja, quanto maior o teor de flavonoides na amostra, maior o número de compostos fenólicos. Já a atividade antioxidante apresentou uma correlação não linear, tanto com o teor de flavonoides como com os fenólicos.

Tabela 25 - Coeficiente de correlação entre os teores de flavonoides, fenólicos totais e atividade antioxidante.

Atividades	Correlação
Flavonoides x fenólicos	$r = 1$ ($p < 0,0001$) ($n=72$)

Flavonoides x capacidade antioxidante $r= 0,0456$ ($p= 0,6447$) ($n=72$)
 Capacidade antioxidante x fenólicos $r= 0,0996$ ($p= 0,4527$) ($n=72$)

Figura 33 - Correlação entre o teor de flavonoides e o teor de fenólicos

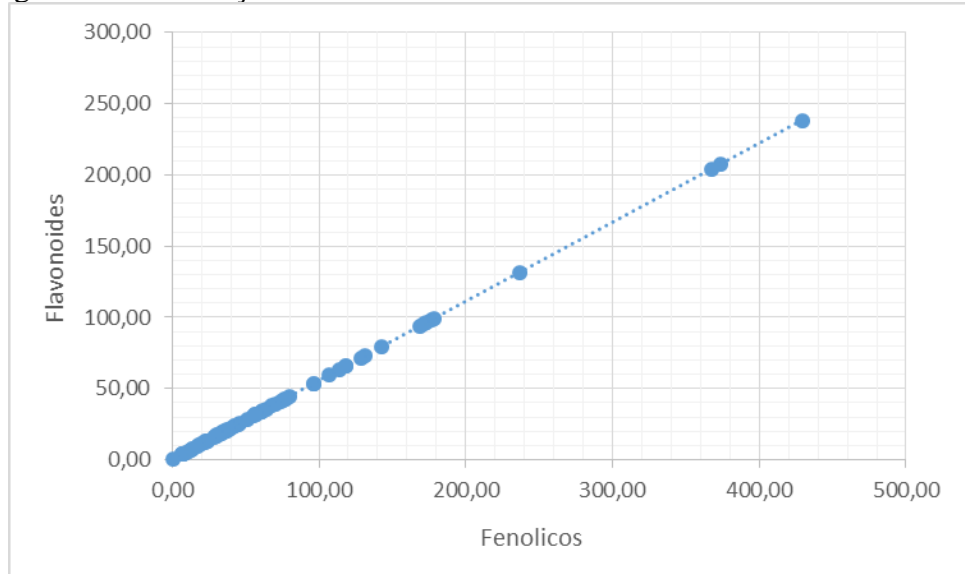


Figura 34 - Gráfico de dispersão das extrações a temperatura ambiente (TA) de *Senna fistula* e *Senna obtusifolia*.

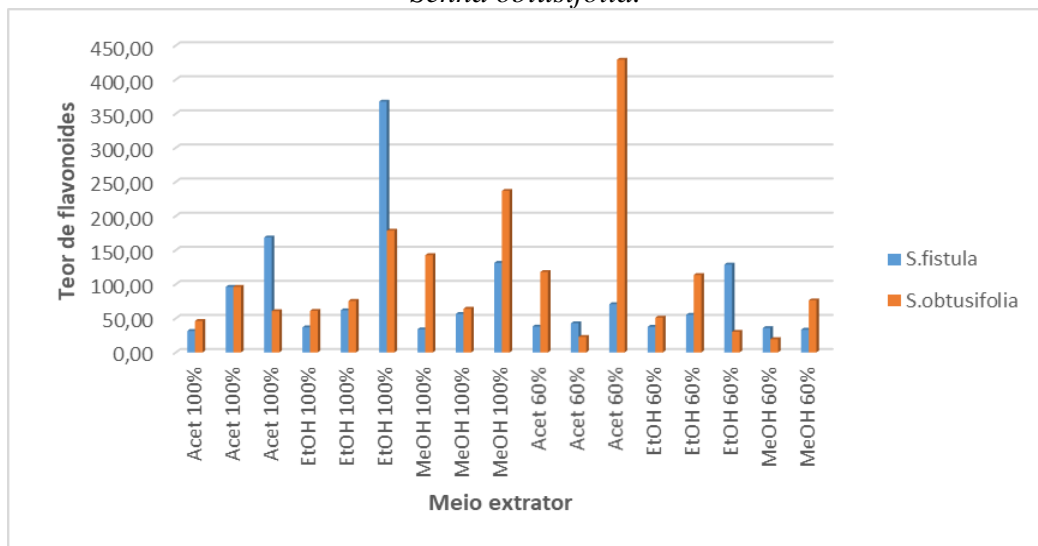
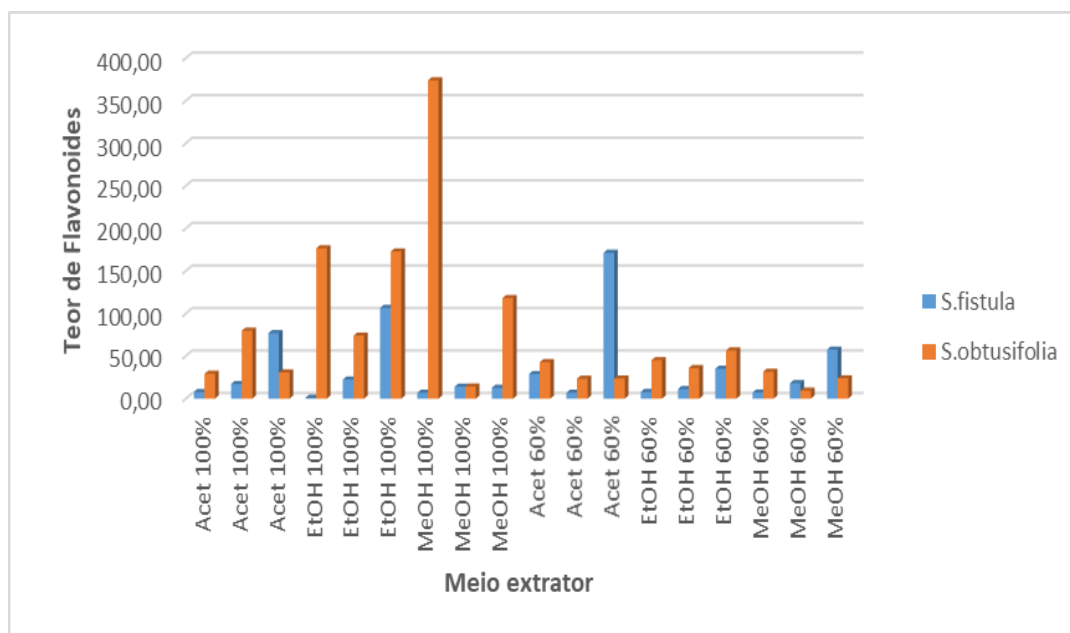


Figura 35 - Gráfico de dispersão das extrações com Soxhlet de *Senna fistula* e *Senna obtusifolia*.



6.3 Teste de Inibição da Conversão da enzima angiotensina I (ECA):

O uso de fármacos conhecidos como inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) está bem estabelecido como um dos principais agentes terapêuticos para o tratamento da hipertensão arterial, eles realizam bloqueio reversível da enzima conversora de angiotensina, reduzindo a formação de AII que é um peptídeo vasoconstritor e estimulante da secreção adrenal de aldosterona. Este bloqueio da ECA, causa um efeito hipertensor causado pela inibição dos efeitos vasoconstritores e estimulantes da secreção de aldosterona, indiretamente, ocorre a prevenção de doenças isquêmicas cardíacas, doença aterosclerótica, nefropatia diabética e hipertrofia ventricular esquerda (YUSUF et al., 2000).

Uma vantagem dos inibidores da ECA em relação a outros fármacos anti-hipertensivos é uma redução de quaisquer efeitos colaterais no SNC. Entretanto, todos os fármacos sintéticos inibidores ECA, podem produzir alguns efeitos colaterais, como tosse, erupções cutâneas e aversão ao sabor, justificando, assim, a busca de novos inibidores naturais da ECA, pois podem ser mais seguros e também mais econômico (OLIVEIRA et al., 2015).

Os extratos etanólicos de *Senna cana* (caule e folhas) e *S. pendula* (caule, folhas e flores), foram testados no ensaio de inibição da enzima conversora da angiotensina I, com a metodologia descrita no capítulo 7, Procedimento Experimental (Tabela 26).

Tabela 26 - Extratos e compostos puros testados pela Inibição da enzima conversora da angiotensina I (IECAs).

Extratos	% de inibição	IC ₅₀ (µg/mL)
Captopril (controle positivo)	99,00	6,85 nmol/L
EESCC	93,55	125,81
EESCF	85,31	364,53
EESPC	94,41	47,73
EESPF	91,58	72,11
EESPF1	95,11	38,91

^aEESCC: extrato etanólico do caule de *S.cana*; EESCF: extrato etanólico das folhas de *S.cana*; EESPC: extrato etanólico do caule de *S.pendula*; EESPF: extrato etanólico das folhas de *S.pendula*; EESPF1: extrato etanólico das flores de *S.pendula*;

De acordo com os valores apresentados na Tabela 26, pode-se perceber que todos os extratos apresentaram altos valores de inibição da ECA, com destaque para o extrato das flores da *S. pendula*, que apresentou o maior potencial de inibição, 95,11%. (IC₅₀ 38,91 µg.mL⁻¹). Através da desreplicação, como foi mostrado anteriormente, sabe-se que o EESPF1, apresentou como constituintes majoritários, catequinas e flavonoides, onde na literatura encontra-se trabalhos que mostram que a presença desses constituintes está diretamente relacionada com o aumento do potencial de inibição da ECA (ACTIS-GORETTA et al, 2006). Como todos os extratos estudados apresentaram essas classes de substâncias, pode-se afirmar que a presença desses constituintes corroborou para este satisfatório resultado de inibição. O potencial de inibição de enzima conversora de angiotensina I (ECA) de espécies *Senna* spp. nativas do nordeste Brasileiro, foi avaliada pela inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA), utilizando um ensaio de HPLC, o sistema de ensaio foi calibrado com captopril, um controle positivo e mostrou atividade inibidora de ECA com um valor de IC₅₀ de 6,85 nmol.L⁻¹.

Ao comparar os valores encontrados para os extratos de *S.cana* e *S.pendula*, com os valores da literatura, é possível perceber que dentre as espécies do gênero *Senna* e *Cassia*, os valores de IC₅₀ estão bem próximos aos valores para o extrato das sementes de *Cassia tora* (IC₅₀ 34,21 µg.mL⁻¹) por exemplo. (HYUN et al., 2009). Já entre os extratos das folhas e raízes de *Senna gardneri* (IC₅₀ 27,82; 12,25 µg.mL⁻¹), os extratos de *S. pendula* e *S.cana*, apresentaram valores inferiores. (OLIVEIRA, 2015).

Embora os IC₅₀ dos extratos, foram significativamente maiores do que o de captopril, ainda é evidente que os extratos de *Senna* tiveram potente atividade inibidoras da ECA.

6.4 Avaliação da toxicidade em *Artemia salina*

Segundo Silva et al. (2015), a determinação da toxicidade de amostras de plantas contra *Artemia salina* L. permite a avaliação da toxicidade envolvendo apenas um parâmetro: vida ou morte. Portanto, este modelo é considerado como uma forma preliminar de teste, com baixo custo e fácil manuseio, para identificar compostos bioativos. A ausência de citotoxicidade dos extratos testados contra *A. salina* é um indicador de que a planta pode ser bem tolerada pelo sistema biológico.

Na avaliação *in vitro* da toxicidade dos extratos etanólicos e hexânicos de *S.cana* e *S.pendula* contra *A. salina*, apenas os extratos EHSCC e EHSPF foram capazes de causar 50% de mortalidade das larvas de *A. salina* e também apresentaram baixa toxicidade, com CL₅₀ de 790,94 e 746,35 µg.mL⁻¹, respectivamente (Tabela 27).

Esses resultados confirmam a ação tóxica para apenas esses extratos, uma vez que apenas as amostras com CL₅₀ inferior a 1000 µg.mL⁻¹ são consideradas tóxicas de acordo com a classificação descrita por Meyer et al. (1982).

Estes resultados corroboram com o possível uso dos outros extratos testados como fitoterápico, pois assim conforme relatado por Simões e Almeida (2015), se a amostra não se mostrou tóxica para *A. salina*, seus efeitos também serão os mesmos em humanos. Vale salientar que os resultados de toxicidade do extrato Os resultados de toxicidade dos extratos BHESC e LHESP, também são valorizados, pois amostras que são tóxicas para *A. salina* podem apresentar compostos bioativos com potencial antitumoral, antimalarial, tripanossomicida e inseticida (SANTOS, 2010), antiplasmódica (AMARANTE et al., 2011), bem como antimicrobiano (BRAQUEHAIS et al., 2016).

Parra et al. (2001), ao testar o extrato folhas de *Senna alata*, obteve um CL₅₀ de 7,74 µg.mL⁻¹, muito inferior ao que é considerado uma baixa toxicidade. Em outras palavras, este extrato apresentou alta toxicidade, ao contrário dos extratos etanólicos de *S. cana* e *S. pendula* mostrados neste trabalho.

Tabela 27 - Resultados de toxicidade para os extratos de *S.cana* e *S.pendula* frente à *Artemia salina* L.

EXTRATOS ^a	CL ₅₀ (µg.mL ⁻¹) ^b	Potencial de Toxicidade ^c
EHSCF	> 1000	Atóxico
EHSCC	790,94	Baixa toxicidade

EESCF	> 1000	Atóxico
EESCC	> 1000	Atóxico
EHSPF	746,35	Baixa toxicidade
EHSPC	> 1000	Atóxico
EHSPFI	> 1000	Atóxico
EESPF	> 1000	Atóxico
EESPC	> 1000	Atóxico
EESPF	> 1000	Atóxico

^aEESCF: extrato etanólico das folhas de *S.cana*; EESCC: extrato etanólico do caule de *S.cana*; EHSCF: extrato hexânico das folhas de *S.cana*; EHSCC: extrato hexânico do caule de *S.cana*; EESPF: extrato etanólico das folhas de *S.pendula*; EESPC: extrato etanólico do caule de *S.pendula*; EESPF: extrato etanólico das flores de *S.pendula*; EHSPF: extrato hexânico das folhas de *S.pendula*; EHSPC: extrato hexânico do caule de *S.pendula*; EHSPFI:

^bCL₅₀: concentração letal para 50% das larvas de *A. salina*.

^cAtóxico (CL₅₀ > 1000 µg.mL⁻¹); Baixa toxicidade (500 < CL₅₀ ≤ 1000 µg.mL⁻¹).

6.5 Teste de Inibição da Enzima Acetilcolinesterase

As plantas são fontes promissoras de novos medicamentos, incluindo algumas usadas para tratar a doença de Alzheimer (DA), como a galantamina. As drogas disponíveis atualmente são efetivas apenas nos estágios iniciais da DA, cujo período é muito curto. Portanto, é importante procurar novos medicamentos de origem natural que inibam a enzima acetilcolinesterase (AChE), tanto nos estágios iniciais quanto nos estágios avançados de AD (MOTA et al., 2012; MUKHERJEE et al., 2007)

Fenóis e flavonoides são produtos naturais importantes que inibem a acetilcolinesterase e, assim, restabelecem o nível de acetilcolina, o que é essencial para a função cerebral (PENIDO et al., 2017). Uma vez que os extratos de *Senna* continham concentrações significativas de compostos fenólicos e flavonoides, a avaliação da atividade anticolinesterásica foi realizada para confirmar este aspecto.

Até a data, não foram publicados artigos científicos que avaliem a atividade anticolinesterásica de extratos de espécies de *Senna*. Existem apenas dois relatos envolvendo alcalóides isolados de *Senna multijuga* que tiveram essa atividade verificada (FRANCISCO et al., 2012; SERRANO et al., 2009)

Os resultados obtidos para a inibição da acetilcolinesterase são apresentados na Tabela 26. Somente os extratos etanólicos do caule e folhas de *S. cana* não mostraram atividade nesse teste qualitativo. Na avaliação anticolinesterásica o aparecimento de halos em tornos dos "spots" das amostras é indicativo de que ocorreu a inibição da enzima AChE.

Os extratos hexânicos de *S. cana* e extratos hexânicos e etanólicos de *S. pendula* apresentaram atividade inibitória e podem ser considerados para estudos futuros contra doença de Alzheimer, doenças neurodegenerativas e disfunção do sistema colinérgico.

Agora através da análise quantitativa da atividade anticolinesterásica, foi possível verificar um valor IC₅₀ diferente do valor obtido para o padrão eserina. O extrato que apresentou o melhor valor de IC₅₀ foi o EHSPF (extrato hexânico das folhas de *S. pendula*), de acordo com o resultado obtido no teste qualitativo, onde este extrato também apresentou o melhor desempenho.

Outra observação está relacionada aos extratos etanólicos de *S. cana*, que no teste qualitativo apresentaram resultado negativo, enquanto que no teste quantitativo apresentaram resultados satisfatórios. O extrato EESCF (extrato etanólico das folhas de *S. cana*) apresentou o terceiro melhor desempenho no teste quantitativo. Este fato pode estar relacionado ao alto teor de compostos fenólicos e flavonoides encontrados neste extrato. (URIARTE-PUEYO e CALVO, 2011). Em relação à atividade antioxidante, este mesmo extrato apresentou o melhor desempenho frente aos ensaios DPPH e FRAP e o segundo melhor nos ensaios ABTS e ORAC. Esses resultados reafirmam a descoberta de Penido et al. (2017), que quanto maior o teor de compostos fenólicos e flavonoides, maior será o desempenho contra a inibição da acetilcolinesterase.

Tabela 28 - Avaliação qualitativa e quantitativa da atividade anticolinesterásica dos extratos de *Senna cana* e *Senna pendula*.

Extracts^b (10 mg.mL ⁻¹)	Análise Qualitativa	Tamanho do halo (mm)	Análise Quantitativa (IC₅₀ µg.mL⁻¹)^a
EESCF	Negativo	-	85,5 ± 0,05
EESCC	Negativo	-	127,8 ± 0,09
EHSCF	Positivo	5	80,4 ± 0,001
EHSCC	Positivo	4	101,5 ± 0,03
EESPF	Positivo	6	215,5 ± 0,05
EESPC	Positivo	6	106,8 ± 0,06
EESPF1	Positivo	7	144,0 ± 0,06
EHSPF	Positivo	8	106,1 ± 0,02
EHSPC	Positivo	8	195,6 ± 0,002

EHSPFI	Positivo	9	70,3 ± 0,001
Padrão (Eserina)	Positivo	11	19,3 ± 0,05

^a inibição da acetilcolinesterase (AChEI) (IC₅₀ µg.mL⁻¹);

^bEESCF: extrato etanólico das folhas de *S.cana*; EESCC: extrato etanólico do caule de *S.cana*; EHSCF: extrato hexânico das folhas de *S.cana*; EHSCC: extrato hexânico do caule de *S.cana*; EESPF: extrato etanólico das folhas de *S.pendula*; EESPC: extrato etanólico do caule de *S.pendula*; EESPFI: extrato etanólico das flores de *S.pendula*; EHSPF: extrato hexânico das folhas de *S.pendula*; EHSPC: extrato hexânico do caule de *S.pendula*; EHSPFI: extrato hexânico das flores de *S.pendula*.

6.6 Teste Larvicida de espécies de *Senna* frente à *Aedes aegypti*

Os ensaios de atividade larvicidas foram realizados no Laboratório de Produtos Naturais e Biotecnologia (LPNBio) da UFC. As larvas de *Aedes aegypti*, foram cedidas pelo NUVET (Núcleo de Vetores do Estado do Ceará). Os resultados da atividade larvicida foram analisadas no ORIGIN e interpretadas em valores de CL₅₀ (concentração letal para 50% das larvas). Devido à baixa solubilidade dos extratos de hexano em DMSO, apenas os extratos de etanol de cada parte das duas espécies de *Senna* foram utilizados.

De acordo com a literatura, para que os resultados sejam considerados bons, a amostra deve ter CL₅₀ abaixo de 100 ppm. Conforme observado na Tabela 29, todos os resultados encontrados para *S. cana* e *S. pendula* foram bem acima de 100 ppm, o que significa que essas plantas não são consideradas fontes promissoras de substâncias com atividade larvicida relevante (CAVALCANTI et al., 2004).

Edwin et al. (2013), investigou a atividade larvicida dos extratos etanólicos e aquosos de folhas e caule de *Senna alata*, para o extrato aquoso das folhas obteve valores de 0,840 (% p / v) e para o extrato aquoso do caule obteve 0,935 (% p / v), enquanto para o extrato etanólico das folhas o valor foi de 0.791 (% p / v) e para o extrato etanólico do caule foi de 0.923 (% p / v). Ao contrário dos extratos de *S. cana* e *S. pendula*, os de *S. alata* (YAKUBU et al., 2012) e *S. occidentalis* (MACEDO et al., 2016), apresentaram excelente atividade larvicida. Ao comparar a composição química dessas espécies de *Senna*, há uma diferença muito peculiar, o que pode explicar essa grande diferença de toxicidade contra *Aedes aegypti*, descobriu-se que *S. alata* contém cassiaindolina, um alcalóide indol dimérico, sendo que nem a *S.cana* e nem a *S.pendula*, apresentaram alcaloides quando realizada a prospecção química.

Tabela 29 - Valores de CL₅₀ de extratos etanólicos, para diferentes espécies de *Senna* e alguns compostos presentes nestas espécies.

Espécies de Senna	CL₅₀(µg.mL⁻¹)
SCC	1814,8
SCF	2182,5
SPC	1271,6
SPF	1248,3
SPFI	918,46
Quercetina	46,87
Rutina	472,6
Luteolina	69,71
Lupeol	437,65
Fridelina	156,25
α-β amirina	217,62

*SCC: *Senna cana* caule; SCF: *Senna cana* folhas; SPC: *Senna pendula* caule; SPF: *Senna pendula* folhas; SPFI: *Senna pendula* flores

De acordo com trabalhos encontrados na literatura, sabe-se que extratos com com CL₅₀ abaixo de 100ppm são considerados importantes para a atividade larvicida. (CAVALCANTI et al, 2004) e nenhuma das espécies apresentou CL₅₀ abaixo de 100 ppm (µg.mL⁻¹), de modo que estas plantas não foram consideradas promissoras fontes de substâncias com importante atividade larvicida.

Dentre os padrões testados, a quercetina apresentou o menor valor de CL₅₀ (46,87 µg.mL⁻¹), ou seja, a menor concentração para eliminar 50 % das larvas, seguido da luteolina (69,71 µg.mL⁻¹). Esses dois flavonoides apresentam estruturas semelhantes, porém a quercetina é um flavonol com uma hidroxila no carbono C₃, já a luteolina é uma flavona e não possui esta hidroxila. Dentre os triterpenos, a friedelina apresentou o menor valor de CL₅₀ (156,25 µg.mL⁻¹).

7 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

7.1 Material botânico

7.1.1 Coleta

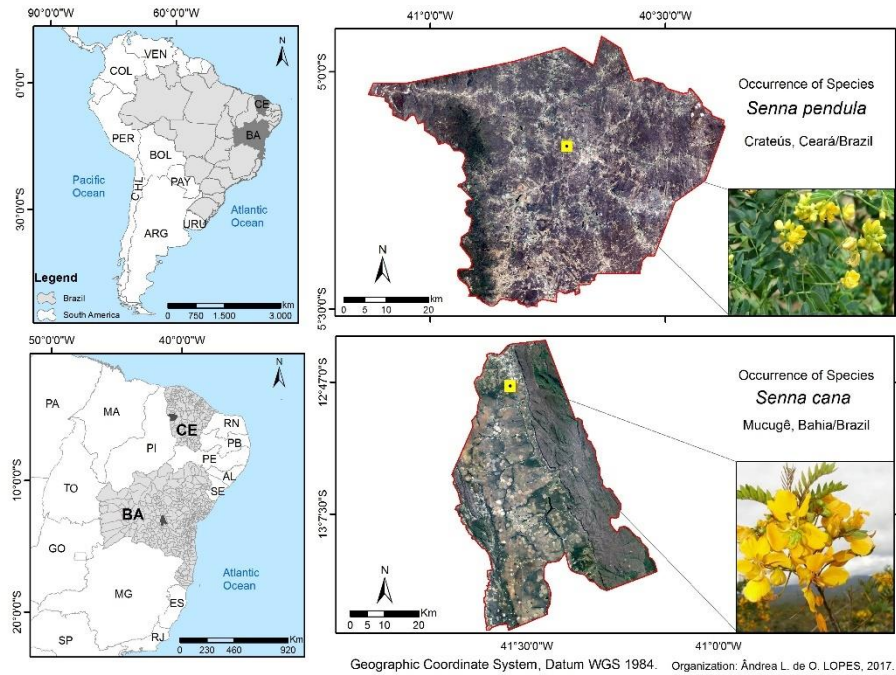
O material botânico das espécies de *Senna* selecionadas para estudo foi coletado em diferentes locais do nordeste brasileiro conforme Tabela 30. *Senna cana* e *Senna pendula* foram coletadas pelo professor Edilberto Rocha Silveira, do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará; *Senna fistula* e *Senna obtusifolia*, foram coletadas pela aluna Jackelyne Alves Monteiro no Campus do Pici, UFC/CE.

A certificação botânica foi realizada pelo professor Edson Paula Nunes do Departamento de Biologia da Universidade Federal do Ceará. As exsicatas referentes às espécies citadas, encontram-se depositadas no Herbário Prisco Bezerra do Departamento de Biologia da Universidade Federal do Ceará.

Tabela 30 - Identificação botânica, locais de coleta e números de registro das exsicatas.

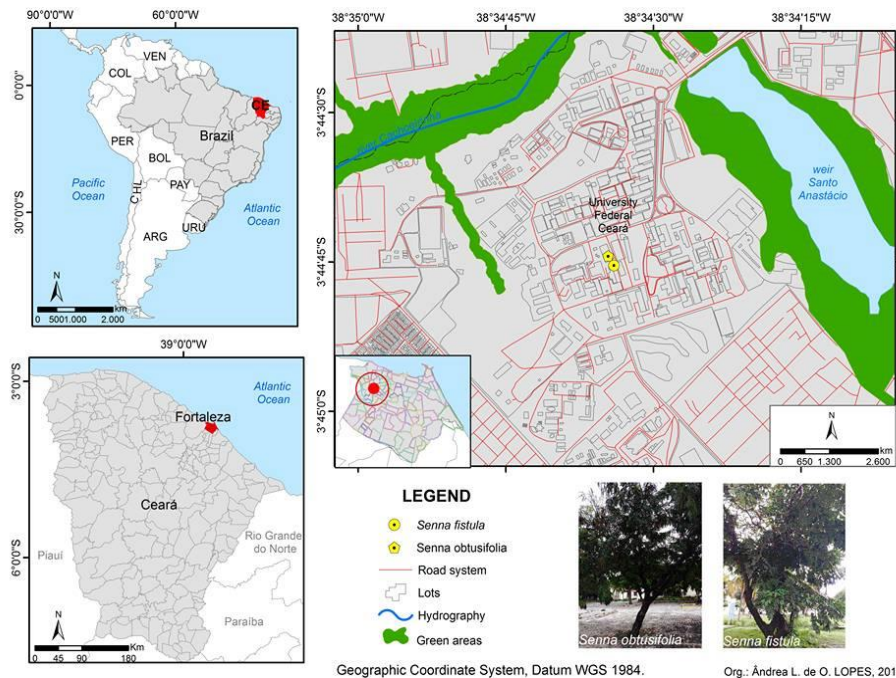
Espécie	Local de coleta	Data de coleta	Nome popular	Número de registro
<i>Senna cana</i> (Nees & Mart.) Irwin & Barneby	Mucugê, Bahia- CE	25/4/2011	Candieiro preto, São João	50297
<i>Senna pendula</i> (Willd.) Irwin & Barneby	Serra das Almas- CE	01/05/2013	Canudo de apito, aleluia	54075
<i>Senna fistula</i> Linn	Campus do Pici- CE	07/06/2016	Cássia-imperial, Chuva de ouro	31589
<i>Senna obtusifolia</i> Irwin & Barneby	Campus do Pici- CE	07/06/2016	Mata-pasto	59822

Figura 36 - Mapa que mostra os locais de coleta de *Senna cana* e *Senna pendula*



Fonte: Autor

Figura 37 - Mapa que mostra os locais de coleta de *Senna fistula* e *Senna obtusifolia*



Fonte: Autor

7.2 Preparo das Amostras

As amostras foram preparadas atendendo a três metodologias diferentes: estudo químico e farmacológico de *S. cana* e *S. pendula*, extração seletiva de flavonoides aplicada a

S. cana e *S. pendula* e a utilização da metodologia de extração de flavonoides, aplicada neste trabalho as espécies *S. fistula* e *S. obtusifolia*.

7.2.1 Estudo Químico e Farmacológico de *Senna cana* e *Senna pendula*.

Amostras do material coletado de *S. cana* (caule, folhas) e *S. pendula* (caule, folhas e flores), foram secos, triturados e macerados exaustivamente com hexano à temperatura ambiente durante 10 dias. Após esse período o extrato obtido foi concentrado e o solvente evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotativo. O resíduo foi seco e macerado novamente exaustivamente por 10 dias com etanol. Em seguida o material foi filtrado e concentrado, obtendo-se assim os extratos hexânicos e etanólicos. Os rendimentos dos extratos estão dispostos na Tabela 31.

Tabela 31- Tabela dos extratos obtidos de *Senna cana* e *Senna pendula*.

PARTE DA PLANTA	Peso fresco (Kg)	EXTRATO HEXÂNICO (g)	EXTRATO ETANÓLICO (g)
SCC	1,950	15,190	486,997
SCF	2,165	20,190	337,965
SPC	1,498	27,520	146,840
SPF	0,932	24,280	242,137
SPFI	0,154	3,780	22,450

*SCC: *Senna cana* caule; SCF: *Senna cana* folha; SPC: *Senna pendula* caule; SPF: *Senna pendula* folha; SPFI: *Senna pendula* flores

7.2.2 Extração seletiva de flavonoides em extratos de *Senna cana* e *Senna pendula*.

Foram realizados dois métodos de extração de flavonoides, em três condições extrativas, partindo dos extratos etanólicos de *S. cana* (SCC e SCF) e *S. pendula* (SPC, SPF e SPFI). Esses métodos foram baseados em Spagolla et al., (2009) e Barreto et al., (2005). 5 g de cada extrato foram pesadas e solubilizadas com etanol 60% (60% etanol + 40% H₂O). Foram utilizadas duas condições extrativas modificando-se apenas a temperatura. Na primeira condição, utilizou-se temperatura ambiente por 24 horas sendo o material obtido posteriormente filtrado e submetido à retirada do solvente por evaporação a pressão reduzida.

A segunda condição extrativa o extrato também é solubilizado em etanol a 60% (60% etanol + 40% H₂O), porém é agitado em chapa aquecedora por cerca de 15 minutos, filtrado e submetido à retirada do solvente por evaporação a pressão reduzida.

No segundo método, e terceira condição extrativa, foi utilizado solvente quimicamente ativo, pesando-se 10 g de cada extrato e adicionado uma mistura de etanol e HCl 1,5 mol/L na proporção 85:15 (v/v). A relação da amostra e o solvente foi de 1:3, em seguida essa mistura foi conservada em geladeira durante 18 horas. Posteriormente, a solução foi filtrada à vácuo e neutralizada com NaOH 1,0 mol/L. O solvente foi retirado por evaporação a pressão reduzida. A massa dos extratos obtidos em cada condição, encontram-se expostos na Tabela 32.

Tabela 32 - Massa dos extratos após a extração seletiva dos flavonoides

Amostras^a	I^b	II^c	III^d
	Massa de extrato (g)	Massa de extrato (g)	Massa de extrato (g)
SCC	4,2779	4,5880	7,5142
SCF	4,1771	4,6869	5,3980
SPC	4,1021	4,4391	6,7772
SPF	3,9369	4,2760	7,9810
SPFI	4,3572	4,7711	6,9409

^aSCC: *Senna cana* caule; SCF: *Senna cana* folhas; SPC: *Senna pendula* caule; SPF: *Senna pendula* folhas; SPFI: *Senna pendula* flores

^{b,c,d}I Etanol 60% a temp. Ambiente; II Etanol 60% a quente; III Extração com solvente Quimicamente ativo

7.2.3 Extração seletiva de flavonoides para *Senna fistula* e *Senna obtusifolia*.

Para *Senna fistula* e *Senna obtusifolia*, cada parte da planta foi separada, triturada (folhas, vagens e flores) e utilizados diferentes solventes para a preparação dos extratos (etanol 100 %; etanol 60%; metanol 100%; metanol 60%; acetona 100% e acetona 60%), sendo divididos em extrações a temperatura ambiente (TA) (método de maceração convencional), onde a planta foi colocada em contato com o solvente orgânico por cerca de 7 dias e em seguida o material foi filtrado e concentrado em evaporador rotativo. E extração a quente, onde a extração aconteceu em extrator Soxhlet (ES), por cerca de 2 horas. O material extraído foi concentrado em evaporador rotativo. (SPAGOLLA et al., 2009). Os rendimentos dos extratos estão expostos na tabela 33.

