



KAMILLA VITAR ALEXANDRE

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
ANTIMICROBIANA DE DERIVADOS 4H-CROMEN-5-ONAS**

LAVRAS-MG

2026

KAMILLA VITAR ALEXANDRE

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
ANTIMICROBIANA DE DERIVADOS 4H-CROMEN-5-ONAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em Química/Bioquímica, para obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Sergio Scherrer Thomasi
Orientador

Prof. Dr. Gustavo Henrique Andrade Machado
Coorientador

**LAVRAS-MG
2026**

**Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração
de Ficha Catalográfica da Biblioteca Universitária da UFLA, com
dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Alexandre, Kamilla Vitar.

Síntese, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana de derivados 4H
cromen-5-onas / Kamilla Vitar Alexandre. - 2026.

75 p. : il.

Orientador: Sergio Scherrer Thomasi

Coorientador: Gustavo Henrique Andrade Machado

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade Federal de Lavras, 2026.

Bibliografia.

1. Resistência antimicrobiana. 2. Reações multicomponentes. 3. Cromenonas. 4.
Atividade antimicrobiana. 5. Caracterização química. I. Thomasi, Sergio Scherrer. II.
Andrade Machado, Gustavo Henrique. III. Universidade Federal de Lavras. IV. Título.

KAMILLA VITAR ALEXANDRE

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
ANTIMICROBIANA DE DERIVADOS 4H-CROMEN-5-ONAS**

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, AND EVALUATION OF THE
ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 4H-CHROMEN-5-ONE DERIVATIVES**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em Química/Bioquímica, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 04/02/2026

Dra. Adrielle Pieve UFSJ

Dra. Bárbara Sayuri Bellete UFLA

Orientador
Prof. Dr. Sérgio Scherrer Thomasi

**LAVRAS – MG
2026**

AGRADECIMENTOS

A Deus, por guiar cada passo do meu caminho, concedendo força, sabedoria e perseverança ao longo desta jornada. Foi pela fé, confiança e entrega que encontrei sustentação para superar os desafios e seguir firme até a conclusão desta etapa tão significativa da minha vida acadêmica e pessoal. À minha mãe, Eliana, a quem devo grande parte das minhas conquistas. Mulher incansável, que nunca mediu esforços para que eu realizasse meus sonhos, sendo sempre fonte de incentivo, inspiração e apoio incondicional. Obrigada por ter sido meu porto seguro, meu alicerce e minha maior fortaleza. Ao meu pai, Warlucio, que, mesmo não estando mais presente neste plano, permanece vivo em cada valor que carrego comigo. Foi com ele que aprendi sobre persistência, dignidade e luta pelos objetivos. Por ele, eu sigo; por ele, eu não desisto. À minha irmã, Karielly, por ser meu espelho de superação, daquela que só quem compartilha o íntimo do coração consegue compreender. Obrigada por me ensinar sobre a fé, por fortalecer minha caminhada espiritual e por ter me aproximado ainda mais de Deus. Aos meus amigos, que tornaram esta jornada mais leve e possível. Em especial, à Neuza, por todas as orações e palavras de conforto; à Joyce, por ter sido minha família durante esses dois anos em Lavras; ao Zé, por todos os momentos em que me acolheu e tornou meus dias mais felizes; à Stefany, por trazer leveza à vida mesmo em meio à intensidade do mestrado; e à Heloísa, por ser fonte de inspiração e por todo o auxílio ao longo deste processo. Ao grupo de pesquisa em Síntese, pela convivência, aprendizado e colaboração, em especial ao Marcos, que me auxiliou desde o início desta caminhada, sempre com disponibilidade e dedicação. Ao meu orientador, Prof. Dr. Sérgio, por todo o conhecimento compartilhado, pela orientação cuidadosa e pela dedicação ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Ao meu coorientador, Prof. Dr. Gustavo, por nunca medir esforços para me auxiliar, contribuindo de forma significativa para minha formação científica. À Universidade Federal de Lavras (UFLA), pela oportunidade de formação acadêmica e pela infraestrutura oferecida. Por fim, agradeço às instituições parceiras que contribuíram para o desenvolvimento desta pesquisa: Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ – Campus Divinópolis) e demais instituições envolvidas. A todos que, de alguma forma, contribuíram para que este trabalho fosse realizado, meus mais sinceros agradecimentos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

A resistência antimicrobiana (RAM) constitui uma das principais ameaças atuais à saúde pública, reduzindo a eficácia de antimicrobianos amplamente utilizados e exigindo o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Nesse contexto, compostos heterocíclicos derivados de cromenonas têm despertado interesse na química medicinal em função de sua diversidade estrutural e do potencial biológico descrito na literatura. O presente trabalho teve como objetivo a síntese, caracterização estrutural e avaliação da atividade antimicrobiana de seis derivados 4H-cromen-5-onas, obtidos por meio de reações multicomponentes (RMCs) alinhadas aos princípios da Química Verde. As sínteses foram realizadas por metodologia envolvendo apenas uma etapa, livre de catalisador, utilizando aldeídos aromáticos substituídos, compostos β -dicarbonílicos cíclicos (dimedona ou 1,3-cicloexanodiona) e o reagente (E)-N-metil-1-(metiltio)-2-nitroetenoamina (NMSM), resultando na obtenção de derivados funcionalizados de 4H-cromen-5-onas com rendimentos satisfatórios, variando entre 75,4% e 84,75%, e elevada eficiência sintética. Os compostos sintetizados, denominados KA, KB, KC, KD, KE e KF, foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F) e espectroscopia na região do infravermelho (FTIR-ATR), permitindo a confirmação inequívoca das estruturas químicas propostas e a avaliação de suas propriedades físico-químicas. A atividade antimicrobiana foi avaliada por meio da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM), utilizando o método de microdiluição em caldo, conforme as diretrizes do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), frente às bactérias *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Os ensaios foram conduzidos na faixa de concentrações de 0,5 a 256 $\mu\text{g/mL}$, sendo observados valores de CIM superiores a 128 $\mu\text{g/mL}$ para todos os derivados avaliados, indicando ausência de atividade antimicrobiana significativa nas condições testadas. Entretanto, as características estruturais dos compostos sugerem potencial para aplicações tópicas e para futuros estudos de otimização estrutural. Adicionalmente, o emprego de reações multicomponentes demonstrou-se uma estratégia sintética eficiente, sustentável e reproduzível, contribuindo para a geração racional de bibliotecas moleculares e fornecendo subsídios para estudos futuros de otimização estrutural e investigação de aplicações terapêuticas alternativa.

Palavras-chave: resistência antimicrobiana; reações multicomponentes; cromenonas; caracterização química; atividade antimicrobiana.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance (AMR) constitutes one of the major current threats to public health, reducing the effectiveness of widely used antimicrobial agents and requiring the development of new therapeutic approaches. In this context, heterocyclic compounds derived from chromenones, have attracted considerable interest in medicinal chemistry due to their structural diversity and the biological potential reported in the literature. The present study aimed to synthesize, structurally characterize, and evaluate the antimicrobial activity of six 4H-chromen-5-one derivatives, obtained through multicomponent reactions (MCRs) aligned with the principles of Green Chemistry. The syntheses were carried out using a one-step, catalyst-free methodology involving substituted aromatic aldehydes, cyclic β -dicarbonyl compounds (dimedone or 1,3-cyclohexanedione), and the reagent (E)-N-methyl-1-(methylthio)-2-nitroethenamine (NMSM), resulting in functionalized 4H-chromen-5-one derivatives with satisfactory yields ranging from 75.4% to 84.75% and high synthetic efficiency. The synthesized compounds, designated KA, KB, KC, KD, KE, and KF, were characterized by Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy (^1H , ^{13}C , and ^{19}F NMR) and infrared spectroscopy (FTIR-ATR), allowing the unequivocal confirmation of the proposed chemical structures and the assessment of their physicochemical properties. Antimicrobial activity was evaluated by determining the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) using the broth microdilution method, in accordance with the guidelines of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), against the bacteria *Escherichia coli* ATCC 25922 and *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. The assays were performed over a concentration range of 0.5 to 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and MIC values higher than 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ were observed for all evaluated derivatives, indicating the absence of significant antimicrobial activity under the tested conditions. Nevertheless, the structural features of the compounds suggest potential for topical applications and for future structural optimization studies. Additionally, the use of multicomponent reactions proved to be an efficient, sustainable, and reproducible synthetic strategy, contributing to the rational generation of molecular libraries and providing a foundation for future investigations into structural optimization and alternative therapeutic applications.

Keywords: antimicrobial resistance; multicomponent reactions; chromones; chemical characterization; antimicrobial activity.

