

POTENCIAL ANTIMICROBIANO DE UM DERIVADO SINTÉTICO DA CLASSE DAS CROMENONAS

Kamilla V. Alexandre¹; Marcos V. da Silva², Gustavo H. A. Machado³; Sérgio S. Thomas⁴

¹ Universidade Federal de Lavras, Departamento de Química/UFLA, Lavras, Minas Gerais

² Universidade Federal de Lavras, Departamento de Química/UFLA, Lavras, Minas Gerais

³ Universidade Federal de Lavras, Departamento de Medicina/UFLA, Lavras, Minas Gerais

⁴ Universidade Federal de Lavras, Departamento de Química/UFLA, Lavras, Minas Gerais

kamilla.alexandre@estudante.ufla.br

Palavras-Chave: Síntese química, Derivados heterocíclicos, Atividade biológica.

Introdução

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023), a resistência antimicrobiana (RAM) é uma das principais ameaças globais à saúde pública, sendo responsável diretamente por 1,27 milhões de mortes em 2019 e contribuindo para 4,95 milhões de óbitos. A RAM ocorre quando bactérias, vírus, fungos e parasitas adquirem resistência aos medicamentos utilizados em seu tratamento, dificultando a cura das infecções, aumentando o risco de disseminação da doença e agravando quadros clínicos graves. Considerando essa ameaça, a Assembleia Mundial da Saúde adotou em 2015 um plano de ação global visando aumentar o investimento em novos medicamentos, ferramentas de diagnóstico, vacinas e outras intervenções.

Neste contexto, os derivados de cromenonas têm recebido destaque na química medicinal, pois produtos obtidos a partir desses compostos apresentam diversas atividades biológicas *in vitro*, como anti-inflamatória, antioxidante, anticoagulante e antimicrobiana (SILVA, 2017). Além de sua versatilidade biológica, essas moléculas podem ser obtidas por reações multicomponentes (RMCs), alinhando-se aos princípios da Química Verde, que prioriza processos químicos sustentáveis, redução de resíduos e eficiência energética. As RMCs permitem sintetizar moléculas complexas em uma única etapa, minimizando a geração de resíduos e a necessidade de purificação de intermediários, e apresentam rendimento elevado e adaptabilidade sintética (BANERJEE et al., 2022; LANGER, 2024; POTALA al., 2024).

As RMCs consistem na combinação de três ou mais reagentes em um único recipiente reacional, resultando em produtos que incorporam características estruturais de cada reagente (MANDAL e KHAN, 2024). Esse método se diferencia das sínteses tradicionais sequenciais, reduzindo etapas, tempo e consumo de solventes, e facilitando a geração de bibliotecas de compostos para triagem na descoberta de fármacos (MANDAL e KHAN, 2024). Cromenos funcionalizados, compostos heterocíclicos contendo oxigênio, têm se mostrado valiosos na química medicinal devido à sua atividade biológica diversificada e à possibilidade de obtenção via RMCs (NAIDU KALLA e KIM, 2024).

As cromenonas, derivados sintéticos de estruturas cumarínicas, possuem um núcleo cromeno ou benzopirano, presente em compostos biologicamente ativos como anticoagulantes, anti-inflamatórios e agentes antibacterianos (KUMAR MAURYA et al., 2024; KATIYAR et al., 2022). As cumarinas, metabólitos secundários vegetais, apresentam propriedades antioxidantes e de inibição enzimática, sendo precursores de cromenonas com potencial antimicrobiano (YANG et al., 2024). A atividade antimicrobiana dos derivados cromenonas tem despertado interesse no desenvolvimento de fármacos antibióticos (JIANG et al., 2020; IBRAHIM, AL-HARBI e ALLEHYANI, 2020).

A síntese de cromenonas pode ser realizada via reações multicomponentes, como demonstrado por Kamalraja, Muralidharan e Perumal (2012), em que diferentes combinações de reagentes, como dimedona ou 4-hidroxicumarina com aldeídos aromáticos, geram

derivados distintos com rendimentos elevados (aproximadamente 80%) e pureza significativa. Tais variações permitem explorar diversas possibilidades de substituição, influenciando os efeitos biológicos e destacando a relevância desses métodos na química medicinal.