Tabela 33 - Extrativos obtidos em diferentes condições experimentais para *Senna fistula* e *Senna obtusifolia*

Etanol 100%							
Partes da planta		<i>Senna fistula</i>			<i>Senna obtusifolia</i>		
		Planta seca (g)	Extrato (g)	% (p/p)^a	Planta seca (g)	Extrato (g)	% (p/p)
Folhas	TA	14,817	2,9984	20,24	10,2435	0,2571	2,51
	ES	3,2500	0,7379	22,70	3,6920	0,1516	4,11
Vagem	TA	17,7816	2,3948	13,47	13,3961	1,1208	8,37
	ES	15,9225	0,4023	2,53	6,2479	0,4471	7,16
Flores	TA	4,1456	0,5032	12,14	23,4754	2,2609	9,63
	ES	15,9225	0,4023	2,53	10,0996	1,3268	13,14
Etanol 60%							
Partes da planta		<i>Senna fistula</i>			<i>Senna obtusifolia</i>		
		Planta seca (g)	Extrato (g)	% (p/p)	Planta seca (g)	Extrato (g)	% (p/p)
Folhas	TA	4,1872	1,3633	35,56	3,1673	0,9146	28,88
	ES	1,0951	0,4355	39,77	1,2863	0,5023	39,05
Vagem	TA	22,7056	4,6897	20,65	27,3607	0,2272	0,83
	ES	15,8439	2,2512	14,21	5,7700	0,5023	8,70
Flores	TA	4,7034	0,2896	6,16	18,495	1,9051	10,30
	ES	2,3110	1,8158	78,57	2,3893	0,8293	34,71
Metanol 100%							
Partes da planta		<i>Senna fistula</i>			<i>Senna obtusifolia</i>		
		Planta seca (g)	Extrato (g)	% (p/p)	Planta seca (g)	Extrato (g)	% (p/p)
Folhas	TA	10,9556	2,6737	24,40	10,200	3,0123	29,53
	ES	1,9650	0,6494	33,05	1,4667	0,3660	24,95
Vagem	TA	14,0903	2,8633	20,32	17,1990	1,4612	8,49
	ES	21,3837	3,1151	14,57	14,1001	0,7859	5,57
Flores	TA	4,0969	0,3983	9,72	16,6528	1,4465	8,69
	ES	13,8089	1,4327	10,37	13,8089	0,7932	5,74

Metanol 60%							
Partes da planta		<i>Senna fistula</i>			<i>Senna obtusifolia</i>		
		Planta seca (g)	Extrato (g)	% (p/p)	Planta seca (g)	Extrato (g)	% (p/p)
Folhas	TA	1,1184	0,2375	21,23	5,4787	0,3770	6,88
	ES	1,1720	0,6913	58,98	1,4908	0,5599	37,56
Vagem	TA	5,4090	0,7624	14,09	5,4787	0,1802	3,29
	ES	7,1912	0,4163	5,79	8,2032	1,3801	16,82
Flores	TA	2,4090	0,7624	31,65	0,8118	0,1708	21,04
	ES	2,8608	0,8580	29,99	1,5649	0,7788	49,77
Acetona 100%							
Partes da planta		<i>Senna fistula</i>			<i>Senna obtusifolia</i>		
		Planta seca (g)	Extrato (g)	% (p/p)	Planta seca (g)	Extrato (g)	% (p/p)
Folhas	TA	1,6674	0,0649	3,89	2,5918	0,0808	3,12
	ES	1,812	0,2183	12,05	6,669	1,3078	19,61
Vagem	TA	14,2204	0,4688	3,30	22,2575	0,4557	2,05
	ES	11,7750	0,1220	1,04	2,6870	0,3286	12,23
Flores	TA	4,1071	0,2279	5,55	18,4719	1,3131	7,11
Folhas	TA	1,5884	0,0508	3,20	2,1303	0,2722	12,78
Acetona 60%							
Partes da planta		<i>Senna fistula</i>			<i>Senna obtusifolia</i>		
		Planta seca (g)	Extrato (g)	% (p/p)	Planta seca (g)	Extrato (g)	% (p/p)
Folhas	TA	12,503	6,3602	50,87	2,5693	1,0883	42,36
	ES	1,119	0,4030	36,01	1,6115	0,3474	21,56
Vagem	TA	1,8130	0,4890	26,97	12,3458	1,0917	8,84
	ES	1,2409	0,1608	12,96	1,3410	0,2283	17,02
Flores	TA	1,2330	0,0574	4,65	4,5195	1,4537	32,16
Folhas	ES	0,679	0,2881	42,43	0,766	0,1225	15,99

^a%p/p: teor de extrativos

^bTA: temperatura ambiente; ES: extrator soxhlet

7.3 Prospecção química dos extratos de *Senna spp.*

Os extratos de *S. cana* e *S. pendula* foram submetidos a análise qualitativa, realizados segundo o método proposto por Matos (2009), que detecta a presença ou ausência de compostos das várias classes como fenóis, antraquinonas, esteroides, triterpenos, alcaloides, flavonoides, antocianinas, antocianidinas, catequinas, a partir de ensaios químicos em microescala, baseando-se em mudança visuais de coloração e na formação de compostos pouco solúveis.

Apesar da presença de flavonoides nos extratos de *S. fistula* e *S. obtusifolia*, ser registada na literatura, mas devido a variabilidade intraespecífica também já registrada para outras espécies do gênero, prospecção de flavonoides foi realizada nestes extratos, para confirmação de sua presença antes da aplicação da metodologia. O teste foi realizado (MATOS, 2009) utilizando os extratos secos.

7.4 Técnicas cromatográficas

7.4.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As análises utilizando-se cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em cromatoplasmas de confecção manual com gel de sílica 60G F254 da VETEC sob placas de vidro e alumínio (5-40 μm) como suporte, com uma das faces revestida por uma fina camada deste material, com indicador de fluorescência (254 ηm). Também foram utilizadas cromatofolhas de gel de sílica sobre alumínio CCF-C/25 da MERCK, com camadas de 250 μm de espessura e dimensões de 20 x 20 cm (com indicador de fluorescência na faixa de 254 nm).

Os eluentes utilizados como fase móvel, seguiram uma série eluotrópica, que podia ser tanto puros ou em misturas binárias. Os solventes mais usados foram hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, todos de qualidade P.A.

As substâncias foram reveladas nas cromatoplasmas analíticas através da exposição destas à radiação ultravioleta (UV) no comprimento de onda 254 ηm , revelação com vapores de iodo granulado e por pulverização com solução de vanilina ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$) e ácido perclórico 10% (HClO_4) em etanol puro ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$) P.A, seguida de aquecimento em estufa a 100°C, por aproximadamente 5 minutos.

7.4.2 Cromatografia Líquida em Coluna por adsorção

A cromatografia de adsorção em coluna gravitacional foi amplamente utilizada no isolamento e purificação dos compostos identificados de *Senna pendula*. Como fase estacionária utilizou-se gel de sílica 60 da VETEC ($\text{\O} \mu\text{m}$ 70-230 mesh). O comprimento e o diâmetro dos suportes para as colunas variaram de acordo com o material a ser purificado. Para eluição foram utilizados solventes orgânicos como o hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, seguindo a ordem crescente de polaridade.

7.4.3 Preparação das amostras (Clean up) (SPE)

Os extratos foram submetidos a um clean up (limpeza) utilizando cartuchos de fase sólida [SPE VertiPak C₁₈ec (3 mL/500 mg)] sob pressão. Os cartuchos foram primeiramente ativados, isto é, eluídos com metanol. Em seguida os extratos eram preparados em uma concentração de 10 mg.mL⁻¹ e passados no cartucho C18 já ativado.

7.4.4 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

7.4.4.1 Condições cromatográficas utilizadas na quantificação da extração de flavonoides

Equipamento: Cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC) SHIMADZU, detector arranjo de diodos UV-VIS, injetor automático Sil-20A, Bomba LC-20AT, Módulo CBM-20A, e aquisição de dados via computador tipo Pentium III 550 MHz, usando o software LC Real Time Analysis.

Coluna: As análises dos padrões e dos extratos das espécies estudadas foram realizadas utilizando-se a coluna analítica Phenomenex Kinetex C18, (250 mm x 4,60 mm - 5 μm).

Detector: O detector foi utilizado na região do UV-VIS, com os cromatogramas registrados em 259, 278 e 340 nm.

Solventes e Eluentes:

- Acetonitrila grau HPLC (Vetec e Teddia);
- Água ultrapura, preparada em sistema Milli Q da Purelab Option
- Padrões utilizados foram a quercetina, luteolina e rutina.

Esta metodologia foi baseada em Belmiro et al., 2017, sendo levado em consideração todos os parâmetros utilizados, onde a fase móvel era composta por ácido fórmico 0,1% (solvente A) e acetonitrila (solvente B). O gradiente utilizado está especificado abaixo (Tabela 34), onde os extratos foram preparados em uma concentração de 10 mg/mL e os padrões em

uma concentração de 1 mg/mL. O volume de injeção das amostras foram de 20 μ L, a 35°C, a uma vazão de 1,5 mL/min e comprimento de onda de 259, 278 e 340 nm.

A pureza dos picos foi garantida com o auxílio do detector de arranjo de diodos, através da comparação dos espectros de cada amostra em diversos pontos dos picos, o que indicou a não existência de interferentes eluindo no mesmo tempo de retenção do analitos.

Tabela 34 - Condições cromatográficas utilizadas

Tempo (min)	Solvente A	Solvente B
0,01	92%	8 %
3	92 %	8%
31	60%	40%
32	60%	40%
36	92%	8%
37	0%	100%

A quantificação dos flavonoides nos extratos de *S. fistula* e *S. obtusifolia*, foi realizado utilizando o método de padronização externa, onde comparou-se a área da substância a ser quantificada na amostra com as áreas obtidas com soluções de concentrações conhecidas preparadas a partir dos padrões. A curva analítica foi preparada por diluição, nas concentrações de 0,1, 0,2, 0,5, 0,8, 1, 10, 25 e 50 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, a partir de uma solução padrão de quercetina, rutina e luteolina a 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

7.4.4.2. Semi-validação da metodologia

Para a validação da metodologia, foram levados em consideração os seguintes parâmetros analíticos: Linearidade, Precisão, Limite de quantificação e de detecção. (ANVISA, 2017).

a) Linearidade

Para a verificação da linearidade da metodologia escolhida, foram preparadas soluções dos padrões utilizados, na concentração de 1000 $\mu\text{g/mL}$ em metanol HPLC. A curva analítica foi preparada por diluição, nas concentrações de 0,1; 0,2; 0,5; 0,8; 1; 10; 25 e 50 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, a partir de uma solução padrão de quercetina, rutina e luteolina a 1000

$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. A curva de calibração foi construída plotando-se os valores médios das áreas dos picos cromatográficos em função das concentrações.

b) Precisão

A precisão reflete a concordância entre os resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. Pode ser expressa como desvio padrão ou desvio padrão relativo (coeficiente de variação) Pode ser considerada em três níveis diferentes: repetibilidade intradia e interdia e reprodutibilidade. É calculada através da seguinte equação:

$$\text{DPR} = (\text{DP}/\text{CMD}) \times 100$$

Onde: DPR = desvio padrão relativo

DP = desvio padrão

CMD = concentração média determinada

A precisão do método foi avaliada pela repetibilidade, injetando-se em triplicata o padrão quercetina em três concentrações distintas (10, 50 e 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$), registrando-se os valores das áreas dos picos cromatográficos e calculando-se o desvio padrão das determinações.

c) Sensibilidade

A sensibilidade é a capacidade de um método distinguir pequenas variações de concentração, sendo determinada através dos limites de quantificação e de detecção.

Limite de Detecção (LD) e Limite de Quantificação (LQ)

Foi calculado através da comparação do sinal analítico obtido para cada amostra em concentrações baixas dos padrões, com o sinal de uma amostra do branco. Foi considerado a relação sinal-ruído:

$$\text{LD} = 2:1$$

$$\text{LQ} = 10:1$$

7.4.4.3. *Análise Quantitativa de extratos de Senna cana e Senna pendula por Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada á espectrometria de massas com ionização por “eletrospray” (CLAE-IES-EM)*

Esta análise foi realizada no DKFZ (German Cancer Research Center), pela aluna de doutorado Irvila Ricarte de Oliveira.

Os extratos de *S. cana* e *S. pendula*, foram analisadas qualitativamente e quantitativamente em um cromatógrafo líquido Hewlett Packard série 1100 (Agilent Technologies, Waldbronn, Alemanha) equipado com coluna de fase reversa (C-18) com dimensões de 25 x 0,46 cm (Phenomenex Ltd, Aschaffenberg, Alemanha) e acoplado a um espectrômetro de massas de quadrupolo simples Hewlett Packard série 1101 (Agilent Technologies, Waldbronn, Alemanha) operando com ionização por “electrospray”. Os espectros de massas foram gerados no modo negativo.

Foram testados dois métodos com diferentes gradientes de eluição, baseados em Owen et al., 2000 e Khallouki et al. 2007, o primeiro denominado “**Sistema 1**” em que a fase móvel consistiu de 2% de ácido acético em água (solvente A) e metanol (solvente B) seguindo o seguinte perfil de gradiente (Tabela 35).

Tabela 35 - Condições cromatográficas do “Sistema 1” utilizadas na análise quantitativa de extratos de *Senna cana* e *Senna pendula* por CLAE-IES-EM

Tempo (min)	Eluente A	Eluente B
2	95%	5%
10	75%	25%
10	60%	40%
10	50%	50%
5	0%	100%
13	100%	0%

O segundo método denominado “**Sistema 2**”, consistiu de uma fase móvel de 2% de ácido acético em água (solvente A) e acetonitrila (solvente B) seguindo o seguinte perfil de gradiente (Tabela 36).

Tabela 36 - Condições cromatográficas do “Sistema 2” utilizadas na análise quantitativa de extratos de *Senna cana* e *Senna pendula* por CLAE-IES-EM

Tempo	Eluente A	Eluente B
10	95%	5%
1	90%	10%
9	60%	40%
10	80%	20%
10	60%	40%
5	0%	100%

Para a análise quantitativa de algumas das substâncias presentes nos extratos das várias partes das plantas estudadas, foram obtidas curvas analíticas utilizando-se na construção destas curvas, os métodos de regressão linear e dos mínimos quadrados.

Sabe-se que a quantificação dos compostos de interesse pode ser obtida através de vários métodos analíticos dentre os quais, padronização externa; padronização interna; superposição de matriz e adição de padrão, utilizando como padrões, compostos puros adquiridos comercialmente ou purificados. Neste trabalho foi utilizado o método de padronização externa. Este método compara a área da substância a ser quantificada na amostra com as áreas obtidas com soluções de concentrações conhecidas preparadas a partir de um padrão. Prepararam-se soluções das substâncias a serem quantificadas em diversas concentrações, os cromatogramas correspondentes a cada uma delas foram obtidos e os valores plotados em um gráfico, onde foi relacionada as áreas obtidas com as concentrações. Através deste gráfico, foi possível calcular a equação da reta de todos os padrões, para finalmente poder calcular a quantidade dessas substâncias presentes em cada extrato, relacionando a área da substância e substituindo o valor na equação da reta correspondente a substância quantificada. A pureza dos picos foi determinada pelos espectros de massas, que confirmava pelo valor da massa molar, em comparação do tempo de retenção e massa molar do padrão, a pureza ou não da amostra que gerou cada pico analisado.

Os padrões utilizados para a quantificação foram: epigalocatequina, catequina, procianidina B2, epicatequina, quercetina glicocarabinese, rutina, quercetina e luteolina. Os resultados foram expressos em mg.g^{-1} de material botânico seco.

7.5 Ponto de fusão (pf)

Os pontos de fusão das substâncias isoladas foram obtidos em equipamento MQAPF-301 da Microquímica a uma taxa de aquecimento de 5,0 °C/min.

7.6 Técnicas Espectroscópicas

7.6.1 Espectroscopia na Região do UV-VIS

Foi utilizado o espectrofotômetro Femto 700 plus, com faixa espectral de 195 a 1100 nm.

7.7 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os dados técnicos e as condições operacionais sobre os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C unidimensionais e bidimensionais foram obtidos junto ao Centro Nordestino de Aplicação e uso da Ressonância Magnética Nuclear (CENAUREMN), sob a coordenação do Prof. Dr. Edilberto Rocha Silveira do departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará.

Os espectros foram obtidos em espectrômetros Bruker, modelo Avance DPX-300 e modelo Avance DRX-500, operando na frequência do hidrogênio a 300 e 500 MHz, e na frequência do carbono a 75 e 125 MHz respectivamente.

Na dissolução das amostras para obtenção dos espectros foram utilizados solventes deuterados: metanol (CD_3OD) e clorofórmio (CDCl_3).

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados, no caso dos espectros de RMN ^1H , pelos picos dos hidrogênios pertencentes as moléculas residuais não deuteradas dos solventes: metanol (δ_{H} 4,87; 3,31) e clorofórmio (δ_{H} 7,27) Para os espectros de RMN ^{13}C , os deslocamentos químicos foram referenciados pelos picos dos carbonos-13 dos solventes: clorofórmio (δ_{C} 77,0) e metanol (δ_{C} 49,0).

Os conceitos de multiplicidades dos sinais dos espectros de RMN ^1H foram indicadas segundo a convenção: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), m (multipletto), sl (singleto largo) e dd (duplo-dubleto).

O padrão de hidrogenação dos carbonos em RMN ^{13}C foi determinado através da técnica DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer), com ângulo de nutação de 135°, CH e CH_3 com amplitudes em oposição aos CH_2 , e foi descrito segundo a convenção: C (carbonos não-hidrogenado); CH (carbono metínico); CH_2 (carbono metilênico) e CH_3 (carbono metílico). Os carbonos não hidrogenados foram caracterizados pela subtração do espectro DEPT 135° do espectro RMN ^{13}C -BB. Usou-se também os espectros de RMN

bidimensionais HSQC, para associar as absorções dos hidrogênios aos seus respectivos carbonos.

7.8 Estudo químico dos constituintes de *Senna pendula*.

7.8.1 Fracionamentos preliminar do extrato hexânico do caule de *Senna pendula*.

O extrato hexânico do caule de *Senna pendula* (EHSPC) (15g) foi adsorvido em 50 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e acondicionados em 230g de gel de sílica em coluna cromatográfica. Utilizou-se como eluentes os seguintes solventes em ordem crescente de polaridade: hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, puros. Todas as frações obtidas foram concentradas em evaporador rotativo. A quantidade de material de cada fração é mostrada na Tabela 37.

Tabela 37 - Dados referentes ao tratamento cromatográfico de EHSP.

ELUENTES	FRAÇÕES (Rótulo)	MASSA (g)
HEXANO	EHSPC-H	2,379
DICLOROMETANO	EHSPC-D	7,731
ACETATO DE ETILA	EHSPC-A	2,157
METANOL	EHSPC-M	1,259
Rendimento 90,17%		

7.8.2 Fracionamentos cromatográfico de EHSPC-D.

A fração EHSPC-D (7,731) foi adsorvido em 10,815 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e acondicionados sobre 100 g de gel de sílica em uma coluna de vidro. Os solventes utilizados foram: hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol em misturas binárias. Em análise por CCD comparou-se as frações e reuniram-se as que apresentaram Rfs semelhante. A quantidade de material de cada fração é mostrada na Tabela 38.

Tabela 38- Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de EHSPC-D.

ELUENTES	FRAÇÕES (Rótulo)	MASSA (g)
Hexano 100%	EHSPC-D 01-08	0,978
Hexano/diclorometano 50%	EHSPC-D 09-16	2,187
Diclorometano 100%	EHSPC-D 17-20	1,843
Diclorometano/acetato de etila 50%	EHSPC-D 21-23	2,381
Acetato de etila 100%	EHSPC-D 24-25	1,555
Acetato de etila/metanol 50%	EHSPC-D 26	0,521
Metanol 100%	EHSPC-D 27-28	0,397
Rendimentos 91,18%		

7.8.3 Isolamentos de EHSPC 1

O tratamento cromatográfico de EHSPC-D forneceu entre outras frações as frações 09-16. E que ao serem analisadas por CCD apresentaram-se semelhantes, desta forma foram reunidas e denominadas EHSPCD. Desta fração foi feito um novo tratamento cromatográfico. A fração EHSPCD (2,187) foi adsorvida em 5,347 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e acondicionados sobre 30 g de gel de sílica em uma coluna de vidro. Os solventes utilizados foram, hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol em concentrações variadas (Tabela 39).

Tabela 39 - Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de EHSPCD.

ELUENTES	FRAÇÕES (Rótulo)	PESO (g)
HEXANO	EHSPCD 01	0,061
HEXANO/CH ₂ Cl ₂ 5 %	EHSPCD 02	0,033
HEXANO/CH ₂ Cl ₂ 20%	EHSPCD 03-09	0,213
HEXANO/CH ₂ Cl ₂ 40%	EHSPCD 10-25	0,896
HEXANO/CH ₂ Cl ₂ 80%	EHSPCD 26-38	0,542
CH ₂ Cl ₂ 100%	EHSPCD 39	0,057
AcOEt 100%	EHSPCD 40	0,037
METANOL 100%	EHSPCD 41	0,041
Rendimento 85,96%		

Depois de analisar todas as frações por CCD, verificou as frações semelhantes e reuniu-se todas. Foi possível observar que nos frascos EHSPCD 10-25, cristais incolores em forma de agulha, se formaram ao redor dos frascos. Esses cristais foram coletados e verificou-se que eles eram solúveis em clorofórmio. Então para haver a purificação da substância, foi lavado exaustivamente com hexano, obtendo-se assim, a substância denominada de EHSPC 1 (17,98 mg), cujo faixa de fusão é de 235-240 °C.

7.8.4 Fracionamentos do extrato etanólico do caule de *Senna pendula*.

Foi realizado uma partição líquido-líquido do extrato etanólico de *S. pendula*, denominado de EESPC. Foi pesado 100 g do extrato e solubilizou-se em 400 mL de uma solução de água destilada e metanol (1:1).

Essa solução foi colocada em um funil de separação e iam sendo adicionados solventes em ordem crescente de polaridade: hexano, diclorometano e acetato de etila. (Tabela 40)

Tabela 40 - Dados referentes ao tratamento cromatográfico de EESPC.

ELUENTES	FRAÇÕES (Rótulo)	MASSA (g)
HEXANO	EESPCH	20,730
DICLOROMETANO	EESPCD	34,438
ACETATO DE ETILA	EESPCA	25,124
METANOL	EESPCM	10,995
Rendimento 91,28%		

A fração com maior massa (EESPCD), foi separada para ser fracionada em outro tratamento cromatográfico.

7.8.5 Fracionamentos cromatográfico de EESPCD

A fração EESPCD (34,438 g) foi adsorvida em 38,797 g de gel de sílica, pulverizadas em gral de porcelana e acondicionadas sobre 330g de gel de sílica em uma coluna de vidro. Os solventes utilizados foram hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, em concentrações variadas. Em análise por CCD comparou-se as frações e reuniram-se as que apresentaram Rfs semelhantes. A quantidade de material de cada fração é mostrada na Tabela 41.

Tabela 41 - Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de EHSC-D.

ELUENTES	FRAÇÕES (Rótulo)	MASSA (g)
HEXANO	EESPCD 1	3,537
HEXANO/CH₂Cl₂ 50%	EESPCD 2-33	6,986
CH₂Cl₂	EESPCD 34-47	7,833
CH₂Cl₂/AcOEt 50%	EESPCD 48-61	5,174
AcOEt	EESPCD 61- 70	5,138
AcOEt/METANOL 50%	EESPCD 70-72	2,171
METANOL	EESPCD 73	1,599
Rendimento 94,19%		

As frações foram analisadas por CCD, onde nas frações EESPCD 48-61, observou-se uma substância na cromatoplaca bem separada de todas as outras, então foi feito um novo fracionamento com essas frações.

7.8.6 Fracionamentos cromatográfico da EESPCD 48-61 e Isolamento de EESPCD1.

As frações EESPCD 48- 61 (5,174 g) foi adsorvida em 7,347 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e acondicionados sobre 40 g de gel de sílica em uma coluna de vidro. Os solventes utilizados foram, hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol em concentrações variadas (Tabela 42).

Tabela 42- Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de EESPCD 48-61.

ELUENTES	FRAÇÕES (Rótulo)	PESO (g)
HEXANO	EESPCD 01	0,288
HEXANO/CH₂Cl₂ 5 %	EESPCD 02	0,397
HEXANO/CH₂Cl₂ 10%	EESPCD 03-07	0,352
HEXANO/CH₂Cl₂ 15%	EESPCD 08-12	0,385
HEXANO/CH₂Cl₂ 20%	EESPCD 13-27	0,425
HEXANO/CH₂Cl₂ 30%	EESPCD 28	0,573
HEXANO/CH₂Cl₂ 50%	EESPCD 29	0,111
CH₂Cl₂ 100%	EESPCD 30	0,878
AcOEt 100%	EESPCD 31	0,347
METANOL 100%	EESPCD 32	0,759
Rendimento 87,26%		

O tratamento da fração EESPCD 29 (0,111 g), onde ao ser analisada por CCD, foi observado que se tratava de uma substância quase pura, apenas com um rastro de impureza. Foi feito uma recristalização obtendo-se assim um sólido branco em forma de agulhas denominado de EESPCD1 (15 mg), com uma faixa de fusão de 179-183 °C.

7.8.7 Fracionamentos do extrato etanólico das flores de Senna pendula, após extração com etanol 60% a quente e isolamento de SPFFI 1 e SPFFI 2.

Após analisar as extrações e os métodos de extrações de flavonoides, separou-se o extrato das flores de *S. pendula* (ESPFFI) que foi extraído com etanol 60% a quente. Foi pesado cerca de 3,98 g do extrato, foi adsorvida em 5,136 g de gel de sílica, pulverizados em gral de porcelana e acondicionados sobre 15 g de gel de sílica em uma coluna de vidro. Os solventes utilizados foram, hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol em concentrações variadas (Tabela 43).

Tabela 43 - Dados referentes ao fracionamento cromatográfico de ESPFFI.

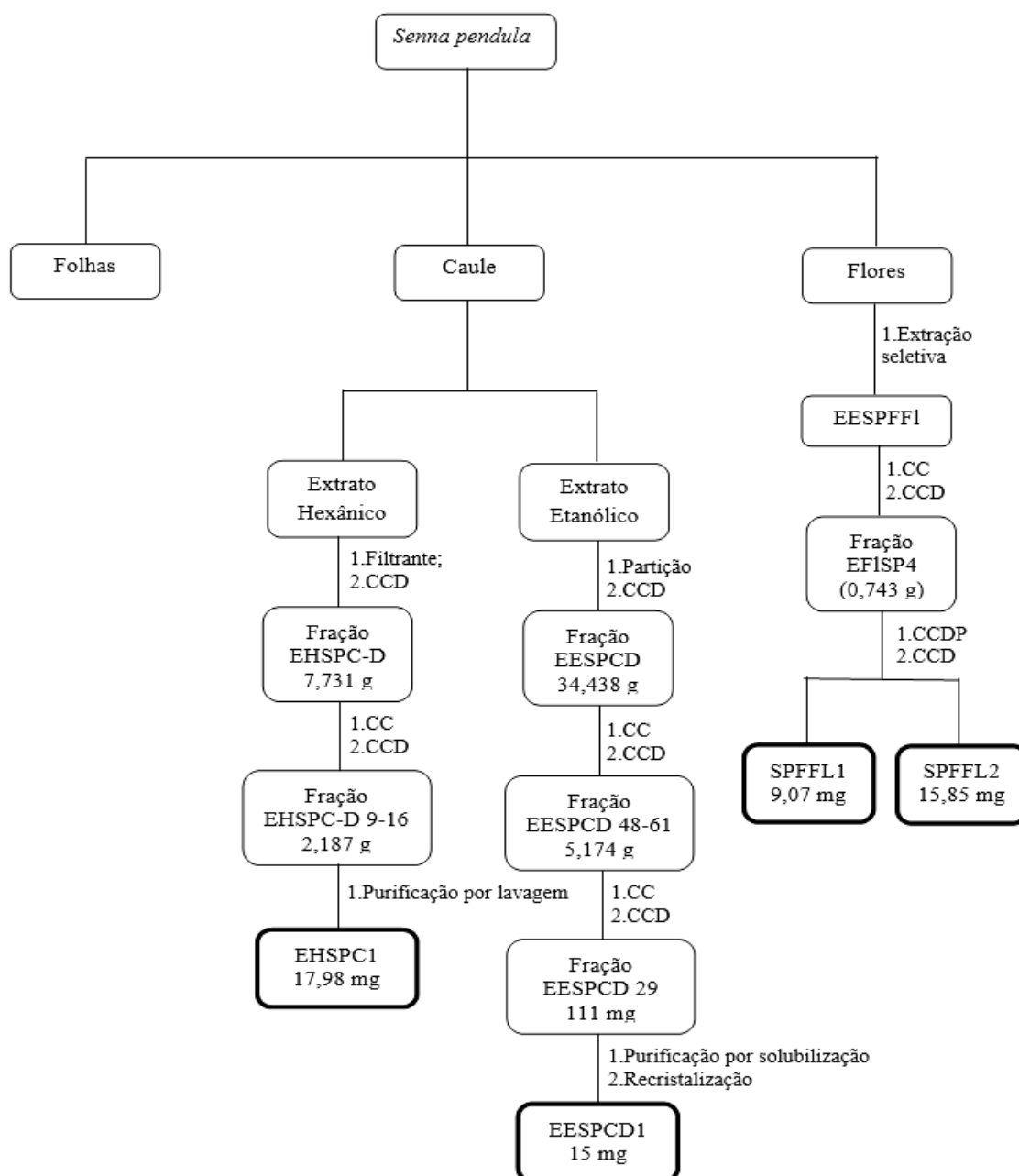
ELUENTES	FRAÇÕES (Rótulo)	PESO (g)
HEXANO	EFISP 1	0,397
HEXANO/CH₂Cl₂ 50 %	EFISP 1-3	0,533
CH₂Cl₂ 100%	EFISP 4	0,743
CH₂Cl₂/ AcOEt 50%	EFISP 5-6	0,378
AcOEt 100%	EFISP 7	0,347
METANOL 100%	EFISP 8	0,359
Rendimento 69,27%		

Todas as frações foram analisadas por CCD e notou-se que a fração EFISP 4 apresentava 3 spots amarelos, bem distintos. Foi realizado uma cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP), com o intuito de fazer a separação dessas substâncias. As placas foram previamente deixadas na estufa à 120°C por 10 min, com o intuito de ativar a sílica, a

amostra foi dissolvida na menor quantidade de solvente (diclorometano) e foi realizada a aplicação do material em 3 placas.

Após a placa ser eluída 3 vezes em hexano/diclorometano (1:2) as faixas das 3 substâncias apresentaram-se de forma bem resolvida, pois as faixas podiam ser vistas naturalmente apresentando uma distância considerável entre elas, a CCDP foi revelada em radiação ultravioleta (UV) no comprimento de onda 254 nm, só para a confirmação da separação das faixas. Desta forma as faixas foram retiradas das placas por raspagem e deixadas em contato com diclorometano, depois filtradas e concentradas em evaporador rotativo. Foi possível o isolamento de duas substâncias, denominadas SPFFI 1(9,07 mg) e SPFFI 2 (15,85 mg). A amostra SPFFI se apresentou com um sólido branco acinzentado com uma faixa de fusão de 242-246 °C e amostra SPFFI 2 com um sólido amarelo com uma faixa de fusão de 308-315 °C

Fluxograma 1: Isolamento de EHSPC1, EESPCD1, SPFFI 1e SPFFI 2.

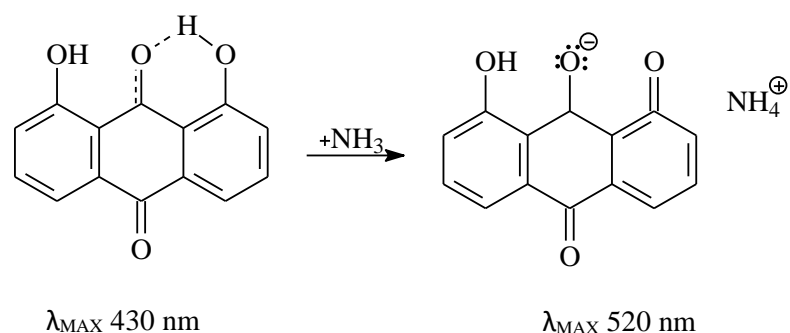


7.9 Determinação das antraquinonas aglicosiladas

Esta metodologia foi desenvolvida por Chian et.al (2012), e se baseia na reação de Borntraeger (figura 38). Foi pesado cerca de 3g dos extratos e solubilizado em 12 mL de éter etílico (solução agitada por 2 minutos). A solução foi filtrada e adicionado 20 mL de NH_4OH . Esperou-se 5 minutos e a fase rica em antraquinonas aglicosiladas (fase do NH_4OH) foi coletada

e leitura feita em espectrofotômetro Femto 700 plus em comprimento de onda de 254, 300 e 400 nm. O padrão utilizado foi o crisofanol (1,8-diidroxí,3-metilantraqüinona), que é uma antraqüinona aglicosilada. Preparou-se uma curva analítica, com concentrações de 2, 5, 10, 25 e 30 mg/mL. Os resultados foram expressos em mg de crisofanol/ g de extrato (LEÃO, 2015).

