

# Síntese e aplicações do autoindutor-2 e análogos

Vanessa Miranda,<sup>a</sup> Inês M. Torcato,<sup>a,b</sup> M. Rita Ventura<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Tecnologia Química e Biológica António Xavier, Universidade Nova de Lisboa, Apartado 127, 2780-901 Oeiras, Portugal.

<sup>b</sup> Instituto Gulbenkian de Ciência, 2781-901 Oeiras, Portugal

\*rventura@itqb.unl.pt

**Synthesis and applications of autoinducer-2 and analogues** – Autoinducer-2 (AI-2) is a small and unique signalling molecule involved in bacterial inter-species communication. Thus, several synthetic strategies have been developed with the aim of obtaining DPD (linear form of AI-2) with high purity and in large quantities for biological tests. Moreover, the synthesis of AI-2 analogues is of great importance to find efficient agonists and antagonists to control the behaviour of bacterial populations, which can be applied in health, industry and agriculture. However, being a highly functionalised, very reactive and optically active molecule, the reproducible synthesis of AI-2 has been a challenge. Here we summarise the synthetic methodologies developed to date to prepare AI-2 and relevant analogues.

O autoindutor-2 (AI-2) é uma pequena molécula sinalizadora, que se encontra em equilíbrio entre várias formas, responsável pela comunicação entre muitas espécies bacterianas. Têm sido desenvolvidas várias estratégias para a síntese do AI-2, com o objetivo de o obter com elevada pureza e em grandes quantidades. O desenvolvimento da síntese de análogos do DPD (forma linear do AI-2) é relevante para o objetivo de encontrar agonistas e antagonistas que permitam controlar o comportamento de populações microbianas e que possam encontrar aplicação nos campos da saúde, indústria e agricultura. Contudo, como o AI-2 é uma molécula muito funcionalizada, reativa e opticamente ativa, o desenvolvimento de um processo de síntese reprodutível é um desafio. Aqui iremos rever os processos de síntese desenvolvidos para o AI-2 e respetivos análogos até ao momento presente.

## Quorum sensing e autoindutores

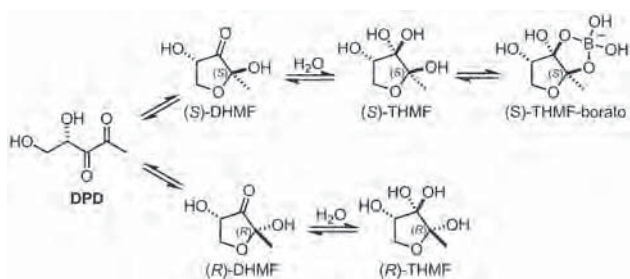
Um grande número de espécies bacterianas regulam comportamentos de grupo através da produção e deteção de pequenas moléculas químicas denominadas de autoindutores. Este processo, denominado por *quorum sensing* (QS) permite que as bactérias consigam “contar” os seus números e regular a sua expressão genética para coordenarem os comportamentos, os quais são mais eficientes quando as bactérias trabalham em uníssono [1]. Deste modo, à medida que a densidade celular aumenta, aumenta também a concentração de autoindutores que é produzida e excretada. Quando uma determinada concentração é atingida, ocorre uma alteração da expressão genética a nível populacional para regular comportamentos que seriam mal sucedidos se levados a cabo apenas por uma bactéria, mas bem sucedidos quando levados a cabo pela população inteira [1]. Alguns exemplos de comportamentos bacterianos regulados por QS são a formação de biofilmes, expressão de fatores de virulência, produção de antibióticos e produção de bioluminescência [2,3]. Por exemplo, a bactéria marinha *Vibrio fischeri* coloniza a espécie de lula *Euprymna scolopes* e produz luminescência fazendo com que a lula disfarce a sua sombra e escape a predadores mais facilmente, sendo esta interação benéfica tanto para a bactéria como para o hospedeiro [4,5]. A produção de luz pela bactéria *Vibrio fischeri* é um desses comportamentos bacterianos que só é produtivo quando as bactérias estão em grande número, pelo que é benéfico para a bactéria regular este fenótipo por QS. Adicionalmente, a relação simbiótica entre a bactéria *Sinorhizobium meliloti* e a planta *Medicago sativa* é também baseada na promoção da síntese de nódulos para fixação de azoto pela bactéria, fenómeno esse

regulado por QS [6]. Existem, no entanto, comportamentos regulados por QS prejudiciais para o hospedeiro. Exemplos destes comportamentos são a formação de biofilmes por *Pseudomonas aeruginosa* nos pulmões de doentes com fibrose quística [7], ou a produção de fatores de virulência e enzimas que degradam a parede celular em bactérias fitopatogénicas como a *Pectobacterium wasabiae*, processos que lhes permitem infetar o hospedeiro [8].

## Autoindutor-2, um sinal global para a comunidade bacteriana

O autoindutor-2 (AI-2) foi primeiro descoberto no organismo *Vibrio harveyi* [9] e foi designado como o sinal universal responsável pela comunicação entre uma população bacteriana muito vasta, englobando várias espécies, sendo por isso conhecido como um sinal inter-espécies, único e diferente dos autoindutores intra-espécies [10,11].