INDICADORES DE IMPACTO

O presente trabalho gerou impactos de natureza científica, tecnológica, social e ambiental, com reflexos diretos no campo da pesquisa acadêmica e potenciais desdobramentos para a sociedade. Do ponto de vista tecnológico e científico, o estudo contribuiu para o avanço do conhecimento na área de Química Orgânica e Química Medicinal ao desenvolver uma rota sintética eficiente, reprodutível e alinhada aos princípios da Química Verde para a obtenção de derivados de cromenonas, reduzindo etapas reacionais, consumo de solventes e geração de resíduos, o que representa impacto ambiental positivo e potencial redução de custos em processos futuros. A caracterização estrutural detalhada por técnicas espectroscópicas avançadas fortaleceu a formação de recursos humanos qualificados e ampliou a capacidade analítica institucional, beneficiando diretamente estudantes de pós-graduação e docentes envolvidos nas atividades de pesquisa. Embora os compostos sintetizados não tenham apresentado atividade antimicrobiana significativa nas condições avaliadas, os resultados obtidos possuem impacto social e em saúde ao fornecer dados confiáveis que evitam a condução de estudos redundantes e orientam futuras investigações voltadas à otimização estrutural e à avaliação de aplicações alternativas, como uso tópico, contribuindo indiretamente para o enfrentamento da resistência antimicrobiana. O território impactado compreende, prioritariamente, o ambiente acadêmico da Universidade Federal de Lavras e instituições parceiras, com extensão ao meio científico nacional por meio da disseminação do conhecimento gerado. O trabalho apresenta caráter extensionista indireto ao subsidiar pesquisas futuras, ações educativas e estratégias de inovação tecnológica na área da saúde e da sustentabilidade química, mesmo sem interação direta com público externo durante sua execução. As atividades desenvolvidas enquadram-se principalmente nas áreas temáticas de Saúde, Tecnologia e Produção, Meio Ambiente e Educação, conforme a Política Nacional de Extensão. Adicionalmente, os impactos do estudo estão alinhados aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da ONU, em especial ao ODS 3 (Saúde e Bem-Estar), ao contribuir para a base científica relacionada à resistência antimicrobiana, ao ODS 4 (Educação de Qualidade), pela formação acadêmica qualificada, ao ODS 9 (Indústria, Inovação e Infraestrutura), pela proposição de metodologias sintéticas sustentáveis, e ao ODS 12 (Consumo e Produção Responsáveis), ao empregar princípios da Química Verde, evidenciando o potencial do trabalho para gerar benefícios científicos e sociais de forma ética e sustentável.

IMPACT INDICATORS

The present study generated scientific, technological, social, and environmental impacts, with direct reflections on academic research and potential developments for society. From a scientific and technological perspective, the work contributed to advances in the fields of Organic Chemistry and Medicinal Chemistry by developing an efficient, reproducible, and sustainable synthetic route for chromenone derivatives, aligned with the principles of Green Chemistry, enabling the reduction of reaction steps, solvent consumption, and waste generation, which represents a positive environmental impact and potential cost reduction in future processes. The detailed structural characterization using advanced spectroscopic techniques strengthened the training of highly qualified human resources and expanded institutional analytical capacity, directly benefiting graduate students and faculty members involved in research activities. Although the synthesized compounds did not exhibit significant antimicrobial activity under the evaluated conditions, the results present social and health-related impacts by providing reliable data that prevent redundant studies and guide future investigations focused on structural optimization and the evaluation of alternative applications, such as topical use, thereby indirectly contributing to efforts to address antimicrobial resistance. The impacted territory primarily comprises the academic environment of the Federal University of Lavras and partner institutions, with extension to the national scientific community through the dissemination of the generated knowledge. The work presents an indirect extensionist character by supporting future research, educational actions, and technological innovation strategies in the areas of health and sustainable chemistry, even without direct interaction with external audiences during its execution. The activities developed are mainly classified within the thematic areas of Health, Technology and Production, Environment, and Education, according to the National Extension Policy. Additionally, the impacts of this study are aligned with the United Nations Sustainable Development Goals, particularly SDG 3 (Good Health and Well-Being), by contributing to the scientific basis related to antimicrobial resistance, SDG 4 (Quality Education), through qualified academic training, SDG 9 (Industry, Innovation and Infrastructure), by proposing sustainable synthetic methodologies, and SDG 12 (Responsible Consumption and Production), by applying principles of Green Chemistry, highlighting the potential of this work to generate scientific and social benefits in an ethical and sustainable manner.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Núcleo cromeno (benzopirano)	21
Figura 2- Exemplos de cromenos biologicamente ativos.....	21
Figura 3- Flavonas: estrutura química.....	22
Figura 4- Exemplos de cromenonas	23
Figura 5- Obtenção de derivados cromeno-5-ona e pirano [3,2-c] cromen-5-ona.....	25
Figura 6- Aldeídos aromáticos	27
Figura 7- Numeração dos átomos de carbono das moléculas cromenonas	37
Figura 8- Espectro de RMN de ^1H (600MHz) do composto KA	38
Figura 9- Espectro de RMN de ^1H do composto KB	39
Figura 9a – Ampliação de alguns sinais do espectro de RMN de ^1H do composto KB.	40
Figura 10- Espectro de RMN de ^1H do composto KC	41
Figura 10a- Ampliação de alguns sinais na região de aromáticos do espectro de RMN de ^1H do composto KC	42
Figura 11 – Espectro de RMN de ^1H do composto KD	43
Figura 11a – Ampliação de alguns sinais na região de aromáticos do espectro de RMN de ^1H do composto KD.....	44
Figura 12 – Espectro de RMN de ^1H do composto KE.....	45
Figura 13 – Espectro de RMN de ^1H do composto KF	46
Figura 14 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto KA	48
Figura 15 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto KD	49
Figura 16 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto KF	51
Figura 17 – Espectro de RMN de ^{19}F do composto KA.....	52
Figura 18 – Espectro de RMN de ^{19}F do composto KE	53
Figura 19 – Espectro FTIR do produto de síntese KA	54
Figura 20 – Espectro FTIR do produto de síntese KB	55
Figura 21 – Espectro FTIR do produto de síntese KC	56
Figura 22 – Espectro FTIR do produto de síntese KD	57
Figura 23 – Espectro FTIR do produto de síntese KE.....	58
Figura 24 – Espectro FTIR do produto de síntese KF	59

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1- Síntese multicomponente de derivados cromenonas.....	27
Esquema 2- Mecanismo para formação dos derivados cromenonas	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Correlação entre os reagentes empregados e os derivados de cromenona sintetizados (KA–KF).....	28
Tabela 2- Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos Derivados Cromenonas e Controles frente a <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	60
Tabela 3- Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos Derivados Cromenonas e Controles frente a <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923.....	61

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivo geral.....	14
2.2	Objetivos específicos.....	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1	Resistência antimicrobiana (RAM).....	15
3.2	Importância clínica: <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i>	17
3.3	Reações multicomponentes (RMCs)	19
3.4	Cromenonas: aspectos estruturais e relevância farmacológica.....	20
4	MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1	Sínteses dos derivados 4H-cromen-5-onas	26
4.2	Caracterizações dos derivados cromenonas.....	29
4.2.1	Espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN de ¹ H e ¹³ C).....	29
4.2.2	Espectroscopia na região do infravermelho.....	29
4.3	Avaliação da atividade antimicrobiana – Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	30
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1	Proposta de mecanismo para formação dos derivados cromenonas	32
5.2	Sínteses dos derivados 4H-cromen-5-onas	35
5.3	Caracterização por Ressonância Magnética Nuclear (¹ H, ¹³ C, ¹⁹ F).....	36
5.3.1	RMN de ¹ H (KA, KB, KC, KD, KE, KF).....	37
5.3.2	RMN de ¹³ C (KA, KD, KF)	48
5.3.3	RMN de ¹⁹ F (KA, KE)	52
5.4	Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)..	53
5.6	Avaliação da atividade antimicrobiana – Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)	60
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
	REFERÊNCIAS	67

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023), a resistência antimicrobiana (RAM) é uma das principais ameaças globais à saúde pública e ao desenvolvimento. Estima-se que a resistência antimicrobiana associada à bactérias foi diretamente responsável por 1,27 milhões de mortes globais em 2019 e contribuiu para 4,95 milhões de mortes neste mesmo ano.

A pandemia de COVID-19 trouxe impactos significativos para a saúde pública global que extrapolam a infecção viral em si, destacando-se o agravamento do cenário da resistência antimicrobiana. Durante o período pandêmico, observou-se um aumento expressivo no uso empírico e, muitas vezes, inadequado de antimicrobianos, especialmente em ambientes hospitalares, motivado pela dificuldade inicial em distinguir infecções virais de coinfeções bacterianas e pela gravidade clínica de pacientes internados.

Revisões sistemáticas recentes indicam que esse contexto favoreceu a seleção e disseminação de microrganismos resistentes, contribuindo para alterações nos perfis de suscetibilidade bacteriana em diferentes regiões do mundo (BURNSIDE; BUCHTHAL; PATIL, 2023). Adicionalmente, estudos epidemiológicos apontam que mudanças nos protocolos assistenciais, internações prolongadas em unidades de terapia intensiva e aumento do uso de dispositivos invasivos durante a pandemia criaram condições propícias para o surgimento e a manutenção de infecções bacterianas resistentes (SANTOS *et al.*, 2025).

No contexto brasileiro, esse cenário mostrou-se particularmente preocupante. Pesquisas nacionais associaram o uso indiscriminado de antimicrobianos durante a pandemia, incluindo antibióticos administrados sem confirmação de infecção bacteriana, ao agravamento do perfil de resistência bacteriana no país (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2025). Revisões de literatura reforçam que o período pandêmico intensificou práticas que já representavam desafios para o controle da resistência antimicrobiana, evidenciando fragilidades nos programas de uso racional de antibióticos e vigilância microbiológica (SANTOS *et al.*, 2023).

A RAM ocorre quando bactérias, vírus, fungos e parasitas adquirem resistência ao medicamento utilizado para tratar as infecções ocasionadas por eles. Tais microrganismos não respondendo aos antimicrobianos, tornam as infecções mais difíceis de serem tratadas, aumentando o risco de disseminação da doença, doenças graves e morte.

Vigilantes a tal ameaça à saúde pública, a Assembleia Mundial da Saúde de maio de 2015 adotou um plano de ação global sobre resistência antimicrobiana que aborda cinco

principais objetivos. Dentre esses, objetiva-se aumentar o investimento em novos medicamentos, ferramentas de diagnóstico, vacinas e outras intervenções.

Acerca desse contexto, derivados de cromenonas têm recebido destaque no âmbito da química medicinal, visto que abordagens minuciosas demonstram que produtos obtidos através destes compostos apresentam diversas atividades biológicas *in vitro*, sendo elas: anti-inflamatória, antioxidante, anticoagulante, e antimicrobianas, entre outras, em diferentes níveis de atividade, com percentuais significativos. (SILVA, 2017).