Figura 38 - Reação de Borntraeger

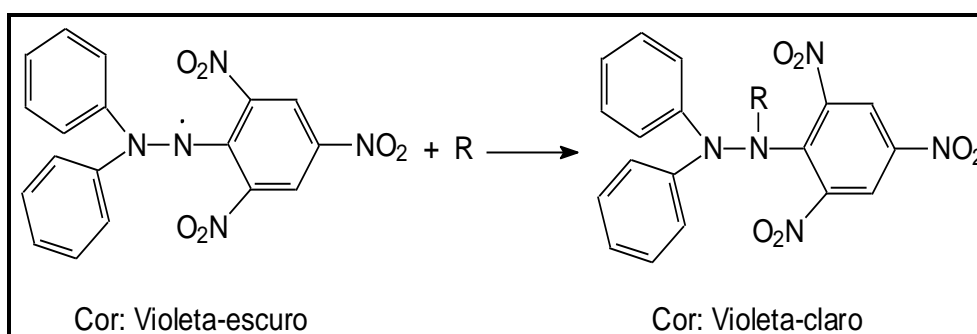


7.10 Avaliação do potencial farmacológico

7.10.1 Ensaios do potencial antioxidante frente ao radical livre DPPH

O método espectrofotométrico segundo Silva et al (2006), baseia-se na capacidade das espécies em capturar os radicais livres DPPH (1,2-Difenil picril-hidrazil) Fig 39. Neste ensaio, o radical estável DPPH absorve entre 515-528 nm (cor violeta). A medida de absorvância dessa solução violeta foi feita, em duplicata, a 515 nm, sendo observado um decréscimo da absorvância.

Figura39 - Captura do radical livre e descoloração da solução.



Neste ensaio, o radical estável DPPH absorve entre 515-528 nm (cor violeta). A medida de absorbância dessa solução violeta foi feita, em duplicata, a 515 nm, Leitora de Elisa Thermoplate.

Alíquotas de 0,1 mL das soluções das amostras foram individualmente colocadas em frascos e adicionadas a cada uma delas 0,9 mL da solução de DPPH (100 $\mu\text{mol/L}$). As soluções foram protegidas da luz, homogeneizadas e retirados 200 μL de cada solução para serem aplicados na microplaca. As leituras de no mínimo cinco concentrações (500 a 1000 $\mu\text{g/mL}$) foram obtidas desde o tempo inicial até 60 minutos depois do início do teste. Os resultados foram expressos em IC_{50} (Concentração provinda da inibição de 50% do radical livre DPPH).

7.10.2 Ensaio Antioxidante frente ao radical livre ABTS

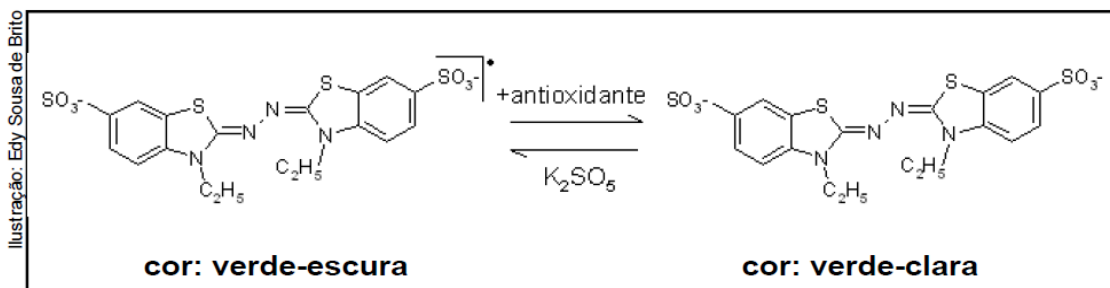
Este método mede a capacidade antioxidante baseada na habilidade das substâncias em inativar o radical ABTS.

A atividade antioxidante total (AAT) foi determinada por meio de ensaio com o radical livre ABTS, obtido pela reação de 5 mL de ABTS (7 mmol.L^{-1}) com 88 mL de persulfato de potássio (2,45 mmol.L^{-1}). O sistema foi mantido em repouso, a temperatura ambiente (25°C), durante 16 horas na ausência de luz. Uma vez formado o radical $\text{ABTS}^{\circ+}$, o mesmo foi diluído com etanol P.A. e realizada a leitura da absorbância até se obter um valor de 0,70 a um comprimento de onda de 734 nm.

A partir do extrato das amostras foram preparadas no mínimo três concentrações diferentes e com três repetições, que variaram de acordo com o potencial antioxidante da amostra analisada. Adicionaram-se em tubos de ensaio alíquotas de 10 μL , 20 μL e 30 μL do extrato, cujas concentrações variaram de 20 a 300 ppm, dependendo do extrato em estudo.

Completo-se com água destilada para um volume final de 30 μL (extrato e água). Em ambiente escuro, adicionaram-se a tubos de ensaio 3 mL da solução (radical $\text{ABTS}^{\circ+}$ + etanol P.A.), que já tenha sua absorbância previamente ajustada para 0,70, na ausência de luz, sendo os tubos agitados, para homogeneização da solução. As leituras foram feitas em espectrofotômetro a 734 nm, sendo realizados seis minutos após a adição do radical. Usou-se álcool etílico P.A. como branco e os resultados foram expressos em TEAC (atividade antioxidante equivalente a Trolox) em mol TEAC g^{-1} amostra. As curvas foram preparadas soluções padrão com Trolox, e os resultados foram expressos em TEAC (antioxidante equivalente a Trolox atividade) em mol TEAC g^{-1} amostra.

Figura 40 - Estabilização do Radical ABTS·+ por um antioxidante e sua formação pelo persulfato de potássio.



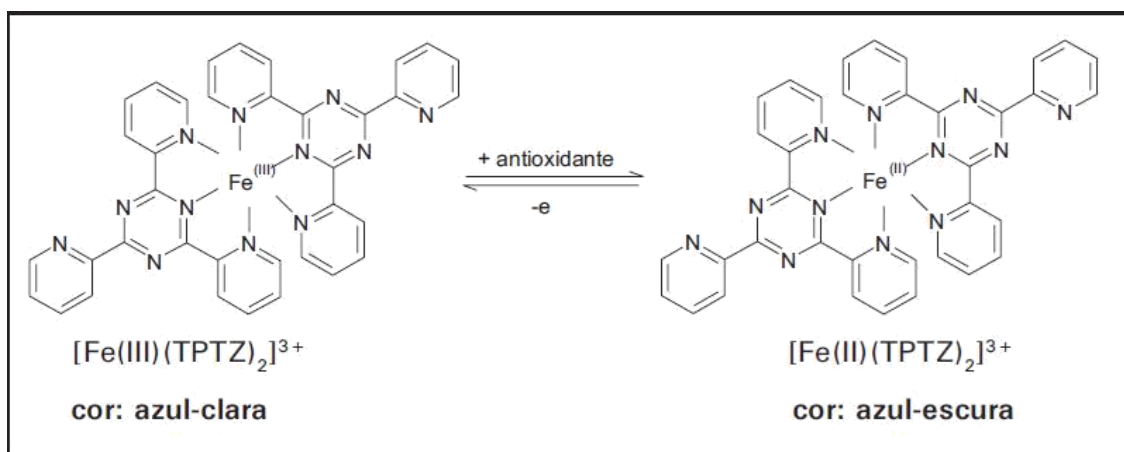
O método avalia espectrofotometricamente a habilidade relativa das substâncias antioxidantes em capturar o cátion radical 2,2-azino-bis (ácido etilbenzo-tiazoline-6- sulfônico) diammonium salt (ABTS⁺), quando comparada com uma quantidade padrão do antioxidante sintético Trolox (ácido 2-carboxílico-6-hidroxi-2,5,7,8 tetrametilcromano).

7.10.3 Determinações do Potencial Antioxidante FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power)

Esta análise foi realizada no DKFZ (German Cancer Research Center), pela aluna de doutorado Irvila Ricarte de Oliveira.

Esta metodologia se baseia segundo Pulido *et al.*, (2000), e avalia a capacidade dos metabólitos em reduzir o Fe³⁺ em Fe²⁺, quando isto ocorre, na presença de 2,4,6-tripiridils-triazina (TPTZ), a redução é acompanhada pela formação de um complexo azul com o Fe²⁺-TPTZ.

Figura 41 - Reação de redução do ensaio FRAP



Os extratos foram preparados em metanol a diferentes concentrações entre 0,25 e 1,0 mg.mL⁻¹. Dez µL das diferentes concentrações dos extratos foram inicialmente incubadas com 30 µL de água bidestilada e 300 µL do reagente FRAP que consiste de 25 mL tampão de acetato (300 mmol.L⁻¹ de acetato de sódio, pH=3,6), 2,5mL TPTZ (10 mmol.L⁻¹ TPTZ em 40 mmol.L⁻¹ de HCl) e 2,5 mL de FeCl₃ a 37°C, antes de mensurar. Todos os reagentes foram preparados diariamente. Também foi usada uma curva de calibração de sulfato ferroso (0,01-1,0 mmol.L⁻¹) e os resultados expressos em mmol.L⁻¹ de Fe²⁺/L. A reação foi mensurada a 595nm, em um equipamento Universal micro plate reader (Elx 800 Bio-Tek Instruments, Winooski, Vermont, USA) depois de um tempo de repouso de 5 min. Usando a curva de regressão linear foram calculados os valores de EC, o valor é dado para a concentração do antioxidante (µmol/L). Os resultados foram expressos em equivalente de 1 mmol.L⁻¹ da solução mmol.L⁻¹ de Fe²⁺/L.

7.10.4 Potencial Antioxidante ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity)

Esta análise foi realizada no DKFZ (German Cancer Research Center), pela aluna de doutorado Irvila Ricarte de Oliveira.

Este método, relativamente simples e sensível, mede a capacidade do antioxidante em sequestrar radicais peroxil que são gerados por uma fonte radicalar, AAPH 3,3'-azo-bis-(2-amidinopropano)-diidrocloreto (AAPH) fluoresceína (0,21 µmol.L⁻¹ em tampão ORAC) como indicador um redox.

A partir de uma solução estoque de Trolox em DMSO (10 mmol.L⁻¹), é diluída na solução tampão de ORAC para a concentração de 20 µmol.L⁻¹. A solução tampão de ORAC contém 75 mmol.L⁻¹ hidrogênio de sódio fosfato/potássio fosfato de hidrogênio pH=7,4. Todos os reagentes foram preparados para uso imediato.

Dez µL das soluções das amostras, são colocadas em placas de 96 poços em quadruplicata, com 170 µL da solução de fluoresceína e incubadas por 10min. à 37°C. A reação é iniciada ao adicionar 20 µL da solução de APPH (103,5 mg/2mL) recém preparada no tampão ORAC.

O declínio da fluoresceína foi mensurado a 37°C de 2 em 2 min. até completar 122min. Usando a Cytoflour 4000 fluorescent microplate reader (excitação em 530/25 nm, emissão em 585/30nm) (Perspective Biosystems, Minnesota, USA).

O efeito protetor de uma amostra contendo antioxidante é mensurado pelo cálculo da área sob a curva de decaimento da fluorescência da amostra comparando-se com a de uma amostra “branco”, sem nenhuma substância antioxidante presente. Os resultados foram

expressos em ORAC units, onde 1 unidade de ORAC inibe o declínio produzido por 1 $\mu\text{mol/L}$ de Trolox.

7.10.5 Determinações do teor de flavonoides

O método utilizado para a quantificação dos flavonoides é o descrito na Farmacopeia Brasileira (2002) modificado, onde utilizou-se quercetina como padrão, em solução em cloreto de alumínio. De cada extrato foi pesado 20 mg e o volume aferido para 50 mL com metanol, obtendo-se assim um segundo extrato. Foi retirada uma alíquota de 5 mL desse segundo extrato e adicionado 0,5 mL de solução de AlCl_3 2%, o volume então completado para 10 mL com uma solução de ácido acético 5%. Após 30 minutos as absorbâncias foram lidas a 425 nm, utilizando-se um espectrofotômetro Femto 700 plus.

A curva de calibração foi realizada utilizando-se concentrações de 5,10,25, 50 e 75 $\mu\text{g/mL}$ de quercetina.

7.10.6 Quantificações de Fenóis Totais

A determinação do teor de fenóis totais foi feita por meio de espectroscopia na região do visível pelo método de Folin-Ciocalteu (SOUSA *et al.*,2007). O reativo de Folin-Ciocalteu quando na presença de compostos fenólicos muda sua coloração de amarela para azul e a intensidade desta é diretamente proporcional a quantidade de compostos fenólicos na solução. Os polifenóis extraíveis totais foram determinados por meio do reagente de Folin-Ciocalteu, utilizando uma curva padrão de ácido gálico como referência, conforme metodologia descrita por Larrauri, Rupérez e Saura-Calixto (1997).

Foram preparadas soluções dos extratos da *Senna* na concentração de 200 ppm. Retirou-se cerca de 0,5 mL dessas soluções e adicionou-se 0,5 mL de etanol (para completar o volume para 1 mL) em seguida adicionou-se mais 1,0 mL de solução de Folin- Ciocalteu, 2,0 mL de carbonato de sódio 20% e 2,0 mL de água destilada. Agitou-se e após 30 minutos realizou-se a leitura em espectrofotômetro Femto 700 plus em comprimento de onda a 765 nm. Os resultados foram expressos em mg EAG/g extrato (miligramas equivalentes de ácido gálico/gramas de extrato).

7.10.7 Ensaios de inibição da enzima Conversora da angiotensina I (ACE):

Esta análise foi realizada no DKFZ (German Cancer Research Center), pela aluna de doutorado Irvila Ricarte de Oliveira.

O ensaio da inibição da enzima de conversão da angiotensina I foi realizado de acordo com a metodologia desenvolvida por LAHOGUE et al., 2010. O substrato hipuril-histidil-leucina (HHL) (5mmol.L^{-1} , 2,15 mg/mL) foi dissolvido em 50mmol.L^{-1} Tris-HCl (pH 8,3) contendo 0,3 mol/L NaCl. As soluções dos extratos (10 mg/mL) foram adicionadas as soluções de substrato (100 μL) e incubados a 37°C por 10min. A solução da enzima de ACE (200 milliunits/mL) em 50mM Tris-HCl, pH=8.3 contendo 0,3 mol/L NaCl, adicionado e incubado a 37°C por 30min, com agitação contínua a 450 rpm. A reação é cessada ao adicionar HCl (100 μL). O captopril (Sigma-Adrich) foi usado como controle positivo e o metanol como controle negativo.

A análise da mistura reacional foi realizada em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE-UV) e foi conduzida no aparelho Hewlett-Packard (HP) 1090, da seguinte forma: o detector UV foi ajustado a 228 nm, injeção de 5 μL , fluxo 1mL/min. e pressão máxima de 400 bar, com um tempo de análise de 17 minutos, utilizando o seguinte gradiente de eluição: Eluente (A): 0,05% ácido tri-fluoroacético em água e eluente (B): 0,05% ácido tri-fluoroacético em acetonitrila. No tempo de 10 min. 40% do eluente A e 60% de B no tempo de 7 minutos 95% de A e 5% de B

7.10.8 Avaliações da Toxicidade em *Artemia salina*

Experimento realizado no Laboratório de Bioprospecção de Produtos Naturais e Biotecnologia (LBPNB), UECE-CECITEC-TAUÁ-CE.

- **Obtenção de larvas de *Artemia salina* Leach**

Para a obtenção de larvas de *A. salina*, seguiu-se a metodologia descrita por Silva et al. (2015). Os cistos de *A. salina* foram adquiridos em lojas de aquaristas, em Fortaleza-CE. Foram induzidos à eclosão imersos em água do mar artificial (pH 7) e temperatura ambiente ($28 \pm 2^\circ\text{C}$), e postos em recipiente parcialmente iluminado com luz artificial (60 W), por um período correspondente a 24 horas. Decorridas 24 horas, as larvas eclodidas foram coletadas com auxílio de uma pipeta Pasteur e transferidas para placas de meio de cultura (10 cm de diâmetro) onde foram mantidas em observação por mais 24 horas até atingirem estágio de II instar. Desta forma foi possível utilizar nos ensaios de toxicidade uma população homogênea de larvas de II instar.

- **Toxicidade in vitro frente à *Artemia salina* Leach**

Para análise da evolução da toxicidade in vitro das amostras foi utilizada a metodologia descrita por Karchesy et al. (2016), com adaptações. Nessas adaptações, as

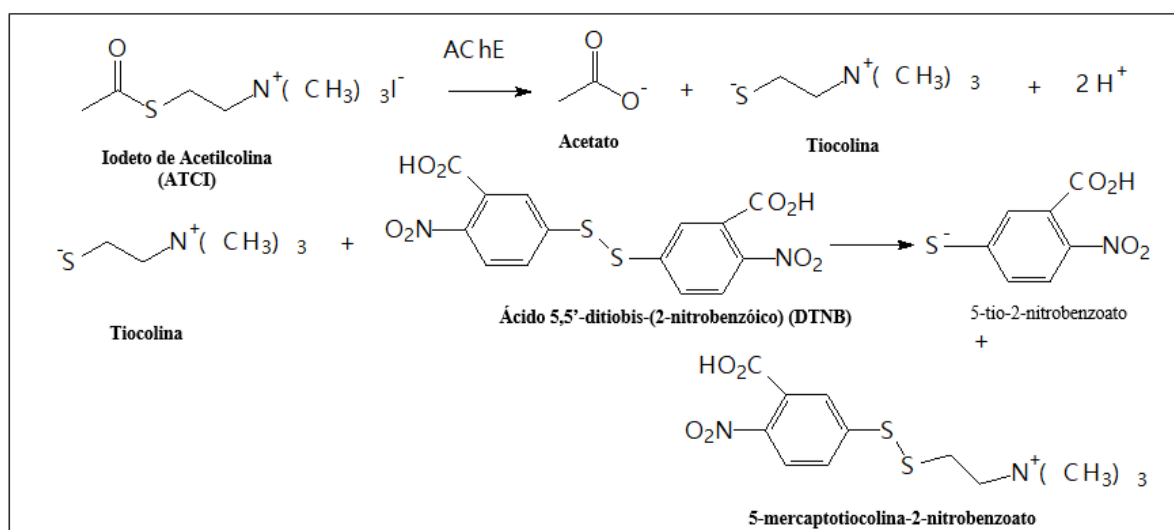
amostras foram diluídas em DMSO 3% (adicionado Tween 80 1%), nas concentrações 100, 500 e 1000 $\mu\text{g/mL}$. Foram utilizadas, em cada grupo, 10 larvas de *A. salina*, em placas de cultivo de células de 12 poços. Como controle negativo (CN) do ensaio, foi utilizada solução de diluição das amostras (DMSO 3% adicionado de Tween 80 1%) e como controle positivo (CP), a solução de hipoclorito de sódio (NaClO a 1%). Os ensaios foram realizados em triplicata e após 24 h de exposição das amostras foram anotados o número de larvas mortas e estimado a concentração letal para matar 50% das larvas (CL_{50}). O potencial de toxicidade (PT) das amostras foi classificado em: a) Atóxico ($\text{CL}_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$); b) Baixa toxicidade ($500 < \text{CL}_{50} \leq 1000 \mu\text{g/mL}$); c) Moderada toxicidade ($100 < \text{CL}_{50} \leq 500 \mu\text{g/mL}$); d) Elevada toxicidade ($\text{CL}_{50} < 100 \mu\text{g/mL}$). A concentração letal para matar 50% das larvas (CL_{50}) foi estimada através do método matemático Trimmed Spearman-Kärber com intervalos de confiança de 95%

7.10.9 Teste de Inibição da Enzima Acetilcolinesterase

7.10.9.1 Análise Qualitativa

Este ensaio é baseado segundo Ellman, (1961), adaptado para CCD por Rhee *et al.*(2001). É um método rápido e sensível para a seleção de amostras com ação anticolinesterásica. As reações que estão envolvidas nesse método estão apresentadas na figura 42.

Figura 42 - Mecanismo para a reação enzimática do teste de Ellman. (ELLMAN, 1961).

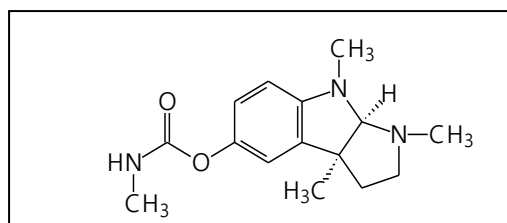


Para a utilização dessa metodologia foi necessário a preparação das seguintes soluções: (1) 50 mmol.L^{-1} Tris/HCl pH 8; (2) 50 mmol.L^{-1} Tris/HCl pH 8, contendo 0,1% de albumina sérica bovina (BSA); (3) 50 mmol.L^{-1} Tris/HCl pH 8, contendo 0,1 mol/L de NaCl e

0,02 mol.L⁻¹ de MgCl₂.6.H₂O; (4) 3 mmol.L⁻¹ de ácido 5,5'-ditiobis-[2-nitrobenzóico] (DTNB ou reagente de Ellman), (5) 15 mmol.L⁻¹ de Iodeto de acetilcolina (ACTI), (6) 1 mmol.L⁻¹ de ácido 5,5'-ditiobis-[2-nitrobenzóico] (DTNB ou reagente de Ellman) e (7) 1 mmol.L⁻¹ de iodeto de acetiltiocolina (ACTI).

A metodologia, segundo Rhee, utiliza uma alíquota de 5 µL dos extratos (10 mg/mL) aplicados em uma cromatoplaça. Após evaporação dos solventes, pulverizou-se uma mistura (1:1) de iodeto de acetilcolina (ATCI) 1mmol.L⁻¹ com o reagente de Ellman (ácido 5,5'-ditiobis-[2-nitrobenzóico], DTNB, 1mmol.L⁻¹), deixando em repouso por 3 minutos para a secagem da placa. Em seguida borrifou-se a enzima acetilcolinesterase 3 U/mL. Após um período de 10 minutos, ocorre o surgimento de uma coloração amarela na placa, porém onde houve inibição da enzima, formou-se um halo branco em torno dos “spots” onde foram aplicadas as amostras. Em torno de 20 minutos a coloração desapareceu. Como controle positivo utilizou-se uma solução do padrão sal de Eserina (2mg.mL⁻¹).

Figura 43 - Representação estrutural de eserina (utilizado como padrão)



7.10.9.2. Análise Quantitativa

Experimento realizado no laboratório de produtos naturais da Universidade Estadual do Ceará, sob a orientação da professora Dra. Selene M. de Moraes.

Obtenção de larvas de *Artemia salina* Leach Para a obtenção de larvas de *A. salina*, seguiu-se a metodologia descrita por Silva et al. (2015). Os cistos de *A. salina* foram adquiridos em lojas de aquaristas, em Fortaleza-CE. Foram induzidos à eclosão imersos em água do mar artificial (pH 7) e temperatura ambiente (28 ± 2 °C), e postos em recipiente parcialmente iluminado com luz artificial (60 W), por um período correspondente a 24 horas. Decorridas 24 horas, as larvas eclodidas foram coletadas com auxílio de uma pipeta Pasteur e transferidas para placas de meio de cultura (10 cm de diâmetro) onde foram mantidas em observação por mais 24 horas até atingirem estágio de II instar. Desta forma foi possível utilizar nos ensaios de toxicidade uma população homogênea de larvas de II instar. Toxicidade in vitro frente à *Artemia salina* Leach Para análise da evolução da toxicidade in vitro das amostras foi utilizada

a metodologia descrita por Karchesy et al. (2016), com adaptações. Nessas adaptações, as amostras foram diluídas em DMSO 3% (adicionado Tween 80 1%), nas concentrações 100, 500 e 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Foram utilizadas, em cada grupo, 10 larvas de *A. salina*, em placas de cultivo de células de 12 poços. Como controle negativo (CN) do ensaio, foi utilizada solução de diluição das amostras (DMSO 3% adicionado de Tween 80 1%) e como controle positivo (CP), a solução de hipoclorito de sódio (NaClO a 1%). Os ensaios foram realizados em triplicata e após 24 h de exposição das amostras foram anotados o número de larvas mortas e estimado a concentração letal para matar 50% das larvas (CL_{50}). O potencial de toxicidade (PT) das amostras foi classificado em:

- a) Atóxico ($\text{CL}_{50} > 1000 \mu\text{g.mL}^{-1}$);
- b) Baixa toxicidade ($500 < \text{CL}_{50} \leq 1000 \mu\text{g.mL}^{-1}$);
- c) Moderada toxicidade ($100 < \text{CL}_{50} \leq 500 \mu\text{g.mL}^{-1}$);
- d) Elevada toxicidade ($\text{CL}_{50} < 100 \mu\text{g.mL}^{-1}$).

A concentração letal para matar 50% das larvas (CL_{50}) foi estimada através do método matemático Trimmed Spearman-Kärber com intervalos de confiança de 95%

7.10.10 Avaliação da atividade Larvicida (*Larvas Aedes aegypti*)

Neste teste avaliou-se o potencial larvicida dos extratos de *S. cana* e *S. pendula*. As larvas foram cedidas pelo NUVET (Núcleo de Vetores) da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. De acordo com Cavalcanti et al (2004), foram preparadas soluções de 100, 250, 500 e 1000 ppm dos extratos com água e DMSO. Essas amostras foram colocadas em recipientes de 50 mL e logo após, foram colocadas 25 larvas de *Aedes aegypti* de 3º estágios em dois grupos em contato com as soluções por 24h. Logo após esse período foram feitas as contagens das larvas que morreram. Os testes foram efetuados em triplicata.

8 ESTUDO *IN SILICO* DO POTENCIAL ANTIMALÁRICO DE ANTRAQUINONAS E FLAVONOIDES DE *Senna spp.*

8.1 Química Medicinal e a descoberta de novos fármacos

A Química Medicinal (QM) é o ramo da ciência responsável pelo planejamento, descoberta, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos (aqui denominados de protótipos) assim como pelo estudo do metabolismo, interpretação do mecanismo de ação a nível molecular e também pela construção das relações entre a estrutura química e a atividade farmacológica que pode ser qualitativa (SAR) ou quantitativa (QSAR). (BARREIRO et al. 2001).). Nos últimos anos a QM tem permitido a descoberta de diversas inovações terapêuticas, que foi possível devido as novas tecnologias que estão sendo utilizadas a serviço do processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos, o que levou a uma melhoria significativa da qualidade de vida da população mundial. (SWINNEY E ANTHONY, 2011; CAPRINO, et al. 2006).

Na etapa de planejamento dos novos fármacos, os métodos de quimioinformática e bioinformática são utilizados. Esses métodos utilizam vastamente programas computacionais nas várias etapas de seu desenvolvimento, desde a identificação, seleção, indo até a otimização de moléculas candidatas a novas entidades químicas (NCEs, do inglês, New Chemical Entities). O principal objetivo das indústrias farmacêuticas nos dias de hoje é a identificação de NCEs seguras e eficazes para um determinado alvo terapêutico. (DIMASI et al. 2003).

Esse processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos é tão demorado e caro, que a quantidade de novos fármacos que chegam ao consumidor é bem inferior do que o esperado, isso se deve ao fato de que cerca de 90% dos candidatos a novos fármacos serem reprovados nos ensaios pré-clínicos. As propriedades farmacocinéticas inadequadas, tais como, toxicidade, perda de eficácia clínica, dentre outros (CALIXTO et al., 2017) influencia grandemente no insucesso da busca de novos fármacos. Uma forma de diminuir o tempo e os gastos em laboratório é a utilização de softwares para a simulação e predição de propriedades físicas e químicas das moléculas que caracterizam os estudos *in silico*. Assim como qualquer teste biológico, os ensaios *in silico* podem apresentar suas incertezas, principalmente por ser ainda pouco difundido e pela limitação dos bancos de dados, porém é uma alternativa para se fazer uma triagem (*screening* virtual) entre os compostos candidatos a novos fármacos.

Os modelos *in silico* amplamente usados para definir o espaço químico-biológico permitem incluir quantidades muito grandes de informações que possam ser relevantes na avaliação de um candidato a fármaco. São obtidos dados referentes à afinidade do candidato a

fármaco pelo alvo, ou seja, seu comportamento frente a proteínas tais como GPCRs, quinases e proteases, além de parâmetros físico-químicos, como peso molecular, pKa, logP, área de superfície polar (PSA), dentre outros, que são importantes para as propriedades farmacocinéticas constituídas de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) apresentadas pelo composto. A Regra de Lipinski, conhecida como regra dos 5, define valores (sempre 5 ou múltiplos de 5), para 4 critérios que uma molécula deve apresentar para ser considerada na busca de um fármaco: peso molecular menor que 500 Da, $\log P < 5$; número de aceptores de ligação de hidrogênio, ≤ 10 e número de átomos doadores de hidrogênio ≤ 5 . Esses parâmetros físico-químicos que são correlacionados com a solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal indicam se o composto pode apresentar uma boa biodisponibilidade oral. (MODA, 2007). Esses descritores são alguns dos utilizados para definir a molécula, como potencial, ou não, candidata a fármaco.

É muito importante ressaltar que os ensaios *in silico* não substituem os ensaios *in vitro*, ou *in vivo*, apenas facilitam no processo de triagem na escolha de novos fármacos para a realização posterior dos outros testes.

8.2 Parâmetros físico-químicos utilizados na avaliação do perfil farmacocinético

- **Log P e solubilidade:**

O coeficiente de partição (Log P) é a razão entre a concentração de uma substância na fase orgânica (octanol) e sua concentração na fase aquosa sendo obtido experimentalmente principalmente pelo método “shake-flask” e métodos cromatográficos (RPHPLC – UV 254nm). O logP indica a lipofilia de uma dada molécula. Segundo a IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), a lipofilia representa a afinidade de uma molécula ou de um fragmento por ambiente lipofílico. (SANT'ANNA, 2002). De acordo com a regra dos cinco de Lipinski, o logP deve ser menor que 5, para haver uma boa absorção e permeação do fármaco quando administrado oralmente. Sabe-se que quanto maior a lipossolubilidade de um fármaco, ou seja, quanto maior o valor de log P, melhor será seu processo de absorção, pois o fármaco atravessará a membrana, indo para a barreira hematoencefálica e daí para o SNC. O valor do Log P pode ser associado a soma das interações intermoleculares como dipolo-dipolo e ligações de hidrogênio, e o volume estérico da molécula. Em relação a solubilidade, quanto menor o logP, mais hidrofílico e valores altos de log P indicam compostos mais lipofílicos (NOGUEIRA et al, 2009). Apesar da regra de Lipinski indicar valores de até 5 como adequados para um candidato a fármaco, a literatura revela que os valores ótimos para um fármaco está entre 2 e 5. (RUTKOWSKA, 2013). Investigação da natureza e magnitude do log

P pode influenciar significativamente no perfil farmacocinético de compostos candidatos a fármacos.

- **Pka**

O grau de ionização que é mensurado através da obtenção do pKa, pode ser considerado inversamente proporcional a lipofilicidade. Quando se têm um fármaco ácido, ele será absorvido mais completamente, em pH ácido, na sua forma molecular, e a eliminação será mais eficiente em pH básico. Já quando se têm um fármaco básico, ocorre uma inversão, ele será melhor absorvido em meio básico, em sua forma molecular, e melhor eliminada em meio ácido. (BENET et al, 1996). Estudos experimentais obtidos por Brodie ainda na década de 60 (BRODIE, 1964) e outras mais recentes indicam que a forma não-ionizada de um fármaco será absorvida mais rapidamente do que a forma ionizada em qualquer lugar do TGI (trato gastro intestinal) (CABOT et al., 2014). O fluxo sanguíneo para o intestino é muito maior do que para o estômago, logo a absorção no intestino é favorecida, comparativamente com a do estômago. No entanto, a velocidade de absorção de um fármaco no intestino será maior do que a no estômago mesmo quando o fármaco estiver predominantemente ionizado no intestino e em grande parte não-ionizado no estômago.

- **PSA (Área de superfície polar) ou TPSA (Área de superfície polar topológica)**

PSA é definida como a soma das contribuições de superfície de átomos polares (geralmente oxigênios, nitrogênios e hidrogênios anexos), sendo um parâmetro muito útil para a predição das propriedades do transporte de fármacos nos meios biológicos, como a absorção intestinal ou a penetração do sangue na barreira cerebral. O TPSA é utilizado para o cálculo da porcentagem de absorção (% Abs) de acordo com a equação abaixo. (AHSAN et al., 2012). Os compostos que apresentam TPSA inferior a 140 \AA^2 indicam boa permeabilidade da molécula na membrana plasmática celular. A investigação do PSA é uma ferramenta em química medicinal a ser aplicada ao desenvolvimento de fármacos com melhor absorção intestinal e permeação da barreira hematoencefálica (BBB) ou restrição à circulação periférica (CLARK, 2011).

$$\% \text{ Abs} = 109 - [0,345 \times \text{TPSA}]$$

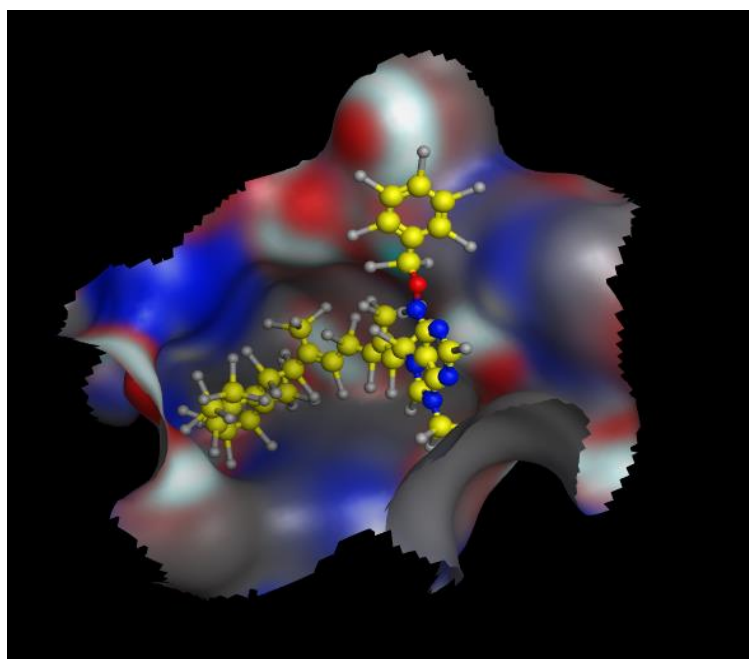
- **Log S**

A solubilidade é outro parâmetro físico-químico importante para a descoberta de novos fármacos. A determinação da solubilidade aquosa do candidato a fármaco é uma análise importante, pois reflete a biodisponibilidade do composto no organismo humano. Especialmente com medicamentos orais, a fraca solubilidade limita a absorção do composto do trato gastrointestinal. Normalmente uma baixa solubilidade acompanha uma má absorção, portanto, o objetivo no geral é evitar compostos pouco solúveis. A solubilidade é frequentemente um desafio para compostos recentes de descoberta de drogas. Para ser considerado um bom candidato a fármaco, o composto deve apresentar $\log S \leq 0$ (TETKO et al., 2001).