A (4S)-4,5-di-hidroxipentano-2,3-diona (DPD) é o produto sintetizado pela LuxS (sintase responsável pela biossíntese do AI-2) e é o precursor do AI-2. Em solução aquosa, a DPD cicliza originando dois isómeros cíclicos, a (2S,4S)-2,4-di-hidroxi-2-metildi-hidrofuran-3-ona, (S)-DHMF, e a (2R,4S)-2,4-di-hidroxi-2-metildi-hidrofuran-3-ona, (R)-DHMF, que podem ser hidratados originando (2S,4S)- e (2R,4S)-2-metil-2,3,3,4-tetra-hidroxi-tetra-hidrofurano, designados, respetivamente por (S)-THMF e (R)-THMF. O (S)-THMF, na presença de ácido bórico, forma um diéster de borato, o (S)-THMF-borato. Todas as formas coexistem num equilíbrio dinâmico [12,13], como representado no esquema 1, e são, no seu conjunto, denominadas por AI-2.



Esquema 1 – Formas linear e cíclicas do AI-2 [13].

Uma característica importante do AI-2 é a especificidade conhecida dos receptores para as diferentes formas da molécula. Até aos dias de hoje, apenas dois tipos de receptores de AI-2 são conhecidos, o LuxP e o LsrB. O LuxP reconhece a forma cíclica que contém boro, o (S)-THMF-borato, e foi encontrado apenas em bactérias do género *Vibrio* [12]. O LsrB reconhece a forma cíclica (R)-THMF do AI-2 e foi identificado em diversas bactérias entéricas, como a *Salmonella typhimurium* e a *Escherichia coli*, e em membros dos géneros *Rhizobium* e *Bacillus*, nomeadamente na bactéria patogénica para humanos *Bacillus anthracis* [14]. Pela análise das estruturas de raios-X de ambas as proteínas é possível perceber as diferenças que existem entre os sítios de ligação. Essas diferenças explicam a diferente acomodação das diversas formas do AI-2 (Figura 1) [12,13].

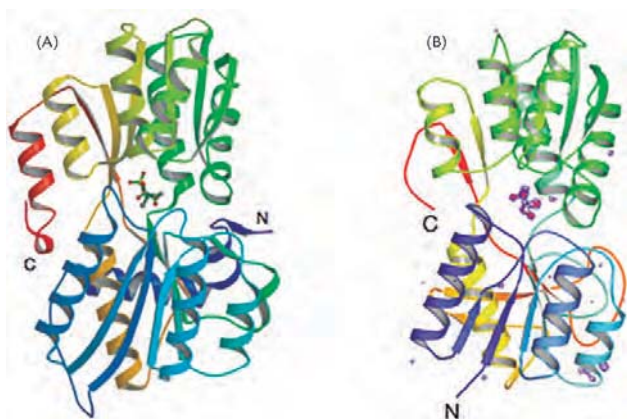


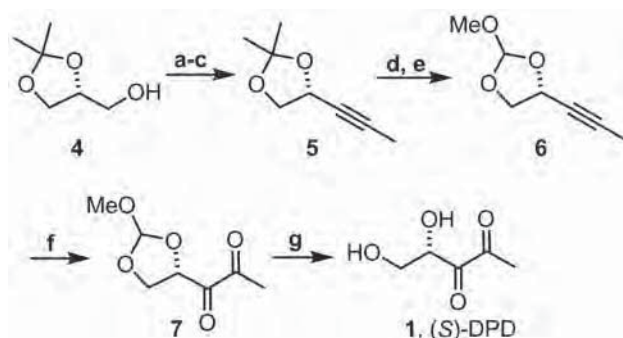
Figura 1 – (A) Complexo LuxP-AI-2, estrutura de raios-X da proteína LuxP com o (S)-THMF-borato no sítio ativo [12]. (B) Complexo LsrB-AI-2, estrutura de raios-X da proteína LsrB com o (R)-THMF no sítio ativo [13].

## Síntese do DPD

Desde que a via biossintética do AI-2 foi descrita, várias sínteses químicas do DPD foram publicadas, uma vez que é uma molécula com elevado interesse biológico. O DPD, para além de ser a forma linear do AI-2, é uma molécula pequena e altamente funcionalizada, oticamente ativa e extremamente reativa. Este conjunto de características torna a síntese do DPD muito desafiante e dificulta a sua produção em grande escala.