Diante desse cenário, este trabalho teve como objetivo realizar a síntese de um derivado cromenona, caracterizá-lo por espectroscopia de RMN e avaliar sua atividade antimicrobiana frente às cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. A escolha deste microrganismo justifica-se por sua relevância clínica: *P. aeruginosa* é uma bactéria oportunista, frequentemente associada a infecções hospitalares graves, como pneumonia, infecções de feridas e sepse, sendo conhecida por sua elevada resistência a múltiplos antibióticos, o que a torna um alvo prioritário para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Assim, considerando a RAM como uma grave ameaça à saúde pública e a necessidade de novas moléculas antimicrobianas, os derivados cromenonas surgem como promissores precursores de fármacos, e sua obtenção via RMCs representa uma abordagem eficiente, sustentável e relevante para a química medicinal contemporânea. Este estudo contribui para a busca de alternativas terapêuticas frente à resistência microbiana crescente, agregando conhecimento sobre síntese, caracterização e atividade biológica de cromenonas.

Material e Métodos

A síntese do derivado cromenona foi realizada no Laboratório de Química Farmacêutica do Centro Universitário de Lavras, seguindo o procedimento descrito por Kamalraja, Muralidharan e Perumal (2012). Uma mistura de Dimedona ($C_8H_{12}O_2$), Piperidina ($C_5H_{11}N$), Benzaldeído (C_7H_6O) e N-Metil-1-(metiltio)-2-nitro-etenamina (NMSM, $C_4H_8N_2O_2S$) foi colocada simultaneamente em meio reacional, utilizando etanol como solvente e piperidina como base. A reação ocorreu em temperatura ambiente por aproximadamente 8 horas. O produto obtido foi filtrado para remoção de sólidos e concentrado para eliminação do solvente.

A caracterização do derivado foi realizada por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de 1H e ^{13}C , técnica que permite determinar a estrutura molecular a partir da interação dos núcleos dos átomos com um campo magnético, fornecendo informações sobre o ambiente químico de hidrogênios e carbonos na molécula.

A atividade antimicrobiana foi avaliada no Laboratório de Análises Clínicas do Centro Universitário de Lavras, utilizando a técnica de microdiluição em caldo, conforme recomendação do CLSI (2018). O microrganismo testado foi *Pseudomonas aeruginosa*, obtido da FIOCRUZ e armazenado em meio de congelamento. Para os testes, as cepas foram reativadas em caldo BHI a 37 °C por 24 h e padronizadas a 10^8 UFC/mL pela escala de McFarland. Uma solução mãe de 500 mg/mL do derivado cromenona foi diluída em BHI, e os plaqueamentos foram realizados em placas de TSA nos tempos 0 h, 24 h e 48 h, com contagem de colônias após diluições seriadas. Como controle positivo, utilizou-se *P. aeruginosa* sem o composto.

