

Síntese de novas amidas estiril-substituídas com potencial bactericida

Kenia Pissinate^{1*} (PG), Aurea Echevarria¹ (PQ), Marco Edílson Freire de Lima¹ (PQ), Francisco Ruiz² (PG), Isabel Lucila Barberis² (PQ), Lilliana Myriam Pascual² (PQ)

¹Departamento de Química - ICE, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil

²Departamento de Microbiologia e Imunologia, Universidad Nacional de Rio Cuarto, Argentina

E-mail: k.pissinate@gmail.com

Palavras Chave: Amidas; atividade bactericida; *E. coli*; *S. aureus*

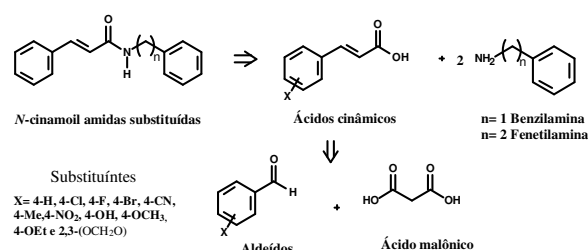
Introdução

Os ácidos cinâmicos, amplamente distribuídos no reino vegetal sob a forma de ésteres, heterosídeos ou amidas, são de grande interesse farmacológico por apresentarem propriedades como bactericida, fungicida e antioxidativa¹. A busca por novas amidas similares as naturais, cuja função geralmente está relacionada a proteção frente a agentes patogênicos nos vegetais como a piperina e a *N*-coumaroiltiramina², levou-nos a sintetizar duas séries de amidas estiril-substituídas derivadas da benzilamina e fenetilamina (esquema1).

Portanto, o objetivo deste trabalho foi sintetizar 2 novas séries de amidas e avaliar a atividade antimicrobiana frente cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*.

Resultados e Discussão

As amidas foram preparadas em 3 etapas, sendo que na primeira foram sintetizados os ácidos cinâmicos substituídos a partir dos benzaldeídos correspondentes e do ácido malônico³. A etapa seguinte envolveu a preparação dos cloretos de ácido usando cloreto de oxalila e posteriormente, os mesmos foram submetidos à reação de substituição com a benzilamina e fenetilamina, esquema 1. As amidas foram purificadas por recristalização em 30% (v/v) de EtOH/H₂O e caracterizadas por técnicas espectroscópicas de IV, RMN ¹H e CG-MS.



Esquema 1: Retrossíntese para a obtenção das amidas *N*-estiril-substituídas.

Os ácidos cinâmicos foram obtidos em bons rendimentos de 80 a 95% e identificados por ponto de fusão comparando-se com a literatura.

As 10 amidas benzil-substituídas foram obtidas com rendimentos entre 30-60% em função da natureza dos substituintes.

A série das fenetil-amidas (10) foi obtida na presença de excesso da fenetilamina ou com quantidade equimolar de TEA, com melhores rendimentos na faixa de 60-75%.

Os ensaios preliminares da atividade antibacteriana foram realizados frente à 5 cepas de *S. aureus*, *E. coli* e *L. monocytogenes* através da técnica de difusão em poço suportada em caldo Muller-Hilton e agar. Discos de gentamicina foram usados como controle de referência⁴.

Além das 2 séries amídicas estiril-substituídas, o alcalóide natural piperina e os ácidos cinâmicos precursores também foram ensaiados em DMSO (30mM). Pôde-se observar que frente às amidas sintéticas, as cepas de *S. aureus* foram mais resistentes que as de *E. coli*. No entanto, a piperina foi mais ativa em comparação com as amidas sintéticas. Dentre os ácidos cinâmicos *p*-substituídos, os halogenados e o nitro composto apresentaram maior atividade de inibição com 15% em *E. coli* e 30% em *S. aureus* em relação a gentamicina.

As cepas de *L. monocytogenes* foram resistentes aos compostos ensaiados.

Conclusões

As estiril-amidas foram sintetizadas em bons rendimentos. A ação antimicrobiana apresentou-se mais efetiva para os ácidos precursores, comparando-se com a gentamicina, possivelmente devido à baixa solubilização e difusão das amidas em agar.

Agradecimentos

CAPES e CNPq

¹Kang et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 1663-1667, 2008. ²Park & Schoene, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 292, 1104-1110, 2002. ³Santos & Echevarria, *Magn. Res. Chem.* 39, 182-186, 2001; ⁴Carola et al., *Biocell.*, 28, 2004.