

Novos Derivados Sulfonamídicos com Atividade Antimicrobiana

Walcimar T. Vellasco Junior (PG)^{1,2*}; Thatyana R. A. Vasconcelos (PQ)¹; Claudia R. B. Gomes (PQ)²; Maria E. C. K. Fleming (PG)³; Geraldo R. de Paula (PQ)³; Wilson Cunico (PQ)⁴

1- Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação em Química – RJ.

2- Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos – RJ.

3- Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia – RJ.

4- Universidade Federal de Pelotas, Instituto de Química – RS.

*walcimar@gmail.com

Palavras Chave: sulfonamidas, antimicrobiano, ácido fólico, mercaptoheterociclos.

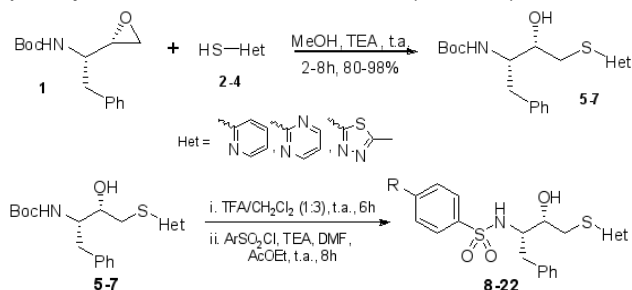
Introdução

As sulfonamidas formam uma classe de agentes antimicrobianos amplamente utilizados desde a descoberta desta propriedade para o Prontosil, por Domagk¹. Seu mecanismo de ação se baseia na inibição da enzima diidropteroato-sintetase, essencial na síntese do ácido fólico, um intermediário importante na síntese do material genético bacteriano cuja ausência paralisa o desenvolvimento destes microrganismos². Apesar do aumento do número de espécies resistentes nos últimos anos, o desenvolvimento de novas moléculas da classe das sulfonamidas tem demonstrado resultados promissores como agentes antimicrobianos³.

Resultados e Discussão

Com base nestes resultados recentes, foram sintetizadas quinze novas sulfonamidas a partir do processo representado no **Esquema 1**.

O (2S,3S)-3-(Boc)-amino-1,2-epoxi-4-fenilbutano (**1**) foi submetido à reações regioseletivas de abertura do anel oxirano com diferentes mercaptoheterociclos (**2-4**). Os intermediários-chave (**5-7**) foram desprotegidos com mistura CH₂Cl₂:CF₃CO₂H e então acoplados com vários cloretos de *p*-benzenosulfonila, gerando os produtos planejados em bons rendimentos (43-61%).



Esquema 1. Procedimento geral para a síntese dos novos derivados sulfonamídicos.

Em um estudo preliminar, os produtos foram testados frente a um agente Gram-positivo (*Staphylococcus aureus*) e dois Gram-negativos (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) e os

que apresentaram maior atividade encontram-se na **Tabela 1**.

Tabela 1. Ensaios preliminares das substâncias mais ativas avaliadas frente aos diversos microrganismos

Prod	R	Microrganismo/Concentração da substância (µg/mL)								
		<i>S. aureus</i> ATCC 25923			<i>E. coli</i> ATCC 25922			<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853		
		256	128	64	256	128	64	256	128	64
10	Br	pos ^a	pos	pos	pos	pos	pos	neg ^b	neg	neg
17	F	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	neg	neg
18	NO ₂	pos	pos	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg
21	OCH ₃	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	neg	neg

^a pos: inibição do crescimento microbiano

^b neg: ausência de inibição de crescimento microbiano

Nos ensaios posteriores para determinar os valores respectivos de CIM, apenas os compostos **10** e **17** mantiveram sua atividade, indicando o potencial desta classe frente aos Gram-negativos (**Tabela 2**).

Tabela 2. CIM^c dos compostos frente ao *E. coli*

Prod	R	Microrganismo/Concentração da substância (µg/mL)								
		<i>E. coli</i> ATCC 25922								
		32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125
10	Br	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos
17	F	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos

^c CIM: concentração inibitória mínima

Conclusões

Quinze derivados sulfonamídicos inéditos na literatura foram sintetizados a partir de uma metodologia simples e reprodutível e foram avaliados frente a microrganismos Gram-positivo e Gram-negativos. Os resultados obtidos demonstram considerável atividade e novos estudos estão sendo realizados, confirmando o potencial desta classe de moléculas como agentes antimicrobianos, especialmente frente a organismos Gram-negativos como o *E. coli*.

Agradecimentos

CAPES, UFF, Farmanguinhos.

¹ Domagk, G. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **1935**, *61*, 250.

² Fildes, P. *Lancet*, **1940**, *235*, 955.

³ Argyropoulou, I. *et al. Arkivoc.*, **2009**, *vi*, 89.