



Antimicrobial Activity of Compounds Isolated from *Rosmarinus officinalis* and Semi-Synthetic Derivatives against Multidrug-Resistant Bacteria

Daniele S. FERREIRA, Marcos G. TOZATTI, Maria G.M. SOUZA, Carlos H.G. MARTINS,
Ana H. JANUÁRIO, Patricia M. PAULETTI, Márcio L.A. SILVA & Wilson R. CUNHA *

Universidade de Franca - Núcleo de Pesquisa em Ciências Exatas e Tecnológicas da Universidade
de Franca, Av. Dr. Armando Salles Oliveira, 201, CEP 14404-600 Franca, SP, Brazil.

SUMMARY. This work describes the evaluation of the antimicrobial activity of ursolic acid, oleanolic acid, rosmarinic acid, carnosic acid and carnosol isolated from *Rosmarinus officinalis* and semi-synthetic derivatives against four resistant microorganisms: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* and *Enterococcus faecalis*. Amongst the isolated compounds, ursolic acid was the most effective substance against *S. epidermidis* (MIC 6.25 µg/mL) and *E. faecalis* (MIC 12.5 µg/mL). Among the semi-synthetic derivatives, only the acetoxy derivative of ursolic acid exhibited a moderate activity against *E. faecalis* (MIC 25 µg/mL). Time-kill assays using ursolic acid revealed that this compound exerted its bactericidal effect (24 h). In contrast, the checkerboard assays conducted against microorganisms did not evidence any synergistic effects when the combinations of penicillin and tetracycline with ursolic acid were employed. In conclusion, our results showed that ursolic acid is an important triterpene in the search for new effective antimicrobial agents.

RESUMEN. Este trabajo describe la evaluación de la actividad antimicrobiana de ácido ursólico, ácido oleanólico, ácido rosmarínico, ácido carnósico y carnosol aislado de *Rosmarinus officinalis* y derivados semi-sintéticos contra cuatro microorganismos resistentes: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* y *Enterococcus faecalis*. Entre los compuestos aislados, el ácido ursólico fue la sustancia más eficaz contra *S. epidermidis* (MIC 6,25 µg/mL) y *E. faecalis* (MIC 12,5 µg/mL). Entre los derivados semisintéticos, sólo el acetoxi-derivado del ácido ursólico exhibió una actividad moderada contra *E. faecalis* (MIC 25 µg/mL). Los ensayos de tiempo de muerte utilizando ácido ursólico revelaron que este compuesto ejerce su efecto bactericida dentro de las 24 h. En contraste, los ensayos llevados a cabo contra los microorganismos no evidencian ningún efecto sinérgico cuando se emplearon combinaciones de penicilina y tetraciclina con ácido ursólico. En conclusión, nuestros resultados mostraron que el ácido ursólico es un triterpeno importante en la búsqueda de nuevos agentes antimicrobianos eficaces.

KEY WORDS: antimicrobial activity, multidrug-resistant bacteria, *Rosmarinus officinalis*, ursolic acid.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: wilson.cunha@unifran.edu.br