Em adição a versatilidade biológica dos derivados cromenonas, principalmente a atividade antimicrobiana, essa classe de moléculas pode ser obtida por meio de reações multicomponentes (RMC). Tais reações têm uma associação estreita com o conceito de Química Verde devido a várias vantagens que elas oferecem, alinhando-se aos princípios dessa abordagem. A Química Verde foca em processos químicos mais sustentáveis, que minimizem impactos ambientais, reduza o uso de substâncias tóxicas e promovam a eficiência no consumo de recursos.

As RMCs, por suas características, atendem a vários desses princípios, trazendo benefícios tanto do ponto de vista científico quanto ambiental. Através de tais reações é possível efetuar a síntese de moléculas em uma única etapa, sendo uma ferramenta eficiente e poderosa para obtenção de moléculas orgânicas complexas. Outras características que alinham esse tipo de reação aos pilares da Química Verde são: menor geração de resíduos, eficiência energética, utilização de solventes ecológicos e redução de etapas de purificação.

As reações multicomponentes apresentam importantes vantagens quando comparadas as reações químicas tradicionais. Visto que no processo das RMCs três ou mais reagentes combinam-se em uma única etapa reacional, para formar um produto que tenha características estruturais de cada reagente utilizado, apresentando benéfica complexidade estrutural e em apenas uma etapa reacional.

Acerca do contexto, considerando a resistência antimicrobiana como uma ameaça à saúde pública, é de extrema importância o estudo de moléculas que possam apresentar atividade contra microrganismos patogênicos. Neste sentido, os derivados 4H-cromen-5-onas podem tornar-se importantes precursores de fármacos antimicrobianos. Além disso, alinhar a obtenção de tais precursores a processos limpos e eficazes, como as reações multicomponentes, é totalmente relevante.

Neste sentido, o trabalho em questão teve como principais objetivos sintetizar, caracterizar e realizar testes de atividade biológica de derivados cromenonas. O estudo justificase em razão da grande demanda e necessidade do desenvolvimento de novos medicamentos

antimicrobianos, uma vez que os microrganismos, principalmente as bactérias, estão sofrendo modificações rápidas ao longo do tempo tornando-as resistentes a maioria dos fármacos antibióticos do mercado.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o potencial antimicrobiano de derivados 4H-cromen-5-onas obtidos por reações multicomponentes, com o propósito de investigar a influência de diferentes substituintes estruturais sobre a atividade biológica e gerar subsídios para o desenvolvimento racional de novas moléculas bioativas.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar os principais efeitos das RMCs;
- Sintetizar seis derivados 4H-cromen-5-onas com diferentes substituições;
- Caracterizar as moléculas obtidas através de Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR) e Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN);
- Avaliar a atividade antimicrobiana dos derivados obtidos frente às cepas de *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Resistência antimicrobiana (RAM)

O grande marco da história associado aos antibióticos ocorreu no ano de 1928, com a descoberta do primeiro antibiótico pelo médico e microbiologista britânico Alexander Fleming. A atividade deste composto demonstrou que fungos da espécie *Penicillium notatum* secretavam uma substância que era capaz de controlar a proliferação bacteriana, e ele a nomeou de Penicilina, devido ao nome do fungo que a produzia. (HUTCHINGS, M. I.; TRUMAN, A. W.; WILKINSON, B., 2019).

O uso inadequado da penicilina resultou na potencialização do desenvolvimento da resistência microbiana a este medicamento, o que levou à necessidade de modificações estruturais neste fármaco para contornar essa resistência. Em 1959, foi desenvolvida a meticilina com o intuito de superar a limitação da ação da penicilina. Na época, acreditava-se que a criação de um antimicrobiano semissintético, resistente às penicilinas, resolveria os problemas decorrentes da resistência adquirida pelo *Staphylococcus aureus*. Contudo, dois anos após sua introdução, o *S. aureus* já havia desenvolvido resistência à meticilina (SILVA-SANTANA, 2025).

A bactéria *Staphylococcus aureus* é um dos microrganismos mais frequentemente associados à resistência aos antimicrobianos, destacando-se por sua elevada virulência e ampla prevalência em hospitais. A resistência significativa apresentada por essas cepas aos antimicrobianos disponíveis constitui um problema crítico, com potenciais implicações fatais em escala global (HOLM et al., 2021; MASUNARI; TAVARES, 2006).

Ao longo do tempo, demais classes de antibióticos foram desenvolvidas com diferentes mecanismos de ação, no entanto, atualmente, muitas bactérias são resistentes a maior parte dos fármacos antibióticos. Os perigos de uma era pós-antibióticos levaram os formuladores de políticas a reconhecer essa ameaça à saúde humana e prometer financiamento adicional, o que está gradualmente impulsionando um ressurgimento do interesse na descoberta e desenvolvimento de antibióticos (WALSH, C. T.; WENCEWICZ, T. A., 2014).

De acordo com a OMS (2023), a RAM é um processo natural que acontece ao longo do tempo através de mudanças genéticas em patógenos. Seu surgimento e disseminação são acelerados pela atividade humana, principalmente o uso indevido e excessivo de antimicrobianos para tratar, prevenir ou controlar infecções em humanos, animais e plantas.

Os mecanismos associados ao rápido desenvolvimento da RAM estão relacionados ao uso indiscriminado e ao descarte incorreto de antimicrobianos. Além disso, a alta taxa de

mutações em bactérias, a geração de comunidades bacterianas e a transferência horizontal de genes (através de estruturas conhecidas como pili) são importantes fatores envolvidos na ocorrência deste processo (TORRES-CAYCEDO *et al.*, 2018).

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 fosfolipídios 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

Esse mecanismo de resistência caracteriza-se pela redução ou até mesmo pela perda da afinidade do antibiótico pelo seu sítio de ligação específico no microrganismo. Tal fenômeno pode ocorrer em decorrência de modificações estruturais no peptidoglicano da parede celular, bem como por alterações nos alvos moleculares envolvidos na síntese proteica ou na replicação e transcrição do DNA (RICE; BONOMO, 2005). Essas modificações resultam, em geral, de mudanças na funcionalidade ou na estrutura de enzimas-chave responsáveis pela biossíntese do peptidoglicano, pela tradução proteica ou pela síntese de ácidos nucleicos, comprometendo a eficácia do antibiótico originalmente direcionado a esses alvos (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008).

c) Bomba de efluxo

As bombas de efluxo são proteínas transmembranares localizadas na membrana citoplasmática e, em bactérias Gram-negativas, também associadas à membrana externa. Nesse mecanismo de resistência, ocorre o transporte ativo de antibióticos do meio intracelular para o meio extracelular, reduzindo a concentração do fármaco no interior da célula antes que ele

exerça seu efeito antimicrobiano. Como consequência, o antibiótico torna-se incapaz de atingir níveis intracelulares suficientes para interagir com seu alvo molecular. Esse mecanismo é amplamente descrito em diferentes microrganismos, sendo *Pseudomonas aeruginosa* um exemplo clássico de bactéria que apresenta sistemas de efluxo altamente eficientes, contribuindo de forma significativa para seu perfil de multirresistência (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008).

d) Mecanismo enzimático

O mecanismo enzimático de resistência ocorre devido à 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).

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. Dentre os microrganismos mais comuns associados a infecções hospitalares e com perfil de resistência aos antibióticos, podem-se citar dois exemplos: *Staphylococcus aureus* (bactéria Gram-positiva) e a *Escherichia coli* (bactéria Gram-negativa). Ambas são responsáveis por variadas infecções, tornando necessários estudos que visem o desenvolvimento de novos antibióticos (SILVA-SANTANA, 2025; CHETRI, S., 2025).

3.2 Importância clínica: *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*

A *Staphylococcus aureus* é uma bactéria cocóide Gram-positiva pertencente ao filo Firmicutes, com a capacidade de produzir uma cápsula polissacarídica. Essa cápsula desempenha um papel protetor, dificultando a fagocitose pelas células do sistema imunológico do hospedeiro, o que favorece sua disseminação e aumenta as probabilidades de desenvolvimento de bacteremia, caracterizada pela presença de bactérias na corrente sanguínea. Além disso, a cápsula contribui significativamente para a formação de biofilmes, nos quais microcolônias resistentes a antimicrobianos são desenvolvidas (SILVA-SANTANA, 2025).

A *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) pode apresentar resistência a diversos antibióticos beta-lactâmicos, o que restringe as alternativas terapêuticas. Essa resistência é atribuída, principalmente, à presença de elementos do cromossomo cassete estafilocócico mec (SCC mec), os quais contêm os genes mec (mecA/mecC), responsáveis por conferir resistência à meticilina e a quase todos os outros antibióticos beta-lactâmicos (FUSAR POLI, S.; LOCATELLI, C.; MONISTERO, V.; FREU, G. *et al.*, 2025)

No ano de 1960 foram isoladas as primeiras cepas de MRSA em amostras clínicas de pacientes internados. Tais cepas apresentavam resistência não apenas à penicilina, mas também a uma variedade de outros antimicrobianos, incluindo cefalosporinas, nafcilina, oxacilina, cloranfenicol, lincomicina, aminoglicosídeos, tetraciclina, macrolídeos, quinolonas, sulfonamidas e rifampicina (GUO, Yunlei et al., 2020).

Em razão deste problema, as alternativas terapêuticas para infecções provocadas por cepas multirresistentes (MDR) se tornaram restritas, contribuindo para um aumento significativo de óbitos. Essa situação levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a classificar o *S. aureus* entre os microrganismos mais resistentes em 2017, o que gerou uma pressão para a comunidade científica no sentido de buscar novos medicamentos e estratégias bactericidas (RASHEED; HUSSEIN, 2021).

