

Atividade bactericida de (-)-cubebina e derivados semissintéticos frente a microorganismos causadores de infecções endodônticas.

Karen C. S. Rezende^{1*} (PG), Rodrigo Lucarini¹ (PG), Guilherme V. Símaro¹ (IC), Silvielly P. Cruz¹ (IC), Ana L. C. M. Vitoriano¹ (PG), Carlos H. G. Martins¹ (PQ), Wilson R. Cunha¹ (PQ), Jairo K. Bastos² (PQ), Márcio L. A. Silva¹ (PQ).

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

Palavras Chave: lignanas, (-)-cubebina, *Piper cubeba*, derivados, atividade antibacteriana.

Introdução

Lignanas dibenzilbutirolactônicas apresentam diversas atividades biológicas, como: antitumoral, antiinflamatória e tripanocida¹. Tendo em vista seu isolamento a partir de fontes vegetais, destaca-se a espécie *Piper cubeba* (Piperaceae)¹, da qual pode-se isolar, a partir das sementes, a lignana (-)-cubebina (**1**), que possui atividade antiinflamatória. Tendo em vista suas propriedades farmacológicas, (**1**) foi utilizada como precursor para a síntese de derivados potencialmente ativos, os quais possuem significativas propriedades biológicas^{2,3}, que foram testados frente a diferentes microrganismos causadores de infecção endodôntica.

Resultados e Discussão

Sementes de *P. cubeba* foram secas e submetidas à percolação com etanol. O extrato etanólico bruto obtido (90g) foi particionado, a fração orgânica foi submetida à cromatografia em coluna filtrante e a fração rica em (**1**) foi submetida a recristalizações sucessivas para a obtenção de (-)-cubebina pura (**1**) (13,9g). A mesma foi utilizada como material de partida para obtenção dos derivados^{4,5}: (-)-hinoquinina (**2**) (pcc, DCM seco, atm de N₂, -60°C, 24 h; 92,5%), (-)-O-metilcubebina (**3**) (CH₃I, NaH, THF seco, 30 min, T.A., atm de N₂; 96%), (-)-O-benzilcubebina (**4**) (brometo de benzila, NaH, THF, 6h, T.A.; 88%), (-)-O-acetilcubebina (**5**) (anidrido acético, piridina seca, tolueno, diclorometano; 90%), (-)-O-(N,N-dimetilamino-etil)-cubebina (**6**) (cloreto de dimetiletilamina, etóxido de sódio, refluxo por 8 h; 80%) e (-)-6,6'-dinitroinoquinina (**7**) (6 equiv HNO₃, CHCl₃, 10°C, 4 h; 93%).

Para a determinação da Concentração Bactericida Mínima (CBM) empregou-se a técnica quantitativa, baseada no método de Lieng *et al.* (2008)⁶. Em uma microplaca esterilizada de 96 orifícios foram

depositados 200µL do caldo Schaedler, composto e suspensão microbiana, de forma a obter concentrações de 20 a 400µg/mL. Em outros orifícios foram feitos o controle da cultura, da esterilidade do caldo e dos compostos. O digluconato de clorexidina (Sigma) foi utilizado como controle positivo e o DMSO como negativo. Foram retirados 10 µL da solução do poço correspondente ao que apresentou inibição de crescimento bacteriano no método CIM e plaqueados em ágar Schaedler e, foram incubados por 24 horas a 37°C. Os meios foram analisados para observação da presença do crescimento de bactérias bucais.

Tabela 1. Valores de CBM para os compostos testados.

Substância	CBM (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	200	>400
(2)	100	400	>400	200	400
(3)	100	400	>400	>400	400
(4)	300	>400	>400	>400	>400
(5)	>400	>400	>400	>400	400
(6)	400	>400	>400	400	>400
(7)	50	>400	400	100	400
C+	0,922	1,844	7,375	0,922	1,844

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

Conclusões

Os resultados mostraram-se significativos, o que estimula a continuação dos estudos. Conclui-se ainda que este trabalho, juntamente com dados de outros trabalhos de nosso grupo de pesquisa^{4,5}, pode-se estabelecer uma melhor relação entre a estrutura química e a atividade biológica de (**1**) e seus derivados, frente a diferentes microrganismos causadores de infecções endodônticas.

Agradecimentos

CAPES, FAPESP E CNPq.

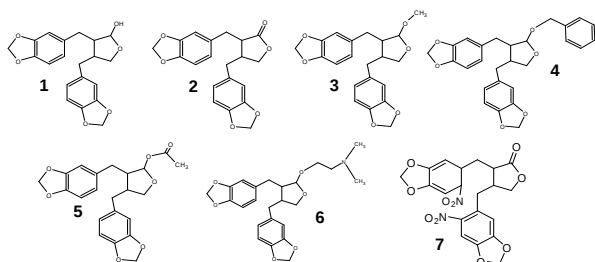


Figura 1. Lignana (-)-cubebina e seus derivados.

¹Elfahmi. *Phytochem. and Biosynth. Studies of Lignans*. 2006. Netherlands: University of Groningen, Chapt 4.

²Saleem, M. *et al. Nat. Prod. Reports*. 2005, 22, 696.

³Souza, V. A. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 303.

⁴Silva, R. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 4, 1033.

⁵Souza, V. A. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15, 303.

⁶Lieng, Q.I. *et al. Carbohydrate Res*, 2004, 339, 2693-2700, 2004.