Ao longo dos anos foram sendo publicadas várias vias sintéticas para o AI-2 [15–21]. A primeira foi publicada em 2004 por Janda e colaboradores (Esquema 2) [15], que começa com o álcool quiral **4**, comercialmente disponível, o qual é oxidado a aldeído através de uma oxidação de Swern. O alcino **5** é obtido com uma reação de Corey–Fuchs sendo de seguida desprotegido e posteriormente

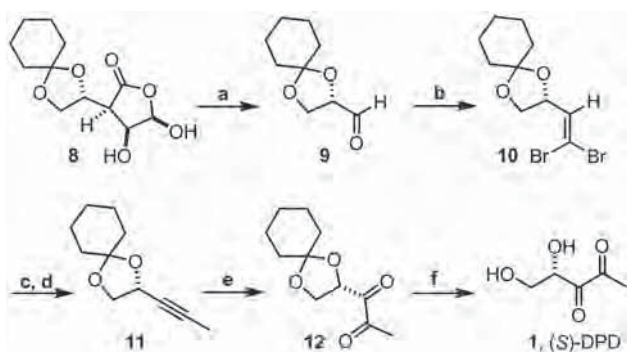
convertido no ortoformato **6**. Após oxidação com  $\text{KMnO}_4$ , cujo rendimento foi apenas de 10% [15,22], e desproteção com uma solução tampão de ácido fraco é obtido o (S)-DPD com um rendimento global de 3,2% após 7 passos [15,22].



Esquema 2 – Síntese do (S)-DPD [15]. Reagentes e condições: **a)** cloreto de oxalilo, DMSO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; **b)**  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; **c)**  $t\text{-BuLi}$ , MeI, THF; **d)** 60% AcOH; **e)**  $\text{CH}(\text{OMe})_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (cat.); **f)**  $\text{KMnO}_4$ , acetona, tampão (aq); **g)**  $\text{H}_2\text{O}$ , pH 6,5 ( $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0,1M), NaCl (0,15M)).

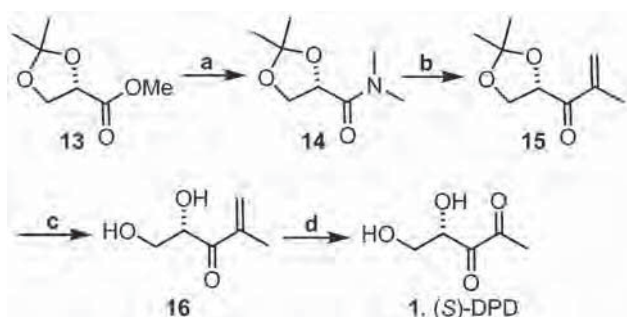
Em 2005 foram publicadas três rotas de síntese usando estratégias diferentes. A primeira, reportada por Semmelhack e seus colaboradores [16], usa como material de partida a  $\gamma$ -lactona do ácido L-gulónico **8** preparado em laboratório (Esquema 3). A sua clivagem oxidativa com  $\text{KIO}_4$  dá origem ao aldeído **9**, o qual é submetido a uma reação de Corey–Fuchs conduzindo ao alcino **11** através do dibromoalceno intermediário **10**. O alcino **11** é oxidado com  $\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4$  à dicetona **12** com sucesso e com um rendimento de 70%. Após a desproteção do acetal a pH 1,5 é obtido o (S)-DPD. É uma síntese que engloba seis passos, com um rendimento global de 20% e que, em relação à síntese de Janda começa com um grupo protetor que não necessita de ser alterado e que pode ser removido no fim da síntese sem adicionar um passo de purificação. Mas esta síntese parte da lactona **8** com quatro centros assimétricos, e só um deles fica presente no produto final, o que não é eficiente em termos de economia de átomos. Outra desvantagem é o facto de o composto **11** possuir o mesmo Rf que o seu material de partida, o alcino terminal, e muitas vezes esta reação não é completa e os dois compostos não são separáveis por cromatografia. Por isso, quando se faz a oxidação desta mistura não se obtém o DPD puro. Usando a mesma via sintética, obtiveram também o (R)-DPD, que tem uma atividade biológica seis vezes mais baixa que a do DPD natural [21]. Foi ainda sintetizado DPD marcado com  $^{13}\text{C}$  no C-1.

Posteriormente, Vanderleyden e seus colaboradores [17] publicaram uma rota de síntese do (S)-DPD com apenas quatro passos, mais curta que as publicadas anteriormente. A síntese começa com o éster metílico **13**, que é comercialmente disponível e oticamente ativo (Esquema 4). Após dois passos formam a olefina **15**, seguida de hidrólise do acetal com a resina ácida Dowex e, por fim, o passo determinante e mais inovador desta via sintética, uma ozonólise que origina o DPD na sua forma natural. Contudo, o DPD é obtido contaminado com DMSO, subproduto da reação de ozonólise, e devido à instabilidade do DPD, é muito difícil remover a impureza. Até aqui, todas as vias sintéticas apre-

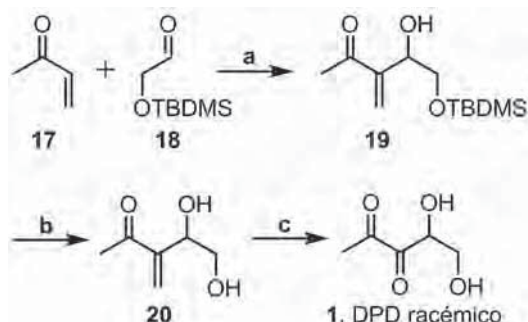


**Esquema 3** – Síntese do (S)-DPD por Semmelhack e colaboradores [16]. Reagentes e condições: **a)**  $\text{KIO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 76%; **b)**  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{CBr}_4$ , 67%; **c)** i)  $\text{BuLi}$ , ii)  $\text{H}_2\text{O}$ , 79%; **d)** i)  $\text{BuLi}$ , ii)  $\text{CH}_3\text{I}$ , 98%; **e)**  $\text{RuO}_2$  (cat.),  $\text{NaIO}_4$ , 70%; **f)** pH 1,5, 100%.

