

Atividade antibacteriana de furanoeliangólidos

Saúde, D. A.^{1*}; Barrero, A. F.²; Oltra, J. E.²; Justicia, J.²; Raslan, D. S.³; Silva, E. A.³

¹ Laboratório de Farmacognosia, Departamento de Farmácia, Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG;

² Departamento de Química Orgânica, Instituto de Biotecnología, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Espanha;

³ Departamento de Química, ICEX, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

RESUMO: As lactonas sesquiterpênicas licnofólido (1) e eremantólido C (2) e alguns derivados: 1',2'-epóxieremantólido C (3), 1 β-hidróxi-2,3-diidroeremantólido C (4), 3'-hidróxieremantólido C (5), cloreto de 4,5-diidroeremantólido-5-n-propilamônio (6) e 1 β-hidróxi-2,3-diidrolicnofólido (7) foram testadas contra as bactérias *Enterococcus faecalis* S48, *Bacillus subtilis* CECT 397, *Staphylococcus aureus* ATCC 8, *Salmonella typhimurium* LT2, *Escherichia coli* U9 e *Proteus* sp. Os compostos 1, 4, 5 e 7 apresentaram atividade antibacteriana.

Unitermos: *Lychnophora trichocarpha*; Asteraceae; lactonas sesquiterpênicas; atividade antibacteriana.

ABSTRACT: Antibacterial activity of furanoeliangolides. Sesquiterpene lactones lychnopholide (1) and eremantholide C (2) and some derivatives: 1',2'-epoxyeremantholide C (3), 1β-hydroxy-2,3-dihydroeremantholide C (4), 3'-hydroxyeremantholide C (5), 5-n-propylamonium- 4,5-dihydroeremantholide C chloride (6) and 1β-hydroxy-2,3-dihydrolychnopholide (7) were tested against *Enterococcus faecalis* S48, *Bacillus subtilis* CECT 397, *Staphylococcus aureus* ATCC 8, *Salmonella typhimurium* LT2, *Escherichia coli* U9 e *Proteus* sp. Compounds 1, 4, 5 and 7 showed activity.

Key words: *Lychnophora trichocarpha*; Asteraceae; sesquiterpene lactones; antibacterial activity.

INTRODUÇÃO

A família Asteraceae é uma das maiores famílias de plantas, possuindo cerca de 2.000 gêneros e mais de 20.000 espécies já identificadas, cujos estudos conduziram a mais de 4.000 novos compostos (BRUNETON, 1995). As espécies do gênero *Lychnophora*, pertencentes a essa família, são tipicamente brasileiras (BOHLMANN e JAKUPOVIC, 1990) e muito conhecidas na medicina popular como "arnica"; elas são utilizadas pela população como antiinflamatórias e no tratamento de contusões e reumatismos (SAÚDE et al., 1998). A espécie *L. ericoides* é conhecida por apresentar atividade analgésica (CERQUEIRA et al., 1987, BORSATO et al., 2000). As lactonas sesquiterpênicas, comumente encontrados em Asteráceas, representam um grupo numeroso e diversificado de metabólitos secundários, conhecido por apresentar diversas atividades biológicas. Do extrato etanólico das partes aéreas de *Lychnophora trichocarpha* Spreng. foram isolados os

furanoelíngólidos licnofólido (**1**) e eremantólido C (**2**) (SAÚDE et al., 1998), que apresentaram atividade antitumoral *in vitro* (SAÚDE et al., 1998) e ação contra formas tripomastigotas do *Trypanosoma cruzi* (OLIVEIRA et al., 1996). Este trabalho relata a avaliação da atividade antibacteriana dos compostos **1** e **2** e de seus derivados 1',2'-epóxieremantólido C (**3**), 1 β-hidróxi-2,3-diidroeremantólido C (**4**), 3'-hidróxieremantólido C (**5**), cloreto de 4,5-diidroeremantólido-5-n-propilamônio (**6**) e 1 β-hidróxi-2,3-diidrolicnofólido (**7**), obtidos por transformações químicas (SAÚDE et al., 1999, GUIMARÃES et al., 1999) (Figura 1).