8.3 Docking molecular

O Docking molecular é o processo de predição do modo de ligação (melhor encaixe) entre as pequenas moléculas (chamadas de ligantes) no sítio de ligação de macromoléculas alvo (receptores, proteínas, enzimas, DNA) em suas formas tridimensionais. Os receptores são os alvos moleculares associados a ação terapêutica desejada. Atualmente existem inúmeros programas computacionais onde é feita essa interação e medida a energia de cada encaixe (Figura 44).

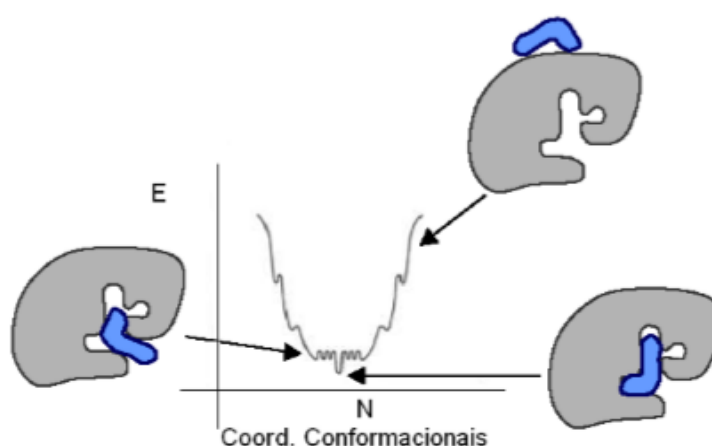
Figura 44- Representação do *Docking* molecular



Existem três tipos de docking, o docking rígido, o docking semiflexível e o docking flexível. No caso do docking rígido (Fig. 45), as duas moléculas analisadas são

consideradas como corpos rígidos e o programa computacional procura a melhor orientação de uma em relação a outra. No docking semiflexível, é permitido que o ligante possa variar seus ângulos torsionais. Já no docking flexível, o receptor também pode variar sofrer parcial ou total. A melhor orientação e conformação das moléculas, é mensurada através da “função escore”, onde essa função pode estar baseada em métodos empíricos, campos de força ou potenciais variados, vai mudar de acordo com o programa utilizado e o tipo de docking realizado (FUKUNISHI et al., 2018; ZOU e HE , 2018; KONTOYIANNI, 2017).

Figura 45 - Gráfico da energia em função da conformação, mostrando que na menor energia foi encontrado o melhor encaixe (docking rígido) (REIS, 2008).



8.4 Identificação de compostos bioativos antimaláricos de *Senna* spp.

As doenças parasitárias são responsáveis por significativa morbidade e mortalidade ocorrendo no mundo todo. Dentre as parasitoses mais conhecidas se destaca a malária que está presente atualmente, em praticamente todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo em mais de 109 países e territórios, se configurando sem dúvida, como a mais destrutiva e perigosa doença parasitária. Cerca de 50% da população mundial vivem em áreas endêmicas, sendo a malária uma das três principais causas específicas de mortalidade e morbidade, segundo a WHO. O número de infectados no mundo em 2015 foi de mais de 230 milhões de pessoas com quase 700.000 mortes (WHO, 2016) . No Brasil, a região da Amazônia Legal concentra 99,7% dos casos de malária, tendo sido identificados nesta região 90 municípios como sendo de alto risco para a malária, ou seja, com um Índice Parasitário Anual (IPA) igual ou maior a 50 casos por 1.000 habitantes (Ministerio da Saude(BR), 2017;

MURRAY, 2013). No mundo todo, as crianças são as que mais sofrem com a enfermidade. De acordo com dados da WHO, os investimentos globais em malária totalizaram US\$ 2,7 bilhões em 2013. Até 2030, cerca de US\$ 9 bilhões serão necessários anualmente em todo mundo, para implementação das estratégias de diminuição da incidência de malária e nas taxas de mortalidade (WHO, 2016).

A malária, também conhecida por paludismo, impaludismo ou febre palustre, é uma doença causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e transmitidos pela fêmea infectada do mosquito *Anopheles* spp. Cinco espécies de plasmódios podem infectar o homem: *P. falciparum* que causa a forma mais grave da doença, *P. vivax*, predominante no Brasil, *P. ovale*, que ocorre apenas no continente africano, *P. malariae* e *P. knowlesi*, apenas recentemente identificada como infectando o homem (MAENO et al., 2017). Destas, *P. falciparum* é a mais difundida, infectando o fígado antes de invadir os glóbulos vermelhos das células do hospedeiro mamífero. As manifestações clínicas ocorrem na fase eritrocítica e podem incluir febre, calafrios, prostração e anemia, bem como delírio, acidose metabólica e falha no sistema de múltiplos órgãos, que podem ser seguidas por coma e morte (FIDOCK et al., 2004).

O tratamento da malária é dificultado porque nos dias atuais, o parasito apresenta diversidade genética produzindo formas resistentes a agentes antimaláricos em uso na quimioterapia desta moléstia. A inexistência de vacinas aprovadas e o difícil controle do mosquito influenciam na erradicação da malária. Agentes quimioterápicos têm sido usados para o tratamento da doença desde o século 17, e até os dias de hoje, em pleno século 21, nenhum medicamento, é completamente seguro e eficiente.

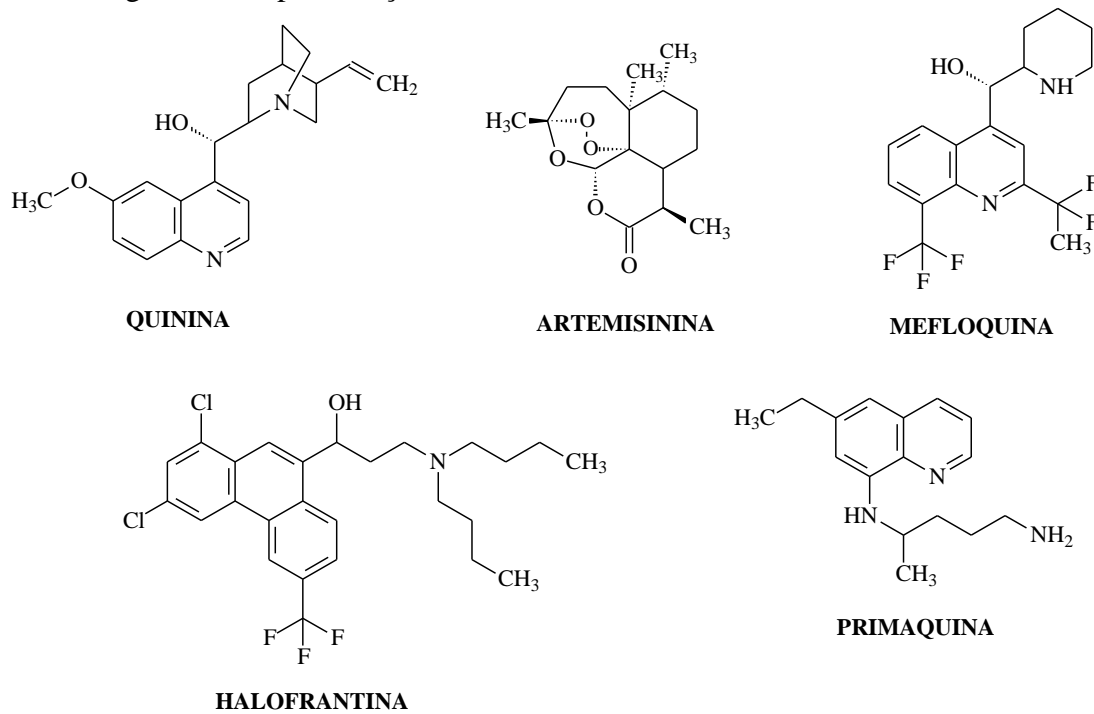
Agentes quimioterápicos antimaláricos

Os fármacos disponíveis para o tratamento da malária, são específicos para agir em cada etapa do ciclo de vida do *Plasmodium*, embora alguns possam ser ativos contra mais de uma forma do protozoário, serem exitosos contra uma espécie, mas totalmente ineficazes contra outras (FRANÇA et al., 2008).

O primeiro fármaco introduzido no tratamento da malária foi a quinina (Figura 46), um alcaloide indol-terpênico isolado das cascas de *Cinchona* spp. e o primeiro fármaco antimalárico sintético foi a cloroquina, que foi seguida por outros medicamentos sintéticos como a mefloquina, halofantrina, malarona, a primaquina e a doxiciclina (Figura 46) (NOGUEIRA et al., 2009). Já no século 20, outro produto natural, a artemisinina uma lactona sesquiterpênica (Figura 46) isolada da planta asiática *Artemisia annua* L., despontou na

farmacoterapia contra a malária e é utilizada em vários países sozinha ou combinada com outros agentes antimaláricos como a mefloquina (WEATHERS et al., 2011).

Figura 46- Representação estrutural de fármacos antimaláricos naturais e sintéticos



O Complexo *bc1* como alvo na busca de agentes antimaláricos

Várias estratégias são utilizadas na busca de antimaláricos seguros e eficientes. O complexo *bc1* é um dos componentes da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, essencial para a sobrevivência de *P. falciparum*, sendo assim, um alvo utilizado para desenvolvimento de agentes antimaláricos (RODRIGUES et al., 2011). Trata-se de um complexo enzimático dimérico com cada monômero compreendendo 11 polipeptídeos distintos (XIA et al., 2013). Os monômeros do complexo *bc1* incluem dois sítios ativos nomeados como Qo- e Qi (BARRAGAN et al., 2015; STOCKS et al., 2014). Neste trabalho, apresenta-se o estudo do potencial antimalárico de antraquinonas e flavonoides isolados de várias espécies de *Senna*, em busca de agentes naturais inibidores dos sítios Qo e Qi do complexo *bc1*.

Agentes antimaláricos naturais

Nessa busca por substâncias com propriedades farmacológicas eficazes e seguras, uma alternativa é recorrer a nossa biodiversidade, com a perspectiva de identificar fontes naturais de tais agentes químicos. Os produtos naturais têm um papel importante na descoberta

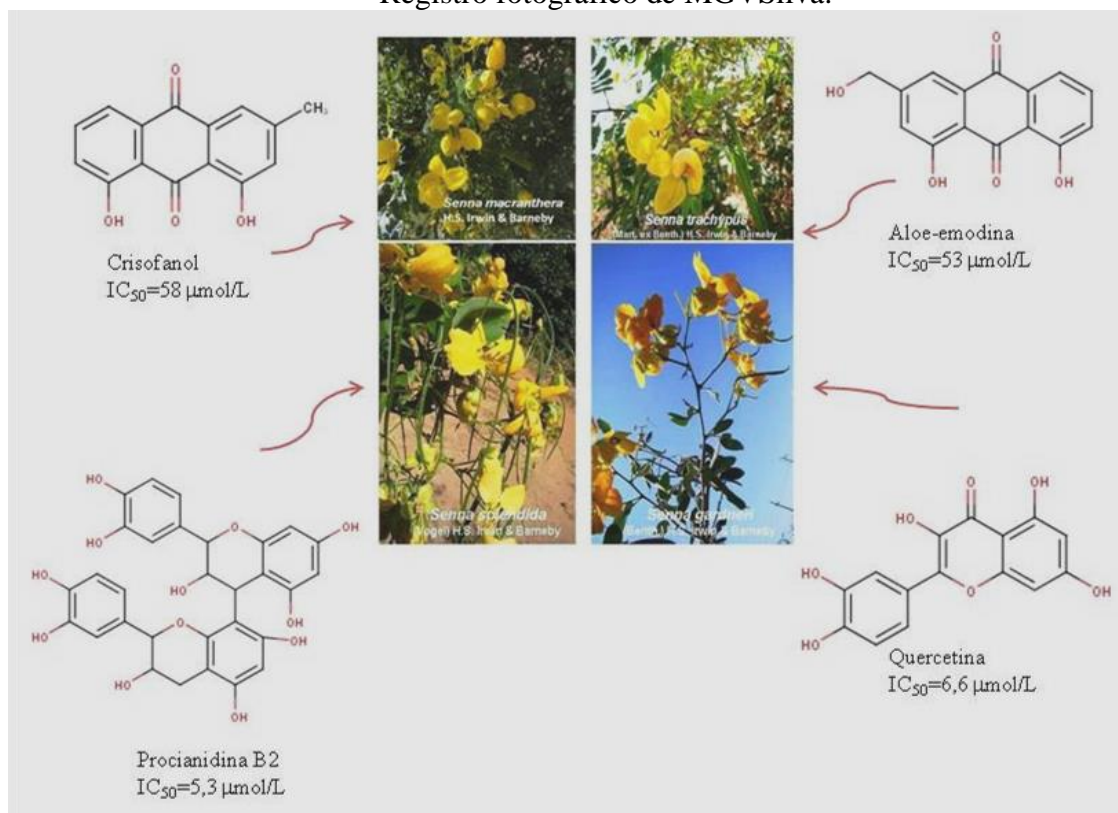
e desenvolvimento de fármacos, pois apresentam arquitetura estereoquímica mais complexa que fármacos sintéticos. Por outro lado, a fração de produtos naturais que violam a “regra dos cinco” é de aproximadamente 10%, a mesma dos fármacos que estão no mercado farmacêutico (NILSEN et al., 2013). O uso de produtos naturais estudados frente a alvos de interesse parasitário é uma abordagem interessante na busca por substâncias com propriedades otimizadas.

Algumas espécies de *Senna* vêm sendo utilizadas na medicina tradicional em diversos países ao redor do mundo, para o tratamento da malária, e esta propriedade foi comprovada cientificamente em várias espécies do gênero (MACEDO et al, 2016; MELO et al 2013; SANTOS et al, 2008). Extratos de casca da raiz de *Senna occidentalis* demonstrou significativa redução da parasitemia (> 60%) quando avaliada em ratinhos infectados com *Plasmodium berghei*, ao mesmo tempo mostrando ausência de toxicidade ou mortalidade. Extratos etanólicos e clorofórmicos desta espécie, produziu mais do que 60% de inibição do crescimento do parasita *in vitro* a uma concentração de 6 ug/mL (YADAV et al, 2010). Os extratos metanólicos de *S. occidentalis* apresentaram atividade antiplasmódica contra *P. falciparum* com um valor de IC₅₀ de 18,8 ug/mL (MUTHAURA et al, 2015). Recentemente, um medicamento antimalárico foi preparado a partir da *Senna occidentalis*, Malarial®, inserido em um programa de desenvolvimento *phytodrug* de plantas indígenas (SANOGO, 2014).

Alguns compostos antraquinônicos e flavonoídicos, frequentes em espécies de *Senna*, mostraram atividade antimalárica significativa contra parasitas *Plasmodium* resistentes à cloroquina (AJAIYEGBA, et al., 2008; YADAV et al., 2010). As antraquinonas crisofanol e aloe-emodina, e os flavonoides procanidina B2e quercetina apresentaram atividade antiplasmódica contra o Dd2, estirpe resistente à cloroquina de *P. falciparum*, com valores de IC₅₀ significativas (YUMIN et al. 2014; ATTIOUA et al., 2011), o que indica o potencial antimalárico destas duas classes de compostos bioativos (Figura 47).

Figura 47- Atividade antiplasmódica de antraquinonas e flavonoides naturais isolados de espécies de *Senna* (YUMIN et al. 2014; ATTIOUA et al., 2011).

Registro fotográfico de MGVSilva.



8.5 Preparação dos bancos de dados de antraquinonas e flavonoides isolados de *Senna* spp.

Pesquisa bibliográfica utilizando as ferramentas de busca *SciFinder*[®], *Scopus*, *Science Direct* e *Google acadêmico*, foi realizada para identificar todos os flavonoides e antraquinonas isolados de espécies de *Senna* e *Cassia* que foram descritos na literatura até o ano de 2018. Utilizou-se *Senna* e *Cassia* como palavras-chave para a busca, sendo as publicações detectadas, filtradas com a palavra “anthraquinone” e “flavonoids”, e posteriormente analisadas individualmente.

As estruturas moleculares 3D das antraquinonas e flavonoides identificados na pesquisa acima relatada, foram geradas usando o pacote Marvin sketch 5.2.1_1 (MARVIN, 2015), e exportadas nos formatos jpeg, sdf, smiles e mol2. Em seguida, as duas bibliotecas de banco de dados moleculares foram criadas usando Molecular Operating Environment (MOE) versão 2014.1, e denominadas ANTRASENNA e FLAVSENNNA. A energia das estruturas moleculares foi minimizada usando um campo de força MMFF94x e exportados em formato mol2.

8.6 Determinação dos parâmetros físico-químicos das antraquinonas e flavonoides de *Senna spp.*

As propriedades moleculares dos compostos de cada biblioteca, ANTRASENNA e FLAVSENNA, foram calculados usando ALOGPS 2,1 (TETKO et al, 2001) e Marvin pacote 5.2.1_1.

Os dados com as estruturas em 3D otimizadas em formato SMILES e sdf, foram utilizados para a obtenção dos valores de logP, logS, e outros parâmetros tais como MM (massa molecular), TPSA (área de superfície polar), número de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio (nON e nOHNH, respectivamente).

Todos os compostos foram analisados de acordo com a regra dos Cinco de Lipinski, cuja molécula para obedecer tal regra, deve apresentar peso molecular menor que 500 Da, $\log P < 5$; número de aceptores de ligação de hidrogênio ≤ 10 e número de átomos doadores de hidrogênio ≤ 5 (LIPINSK 2004), utilizando o software Molinspiration (www.molinspiration.com), e realizando um screening da bioatividade das moléculas das duas bibliotecas, frente as proteínas GPCRs e Quinase. A solubilidade ($\log S$) foi calculada utilizando o software “vcclab” (www.vcclab.org).

8.7 Protocolo virtual do estudo *in silico*

Preparação de proteínas e ligantes

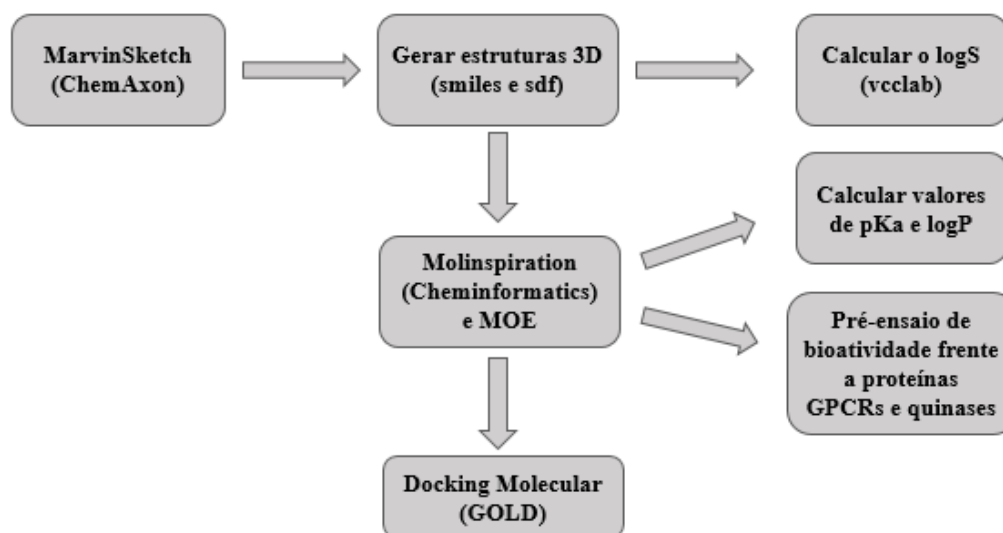
As estruturas cristalográficas foram obtidos a partir de dados depositados no RCSB Protein Data Bank (BERMAN et al., 2000) códigos PDB: 1KYO e 3CX5. Inibidores de moléculas de água, cristalizados e outras moléculas coordenadas foram removidas. Os resíduos e os ligantes foram protonados a $\text{pH} = 7,0$ usando o algoritmo PROTONATE 3D dentro do programa MOE (Molecular Operating Environment) (MOE, 2014).

Docking Molecular

Realizou-se o *docking*, baseada no encaixe molecular, com o software GOLD 5.1.0 (COLE et al, 2005), usando a função GoldScore foi utilizada como critério de pontuação e 5 poses por estrutura molecular foram armazenados. Para o estudo e posterior análise da avaliação do potencial antimalárico, foram docados todos os compostos dos dois bancos de dados virtuais em duas abordagens diferentes: utilizando a estrutura de raios-X do complexo de citocromo *bc1* bovino (código PDB: 4D6T) o sítio de ligação Qi (CAPPER et al., 2015) e

empregando um modelo de homologia do complexo citocromo *bcl* da *Saccharomyces cerevisiae* desenvolvido com base em estruturas de raios-X (CARRASCO, 2014) para o sítio de ligação Qo. Quatro resíduos de aminoácidos foram designados para este estudo: Asp228 e Ser35 para docking no sítio de ligação Qi e Glu261 para *docking* no sítio de ligação Qo.

Fluxograma 2 - Fluxograma do estudo *in silico* de antraquinonas e flavonoides isoladas de *Senna* spp.



8.8 Resultados obtidos na avaliação *in silico* do potencial antimalárico de antraquinonas e flavonoides de *Senna* spp.

O banco de dados de antraquinonas isoladas a partir de espécies de *Senna*, resultou em 191 estruturas diferentes, sendo a hidroxila o substituinte mais comum dentre todas, o banco foi dividido de acordo com o grau de oxigenação, desde monooxigenada a octaoxigenadas, bem como monômeros, dímeros e glicosídeos.

A regra dos cinco de Lipinski, foi utilizada para prever as propriedades moleculares relacionadas à adsorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). Na análise dos resultados, 91 % dos compostos apresentaram valor de log P satisfatório (< 5), 85 % tinham $MM < 500$ e 99 % tinha pKa entre 7,28 e 9,65 e cerca de 54,45% das moléculas apresentaram $PSA < 140 \text{ \AA}$. Um total de 70 % das moléculas inseridas na base de dados de antraquinonas, não mostraram violação da regra Lipinski.

O banco de dados de flavonoides, resultou em 120 moléculas isoladas a partir de diferentes espécies de *Senna*, onde 94,22% dos compostos apresentaram log P satisfatório ($<$

5), 66,3% apresentara MM <500 e 98,34% tinham pKa > 7 e cerca de 47,11% apresentou PSA < 140 Å. Um total de 41,32% das moléculas inseridas na base de dados dos flavonoides, não mostraram violação da regra de Lipinski. A Tabela 44 apresenta os descritores obtidos para os compostos que apresentaram melhor desempenho nestes cálculos. A tabela com todas as substâncias presentes nos dois bancos de dados, encontra-se no Anexo K, pág. 264.

Tabela 44- Descritores físico-químicos para os compostos antraquinônicos e flavonoidicos com melhordesempenho.

Compostos	MM	logP	LogP*	LogS	LogS*	druglike	TPSA	%Abs	nON	nOHNH	Lipinsk's violations
ADO15	434,40	3,857	5,22	-5,70	-4,44	1	141,36	60,23	8	4	0
ATO17	446,41	0,118	1,05	-3,14	-2,48	1	162,98	52,77	10	5	0
ATO22	460,44	0,746	0,55	-3,558	-2,79	1	151,99	56,56	10	4	0
ATO27	416,38	1,05	1,68	-3,662	-2,63	1	142,76	59,74	9	4	0
APO8	342,30	2,598	3,09	-3,739	-3,39	1	91,31	77,49	7	1	0
FLAV20	452,46	3,61	2,64	-4,64	-4,83	1	140,59	60,49	8	5	0
FLAV34	314,29	2,789	1,24	-3,92	-3,85	1	89,14	78,24	6	2	0
FLAV44	326,39	4,30	4,72	-4,32	-4,20	1	69,92	84,87	4	3	0
FLAV64	430,41	0,81	1	-4,01	-3,19	1	149,82	57,31	9	4	0
FLAV79	298,25	2,547	2,63	-3,779	-3,38	1	89,14	78,24	6	2	0
FLAV121	430,41	1,638	0,25	-3,92	-3	1	138,82	61,11	9	5	0

* MM, massa molecular; logP coeficiente de partição n-octanol/água Marvin e LogP* logP coeficiente de partição n-octanol/água MOE; LogS, coeficiente de solubilidade Marvin; LogS* coeficiente de solubilidade MOE; TPSA, área de superfície polar topológico; %Abs, porcentagem de absorção; nON, número de aceptores de hidrogênio; nOHNH, número de doares de hidrogênio

O *docking* molecular realizado gerou os dados de scores para os compostos das duas bibliotecas separadamente, que foram comparados com os padrões utilizados neste ensaio.

Para selecionar as antraquinonas e flavonoides com melhor desempenho, empregou-se dois critérios: moléculas que não violaram a regra de Lipinski e que aquelas que apresentaram valores de goldscore acima do padrão utilizado para cada resíduo de aminoácido. Pode-se perceber que todas as antraquinonas selecionadas apresentam oxigenações extras, (os oxigênios relativos aos carbonos 9 e 10 que caracterizam o esqueleto antraquinônico, bem como os átomos de oxigênio dos açúcares, não são considerados nesta categorização). A molécula ADO15, isolada das vagens de *Senna didymobotrya* (ALEMAYEHU et al, 1996), é dioxigenada, ATO17, ATO 22 e ATO27, isolados respectivamente das sementes de *Senna tora*, *Senna grandis* e *S. maginata* (CHOI et al,1996; SIDDIQUI et al,1993; DUGGAL e MISRA, 1982) apresentam trioxigenação e a molécula APO8, isolada da casca da raiz de *Chamaecrista greggi* (BARBA et al,1994) é pentaoxigenada. Pode-se justificar este resultado pelo fato de que uma maior disponibilidade de oxigênios para realizar ligações de hidrogênio aumenta a interação destes com o com o sítio ativo do resíduo de aminoácido selecionado na docagem. Na tabela 43 são apresentados para as moléculas que apresentaram melhor desempenho expressos pelos valores de GOLDScores (energia dos campos de força calculada por métodos de mecânica molecular baseados nas interações ligante-receptor) e em PLP (piece-wise linear potential), que expressa a energia de interação entre o inibidor e o receptor empíricas, calculadas por meio de equações (regressão linear) que reproduzem dados experimentais. Quanto maior o percentual para os valores de GOLDScores e menores para o PLP, melhor a interação entre o inibidor e o resíduo selecionado na docagem.

Tabela 45 - Scores e energia S(PLP)obtidos no docking (GOLD) dos compostos das bibliotecas ANTRASENNA e FLAVSENNA, com os resíduos Qi e Qo do *bc1*

COMPOSTOS	4D6T				HOMO	
	Ser35		Aps228		Glu261	
	GOLD score	(PLP)	GOLD score	(PLP)	GOLD score	(PLP)

4-(3-Acetil-2,6-di-hidroxi-4-metoxifenil)-1,8-diidroxi-2-metilantraquinona (knifolona) ADO15	-	-	74,40	- 75,22	-	-
1-Hidroxi-4,6-dimetoxi-7,8-metilenodioxi-3-metilantraquinona APO 8	79,72	- 79,15	79,70	- 73,80	100,12	- 96,51
2-β-D-Glicopiranosil-8-hidroxi-1-metoxi-3-metilantraquinona ATO17	75,32	- 69,51	75,59	- 60,29	-	-
2-β-D-Glicopiranosil-5,7-dimetoxi-3-metilantraquinona ATO22	82,40	- 69,13	81,92	- 68,61	-	-
1-Hidroxi-6-metoxi-3-metil-8-α-L-xilopiranosilanttraquinona ATO27	-	-	73,21	- 65,27	-	-
14-Hidroxiartinina E FLAV20	-	-	77,46	- 66,58	-	-
7,4'-diidroxi-5,3'-dimetoxiflavona FLAV34	73,77	- 71,95	75,13	- 72,28	-	-
MorusiunnansinsF FLAV44	73,90	- 74,47	-	-	-	-
Javanina FLAV64	76,27	- 69,52	76,85	- 67,41	-	-
5,7 diidroxi-3',4'-metilenedioxil flavona LAV79	-	-	72,15	- 69,26	-	-
Formononetina-7-O-glicosideo FLAV121	77,87	- 65,92	-	-	-	-
GW844520	70,46		73,22			
Estigmatellina					87,84	

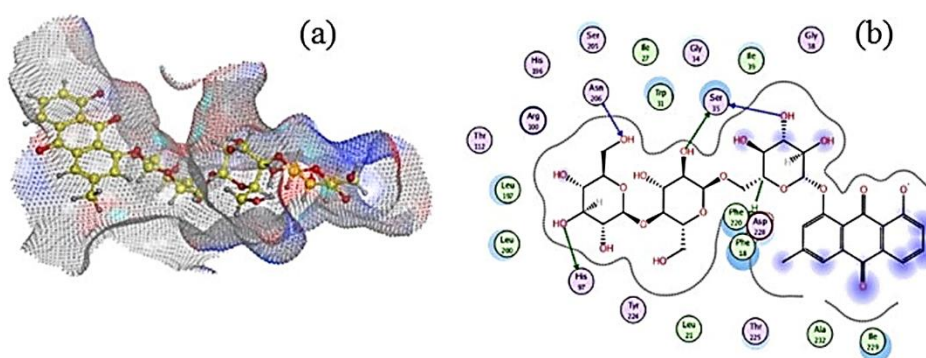
Para o resíduo de aminoácido (código PDB 4DT6), o padrão utilizado para a comparação do score, foi o GW844520 (4(1H)-piridona), cujo docking no sítio ativo Qi do citocromo *bc1* de origem bovina e apresentou Goldscore de 70,46 e 73,22, nos resíduos Asp228 e Ser35, respectivamente (CAPPER et al, 2015). Apenas 38 moléculas, cerca de 20% da biblioteca ANTRASENNA, apresentaram score maior que o do padrão no resíduo Ser35, mas vale ressaltar que apenas 3 (1,5%) moléculas não infringiram a regra dos cinco de Lipinski. Para o resíduo Asp228, 42 moléculas (70,46% do banco de dados), apresentou score melhor que padrão. Porém apenas 5 moléculas (2,6% do banco de dados), não desobedeceu a regra dos cinco.

O composto APO8 apresentou afinidade para todos os resíduos de aminoácidos, respectivamente Ser35, Asp228 e Glu261 (Goldscore: 79,72; 79,70 e 100,12), onde para o

resíduo Glu261, apresentou o maior valor de goldscore. A molécula ATO22, apresentou a maior interação com os resíduos de aminoácidos Ser35 e Asp228 (Goldscore: 82,40 e 81,92). Esta boa afinidade pode ser considerada devido ao fato da molécula apresentar em seu esqueleto, dois grupos metoxilas e um grupo glicopiranosil. Ao analisar os parâmetros físico-químicos para esta molécula, percebe-se que ela apresenta a maior massa molecular (460,44 g/mol), dentre as 5 melhores, apresenta também 10 grupos aceptores de ligações de hidrogênio e 4 grupos doadores de hidrogênio.

