

Atividade tuberculostática de naftoquinonas naturais de espécies de *Tabebuia* (bignoniaceae) e seus derivados sintéticos

Raphael Salles Ferreira Silva^{1*} (PG), Maria do Carmo Freire Ribeiro Pinto¹ (TC), Maria Cristina da S. Lourenço² (PQ), Ivan Neves Júnior² (PQ), Antonio Ventura Pinto¹(PQ)

raphael@nppn.ufrj.br

¹Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Ilha do Fundão, 21941-590, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

²Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Serviço de Bacteriologia, Setor de Testagem de Drogas, Fiocruz, 21045-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Palavras Chave: Naftoquinonas, Tuberculose

Introdução

Lapachol **1**, a-lapachona **2**, a-xiloidona **3** e β -lapachona **4** são quinonas naturais e apresentam atividade contra bactérias gram-positivas¹. Estão presentes no ipê-roxo (*Tabebuia avellanedae*) e em outras espécies do gênero *Tabebuia* (Bignoniaceae).

O lapachol se mostra bastante versátil quimicamente, visto que a partir dele pode-se sintetizar algumas quinonas naturais, como as acima relatadas além de uma série de outras quinonas semi-sintéticas² **5-10** Figura1.

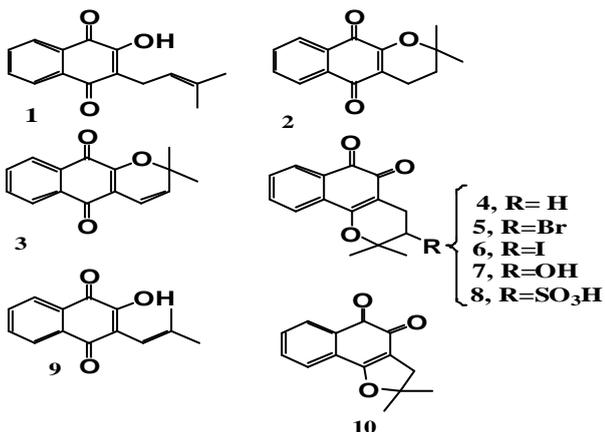


Figura 1. Derivados do Lapachol e análogos da β -lapachona testados no trabalho.

Este trabalho relata pela primeira vez a atividade dessas substâncias contra *Mycobacterium tuberculosis*.

Resultados e Discussão

Os resultados dos testes para todas as quinonas estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Concentração Mínima Inibitória (CMI) contra

Quinona	CMI(μ g/ml)	Quinona	CMI(μ g/ml)
1	50	6	6,25
2	25	7	50
3	25	8	Inativo
4	6,25	9	50
5	6,25	10	12,5

M.tuberculosis.

As substâncias mais ativas foram as quinonas **4**, **5** e **6** com CMI de 6,25 mg/ml, seguidas pela nor- β -lapachona **10**, a-lapachona **2** e a-xiloidona **3**, sendo as menos ativas o lapachol **1**, nor-lapachol **9** e a β -hidroxi-lapachona **7**, todas com CMI de 50mg/ml. O composto sulfonado **8** foi inativo.

Observando as estruturas e suas respectivas atividades, percebe-se uma nítida correlação entre lipossolubilidade e atividade antimicobacteriana, visto que os derivados mais polares **1**, **7**, **8** e **9** foram bem menos ativos ou inativos. Também é percebido que as *orto*-quinonas foram mais ativas que as *para*-quinonas.

Estas conclusões seguem o perfil de relação estrutura-atividade observado para as atividades destes compostos contra *T. cruzi*³. Isto sugere que a atividade destas quinonas pode ter relação com suas lipossolubilidades, o que interfere em suas capacidades de transpor a membrana celular.

Com relação ao fato das *orto*-quinonas serem mais ativas que as *para*-quinonas, isto se deve a facilidade de oxi-redução das estruturas do tipo *orto* em relação as do tipo *para*, visto que essas moléculas interferem em mecanismos de oxi-redução intracelulares³.

Conclusões

Os resultados mostram que as quinonas **4**, **5** e **6** são promissores agentes tuberculostáticos, principalmente, a β -lapachona, que pode ser facilmente sintetizada a partir do lapachol, um produto natural abundante em espécies de ipês, árvores nativas da flora brasileira.

Agradecimentos

Desejamos agradecer a CAPES, CNPQ, NPPN e FIOCRUZ pelo suporte dado ao trabalho.

¹Machado, T. B., Pinto, A. V., Pinto, M. C. F. R. *Int. J. Antimicrob. Ag.* **2003**, 21, 279

²Pinto, A. V., Pinto, M.C.F.R, Aguiar, M. A. *An. Acad. Bras.Cienc.* **1982**, 54, 115

³de Castro, S. L., Pinto, M. C. F. R., Pinto, A. V. *Microbios* **1994**, 78, 83