



**UNILAVRAS**

**Centro Universitário de Lavras  
Curso de Graduação em Farmácia**

**KAMILA VITAR ALEXANDRE**

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE DERIVADOS  
SINTÉTICOS CROMENO-5-ONA E PIRANO-[3,2-C]-CROMENO-5-  
ONA**

**LAVRAS-MG  
2023**

**KAMILLA VITAR ALEXANDRE**

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE DERIVADOS SINTÉTICOS  
CROMENO-5-ONA E PIRANO-[3,2-C]-CROMENO-5-ONA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Centro Universitário de  
Lavras como requisito obrigatório à  
conclusão do curso de Farmácia.

**Orientador:** Prof. Dr. Gustavo  
Henrique Andrade Machado

LAVRAS-MG  
2023

Ficha Catalográfica preparada pelo Setor de Processamento Técnico da  
Biblioteca Central do UNILAVRAS

A381a Alexandre, Kamilla Vitar.  
Avaliação da atividade antimicrobiana de derivados sintéticos  
cromeno-5-ona e pirano-[3,2-c]-cromeno-5-ona / Kamilla Vitar  
Alexandre. – Lavras: Unilavras, 2023.

39f.:il.

Monografia (Graduação em Farmácia) – Unilavras, Lavras,  
2023.

Orientador: Prof. Gustavo Henrique Andrade Machado.

1. Antimicrobianos. 2. Química sintética. 3. Microbiologia.  
I. Machado, Gustavo Henrique Andrade. (Orient.). II. Título.



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LAVRAS – UNILAVRAS

Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “**Avaliação da atividade antimicrobiana de derivados sintéticos cromeno-5-ona e pirano-[3,2-c]-cromeno-5-ona**”, de autoria da graduanda **Kamilla Vitar Alexandre**, aprovado em 20/10/23, pela banca examinadora constituída pelos seguintes profissionais:

---

Prof. Dr. Gustavo Henrique Andrade Machado

Orientador

---

Prof. Dra. Aline Pereira Castro

Presidente da banca

---

Dra. Laize Aparecida Ferreira Andrade

Membro da banca

*Dedico este trabalho a todo o curso de Farmácia do Centro  
Universitário de Lavras, corpo docente e discente, a quem  
fico lisonjeada por dele ter feito parte.*

## AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço a Deus, meu Pai todo poderoso que me predestinou ao curso de Farmácia, segurando minha mão em todos os momentos; foi em Deus que encontrei forças para iniciar, continuar e não desistir deste sonho.

Posteriormente, agradeço as duas pessoas mais importantes da minha vida, minha mãe **Eliana Marques** e meu pai **Warlúcio Alexandre**. Foram eles a base para construção de toda essa trajetória, sempre me apoiaram, incentivaram e sonharam esse sonho comigo. Agradeço também aos mestres por todos os ensinamentos transmitidos ao longo destes anos, graças a vocês aprendi a verdadeira missão do Farmacêutico.

Em especial, faço um agradecimento ao meu professor **Gustavo Henrique Andrade Machado**, o qual me orientou, inspirou e não mediu esforços para me transmitir conhecimentos.

Ademais, agradeço a **Rafaela Sousa** e a **Maria Eduarda Terra**, minhas duas colegas de classe, as quais foram muito importantes nesta jornada, tornando-a mais leve e feliz.

"É ótimo celebrar o sucesso, mas mais importante ainda é assimilar as lições trazidas pelos erros que cometemos". - Bill Gates

## RESUMO

Os compostos cromenona e pirano-cromenona são importantes alvos de pesquisas relacionados ao processo de desenvolvimento de fármacos. Estudos prévios demonstram que os derivados destes compostos apresentam diversas atividades biológicas de interesse médico, dentre elas a ação antimicrobiana. Deste modo, objetivou-se a síntese de um derivado, a caracterização deste e a avaliação da atividade antimicrobiana do mesmo frente às cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. A síntese do derivado foi feita a partir de uma reação multicomponente de Hantzsch. O método para caracterização foi realizado através de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 ( $C^{13}$ ) e de Hidrogênio 1 ( $H^1$ ); a avaliação da atividade antimicrobiana foi feita por testes de sensibilidade pela técnica de diluição seriada com plaqueamento em superfície com utilização de controle positivo. Os espectros obtidos através da caracterização química demonstraram que a síntese foi realizada com êxito e as moléculas foram sintetizadas com um rendimento satisfatório. Além disso, o teste antimicrobiano da molécula apresentou resultado positivo para a bactéria testada, estaticamente comprovado. O desenvolvimento do projeto trouxe resultados satisfatórios, visto que a avaliação biológica do derivado apresentou ação antimicrobiana frente à cepa de *Pseudomonas aeruginosa*. Esse resultado justifica a continuação de pesquisas sobre os possíveis efeitos terapêuticos destes compostos, principalmente no que tange a ação antimicrobiana. O derivado obtido apresentou ação antimicrobiana na concentração de 250 mg frente a cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

**Palavras-chave:** Antimicrobianos. Química Sintética. Microbiologia.



## ABSTRACT

Chromenone and pyranochromenone compounds are important research targets related to the drug development process. Previous studies demonstrate that the derivatives of these compounds present several biological activities of medical interest, between them the antimicrobial action. Therefore, the objective of this work was the synthesis of a derivative, its characterization and the evaluation of antimicrobial activity against strains of *Pseudomonas aeruginosa*. The derivative was synthesized using a multicomponent Hantzsch reaction. The characterization method was carried out through <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance, the evaluation of antimicrobial activity was performed by sensitivity tests using the serial dilution technique with surface plating using a positive control. The spectral analysis obtained through the chemical characterization showed that the synthesis was carried out successfully and the molecules were synthesized with a satisfactory yield. In addition, the antimicrobial test of the molecule demonstrated a positive result for the bacteria tested, which was statistically established. The development of the project brought satisfactory results, since the biological evaluation of the derivative showed antimicrobial action against the ATCC *P. aeruginosa*. This result allows the continuation of research on the possible therapeutic effects of these compounds, especially with regard to antimicrobial action. The derivative obtained shows antimicrobial actions against *Pseudomonas aeruginosa* in doses of 250 mg.

**Keywords:** Antimicrobial. Synthetic Chemistry. Microbiology.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	16
2.1 OBJETIVO GERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	17
3.1 IDENTIFICAÇÃO DOS COMPONENTES CROMENO-5-ONA E PIRANO-[3,2-C]-CROMENO-5-ONA.....	17
3.2 SÍNTESE MULTICOMPONENTE E A NOTORIEDADE DA QUÍMICA VERDE 21	
3.3 REAÇÕES MULTICOMPONENTES .....	22
3.4 RESISTÊNCIA MICROBIANA E A NECESSIDADE DE NOVOS FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS .....	25
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	29
4.1 SÍNTESE DO DERIVADO CROMENONA .....	29
4.2 CARACTERIZAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN DE H <sup>1</sup> E C <sup>13</sup> ).....	29
4.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA.....	29
4.4 ESTATÍSTICA: TESTE DE WILCOXON MANN-WHITNEY.....	31
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>32</b>
5.1 SÍNTESE DO DERIVADO CROMENONA E PIRANO-CROMENONA.....	32
5.2 CARACTERIZAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN DE H <sup>1</sup> E C <sup>13</sup> ).....	32
5.3 ENSAIOS ANTIBACTERIANOS COM O COMPOSTO 7,7-DIMETIL-2- METILAMINO-3-NITRO-4-FENIL 4,6,7,8-TETRAHIDROCROMEN-5-ONA .....	34
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	36
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>37</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Mecanismo para a obtenção dos derivados Cromeno-5-ona e Pirano[3,2-c] Cromeno-5-ona.....	15
<b>Figura 2</b> – Estrutura Geral do 4H - pirano.....	17
<b>Figura 3</b> – Estrutura do 10,11-Dimetoxi-2-metil-2,3,4,12btetrahidro-1H-8-oxa-2-azacicloheptaantracen-7-ol (clavizepina) .....	17
<b>Figura 4</b> - Derivados biologicamente ativos de 4H-pirano .....	18
<b>Figura 5</b> - Compostos com atividade biológica que possuem em sua estrutura cumarina.....	20
<b>Figura 6</b> - Modelo esquemático das reações multicomponentes .....	21
<b>Figura 7</b> - Exemplificação dissemelhante entre RMCs e reações multietapas .....	22
<b>Figura 8</b> - Derivado 7,7-dimetil-2-metilamino-3-nitro-4-fenil-4,6,7,8-tetrahidrocromen-5-ona .....	32
<b>Figura 9</b> - Espectro de RMN de $H^1$ do produto de 7,7-dimetil-2-metilamino-3-nitro-4-fenil-4,6,7,8-tetrahidrocromen-5-ona.....	33
<b>Figura 10</b> - Espectro de RMN de $^{13}C$ do produto de de 7,7-dimetil-2-metilamino-3-nitro-4-fenil-4,6,7,8-tetrahidrocromen-5-ona .....	33

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Síntese de derivados de pirano [3,2-c] cromeno em solventes distintos. ....	19
<b>Tabela 2</b> - Síntese derivados de pirano [3,2-c] cromeno catalizados por NH <sub>4</sub> OAc.....	20
<b>Tabela 3</b> - Teste de médias entre tratamento e controle após 0, 24 e 48 horas após aplicação do composto.....	34

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> - Obtenção de derivados de cromeno-5-ona e pirano [3,2-c] cromeno .....	23
<b>Esquema 2</b> - Cenário de reação possível para formação do composto 6.....	24
<b>Esquema 3</b> - Cenário de reação possível para formação do composto 6' .....	24

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente a evolução de infecções causadas por microrganismos patogênicos, como fungos, bactérias, parasitos e vírus, acarreta um grande desafio mundial: a resistência microbiana. Essa resistência é prejudicial à humanidade, porque a maioria dos microrganismos infecciosos reconhece o mecanismo de ação do medicamento utilizado para tratar a infecção, e desenvolve tolerância ao mesmo. Sendo assim, a descoberta de novos fármacos que sejam eficazes contra essas infecções, seja de fontes sintéticas ou naturais, é altamente desejada (ARAUJO NETO, 2018).