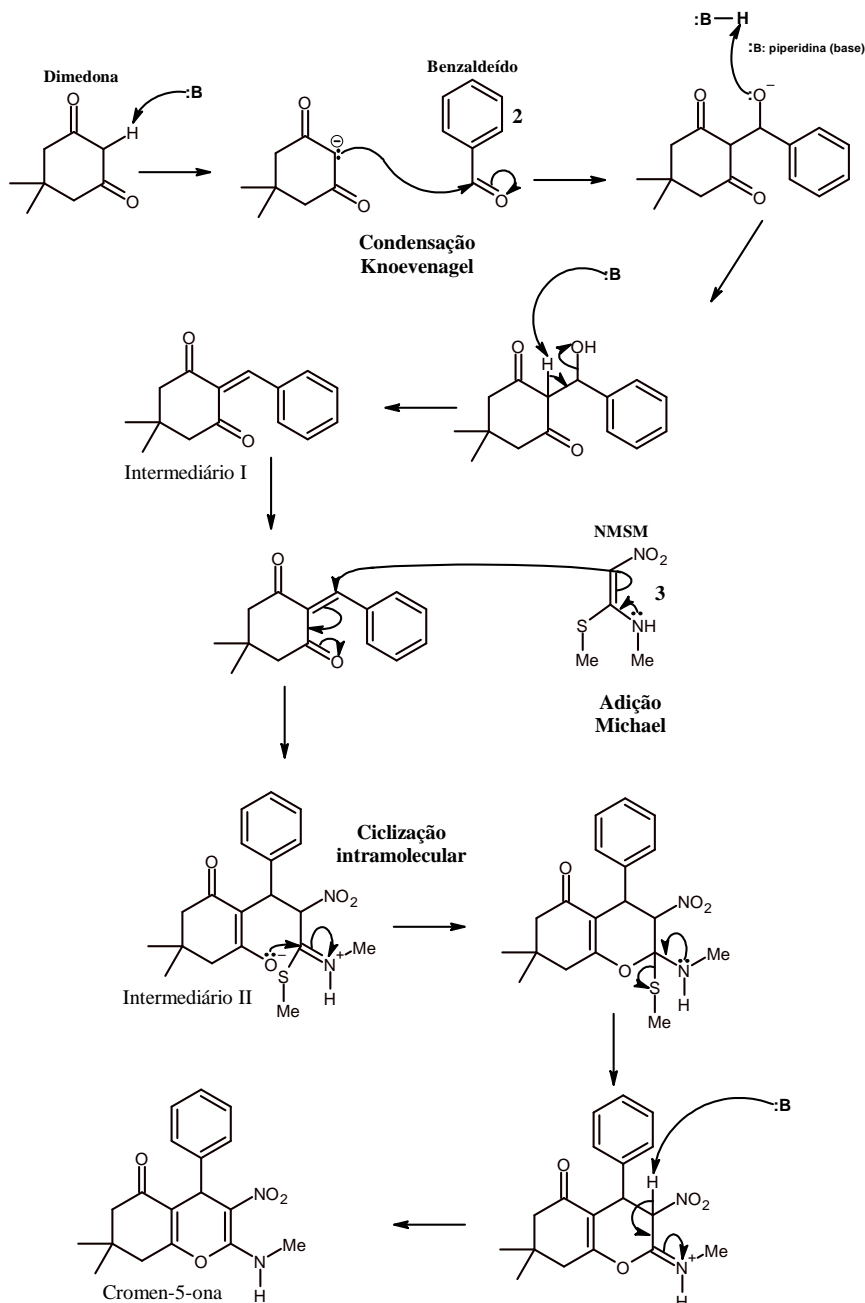
Para análise estatística, as comparações entre os grupos controle e tratamento foram realizadas pelo Teste de Wilcoxon Mann-Whitney, adequado para amostras pequenas e sem normalidade, considerando nível de significância de 10%. Em casos de empates ou ausência de variância, utilizou-se a versão assintótica do teste; nos demais casos, aplicou-se o p-valor exato, com análise realizada no software R versão 4.2.1 (R CORE TEAM, 2022).

Resultados e Discussão

A síntese realizada resultou no derivado Cromen-5-ona, obtido através de reação multicomponente envolvendo dimedona, piperidina, benzaldeído e N-metil-1-(metiltio)-2-nitro-etenamina (NMSM) em etanol. A reação ocorreu em uma etapa com purificação por recristalização, resultando em rendimento químico de 45% (Figura 1). Esta abordagem

simplificada se alinha aos princípios da Química Verde, reduzindo etapas, consumo de solventes e geração de resíduos, conforme reportado por Kamalraja et al. (2012).

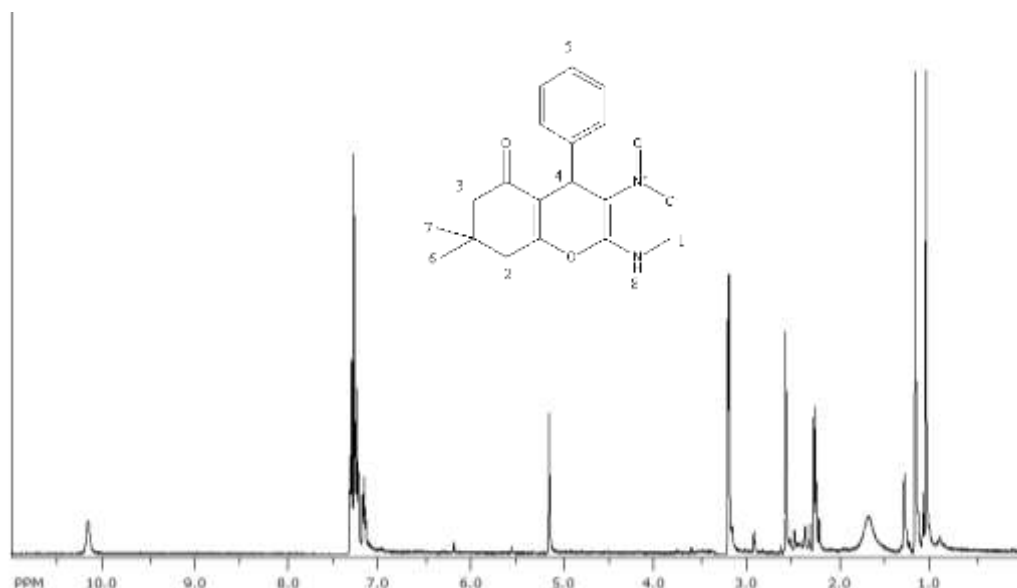
Figura 1- Mecanismo químico para obtenção do derivado cromenona



