

Avaliação da importância da configuração absoluta para atividade antimicrobiana de acil-homosserina lactonas.

Armando Mateus Pomini (PG), Anita Jocelyne Marsaioli (PQ)*. anita@iqm.unicamp.br

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas. Caixa Postal 6154, CEP 13084-862, Campinas, São Paulo.

Palavras Chave: atividade antimicrobiana, configuração absoluta, acil-homosserina lactonas.

Introdução

Diversas bactérias Gram-negativas utilizam acil-homosserina lactonas em processos de comunicação química intercelular. Recentemente, descobriu-se que estas substâncias podem exibir outros tipos de atividades biológicas.¹ Entre estas atividades, está a inibição do crescimento de bactérias Gram-positivas, o que está relacionado com a capacidade destas substâncias em interferir no momento de dipolo da membrana celular, causando assim profundas alterações em sua permeabilidade e morfologia.^{1,2} Entretanto, não foram encontrados na literatura estudos relacionados à importância da configuração absoluta das acil-homosserina lactonas para suas atividades antimicrobianas. Assim, o objetivo deste trabalho foi sintetizar e avaliar a atividade antimicrobiana de diversas acil-homosserina lactonas contra os microrganismos *Bacillus cereus* CCT 4060, *Bacillus subtilis* CCT 0089 e *Staphylococcus aureus* CCT 1295.

Resultados e Discussão

A primeira etapa do trabalho consistiu na síntese dos racematos e enantiômeros das substâncias **1**, **2**, **3** e **4** (Figura 1). A substância **1** foi sintetizada pela reação entre o ácido heptanóico e o cloridrato ou bromidrato de (R), (S) ou (±)-α-amino-γ-butirolactona, na presença de um derivado de carbodiimida solúvel em água.³

Os derivados 3-carbonilados **2**, **3** e **4** foram sintetizados em duas etapas. A primeira consistiu na reação entre um ácido carboxílico (hexanóico, decanóico ou dodecanóico, respectivamente) e o ácido de Meldrum (2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona), na presença de diciclohexilcarbodiimida e dimetilaminopiridina em diclorometano seco. Os derivados de Meldrum assim obtidos reagiram então com o cloridrato ou bromidrato de (R), (S) ou (±)-α-amino-γ-butirolactona, em acetonitrila sob refluxo.³ Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e caracterizados espectroscopicamente.

O próximo passo consistiu na avaliação de suas atividades antimicrobianas. Escolheu-se como protocolo a determinação de suas concentrações inibitórias mínimas. As substâncias sintéticas foram

ensaiadas na concentração máxima de 500 ppm, diluídas por um fator de 50 % até a concentração de 3,91 ppm. Utilizou-se cloranfenicol como controle positivo e a mistura água:dimetilsulfóxido 20% como controle negativo. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados dos ensaios de concentração inibitória mínima (CIM) contra bactérias Gram-positivas.

Soluções	CIM (ppm)		
	<i>B. cereus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>
Controle -	-	-	-
Cloranf.	7,81	< 3,91	15,62
(±)-1	-	~500	-
(S)-1	-	~500	-
(R)-1	-	500	-
(±)-2	125	62,50	500
(S)-2	125	62,50	500
(R)-2	62,50	31,25	~500
(±)-3	62,50	125	500
(S)-3	125	125	500
(R)-3	500	62,50	~500
(±)-4	~500	125	500
(S)-4	-	125	-
(R)-4	500	500	500

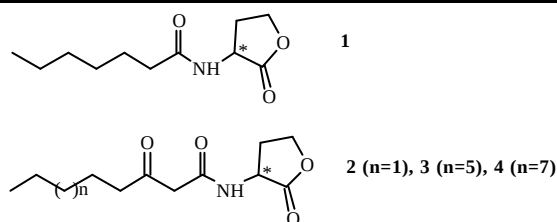


Figura 1. Acil-homosserina lactonas sintetizadas.
* Enantiômeros (R), (S) e racematos.

Conclusões

As substâncias 3-carboniladas **2**, **3** e **4** apresentaram atividade biológica superior à substância **1**. Na maior parte dos casos, não foram observadas diferenças significativas nas atividades biológicas entre os enantiômeros e racematos.

Agradecimentos

Fapesp (05/02934-4).

¹Kaufmann, G. F., Sartorio, R., Lee, S-H., Rogers, C. L., Meijler, M. M., Moss, J. A., Clapham, B., Brogan, A. P., Dickerson, T. J., Janda, K. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, *102*, 309-314. ² Qazi, S., Middleton, B., Muharram, S. H., Cockayne, A., Hill, P., O'shea, P., Chhabra, S. R., Cámara, M., Williams, P. *Infect. Immun.*, **2006**, *74*, 910-919. ³ Chhabra, S. R., Harty, C., Hooi, D. S. W., Daykin, M., Williams, P., Telford, G., Pritchard, D. I., Bycroft, B. W. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 97-104.