Pode-se definir a infecção como a penetração e desenvolvimento ou multiplicação de um agente infeccioso no organismo humano. Os principais agentes infecciosos são os vírus, bactérias, protozoários e fungos. Quando o corpo humano é invadido por algum destes microrganismos, o próprio organismo desencadeia mecanismos de defesa, dentre eles o processo inflamatório. A inflamação é caracterizada como uma cascata complexa de eventos fisiológicos, os quais promovem a eliminação de patógenos, além de estimular processos orgânicos de reparo. Tal cascata pode restringir os danos no local da agressão, no entanto, se ocorrer de forma exacerbada pode desencadear efeitos deletérios (MOREIRA et al., 2020).

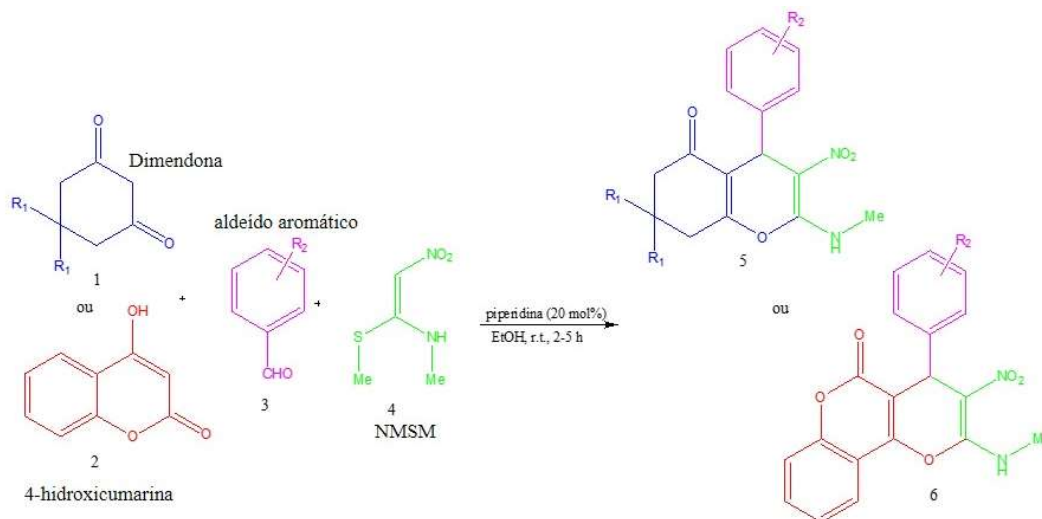
Diante disso, derivados cromeno-5-ona e pirano[3,2-c]-cromenona têm recebido destaque no âmbito da química medicinal já que abordagens minuciosas demonstram que produtos obtidos por meio destes compostos apresentam diversas atividades biológicas, como: anti-inflamatória, antioxidantes e antimicrobianas, dentre outras funcionalidades em níveis diferentes, contudo ambas com percentuais significativos (SILVA, 2017).

Além da versatilidade química dos derivados cromeno-5-ona e pirano[3,2-c], a obtenção destes produtos pode ser efetuada por meio de reações multicomponentes (MRCs). Este tipo de reação apresenta número reduzido de etapas gerando menos resíduos (contribuição ambiental) e tendo uma maior eficiência de síntese (contribuição econômica). Os benefícios destas reações estão associados às ligações fundamentais C – C ou C + heteroátomo. Assim, todas as reações ocasionadas com elementos químicos ou biológicos, principalmente em meios ecológicos, corroboram para maiores economias (ROGERIO, K. et al, 2016).

No estudo em questão, a síntese de derivados cromeno-5-ona e pirano[3,2-c]-cromenona foi realizada via reação multicomponente, utilizando etanol como solvente e piperidina como base (nucleófilo), em função dos aspectos ambientais, tempo de reação, resíduos formados, rendimento e pureza dos produtos (SILVA, 2017).

Através de uma pesquisa quimiosseletiva do tetraidrocromen-5-ona e pirano [3,2-c] cromen-5-ona, estes compostos podem ser obtidos pela mistura de aldeídos aromáticos e dimedona na presença de piperidina em temperatura ambiente. Por meio deste processo, origina-se de forma primária um estereocentro, além de uma nova ligação C – O e duas ligações C – C. Acerca deste pressuposto, tais reações podem ainda resultar em modificações sintéticas, devido à metilamina e o nitro do anel cromeno (KAMALRAJA; MURALIDHARAN; PERUMAL, 2012). A **Figura 1** representa o mecanismo associado à obtenção dos derivados Cromeno-5<sup>o</sup>-ona e Pirano [3,2 -c] Cromeno-5-ona.

**Figura 1** – Mecanismo para a obtenção dos derivados Cromeno-5-ona e Pirano[3,2-c] Cromeno-5-ona



Fonte: Adaptado de Kamalraja, J. Muralidharan, D. Perumal, P. T. (2012)

Diante do exposto, foi possível sintetizar, caracterizar, e realizar uma triagem biológica para o composto cromenona, fundamentando-se na principais pesquisas, experiências e estudos científicos.

O presente trabalho teve como objetivo o estudo de uma molécula que pode ser um importante alvo para o desenvolvimento de fármacos antimicrobianos. A obtenção deste produto foi realizada através de síntese orgânica, relativamente simples, que está em acordo com as atuais políticas de preservação do meio ambiente. Tal pauta, associada ao desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos, não é tratada amplamente pelo setor de pesquisa, mas é extremamente importante, uma vez que a descoberta de novas moléculas candidatas a fármacos antimicrobianos pode reduzir os problemas associados à resistência microbiana. Assim, o presente estudo contribui com as futuras pesquisas associadas ao desenvolvimento de novos fármacos que agem contra microrganismos resistentes.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar a síntese de um derivado cromenona, caracteriza-lo através de RMN e testar sua ação antimicrobiana frente às cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Correlacionar os dados obtidos com a revisão bibliográfica;
- ✓ Interpretar tais informações sobre os derivados Chromeno-5-ona e Pirano-[3,2-c]-Chromeno-5-ona;
- ✓ Identificar os principais efeitos das RMCs;
- ✓ Sintetizar o derivado cromenona e pirano cromenona;
- ✓ Caracterizar a molécula obtida;
- ✓ Analisar a atividade antimicrobiana do derivado obtido.

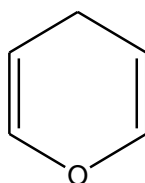


### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 IDENTIFICAÇÃO DOS COMPONENTES CROMENO-5-ONA E PIRANO-[3,2-C]-CROMENO-5-ONA

Os piranos são caracterizados pela existência de um anel heterocíclico, composto por cinco átomos de carbono e um de oxigênio, com duas ligações duplas em sua constituição, conforme representado na **Figura 2**. Tais moléculas são alvo de interesse em pesquisas devido a diversas atividades, como inibição da tirosinase, ação antioxidante e antimicrobiana (SILVA, 2017).

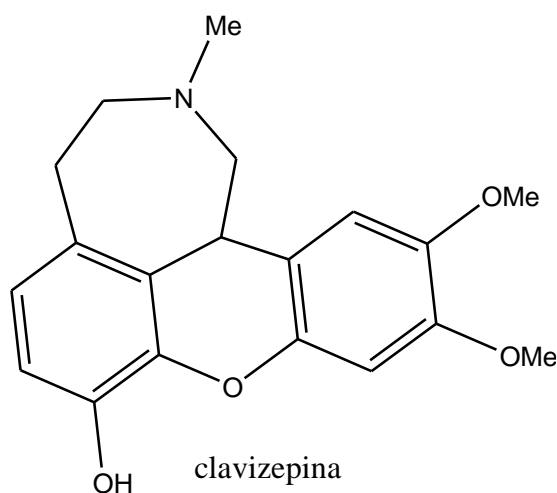
**Figura 2** – Estrutura Geral do 4H - pirano



Fonte: adaptado de Silva (2017).

O anel de 4H-pirano está presente na estrutura de muitos produtos naturais. Um exemplo encontrado na natureza é a ( $\pm$ ) clavizepina, que apresenta uma atividade biológica como agonista da dopamina. Sua estrutura química está representada na **Figura 3**. (SIQUEIRA, 2017).

