

## Atividade antibacteriana de (-)-cubebina e derivados semissintéticos frente a microrganismos causadores de infecções endodônticas.

Karen C. S. Rezende<sup>1\*</sup> (PG), Rodrigo Lucarini<sup>1</sup> (PG), Taciane O. Moisés<sup>1</sup> (IC), Gustavo F. Costa<sup>1</sup> (IC), Jairo K. Bastos<sup>2</sup> (PQ), Wilson R. Cunha<sup>1</sup> (PQ), Carlos H. G. Martins<sup>1</sup> (PQ), Márcio L. A. Silva<sup>1</sup> (PQ).

<sup>1</sup>Universidade de Franca, Av. Dr. Armando Salles de Oliveira, 201, 14404-600, Franca-SP, Brasil. <sup>2</sup>Universidade de São Paulo, Av. do Café s/n, 14040-903, Ribeirão Preto-SP, Brasil. \*kcsrezende@hotmail.com

Palavras Chave: lignanas, (-)-cubebina, derivados semissintéticos, atividade anti-bacteriana.

### Introdução

Lignanas dibenzilbutirolactônicas apresentam amplo espectro de atividades biológicas, tais como: antitumoral, antiinflamatória e tripanocida<sup>1</sup>. Dentre estas lignanas está a (-)-cubebina, que possui comprovada atividade antiinflamatória e está presente nas sementes de *Piper cubeba* (Piperaceae). Tendo em vista suas propriedades farmacológicas, a (-)-cubebina foi utilizada como material de partida para a síntese de derivados potencialmente ativos, os quais possuem significativas propriedades biológicas<sup>2,3</sup>, que foram testados frente a diferentes microrganismos causadores de infecção endodôntica.

### Resultados e Discussão

Sementes de *P. cubeba* foram secas em estufa de ar circulante e submetidas à percolação com etanol. O extrato etanólico bruto obtido foi particionado e a fração orgânica foi submetida à cromatografia em coluna filtrante e, em seguida, a fração rica em (-)-cubebina foi submetida a recristalizações sucessivas para a obtenção de (-)-cubebina pura (1). A mesma foi utilizada como material de partida para obtenção dos derivados<sup>4,5,6</sup>: (-)-hinoquinina (2) (pcc, DCM seco, atm de N<sub>2</sub>, -60°C, 24 h; rendimento: 92,5%), (-)-O-metilcubebina (3) (CH<sub>3</sub>I, NaH, THF seco, 30 min, T.A. em atm de N<sub>2</sub>; rendimento: 96%), (-)-O-benzilcubebina (4) (brometo de benzila, NaH, THF, 6h, T.A.; rendimento: 88%), (-)-O-acetilcubebina (5) (anidrido acético, piridina seca, tolueno, diclorometano; rendimento: 90%), (-)-O-(N,N-dimetilamino-etil)-cubebina (6) (cloreto de dimetiletilamina, etóxido de sódio, refluxo por 8 h; rendimento: 80%) e (-)-6,6'-dinitroinoquinina (7) (6 equiv HNO<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 10°C, 4 h; rendimento: 93%). A avaliação da atividade antibacteriana foi realizada pelo método da microdiluição em caldo, para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) frente *Porphyromonas gingivalis* (33277), *Prevotella nigrescens* (33563), *Actinomyces naeslundii* (19039), *Bacteroides fragilis* (25285) e *Fusobacterium nucleatum* (25586).

Tabela 1. Valores da CIM dos compostos testados.

Substância	CIM (µg/mL)				
	<i>P. gingivalis</i>	<i>A. naeslundii</i>	<i>B. fragilis</i>	<i>P. nigrescens</i>	<i>F. nucleatum</i>
(1)	200	>400	>400	400	>400
(3)	50	>400	>400	400	>400
(4)	>400	>400	>400	>400	>400
(5)	50	>400	>400	400	>400
(6)	400	>400	>400	>400	>400
(2)	400	>400	100	>400	>400
(7)	200	>400	>400	400	>400
C+	0,92 2	1,844	7,375	0,922	1,844

\* Concentrações das substâncias testadas = 400 µg/mL a 20 µg/mL. Concentrações do C+ testado (clorexidina) = 0,0115 µg/mL a 8 µg/mL.

### Conclusões

Os resultados mostraram-se significativos, o que estimula a continuação dos estudos. Além disso, conclui-se que com os resultados deste trabalho, juntamente com dados de outros trabalhos de nosso grupo de pesquisa<sup>4,6</sup>, pode-se estabelecer uma melhor relação entre a estrutura química e a atividade antibacteriana - frente a diferentes microrganismos causadores de infecções endodônticas - de (-)-cubebina e seus derivados semissintéticos.

### Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq.

<sup>1</sup>Elfahmi. Phytochem. and Biosynth. Studies of Lignans. 2006. Netherlands: University of Groningen, Chapt 4.

<sup>2</sup>Saleem, M. et al. Nat. Prod. Reports. 2005, 22, 696.

<sup>3</sup>Souza, V. A. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 303.

<sup>4</sup>Silva, R. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 4, 1033.

<sup>5</sup>Souza, G. H. B. et al. II Farmaco. 2004, 59, 1, 55.

<sup>6</sup>Souza, V. A. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 303.