A literatura médica aponta que a *S. aureus* é um dos principais patógenos em infecções de pele e em infecções de sítios cirúrgicos, com destaque para cepas MRSA, que representam um problema terapêutico em saúde pública. Além disso, sua presença em superfícies frequentemente tocadas tem sido documentada como uma importante fonte de transmissão tanto em ambientes hospitalares quanto em espaços comunitários, contribuindo para a disseminação de infecções adquiridas por contato indireto com objetos contaminados. Estudos recentes mostraram elevada prevalência de MRSA em superfícies de alto contato, como maçanetas, interruptores e teclados, indicando que tais superfícies podem servir como reservatórios e veículos de transmissão de *S. aureus* na comunidade acadêmica e hospitalar (ABABNEH *et al.*, 2022).

Outro microrganismo importante associado à crise de resistência aos antibióticos, é a bactéria *Escherichia coli*, particularmente aquelas que produzem Beta-Lactamase de Espectro Estendido (ESBL) e Carbapenemase (CR-Ec), representando uma séria ameaça à saúde global. Essas cepas resistentes estão relacionadas ao aumento da morbidade, mortalidade e dos custos com saúde, uma vez que comprometem a eficácia das terapias antibióticas convencionais. (ALJOHNI, M. S.; HARUN-UR-RASHID, M.; SELIM, S., 2025).

A *E.coli*, bactéria gram-negativa, é altamente versátil e comumente presente nos intestinos de humanos e animais. Apesar de geralmente serem inofensivas e estarem presentes em uma microbiota intestinal normal, as variantes patogênicas são responsáveis por infecções graves, como infecções do trato urinário (ITUs), sepse e gastroenterite, consolidando a *E. coli* como um dos patógenos bacterianos mais relevantes em nível global (LOAYZA; GRAHAM; TRUEBA, 2020).

Em ambientes clínicos, as ITUs são as infecções mais predominantes causadas por bactérias que afetam principalmente mulheres. Aproximadamente 80–85% dos casos são ocasionados por bactérias gram-negativas, e dentro dessa categoria a *E. coli* é responsável por cerca de a 50–70% dos casos. Essa bactéria está intimamente associada a ITUs, respondendo por cerca de 80% dos casos globalmente (CHETRI, S., 2025).

A resistência aos antibióticos desenvolvida pela *E. coli* está relacionada aos diversos mecanismos que esse microrganismo pode apresentar, sendo um dos principais a produção de enzimas como as ESBLs (por exemplo, CTX-M, TEM, SHV) e as carbapenemases. Tais enzimas possuem a capacidade de hidrolisar antibióticos beta-lactâmicos, incluindo cefalosporinas e carbapenêmicos, tornando-os ineficazes. Os genes que codificam essas enzimas de resistência geralmente estão associados à plasmídeos, o que facilita sua rápida propagação entre populações bacterianas. Além disso, mutações aumentam a eficiência e a versatilidade dessas enzimas, permitindo que inativem uma gama mais ampla de antibióticos (ALJOHNI, M. S.; HARUN-UR-RASHID, M.; SELIM, S, 2025).

A busca de novos agentes antimicrobianos que sejam eficazes no tratamento de infecções causadas por microrganismos multirresistentes se baseia na descoberta de novas moléculas alvos e a potencialização de mecanismos que apresentam atividade antimicrobiana conhecida. Neste sentido, novas classes estruturais com química e modos de ação inovadores precisam ser desenvolvidas urgentemente para combater a crescente resistência microbiana e outros problemas de saúde pública (LI, L., 2023).

3.3 Reações multicomponentes (RMCs)

Progressivamente a tecnologia química apresenta inovações, buscando por alternativas que possam reduzir etapas, processos e tempos ociosos (BOTTA, L. et al, 2022). Tais aperfeiçoamentos, principalmente quando aliados à Química Verde, trazem importantes resultados, sejam eles ambientais, econômicos ou aqueles associados à segurança, redução de tempo e versatilidade. Baseados nesses objetivos foram desenvolvidas as reações multicomponentes (BANERJEE, M. et al.,2022).

Reações multicomponentes (RMCs) referem-se a processos que utilizam três ou mais reagentes combinados em um mesmo sistema reacional, para formar um produto que tenha características estruturais de cada reagente utilizado, apresentando benéfica complexidade estrutural e em apenas uma etapa experimental (LANGER, P., 2024).

Tais reações se diferenciam dos métodos tradicionais de síntese sequencial de dois componentes ao utilizar até sete componentes iniciais e produzir maiores quantidades de

produtos em comparação com os processos químicos clássicos, os quais demandam multietapas e a necessidade de isolamento de intermediários reacionais.

Ao contrário dos métodos tradicionais, as RMCs agilizam o processo de síntese, resultando em rendimentos superiores e minimizando a geração de resíduos. Além disso, elas eliminam a necessidade de etapas intermediárias de separação e purificação, reduzindo o uso de solventes (POTALA, V. et al., 2024).

Considerando um cenário ideal, todos os equilíbrios de reação dentro de uma RMC são reversíveis, com a etapa final da formação do produto sendo irreversível. Esta etapa irreversível atua como a força motriz, empurrando todos os intermediários em direção à formação de um único produto. A simplicidade e a adaptabilidade dos métodos experimentais que fornecem acesso a uma ampla gama de produtos por meio das inúmeras opções de combinação de reagentes são as forças motrizes por trás do sucesso das RMCs. (MANDAL, A.; KHAN, A. T., 2024).

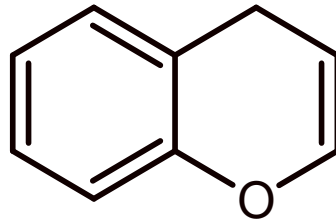
As RMCs têm significativa importância no âmbito da química orgânica por sua eficiência, aumentando a diversidade, a economia de átomos e a versatilidade sintética, acelerando a descoberta de medicamentos, uma vez que facilitam a geração rápida de bibliotecas de compostos para fins de triagem na descoberta de candidatos a fármacos. (MANDAL, A.; KHAN, A. T., 2024).

Cromenos funcionalizados, compostos heterocíclicos contendo oxigênio, têm sido um composto valioso para a descoberta de candidatos a fármacos nas últimas décadas em razão da versatilidade de atividade biológica e a possibilidade de obtenção a partir de reações multicomponentes (NAIDU KALLA, R. M.; KIM, S.-C. 2024).

3.4 Cromenonas: aspectos estruturais e relevância farmacológica

As cromenonas possuem um núcleo cromeno, também denominado como benzopirano, que consiste em um sistema heterocíclico formado por um anel benzênico fundido a um anel pirano, conforme representado na **figura 1**. Tal núcleo está presente em vários compostos que apresentam importantes atividades biológicas (KATIYAR, M. K. et al, 2022).

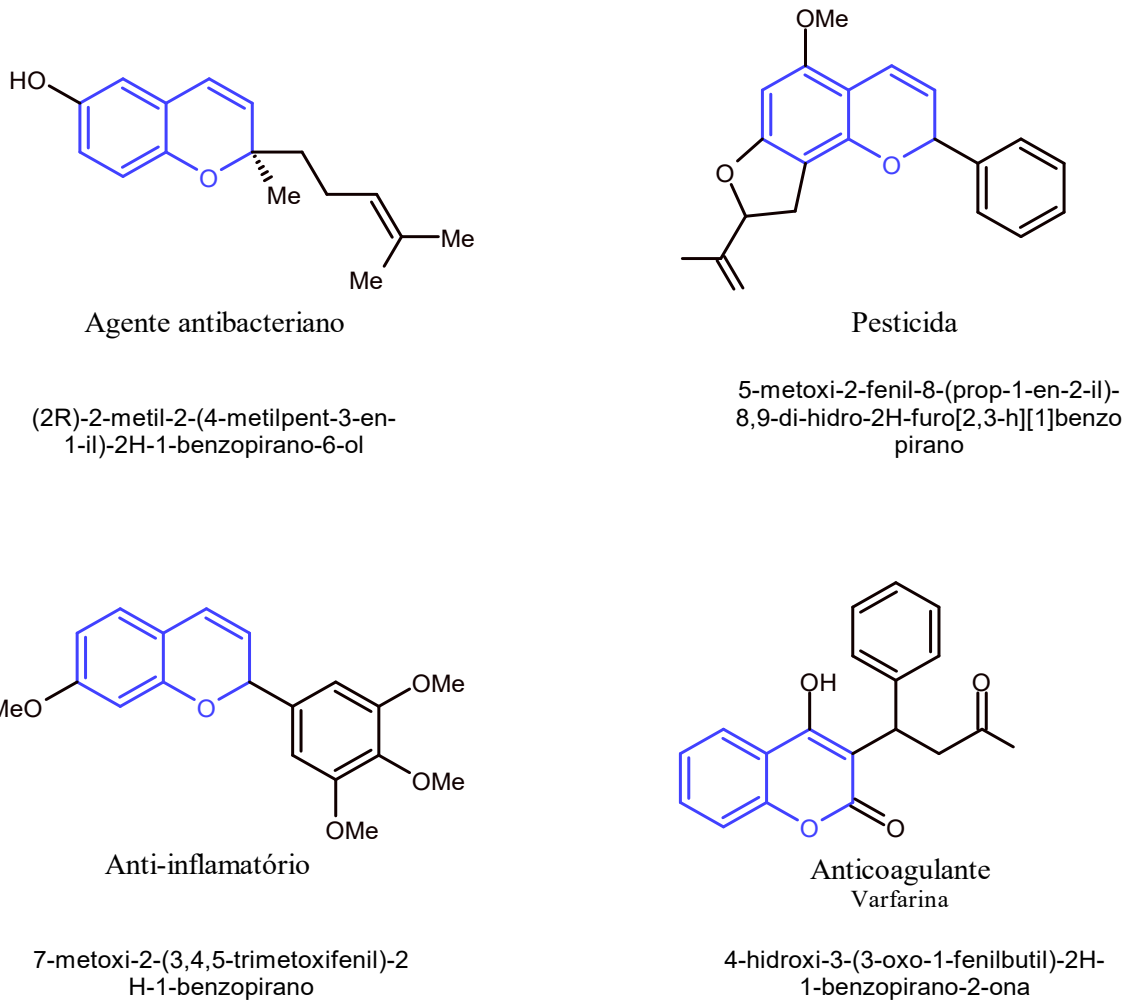
Figura 1- Núcleo cromeno (benzopirano)



Fonte: Da autora (2026)

A **figura 2** fornece exemplos de cromenos biologicamente relevantes.