sentadas originam o DPD enantiomericamente puro, na sua forma natural. Posteriormente, Doutheau e seus colaboradores [18] publicaram uma curta síntese de apenas três passos e com um rendimento global de 58%, que no entanto é usada para a obtenção do DPD racêmico (Esquema 5). Começando por dois compostos disponíveis comercialmente, a enona **17** e o aldeído protegido com o grupo sililo **18**, originam o produto de Baylis-Hilman **19**, com bom rendimento. De seguida, o grupo sililo é removido e submete-se a olefina **20** a uma ozonólise para obter o DPD racêmico.

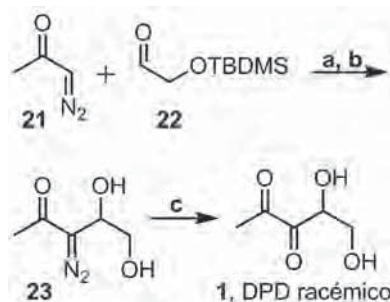


**Esquema 4** – Síntese do (S)-DPD por Vanderleyden e colaboradores [17]. Reagentes e condições: **a)**  $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{EtOH}$ , 86%; **b)**  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{MgBr}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{THF}$ , 53%; **c)** Dowex 50X8-100,  $\text{MeOH}$ , 74%; **d)**  $\text{O}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{Me}_2\text{S}$ .



**Esquema 5** – Síntese do DPD racêmico por Doutheau e colaboradores [18]. Reagentes e condições: **a)** DABCO,  $\text{THF}$ , 0 °C, 74%; **b)** TBAF,  $\text{THF}$ , t.a., 78%; **c)**  $\text{O}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , -78 °C,  $\text{DMS}$ , -78 °C até t.a.

Anos mais tarde, Sintim e seus colaboradores [19] publicam uma nova síntese também do DPD racêmico que envolve apenas três passos e com um rendimento global de 50% (Esquema 6). Uma condensação do diazocarbonilo **21** e do aldeído **22**, na presença de DBU, seguida pela desproteção do grupo sililo “one pot”, originaram o diol **23**.



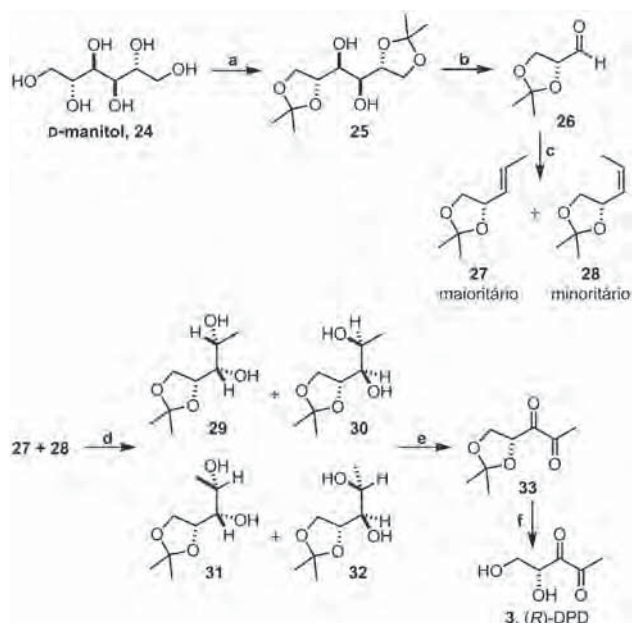
**Esquema 6** – Síntese do DPD racêmico por Sintim e colaboradores [19]. Reagentes e condições: **a)** DBU (cat.),  $\text{MeCN}$ ; **b)** TBAF,  $\text{THF}$ , 50% relativo aos dois primeiros passos; **c)** dimetildioxirano, acetona.

Após uma escolha cuidadosa dos reagentes de oxidação, para evitar os problemas de purificação relacionados com o DPD, foi usado o dimetildioxirano. O DPD racêmico foi obtido com sucesso e o único produto secundário foi a acetona, que é volátil. Nesse mesmo artigo apresentam a síntese de alguns análogos racêmicos do DPD em C-1, substituindo o grupo metilo por: etilo, propilo, butilo, isopropilo, *tert*-butilo, ciclopropilo e ciclo-hexilo. Apenas os grupos etilo e ciclopropilo foram capazes de produzir bioluminescência no teste de atividade da DPD, no entanto sempre muito abaixo da causada pelo DPD natural.

