

Avaliação preliminar da atividade antimicrobiana de depsipeptídeos obtidos através da reação de Passerini.

Bárbara R. de Oliveira (IC); Wagner Luiz Batista (PQ)*; Luiz S. Longo Jr. (PQ)
 batista@unifesp.br; luiz.longo@unifesp.br

Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo,
 CEP 09972-270, Diadema, São Paulo, Brasil.

Palavras Chave: *Passerini*, *depsipeptídeos*, *antimicrobianos*, *resistência antimicrobiana*.

Introdução

As doenças infecciosas constituem a segunda principal causa de morte em todo o mundo, apesar do grande número de fármacos antimicrobianos disponíveis. Uma das causas relacionadas com essa alta taxa de mortalidade reside no fato de os micro-organismos desenvolverem diversos níveis de resistência aos fármacos já existentes. Dessa forma, há a necessidade de novas pesquisas envolvendo a busca de moléculas com atividade antimicrobiana, principalmente com novos mecanismos de ação sobre os patógenos.

Nosso grupo de pesquisa vem se dedicando recentemente à busca de moléculas com atividade antimicrobiana. Neste estudo, a atividade de depsipeptídeos de baixo peso molecular foi avaliada em bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e leveduras, utilizando a técnica de microdiluição em caldo (NCCLS³ e CLSI⁴).

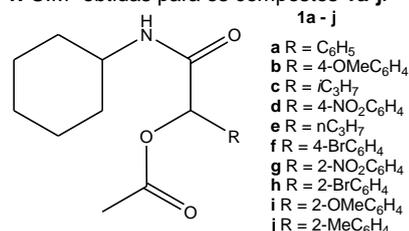
Resultados e Discussão

Os depsipeptídeos foram obtidos a partir da reação de Passerini, utilizando cicloexil isonitrila, ácido acético e aldeídos aromáticos e alifáticos, em refluxo de dimetilcarbonato (DMC) como solvente verde por 48 horas (rendimentos: 25 a 81%).^{1,2} Todos depsipeptídeos (**1a** – **1j**) assim obtidos foram então solubilizados em DMC e diluídos em meio de cultura para a concentração final de 4 – 0,0625 µg/µL. O valor de CIM (concentração inibitória mínima) foi definido como a menor concentração capaz de inibir o crescimento microbiano. Penicilina foi utilizada como controle positivo. Os testes foram realizados em triplicatas em placas de 96 poços, cada um contendo meio de cultura, depsipeptídeo e o micro-organismo.

As placas foram incubadas por 24-48 h a 37°C e os resultados analisados visualmente através da formação ou não de turbidez nos poços. Todos os compostos, com exceção do **1b**, apresentaram atividade antimicrobiana para pelo menos um dos micro-organismos testados (CIM 2-4 µg/µL) (Tabela 1). Os compostos **1e** e **1i** foram os mais efetivos, sendo que o **1e** apresentou atividade contra *E. coli*, *B. cereus*, *S. aureus* e *S. cerevisiae*; já **1i** foi ativo contra os Gram-positivos e as leveduras testadas. Os compostos **1g**, **1i** e **1j** mostram-se mais efetivos contra ambas as leveduras testadas (CIM 2 µg/µL)
 37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

sendo que **1j** apresentou seletividade para as leveduras. Já o composto **1a** apresentou maior efetividade contra bactérias Gram-positivas.

Tabela 1. CIM^a obtidas para os compostos **1a-j**.



Depsipeptídeo	Ec	Pa	Bc	Sa	Sc	Ca
1a	-	-	4	4	- ^b	-
1b	-	-	-	-	-	-
1c	-	-	4	-	-	-
1d	-	-	-	4	-	-
1e	4	-	4	4	2	-
1f	-	-	-	-	2	-
1g	-	2	-	-	2	2
1h	2	2	-	-	-	4
1i	-	-	2	4	2	2
1j	-	-	-	-	2	2

a) CIM em µg/µL; b) teste não realizado; Ec – *E. coli*; Pa – *P. aeruginosa*; Bc – *B. cereus*; Sa – *S. aureus*; Sc – *S. cerevisiae*; Ca – *C. albicans*.

Conclusões

Estes resultados mostraram que, com exceção de **1b**, os depsipeptídeos testados apresentaram atividade antimicrobiana, sendo **1a** mais ativo contra bactérias Gram-positivas e **1j** mais efetivo contra as leveduras testadas. Neste cenário, novos ensaios estão sendo realizados para a otimização dos compostos mais promissores.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq, CAPES.

¹Silva, C. C.; Siqueira, F. A.; Longo, Jr., L. S. 244th ACS National Meeting & Exposition, Philadelphia, EUA, 2012.

²Oliveira, B. R.; Siqueira, F. A.; Longo, Jr. L. S. 36ª Reunião Anual SBQ, Águas de Lindóia, Brasil, 2013.

³NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard M27-A, Wayne, PA, 1997.

⁴Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), "Document M7- A6, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Guideline", Wayne, PA, 2003.