**Figura 3** – Estrutura do 10,11-Dimetoxi-2-metil-2,3,4,12btetrahidro-1H-8-oxa-2-azacicloheptaantracen-7-ol (clavizepina)



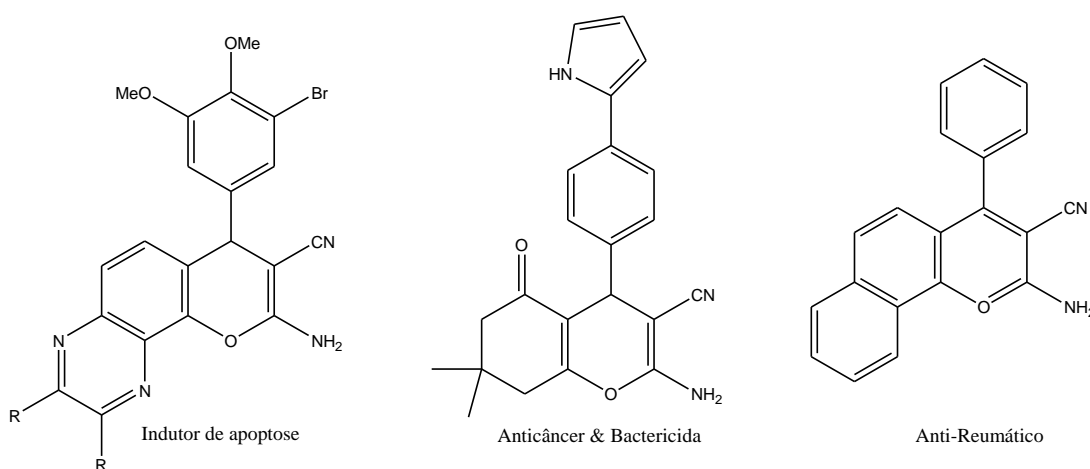
Fonte: Adaptado de Siqueira (2017).

Na química farmacêutica 4H-piranos e seus derivados são uma classe de compostos

heterocíclicos importantes para área, uma vez que as diversas atividades tanto farmacológicas como ecológicas demonstradas por esses compostos estimularam o desenvolvimento de estudos sintéticos deles (SIQUEIRA, 2017). Dentre os derivados dos piranos destacam-se os 4H-piranos e os 4H-benzopiranos, por demonstrarem atividades antitumorais, antioxidantes, antibacterianas, antifúngicas e anticoagulantes (SILVA, 2017).

A **figura 4** exemplifica os 2-amino-3-ciano-4H-piranos biologicamente ativos, que possuem ação anticancerígena, bactericida e antirreumática.

**Figura 4** - Derivados biologicamente ativos de 4H-pirano



Fonte: Adaptado de Silva (2017).

Os derivados piranos também são úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer, a esclerose lateral amiotrófica, a doença de Huntington e a doença de Parkinson. Vale ressaltar que derivados de 4-fenil-4H-piranos foram identificados como potentes e específicos bloqueadores dos canais de cálcio (SIQUEIRA, 2017).

Kamalraja, Muralidharan e Perumal (2012), realizaram estudos sobre a síntese de 2-(metilamino)-3-nitro-4,6,7,8-tetra-hidrocromen-5-onas, onde foram utilizados os seguintes substratos de teste: 4-nitrobenzaldeído (1,0 mmol), Dimedona (1,0 mmol) e N-methyl-1-(methylthio)-2-nitroethenamine (NMSM) (1,0 mmol). Os substratos em questão foram escolhidos com o objetivo de otimizar a condição reacionária. De acordo com o estudo mencionado, é possível citar os seguintes resultados: em etanol (EtOH) à temperatura ambiente na ausência de catalisador, nenhuma formação ocorre, já na reação com etanol e piperidina combinados, há uma obtenção de 65% de rendimento, sendo os melhores resultados possíveis.

Deste modo, percebe-se que ao reduzir a quantidade de catalisador há um aumento considerável no tempo de reação, acarretando uma diminuição drástica no rendimento final. Por conseguinte, a o aumento ou diminuição de base, não demonstra efeitos práticos tanto no rendimento final quanto na reação em si (KAMALRAJA; MURALIDHARAN; PERUMAL, 2012).

Ainda relacionado à pesquisa, ao empregar vários aldeídos aromáticos, nenhum efeito eletrônico ocorre, no entanto com a implementação de NMSM (1N-metil-1S-metil-2-nitroetileno), aldeídos aromáticos e dimedona, ambos em temperatura ambiente, os acoplamentos 2, 3 e 4 formam rápida síntese de pirano-[3,2-c]-cromen-5-onas, em um alto grau de rendimento (**Tabela 1**).

Em contrapartida, reações de mesma natureza de aldeídos aromáticos com 1N-metil-1S-metil-2-nitroetileno, ou até mesmo compostos acíclicos 1,3-dicarbonil, não demonstram nenhum nível de êxito. Deste modo, tal síntese é efetuada por um método simples de filtração, obtendo assim o produto final, com alto índice de pureza. Para chegar à tais conclusões foram utilizadas técnicas tanto de difração de raios X (XRD) quanto a espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (KAMALRAJA; MURALIDHARAN; PERUMAL, 2012).

Desta maneira, a partir do objetivo de sintetizar tais compostos e desenvolver procedimentos eficientes ancorados à Química Verde, pode-se observar na **Tabela 1** a síntese de derivados de pirano-[3,2-c]-cromeno-5-ona, na presença de diferentes solventes:

**Tabela 1** - Síntese de derivados de pirano [3,2-c] cromeno em solventes distintos.

Etapas	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	DMC	90 °C	30	85
2	DEC	128 °C	30	75
3	EtOH	78 °C	120	72
4	CHCl <sub>3</sub>	61 °C	120	60
5	Bmim[triflato]	>100°C	30	90
6	THF	66 °C	120	65
7	Tolueno	110 °C	120	60
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 °C	120	62

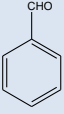
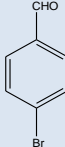
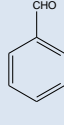
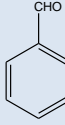
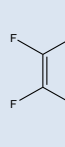
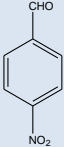
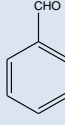
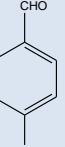
Fonte: Adaptado de Boubakri et al (2016)

Em relação ao efeito do catalizador e às condições ideais para a reação de derivados de pirano-[3,2-c]-cromeno-5-ona em função de procedimentos sustentáveis, conclui-se que quando a reação é realizada na presença de 5 mol% de catalisador, obtém-se um percentual de

55%. Após o aumento da taxa de catalizador entre 10% molar, 15% molar e 20% molar, tais resultados também crescem respectivamente. No entanto, não há melhora apreciável no rendimento geral do produto (BOUBAKRI et al, 2016, p.388).

Portanto, conclui-se que tanto a presença de acetato de amônio ( $\text{NH}_4\text{CH}_3\text{CO}_2$ ) quanto à polaridade do solvente, apresentam importante relevância para o êxito do procedimento. Deste modo, acerca dos dados obtidos, confirma-se que o Bmim [triflato] é o melhor quando comparado com os outros solventes orgânicos usuais, segundo a **Tabela 2**.

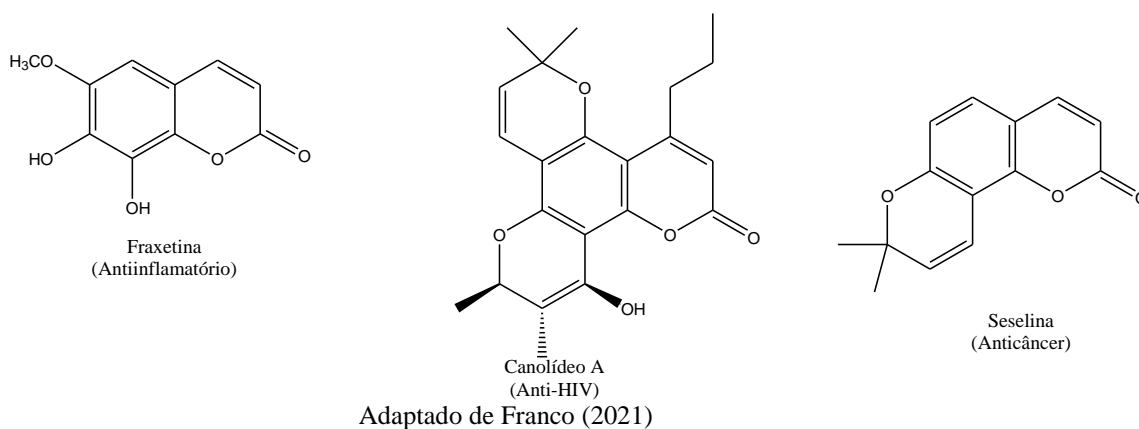
**Tabela 2** - Síntese derivados de pirano [3,2-c] cromeno catalizados por  $\text{NH}_4\text{OAc}$ .

Etapas	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Aldeído</b>								
<b>Produto</b>	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	5h
<b>Tempo (min.)</b>	50	60	45	80	60	50	75	45
<b>Rendimento (%)</b>	94	92	90	-	94	90	89	87
<b>Resultado</b>	27	27	-	26	-	27	-	-

Fonte: Adaptado de Boubakri et al (2016).

A **Figura 5** apresenta exemplos de moléculas derivadas de cumarinas com ações biológicas interessantes:

**Figura 5** - Compostos com atividade biológica que possuem em sua estrutura cumarina



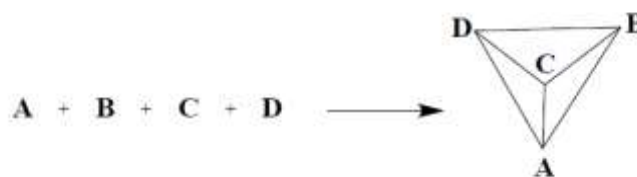
### 3.2 SÍNTESE MULTICOMPONENTE E A NOTORIEDADE DA QUÍMICA VERDE

A Química Verde é um ramo da Química que visa minimizar os impactos que possam ser negativos ao meio ambiente. Cada vez mais a tecnologia química apresenta inovações, buscando por alternativas que possam reduzir etapas, processos e tempos ociosos, o que são de grande valia, principalmente quando aliadas à Química Verde. Baseados nesses intuitos surgiram as reações multicomponentes (SANTOS, 2020).