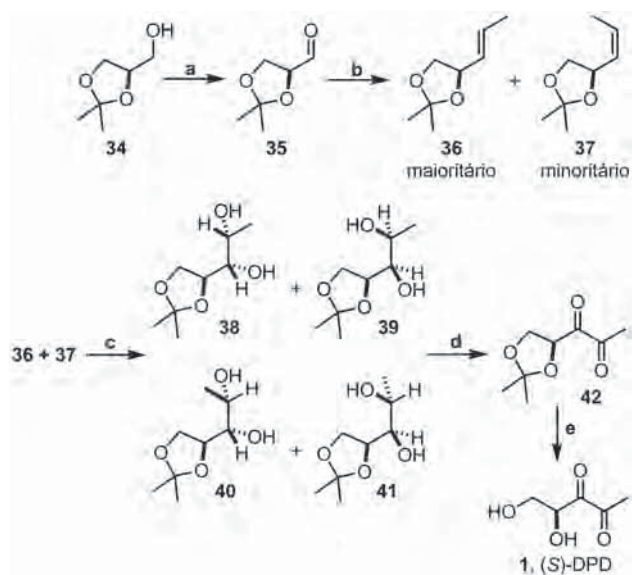
Em 2010, Gardiner e colaboradores [20] publicaram a síntese do DPD não natural e natural (Esquemas 7 e 8, respetivamente). Para a síntese do (R)-DPD usam como material de partida o D-manitol (**24**). O aldeído **26** foi obtido com um rendimento de 43% após dois passos reacionais. Este aldeído, através de uma reação de Wittig, foi convertido numa mistura *E:Z* dos alcenos **27** e **28**. Esta mistura foi submetida a uma osmiação, convertendo as olefinas em quatro álcoois diastereoisoméricos **29–32**. A falta de controlo estereoquímico não é um grande problema uma vez que oxidando novamente a mistura dos álcoois com PCC obtém-se a dicetona **33** desejada, embora com um rendimento de apenas 30%. O (R)-DPD foi obtido com uma simples hidrólise ácida do acetal, sendo o rendimento global de 6,3%. Para a síntese do (S)-DPD foi usada uma via de síntese muito semelhante com a diferença que o material de partida foi o álcool **34** em vez do D-manitol, sendo o rendimento global de síntese de 8,4%.

Em 2011, o nosso grupo de investigação publicou uma rota de síntese que permite a obtenção dos dois enantiómeros do DPD e ainda a síntese de análogos em várias posições [21]. Ao contrário das sínteses publicadas até então, usa-se como material de partida o glicolato de metilo (**43**), composto oticamente inativo, e obtém-se a amida de Weinreb com um rendimento de 78% ao fim de três passos. Posteriormente, a sua reação com propino origina o alcino **47**. A diferença relativamente às outras sínteses é a introdução da quiralidade através da redução seletiva do aldeído a álcool usando o (S)-alpinoborano para a obtenção do enantiómero natural do DPD, com 67% de rendimento, e o (R)-alpinoborano para o enantiómero não natural. O excesso enantiomérico (ee) desta redução foi de 86%, mas o diol **49** foi recrystalizado e os cristais obtidos apresentavam um ee >98%. Seguiu-se nova proteção para formar o acetal **50**, com rendimento de 91%. O alcino foi oxidado usando o método do  $\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4$ , descrito por Semmelhack [16], com um rendimento de 86%, e o (S)-DPD foi obtido sem





**Esquema 7** – Síntese do (R)-DPD por Gardiner e colaboradores [20]. Reagentes e condições: **a)** 2,2-dimetoxipropano, *p*-TSA·H<sub>2</sub>O, 57%; **b)** NaIO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, 75%; **c)** brometo de etiltrifenilfosfônio, BuLi, 70%; **d)** 4% OsO<sub>4</sub>, NMO·H<sub>2</sub>O, 70%; **e)** PCC, 30%; **d)** H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.



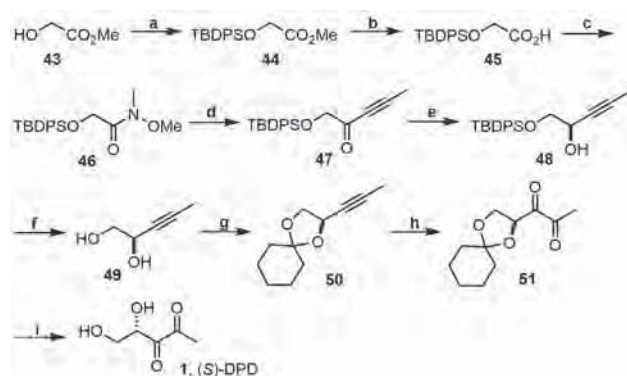
**Esquema 8** – Síntese do (S)-DPD por Gardiner e colaboradores [20]. Reagentes e condições: **a)** PCC, 30%; **b)** brometo de etiltrifenilfosfônio, BuLi, 58%; **c)** 4% OsO<sub>4</sub>, NMO·H<sub>2</sub>O, 48%; **d)** PCC, 30%; **e)** H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

necessidade de purificação adicional e livre de sais após hidrólise do acetal com resina Dowex ácida, com um rendimento global de síntese de 33% ao fim de nove passos.

Usando esta via sintética é possível a obtenção de análogos do DPD em C-5, usando um material de partida diferente [23] e ainda em C-1, usando um propino diferente na reação com a amida de Weinreb, ou no oxigênio do C-4 introduzindo o grupo pretendido no álcool 48 [24,25].