Figura 2- Exemplos de cromenos biologicamente ativos



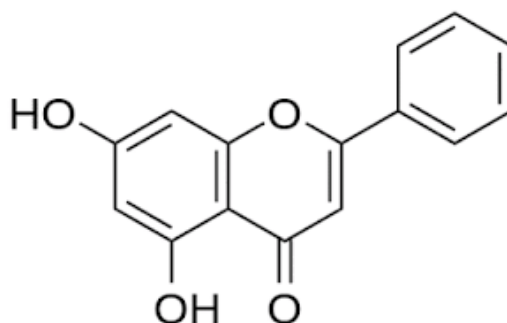
Fonte: adaptado de Kumar Maurya, R.; Dey, A.; Kumara, V.; Khatravath, M.(2024)

Os derivados cromenonas são moléculas sintéticas inspiradas em estruturas de flavonoides, representada na **figura 3**. Os flavonoides constituem uma classe de metabólitos

secundários pertencentes ao grupo dos compostos fenólicos, amplamente distribuídos no reino vegetal e presentes em alimentos como frutas, hortaliças, sementes, chás e vinhos. Estruturalmente, caracterizam-se por um núcleo básico formado por dois anéis aromáticos ligados por uma cadeia heterocíclica oxigenada, sendo classificados em subclasses como flavonas, flavonóis, flavanonas, catequinas e antocianinas. (BADALAMENTI, N.; VAGLICA, A.; PORRELLO, A.; MAGGIO, A. et al, 2024).

Esses compostos exercem funções fisiológicas relevantes nas plantas, incluindo proteção contra radiação ultravioleta, estresse oxidativo e agentes patogênicos. No contexto da saúde humana, os flavonoides têm despertado interesse científico devido às suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e cardioprotetoras, associadas à modulação de vias metabólicas e à neutralização de espécies reativas de oxigênio. (YANG, L.; DAI, Y.; WANG, J.; CHEN, D, 2024).

Figura 3- Exemplo de flavona (crisina): estrutura química



Fonte: Adaptado de AGARWAL, U.; VERMA, S.; TONK, R. K. (2024)

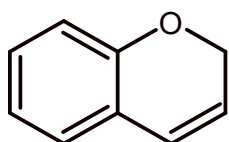
As flavonas são uma subclasse de flavonoides e apresentam uma variedade de propriedades biológicas, o que contribuiu para o aumento do seu interesse no desenvolvimento da síntese orgânica. Essas moléculas têm a capacidade de promover interações não covalentes com estruturas proteicas, apresentando um amplo espectro de atividades biológicas, os que as tornam extremamente interessantes na pesquisa em síntese orgânica. (ZHOU, Y.; MA, S.; LI, X.; LIU, X. et al, 2024).

Apesar das flavonas não se envolverem diretamente em processos fisiológicos primários ou de regulação do crescimento e reprodução, elas desempenham um papel fundamental na defesa das plantas. Tais metabólitos têm atraído à comunidade científica em razão de suas atividades biológicas que apresentam aplicações potenciais na agricultura sustentável (ANNUNZIATA et al., 2020).

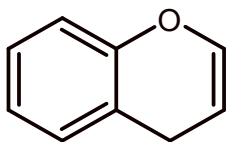
As cromenonas, derivados sintéticos inspirados em estruturas de flavonas, são classificadas como compostos orgânicos heterocíclicos pertencentes ao grupo dos cromenos

(KANDHASAMY, S. et al, 2015). Nessas moléculas, o núcleo principal é denominado cromeno. Tais compostos são alvo de interesse em pesquisas devido a diversas atividades, como inibição da tirosinase, ação antioxidante e antimicrobiana (PENG, F. et al, 2021). A **figura 4** fornece exemplos de cromenonas.

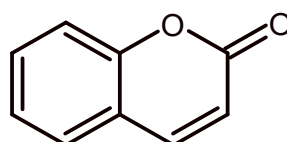
Figura 4- Exemplos de cromenonas



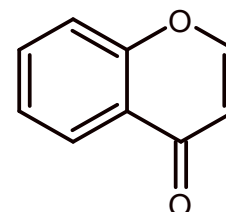
2H-cromeno
(2H-1-Benzopirano)



4H-cromeno
(4H-1-Benzopirano)



2H-cromen-2-ona
(2H-1-benzopiran-2-ona)



4H-cromen-4-ona
(4H-1-benzopiran-4-ona)

(Cumarina)

Fonte: Adaptado de Agarwal, U.; Verma, S.; Tonk, R. K. (2024)

De acordo com Fouad, S. A. et al (2018), os derivados cromenonas apresentam importantes propriedades biológicas e terapêuticas. Estudos demonstram que tais derivados podem ser potenciais antimicrobianos, podendo ser precursores de fármacos antibióticos (JIANG, S. et al, 2020). Por essa razão, a síntese de cromenos é uma área de interesse atual para químicos medicinais e orgânicos (IBRAHIM, M. A.; AL-HARBI, S. A.; ALLEHYANI, E. S., 2020).

Do ponto de vista sintético, avanços recentes demonstram que o núcleo cromenônico pode ser obtido por múltiplas rotas eficientes, incluindo reações de condensação, ciclizações intramoleculares e abordagens multicomponentes. Além disso, estratégias modernas têm explorado a fusão do anel de cromenona com outros sistemas heterocíclicos, como isoquinolinas e pirróis, ampliando significativamente a complexidade estrutural e o potencial biológico dessas moléculas. Essas abordagens reforçam a adaptabilidade das cromenonas como plataformas químicas para o desenvolvimento racional de novos compostos bioativos (BERA *et al.*, 2023).

Diversos estudos recentes evidenciam que derivados de cromenonas exibem um amplo espectro de atividades biológicas, incluindo propriedades antioxidantes, anticancerígenas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Modificações estruturais específicas, como a introdução de grupos eletronegativos, cadeias aromáticas ou heteroátomos em posições estratégicas do anel cromenônico, têm sido associadas a melhorias na afinidade por alvos biológicos e no perfil farmacológico geral. Esses resultados destacam a importância da relação estrutura-atividade

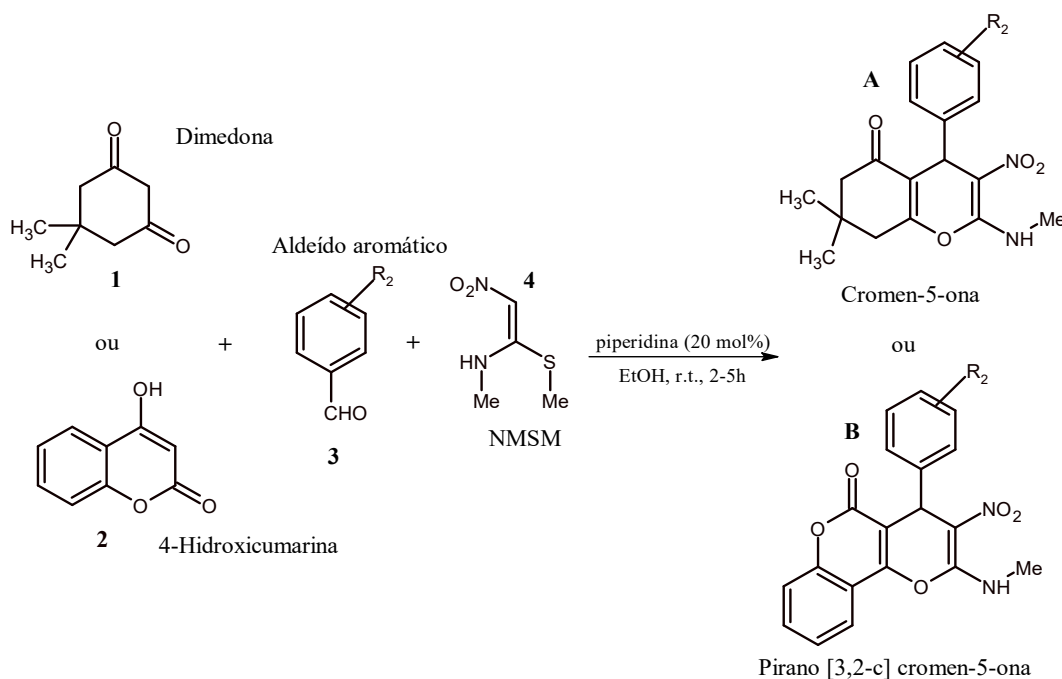
(SAR) na modulação das propriedades biológicas dessa classe de compostos (SOLOMON *et al.*, 2024; SINGH *et al.*, 2024)

No contexto da atividade antimicrobiana, estudos recentes relatam que tais derivados apresentam atividade variável frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Em alguns casos, valores significativos de concentração inibitória mínima (CIM) foram observados, especialmente quando as moléculas apresentavam substituintes capazes de aumentar a lipofilicidade ou favorecer interações específicas com alvos bacterianos. No entanto, a literatura também aponta que pequenas variações estruturais podem resultar em perda ou redução significativa da atividade, evidenciando a sensibilidade dessa classe molecular às modificações químicas (KUMAR *et al.*, 2025).