A partir das reações multicomponentes (MCRs) é possível efetuar a síntese de diversas moléculas em uma única etapa, sendo assim são uma ferramenta eficiente e poderosa para obtenção de moléculas orgânicas complexas, além de ser uma maneira rápida, sem aparecimento de intermediários reacionais e sustentável (DEKAMIN *et al.*, 2018; NGUYEN; NGUYEN; TRAN, 2021; PAKDAMAN; ALLAMEH; SHAKER, 2018).

As RMCs oferecem a vantagem de simplicidade e eficiência quando comparada com as reações químicas tradicionais, estando de acordo à metodologia sintética moderna. Isso porque essas reações são caracterizadas por um processo em que três ou mais reagentes combinam-se em um mesmo “pot” reacional, para formar um produto que tenha características estruturais de cada reagente utilizado, com uma boa complexidade estrutural em apenas uma etapa experimental. A **Figura 6** representa esse tipo de reação, onde todos os reagentes são cominados entre si em uma única etapa reacional, formando o produto final (SIQUEIRA, 2017).

**Figura 6** - Modelo esquemático das reações multicomponentes



Fonte: Adaptado de Siqueira (2017)

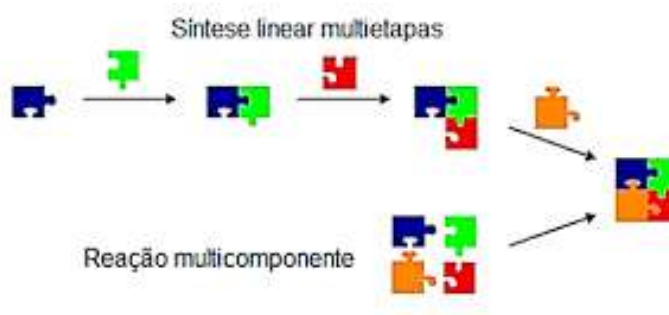
A busca por processos ecologicamente viáveis e seguros tem se tornado cada vez mais constante na síntese orgânica. Neste cenário, a Química Verde é fundamentada em uma série de princípios, que tratam desde a limpeza de resíduos, utilização de substâncias menos tóxicas tanto aos humanos quanto para a fauna e flora. Neste sentido, a síntese multicomponente relaciona-se aos princípios da Química Verde, uma vez que apresenta economia atômica e não geração de resíduos (MARQUES; BISOL; SÁ, 2012).

### 3.3 REAÇÕES MULTICOMPONENTES

As MRCs fornecem a obtenção de uma biblioteca química extensa de fármacos e compostos heterocíclicos. Tais reações são definidas por três ou mais reagentes em um meio reacional, tendo como resultado produtos com baixo índice de resíduo e maior obtenção em função de componentes simples e com considerável relação entre custo e benefício (SILVA, 2017).

Ainda de acordo com Silva (2017), as sínteses multietapas, também conhecidas como convencionais, apresentam certas desvantagens em relação às reações multicomponentes, já que essas são mais eficientes para uma variedade de reagentes. A **Figura 7** exemplifica a diferença entre as reações multietapas (convencional) e as reações multicomponentes.

**Figura 7** - Exemplificação dissemelhante entre RMCs e reações multietapas

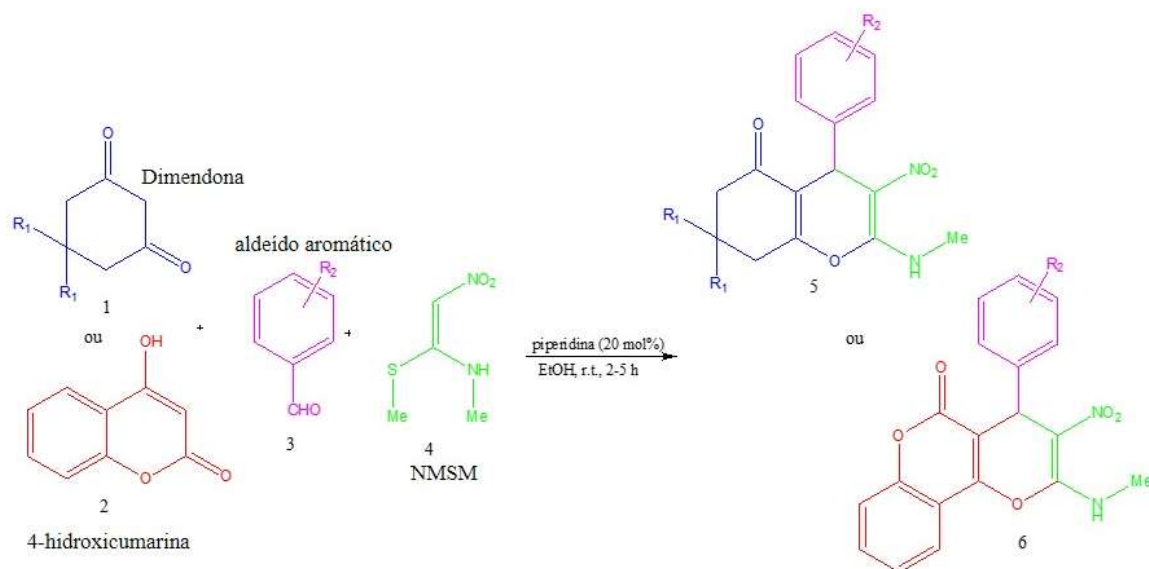


Fonte: Adaptado de Silva (2017).

A atual pesquisa associada à obtenção de derivados piranos requer busca de métodos mais eficientes e ao mesmo tempo econômicos de 4H-piranos. Assim, para a síntese de antimicrobianos, a partir do composto pirano [3,2-c] cromeno é de expressiva importância a utilização de reações multicomponentes, as quais contribuirão para o melhor desenvolvimento das transformações. (KAMALRAJA; MURALIDHARAN; PERUMAL, 2012).

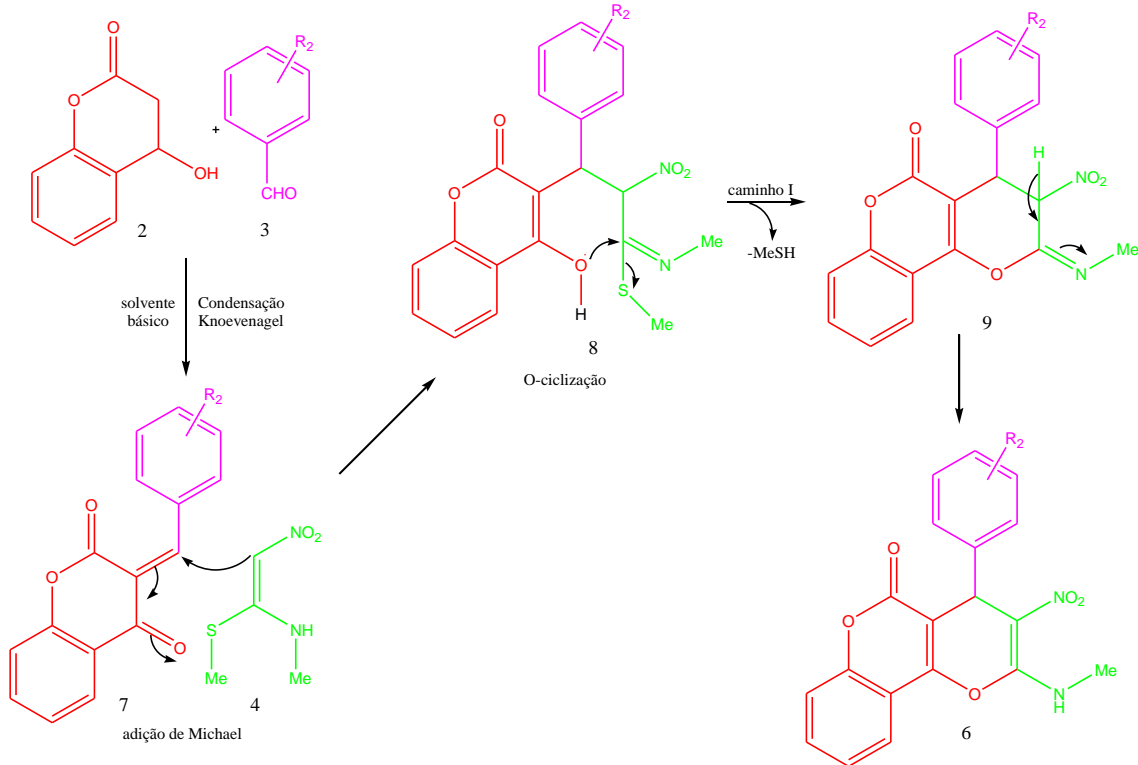
Na busca de novas alternativas e formas de se obter derivados piranos, Kamalraja, J. et al (2012) apresentaram um esquema de síntese multicomponente para obtenção de derivados das duas classes de moléculas, conforme pode se observar no **Esquema 1**.