Relativamente às sínteses até agora apresentadas, a via sintética representada no esquema 9 é versátil, reproduzível e permite obter DPD em quantidades na ordem dos gramas.

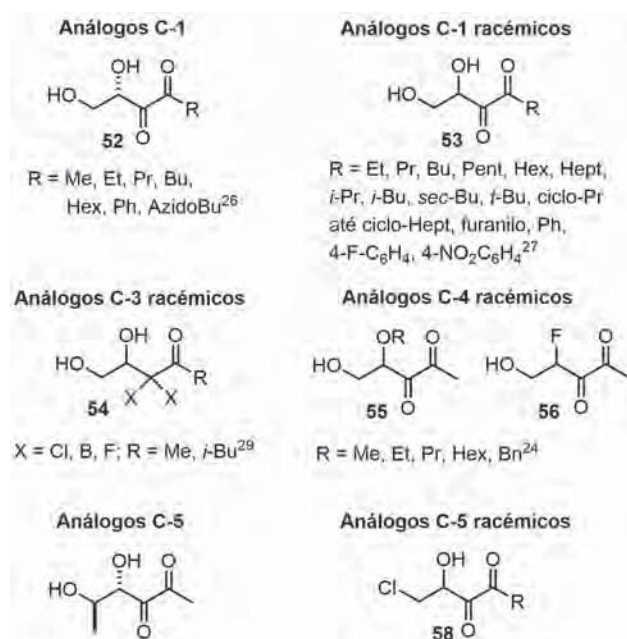
Devido ao papel crucial do AI-2 na regulação de muitos processos bacterianos, a síntese de análogos do AI-2 tem sido descrita na literatura. Na figura 2 estão representados al-



**Esquema 9** – Síntese do (R)-DPD por Maycock, Ventura e colaboradores [21]. Reagentes e condições: **a)** TBDPSCl, piridina, DMAP, t.a., 97%; **b)** LiOH, THF/H<sub>2</sub>O, t.a., 94%; **c)** HNMeOMe·HCl, DCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., refluxo, 85%; **d)** BuLi, propino, THF, -78 °C até 0 °C, 95%; **e)** (S)-alpino borano, THF, t.a., 67%; **f)** TBAF, THF, t.a., 86%; **g)** 1,1-dimetoxiciclo-hexano, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, DMF, 91%; **h)** NaIO<sub>4</sub>, RuO<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>/MeCN, t.a., 86%; **i)** Dowex 50WX8, H<sub>2</sub>O, pH 3, t.a.

guns dos análogos mais representativos [23,24,26,27,29,30]. Muitos deles foram sintetizados e testados na forma racêmica. Contudo a síntese desses compostos na forma opticamente pura é essencial, pois foi demonstrado que a estereoquímica do carbono 4 é muito importante para o reconhecimento pelos receptores e consequente atividade biológica [16,21,23]. Os quatro possíveis estereoisômeros do C5-Me-DPD foram sintetizados e testados, e verificou-se que a estereoquímica no novo centro assimétrico é também importante para a atividade do composto [23].

De um modo geral, dos resultados dos ensaios biológicos dos vários análogos verificou-se que nenhum demonstrou ser um agonista ou antagonista geral, isto é, apesar do AI-2 ser reconhecido por dois tipos diferentes de receptores, os seus análogos só são reconhecidos por um deles, LsrB ou LuxP. Também se verificou que pequenas mudanças na estrutura do composto (substituir um grupo metilo por um etilo, por exemplo) causaram grandes diferenças na atividade dos compostos [26,29].



**Figura 2** – Estruturas dos análogos do AI-2 sintetizados ao longo dos anos.

## Conclusão

O AI-2 é uma pequena molécula que existe em equilíbrio com duas formas cíclicas isoméricas, e que podem ser hidratadas, com um papel crucial na comunicação inter-bacteriana. A sua síntese, reprodutível e em grande escala, é importante para estudos biológicos. Ao longo dos anos, provou-se que a configuração do C-4 do AI-2 é muito importante para a sua atividade biológica.

Aumentou também a necessidade de se encontrar análogos que possam ter atividade agonista ou antagonista relativamente ao (S)-DPD. Esses análogos podem ser usados para várias aplicações, tirando proveito dos produtos benéficos produzidos por algumas famílias de bactérias. Aplicações do AI-2 e dos seus agonistas incluem o aumento do rendimento de fermentação para a produção desses produtos benéficos, como antibióticos, proteínas recombinantes incluindo biofármacos, enzimas para aplicação alimentar e industrial. A importância de antagonistas do AI-2 relaciona-se com o bloqueio da comunicação entre bactérias, prevenindo deste modo a produção de toxinas e outros fatores de virulência responsáveis por doenças nos seres humanos, animais e plantas. Um antagonista potente do AI-2 seria uma alternativa aos antibióticos convencionais, com a vantagem de não matar as bactérias, apenas impedindo a sua comunicação e crescimento, evitando deste modo o aparecimento de resistências.