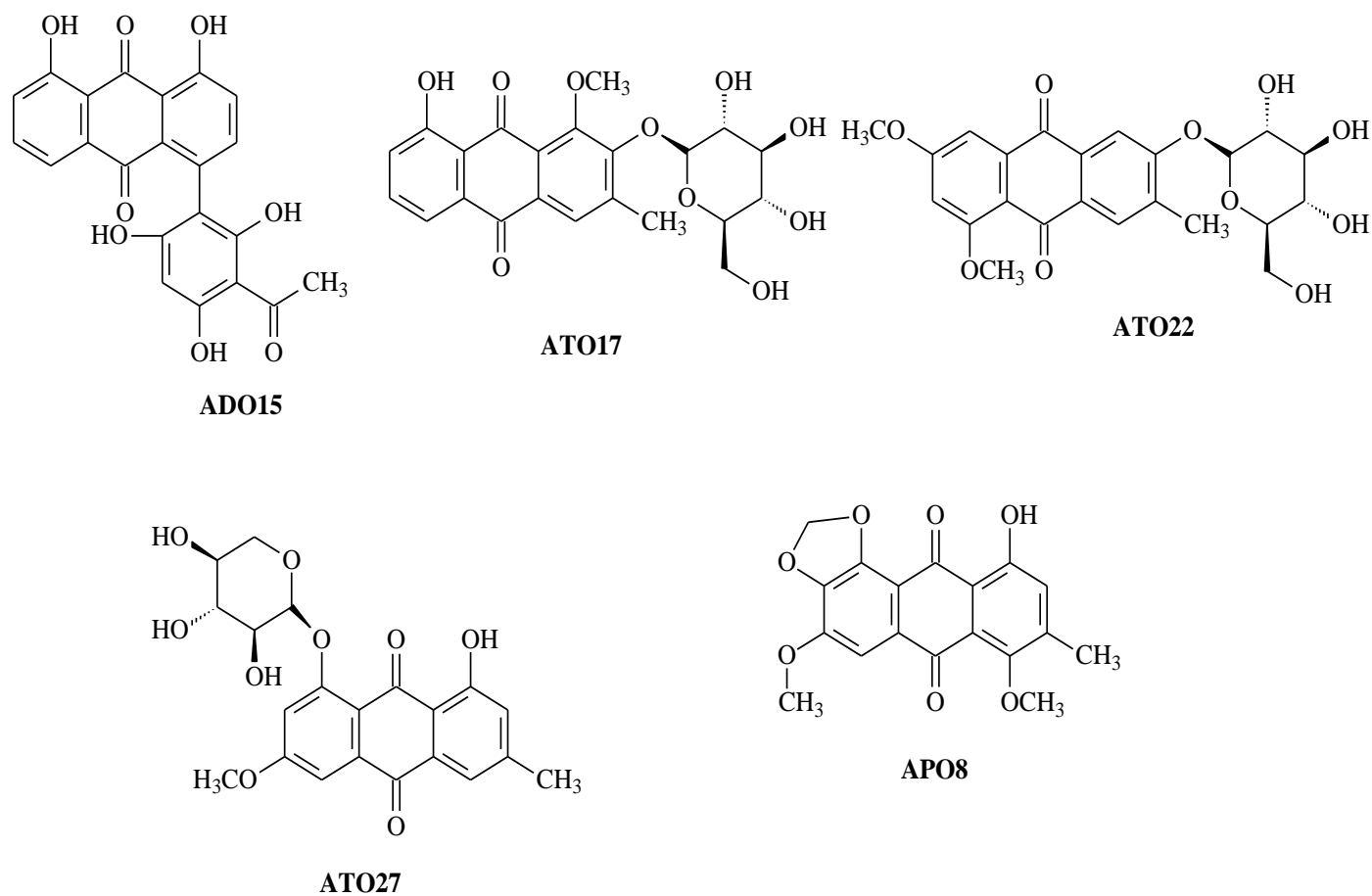
A figura 48 apresenta as posições de ligação e interações previstas para crisofanol-1-O- β -D-glicopiranosil-(1-3)- β -D-glicopiranosil-(1-6)- β -D-glicopiranosideo com os resíduos do sítio de ligação Qi (código PDD 4D6T).

Figura 48 - a) Posições de ligação previstas para crisofanol-1-O- β -D-glicopiranosil-(1-3)- β -D-glicopiranosil-(1-6)- β -D-glicopiranosideo, isolado das sementes de *Senna obtusifolia* L. no sítio Qi do citocromo *bc1*, Goldscore = 95,24; (b) Interações entre resíduos do sítio de ligação I e Qi (código PDD 4D6T)



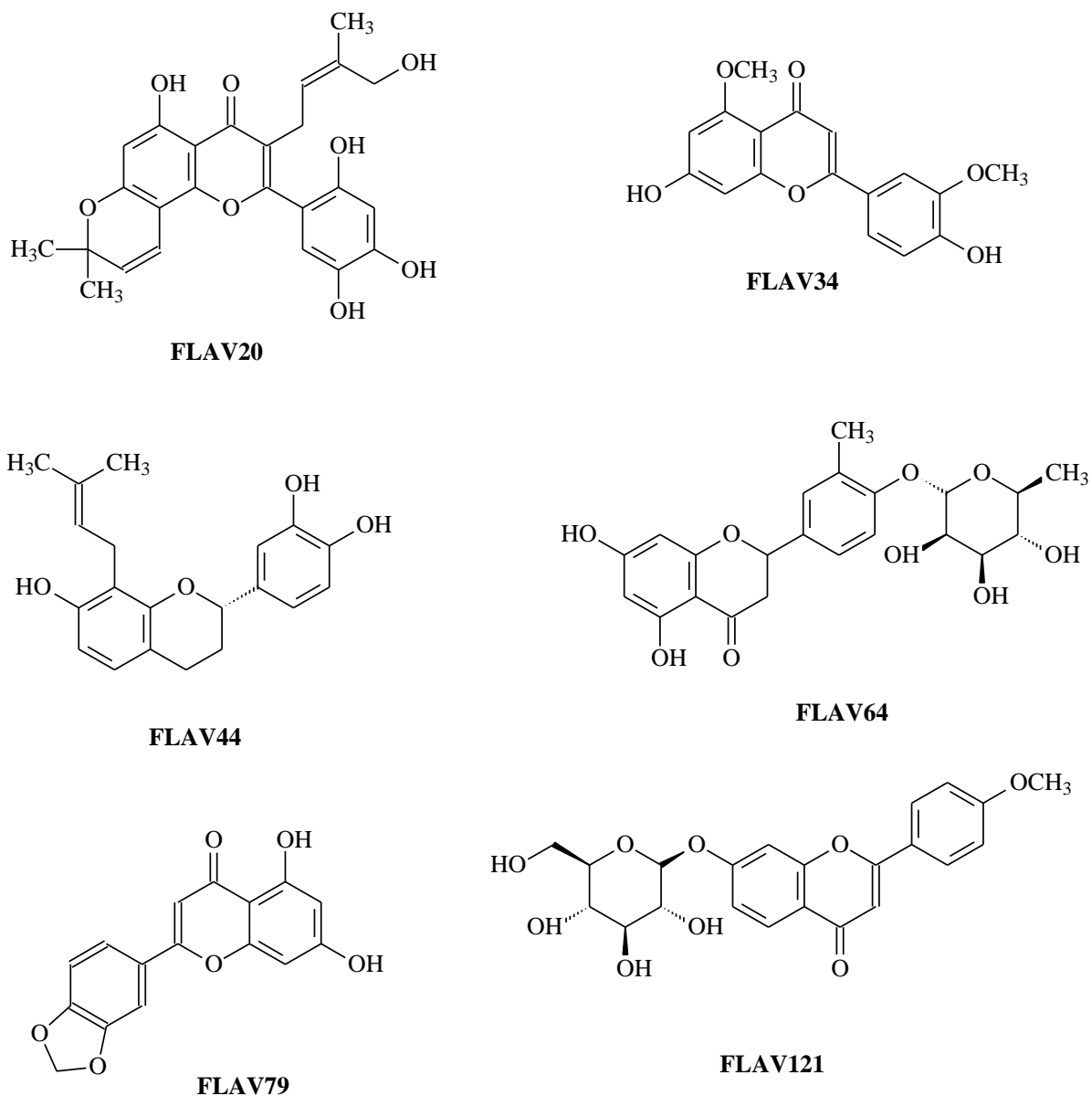
Das 5 antraquinonas mostradas neste trabalho, apenas 2 apresentam atividade farmacológica comprovada na literatura (Figura 49). O composto ADO15 apresentou atividade citotóxica relatado em ALEMAYEHU et al, 1996. Já o composto ATO 18, apresenta atividade antidiabética, relatado em JANG et al, 2007. Porém não há relato desses compostos sendo testados in vivo ou in vitro para a atividade antimalárica, podendo ser colocado como objetivos futuros, a realização de ensaios experimentais, para comprovar a correlação dos ensaios, na busca de promissoras fontes antimaláricas.

Figura 49 - Antraquinonas isoladas de espécies de *Senna* com melhor desempenho nos ensaios *in silico* realizados.



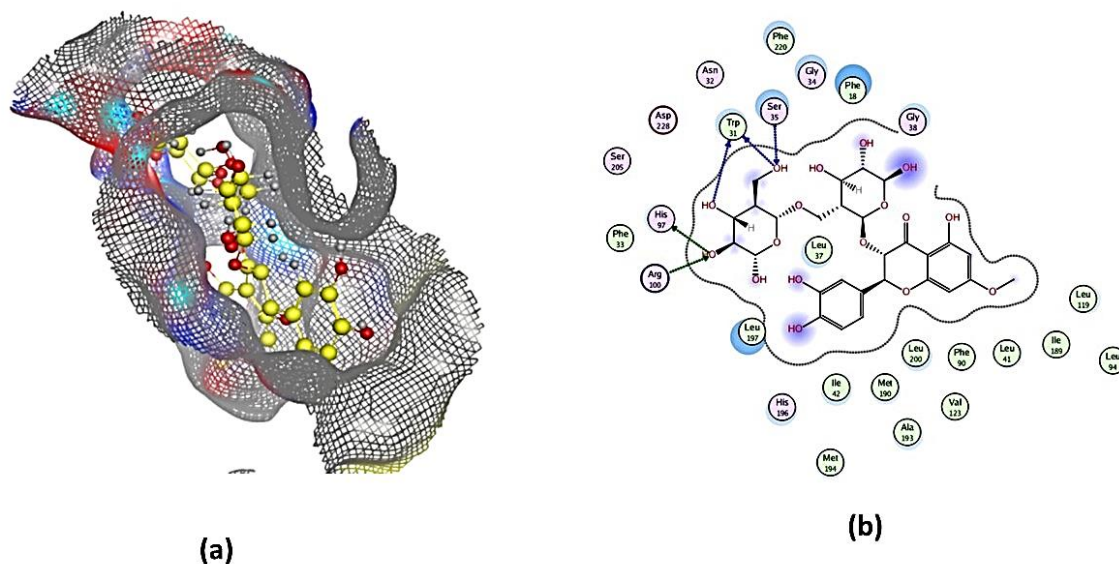
A análise dos dados da biblioteca FLAVSENNA, permitiu selecionar 6 moléculas, que não infringiram a regra dos cinco de Lipinski e que apresentaram o melhor desempenho no *docking*, com os resíduos de aminoácido utilizados (Figura 50).

Figura 50 - Flavonoides isolados de espécies de *Senna* com melhor desempenho nos ensaios *in silico* realizados.



Para o resíduo Ser35, 58 substâncias (48,73% do banco de dados), apresentaram um score maior que o padrão GW844520, mas somente 5 moléculas (4,2% do banco de dados), não tinham nenhuma violação a Regra dos 5. Os resultados obtidos com docking no Asp228, 63 moléculas (60,8% do banco de dados), apresentaram score melhor que o padrão, porém apenas 5 moléculas (4,16 % do banco de dados), não desobedeceram a regra dos cinco. A figura 51 mostra as posições de ligação e interações previstas para rhamnentina-3-O- β -gentiobiosídeo, isolada of *Senna fistula* L. no sítio Qi do citocromo *bc1*.

Figura 51 - Posições de ligação previstas para rhamnetina-3-O- β -gentiobiosideo, isolada de *Senna fistula* L. no sítio Qi do citocromo bc1 (b) Interações entre resíduos do sítio de ligação I e Qi (código PDD 4D6T)



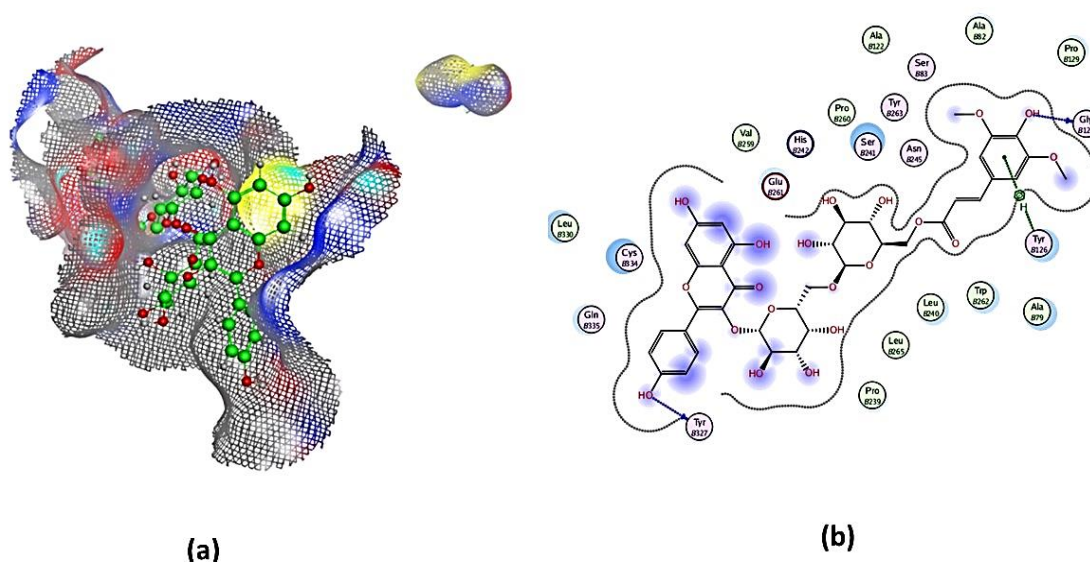
O composto FLAV20 (Goldscore: 106,74), isolado das folhas da *Senna angustifolia* mostrou as maiores afinidades quando encaixado no sítio Qi do citocromo *bc1* (código PDB 4D6T) no resíduo de aminoácido Asp228. Ao analisar os parâmetros físico-químicos desta molécula, ela apresentou a maior massa moléculal dentre as 6 moléculas (452,46 g/mol) e possui 8 grupos aceptores de hidrogênio de 5 doadores de hidrogênio. Este composto, possui atividade antioxidante comprovada na literatura (LAGHARI et al,2011).

O composto FLAV 121 isolado das folhas da *Senna tora* (GEETHA, 2014), apresentou a maior afinidade frente ao resíduo de aminoácido Ser35 (Goldscore: 77,87). Em sua estrutura, observa-se uma hidroxila e 1 grupo glicosilado. Ao analisar os parâmetros físico-químicos dessa molécula, verifica-se que ela possui 9 grupos aceptores de hidrogênio e 5 doadores de hidrogênio.

Dos 11 compostos destacados com melhor desempenho nos ensaios realizados (5 antraquinonas e 6 flavonoides), todos apresentaram uma boa porcentagem de absorção “%Abs” (Tabela 42), onde o flavonoide FLAV 44, seguido dos flavonoides FLAV 34 e FLAV 79, apresentaram as maiores porcentagens, respectivamente de 84,87%, 78,24% e 78,24%, sendo potencialmente capazes de atravessaram membranas biológicas. Para o resíduo Glu261, do sítio de ligação de Qo, 4 moléculas apresentaram score maior que o padrão, porém todas infringiam a regra de Lipinski. A figura 52 apresenta as posições de ligação e interações

previstas para caempferol-3-O- [6'''-O-trans-sinapoyl- β -D- glucopiranosil(1-->6)]- β -D- glucopiranosideo e resíduos do sítio de ligação de Qo.

Figura 52- Posições de ligação previstas para caempferol-3-O- [6'''-O-trans-sinapoyl- β -D- glucopiranosil(1-->6)]- β -D-glicopiranosideo (II) isolated of *Senna angustifolia* L. no sítio Qo do modelo de homologia de *Plasmodium falciparum* (b) Interações entre resíduos do sítio de ligação de Q e Qo.



Vale ressaltar que os flavonoides são vastamente estudados por causa da sua absorção no organismo humano e expressivo potencial farmacológico. Geralmente, a forma glicosilada intacta dos flavonóides é dificilmente absorvida no intestino delgado devido ao favorecimento da hidroflicidade. Acredita-se que a forma glicosilada dos flavonoides passa direto pelo intestino delgado sendo hidrolisado pelas enterobactérias liberando a aglicona correspondente, no ceco e cólon. Já os flavonoides aglicosilados, são absorvidos mais facilmente pelas células epiteliais do intestino grosso devido a sua lipoflicidade, o que facilita a passagem do composto pela camada fosfolipídica da membrana celular. (MUROTA e TERAQ, 2003). O flavonoide mais disponível nos alimentos, é a quercetina na sua forma glicosilada que é muito pouco solúvel em água, o que torna sua absorção limitada. Porém, alguns processos como a fermentação de uvas para a produção do vinho, liberam a forma aglicona e glicosilada da quercetina e de outros flavonoides, podendo resultar em absorção muito mais eficiente no estômago (CRESPY et al., 1999; MUROTA e TERAQ, 2003).

Até o momento não há relatos na literatura de atividade antimalárica para estes compostos flavonoídicos selecionados. No entanto, este estudo pode indicar potenciais agentes

antimaláricos para serem selecionados para ensaios *in vitro* e *in vivo*, com uma indicação de sucesso, já que são moléculas com parâmetros físico-químicos adequados a um candidato a fármaco (VALSARAJ et al, 1997; KRAFT et al, 2000).

9 CONCLUSÃO

O desenvolvimento deste trabalho permitiu identificar e caracterizar, mesmo que parcialmente, a variabilidade química de duas espécies de *Senna* (*S. cana* e *S. pendula*) nativas do Nordeste do Brasil. Neste contexto, foram encontradas similaridades e dissimilaridades na composição química do material botânico estudado, tanto no aspecto qualitativo como quantitativo.

Foram identificados por desreplicação (CLAE-DAD), flavonoides em suas formas livre e glicosilada nas duas espécies, sendo epigalocatequina determinada posteriormente em maior teor (CLAE-IES-EM). Os flavonoides são considerados metabólitos de extrema importância devido a suas variadas e significativas atividades farmacológicas sendo amplamente utilizados em vários segmentos da indústria, de modo que a obtenção de extratos ricos em flavonoides é interessante como exemplo do uso racional da biodiversidade, em que uma menor quantidade de material botânico, fornece maior quantidade dos compostos bioativos desejados. Com este propósito, a extração seletiva realizada neste trabalho identificou uma condição extrativa (Acetona/H₂O, 60%), que apresentou o maior teor em flavonoides determinado por espectrofotometria e confirmado por CLAE-DAD. Compostos antraquinônicos foram quantificados em todos os extratos estudados, com destaque para o extrato etanólico das folhas de *Senna pendula*.

O estudo *in silico* realizado neste trabalho, que consistiu na criação de duas bases de dados de compostos bioativos naturais, especificamente antraquinonas e flavonoides, e posterior aplicação de pacotes computacionais específicos a essas coleções de moléculas, permitiu a indicação de 12 potenciais inibidores dos sítios de Qi e Qo do complexo do citocromo bc1, que são alvos validados na busca de agentes antimaláricos, com propriedades farmacocinéticas otimizadas.

Com os resultados obtidos, pôde-se comprovar que as espécies *Senna cana* e *Senna pendula* apresentam várias propriedades farmacológicas, tais como uma promissora atividade antioxidante resultante do alto teor de compostos fenólicos e flavonoídicos, sendo considerados promissoras fontes de antioxidantes naturais, além de não apresentarem toxicidade relevante.

Pode-se concluir finalmente, que este trabalho apresenta dados que podem contribuir para o conhecimento e valorização da flora nordestina e indicações de uso de substâncias químicas bioativas, presentes em *Senna cana*, *Senna pendula*, *Senna fistula* e *Senna obtusifolia*, onde esses extratos poderão ser utilizados para a obtenção de compostos

antraquinônicos e/ou flavonoídicos e realizados futuros ensaios *in vivo*, para confirmar as atividades *in vitro* e *in silico* apresentadas neste trabalho.

REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, O. M., Darwish, F.M.M., El-Sayyad, S.M. Anthraquinones from *Cassia siamea* Lam. **Bulletin of Faculty of Pharmacy Cairo University**, v. 32, n. 3, p. 391- 393, 1994.
- ABEGAZ, Berhanu M. *et al.* Anthraquinones from *Senna multiglandulosa*. **Phytochemistry**, v. 35, n. 2, p. 465-468, 1994.
- ABUBAKAR. I., Mann, A; Mathew, J.T. Phytochemical composition, antioxidant and anti-nutritional properties of root-bark and leaf methanol extracts of *Senna alata* L. grown in Nigeria. **African Journal of Pure and Applied Chemistry**, v. 9, n. 5, p. 91-97, 2015.
- ACCAME, María Emilia Carretero. Compuestos fenólicos: quinonas. **Panorama actual del medicamento**, v.24, n. 236, p. 778-782, 2000.
- ACTIS-GORETTA, L., Ottaviani, J. I., Fraga, C.G. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 54, no. 1, pp. 229-234, 2006.
- AGARWAL, S. K. *et al.* Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 72, n. 1-2, p. 43-46, 2000.
- AGRA, Maria de Fátima *et al.* Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 472-508, 2008.
- AHMAD, M. *et al.* Flavonoid contents of *Cassia biflora*. **Fitoterapia**, v. 62, p. 347, 1991.
- AHSAN, Laboni *et al.* Recovery of acetic acid from pre-hydrolysis liquor of the Kraft based dissolving pulp production process by reactive extraction with tri-octyl amine (TOA) and octanol. **J. For**, v. 2, n. 4, p. 38-43, 2012.
- AJAIYEGBA, E. O. *et al.* Antiplasmodial compounds from *Cassia siamea* stem bark extract. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 22, n. 2, p. 254-255, 2008.
- ALAM, Zohaib *et al.* Anti-cytomegalovirus activity of the anthraquinone atanyl blue PRL. **Antiviral research**, v. 114, p. 86-95, 2015.
- ALBUQUERQUE, R.L. **Contribuição ao conhecimento Químico de Plantas do Nordeste do gênero *Plecthanthus barbatus* Andr. e *amboinicus* Lour (Spreng)**. 2000. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Ceará, CE, 2000
- ALEMAYEHU, Gizachew *et al.* Bianthraquinones and a spermidine alkaloid from *Cassia floribunda*. **Phytochemistry**, v. 27, n. 10, p. 3255-3258, 1988.

- ALEMAYEHU, Gizachew; ADANE, Legesse; ABEGAZ, Berhanu M. A new bianthracene C-arabinopyranoside from *Senna septemtrionalis*. **Natural Product Communications**, v. 5, n. 5, p.747 - 750, 2010.
- ALEMAYEHU, Gizachew; ABEGAZ, Berhanu; KRAUS, Wolfgang. A 1, 4-anthraquinone-dihydroanthracenone dimer from *Senna sophera*. **Phytochemistry**, v. 48, n. 4, p. 699-702, 1998.
- ALEMAYEHU, Gizachew *et al.* Bianthrone from *Senna longiracemosa*. **Phytochemistry**, v. 32, n. 5, p. 1273-1277, 1993.
- ALEMAYEHU, Gizachew; HAILU, Ayele; ABEGAZ, Berhanu M. Bianthraquinones from *Senna didymobotrya*. **Phytochemistry**, v. 42, n. 5, p. 1423-1425, 1996.
- ALENCAR, J. W. *et al.* Kovats indices simulation in essential oils analysis. **Química Nova**, v. 13, n. 4, p. 282-284, 1990.
- ALSHEBLY, Mashael Marzouq *et al.* Toxicity of ar-curcumene and epi- β -bisabolol from *Hedychium larsenii* (Zingiberaceae) essential oil on malaria, chikungunya and St. Louis encephalitis mosquito vectors. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 137, p. 149-157, 2017.
- ALVES, Daiane S. *et al.* Membrane-related effects underlying the biological activity of the anthraquinones emodin and barbaloin. **Biochemical pharmacology**, v. 68, n. 3, p. 549-561, 2004.
- AMARANTE, Cristine Bastos do *et al.* Phytochemical study bioassay-guided by tests of toxicity on *Artemia salina* and antiplasmodial activity from stem of aninga (*Montrichardia linifera*). **Acta Amazonica**, v. 41, n. 3, p. 431-434, 2011.
- AMBASTA, B. K. *et al.* An anthraquinone derivative from *Cassia grandis* Linn. **Indian Journal of Chemistry. Section B, Organic including Medicinal**, v. 35, n. 9, p. 990-991, 1996.
- ANDERSEN, Douglas O. *et al.* In vitro virucidal activity of selected anthraquinones and anthraquinone derivatives. **Antiviral research**, v. 16, n. 2, p. 185-196, 1991.
- ANDRADE, Fabio D. *et al.* Anthelmintic action of the hydroalcoholic extract of the root of *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf. for *Haemonchus contortus* control in sheep. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 10, p. 942-946, 2014.
- ANTONISAMY, Paulrayer; DURAIANDIYAN, Veeramuthu; IGNACIMUTHU, Savarimuthu. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of friedelin isolated from *Azima tetraantha* Lam. in mouse and rat models. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 63, n. 8, p. 1070-1077, 2011.
- ANVISA, Brasil. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Resolução RE n°**, v. 899, 2003.

ARAGÃO, G. F. *et al.* A possible mechanism for anxiolytic and antidepressant effects of alpha-and beta-amyrin from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 85, n. 4, p. 827-834, 2006.

ARAGAO, Gislei Frota *et al.* Analgesic and anti-inflammatory activities of the isomeric mixture of alpha-and beta-amyrin from *Protium heptaphyllum* (Aubl.) March. **Journal of Herbal Pharmacotherapy**, v. 7, n. 2, p. 31-47, 2008.

ATTIOUA, Barthélemy *et al.* In vitro antileishmanial, antiplasmodial and cytotoxic activities of a new ventiloquinone and five known triterpenes from *Parinari excelsa*. **Pharmaceutical biology**, v. 50, n. 7, p. 801-806, 2012.

AYO, R. G. Phytochemical constituents and bioactivities of the extracts of *Cassia nigricans* Vahl: A review. **Journal of medicinal plants research**, v. 4, n. 14, p. 1339-1348, 2010.

BAEZ, Daniel Arrieta; ZEPEDA VALLEJO, L. Gerardo; JIMENEZ-ESTRADA, Manuel. Phytochemical studies on *Senna skinneri* and *Senna wislizeni*. **Natural Product Letters**, v. 13, n. 3, p. 223-228, 1999.

BAHORUN, Theeshan; NEERGHEEN, Vidushi S.; ARUOMA, Okezie I. Phytochemical constituents of *Cassia fistula*. **African journal of Biotechnology**, v. 4, n. 13, 2005.

BALLUS, Cristiano Augusto *et al.* Optimization of capillary zone electrophoresis separation and on-line preconcentration of 16 phenolic compounds from wines produced in South America. **Food research international**, v. 45, n. 1, p. 136-144, 2012.

BARBA, Bertha; DÍAZ, Jesús G.; HERZ, Werner. Anthraquinones and other constituents of two *Senna* species. **Phytochemistry**, v. 31, n. 12, p. 4374-4375, 1992.

BARBA, Bertha; DÍAZ, Jesús G.; HERZ, Werner. Cassanes and anthraquinones from *Chamaecrista greggii*. **Phytochemistry**, v. 37, n. 3, p. 837-845, 1994.

BARRAGAN, Angela M. *et al.* Identification of ubiquinol binding motifs at the Q_o-site of the cytochrome bc₁ complex. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 119, n. 2, p. 433-447, 2015.

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química Medicinal-: As bases moleculares da ação dos fármacos**. Artmed Editora, 2014.

BARREIROS, André Luís Bacelar Silva. **Contribuição ao Estudo fotoquímico de *Diocleolasiophylla*** – Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal da Bahia, BA, 2001.

BARRETTO, Antonio Carlos Pereira. Da fisiopatologia à prática clínica. **Revista Sociedade de Cardiologia**, vol. 9, pp. 35–44, 1999.

BARRETO, Kamila.; CAVALCANTE, César.; CRAVEIRO, Afrânio. **Método de Extração Direta de Antocianinas para Utilização como Corante Fotoexcitável em Células Solares**. Anais da 57ª Reunião Anual da SBPC. Fortaleza, CE. Julho/2005.

BARROSO, Graziela Maciel *et al.* Sistemática de angiospermas do Brasil: III. **Viçosa, Imprensa Universitária da Universidade Federal de Viçosa. 377p, 1984.**

BENET, L. Z.; KROETZ, D. L.; SHEINER, L. B. Farmacocinética: a dinâmica da absorção, distribuição e eliminação dos fármacos. **As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill, 1996.**

BERMAN, Helen M. *et al.* The protein data bank. **Nucleic acids research**, v. 28, n. 1, p. 235-242, 2000.

BERNATOVA, Iveta. Biological activities of (–)-epicatechin and (–)-epicatechin-containing foods: Focus on cardiovascular and neuropsychological health. **Biotechnology Advances**, v. 36, n. 3, p. 666-681, 2018.

BHAGWAT, S., Hayytowitz, D.B., Holden, J.M. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods. U.S. **Department of Agriculture: Agricultural Research Center**, vol. 3, pp. 10-12, 2011

BHAKTA, T. *et al.* Hepatoprotective activity of Cassia fistula leaf extract. **Phytomedicine**, v. 8, n. 3, p. 220-224, 2001.

BORRELLI, F. *et al.* Senna and the formation of aberrant crypt foci and tumors in rats treated with azoxymethane. **Phytomedicine**, v. 12, n. 6-7, p. 501-505, 2005.

BOUSSAHEL, Soulef *et al.* Flavonoid profile, antioxidant and cytotoxic activity of different extracts from Algerian Rhamnus alaternus L. bark. **Pharmacognosy magazine**, v. 11, n. Suppl 1, p. S102, 2015.

BRANCO, Alexandro *et al.* Anthraquinones from the bark of Senna macranthera. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 83, n. 4, p. 1159-1164, 2011.

BRAND-WILLIAMS, Wendy; CUVELIER, Marie-Elisabeth; BERSET, C. L. W. T. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT-Food science and Technology**, v. 28, n. 1, p. 25-30, 1995.

BRAQUEHAIS, I. D. *et al.* Toxicological, antibacterial, and phytochemical preliminary study of the ethanolic extract of Jatropha mollissima (Pohl) Baill (pinhão-bravo, Euphorbiaceae) leaves, collected in Tauá, Ceará, Northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 2, p. 582-587, 2016.

BRODIE, Bernard B. Physico-chemical factors in drug absorption. **Absorption and distribution of drugs**, p. 16-48, 1964.

CABOT, Joan M.; FUGUET, Elisabet; ROSÉS, Martí. Internal Standard Capillary Electrophoresis as a High-Throughput Method for p K a Determination in Drug Discovery and Development. **ACS combinatorial science**, v. 16, n. 10, p. 518-525, 2014.

CALIXTO, J. B.; YUNES, R. A. Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna. **Chapecó: Argos**, p. 500, 2001.

CALIXTO, Paulo Henrique Matayoshi *et al.* Caracterização in silico da gp63 de *Leishmania amazonensis*. **CIENTEC-Revista de Ciência, Tecnologia e Humanidades do IFPE**, v. 9, n. 1, 2017.

CAMPOS, Gonçalo Filipe Relvas. **Predição in silico da permeabilidade intrínseca determinada pelo ensaio in vitro Double-Sink PAMPA utilizando redes neuronais artificiais**. 2013. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior.

CAPPER, Michael J. *et al.* Antimalarial 4 (1H)-pyridones bind to the Qi site of cytochrome bc1. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 3, p. 755-760, 2015.

CAPRINO, Luciano; RUSSO, Pierluigi. Developing a paradigm of drug innovation: an evaluation algorithm. **Drug discovery today**, v. 11, n. 21-22, p. 999-1006, 2006.

CARRASCO, Marta Andreia Pais. **Synthesis and computer-assisted design of mitochondrial electron transport-chain inhibitors as antimalarial agents**. 2014. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa (Portugal).

CARVALHO, M. G.; OLIVEIRA, MCC; FERREIRA, D. T. FILHO, RB Flavonóides das flores de *Stiffitia chrysantha* Mikan. **Química Nova**, v. 22, n. 2, 1999.

CAVALCANTI, Eveline Solon Barreira *et al.* Larvicidal activity of essential oils from Brazilian plants against *Aedes aegypti* L. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 5, p. 541-544, 2004.

CHAKRABARTY, K.; CHAWLA, H. M.; RASTOGI, D. K. JAVANIN, A NEW FLAVONE RHAMNOSIDE FROM CASSIA-JAVANICA IMMATURE LEAVES. **INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY SECTION B-ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY**, v. 23, n. 6, p. 543-545, 1984.

CHAUHAN, Deepa *et al.* Two new anthraquinone glycosides from the leaves of *Cassia occidentalis*. **Journal of Natural Products**, v. 40B, n.9, p. 860-863, 2001

CHAUHAN, Deepa *et al.* Two new anthraquinone glycosides from the leaves of *Cassia occidentalis*. **Indian Journal of Chemistry**, v. 40, n. 9, p. 860-863, 2001.

CHAUHAN, Deepa; RAI, Renu; CHAUHAN, J. S. Two flavonoid triglycosides from *Cassia marginata*. **Indian Journal of Chemistry**, v. 41, p. 446- 448, 2002

CHOI, Jae Sue *et al.* The NMR assignments of anthraquinones from *Cassia tora*. **Archives of Pharmacal Research**, v. 19, n. 4, p. 302, 1996.

CHUKWUJEKWU, J. C. *et al.* Emodin, an antibacterial anthraquinone from the roots of *Cassia occidentalis*. **South African Journal of Botany**, v. 72, n. 2, p. 295-297, 2006.

CLARK, David E. What has polar surface area ever done for drug discovery?. **Future medicinal chemistry**, v. 3, n. 4, p. 469-484, 2011.

COETZEE, Johan *et al.* Structure and synthesis of the first procassinidin dimers based on epicatechin, and gallo-and epigallo-catechin. **Phytochemistry**, v. 53, n. 7, p. 795-804, 2000.

CRESPY, Vanessa *et al.* Part of quercetin absorbed in the small intestine is conjugated and further secreted in the intestinal lumen. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 277, n. 1, p. G120-G126, 1999.

CUNHA, Sabrina Bassaldua da. **Investigação de Componentes Químicos da Casca do Caule de Luehea divaricata Martiu – (MALVACEAE) e suas Potenciais Atividades Biológicas**. 2016. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, RS, 2016.