Adicionalmente, abordagens recentes têm incorporado princípios de química verde na síntese de derivados de cromenonas, utilizando solventes alternativos, catalisadores reutilizáveis e condições reacionais mais brandas. Esses métodos sustentáveis não apenas reduzem o impacto ambiental, mas também permitem a obtenção de compostos com perfis biológicos relevantes, incluindo atividade antimicrobiana moderada a significativa. Tais estratégias reforçam o interesse contínuo nessa classe de compostos tanto do ponto de vista químico quanto farmacológico ((BERA *et al.*, 2023; SEEMA *et al.*, 2024)

Por meio de determinadas reações pode-se obter derivados cromenonas diferentemente substituídos, os quais podem apresentar atividades biológicas relevantes, como a antimicrobiana. Neste sentido, na busca de novas alternativas e formas de se obter cromenonas funcionalizadas, os pesquisadores Kamalraja, J. et al (2012) apresentaram um esquema de síntese multicomponente para obtenção de tais moléculas orgânicas, conforme representado na **figura 5**.

Figura 5- Obtenção de derivados cromeno-5-ona e pirano [3,2-c] cromen-5-ona



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

A obtenção de dois diferentes derivados representados na **figura 5**, ocorre na variação dos reagentes 1 e 2. Sendo que, quando utilizado a Dimedona tem-se o produto A (cromen-5-ona), e quando se utiliza a 4-hidroxycumarina obtém-se o produto B (Pirano [3,2-c] cromen-5-ona). Através de uma reação multicomponente os autores demonstraram um mecanismo plausível para obtenção destes derivados com alto teor de rendimento (aproximadamente 80%) e pureza utilizando piperidina como base e etanol como solvente (KAMALRAJA; MURALIDHARAN; PERUMAL, 2012)

Além disso, variando-se o radical do aldeído aromático (do esquema representado na **figura 5**), podem-se produzir outros diferentes derivados, aumentando de forma significativa às possibilidades de cromenonas substituídas (KAMALRAJA; MURALIDHARAN; PERUMAL, 2012). Tais substituições podem influenciar em efeitos biológicos diferentes, portanto esse tipo de síntese é de grande relevância no âmbito da química medicinal.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Sínteses dos derivados 4H-cromen-5-onas

Os compostos estudados neste trabalho foram sintetizados seguindo uma metodologia multicomponente, baseada no protocolo descrito por Khan et al. (2018), com adaptações pontuais conforme a natureza dos aldeídos aromáticos utilizados.

A metodologia consiste em uma reação multicomponente entre um aldeído aromático substituído, um composto β -dicarbonílico cíclico, dimedona (99%, Sigma-Aldrich, China) ou 1,3-ciclohexanodiona (97%, Sigma-Aldrich, China), e o reagente (E)-N-metil-1-(metiltio)-2-nitroetenoamina (NMSM – 98%, Sigma-Aldrich, China), realizada sob condições livres de solvente e catalisador, alinhando-se aos princípios da Química Verde. O processo ocorre por meio de uma sequência reacional envolvendo condensação de Knoevenagel, adição do tipo Michael e ciclização intramolecular, levando à formação de derivados funcionalizados de 4H-cromen-5-ona.

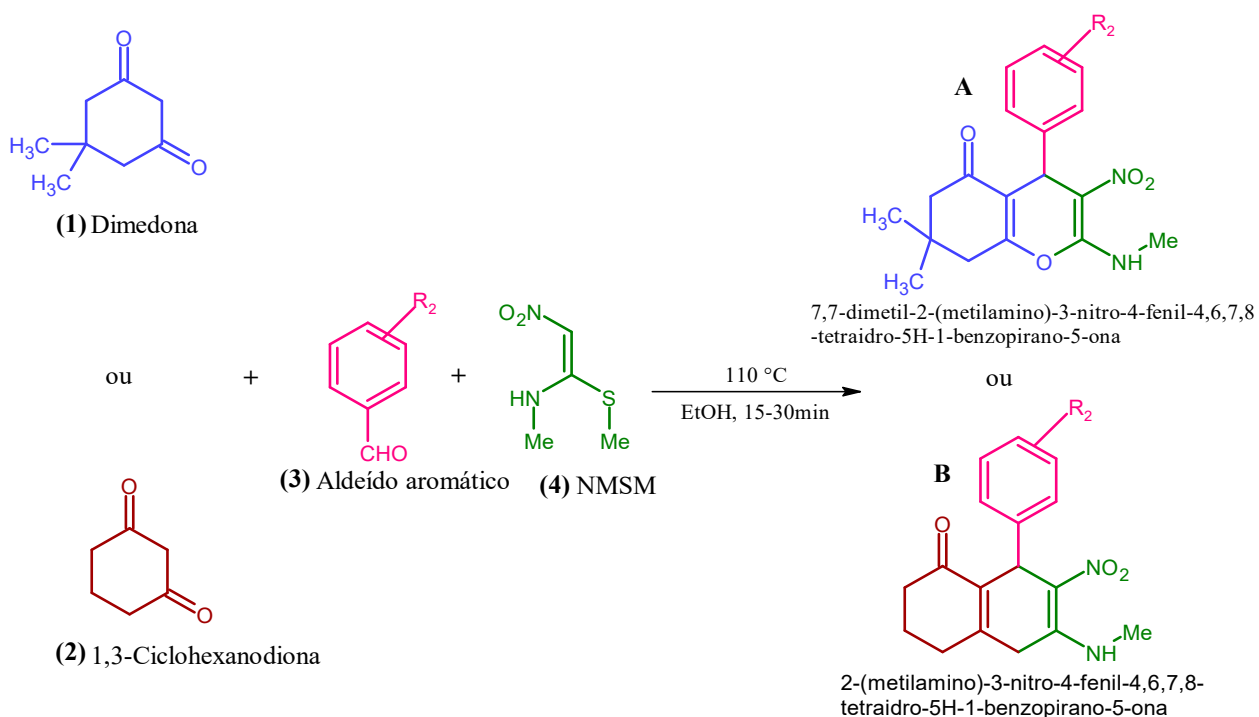
De modo geral, as reações foram conduzidas em balão de fundo redondo seco, no qual foram adicionados o aldeído aromático correspondente (1,0 mmol), o composto β -dicarbonílico cíclico apropriado (1,0 mmol) e o NMSM (1,0 mmol). A mistura reacional foi submetida a aquecimento direto, sob agitação magnética, a aproximadamente 110 °C, sem adição de solvente ou catalisador, o processo foi realizado em refluxo.

Após o tempo reacional, que variou tipicamente entre 15 e 30 minutos, observou-se a formação de um sólido bruto. A mistura foi então resfriada à temperatura ambiente, seguida da adição de etanol (aproximadamente 2 mL), com agitação por alguns minutos para promover a completa precipitação do produto. O sólido formado foi isolado por filtração a vácuo e lavado com etanol frio, visando a remoção de impurezas residuais.

A purificação dos compostos foi realizada por recristalização em acetonitrila quente, resultando na obtenção dos produtos finais com elevado grau de pureza e rendimentos satisfatórios. Os compostos sintetizados foram caracterizados por técnicas espectroscópicas adequadas, incluindo RMN de ^1H , ^{13}C e, quando aplicável, RMN de ^{19}F .

Essa metodologia mostrou-se eficiente, reproduzível e ambientalmente favorável, destacando-se pela simplicidade operacional, curto tempo reacional, ausência de catalisadores metálicos ou solventes orgânicos durante a etapa sintética e pela obtenção direta dos produtos sem necessidade de purificação cromatográfica, conforme reportado na literatura. O **esquema 1** demonstra o esboço geral da reação multicomponente realizada.

Esquema 1- Síntese multicomponente de derivados cromenonas

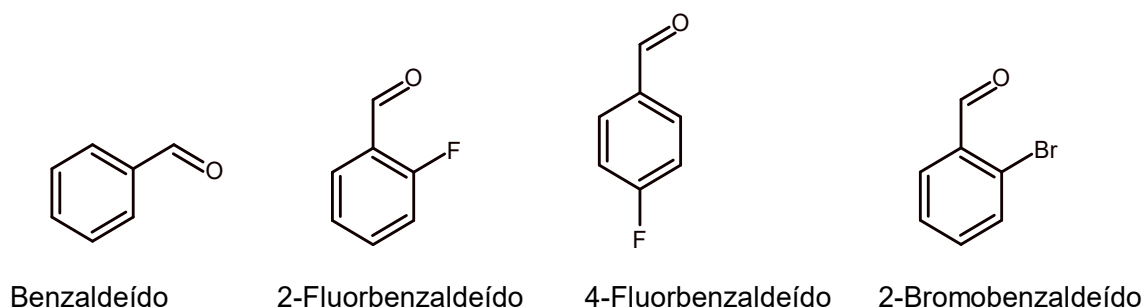


Fonte: Da autora (2026)

Com o intuito de obterem-se seis (6) diferentes derivados cromenonas foram utilizados quatros (4) aldeídos aromáticos diferentes: o Benzaldeído (99%, Sigma-Aldrich, China) o 2-Fluorbenzaldeído (97%, Sigma-Aldrich, China), o 4-Fluorbenzaldeído (98%, Sigma-Aldrich, China) e o 2-Bromobenzaldeído (98%, Sigma-Aldrich, China). Além disso, variou-se a Dimedona pela 1,3-Ciclohexanodiona duas vezes. Essas variações resultaram em seis compostos diferentes.

A **figura 6** demonstra a estrutura dos aldeídos aromáticos que foram utilizados.