## Agradecimentos

Agradece-se à Fundação para a Ciência e Tecnologia as bolsas atribuídas a V. Miranda e I.M. Torcato (SFRH/BD/102159/2014 e PD/BD/105736/2014, respetivamente). A bolsa de doutoramento de I.M. Torcato foi atribuída em conjunto com o Programa Doutoral *Molecular Biosciences* PD/00133/2012. Agradecemos o apoio da UI MOSTMICRO (UID/CQB/04612/2013), financiada pela FCT/Ministério da Educação e Ciência.

## Referências

- [1] B.L. Bassler, R. Losick, *Cell* **125** (2006) 237–246.
- [2] C.M. Waters, B.L. Bassler, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **21** (2005) 319–346.
- [3] C.S. Pereira, J.A. Thompson, K.B. Xavier, *FEMS Microbiol. Rev.* **37** (2013) 156–181.
- [4] S.L. Wei, R.E. Young, *Mar. Biol.* **103** (1989) 541–546.
- [5] M.K. Montgomery, M. McFall-Ngai, *Development* **120** (1994) 1719–1729.
- [6] M.M. Marketon, M.R. Gronquist, A. Eberhard, J.E.J. González, *Bacteriol.* **184** (2002) 5686–5695.
- [7] J.B. Lyczak, C.L. Cannon, G.B. Pier, *Clin. Microbiol. Rev.* **15** (2002) 194–222.
- [8] M. Pirhonen, D. Flegol, R. Heikinheimo, E.T. Palva, *EMBO J.* **12** (1993) 2467–2476.
- [9] B.L. Bassler, M. Wright, M.R. Silverman, *Mol. Microbiol.* **13** (1994) 273–286.
- [10] B.L. Bassler, E.P. Greenberg, A.M. Stevens, *J. Bacteriol.* **179** (1997) 4043–4045.
- [11] K.B. Xavier, B.L. Bassler, *Curr. Opin. Microbiol.* **6** (2003) 191–197.
- [12] X. Chen, S. Schauder, N. Potier, A. Van Dorsselaer, I. Pelczar, B.L. Bassler, F.M. Hughson, *Nature* **415** (2002) 545–549.
- [13] S.T. Miller, K.B. Xavier, S.R. Campagna, M.E. Taga, M.F. Semmelhack, B.L. Bassler, F.M. Hughson, *Mol. Cell* **15** (2004) 677–687.
- [14] C.S. Pereira, A.K. De Regt, P.H. Brito, S.T. Miller, K.B. Xavier, *J. Bacteriol.* **191** (2009) 6975–6987.
- [15] M.M. Meijler, L.G. Hom, G.F. Kaufmann, K.M. McKenzie, C. Sun, J.A. Moss, M. Matsushita, K.D. Janda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43** (2004) 2106–2108.
- [16] M.F. Semmelhack, S.R. Campagna, M.J. Federle, B.L. Bassler, *Org. Lett.* **7** (2005) 569–572.
- [17] S.C.J. De Keersmaecker, C. Varszegi, N. Van Boxel, L.W. Habel, K. Metzger, R. Daniels, K. Marchal, D. De Vos, J.J. Vanderleyden, *Biol. Chem.* **280** (2005) 19563–19568.
- [18] M. Frezza, L. Soullère, Y. Queneau, A. Doutheau, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 6495–6498.
- [19] J.I. Smith, J. Wang, S.M. Nguyen-Mau, V. Lee, H.O. Sintim, *Chem. Commun.* **45** (2009) 7033–7035.
- [20] M. Kadirvel, W.T. Stimpson, S. Moumene-Afifi, B. Arsic, N. Glynn, N. Halliday, P. Williams, P. Gilbert, A.J. McBain, S. Freeman, J.M. Gardiner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20** (2010) 2625–2628.
- [21] O.S. Ascenso, J.C. Marques, A.R. Santos, K.B. Xavier, M.R. Ventura, C.D. Maycock, *Bioorg. Med. Chem.* **19** (2011) 1236–1241.
- [22] M. Guo, S. Gamby, Y. Zheng, H.O. Sintim, *Int. J. Mol. Sci.* **14** (2013) 17694–17728.
- [23] F. Rui, J.C. Marques, S.T. Miller, C.D. Maycock, K.B. Xavier, M.R. Ventura, *Bioorg. Med. Chem.* **20** (2012) 249–256.
- [24] K. Tsuchikama, J. Zhu, C.A. Lowery, G.F. Kaufmann, K.D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012) 13562–13564.
- [25] O.S. Ascenso, E.P.T. Leitão, W. Heggie, M.R. Ventura, C.D. Maycock, *Tetrahedron* **8** (2017) 1165–1169.
- [26] C.A. Lowery, J. Park, G.F. Kaufmann, K.D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 9200–9201.
- [27] S. Gamby, V. Roy, M. Guo, J.A.I. Smith, J. Wang, J.E. Stewart, X. Wang, W.E. Bentley, H.O. Sintim, *ACS Chem. Biol.* **7** (2012) 1023–1030.
- [28] M. Kadirvel, F. Fanimarvasti, S. Forbes, A. McBain, J.M. Gardiner, G.D. Brown, S. Freeman, *Chem. Commun.* **50** (2014) 5000–5002.
- [29] M. Guo, Y. Zheng, J.L. Terrell, M. Ad, C. Opoku-Temeng, W.E. Bentley, H.O. Sintim, *Chem. Commun.* **51** (2015) 2617–2620.
- [30] K.C. Collins, K. Tsuchikama, C.A. Lowery, J. Zhu, K.D. Janda, P. Road, L. Jolla, *Tetrahedron* **72** (2016) 3593–3598.