**Esquema 1** - Obtenção de derivados de cromeno-5-ona e pirano [3,2-c] cromeno

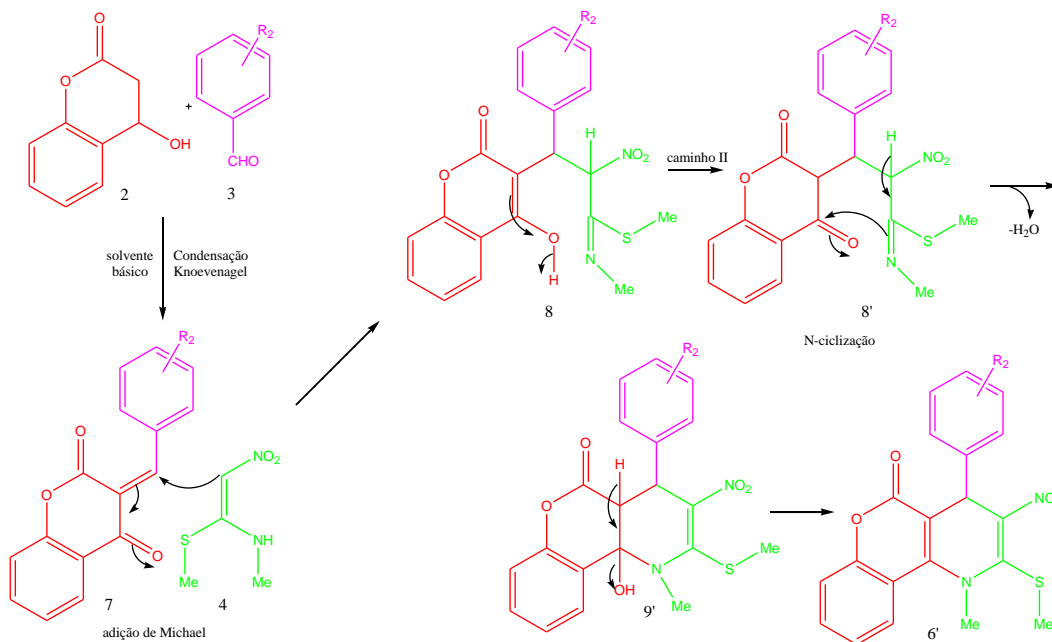


Fonte: Adaptado de Kamalraja, J. Muralidharan, D. Perumal, P. T. (2012).

De acordo com o esquema acima apresentado (**Esquema 1**), a partir de reação multicomponente, Kamalraja, J. et al (2012), demonstram um mecanismo plausível que apresenta a capacidade de obter derivados com alto teor de rendimento e pureza utilizando piperidina como base e etanol como solvente, e ao final do processo realizando uma simples filtração, por meio dos seguintes passos: A primeira etapa é a condensação de Knoevenagel entre o composto metileno ativo 2 (hidrogênio ácido) – (dimedona ou 4-hidroxycumarina) e o aldeído aromático 3, que leva ao produto intermediário 7 que atuará como um aceptor de Michael. O intermediário 7 por sua vez sofre imediata adição de Michael pelo (E)-N-Metil-1-(metiltio)-2-nitro-etenamina (NMSM) 4 para gerar outro intermediário 8, esse por sua vez sofre O-ciclização intramolecular via caminho I para dar origem ao composto 6 com eliminação de MeSH. O intermediário 8 (representado no **esquema 2**) pode existir em outra forma rotamérica sofrendo N-ciclização pelo caminho II para gerar o composto 6', conforme pode ser observado pelos **Esquemas 2 e 3**.

**Esquema 2** - Cenário de reação possível para formação do composto 6

Fonte: Adaptado de Kamalraja, J. Muralidharan, D. Perumal, P. T. (2012).

**Esquema 3** - Cenário de reação possível para formação do composto 6'

Fonte: Adaptado de Kamalraja, J. Muralidharan, D. Perumal, P. T. (2012)



### 3.4 RESISTÊNCIA MICROBIANA E A NECESSIDADE DE NOVOS FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

A resistência bacteriana está em ascensão e constitui um problema de saúde pública em todo o mundo. Para os profissionais de saúde, tem se tornado um desafio crescente, na medida em que as opções terapêuticas para o tratamento de algumas infecções causadas por Microrganismos Resistentes (MR) são cada vez mais restritas. Nos EUA uma pesquisa realizada na década passada constatou que cerca de 70% dos patógenos isolados em hospitais americanos são resistentes ao menos um antimicrobiano, reafirmando a preocupação com tal cenário; sendo que cerca de dois milhões de pacientes por ano estão infectados, o que resulta em aproximadamente 90.000 mortes (LIMA *et al.*, 2021; RAZZAQUE, 2021; SIEGEL *et al.*, 2007; ZHOU *et al.*, 2007).

Um outro estudo europeu concluiu que estas infecções afetam um em cada 10 pacientes internados e causam aproximadamente 5.000 mortes anuais no continente. No Brasil, os dados ainda são pouco documentados, devido à consolidação reduzida das informações por diversos hospitais, dificultando o conhecimento da extensão do problema no país. Contudo, o Ministério da Saúde avaliou a magnitude das infecções hospitalares em 99 hospitais terciários localizados nas capitais brasileiras e vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS), identificando uma taxa de 13% de infecções entre pacientes hospitalizados (SOUZA *et al.*, 2015).

Vários fatores contribuem para a evolução da resistência bacteriana, merecendo destaque o uso indiscriminado de antibióticos (RAZZAQUE, 2021; SIEGEL *et al.*, 2007; ZIAKAS *et al.*, 2015).

Entretanto, existem bactérias naturalmente resistentes a certas classes de antimicrobianos; um exemplo clássico, os *Enterococcus* são naturalmente resistentes as cefalosporinas (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

Segundo Parisi *et al.* (2009) como esta resistência é fortalecida pelo uso indiscriminado de antimicrobianos, os quais aumentam o desenvolvimento de linhagens resistentes frente aos microrganismos patogênicos, esforços tem sido feitos para que haja um controle maior da saída destes medicamentos, passando a ser de uso controlado por receita médica, porém estas medidas não eliminam a questão da resistência e isto acontece devido à pressão seletiva resultante de seu uso clínico, industrial e comercial.

Além de ser um fato natural, a resistência microbiana pode ser tratada como um fenômeno ecológico que acontece como resposta de um microrganismo frente à ampla

utilização de um fármaco e a presença no meio ambiente. Os microrganismos se multiplicam rapidamente, sofrem mutação e são promíscuos, podendo haver a troca de material genético entre linhagens de mesma espécie e/ou de espécies diferentes (GUIMARÃES; DA SILVA MOMESSO; PUPO, 2010; TORTORA; FUNKE; CASE, 2012).

Dentre os microrganismos mais frequentemente implicados na ocorrência de resistência, destaca-se o *Staphylococcus aureus*, devido a sua alta virulência e grande prevalência nas instituições de saúde, sendo que o elevado nível de resistência que estas cepas apresentam aos antimicrobianos disponíveis é caracterizado como problema grave com possíveis consequências fatais em âmbito mundial (HOLM *et al.*, 2021; MASUNARI; TAVARES, 2006). Ainda, com o advento da resistência bacteriana, o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) adquiriu maior repercussão no que se refere à gravidade destes acometimentos para a saúde pública. Estima-se que cerca de 30% da população geral dos Estados Unidos seja colonizada por esta bactéria e 1,5% por MRSA, ilustrando a necessidade de desenvolver novos antimicrobianos que funcionem por mecanismos diferentes dos conhecidos para os medicamentos já disponíveis no mercado (ELSTON; BARLOW, 2009; GUIMARÃES; DA SILVA MOMESSO; PUPO, 2010; HOLM *et al.*, 2021).

O isolamento do agente bacteriano e o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos são estratégias importantes para o diagnóstico da infecção e a utilização do fármaco adequado. Os patógenos mais comuns detectados no laboratório que apresentam resistência bacteriana dentre os cocos gram-positivos são os *S. aureus* e *Enterococcus sp.* e, dentre os bacilos gram-negativos, são *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. (MADIGAN; *et. al.*, 2016).

Existem quatro grandes mecanismos conhecidos de resistência aos antimicrobianos que são: (a) a alteração da permeabilidade; (b) a alteração do local de ação; (c) a bomba de efluxo e (d) o mecanismo enzimático que altera a estrutura química do antibiótico.

#### a) Alteração da permeabilidade

A permeabilidade da membrana celular é essencial para que o antibiótico tenha o efeito desejado, quer seja bactericida ou bacteriostático (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Nas bactérias Gram negativas, a membrana interna é constituída por fosfolipídeos e a membrana externa por lipídeos. A sua constituição confere uma lenta penetração do fármaco e a passagem pela membrana externa é realizada através das porinas, que formam canais hidrofílicos. A penetração na bactéria depende das características intrínsecas das moléculas de antibiótico. Desta forma os compostos hidrofílicos penetram através das porinas (DELCOUR, 2009). Neste tipo de resistência, a modificação da

permeabilidade do antibiótico pode ser explicada devido às alterações estruturais, do número, da seletividade ou do tamanho das porinas, sendo que qualquer diminuição na função ou quantidade de porinas levará à resistência da bactéria ao antibiótico, baixando o nível do mesmo presente no interior da bactéria (DELCOUR, 2009).

b) Alteração do local de ação

Este tipo de resistência caracteriza-se pela diminuição ou mesmo ausência de afinidade do antibiótico ao local de ligação, isto pode ocorrer por alteração da estrutura do peptidoglicano, interferência na síntese de proteínas ou na síntese de DNA (RICE; BONOMO, 2005). Estas alterações são promovidas por modificação na funcionalidade de enzimas que atuam na síntese do peptidoglicano, proteínas ou DNA (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008)..

c) Bomba de efluxo

As bombas de efluxo são proteínas presentes nas membranas. Neste tipo de resistência ocorre um efluxo, ou seja, o transporte ativo dos antibióticos do meio intracelular para o meio extracelular, antes mesmo que eles desempenhem seus mecanismos de ação, como exemplo para este tipo de resistência, podemos citar a *P. aeruginosa* (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008).

d) Mecanismo enzimático

O mecanismo enzimático de resistência ocorre devido a inativação do fármaco, que é resultante da produção, pela bactéria, de enzimas que degradam ou inativam o antibiótico. Existem três grandes estratégias: hidrólise; transferência de um grupo químico ou processo redox (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008).