CUYCKENS, Filip; CLAEYS, Magda. Mass spectrometry in the structural analysis of flavonoids. **Journal of Mass spectrometry**, v. 39, n. 1, p. 1-15, 2004.

DAI, Yumin *et al.* Isolation of antiplasmodial anthraquinones from *Kniphofia ensifolia*, and synthesis and structure–activity relationships of related compounds. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 22, n. 1, p. 269-276, 2014.

DAS, S.; SARMA, G.; BARMAN, S. Hepatoprotective activity of aqueous extract of fruit pulp of *Cassia fistula* (AFCF) against carbon tetrachloride (CCL4) induced liver damage in albino rats. **J Clin Diagn Res**, v. 2, n. 5, p. 1133-1138, 2008.

DASTMALCHI, Mehran; DHAUBHADEL, Sangeeta. Proteomic insights into synthesis of isoflavonoids in soybean seeds. **Proteomics**, v. 15, n. 10, p. 1646-1657, 2015.

DAULAT, Singh *et al.* Antifertility activity of kaempferol-7-O-glucoside isolate from *Cassia nodosa* Bunch. **Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry**, v. 11, n. 5, p. 477-492, 2012.

DAVE, Hemen; LEDWANI, Lalita. A review on anthraquinones isolated from *Cassia* species and their applications. **Indian journal of natural products and resources**, v. 3, n. 3, p. 291-319, 2012.

DE RUIZ, R. E. L.; DEL FUSCO, M. R.; RUIZ, S. O. Isolation of Anthraquinones and Flavonoid Pigments on Fruits of yerba de pollo (*Alternanthera pungens* HBK, Amaranthaceae). **ACTA FARMACEUTICA BONAERENSE**, v. 15, p. 63-66, 1996.

DEHIMI, Khadidja *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory properties of Algerian *Thymelaea microphylla* Coss. and Dur. extracts. **Pharmacognosy Magazine**, v. 12, n. 47, p. 203, 2016.

DEHMLOW, Eckehard Volker; VAN REE, Teunis; GUNTENHÖNER, Matthias. 2, 4-trans-, 7, 4'-dihydroxy-4-methoxyflavan from *Cassia abbreviata*. **Phytochemistry**, v. 49, n. 6, p. 1805-1806, 1998.

DELLE MONACHE, Giuliano *et al.* Metabolites from in vitro cultures of *Cassia didymobotrya*. **Phytochemistry**, v. 30, n. 6, p. 1849-1854, 1991.

DIMASI, Joseph A.; HANSEN, Ronald W.; GRABOWSKI, Henry G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. **Journal of health economics**, v. 22, n. 2, p. 151-185, 2003.

DOUGHARI, J. H.; EL-MAHMOOD, A. M.; TYOYINA, I. Antimicrobial activity of leaf extracts of *Senna obtusifolia* (L). **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 2, n. 1, p. 7-13, 2008.

DUARTE-ALMEIDA, Joaquim Maurício *et al.* Evaluation of the antioxidant activity using the b-carotene/linoleic acid system and the DPPH scavenging method. **Food Science and Technology**, v. 26, n. 2, p. 446-452, 2006.

DUGGAL, J. Kaur; MISRA, K. Anthraquinones of *Cassia marginata* seeds. **Planta medica**, v. 45, n. 05, p. 48-50, 1982.

DUTRA, Fernanda Vitorete *et al.* Morfologia polínica em espécies ornamentais de Asteraceae, Ericaceae, Fabaceae, Malpighiaceae, Malvaceae e Rubiaceae. **Nucleus**, v. 11, n. 1, 2014.

DUTRA, Valquíria Ferreira; GARCIA, Flávia Cristina Pinto; LIMA, Haroldo Cavalcante de. Caesalpinioideae (Leguminosae) nos Campos Rupestres do Parque Estadual do Itacolomi, MG, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 22, n. 2, p. 547-558, 2008.

EDWIN, Ubulom Peace Mayen *et al.* Larvicidal effect of aqueous and ethanolic extracts of *Senna alata* on *Anopheles gambiae*, *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti*. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 26, n. 4, p. 561-566, 2013.

ELLMAN, George L. *et al.* A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochemical pharmacology**, v. 7, n. 2, p. 88-95, 1961.

EL-SAWI, S. A. *et al.* Flavonoids and hepatoprotective activity of leaves of *Senna surattensis* (Burm. f.) in CCl₄ induced hepatotoxicity in rats. **Australian Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 4, n. 6, p. 1326-1333, 2010.

EL-SAYED, Mortada M. *et al.* Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of certain *Cassia* species. **Australian Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 5, n. 9, p. 344-352, 2011.

EL-SAYED, N.H., Dooh, A. A., El-Khrisy, S.A.M., Mabry, T. J. Flavonoids of *Cassia italica*. **Phytochemistry**, v. 31, n. 6, p. 2187, 1992.

EL-TOUMY, Sayed A. *et al.* Anthraquinone glycosides from *Cassia roxburghii* and evaluation of its free radical scavenging activity. **Carbohydrate research**, v. 360, p. 47-51, 2012.

ETONIBU, A.C., Awogbemi, V.A., Etonihu, J.C. Phytochemistry and nutritional investigations of Leguminosaceae *Cassia tora* and *Cassia occidentalis*. **International Journal of Chemistry**, v. 18, n. 1, p. 41-48, 2008.

FIDOCK, David A. *et al.* Antimalarial drug discovery: efficacy models for compound screening. **Nature reviews Drug discovery**, v. 3, n. 6, p. 509-520, 2004.

FOTIE, Jean *et al.* Lupeol Long-Chain Fatty Acid Esters with Antimalarial Activity from *Holarrhena floribunda*. **Journal of Natural Products**, v. 69, n. 1, p. 62-67, 2006.

FRANÇA, Tanos CC; SANTOS, Marta G. dos; FIGUEROA-VILLAR, José D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. **Quim Nova**, v. 31, n. 5, p. 1271-1278, 2008.

FRANCISCO, Welington *et al.* Pyridine alkaloids from *Senna multijuga* as acetylcholinesterase inhibitors. **Journal of natural products**, v. 75, n. 3, p. 408-413, 2012.

FREITAS, V. S.; RODRIGUES, R. A. F.; GASPI, F. O. G. Propriedades farmacológicas da *Aloe vera* (L.) Burm. f. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 16, n. 2, p. 299-307, 2014.

FUKUNISHI, Yoshifumi *et al.* Prediction of Protein– compound Binding Energies from Known Activity Data: Docking-score-based Method and its Applications. **Molecular informatics**, v. 37, n. 6-7, p. 1700120, 2018.

GANAPATY, S. *et al.* A review of phytochemical studies of *Cassia* species. **Journal of Natural Remedies**, v. 2, n. 2, p. 102-120, 2002.

GHANADI, A. R.; GHASEMI, DEHKORDI NA; SOHRABI, M. J. Isolation and identification of flavonoids from Iranian *Senna*. **Journal of Research in Medical Sciences**, vol. 5, no. 4, 2000.

GONZÁLEZ, A. G.; BERMEJO, J.; VALENCIA, E. A new C6-C3 compound from *Cassia grandis*. **Planta medica**, v. 62, n. 02, p. 176-177, 1996.

GONZA, Antonio G. *et al.* Anthraquinones from *Cassia greggii*. **Phytochemistry**, v. 31, n. 1, p. 255-258, 1992.

GUARIZE, Lyvia *et al.* Anti-inflammatory, laxative and intestinal motility effects of *Senna macranthera* leaves. **Natural product research**, v. 26, n. 4, p. 331-343, 2012.

GUO, Hongzhu *et al.* Anthraquinones from hairy root cultures of *Cassia obtusifolia*. **Phytochemistry**, v. 49, n. 6, p. 1623-1625, 1998.

GUPTA, Anjali; SINGH, J.; SHARMA, J. P. Anthraquinone and dihydroflavonol from *Cassia angustifolia*. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 79, n. 3, p. 289-290, 2002.

GUPTA, V. *et al.* A PRENYLATED ANTHRAQUINONE AND A FLAVONE FROM THE SEEDS OF *CASSIA-MARGINATA*. **INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY SECTION B-ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY**, v. 28, n. 1, p. 92-94, 1989.

HANASAKI, Yukiko; OGAWA, Shunjiro; FUKUI, Shozo. The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 16, n. 6, p. 845-850, 1994.

- HATA, Kiyoshi; BABA, KIMIYE; KOZAWA, MITSUGI. Chemical studies on the heartwood of *Cassia garrettiana* CRAIB. II. nonanthraquinonic constituents. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, n. 4, p. 984-989, 1979.
- HATANO, Tsutomu *et al.* C-Glycosidic flavonoids from *Cassia occidentalis*. **Phytochemistry**, v. 52, n. 7, p. 1379-1383, 1999.
- HENNEBELLE, Thierry *et al.* *Senna alata*. **Fitoterapia**, v. 80, n. 7, p. 385-393, 2009.
- HOLLMAN, Peter CH *et al.* Relative bioavailability of the antioxidant flavonoid quercetin from various foods in man. **FEBS letters**, v. 418, n. 1-2, p. 152-156, 1997.
- HU, Qiu-Fen *et al.* Isoflavanones from the stem of *Cassia siamea* and their anti-tobacco mosaic virus activities. **Bull Korean Chem Soc**, v. 34, n. 10, p. 3013-3016, 2013.
- HUANG, Dejian; OU, Boxin; PRIOR, Ronald L. The chemistry behind antioxidant capacity assays. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 53, n. 6, p. 1841-1856, 2005.
- HYUN, Sook Kyung *et al.* Inhibitory activities of *Cassia tora* and its anthraquinone constituents on angiotensin-converting enzyme. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 23, n. 2, p. 178-184, 2009.
- IACOPINI, P. *et al.* Catechin, epicatechin, quercetin, rutin and resveratrol in red grape: Content, in vitro antioxidant activity and interactions. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 21, n. 8, p. 589-598, 2008.
- IBRAHIM, Darah; OSMAN, Halim. Antimicrobial activity of *Cassia alata* from Malaysia. **Journal of ethnopharmacology**, v. 45, n. 3, p. 151-156, 1995.
- ILYAS, M.; PARVEEN, MEHTAB; KHAN, M. S. Flavonoids of *Cassia nodosa*. **Fitoterapia (Milano)**, v. 66, n. 3, p. 277-278, 1995.
- IRWIN, H. S.; BARNEBY, R. C. *Cassieae* Bronn. **Advances in legume systematics**, v. 1, p. 97-106, 1981.
- JANG, Dae Sik *et al.* Anthraquinones from the seeds of *Cassia tora* with inhibitory activity on protein glycation and aldose reductase. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 30, n. 11, p. 2207-2210, 2007.
- JOLY, Aylton Brandão. Introdução à taxonomia vegetal. **Editora Nacional: Sao Paulo, SP, Brazil**, 1985.
- JOSHI, T. *et al.* An anthraquinone 3-neohesperidoside from *Cassia sophera* root bark. **Phytochemistry**, v. 24, n. 12, p. 3073-3074, 1985.
- KAMAGATÉ, Mamadou *et al.* Ethnobotany, phytochemistry, pharmacology and toxicology profiles of *Cassia siamea* Lam. **J. Phytopharmacol**, v. 3, n. 1, p. 57-76, 2014.

KAWANISHI, K.; UHARA, Y.; HASHIMOTO, Y. Alkaloids from the hallucinogenic plant *Virola sebifera*. **Phytochemistry**, v. 24, n. 6, p. 1373-1375, 1985.

KAZMI, Mehdi H. *et al.* An anthraquinone derivative from *Cassia italica*. **Phytochemistry**, v. 36, n. 3, p. 761-763, 1994.

KHALLOUKI, F. *et al.* Isolation, purification and identification of ellagic acid derivatives, catechins, and procyanidins from the root bark of *Anisophyllea dichostyla* R. Br. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, n. 3, p. 472-485, 2007.

KHORANA, M. L.; SANGHAVI, M. M. Two new glucosides from *Cassia angustifolia* pods. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 53, n. 1, p. 110-112, 1964.

KIM, Young-Mi *et al.* Anthraquinones isolated from *Cassia tora* (Leguminosae) seed show an antifungal property against phytopathogenic fungi. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 52, n. 20, p. 6096-6100, 2004.

KINJO, Junei *et al.* An anthraquinone glycoside from *Cassia angustifolia* leaves. **Phytochemistry**, v. 37, n. 6, p. 1685-1687, 1994.

KITANAKA, S.; TAKIDO, M. Studies on the constituents of the leaves of *Cassia torosa* Cav. III. The structures of two new flavone glycosides. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, vol. 40, no. 1, pp. 249-251, 1992.

KITANAKA, Susumu; TAKIDO, Michio. (S)-5, 7'-biphysson 8-glucoside from *Cassia torosa*. **Phytochemistry**, v. 39, n. 3, p. 717-718, 1995.

KITANAKA, Susumu; TAKIDO, Michio. Bitetrahydroanthracenes from flowers of *Cassia torosa* Cav. **Chemical and pharmaceutical bulletin**, v. 42, n. 12, p. 2588-2590, 1994.

KITANAKA, Susumu; TAKIDO, Michio. Demethyltorosaflavones C and D from *Cassia nomame*. **Phytochemistry**, v. 31, n. 8, p. 2927-2929, 1992.

KITANAKA, Susumu; TAKIDO, Michio. Studies on the constituents of the Leaves of *Cassia torosa* Cav. II. The structure of two novel flavones, Torosaflavone C and D. **Chemical and pharmaceutical bulletin**, v. 39, n. 12, p. 3254-3257, 1991.

KLIKA, Karel D. *et al.* (2R*, 3S*, 4S*, 2''R*, 3''S*)-Guibourtinidol-(4 α →8)-catechin, a biflavanoid procyanidin of the proguibourtinidin group from *Senna macranthera*: its relative stereochemistry and conformation. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 26, n. 5-6, p. 247-250, 2015.

KONTOYIANNI, Maria. Docking and virtual screening in drug discovery. In: **Proteomics for Drug Discovery**. Humana Press, New York, NY, 2017. p. 255-266.

KOSALEC, Ivan *et al.* Anthraquinone profile, antioxidant and antimicrobial activity of bark extracts of *Rhamnus alaternus*, *R. fallax*, *R. intermedia* and *R. pumila*. **Food chemistry**, v. 136, n. 2, p. 335-341, 2013.

- KOSTOVA, I. Rangaswami, S. Chemical components of seeds of *Cassia absus*. **Indian journal of chemistry** section b-organic chemistry including medicinal chemistry, v. 15, n. 8, p. 764-765, 1977.
- KOYAMA, Junko *et al.* Bianthraquinones from *Cassia siamea*. **Phytochemistry**, v. 56, n. 8, p. 849-851, 2001.
- KOYAMA, Junko *et al.* Inhibitory effects of anthraquinones and bianthraquinones on Epstein-Barr virus activation. **Cancer letters**, v. 170, n. 1, p. 15-18, 2001.
- KOYAMA, Junko *et al.* Correlation between reduction potentials and inhibitions of Epstein-Barr virus activation by anthraquinone derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 18, n. 14, p. 4106-4109, 2008.
- KRAFT, Carola *et al.* Antiplasmodial activity of isoflavones from *Andira inermis*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 73, n. 1-2, p. 131-135, 2000.
- KRISHNA-RAO, R.; NARAYANA-REDDY, M. Phytochemical studies on *Cassia siamea* leaves. **Current science**, 1978.
- KUMAR, Dilip *et al.* Pancreatic lipase inhibitory activity of cassiamin A, a bianthraquinone from *Cassia siamea*. **Natural Product Communications**, v.8, n. 2, p. 1934578X1300800216, 2013.
- KUMAR, R. *et al.* A new chromone from *Cassia nodosa*. **Journal of Asian natural products research**, v. 8, n. 7, p. 595-598, 2006.
- KVIST, Lars Peter *et al.* Identification and evaluation of Peruvian plants used to treat malaria and leishmaniasis. **Journal of ethnopharmacology**, v. 106, n. 3, p. 390-402, 2006.
- LAGHARI, Abdul Qayoom *et al.* Extraction, identification and antioxidative properties of the flavonoid-rich fractions from leaves and flowers of *Cassia angustifolia*. **American Journal of Analytical Chemistry**, v. 2, n. 08, p. 871, 2011.
- LAL, Jawahar; GUPTA, P. C. Anthraquinone glycoside from the seeds of *Cassia occidentalis* Linn. **Experientia**, v. 29, n. 2, p. 141-142, 1973.
- LAL, Jawahar; GUPTA, P. C. Anthraquinone glycoside from the seeds of *Cassia occidentalis* Linn. **Experientia**, v. 29, n. 2, p. 141-142, 1973.
- LAL, Jawahar; GUPTA, P. C. Galactomannan from the seeds of *Cassia fistula*. **Planta medica**, v. 22, n. 05, p. 71-77, 1972.
- LEÃO, Waleska de Figueirêdo. **Avaliação e validação de metodologias analíticas por UV-VIS e CLAE-DAD para quantificação de antraquinonas nos frutos de *Senna angustifolia* Vahl (FABACEAE)**. 2015. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal de Pernambuco.
- LEDWANI, Lalita; GUPTA, K. C. Isolation and characterization of anthraquinones from the bark of two *Cassia* species and optimization of dyeing process on wool by their bark extracts. **Asian journal of chemistry**, 2009.

- LEE, Ching-Kuo *et al.* Chemical constituents from the roots of *Cassia fistula* L. **The Chinese Pharmaceutical Journal**, v. 55, n. 4, p. 231-237, 2003.
- LEE, Hee Jung *et al.* Alaternin glucoside isomer from *Cassia tora*. **Phytochemistry**, v. 49, n. 5, p. 1403-1404, 1998.
- LESJAK, Marija *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. **Journal of Functional Foods**, v. 40, p. 68-75, 2018.
- LEWIS, G. *et al.* Legumes of the World.,(Royal Botanic Gardens, Kew: London, UK). 2005.
- LI, Bin *et al.* Three New and Antitumor Anthraquinone Glycosides from *Lasianthus acuminatissimus* M ERR. **Chemical and pharmaceutical bulletin**, v. 54, n. 3, p. 297-300, 2006.
- LI, Chu-Hua *et al.* A new anthraquinone glycoside from the seeds of *Cassia obtusifolia*. **Chinese Chemical Letters**, v. 15, n. 12, p. 1448-1450, 2004.
- LI, Shi-Fei *et al.* Anthraquinones and lignans from *Cassia occidentalis*. **Helvetica Chimica Acta**, v. 93, n. 9, p. 1795-1802, 2010.
- LI, Yin-Ke *et al.* Phenolic compounds from *Cassia siamea* and their anti-tobacco mosaic virus activity. **Chemistry of natural compounds**, v. 51, n. 1, p. 50-53, 2015.
- LIU, Shu-Ying *et al.* Study on the anthraquinones separated from the cultivation of *Trichoderma harzianum* strain Th-R16 and their biological activity. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 57, n. 16, p. 7288-7292, 2009.
- LIZCANO, Leandro J. *et al.* Antioxidant activity and polyphenol content of aqueous extracts from Colombian Amazonian plants with medicinal use. **Food Chemistry**, v. 119, n. 4, p. 1566-1570, 2010.
- LOPES, Renato Matos *et al.* Flavonóides. **Biotecnologia Ciência& Desenvolvimento**, v. 3, n. 14, p. 18-22, 2010.
- LUXIMON-RAMMA, Amitabye *et al.* Antioxidant activities of phenolic, proanthocyanidin, and flavonoid components in extracts of *Cassia fistula*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 18, p. 5042-5047, 2002.
- MACEDO, Edângelo MS *et al.* Quimiodiversidade e propriedades biofarmacológicas de espécies de *Senna* nativas do Nordeste do Brasil. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 1, p. 169-195, 2016.
- MAENO, Y. *et al.* Plasmodium knowlesi and human malaria parasites in Khan Phu, Vietnam: gametocyte production in humans and frequent co-infection of mosquitoes. **Parasitology**, v. 144, n. 4, p. 527, 2017.

MAK, Yin Wei *et al.* Antioxidant and antibacterial activities of hibiscus (*Hibiscus rosa-sinensis* L.) and Cassia (*Senna bicapsularis* L.) flower extracts. **Journal of King Saud University-Science**, v. 25, n. 4, p. 275-282, 2013.

MALHOTRA, Swadesh; MISRA, Krishna. A new anthraquinone from Cassia sophera heartwood. **Planta medica**, v. 46, n. 12, p. 247-249, 1982.

MALHOTRA, Swadesh; MISRA, Krishna. Anthraquinones from Cassia sophera heartwood. **Phytochemistry**, v. 21, n. 1, p. 197-199, 1982.

MALPANI, M.; RAJPUT, P. Antimicrobial study of whole extract, isolated ingredients, and newly synthesized analogue from leaves extract of Cassia absus. **Int J Pharm Biol Sci**, v. 4, p. 427-430, 2013.

MANICKAM, M. *et al.* Antihyperglycemic activity of phenolics from *Pterocarpus marsupium*. **Journal of natural products**, v. 60, n. 6, p. 609-610, 1997.

MARTÍN-BENITO, Dario *et al.* Triterpenes in elms in Spain. **Canadian journal of forest research**, v. 35, n. 1, p. 199-205, 2005.

MARYAM, Ayinla Tayo; VICTOR, Owoyele B.; TOYIN, Yakubu M. Effect of ethanolic leaf extract of *Senna fistula* on some haematological parameters, lipid profile and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. **Nigerian Journal of Physiological Sciences**, v. 30, n. 1-2, p. 87-93, 2015.

MATOS, FJ de A. **Introdução à fitoquímica experimental**. edições UFC, 1997.

MEHTA, JIGNASU P. Separation and characterization of anthraquinone derivatives from *Cassia fistula* using chromatographic and spectral techniques. **International Journal of Chemical Science**, v. 10, p. 306-16, 2012.

MENA-REJÓNA, Gonzalo J. *et al.* Racemochryson, a dihydroanthracenone from *Senna racemosa*. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 57, n. 9-10, p. 777-779, 2002.

MEYER, B. N. *et al.* Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta médica**, v. 45, n. 05, p. 31-34, 1982.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/27883-evento-discute-o-monitoramento-terapeutico-e-a-vigilancia-da-resistencia-a-antimalaricos>. Acesso em: 29 julho 2017.

MODA, Tiago Luiz. **Desenvolvimento de modelos in silico de propriedades de ADME para a triagem de novos candidatos a fármacos**. 2007. Tese de Doutorado - Universidade de São Paulo.

MODI, F.K., Khorana, M. L. A study of *Cassia fistula* pulp. **Indian Journal and Pharmacology**, vol. 4, pp. 61-63, 1952.

MOE, **Chemical Computing Group Inc**, Montreal. 2014.

MONACHE, Giuliano *et al.* Metabolites from in vitro cultures of *Cassia didymobotrya*. **Phytochemistry**, v. 30, n. 6, p. 1849-1854, 1991.

MONTEIRO, Jackelyne Alves. **Estudo Químico e Farmacológico de *Senna cana* H.S. Irwin e Barneib.** 2012. Dissertação (Mestrado em Química orgânica) - Universidade Federal do Ceará, CE, 2012.

MONTEIRO, Júlio M. *et al.* The effects of seasonal climate changes in the Caatinga on tannin levels in *Myracrodruon urundeuva* (Engl.) Fr. All. and *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 3, p. 338-344, 2006.

MOO-PUC, Rosa E. *et al.* Antiprotozoal activity of *Senna racemosa*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 112, n. 2, p. 415-416, 2007.

MORI, Hideki *et al.* Carcinogenicity of naturally occurring 1-hydroxyanthraquinone in rats: induction of large bowel, liver and stomach neoplasms. **Carcinogenesis**, v. 11, n. 5, p. 799-802, 1990.

MORIYAMA, Hiroyoshi; IIZUKA, Toru; NAGAI, Masahiro. A stabilized flavonoid glycoside in heat-treated *Cassia alata* leaves and its structural elucidation. **Yakugaku Zasshi**, v. 121, n. 11, p. 817-820, 2001.

MOTA, W. M. *et al.* Avaliação da inibição da acetilcolinesterase por extratos de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 14, n. 4, p. 624-628, 2012.

MUKHERJEE, K. S. *et al.* A NEW ANTHRAQUINONE PIGMENT FROM *CASSIA-MIMOSOIDES* LINN. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 64, n. 2, p. 130-130, 1987.

MUKHERJEE, Pulok K. *et al.* Acetylcholinesterase inhibitors from plants. **Phytomedicine**, v. 14, n. 4, p. 289-300, 2007.

MUROTA, Kaeko; TERAU, Junji. Antioxidative flavonoid quercetin: implication of its intestinal absorption and metabolism. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 417, n. 1, p. 12-17, 2003.

SALEEM, Mohammad *et al.* Lupeol, a fruit and vegetable based triterpene, induces apoptotic death of human pancreatic adenocarcinoma cells via inhibition of Ras signaling pathway. **Carcinogenesis**, v. 26, n. 11, p. 1956-1964, 2005.

MURRAY, Christopher JL *et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2197-2223, 2012.

MUTASA, S. L. *et al.* 7-Methylphyscion and Cassiamin A from the Root Bark of *Cassia singueana*. **Planta medica**, v. 56, n. 2, p. 244-245, 1990.

MUTHAURA, C. N. *et al.* Traditional antimalarial phytotherapy remedies used by the Kwale community of the Kenyan Coast. **Journal of ethnopharmacology**, v. 114, n. 3, p. 377-386, 2007.

NAGATA, Masayasu; YAMASHITA, Ichiji. Simple method for simultaneous determination of chlorophyll and carotenoids in tomato fruit. **Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi**, v. 39, n. 10, p. 925-928, 1992.

NAIR, Muraleedharan G. *et al.* **Anthraquinones and process for the preparation and method of use thereof**. U.S. Patent n. 7,658,937, 9 fev. 2010.

NAZIF, N. M.; RADY, M. R.; EL-NASR, MM Seif. Stimulation of anthraquinone production in suspension cultures of *Cassia acutifolia* by salt stress. **Fitoterapia**, v. 71, n. 1, p. 34-40, 2000.

NIJVELDT, Robert J. *et al.* Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. **The American journal of clinical nutrition**, v. 74, n. 4, p. 418-425, 2001.

NILSEN, Aaron *et al.* Quinolone-3-diarylethers: a new class of antimalarial drug. **Science translational medicine**, v. 5, n. 177, p. 177ra37-177ra37, 2013.

NOGUEIRA, Luciano J.; MONTANARI, Carlos A.; DONNICI, Claudio L. Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch. **Revista virtual de Química**, v. 1, n. 3, p. 227-240, 2009.

NOGUEIRA, Fernando Henrique Andrade *et al.* Quality of essential drugs in tropical countries: evaluation of antimalarial drugs in the Brazilian Health System. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 5, p. 582-586, 2011.

NOLDIN, Vânia Floriani *et al.* Composição química e atividades biológicas das folhas de *Cynara scolymus* L.(alcachofra) cultivada no Brasil. **Química nova**, v. 26, n. 3, p. 331-334, 2003.

NORSWORTHY, Jason K.; MEEHAN IV, John T. Herbicidal activity of eight isothiocyanates on Texas panicum (*Panicum texanum*), large crabgrass (*Digitaria sanguinalis*), and sicklepod (*Senna obtusifolia*). **Weed Science**, p. 515-520, 2005.

OGUNKUNLE, A. T. J.; LADEJOBI, Tonia A. Ethnobotanical and phytochemical studies on some species of *Senna* in Nigeria. **African Journal of Biotechnology**, v. 5, n. 21, 2006.

OKWU, Donatus Ebere; UCHENNA, Nnamdi Fred. Exotic multifaceted medicinal plants of drugs and pharmaceutical industries. **African Journal of Biotechnology**, v. 8, n. 25, 2009.

OLIVEIRA, I. R. **Estudo de variabilidade química e genética intra e interespecífica em espécies de *Senna* nativas do Cerrado e Caatinga**. 2015. Tese (Doutorado em Química Orgânica) - Universidade Federal do Ceará, CE, 2015.

OLIVEIRA, I. R., Trevisan, M.T.T.S., Silva, M.G.V. Inhibition of Angiotensin I Converting Enzyme (ACE) By Specimens of *Senna* from Brazilian Northeast. **International journal of**

pharmacy and pharmaceutical research. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, v. 2, n. 4, p. 76-84, 2015.

OWEN, Robert W. *et al.* Identification of lignans as major components in the phenolic fraction of olive oil. **Clinical Chemistry**, v. 46, n. 7, p. 976-988, 2000.

PAGUIGAN, Noemi D.; CASTILLO, Darryl Hannah B.; CHICHIOCO-HERNANDEZ, Christine L. Anti-ulcer activity of leguminosae plants. **Archivos de Gastroenterologia**, v. 51, n. 1, p. 64-67, 2014.

PANIGRAHI, Gatikrushna *et al.* Preparative thin-layer chromatographic separation followed by identification of antifungal compound in *Cassia laevigata* by RP-HPLC and GC-MS. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 94, n. 2, p. 308-315, 2014.

PAROLIN, Pia. *Senna reticulata*, a pioneer tree from Amazonian várzea floodplains. **The Botanical Review**, v. 67, n. 2, p. 239-254, 2001.

PARRA, A. Lagarto *et al.* Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. **Phytomedicine**, v. 8, n. 5, p. 395-400, 2001.

PATIL, A. D.; DESHPANDE, V. H. A new dimeric proanthocyanidin from *Cassia fistula* sapwood. **Indian J. Chem. B**, v. 21, n. 7, p. 626-628, 1982.

PENIDO, Alexandre Batista *et al.* Medicinal plants from northeastern Brazil against Alzheimer's disease. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, 2017.

PÉREZ, Yinet Barrese; HERNÁNDEZ JIMÉNEZ, María Elena; GARCÍA PULPEIRO, Oscar. Desarrollo de una técnica analítica para cuantificar las antraquinonas presentes en la *Senna alata* (L.) Roxb. (Guacamaya francesa). **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 10, n. 3-4, p. 0-0, 2005.

PERVEZ, M. *et al.* Flavonoids of *Cassia javanica* (Caesalpinaceae). **Pak J Sci**, v. 47, n. 1-2, p. 34-37, 1995.

PETERSON, J. *et al.* Flavonoid intake and breast cancer risk: a case-control study in Greece. **British journal of cancer**, v. 89, n. 7, p. 1255-1259, 2003.

PIETTA, Piergiorgio; MAURI, Pierluigi. Analysis of flavonoids in medicinal plants. In: **Methods in enzymology**. Academic Press, 2001. p. 26-45.

PISKULA, Mariusz K.; TERAJO, Junji. Quercetin's solubility affects its accumulation in rat plasma after oral administration. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 46, n. 10, p. 4313-4317, 1998.

PRIOR, Ronald L.; WU, Xianli; SCHAICH, Karen. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 53, n. 10, p. 4290-4302, 2005.

- PUKUMPUANG, Wipawan; THONGWAI, Narumol; TRAGOOLPUA, Yingmanee. Total phenolic contents, antibacterial and antioxidant activities of some Thai medicinal plant extracts. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 6, n. 35, p. 4953-4960, 2012.
- PULIDO, Raquel; BRAVO, Laura; SAURA-CALIXTO, Fulgencio. Antioxidant activity of dietary polyphenols as determined by a modified ferric reducing/antioxidant power assay. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 48, n. 8, p. 3396-3402, 2000.
- PUTALUN, Waraporn *et al.* Sennosides A and B production by hairy roots of *Senna alata* (L.) Roxb. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 61, n. 5-6, p. 367-371, 2006.
- QUEIROGA, Carmen Lucia *et al.* Evaluation of the antiulcerogenic activity of friedelan-3 β -ol and friedelin isolated from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). **Journal of ethnopharmacology**, v. 72, n. 3, p. 465-468, 2000.
- QUEIROZ, Luciano Paganucci de. **Leguminosas da caatinga**. Universidad Estadual de Feira de Santana, 2009.
- QUETTIER-DELEU, Christel *et al.* Phenolic compounds and antioxidant activities of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) hulls and flour. **Journal of ethnopharmacology**, v. 72, n. 1-2, p. 35-42, 2000.
- RAI, K. N.; RANJAN, Sanjeev; CHANDRA, Satish S. Isolation and characterization of anthraquinone derivatives from the heartwood of *Cassia glauca* Lam. **Asian journal of chemistry**, v. 21, n. 9, p. 7398-7402, 2009.
- RAI, K. N.; PRASAD, S. N. CHEMICAL EXAMINATION OF THE STEM OF CASSIA-ALATA, LINN. **JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY**, v. 71, n. 10, p. 653-654, 1994
- RAI, K. N.; KAUSHALENDRA, Kumar; SINGH, Janardan. A new anthraquinone glycoside from the heartwood of *Cassia auriculata* Linn. **Asian Journal of Chemistry**, v. 9, n. 4, p. 877, 1997.
- RAI, K. N.; KAUSHALENDRA, Kumar; SINGH, Janardan. Chemical Constituent from the Pods of *Cassia glauca*, Lam. **Asian Journal of Chemistry**, v. 9, n. 3, p. 558, 1997.
- RAI, K. N.; KUMARI, Sarita. Phytochemical investigation of the stem of *Cassia tora* Linn. **Asian journal of Chemistry**, v. 18, n. 1, p. 763, 2006.
- RAI, K. N.; ROY, R. A. A New Anthraquinone Glycoside from the Stem of *Cassia Glauca*, Lam. **JOURNAL-BANGLADESH ACADEMY OF SCIENCES**, v. 15, p. 193-193, 1991.
- RANI, Meena; KALIDHAR, S. B. A new anthraquinone from *Cassia renigera*. **INDIAN JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY**, v. 7, n. 2, p. 161-162, 1997.
- RANI, M.; KALIDHAR, S. B. Anthraquinonic Constituents of *Cassia* spp. **PLANT PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY-NEW DELHI**, v. 25, p. 1-24, 1998.