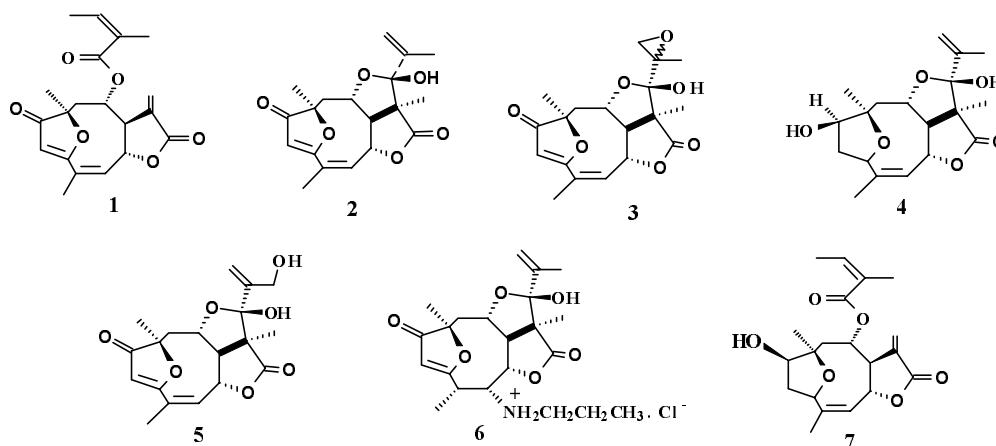


Figura 1. Substâncias isoladas de *Lychnophora trichocarpha* Spreng, Asteraceae, ou obtidas por transformações químicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Material testado

Licnofólido (**1**) e eremantólido C (**2**) foram isolados do extrato etanólico de partes aéreas de *Lychnophora trichocarpha* e os derivados 1',2'-epóxieremantólido C (**3**), 1 β-hidróxi-2,3-diidroeremantólido C (**4**), 3'-hidróxieremantólido C (**5**), cloreto de 4,5-diidroeremantólido-5-n-propilamônio (**6**) e 1 β-hidróxi-2,3-diidrolicnofólido (**7**) foram obtidos por transformações químicas.

Microrganismos usados

Foram utilizadas as bactérias Gram positivas *Enterococcus faecalis* S48, *Bacillus subtilis* CECT 397 e *Staphylococcus aureus* ATCC 8 e as bactérias Gram negativas *Salmonella typhimurium* LT2, *Escherichia coli* U9 e *Proteus* sp. Os microrganismos foram doados pelo Departamento de Microbiologia da Faculdade de Ciências da Universidade de Granada, Espanha.

Teste de atividade antibacteriana

A metodologia utilizada foi a descrita por Barrero et al., (1993). A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada em tubos de ensaio contendo 1 ml de meio de cultura (meio de triptose ADSA MICRO) e a amostra foi dissolvida em etanol, nas concentrações de 50 e 100 µg/ml. Os tubos testes foram inoculados com 10^4 células dos microrganismos e incubados a 28°C, durante 24 horas. Os tubos de ensaio foram, então, examinados, considerando como CIM a

menor concentração que não apresentou turbidez. Além dos tubos teste, foram utilizados três brancos para cada bactéria: Branco A: meio de cultura com 10^4 células da bactéria; Branco B: meio de cultura com 10^4 células da bactéria e etanol; e Branco C: meio de cultura com 10^4 células da bactéria e o antibiótico padrão (Gentamicina S), em concentrações decrescentes. A CIM do antibiótico padrão foi de 5 $\mu\text{g/ml}$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos **1**, **4**, **5** e **7** apresentaram atividade na CIM de 100 $\mu\text{g/mL}$. O licnofólido (**1**) foi ativo contra quatro dos seis microrganismos testados, e o seu derivado, o composto **7**, apresentou atividade contra todas as bactérias testadas, de acordo com a Tabela 1. Estudos realizados para verificar a relação estrutura-atividade citotóxica de lactonas sesquiterpênicas revelaram que a presença da porção α -metileno- γ -lactona é essencial para a atividade, e que a presença de grupos, como ésteres insaturados, ciclopentenona ou α -metileno- γ -lactona aumenta a citotoxicidade. O mecanismo geral das atividades citotóxica e antitumoral ocorre através de reações do sistema α -metileno- γ -lactona e de outros sistemas conjugados, com grupos sulfidríla das enzimas que controlam a divisão celular, inibindo assim a síntese de proteínas e do DNA (KUPCHAN et al., 1971, BEEKMAN et al., 1990). A atividade antibacteriana dos compostos **1** e **7**, ativos contra um número maior de microrganismos, poderia estar relacionada com a porção α -metileno- γ -lactona, uma vez que os compostos **4** e **5**, que foram ativos apenas contra um dos microrganismos testados e os compostos inativos **2**, **3** e **6** não possuem este grupo.