Fonte: Adaptado de Kamalraja, Muralidharan e Perumal (2012)

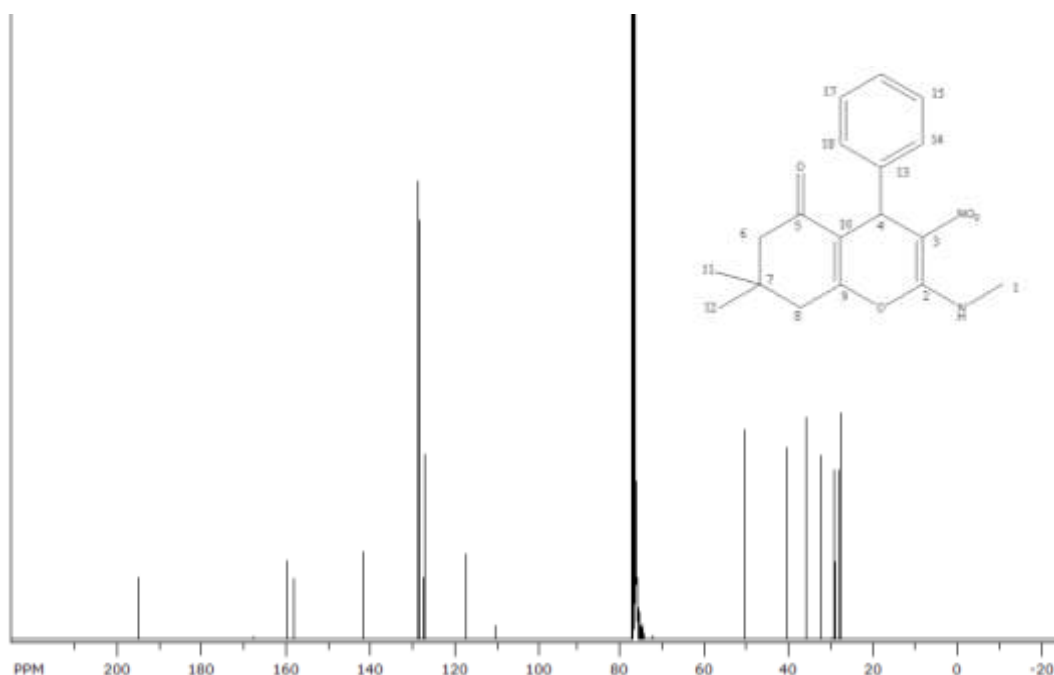
Para a caracterização do derivado produzido foram feitos RMN de ^1H e ^{13}C e os resultados demonstram que as moléculas esperadas foram sintetizadas com sucesso, conforme se observa nos espectros (**figura 2** e **figura 3**) abaixo:

Figura 2 - Espectro de RMN de ^1H do derivado Cromen-5-ona



Fonte: Adaptado de KHAN et al., 2018

Figura 3- Espectro de RMN de ^{13}C do derivado Cromen-5-ona



Fonte: Adaptado de KHAN et al., 2018

Os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos para o composto estão em concordância com os dados reportados na literatura para derivados análogos de cromeno-5-ona, confirmando a formação do produto desejado (KHAN et al., 2018).

Após caracterizar a molécula desejada, a atividade antimicrobiana foi avaliada por meio da técnica de diluição seriada com plaqueamento em superfície (microdiluição em caldo). Obteve-se atividade antimicrobiana, estatisticamente significativa, contra cepas da

bactéria Gram-negativa *P. aeruginosa*, conforme se observa na **Tabela 1**, que foi construída para comparação da média da contagem de bactérias em 0, 24 e 48 horas após sua aplicação.

Tabela 1 – Contagem média de colônias (log UFC/ml) em controle e tratamento com o derivado de cremenona, nos tempos de 0, 24 e 48h

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

Fonte: R CORE TEAM (2022)

Com base nos resultados percebe-se que no tempo zero não houve diferença significativa no crescimento das colônias de bactérias no meio de cultura pura (Tryptic Soy Agar (TSA) e nas placas contendo a substância testada, o que já era esperado, uma vez que as bactérias ainda não tiveram tempo de entrar em contato com a molécula. Entretanto, quando as placas contendo TSA são semeadas e incubadas nos tempos de 24h e 48h, respectivamente, observa-se resultados significativos, as células viáveis da cepa bacteriana são totalmente eliminadas das placas que contém a molécula, enquanto há o crescimento acentuado (exponencial) das bactérias nas placas que contém somente o meio de cultura puro nas mesmas condições e intervalos de tempo. Os resultados indicam que o composto possui ação microbida significativa contra *P. aeruginosa*, que é um microrganismo Gram-negativo. As cepas Gram-negativas são sabidamente mais difíceis de eliminar do organismo humano (JUBEH; BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

Conclusões

Com o presente trabalho foi possível obter o derivado cremenona desejado, evidenciando a eficiência da metodologia aliada aos princípios da Química Verde. A caracterização estrutural por RMN de ^1H e ^{13}C confirmou a formação da molécula desejada, validando o processo sintético empregado.