RAO, K. V. *et al.* Flavonol Glycosides from *Cassia hirsuta*. **Journal of natural products**, v. 62, n. 2, p. 305-306, 1999.

RAO, RV Krishna; RAO, JVLN Seshagiri; VIMALADEVI, M. Phytochemical investigation of *Cassia absus* (roots and leaves). **Journal of Natural Products**, v. 42, n. 3, p. 299-300, 1979.

RASTOGI, R. P., Mehrotra, B. N. v. 1. *New Delhi: PID/ICMR*, p. 131, 1990.

RE, Roberta *et al.* Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free radical biology and medicine**, v. 26, n. 9-10, p. 1231-1237, 1999.

REIS, E. C. **Docking e análise do modo de ligação de três moléculas pequenas, um benzimidazol e dois compostos de crômio, nos sulcos do DNA 5'-cggaattcgcg-3'**. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia dos materiais) Universidade Estadual Paulista, SP, 2008.

RHEE, In Kyung *et al.* Screening for acetylcholinesterase inhibitors from Amaryllidaceae using silica gel thin-layer chromatography in combination with bioactivity staining. **Journal of chromatography A**, v. 915, n. 1-2, p. 217-223, 2001.

RIBEIRO, Fabiana Alves de Lima *et al.* Planilha de validação: uma nova ferramenta para estimar figuras de mérito na validação de métodos analíticos univariados. **Química Nova**, v. 31, n. 1, p. 164-171, 2008.

RODRIGUES, Tiago; MOREIRA, Rui; LOPES, Francisca. New hope in the fight against malaria?. **Future medicinal chemistry**, v. 3, n. 1, p. 1-3, 2011.

RUTKOWSKA, Ewelina; PAJAK, Karolina; JÓŹWIĄK, Krzysztof. Lipophilicity--methods of determination and its role in medicinal chemistry. **Acta poloniae pharmaceutica**, v. 70, n. 1, p. 3-18, 2013.

SANGHI, Rashmi; SINGH, Rahul; SINGH, J. Two new O- β -D-glycosides from the stem bark of *Cassia javanica*. **Indian journal of chemistry**. v. 38b, p. 521-524, 1999.

SANOGO, Rokia. Development of phytodrugs from indigenous plants: The Mali experience. *Novel Plant Bioresources: Applications in Food, Medicine and Cosmetics*, p. 191-203, 2014.

SANT'ANNA, Carlos Mauricio R. Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997). **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 505-512, 2002.

SANTOS, N. C. *et al.* Toxicity and evaluation of molluscicidal activity of leaves of *Turnera ulmifolia* L. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 8, n. 4, p. 324-329, 2010.

SANTOS, R.N; *Estudo Químico e Farmacológico de Senna reticulata Wild-(sin.Cassia reticulata Willd.)*.-Tese (Doutorado em Química Orgânica) Universidade Federal do Ceará, CE, 2007.

SÃO-MATEUS, Wallace Messias Barbosa *et al.* Papilionoideae (Leguminosae) na Mata Atlântica do Rio Grande do Norte, Brasil. **Biota Neotropica**, v. 13, n. 4, p. 315-362, 2013.

SARTORELLI, Patrícia *et al.* Isolation of antileishmanial sterol from the fruits of *Cassia fistula* using bioguided fractionation. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 21, n. 7, p. 644-647, 2007.

SARTORELLI, Patrícia *et al.* A new minor dimmeric ester from seeds of *Cassia fistula* L.(Leguminosae). **Natural product research**, v. 26, n. 1, p. 36-41, 2012.

SASTRY, A. V. S. *et al.* Chemical and pharmacological evaluation of aqueous extract of seeds of *Cassia occidentalis*. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 2, p. 566-575, 2011.

SEKAR, M. *et al.* New anthraquinones from *Cassia obtusa*. **Fitoterapia**, v. 70, n. 3, p. 330-332, 1999.

SERRANO, Maria AR *et al.* Acetylcholinesterase inhibitory pyridine alkaloids of the leaves of *Senna multijuga*. **Journal of natural products**, v. 73, n. 3, p. 482-484, 2010.

SHABANA, M., Mahmoud, I., Gonaid, M., Salama, M., Mostafa, A., Badary, O. Phytochemical and biological study of *Cassia tora* L.grown in Egypt. **Bulletin of the Faculty of Pharmacy**, vol. 38, no.1, pp. 123-135, 2000.

SHAHAT, Abdelaaty A. *et al.* Antiviral and antioxidant activity of flavonoids and proanthocyanidins from *Crataegus sinaica*. **Planta medica**, v. 68, n. 06, p. 539-541, 2002.

SIDDIQUI, Ibadur Rahman *et al.* Anthraquinone-O- β -D-glucosides from *Cassia Grandis*. **Natural Product Letters**, v. 2, n. 2, p. 83-90, 1993.

SILVA, Egidi Mayara Firmino *et al.* Estudo in vitro do potencial citotóxico da *Annona muricata* L. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 2, 2015.

SILVA, F. de O. *et al.* Chemical compounds of leaves from *Senna spectabilis* (DC) Irwin & Barneby var. *excelsa* (Schrad.) Irwin & Barneby. **Quimica Nova**, v. 33, n. 9, p. 1874-1876, 2010.

SILVA, F. de O. *et al.* Chemical compounds of leaves from *Senna spectabilis* (DC) Irwin & Barneby var. *excelsa* (Schrad.) Irwin & Barneby. **Quimica Nova**, v. 33, n. 9, p. 1874-1876, 2010.

SILVA, F.O. **Estudo Químico e Farmacológico e in silico de *Senna spectabilis* (DC) var. *excelsa* (Scharad) (sin. *Cassia excelsa* Schrad)**. 2010. Tese (Doutorado em Química Orgânica) - Universidade Federal do Ceará, CE, 2010.

SIMÕES, Rangel Carvalho *et al.* Estudo fitoquímico de *Bauhinia forficata* (Fabaceae). **Biota Amazônia (Biote Amazonie, Biota Amazonia, Amazonian Biota)**, v. 5, n. 1, p. 27-31, 2015.

- SINGH, D. *et al.* Kaempferol-7-O-glucoside and their antimicrobial screening isolate from *Cassia renigera* Wall. **International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 3, n. 2, p. 30-34, 2011.
- SINGH, Janhavi; SINGH, J. A bianthraquinone and a triterpenoid from the seeds of *Cassia hirsuta*. **Phytochemistry**, v. 25, n. 8, p. 1985-1987, 1986.
- SINGH, Janhavi; SINGH, Jananavi. Two anthraquinone glycosides from *Cassia marginata* roots. **Phytochemistry**, v. 26, n. 2, p. 507-508, 1987.
- SINGH, J. *et al.* Anthraquinones and flavonoids of *Cassia laevigata* roots. **Phytochemistry**, v. 19, n. 6, p. 1253-1254, 1980.
- SINGH, Mithilesh; SINGH, J. Two flavonoid glycosides from *Cassia occidentalis* pods. **Planta medica**, v. 51, n. 06, p. 525-526, 1985.
- SINGH, Vigya; SINGH, J.; SHARMA, J. P. Anthraquinones from heartwood of *Cassia siamea*. **Phytochemistry**, v. 31, n. 6, p. 2176-2177, 1992.
- SINHA, K.S., Dwivedi, N., Sinha, S.K.A. A new anthraquinone glycoside from *Cassia nodosa* roots. **Journal of Bangladesh Academy of Sciences**, vol.10, no. 2, pp. 203-207, 1986.
- SINHA, K. S.; VERMA, R. P. A NEW ANTHRAQUINONE FROM THE STEM-BARK OF *CASSIA JAVANICA* LINN. **Indian journal of chemistry. Sect. B: Organic chemistry, including medical chemistry**, v. 33, n. 2, p. 203-203, 1994.
- SMITH, YR Alli *et al.* Determination of chemical composition of *Senna-siamea* (cassia leaves). **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 8, n. 2, p. 119-121, 2009.
- SOB, Sylvain Valère T. *et al.* Anthraquinones, sterols, triterpenoids and xanthenes from *Cassia obtusifolia*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 38, n. 3, p. 342-345, 2010.
- SOMCHIT, M. N. *et al.* In vitro antimicrobial activity of ethanol and water extracts of *Cassia alata*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 84, n. 1, p. 1-4, 2003.
- SOUSA, Cleyton Marcos de M. *et al.* Total phenolics and antioxidant activity of five medicinal plant. **Quimica Nova**, v. 30, n. 2, p. 351-355, 2007.
- SOUZA FILHO, A. P. S.; MOURÃO JR, M. Response pattern of *Mimosa pudica* e *Senna obtusifolia* to potentially allelopathic activity of Poaceae species. **Planta Daninha**, v. 28, n. SPE, p. 927-938, 2010.
- SPAGOLLA, L. C. *et al.* Extração alcoólica de fenólicos e flavonóides totais de mirtilo “Rabbiteye”(Vaccinium ashei) e sua atividade antioxidante. **Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada**, v. 30, n. 2, 2009.
- STOCKS, P. A. *et al.* Novel inhibitors of the Plasmodium falciparum electron transport chain. **Parasitology**, v. 141, n. 1, p. 50, 2014.

SUNG, Bo-Kyung *et al.* Growth responses of *Cassia obtusifolia* toward human intestinal bacteria. **Fitoterapia**, v. 75, n. 5, p. 505-509, 2004.

SWINNEY, David C.; ANTHONY, Jason. How were new medicines discovered?. **Nature reviews Drug discovery**, v. 10, n. 7, p. 507-519, 2011.

TETKO, Igor V. *et al.* Estimation of aqueous solubility of chemical compounds using E-state indices. **Journal of chemical information and computer sciences**, v. 41, n. 6, p. 1488-1493, 2001.

TIWARI, R. D.; BAJPAI, Meena. The flavonoids of *Cassia renigera* stem bark. **Phytochemistry**, v. 16, n. 6, p. 798-799, 1977.

TIWARI, R. D.; SINGH, J. A new anthraquinone digalactoside from *Cassia laevigata* pods [drug plants]. **Phytochemistry (UK)**, 1979.

TIWARI, R. D.; SINGH, J. Anthraquinones and Anthraquinone Glycosides from the Roots of *Cassia multijuga*. **Zeitschrift für Naturforschung B**, v. 38, n. 9, p. 1136-1137, 1983.

TIWARI, R. D.; YADAVA, O. P. The flavonoids of *Cassia javanica* flowers. **Phytochemistry**, v. 10, n. 9, p. 2256-2263, 1971.

TIWARI, R. D.; RICHARDS, Anjali. Anthraquinone pigments from seeds of *Cassia renigera*. **Planta medica**, v. 36, n. 05, p. 91-94, 1979.

TIWARI, R.D., Singh, J. Flavonoids from the leaves of *Cassia occidentalis*. **Phytochemistry**, v. 16, n. 7, p. 1107-1108, 1977

TORRES-SANTOS, E. C. *et al.* Antileishmanial activity of isolated triterpenoids from *Pourouma guianensis*. **Phytomedicine**, v. 11, n. 2-3, p. 114-120, 2004.

UEDA, Shugo *et al.* Baicalin induces apoptosis via mitochondrial pathway as prooxidant. **Molecular immunology**, v. 38, n. 10, p. 781-791, 2002.

URIARTE-PUEYO, I.; I CALVO, M. Flavonoids as acetylcholinesterase inhibitors. **Current medicinal chemistry**, v. 18, n. 34, p. 5289-5302, 2011.

VALSARAJ, Raghavan *et al.* New anti-HIV-1, antimalarial, and antifungal compounds from *Terminalia bellerica*. **Journal of natural products**, v. 60, n. 7, p. 739-742, 1997.

VATS, S., Kamal, R. Identification of flavonoids and antioxidant potential of *Cassia tora* L. **American Journal of Drug Discovery and Development**, v. 4, n. 1, p. 50-57, 2014.

VERMA, R. P. *et al.* Isolation and Characterisation of a New Anthraquinone Derivative from *Cassia grandis* Linn. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 74, n. 5, 1997.

VIJAYALAKSHMI, S. *et al.* Pharmacological Profile of *Cassia occidentalis* L.: A Review. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 3, p. 29-33, 2013.

VIJAYALAKSHMI, A.; MADHIRA, Geetha. Anti-psoriatic activity of flavonoids from *Cassia tora* leaves using the rat ultraviolet B ray photodermatitis model. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 24, n. 3, p. 322-329, 2014.

VILA-NOVA, Nadja S. *et al.* Leishmanicidal and cholinesterase inhibiting activities of phenolic compounds of *Dimorphandra gardneriana* and *Platymiscium floribundum*, native plants from Caatinga biome. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32, n. 11, p. 1164-1168, 2012.

WEATHERS, Pamela J. *et al.* Artemisinin production in *Artemisia annua*: studies in planta and results of a novel delivery method for treating malaria and other neglected diseases. **Phytochemistry Reviews**, v. 10, n. 2, p. 173-183, 2011.

WHO, World Malaria Report 2016. Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/en/>. Acesso em: 30 agosto 2017.

WILEY, Jessica Delia. **Investigating the role of the Apicoplast in Plasmodium falciparum Gametocyte Stages**. 2014. Tese de Doutorado - Virginia Tech. 2014

WINK, M.; MOHAMED, Gamal IA. Evolution of chemical defense traits in the Leguminosae: mapping of distribution patterns of secondary metabolites on a molecular phylogeny inferred from nucleotide sequences of the *rbcL* gene. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 31, n. 8, p. 897-917, 2003.

WU, Qiu Ping *et al.* A new flavonoid glucoside from *Cassia angustifolia*. **Chinese Chemical Letters**, v. 20, n. 3, p. 320-321, 2009.

WUTHI-UDOMLERT, M., Kupittayanant, P., Gritsanapan, W. In vitro evaluation of antifungal activity of anthraquinone derivatives of *Senna alata*. **Journal of Health Research**. v. 24, n. 3, p. 117-122, 2010.

XIA, Di *et al.* Structural analysis of cytochrome bc₁ complexes: implications to the mechanism of function. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics**, v. 1827, n. 11-12, p. 1278-1294, 2013.

XU, Fei; XIA, Jintao; SHI, Wei. Anthraquinone-based polyimide cathodes for sodium secondary batteries. **Electrochemistry Communications**, v. 60, p. 117-120, 2015.

YADAV, J. P. *et al.* *Cassia occidentalis* L.: A review on its ethnobotany, phytochemical and pharmacological profile. **Fitoterapia**, v. 81, n. 4, p. 223-230, 2010.

YADAV, Satyender K.; KALIDHAR, Suraj B. Alquinone: an anthraquinone from *Cassia alata*. **Planta medica**, v. 60, n. 06, p. 601-601, 1994.

YAKUBU, Musa Toyin; MUSA, Isah Fakai. Liver and kidney functional indices of pregnant rats following the administration of the crude alkaloids from *Senna alata* (Linn.) leaves. **Iranian Journal of Toxicology**, v. 6, p. 615-625, 2012.

YANG, Jianhong *et al.* Separation of anthraquinone compounds from the seed of *Cassia obtusifolia* L. using recycling counter-current chromatography. **Journal of separation science**, v. 35, n. 2, p. 256-262, 2012.

YARIWAKE, Janete H. *et al.* Seasonal variability of chemical compounds (triterpenes, flavonoids and polyphenols) from *Maytenus aquifolium* Mart (Celastraceae) leaves. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 2, p. 162-168, 2005.

YEN, Gow-Chin; CHUANG, Da-Yon. Antioxidant properties of water extracts from *Cassia tora* L. in relation to the degree of roasting. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 48, n. 7, p. 2760-2765, 2000.

YUMIN, Dai *et al.* Isolation of antiplasmodial anthraquinones from *Kniphofia ensifolia*, and synthesis and structure–activity relationships of related compounds. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 22, n. 1, p. 269-276, 2014.

YUSUF, Sleight *et al.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. **The New England journal of medicine**, v. 342, n. 3, p. 145, 2000.

ZAMAN, Khair *et al.* New anthraquinone dimer from the root bark of *Cassia artemisioides* (Gaudich. Ex. DC) Randell. **Journal of Asian natural products research**, v. 13, n. 01, p. 62-67, 2011.

ZHANG, Cun *et al.* Two new glycosides from the seeds of *Cassia obtusifolia*. **Chinese Chemical Letters**, v. 20, n. 9, p. 1097-1099, 2009.

ZHANG, Chen *et al.* Structure elucidation of a sodium salified anthraquinone from the seeds of *Cassia obtusifolia* by NMR technique assisted with acid–alkali titration. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 49, n. 8, p. 529-532, 2011.

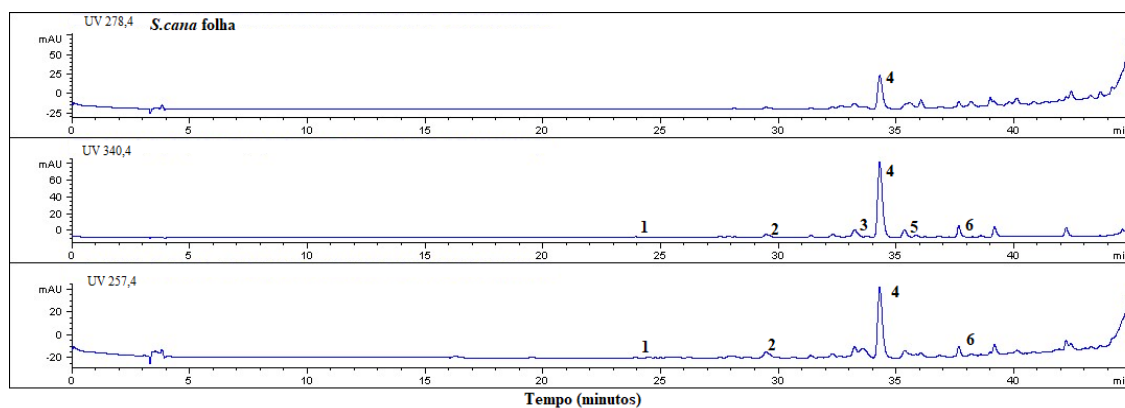
ZHANG, Wei-dong *et al.* Quality evaluation of *Semen Cassiae* (*Cassia obtusifolia* L.) by using ultra-high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry. **Journal of separation science**, v. 35, n. 16, p. 2054-2062, 2012.

ZHANG, Yi *et al.* Chemical structures of constituents from the seeds of *Cassia auriculata*. **Tetrahedron**, v. 71, n. 38, p. 6727-6732, 2015.

ZHAO, Wei *et al.* Flavonoids from the bark and stems of *Cassia fistula* and their anti-tobacco mosaic virus activities. **Phytochemistry letters**, v. 6, n. 2, p. 179-182, 2013.

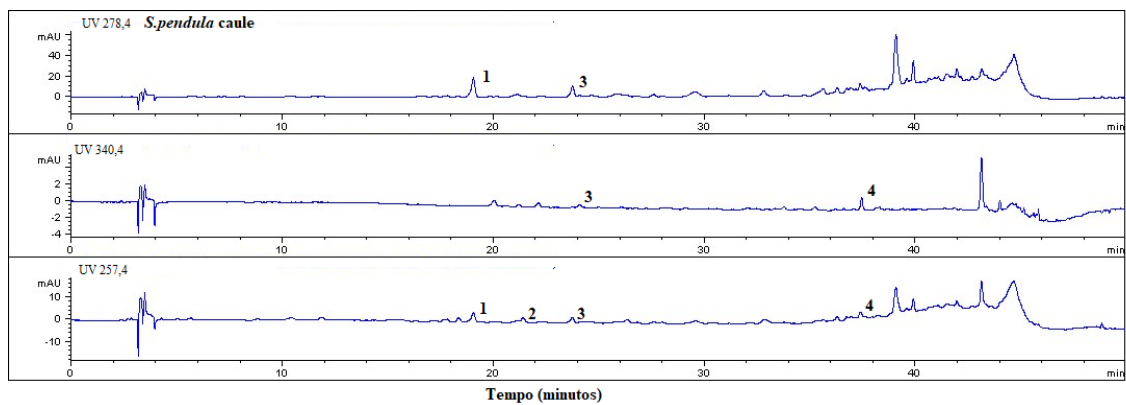
ZOU, Quan; HE, Wenying. Special Protein Molecules Computational Identification, **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, p. 536-543, 2018

**ANEXO A - CROMATOGRAMAS OBTIDOS POR CLAE/DAD PARA OS
EXTRATOS ETANÓLICOS DE SENNA PENDULA, ADQUIRIDOS EM 278, 340 E
257NM.**



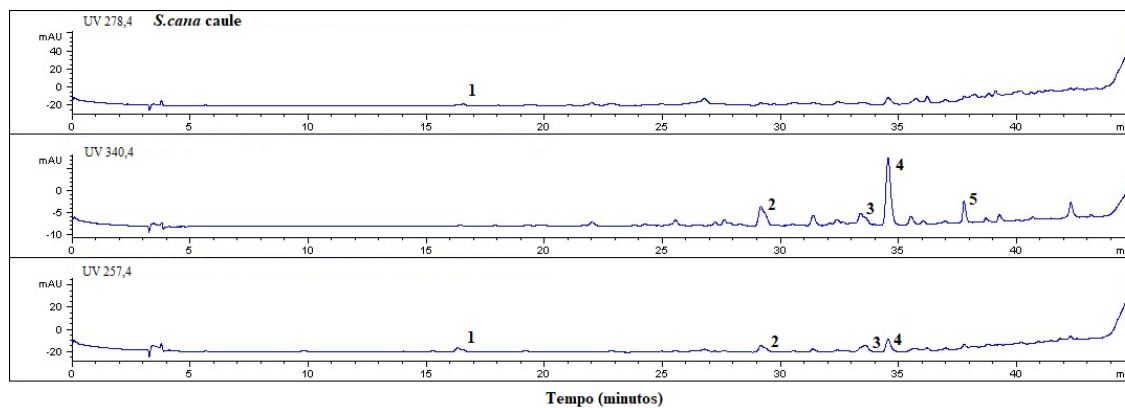
*Compostos fenólicos majoritários identificados: (1) *Epicatequina*; (2) *Peltatosídeo*; (3) *Campferol glucoarabinose*; (4) *Rutina*; (5) *Campferol rutinosídeo*; (6) *Guiboutinidol*

**ANEXO B - CROMATOGRAMAS OBTIDOS POR CLAE/DAD PARA OS
EXTRATOS ETANÓLICOS DE SENNA PENDULA, ADQUIRIDOS EM 278, 340 E
257NM.**



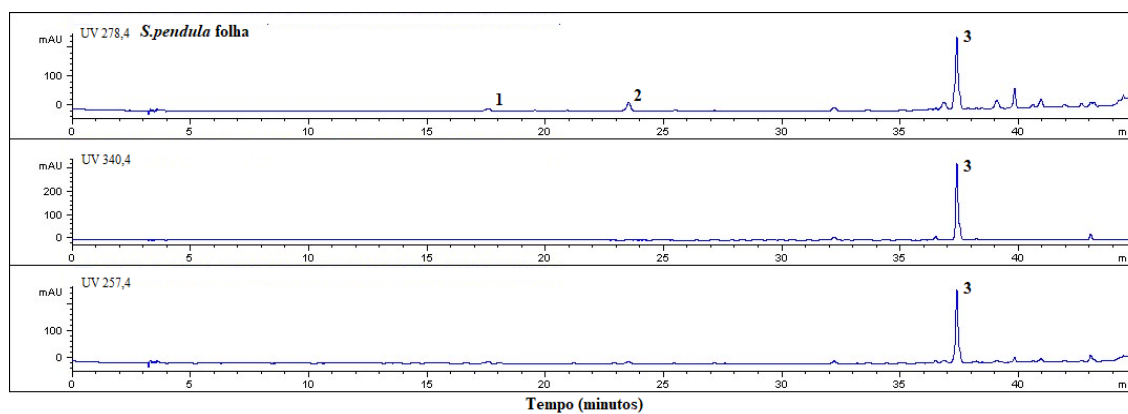
*Compostos fenólicos majoritários identificados: (1) *Catequina*; (2) *Procianidina B2*; (3) *Epicatequina*; (4) *Guiboutinidol*.

**ANEXO C - CROMATOGRAMAS OBTIDOS POR CLAE/DAD PARA OS
EXTRATOS ETANÓLICOS DE SENNA PENDULA, ADQUIRIDOS EM 278, 340 E
257NM.**



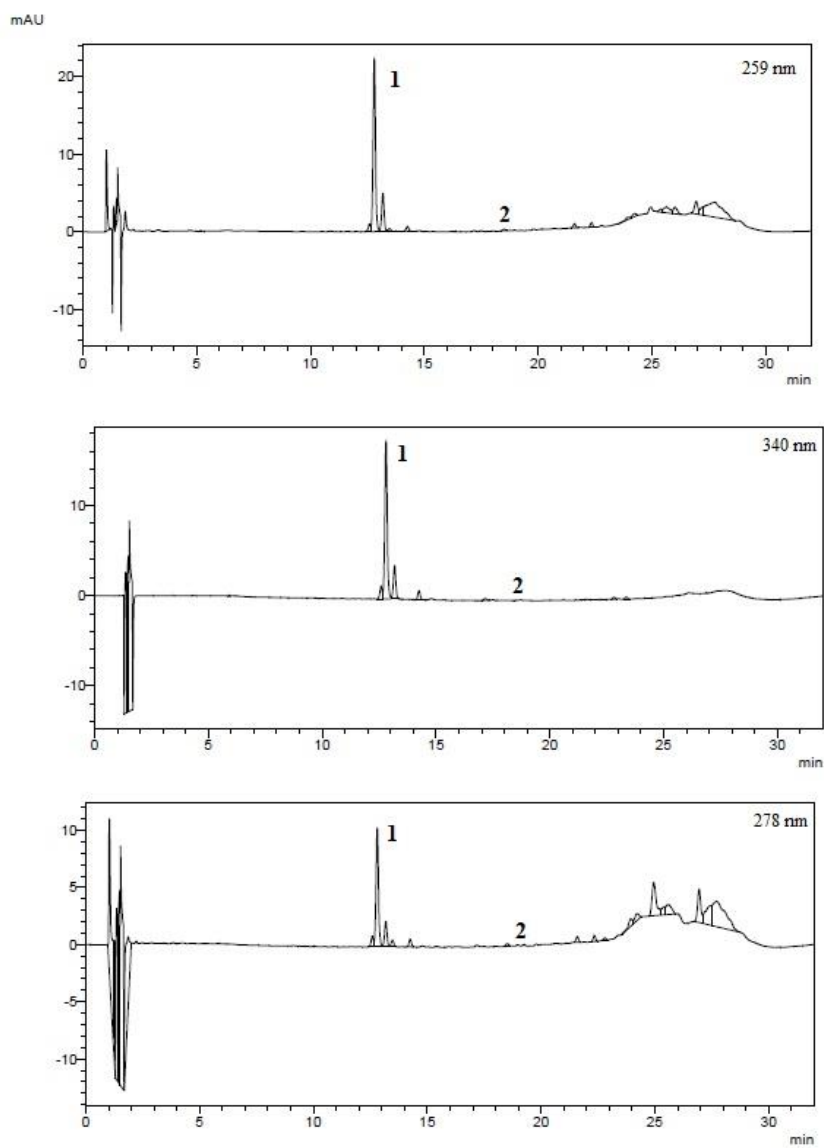
*Compostos fenólicos majoritários identificados: (1) *Epigallocatequina*; (2) *Quercetina diglicosídeo*; (3) *Buteína diglicosídeo*; (4) *Rutina*; (5) *Guiboutinidol*

**ANEXO D - CROMATOGRAMAS OBTIDOS POR CLAE/DAD PARA OS
EXTRATOS ETANÓLICOS DE SENNA PENDULA, ADQUIRIDOS EM 278, 340 E
257NM.**



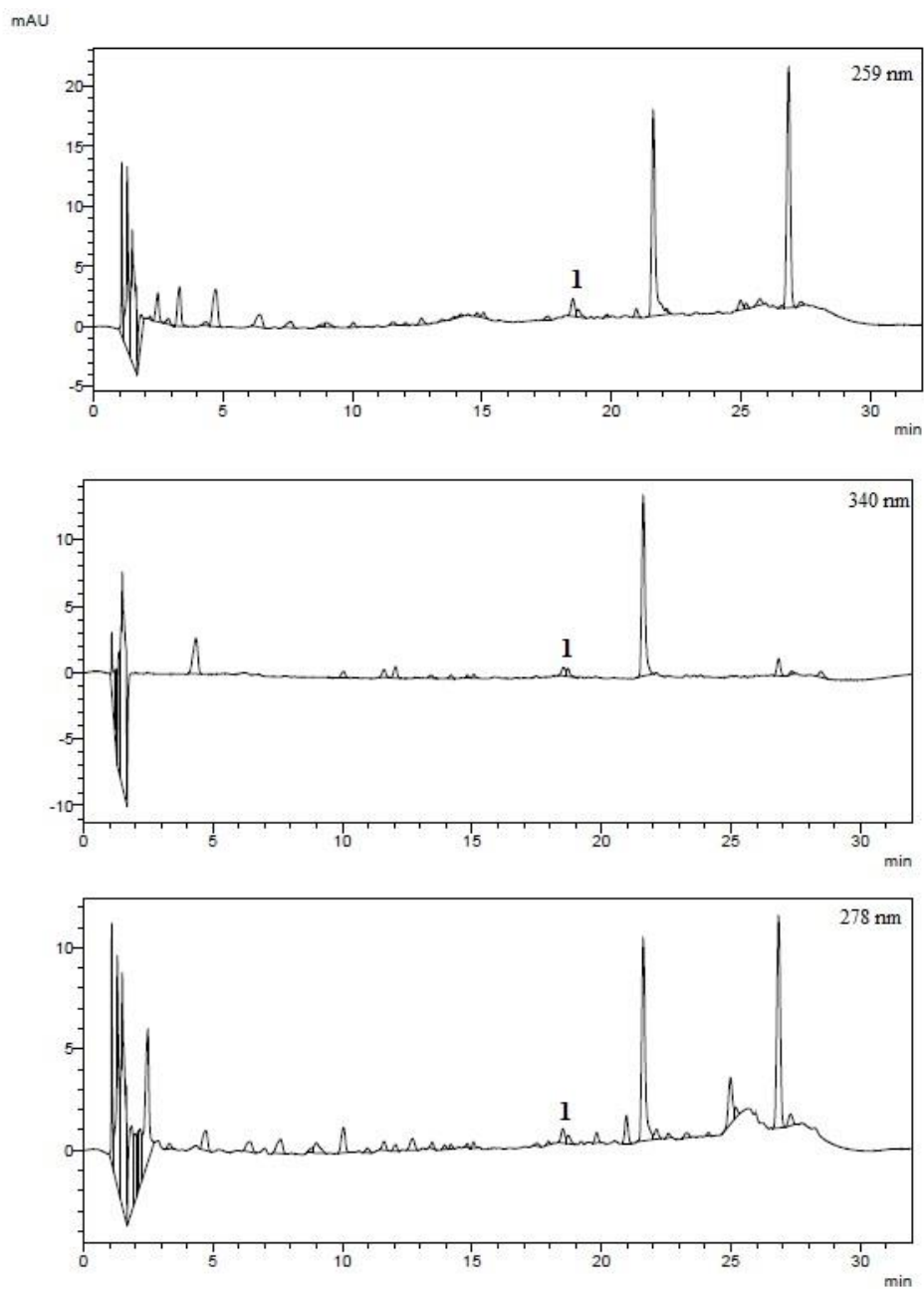
*Compostos fenólicos majoritários identificados: (1) Epigallocatequina;(2) Epicatequina;(3) Guiboutinidol