Figura 6- Aldeídos aromáticos

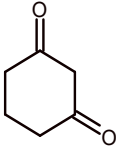
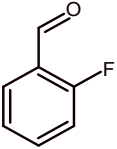
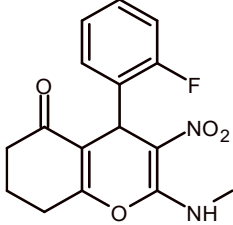
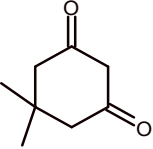
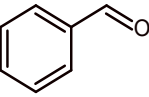
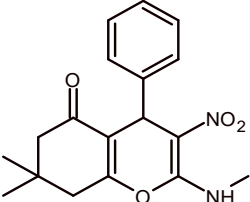
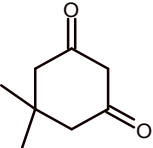
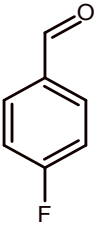
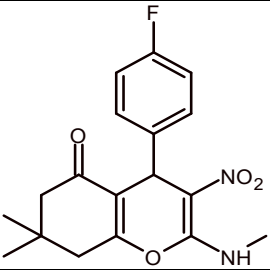
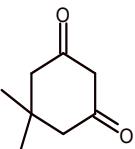
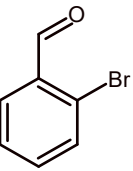
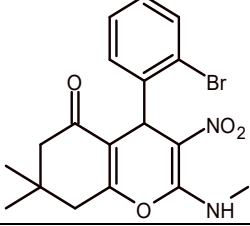
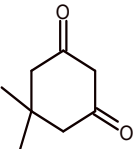
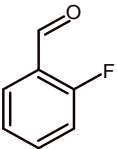
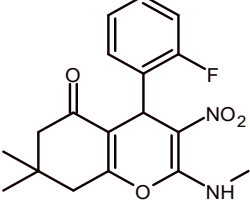
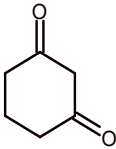
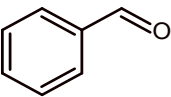
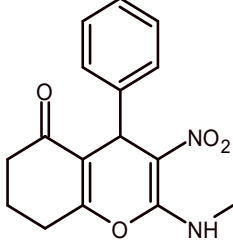


Fonte: Da autora (2026)

A **Tabela 1** apresenta os seis (6) derivados de cromenona sintetizados neste trabalho. Para fins de simplificação e melhor organização do texto, os compostos foram denominados KA, KB, KC, KD, KE e KF. A referida tabela correlaciona os aldeídos aromáticos e os

compostos β -dicarbonílicos empregados em cada síntese, bem como os respectivos produtos obtidos e suas correspondentes abreviações, identificadas pelo código KX.

Tabela 1- Correlação entre os reagentes empregados e os derivados de cromenona sintetizados (KA–KF)

Identificação	Composto β -dicarbonílico	Aldeído aromático	Derivado 4H-cromen-5-ona
KA			
KB			
KC			
KD			
KE			
KF			

Fonte: Da autora (2026)

4.2 Caracterizações dos derivados cromenonas

4.2.1 Espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C)

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (^1H) e carbono-13 (^{13}C) foram obtidos em parceria com a Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), utilizando um espectrômetro Bruker Avance III, equipado com magneto blindado do tipo Ultrashield Plus®, operando à frequência de 600,23 MHz para o núcleo de ^1H .

As amostras foram preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO), conforme informado nos resultados, e analisadas à temperatura ambiente. Os espectros foram adquiridos empregando parâmetros experimentais usuais para a obtenção de sinais com resolução e relação sinal-ruído adequadas à caracterização estrutural dos compostos sintetizados.

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados em relação ao sinal residual do solvente utilizado. As multiplicidades dos sinais observados nos espectros de RMN de ^1H foram descritas conforme a convenção: s (singleto), d (dubleto), t (triplete), q (quarteto) e m (multiplete), e as constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz (Hz), quando aplicável.

Os espectros de RMN de ^{13}C foram utilizados como ferramenta complementar para a confirmação estrutural dos compostos sintetizados, por meio da análise dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono presentes nas moléculas. A interpretação conjunta dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C permitiu a atribuição dos sinais e a confirmação das estruturas propostas.

4.2.2 Espectroscopia na região do infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos utilizando um espectrômetro Shimadzu FTIR, modelo 8201A, operando com transformada de Fourier. As análises foram realizadas na faixa espectral de 400 a 4000 cm^{-1} , com resolução espectral de 4 cm^{-1} e acúmulo de 32 varreduras por amostra, visando à obtenção de espectros com adequada relação sinal-ruído.

Para a preparação das amostras, empregou-se a técnica de pastilhas de brometo de potássio (KBr). Aproximadamente 2,00 mg de cada amostra foram homogeneizados com 200,00 mg de KBr de grau espectroscópico, seguida da prensagem para obtenção das pastilhas translúcidas. Todo o procedimento de preparação das amostras e aquisição dos espectros foi realizado no Centro de Análises e Prospecção Química (CAPQ) da Universidade Federal de Lavras (UFLA).

Os espectros obtidos foram utilizados para a identificação dos principais grupos funcionais presentes nos compostos sintetizados, auxiliando na confirmação estrutural em conjunto com as demais técnicas de caracterização empregadas.

4.3 Avaliação da atividade antimicrobiana – Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A atividade antimicrobiana dos compostos KA, KB, KC e KD foi avaliada por meio da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) frente às bactérias *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, utilizando o método de microdiluição em caldo, conforme as recomendações atuais do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), com adaptações adequadas à natureza dos compostos sintéticos avaliados.

As cepas bacterianas foram previamente reativadas em caldo nutriente e incubadas a 35 ± 2 °C por 24 horas. Em seguida, as culturas foram semeadas em placas contendo ágar nutriente e novamente incubadas por 24 horas, a fim de se obter colônias isoladas. Colônias recentes foram então suspensas em solução salina estéril a 0,85% (m/v) até atingir turbidez equivalente ao padrão 0,5 da escala de McFarland, correspondente a aproximadamente 1×10^8 unidades formadoras de colônia por mililitro (UFC/mL). A suspensão bacteriana foi posteriormente diluída em caldo Mueller–Hinton (MHB) para obtenção da suspensão de trabalho, resultando em uma concentração final de aproximadamente 1×10^5 UFC/mL nos poços da microplaca.

Os compostos, por apresentarem caráter predominantemente lipofílico, foram inicialmente solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO) para a obtenção de soluções estoque homogêneas. Posteriormente, essas soluções foram diluídas em solução salina estéril a 0,85% (m/v) e em caldo Mueller–Hinton, de modo que a concentração final de DMSO nos poços da microplaca não interferisse no crescimento bacteriano. A partir das soluções estoque, foram realizadas diluições seriadas em caldo Mueller–Hinton, em placas de microdiluição de 96 poços, de forma a obter concentrações finais dos compostos variando de 256 µg/mL a 0,5 µg/mL. Após a preparação das diluições, foram adicionados 100 µL da suspensão bacteriana a cada poço, perfazendo um volume final de 200 µL por poço.

Foram incluídos controles apropriados para validação do ensaio, compreendendo: controle de esterilidade do meio (caldo Mueller–Hinton sem inóculo), controle de crescimento bacteriano (caldo Mueller–Hinton acrescido apenas do inóculo), controle da amostra (caldo Mueller–Hinton contendo o composto testado, sem adição de inóculo), controle do solvente (caldo Mueller–Hinton contendo DMSO na mesma concentração utilizada nos ensaios, sem os

compostos), a fim de avaliar possível efeito antimicrobiano do solvente, e controle positivo contendo antimicrobiano de referência, conforme recomendado pelo CLSI.

As microplacas foram incubadas a 35 ± 2 °C por 18 a 24 horas, em condições aeróbias. A leitura dos resultados foi realizada visualmente, considerando-se a presença ou ausência de turbidez nos poços. A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi definida como a menor concentração do composto capaz de inibir completamente o crescimento bacteriano visível.

Todos os ensaios foram realizados em triplicata e repetidos em três experimentos independentes, garantindo a reprodutibilidade e a confiabilidade dos resultados obtidos.