Os ensaios antimicrobianos demonstraram que o composto apresenta atividade significativa frente à cepa de *Pseudomonas aeruginosa*, com eliminação completa das colônias bacterianas após 24 horas de exposição. Esses resultados preliminares reforçam a relevância potencial da pesquisa, uma vez que *P. aeruginosa* é um patógeno oportunista associado a infecções hospitalares graves e à resistência antimicrobiana.

Assim, os objetivos do estudo foram alcançados, mostrando que derivados de cremenonas sintetizados por metodologias multicomponentes possuem potencial como moléculas bioativas. Esses achados justificam a continuidade dos estudos com testes frente a outros microrganismos a análises farmacológicas adicionais.

Agradecimentos

Agradecemos ao PIBIC/Unilavras pelo fomento à pesquisa e pelo apoio concedido para o desenvolvimento deste trabalho.



Referências

BANERJEE, M.; et al. Multicomponent reactions in modern organic synthesis. *Chemical Reviews*, v. 122, n. 5, p. 3540-3578, 2022.

CLSI - CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. CLSI Standard M07. 11th ed. Wayne, PA: CLSI, 2018.

IBRAHIM, M. A.; AL-HARBI, S. A.; ALLEHYANI, E. S. Chromenones as promising scaffolds for drug discovery. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 13, n. 8, p. 6782-6791, 2020.

JIANG, S.; et al. Chromenone derivatives with antimicrobial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 195, p. 112255, 2020.

JUBEH, B.; BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Resistance of gram-positive bacteria to current antibacterial agents and overcoming approaches. *Molecules*, v. 25, n. 12, p. 1–23, 2020.

KAMALRAJA, J.; MURALIDHARAN, D.; PERUMAL, P. T. Multicomponent synthesis of chromen-5-one and pyrano[3,2-c]chromen-5-one derivatives. *Tetrahedron Letters*, v. 53, p. 4195-4199, 2012.

KATIYAR, M. K.; et al. Biological potential of chromenes and their derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, v. 31, n. 4, p. 421-435, 2022.

KHAN, M. Musawwer; SAIGAL, Biswas; SHAREEF, Sumbulunnisan; KHAN, Sarfaraz; SAHOO, Subash C. One-pot practical method for synthesis of functionalized 4H-chromen-5-one derivatives under catalyst and solvent-free conditions. *Synthetic Communications*, v. 48, n. 20, p. 2683-2694, 2018.

KUMAR MAURYA, R.; DEY, A.; KUMARA, V.; KHATRAVATH, M. Biologically active chromenes: structures and therapeutic potential. *Fitoterapia*, v. 156, p. 105099, 2024.

LANGER, P. Recent progress in multicomponent reactions: scope and applications. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 2024, n. 3, p. 321-337, 2024.

MANDAL, A.; KHAN, A. T. Multicomponent reactions in drug discovery and diversity-oriented synthesis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 22, n. 6, p. 1123-1139, 2024.

NAIDU KALLA, R. M.; KIM, S.-C. Functionalized chromenes in medicinal chemistry. *Molecules*, v. 29, n. 2, p. 254-268, 2024.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Relatório do Sistema Global de Vigilância de Resistência e Uso de Antimicrobianos (GLASS). Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2023.

POTALA, V.; et al. Multicomponent reactions: advantages and green chemistry perspectives. *Green Chemistry*, v. 26, n. 1, p. 110-125, 2024.



R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2022. Disponível em: <https://www.r-project.org/>. Acesso em: 10 set. 2025.

SILVA, J. F. Atividades biológicas de derivados cromenos e sua aplicação na química medicinal. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 38, n. 2, p. 245-252, 2017.

YANG, L.; DAI, Y.; WANG, J.; CHEN, D. Coumarins in plants: antioxidant and enzyme inhibitory properties. *Phytochemistry Reviews*, v. 23, p. 101-118, 2024.