A busca de novos agentes antimicrobianos que sejam eficazes no tratamento de infecções causadas por bactérias multi-resistentes se baseia na descoberta de novos alvos e a potencialização de mecanismos que apresentam atividade antimicrobiana conhecida. Com o constante avanço na área de modificação molecular ao longo dos anos, esta alternativa se mostra altamente viável para o planejamento e desenvolvimento de fármacos. Além disso, é importante lembrar que este tipo de metodologia se mostra mais vantajosa tanto em termos de investimentos como em relação ao tempo de execução (MASUNARI; TAVARES, 2006; ZHANG *et al.*, 2021).

A obtenção de fármacos diretamente de fontes vegetais requer um grande volume de material vegetal para extração, o que além de oneroso é evitado por questões ambientais. Desta forma, com o progresso da química orgânica e das técnicas de análise estrutural de compostos químicos, vários fitocompostos puderam ser isolados, identificados e então

preparados por síntese total em laboratórios especializados (PATRICK, 2004). Diferentes classes químicas de produtos naturais originaram diversos protótipos que deram e dão origem a muitos fármacos sintéticos, com distintas categorias terapêuticas (ABDEL-RAZEK *et al.*, 2020; SULEIMAN *et al.*, 2020).

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 SÍNTESE DO DERIVADO CROMENONA

A síntese do derivado foi realizada no Laboratório de Química Farmacêutica do Centro Universitário de Lavras.

O derivado desejado foi sintetizado por meio da metodologia descrita abaixo. (Kamalraja, J. Muralidharan, D. Perumal, P. T. (2012).

Uma mistura da Dimedona ( $C_8H_{12}O$ ), Piperidina ( $C_5H_{11}N$ ), Benzaldeído ( $C_7H_6O$ ) e N-Metil-1- (metiltio) -2-nitro-etenamina (NMSM) ( $C_4H_8N_2O_2S$ ), que foram colocados em meio reacional ao mesmo tempo, utilizando etanol como solvente e piperidina como base (nucleófilo) até o término da reação, de acordo com dados coletados na literatura – (2 a 5 horas). O material resultante foi filtrado para retirar os resíduos que não formaram o produto esperado e os demais solventes presentes. O material seco obtido foi recristalizado com etanol para purificação.

### 4.2 CARACTERIZAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN DE $H^1$ E $C^{13}$ )

A caracterização do derivado obtido foi realizada em parceria com a Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP).

Os espectros de RMN foram obtidos em um equipamento Bruker Avance III – 14,1 Tesla (600,23 MHz para frequência do hidrogênio) com magneto blindado (Ultrashield Plus®) da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP). O espectrômetro é equipado com sonda criogênica TCI (Triple Resonance Cryoprobe Inverse) de 5 mm, com bobinas de  $^1H$  e  $^{13}C$  e pré-amplificador refrigerados a uma temperatura de aproximadamente 77K. A sonda possui bobina de gradiente de campo no eixo z (53G/cm) e unidade de ajuste automático de sintonia – ATMA® (Automatic Tuning and Matching). O reagente de alta pureza utilizado para caracterização química foi Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ). Para utilizar o DMSO fez-se a solubilização em laboratório com os solventes mais comuns utilizados no dia a dia na Química Orgânica, tais como: etanol, metanol, água, éter etílico, isopropanol e triclorometano, observando que a molécula foi solúvel tanto em clorofórmio deuterado quando e dimetilsulfóxido, reagentes comuns e sabidamente bastante utilizados em Ressonância Magnética Nuclear.

### 4.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

A avaliação da atividade antimicrobiana foi desenvolvida no Laboratório de Análises

Clínicas do Centro Universitário de Lavras.

A atividade antimicrobiana da molécula sintetizada foi avaliada por testes de sensibilidade pela técnica de diluição seriada com plaqueamento em superfície (microdiluição em caldo), de acordo com as recomendações do CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI, 2018).

O microrganismo utilizado foi a *P. aeruginosa* ATCC 27853 obtida da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brasil, cedido pelo laboratório de Bactérias do Departamento de Ciências dos Alimentos (DCA) – UFLA-MG. O motivo da escolha desta cepa é devido sua importância em infecções em humanos, assim como sua presença em feridas, o que causa o retardo no processo de cicatrização. As culturas com estoque foram armazenadas em meio de congelamento (glicerol: 15 mL; peptona bacteriológica: 0,5 g; extrato de levedura: 0,3 g; NaCl: 0,5 g; água destilada: 100 mL) e mantidas congeladas durante o período do experimento. A reativação das cepas foi realizada inoculando 100 µL da cultura em tubos contendo 10 mL de caldo BHI (Brain Heart Infusion) com incubação a 37°C/24h em condições aeróbias, e o inóculo padronizado com densidade celular correspondente a 10<sup>8</sup> UFC/mL, pela escala de McFarland.

Para a microdiluição em caldo de Brain Heart Infusion (BHI), foi preparada uma solução mãe de 500 mg/mL previamente, posteriormente foi retirado 500 µL dessa solução mãe e incubados com mais 500 µL do meio de cultura BHI, passando então para a dosagem de 250 mg do composto. Os plaqueamentos em placa de Petri contendo Tryptic Soy Agar (TSA) foram realizados nos tempos 0 horas (mesmo momento da incubação), após 24 horas e uma terceira após 48h para conferir evolução de crescimento bacteriano.

Para realizar a contagem das colônias em placa, foram realizadas diluições no momento de plaquear realizadas em eppendorfs, colocando 900 µL de água destilada para cada 100 µL da solução incubada. O plaqueamento foi feito com as diluições sucessivas com objetivo de poder realizar a contagem de colônias (células viáveis), seguindo critérios de padronização, as placas contendo TSA foram incubadas a 37°C e contadas em 24h para *P. aeruginosa* e as colônias contadas em cada tempo. Como controle positivo foram utilizadas a mesma bactéria, incubada em 1000 µL de BHI, sem a presença da molécula sintetizada, e, a contagem das células viáveis foi feita em meio TSA, de acordo com o CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI, 2018).

#### 4.4 ESTATÍSTICA: TESTE DE WILCOXON MANN-WHITNEY

Para a realização das comparações entre as médias foi utilizado o Teste de Wilcoxon Mann-Whitney, uma vez que a amostra é pequena e não apresenta normalidade, segundo o Teste de Shapiro-Wilk. Comparou-se, para cada replicação do experimento (semanas 1, 2 e 3), se há diferença de média do número de colônias entre os grupos controle e tratamento.

Como, em alguns dos casos, todos os indivíduos apresentaram o valor 0, consolida-se uma situação na qual não existe variância. Portanto, com a presença de tais empates e uma amostra muito pequena, o método não calcula o  $p$ -valor exato, devido à dificuldade na atribuição de postos, mas realiza uma modificação na estatística de teste, performando um tipo de teste assintótico, *default* do R (Teste Assintótico de Wilcoxon Mann-Whitney).

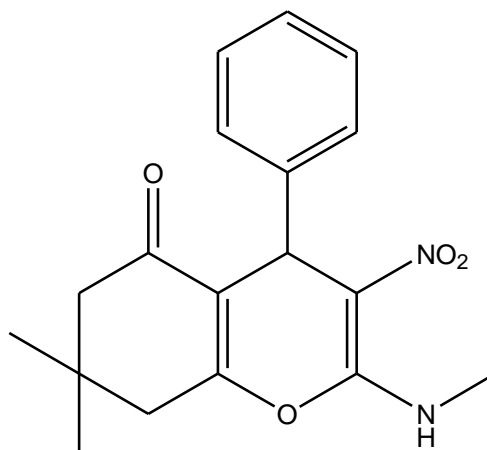
Para os grupos sem valores repetidos, foi aplicado o Teste de Wilcoxon Mann-Whitney, calculando-se o  $p$ -valor exato, como usual. O software utilizado foi o R versão 4.2.1. O nível de significância adotado foi de 10%. (R Core Team, 2022).

## 5. RESULTADOS

### 5.1 SÍNTESE DO DERIVADO CROMENONA E PIRANO-CROMENONA

Como resultado desta síntese foi obtido o derivado 7,7-dimetil-2-metilamino-3-nitro-4-fenil-4,6,7,8-tetrahidrocromen-5-ona, conforme representado na **Figura 8**.