Faça-se sócio da SPQ, receba o Boletim QUÍMICA e tenha acesso:

Às últimas notícias do mundo da Química ■ A artigos de relevo sobre a Química ■ A entrevistas com membros ilustres da Química ■ A uma agenda dos mais importantes eventos sobre Química aqui e além fronteiras.

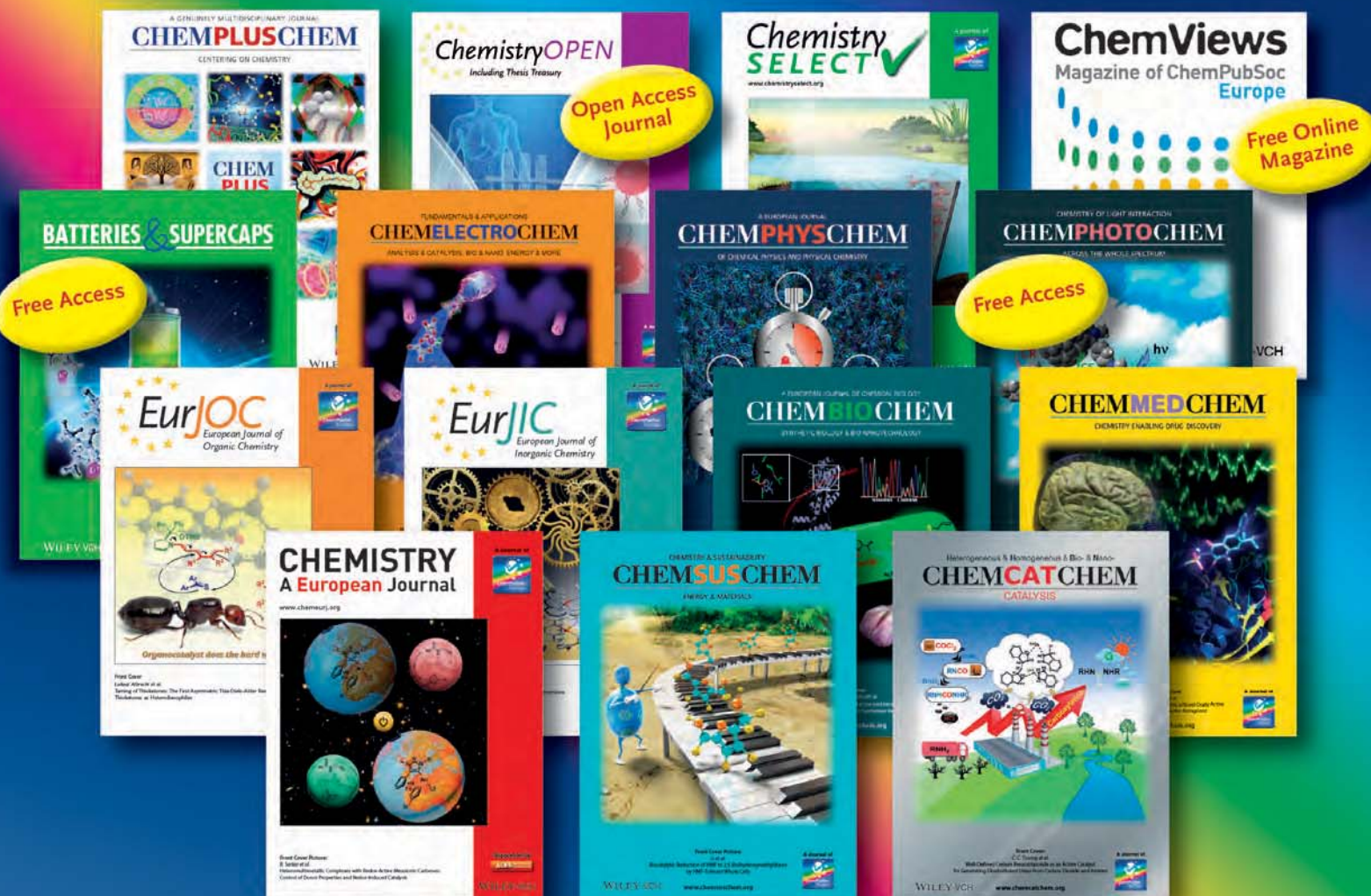


# Individual Member Rate of € 98,-\*

## for members of ChemPubSoc Europe societies



\*(electronic access to your favorite ChemPubSoc Europe title, without local VAT)

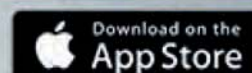


[www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com)



## One App

### 18 chemical society journals



Search for **ChemPubSoc Europe** in the stores

[www.chempubsoc.eu](http://www.chempubsoc.eu)

WILEY-VCH