Tabela 1. Atividade antibacteriana dos compostos **1** a **7** (CIM em $\mu\text{g/ml}$).

Substância	CIM ($\mu\text{g/ml}$)					
	<i>B. subtilis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Proteus sp.</i>	<i>S. typhimurium</i>
1	(-)	(-)	100	100	100	100
2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4	100	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
5	100	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
7	100	100	100	100	100	100

(-) não houve inibição de crescimento nas concentrações de 50 e 100 $\mu\text{g/mL}$; CIM = concentração inibitória mínima, que não apresentou turbidez.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq, à CAPES e à FAPEMIG pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- BARRERO, A. F.; OLTRA, J. E.; HERRADOR, M. M.; CABRERA, E.; SÁNCHEZ, J. F.; QUÍLEZ, J. F.; ROJAS, F. J.; REYES, J. F. Gibepyrone: α -Pyrone from *Gibberella fujikuroi*. *Tetrahedron*, v. 49, p. 141-150, 1993.
- BEEKMAN, A. C.; WOERDENBAG, H. J.; VAN UDEN, W.; PRAS, N.; KONINGS, A. W. T.; WIKSTRÖM, H. V.; SCHIMIDT, T. J. Structure-Cytotoxicity Relationships of Some Helenanolide Type Sesquiterpene Lactones. *Journal of Natural Products*, v. 60, p. 252-257, 1990.
- BOHLMANN, F.; JAKUPOVIC, J. Progress in the chemistry of the *Vernoniae* (Compositae). *Plant Systematics and Ecology*, Suppl 4: p. 3-43, 1990.
- BORSATO, M. L. C.; GRAEL, C. F. F.; SOUZA, G. E. P., LOPES, N. P. Analgesic activity of the lignans from *Lychnophora ericoides*. *Phytochemistry*, v. 55, p. 809-813, 2000.
- BRUNETON, J. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*. New York: Intercept, 1995, p.499.
- CERQUEIRA, M. B. S.; SOUZA, J. T.; AMADO JÚNIOR, R.; PEIXOTO, A. B. F. Ação analgésica do extrato bruto aquoso liofilizado do caule e folhas da *Lychnophora ericoides* Mart. (arnica) *Ciência e Cultura*, v. 39, n. 5/6, p. 551-553, 1987.
- GUIMARÃES, D. A. S.; GUIMARÃES, J. E.; CHIARI, E.; SOUZA FILHO, J. D.; RASLAN, D. S. Derivados de Eremantolídeo C e Testes de Atividade Tripanossomicida, 22ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, 1999, PN-100.
- KUPCHAN, S. M.; EAKIN, M. A.; THOMAS, A. M. Tumor Inhibitors. 69. Structure-Cytotoxicity Relationships among the Sesquiterpene Lactones *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 14, n. 12, p. 1147-1152, 1971.
- OLIVEIRA, A. B.; SAÚDE, D. A.; PERRY, K. S. P.; DUARTE, D. S.; RASLAN, D. S.; BOAVENTURA, M. A. D.; CHIARI, E. Trypanocidal sesquiterpenes from *Lychnophora* species. *Phytotherapy Research*, v. 10: p.292-295, 1996.
- SAÚDE, D.A.; RASLAN, D. S.; DE SOUZA FILHO, J. D.; OLIVEIRA, A. B. Constituents from the Aerial Parts of *Lychnophora trichocarpa*. *Fitoterapia*, v. 69, n. 1, p.90-91, 1998.
- SAÚDE, D. A.; RASLAN, D. S.; CHIARI, E.; OLTRA, J. E.; BARRERO, A. F. Eremantholide C Derivatives with Trypanocidal Activity. 2nd IUPAC International Conference on Biodiversity, Belo Horizonte, Brazil, 1999, 11-07.

Recebido para publicação em: 17/10/2001

Aceito para publicação em: 17/05/2002

* Autor para correspondência:

Profa. Dênia Antunes Saúde Guimarães
Laboratório de Farmacognosia
Departamento de Farmácia – Escola de Farmácia
Universidade Federal de Ouro Preto
Rua Costa Sena 171, Centro
35400-000 – Ouro Preto, MG
E- mail: saude@ef.ufop.br