**Figura 8** - Derivado 7,7-dimetil-2-metilamino-3-nitro-4-fenil-4,6,7,8-tetrahidrocromen-5-ona



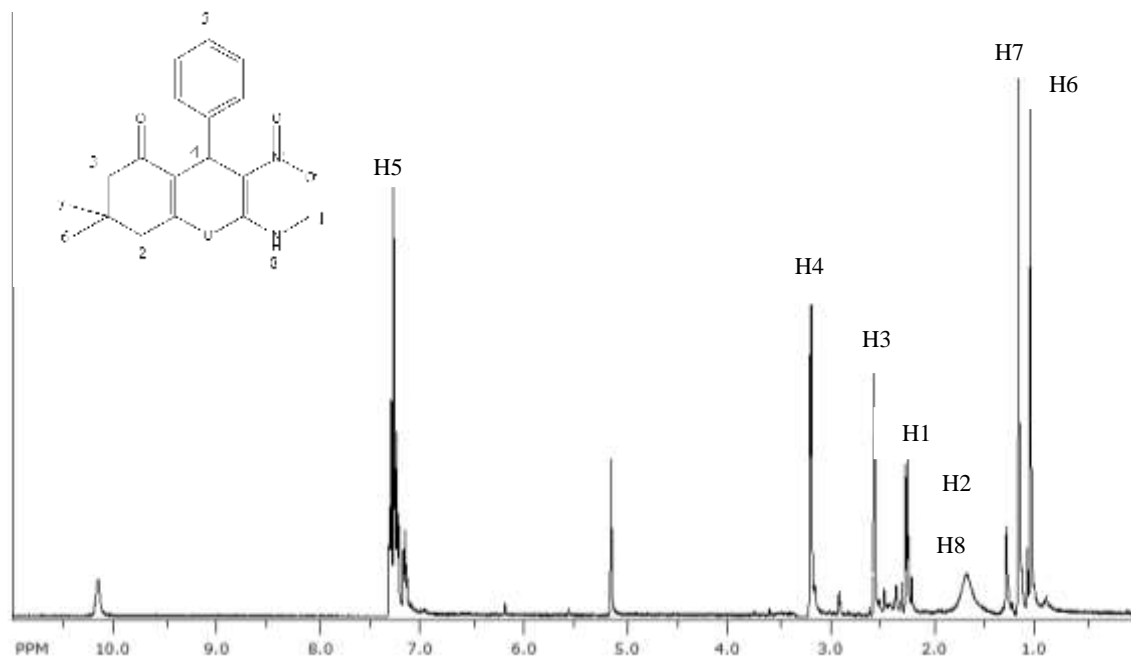
Fonte: Adaptado de Kamalraja (2012).

### 5.2 CARACTERIZAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN DE $H^1$ E $C^{13}$ )

Para a caracterização do derivado produzido foram feitos RMN de  $H^1$  e  $C^{13}$  e os resultados demonstram que a molécula esperada foi sintetizada com sucesso, conforme observa-se nas **figuras 9 e 10**. O rendimento químico da reação foi de 35%.

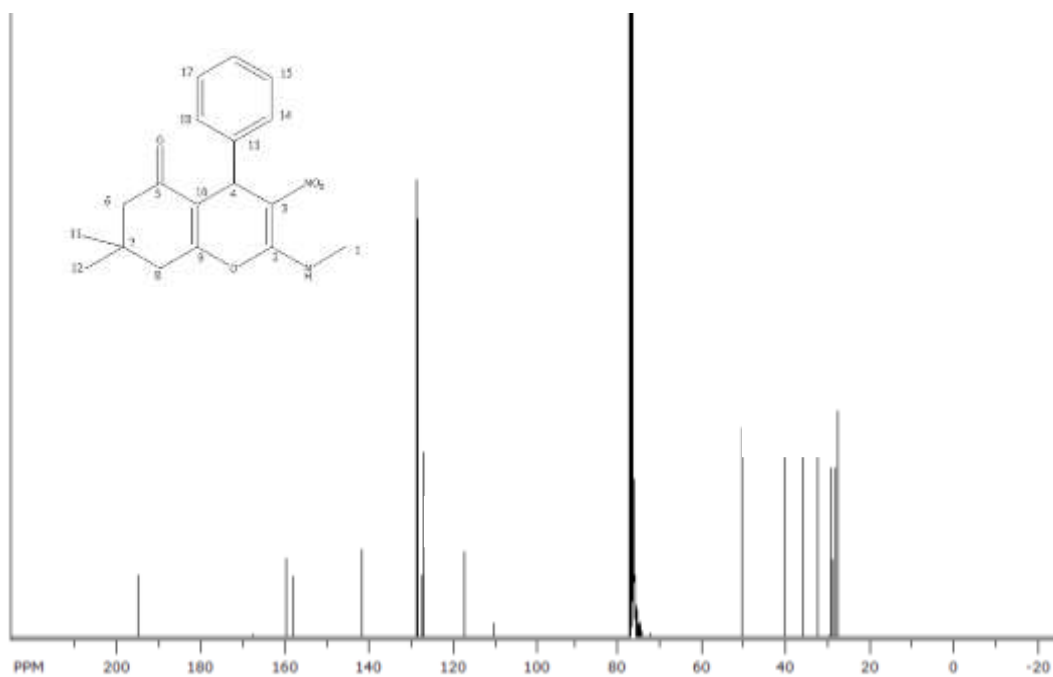


**Figura 9** - Espectro de RMN de  $H^1$  do produto de 7,7-dimetil-2-metilamino-3-nitro-4-fenil-4,6,7,8-tetrahidrocromen-5-ona



Fonte: Dados de RMN de próton obtidos da molécula

**Figura 10** - Espectro de RMN de  $C^{13}$  do produto de de 7,7-dimetil-2-metilamino-3-nitro-4-fenil-4,6,7,8-tetrahidrocromen-5-ona



Fonte: Dados de RMN de  $C^{13}$  obtidos da molécula

Para a caracterização desta molécula foram feitos RMN de  $H^1$  e  $C^{13}$  e os resultados demonstram que a molécula esperada foi sintetizada com sucesso. O espectro de RMN de  $H^1$  mostra ressonâncias em  $\delta_H$  7,3 (H5, *m*),  $\delta_H$  3,2 (H4, *s*), 2,55 (H3, *s*), 2,4 (H1, *s*), 1,6 (H8, *s*), 1,3 (H2, *s*), 1,2 (H7, *s*), 1,15 (H6, *s*) compatível com o que é esperado para essa classe de moléculas. Na região de olefínicos e aromáticos, dois multipletos bem separados e definidos, integrando para 4 átomos de hidrogênios, confirmam a presença de um anel aromático dissubstituído com padrão *para*:  $\delta_H$  6,99-7,30 (H15 e H16, 2H, *m*) e (H16 e H18, 2H, *m*) ppm.

No espectro de RMN de  $^{13}C$  é possível identificar os sinais em  $\delta_C$  158 e 160 ppm, compatíveis com carbono  $sp^2$  conectado diretamente à um átomo de oxigênio, além dos sinais em  $\delta_C$  130 e 140 ppm de acordo com carbono  $sp^2$  de anel aromático. O carbono cetônico pode ser visto a  $\delta_C$  195 e o diretamente ligado ao grupo nitro a  $\delta_C$  118 ppm. Os demais picos observados, também corroboram para a caracterização estrutural:  $\delta_C$  18 (C1, C11, C12), 19 (C1), 40 (C8), 50 (C6), 118 (C3) e 78,6 (C3) ppm.

### 5.3 ENSAIOS ANTIBACTERIANOS COM O COMPOSTO 7,7-DIMETIL-2-METILAMINO-3-NITRO-4-FENIL 4,6,7,8-TETRAHIDROCROMEN-5-ONA

Por meio da técnica de diluição seriada com plaqueamento em superfície (microdiluição em caldo de BHI) obteve-se atividade antimicrobiana, estatisticamente significativa, contra uma linhagem da bactéria Gram negativa *P. aeruginosa*, conforme se observa na **Tabela 3**, que foi construída para comparação da média da contagem de bactérias em 0, 24 e 48 horas após sua aplicação.

**Tabela 3** - Teste de médias entre tratamento e controle após 0, 24 e 48 horas após aplicação do composto

Variável		Controle	Tratamento	p-valor Mann-Whitney
		Média (DP)	Média (DP)	
Semana 1	0 horas	5.13 (0.10)	4.53 (0.19)	0.1000
	24 horas	11.73 (0.11)	0 (0)	0.0636
	48 horas	17.34 (0.15)	0 (0)	0.0636
Semana 2	0 horas	4.28 (0.18)	6.65 (0.05)	0.1000
	24 horas	11.74 (0.05)	0 (0)	0.0636
	48 horas	17.53 (0.01)	0 (0)	0.0636
Semana 3	0 horas	6.64 (0.07)	5.35 (0.06)	0.1000
	24 horas	11.66 (0.01)	0 (0)	0.0636
	48 horas	17.39 (0.14)	0 (0)	0.0636

Pelos resultados exibidos na **Tabela 3**, observa-se, ao nível de 10% de significância, que há diferença estatística entre as médias dos grupos controle e tratamento após 24 e após 48 horas após a aplicação derivado 7,7-dimetil-2-metilamino-3-nitro-4-fenil-4,6,7,8-

tetrahidrocromen-5-ona. O mesmo não pôde ser observado no tempo 0 hora, nas três replicações do experimento. Isso indica que, imediatamente após a aplicação do derivado sintetizado (0 hora), não há indícios de que o derivado seja eficaz, uma vez que ainda não houve tempo para que o efeito fosse manifestado. Após 24 horas, foi possível observar o efeito esperado, que levou à eliminação total das bactérias *P. aeruginosa*, evidenciada pela contagem nula em todas as unidades experimentais do grupo tratamento. O mesmo foi observado 48 horas após a aplicação da substância. Portanto, 24 horas após a aplicação do composto já é possível evidenciar a eliminação das colônias de bactérias *P. Aeruginosa*.