**ANEXO E - CROMATOGRAMAS DO EXTRATO SFFF ETOH60%, A 259, 340 E
278 NM.**



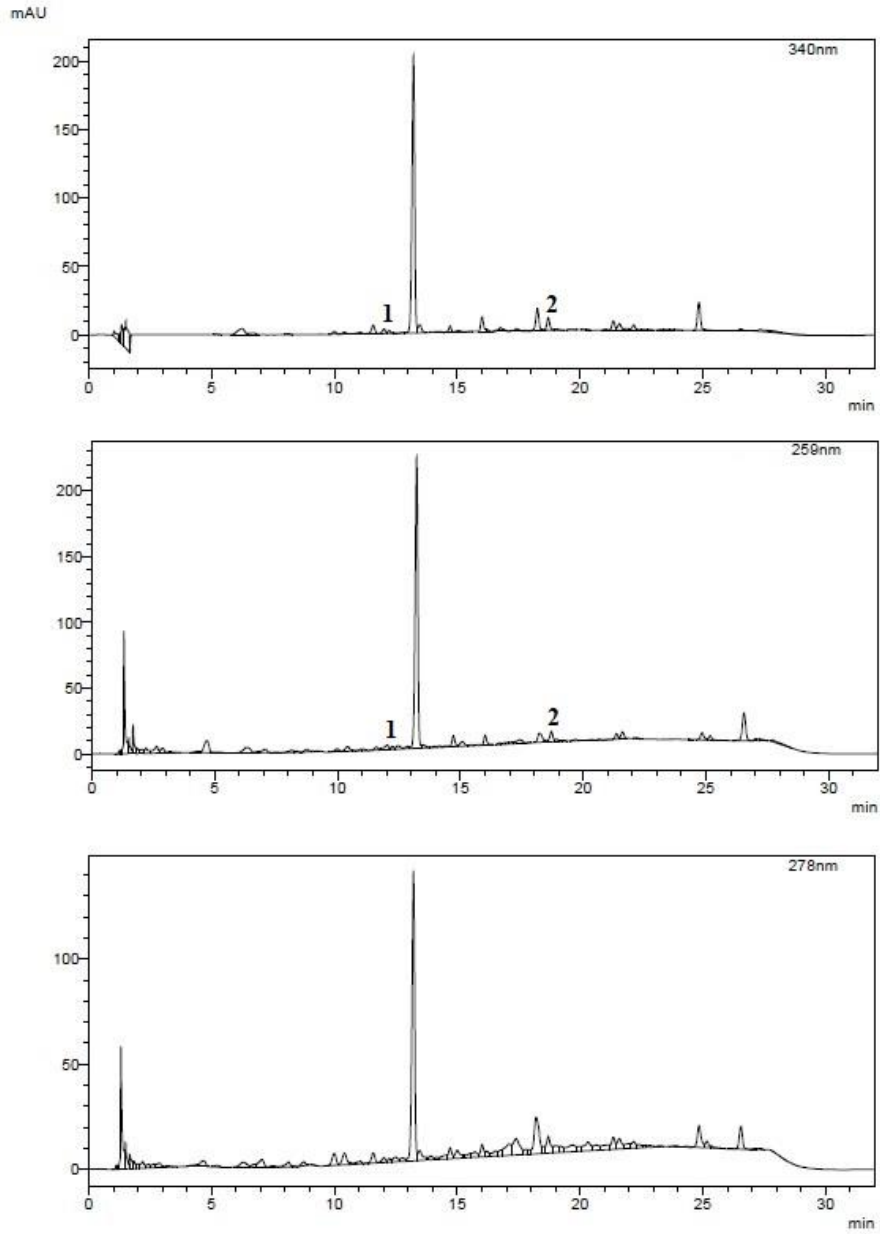
*Padrões identificados e quantificados: (1) Rutina; (2) Luteolina

**ANEXO F - CROMATOGRAMAS DO EXTRATO SFFF ETOH100%, A 259,
340 E 278 NM.**



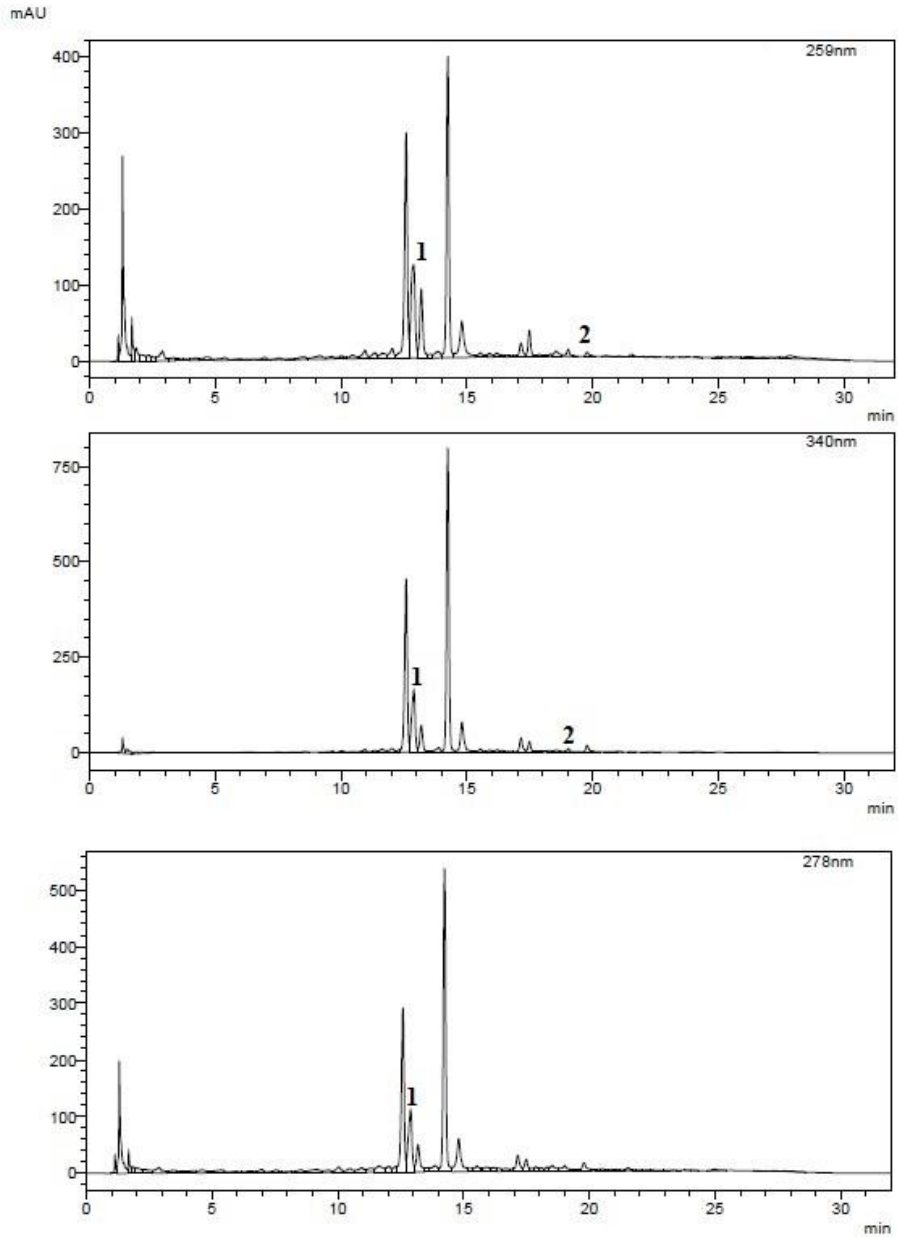
*Padrões identificados e quantificados: (1)Luteolina

**ANEXO G - CROMATOGRAMAS DO EXTRATO SFFQ AC60%, A 259, 340 E 278
NM.**



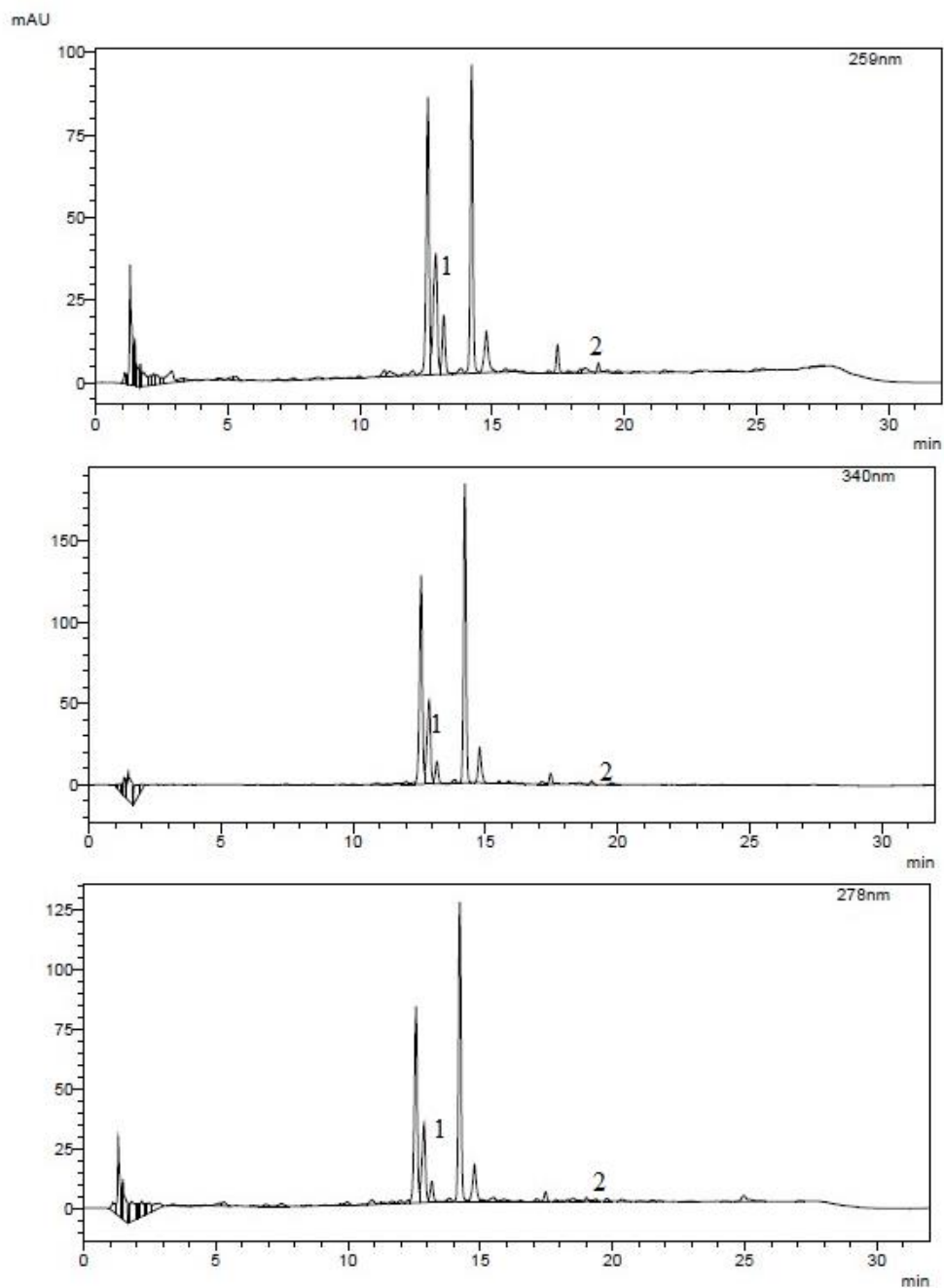
*Padrões identificados e quantificados: (1) Rutina; (2) Luteolina

**ANEXO H - CROMATOGRAMAS DO EXTRATO SOFF AC60%, A 259, 340 E 278
NM.**



*Padrões identificados e quantificados: (1) Rutina; (2) Quercetina

**ANEXO I - CROMATOGRAMAS DO EXTRATO SOFF MEOH 100%, A 259, 340 E
278 NM.**



*Padrões identificados e quantificados: (1) Rutina; (2) Quercetina

**ANEXO J - RESULTADOS DA QUANTIFICAÇÃO ESPECTROFOTOMÉTRICA
DOS FLAVONOIDES, TEOR DE FENÓLICOS TOTAIS E DPPH, PARA OS
EXTRATOS DE SENNA FISTULA E SENNA OBTUSIFOLIA.**

Parte da planta	Solvente ^a		<i>Senna obtusifolia</i>			<i>Senna fistula</i>		
			Flavonoides mg /g ^b	FT ^c mg EAG/mg ^d	DPPH IC ₅₀ ^e	Flavonoides mg/g	Fenólicos mg EAG/mg	DPPH IC ₅₀
Vagem	Acetona 100%	TA	46,11	25,62	205,10	31,48	17,49	41,20
		ES	29,11	16,17	102,81	7,70	4,28	65,21
Flores		TA	96,11	53,39	93,71	96,11	53,40	44,93
		ES	79,77	44,32	20,42	17,15	9,53	292,51
Folhas		TA	60,55	33,64	742,31	138,52	93,62	2406,45
		ES	30,66	17,03	866,10	76,93	42,74	524,51
Vagem	Metanol 100%	TA	142,59	79,22	79,81	33,89	18,83	126,01
		ES	373,89	207,72	37,20	6,78	3,77	126,90
Flores		TA	64,07	35,59	110,90	56,48	31,38	350,20
		ES	14,07	7,82	296,01	13,93	7,74	224,91
Folhas		TA	236,85	131,58	421,50	131,29	72,94	1179,30
		ES	118,07	65,59	67,40	12,70	7,06	584,02
Vagem	Etanol 100%	TA	60,92	33,84	96,51	36,85	20,47	259,80
		ES	166,67	98,15	144,31	1,04	0,58	270,90
Flores		TA	75,55	41,97	584,42	61,85	34,36	300,80
		ES	73,89	41,05	419,72	22,41	12,45	327,81
Folhas		TA	158,52	99,18	76,42	267,78	204,32	250,01
		ES	152,78	95,99	195,63	106,59	59,22	180,54
Vagem	Acetona 60%	TA	117,90	65,50	162,91	37,96	21,09	11,35
		ES	42,78	23,77	231,11	28,89	16,05	66,43
Flores		TA	22,77	12,65	273,10	42,78	23,77	501,92
		ES	23,33	19,96	351,30	6,85	3,81	521,11
Folhas		TA	429,20	238,44	122,44	70,74	39,30	2248,11

		ES	23,52	13,07	62,35	171,30	95,16	208,10
Vagem	Metanol 60%	TA	19,44	10,80	79,31	35,74	19,86	170,10
		ES	31,48	17,49	211,60	7,11	3,95	69,71
Flores		TA	76,30	42,39	555,30	33,33	18,52	194,51
		ES	9,25	5,14	157,20	18,07	10,04	210,01
Folhas		TA	68,14	37,86	64,91	39,44	21,91	137,81
		ES	23,85	13,25	148,41	57,52	31,95	444,30
Vagem	Etano60%	TA	50,92	28,29	55,62	37,59	20,88	156,31
		ES	45,02	25,02	311,53	7,85	4,36	363,80
Flores		TA	113,50	63,06	89,11	55,19	30,66	195,52
		ES	35,96	19,98	171,50	11,26	6,26	158,83
Folhas		TA	30,25	16,81	258,10	168,52	71,60	186,60
		ES	56,51	31,39	153,90	35,00	19,44	221,14

^aTA: temperatura ambiente; ES: extrator soxhlet

^bmg de quercetina/ g de extrato;

^cFT: fenólicos totais

^d mg EAG/mg extrato: mg equivalente de ácido gálico/ g de extrato

^eIC₅₀: Concentração necessária para inibir 50% dos radicais DPPH;

**ANEXO K - DESCRITORES FÍSICO-QUÍMICOS DOS COMPOSTOS ISOLADOS
DE SENNA E CASSIA SSP.**

ANTRAQUINONAS						
Moléculas	MM^a	LogP^b	TPSA^c	nON^d	nOHNH^e	nViolação
ANO1	208,22	2,92	34,14	2,00	0,00	0,00
ANO2	252,23	2,58	71,44	4,00	1,00	0,00
ANO3	222,24	3,43	34,14	2,00	0,00	0,00
ANO4	236,27	3,88	34,14	2,00	0,00	0,00
ANO5	252,22	1,75	71,44	4,00	1,00	0,00
AMO1	280,24	2,69	88,51	5,00	1,00	0,00
AMO2	224,22	3,27	54,37	3,00	1,00	0,00
AMO3	238,24	3,78	54,37	3,00	1,00	0,00
ADO1	240,21	3,61	74,60	4,00	2,00	0,00
ADO2	240,21	2,96	74,60	4,00	2,00	0,00
ADO3	240,21	3,61	74,60	4,00	2,00	0,00
ADO4	432,38	-0,07	173,98	10,00	6,00	1,00
ADO5	400,38	1,24	122,53	8,00	3,00	0,00
ADO6	254,24	4,12	74,60	4,00	2,00	0,00
ADO7	284,22	3,27	111,90	6,00	3,00	0,00
ADO8	268,27	3,62	63,60	4,00	1,00	0,00
ADO9	268,27	3,62	63,60	4,00	1,00	0,00
ADO10	578, 523	-0,56	232,90	14,00	8,00	3,00
ADO11	740,66	-2,33	313,05	19,00	11,00	3,00
ADO12	282,25	3,17	91,67	5,00	2,00	0,00
ADO13	254,24	4,12	74,60	4,00	2,00	0,00
ADO14	270,24	2,84	94,83	5,00	3,00	0,00
ADO15	434,40	5,22	141,36	8,00	4,00	0,00
ADO16	282,25	2,82	80,68	5,00	1,00	0,00
ADO17	268,27	3,62	63,60	4,00	1,00	0,00
ADO18	268,27	3,62	63,60	4,00	1,00	0,00
ADO19	282,30	3,12	52,61	4,00	0,00	0,00
ADO20	562,52	0,48	212,67	13,00	7,00	3,00

ADO21	592,55	0,33	221,91	14,00	7,00	3,00
ADO22	432,38	-0,07	173,98	10,00	6,00	1,00
ADO23	254,24	3,47	74,60	4,00	2,00	0,00
ADO24	268,27	3,62	63,60	4,00	1,00	0,00
ADO25	240,21	2,31	74,60	4,00	2,00	0,00
ADO26	446,36	0,35	191,05	11,00	6,00	2,00
ADO27	578,52	-0,56	232,90	14,00	8,00	3,00
ADO28	740,66	-2,33	312,05	19,00	11,00	3,00
ADO29	901,80	-4,11	394,04	24,00	13,00	3,00
ATO1	270,24	3,82	94,83	5,00	3,00	0,00
ATO2	284,27	3,97	83,83	5,00	2,00	0,00
ATO3	284,27	3,32	83,83	5,00	2,00	0,00
ATO4	284,27	3,97	83,83	5,00	2,00	0,00
ATO5	284,27	3,32	83,83	5,00	2,00	0,00
ATO6	432,28	0,90	173,98	10,00	6,00	1,00
ATO7	314,25	3,11	121,13	7,00	3,00	0,00
ATO8	284,27	3,32	83,83	5,00	2,00	0,00
ATO9	594,52	-0,87	253,13	15,00	9,00	3,00
ATO10	446,41	1,05	162,98	10,00	5,00	0,00
ATO11	298,29	4,48	83,83	5,00	2,00	0,00
ATO12	298,29	3,46	72,84	5,00	1,00	0,00
ATO13	286,24	2,54	115,05	6,00	4,00	0,00
ATO14	256,21	3,96	94,83	5,00	3,00	0,00
ATO15	300,22	3,62	132,13	7,00	4,00	0,00
ATO16	312,32	3,98	72,84	5,00	1,00	0,00
ATO17	446,41	1,05	162,98	10,00	5,00	0,00
ATO18	298,29	4,48	83,83	5,00	2,00	0,00
ATO19	284,22	3,67	111,90	6,00	3,00	0,00
ATO20	284,27	3,97	83,83	5,00	2,00	0,00
ATO21	282,25	4,49	91,67	5,00	2,00	0,00
ATO22	460,44	0,55	151,99	10,00	4,00	0,00
ATO23	284,27	3,97	83,83	5,00	2,00	0,00
ATO24	578,52	0,83	232,90	14,00	8,00	3,00

ATO25	578,52	0,83	232,90	14,00	8,00	3,00
ATO26	402,36	1,53	153,75	9,00	5,00	0,00
ATO27	416,38	1,68	142,76	9,00	4,00	0,00
ATO28	402,36	1,53	153,75	9,00	5,00	0,00
ATO29	446,41	1,05	162,98	10,00	5,00	0,00
ATO30	592,55	-0,72	242,14	15,00	8,00	3,00
ATO31	416,38	1,95	153,75	9,00	5,00	0,00
ATO32	432,38	0,90	173,98	10,00	6,00	1,00
ATO33	430,41	2,10	142,76	9,00	4,00	0,00
ATO34	256,21	3,31	94,83	5,00	3,00	0,00
ATO35	300,27	2,69	104,06	6,00	3,00	0,00
ATO36	270,24	3,82	94,83	5,00	3,00	0,00
ATO37	326,30	4,17	100,90	6,00	2,00	0,00
ATO38	270,24	3,82	94,83	5,00	3,00	0,00
ATO39	284,27	3,97	83,83	5,00	2,00	0,00
ATO40	430,41	1,06	164,74	9,00	6,00	1,00
AQO1	300,27	4,31	104,06	6,00	3,00	0,00
AQO2	368,39	4,37	93,07	6,00	2,00	1,00
AQO3	314,29	2,14	82,07	6,00	1,00	0,00
AQO4	286,24	3,52	115,05	6,00	4,00	0,00
AQO5	608,55	0,67	242,14	15,00	8,00	3,00
AQO6	448,38	1,25	194,21	11,00	7,00	2,00
AQO7	464,38	1,67	214,43	12,00	8,00	2,00
AQO8	624,55	-0,61	251,37	16,00	8,00	3,00
AQO9	476,43	0,24	172,22	11,00	5,00	1,00
AQO10	314,29	3,16	93,07	6,00	2,00	0,00
AQO11	314,29	3,81	93,07	6,00	2,00	0,00
AQO12	286,24	3,15	104,06	6,00	3,00	0,00
AQO13	314,29	3,16	93,07	6,00	2,00	0,00
AQO14	448,38	1,90	194,21	11,00	7,00	2,00
AQO15	462,41	1,40	183,21	11,00	6,00	2,00
AQO16	300,27	3,66	104,06	6,00	3,00	0,00
AQO17	286,24	4,17	115,05	6,00	4,00	0,00

AQO18	432,38	2,30	173,98	10,00	6,00	1,00
AQO19	300,27	2,65	93,07	6,00	2,00	0,00
AQO20	286,24	4,17	115,05	6,00	4,00	0,00
AQO21	358,30	4,12	130,37	8,00	3,00	0,00
AQO22	286,24	4,17	115,05	6,00	4,00	0,00
AQO23	490,46	0,39	161,22	11,00	4,00	1,00
AQO24	476,43	0,89	172,22	11,00	5,00	1,00
AQO25	476,43	0,76	183,21	11,00	6,00	2,00
AQO26	272,21	3,00	115,05	6,00	4,00	0,00
APO1	358,35	3,51	91,31	7,00	1,00	0,00
APO2	358,35	3,15	91,31	7,00	1,00	0,00
APO3	344,32	3,65	102,30	7,00	2,00	0,00
APO4	358,35	3,15	91,31	7,00	1,00	0,00
APO5	344,32	3,00	102,30	7,00	2,00	0,00
APO6	330,29	3,51	113,29	7,00	3,00	0,00
APO7	344,32	3,00	102,30	7,00	2,00	0,00
APO8	342,30	3,09	91,31	7,00	1,00	0,00
APO9	374,35	1,87	111,53	8,00	2,00	0,00
APO10	360,32	1,72	122,53	8,00	3,00	0,00
APO11	360,32	1,72	122,53	8,00	3,00	0,00
APO12	358,35	3,15	91,31	7,00	1,00	0,00
APO13	330,29	3,51	113,29	7,00	3,00	0,00
APO14	344,32	3,00	102,30	7,00	2,00	0,00
APO15	342,30	3,09	913,06	7,00	1,00	0,00
APO16	358,35	2,50	913,06	7,00	1,00	0,00
APO17	374,30	4,46	150,59	9,00	4,00	0,00
APO18	506,46	0,73	181,45	12,00	5,00	2,00
APO19	478,41	1,74	203,44	12,00	7,00	2,00
APO20	344,32	3,00	102,30	7,00	2,00	0,00
APO21	330,29	2,86	113,29	7,00	3,00	0,00
APO22	344,32	3,00	102,30	7,00	2,00	0,00
APO23	358,35	3,15	913,06	7,00	1,00	0,00
APO24	814,74	-1,76	319,53	21,00	10,00	3,00

APO25	492,43	0,59	192,45	12,00	6,00	2,00
APO26	828,77	-2,26	308,53	21,00	9,00	3,00
APO27	682,63	-1,54	249,61	17,00	7,00	3,00
APO28	316,27	2,99	113,29	7,00	3,00	0,00
APO29	386,40	3,88	91,31	7,00	1,00	0,00
APO30	478,41	1,09	203,44	12,00	7,00	2,00
APO31	506,46	0,73	181,45	12,00	5,00	2,00
APO32	344,32	3,65	102,30	7,00	2,00	0,00
APO33	316,27	4,01	124,29	7,00	4,00	0,00
APO34	316,27	4,01	124,29	7,00	4,00	0,00
APO35	346,29	4,02	133,52	8,00	4,00	0,00
APO36	330,29	2,86	113,29	7,00	3,00	0,00
APO37	344,32	3,65	102,30	7,00	2,00	0,00
APO38	344,32	3,65	102,30	7,00	2,00	0,00
APO39	372,37	2,64	803,12	7,00	0,00	0,00
APO40	330,29	2,86	113,29	7,00	3,00	0,00
APO41	344,32	2,35	102,30	7,00	2,00	0,00
APO42	344,32	3,00	102,30	7,00	2,00	0,00
APO43	330,29	2,86	113,29	7,00	3,00	0,00
APO44	316,27	3,36	124,29	7,00	4,00	0,00
APO45	506,46	0,50	170,46	12,00	4,00	2,00
AHO1	332,26	4,36	144,52	8,00	5,00	0,00
AHO2	522,46	1,08	201,68	13,00	6,00	3,00
AHO3	346,29	3,85	133,52	8,00	4,00	0,00
AHO4	346,29	3,85	133,52	8,00	4,00	0,00
AHO5	360,32	3,35	122,53	8,00	3,00	0,00
AHO6	346,29	3,20	133,52	8,00	4,00	0,00
AHO7	492,43	2,63	192,45	12,00	6,00	2,00
BAT1	506,47	7,92	149,20	8,00	4,00	2,00
BAT2	506,47	7,92	149,20	8,00	4,00	2,00
BAT3	478,50	8,74	115,05	6,00	4,00	1,00
BAT4	538,46	7,02	189,65	10,00	6,00	3,00
BAT5	538,46	7,02	189,65	10,00	6,00	3,00

BAT6	862,75	1,19	347,96	20,00	12,00	2,00
BAT7	862,75	1,19	347,96	20,00	12,00	3,00
BAT8	538,46	5,36	189,65	10,00	6,00	2,00
BAT9	818,78	1,59	304,58	17,00	12,00	3,00
BAT10	538,46	4,32	189,65	10,00	6,00	2,00
BAT11	570,55	5,39	170,82	10,00	5,00	2,00
BAP1	522,47	7,62	169,42	9,00	5,00	2,00
BAP2	556,91	8,22	169,42	9,00	5,00	2,00
BAP3	522,47	7,62	169,42	9,00	5,00	2,00
BAP4	522,47	7,62	169,42	9,00	5,00	2,00
BAP5	522,47	7,62	169,42	9,00	5,00	2,00
BAP6	508,48	6,64	152,35	8,00	5,00	2,00
BAP7	508,48	5,43	152,35	8,00	5,00	2,00
BAH1	538,46	7,32	189,65	10,00	6,00	3,00
BAH2	538,46	7,32	189,65	10,00	6,00	3,00
BAH3	730,68	2,41	246,82	15,00	7,00	3,00
BAH4	594,57	8,64	167,66	10,00	4,00	2,00
BAH5	568,53	5,33	167,66	10,00	4,00	2,00
BAH6	566,52	6,41	167,66	10,00	4,00	2,00
BAH7	552,53	7,27	150,59	9,00	4,00	2,00
BAH8	566,52	4,65	167,66	10,00	4,00	2,00
BAH9	566,52	5,18	167,66	10,00	4,00	2,00
BAH10	538,51	6,29	161,59	9,00	5,00	2,00
BAH11	510,50	6,93	133,52	8,00	4,00	2,00
BAO1	626,57	5,99	186,13	12,00	4,00	3,00
BAO2	598,52	7,00	208,12	12,00	6,00	4,00
FLAVONOIDES						
Moléculas	MM	logP MI	TPSA	nON	nOHNH	violations
1	272,3	2,62	58,92	4	2	0
2	302,24	1,68	131,35	7	5	0
3	580,5	-1,16	249,2	15	9	3
4	270,24	2,46	90,89	5	3	0
5	286,24	1,97	111,12	6	4	0

6	610,52	-1,65	269,43	16	10	3
7	286,24	2,17	111,12	6	4	0
8	286,24	2,17	111,12	6	4	0
9	624,25	-1,21	258,43	16	9	3
10	448,38	0,12	190,28	11	7	2
11	638,58	-0,93	258,43	16	9	3
12	300,27	2,31	100,13	6	3	0
13	390,54	2,50	127,83	9	3	0
14	816,72	0,62	314,20	20	10	3
15	290,27	1,37	110,37	6	5	0
16	292,29	4,00	52,59	4	0	0
17	482,42	-1,29	196,35	12	6	2
18	408,49	5,78	65,00	5	1	1
19	314,29	3,02	89,14	6	2	0
20	452,46	3,91	140,59	8	5	0
21	344,32	2,77	98,37	7	2	0
22	608,55	-0,65	227,21	15	7	3
23	624,55	-0,76	258,43	16	9	3
24	464,38	-0,36	210,50	12	8	2
25	462,41	0,46	179,28	11	6	2
26	476,43	0,77	168,29	11	5	1
27	594,52	-2,10	271,19	15	11	3
28	610,52	-2,59	291,42	16	12	3
29	624,55	-2,28	280,42	16	11	3
30	786,69	-2,79	359,57	21	14	3
31	464,38	0,29	210,5	12	8	2
32	610,52	-1,20	269,43	16	10	3
33	316,26	1,96	120,36	7	4	0
34	314,29	2,56	89,14	6	2	0
35	344,32	2,54	98,37	7	2	0
36	274,27	1,86	90,15	5	4	0
37	290,27	1,37	110,37	6	5	0
38	274,27	1,86	90,15	5	4	0

39	562,53	2,66	200,52	11	9	3
40	352,24	3,66	100,13	6	3	0
41	642,56	-2,3	274,75	17	10	3
42	346,38	2,73	66,40	6	1	0
43	360,41	3,30	66,40	6	1	0
44	326,39	4,87	69,92	4	3	0
45	340,42	4,93	58,92	4	2	0
46	314,29	2,64	66,4	6	1	0
47	328,32	2,11	55,4	6	0	0
48	300,27	2,71	100,13	6	3	0
49	316,26	2,22	120,36	7	4	0
50	450,35	-0,59	210,5	12	8	2
51	596,49	-1,64	269,43	16	10	3
52	728,61	-2,27	328,35	20	12	3
53	320,25	0,42	147,67	8	6	1
54	758,63	-3,43	348,58	21	13	3
55	610,57	-1,1	259,44	15	11	3
56	594,52	-0,57	249,2	15	9	3
57	462,41	0,66	179,28	11	6	2
58	360,32	2,28	118,6	8	3	0
59	578,52	0,43	228,97	14	8	3
60	316,26	1,99	120,36	7	4	0
61	770,69	-1,53	317,36	20	11	3
62	448,42	0,60	166,14	10	6	1
63	434,4	0,72	169,3	10	7	1
64	430,41	2,06	149,82	9	5	0
65	482,44	-1,02	198,76	12	8	2
66	480,42	-0,46	195,60	12	7	2
67	492,43	0,56	177,52	12	5	1
68	330,29	2,53	109,36	7	3	0
69	492,43	0,48	188,51	12	6	2
70	668,6	-0,92	256,67	17	8	3
71	286,24	1,97	111,12	6	4	0

72	300,27	2,25	100,13	6	3	0
73	316,26	1,96	120,36	7	4	0
74	546,53	3,15	180,29	10	8	2
75	306,27	1,080	130,6	7	6	1
76	772,66	-2,99	348,58	21	13	3
77	756,66	-2,50	328,20	20	12	3
78	608,55	-0,01	238,21	15	8	3
79	298,25	2,83	89,14	6	2	0
80	432,38	1,13	170,05	10	6	1
81	448,38	0,64	190,28	11	7	2
82	434,35	0,06	190,28	11	7	2
83	448,38	0,39	190,28	11	7	2
84	222,24	3,74	30,21	2	0	0
85	394,33	2,02	137,43	8	4	0
86	356,29	2,16	148,42	8	5	0
87	432,38	0,52	181,04	10	7	1
88	448,38	0,19	190,28	11	7	2
89	270,24	2,27	90,89	5	3	0
90	560,51	0,21	216,51	13	7	3
91	576,51	-0,28	236,81	14	8	3
92	590,53	0,02	225,81	14	7	3
93	640,55	-1,53	278,66	17	10	3
94	684,6	-1,44	276,9	18	9	3
95	656,73	6,60	100,18	10	0	2
96	656,73	6,60	100,18	10	0	2
97	656,73	6,60	100,18	10	0	2
98	656,73	6,60	100,18	10	0	2
99	686,73	6,58	109,41	11	0	3
100	686,73	6,58	109,41	11	0	3
101	330,29	2,5	109,36	7	3	0
102	566,51	0,60	185,00	14	4	2
103	360,32	1,43	122,53	8	3	0
104	374,35	1,74	111,53	8	2	0

105	330,34	2,55	85,23	6	2	0
106	330,29	2,21	94,46	7	2	0
107	578,52	-0,36	228,97	14	8	3
108	316,26	2,22	120,36	7	4	0
109	318,24	1,39	151,58	8	6	1
110	580,5	-1,12	249,20	15	9	3
111	610,52	-1,40	269,43	16	10	3
112	628,54	-3,01	285,75	17	11	3
113	610,52	-1,14	269,43	16	10	3
114	624,55	-0,83	247,44	16	8	3
115	330,29	2,5	109,36	7	3	0
116	408,36	2,33	126,43	8	3	0
117	370,31	2,47	137,43	8	4	0
118	592,55	0,03	228,97	14	8	3
119	462,41	0,27	179,28	11	6	2
120	432,38	0,48	170,05	10	6	1
121	430,41	1,50	138,82	9	4	0
122	478,36	-0,49	227,57	13	8	2
123	578,53	2,58	220,75	12	10	3
124	306,27	1,08	130,60	7	6	1

^aMM: massa molecular;

^bTPSA: área de superfície polar;

^cnON: número de aceptores de hidrogênio;

^dnOHNH : número de doadores de hidrogênio;

^enviolações: número de violações da regra dos cinco de Lipinski