## 6. CONCLUSÃO

Com o presente trabalho foi possível, através da síntese química baseada na Reação de Hantzsch, obter um derivado cromenona por meio de uma síntese multicomponente atrelada a Química Verde. A etapa de caracterização estrutural foi fundamental para comprovação da obtenção do produto esperado e a avaliação antimicrobiana permitiu comprovar, *in vitro*, a ação antibacteriana da molécula sintetizada.

Os resultados obtidos permitem a continuação de pesquisas sobre os possíveis efeitos terapêuticos destes compostos, principalmente no que tange a ação antimicrobiana, visto que a resistência por parte dos microrganismos é algo que tem trazido bastante preocupação para a área da ciência e da saúde. Tal composto estudado pode ser um importante alvo para o desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos.

## REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAZEK, A. S., EL- NAGGAR, M., ALLAM, A., MORSY, O. M., OTHMAN, S.I. **Microbial natural products in drug discovery**. Processes, v. 8, n. 4, p. 1–19, 2020.
- ARAÚJO NETO, Luiz Nascimento. **Síntese, avaliação da atividade antimicrobiana e investigação do mecanismo de ação de novos derivados 5-nitrotiofeno tiossemicarbazona**. Recife: UFPE/CB, 2018.
- BOUBAKRI, L., BILEL, H., BAKLOUTI L.,MANSOUR L.,HAMDI, H. **Novel pyrano[3,2-c]chromene derivatives via a green one-pot three component: Synthesis, characterization, antioxidant, antibacterial and anti-inflammatory activities, 2016**.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: [s.n.], 2012.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Clinical and Laboratory Standards Institute Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically Standard**, Approval CDM-A.; M07 Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. [S.l: s.n.], 2018.
- CLSI. **Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests**, Approved Standard-Eleventh Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute. . [S.l: s.n.], 2018.
- DEKAMIN, M. G., KARIMI, Z., LATIFIDOOST, Z., ILKHANIZADEH, S., DAEMI, H., NAIMI-JAMAL, M. R., BARIKANI, M. **Alginate acid: A mild and renewable bifunctional heterogeneous biopolymeric organocatalyst for efficient and facile synthesis of polyhydroquinolines**. International journal of biological macromolecules, 108, 1273-1280.
- DELCOUR, A. H. **Outer membrane permeability and antibiotic resistance**. Biochimica et Biophysica Acta, v. 1794, n. 5, p. 808–816, 2009.
- DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. **Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects**. Food, Technology and Biotechnology, v. 46, n. 1, p. 11–21, 2008.
- ELSTON, J. W. T.; BARLOW, G. D. **Community-associated MRSA in the United Kingdom**. Journal of Infection, v. 59, n. 3, p. 149–155, 2009.
- FRANCO, D. P., PEREIRA, T. M., VITORIO, F., NADUR, N. F., LACERDA, R. B., KÜMMERLE, A. E. **A importância das cumarinas para a química medicinal e o desenvolvimento de compostos bioativos nos últimos anos**. Química Nova, 44, 180-197, 2021.
- GOMES, R. N., LIMA, P. S., KURIYAMA, S. N., NETO, A. A. F. **Desenvolvimento da química verde no cenário industrial brasileiro**. 2018.

GUIMARÃES, D. O.; DA SILVA MOMESSO, L.; PUPO, M. T. **Antibióticos:** Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010.

HOLM, M. K. A., WINTHER, T. N., KAMMANN, S., RASMUSSEN, M. S., BROOKS, L., WESTH, H., & BARTELS, M. D. **Prevalence of MRSA nasal carriage among pregnant women in Copenhagen.** *PLoS One*, 16(1), e0246343, 2021.

KAMALRAJA, J., MURALIDHARAN, D., PERUMAL, P. T. **An efficient, one-pot regioselective synthesis of highly functionalized chromen-5-ones and pyrano [3, 2-c] chromen-5-ones via a tandem Knoevenagel–Michael–cyclization sequence.** *Synlett*, 23(20), 2894-2898. 2012

LIMA, P. G., OLIVEIRA, J. T., AMARAL, J. L., FREITAS, C. D., SOUZA, P. F. **Synthetic antimicrobial peptides:** Characteristics, design, and potential as alternative molecules to overcome microbial resistance. *Life Sciences*, 278, 119647, 2021.

MADIGAN, M. T.; AL., E. **Microbiologia de Brock.** 14. ed. Porto Alegre: [s.n.], 2016.

MARQUES, M. V.; BISOL, T. B.; SÁ, M. M. **Reações multicomponentes de biginelli e de Mannich nas aulas de Química Orgânica Experimental:** Uma abordagem didática de conceitos da química verde. *Química Nova*, v. 35, n. 8, p. 1696–1699, 2012.

MASUNARI, A.; TAVARES, L. C. **Síntese e determinação da atividade antimicrobiana de derivados 5-nitro- 2-tiofilidênicos frente a Staphylococcus aureus multi-resistente.** v. 42, n. 3, p. 461–471, 2006.

MOREIRA, R., FERNANDES, F., VALENTÃO, P., PEREIRA, D. M., ANDRADE, P. B. **Echium plantagineum L. honey:** Search of pyrrolizidine alkaloids and polyphenols, anti-inflammatory potential and cytotoxicity. *Food chemistry*, 328, 127169. 2020.

NGUYEN, V. T.; NGUYEN, H. T.; TRAN, P. H. **One-pot three-component synthesis of 1-amidoalkyl naphthols and polyhydroquinolines using a deep eutectic solvent: a green method and mechanistic insight.** *New Journal of Chemistry*, v. 45, n. 4, p.2053–2059, 2021.

PAKDAMAN, F.; ALLAMEH, S.; SHAKER, M. **Synthesis of Pharmaceutical Polyhydroquinolines Catalyzed by Cobalt ( II ) Complex as Reusable Catalyst.** v. 6, n.1, p. 192–195, 2018.

PATRICK, G. L. **Organic Chemistry.** 2. ed. [S.l: s.n.], 2004.

RAZZAQUE, M. S. **Commentary:** Microbial Resistance Movements: An Overview of Global Public Health Threats Posed by Antimicrobial Resistance, and How Best to Counter. *Frontiers in Public Health*, v. 8, n. January, p. 10–13, 2021.

RICE, L.; BONOMO, R. **Genetic and Biochemical mechanisms of bacterial.** In Victor Lorian, M. D., *Antibiotics in Laboratory Medicine.* 5. ed. New York: [s.n.], 2005.

ROGERIO, K., VITÓRIO, F., KÜMMERLE, A., GRAEBIN, C. **Reações multicomponentes:**

Um breve histórico ea versatilidade destas reações na síntese de moléculas bioativas. *Rev. Virtual Quim*, 8, 1934-1962, 2016.

SANTOS, S. J. **Reações multicomponentes combinadas com a cicloadição de huisgen na síntese de híbridos moleculares.** Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2020.

SIEGEL, J. D., RHINEHART, E., JACKSON, M., CHIARELLO, L. **Management of multidrug-resistant organisms in health care settings**, 2006. *American journal of infection control*, 35(10), S165-S193. 2007.

SILVA, J.C. **Síntese de 4H- piranos via reação multicomponente.** Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2017.

SIQUEIRA, M. S. **Estudo sobre a síntese dos derivados de 4h-piranos e 1,4-dihidropiridinas via reação multicomponente de hantzsch promovida pelo pentacloreto de nióbio.** Bauru, São Paulo, 2017.

SOUZA, E. S., BELEI, R. A., CARRILHO, C. M. D. D. M., MATSUO, T., YAMADA-OGATTA, S. F., ANDRADE, G., KERBAUY, G. **Mortalidade e riscos associados à infecção relacionada à assistência à saúde.** *Texto & Contexto-Enfermagem*, 24, 220-228. 2015.

SULEIMAN, S., Di Fiore, R., CASSAR, A., FORMOSA, M. M., CALLEJA-AGIUS, J., SCHEMBRI-WISMAYER, P. **Anticancer effects of an extract from a local planarian species on human acute myeloid leukemia HL-60 cells in vitro.** *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 130, 110549. 2020.

TORTORA, G.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia. 10. ed.** Porto Alegre: [s.n.], 2012.

ZHANG, W., Gu, W., SUN, R., ZHOU, M., HAN, Z., LI, Y. **An adjusted 3D-QSAR model for the combined activity of fluoroquinolones photodegradation and microbial degradation assisted by dynamic simulation and its application in molecular modification.** *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 212, 111973. 2021.

ZHOU, Y., GREGOR, V. E., AYIDA, B. K., WINTERS, G. C., SUN, Z., MURPHY, D., WALL, D. **Synthesis and SAR of 3, 5-diamino-piperidine derivatives: Novel antibacterial translation inhibitors as aminoglycoside mimetics.** *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(5), 1206-1210. 2007.

ZIAKAS, P. D., ZACHARIOUDAKIS, I. M., ZERVOU, F. N., MYLONAKIS, E. **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus prevention strategies in the ICU: a clinical decision analysis.** *Critical care medicine*, 43(2), 382-393. 2015.