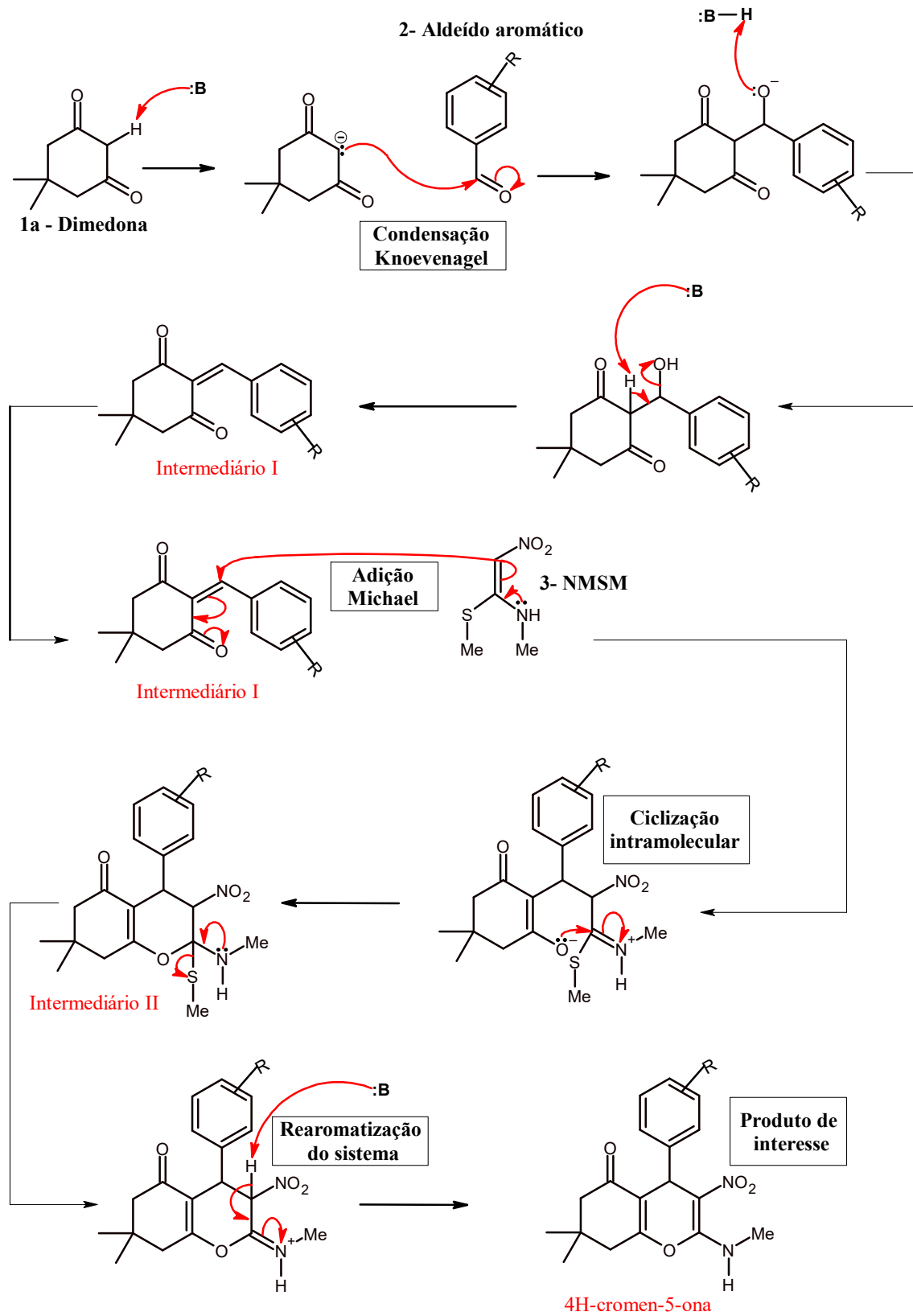
A metodologia empregada baseou-se nas diretrizes estabelecidas CLSI para testes de suscetibilidade antimicrobiana por diluição em caldo, assegurando padronização, robustez experimental e comparabilidade dos dados obtidos com aqueles descritos na literatura especializada. Os ensaios microbiológicos foram realizados nas dependências da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Campus Centro Oeste (CCO), em colaboração institucional, no âmbito do desenvolvimento experimental deste trabalho de mestrado realizado na Universidade Federal de Lavras (UFLA).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Proposta de mecanismo para formação dos derivados cromenonas

Para formação do derivado 4H-cromen-5-ona, a primeira etapa corresponde à condensação de Knoevenagel entre o composto **1a** (Dimedona) e o composto **2** (Aldeído aromático), que leva ao produto **intermediário I** que irá atuar como um acceptor de Michael. O **intermediário I** sofre imediata adição de Michael pelo (E)-N-Metil-1-(metiltio)-2-nitro-etenamina (NMSM) (**3**) para gerar o **intermediário II**, esse por sua vez sofre imediata ciclização intramolecular com eliminação de S-Me. A saída deste grupo se justifica porque o enxofre é um átomo polarizável que consegue suportar a carga negativa de maneira eficiente. Em uma última etapa, uma base remove um hidrogênio ácido da molécula para formação do produto final (KAMALRAJA; MURALIDHARAN; PERUMAL, 2012). O mecanismo está esquematizado abaixo no **esquema 2**. A proposta de mecanismo para formação dos derivados 4H- cromen-5-ona a partir da 1,3-cicloexanodiona é exatamente igual a anterior descrita.

Esquema 2- Mecanismo para formação dos derivados cromenonas



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

A sequência mecanística proposta neste trabalho encontra forte respaldo em estudos recentes que descrevem processos envolvendo condensação de Knoevenagel, adição de Michael e ciclização intramolecular para a síntese de heterocíclicos oxigenados da classe das cromenonas. Jiang et al. (2022) relataram uma rota eficiente para a obtenção de derivados de 2H-cromenona por meio de uma condensação de Knoevenagel, na qual o produto α,β -insaturado formado inicialmente atua como acceptor de Michael, conduzindo subsequentemente à ciclização intramolecular. Os autores destacam que a elevada ativação eletrônica da dupla ligação conjugada é determinante para a eficiência da adição nucleofílica, em consonância com o comportamento observado para o intermediário I no presente estudo.

De forma complementar, metodologias mais recentes baseadas em reações multicomponentes e condições sustentáveis também evidenciam a recorrência dessa sequência mecanística. Em um estudo publicado por Zarei et al. (2021), a ciclização de adutos formados por Knoevenagel e Michael ocorre de maneira espontânea após a formação do intermediário conjugado, culminando na construção de sistemas heterocíclicos que fazem parte da classe das cromenonas. Segundo os autores, a etapa de ciclização é favorecida tanto pela proximidade espacial dos grupos reativos quanto pela estabilização eletrônica do sistema conjugado, aspectos diretamente comparáveis ao comportamento do produto correspondente a etapa de ciclização intramolecular proposta neste trabalho.

Além disso, investigações recentes voltadas especificamente à síntese de cromenonas funcionalizadas indicam que rotas multicomponentes continuam sendo estratégias relevantes para a construção desse núcleo heterocíclico. Ghorbani-Vaghei *et al.* (2024) relataram a síntese de aril-sulfonil-cromenonas por meio de um processo multicomponente, no qual a formação do sistema cromenona ocorre após etapas sucessivas de adição conjugada e ciclização intramolecular. Observando o mecanismo proposto pelos autores Ghorbani-Vaghei *et al.* (2024), percebe-se que a etapa final, promovida por desprotonação, é essencial para a estabilização termodinâmica do produto formado, corroborando a importância da última etapa proposta no mecanismo deste estudo.

Dessa forma, ao comparar o mecanismo aqui proposto com dados recentes da literatura, observa-se que a sequência Knoevenagel \rightarrow adição de Michael \rightarrow ciclização intramolecular constitui uma estratégia sintética amplamente aceita e atual para a obtenção de cromenonas. A concordância entre as etapas descritas neste trabalho e aquelas reportadas em estudos recentes reforça a plausibilidade do mecanismo proposto e evidencia que a formação do derivado 4H-cromen-5-ona ocorre por um caminho mecanístico consistente com metodologias modernas empregadas para essa classe de heterocíclicos.

O mecanismo proposto no presente estudo encontra respaldo direto no trabalho descrito por Khan *et al.* (2018), que investigaram a síntese de derivados 4H-cromen-5-ona por meio de uma reação multicomponente envolvendo dimedona, aldeídos aromáticos e (E)-N-metil-1-(metiltio)-2-nitroetenamina (NMSM). Segundo os autores, a primeira etapa consiste em uma condensação de Knoevenagel entre a dimedona e o aldeído aromático, resultando na formação de um intermediário α,β -insaturado (intermediário I), o qual atua como acceptor de Michael. Esse intermediário sofre adição conjugada do NMSM, levando à formação do intermediário II, que subsequentemente passa por uma ciclização intramolecular mediada pelo oxigênio carbonílico, com eliminação do grupo metiltio na forma de MeSH. Os autores atribuem essa eliminação à facilidade de saída do grupo sulfurado, favorecida pela polarizabilidade do átomo de enxofre e pela reorganização eletrônica do sistema. A formação direta do produto totalmente conjugado, conforme evidenciado pelo mecanismo proposto e pela caracterização estrutural dos compostos isolados, indica que a etapa final de desprotonação é essencial para a estabilização eletrônica do núcleo cromenona. Dessa forma, o mecanismo descrito por Khan *et al.* (2018) é diretamente comparável ao proposto neste trabalho, reforçando a plausibilidade das etapas de condensação, adição de Michael, e ciclização intramolecular envolvidas na formação dos derivados 4H-cromen-5-onas estudados.

5.2 Sínteses dos derivados 4H-cromen-5-onas

Por meio da metodologia sintética baseada no procedimento descrito por Khan *et al.* (2018), foi possível obter com sucesso os seis (6) derivados de 4H-cromen-5-onas planejados neste trabalho. A rota empregada mostrou-se eficiente e reprodutível, conduzindo à formação dos produtos desejados com rendimentos satisfatórios, variando entre aproximadamente 75,4% e 84,75%. A obtenção de rendimentos elevados para todos os derivados indica que a metodologia utilizada apresenta boa tolerância à variação dos substituintes introduzidos no anel benzênico, não comprometendo o desempenho global da reação. Além disso, a consistência dos rendimentos obtidos ao longo da série sugere que a estratégia sintética adotada é robusta, adequada para a preparação de análogos estruturais e passível de aplicação em estudos posteriores de modificação estrutural e avaliação biológica.

Os rendimentos obtidos na síntese dos derivados cromenonas mostram-se compatíveis com aqueles usualmente reportados na literatura para sistemas heterocíclicos obtidos por reações em cascata envolvendo condensação de Knoevenagel, adição de Michael e ciclização intramolecular. Estudos prévios relatam que a síntese de derivados cromenonas por metodologias multicomponentes resulta, em geral, em rendimentos moderados a bons,

frequentemente situados na faixa de aproximadamente 70 % a 85 %, a depender da natureza do aldeído aromático empregado (KHAN *et al.*, 2018). Nesse contexto, os valores observados neste trabalho encontram-se dentro da faixa considerada satisfatória quando comparados a métodos análogos descritos na literatura.

A análise comparativa dos rendimentos obtidos para os diferentes derivados sintetizados evidencia que variações nos substituintes do anel aromático não ocasionaram alterações sistemáticas ou significativas na eficiência da reação. Resultados semelhantes são descritos por He *et al.* (2014), que demonstraram que aldeídos aromáticos contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons conduzem aos produtos finais com rendimentos comparáveis, indicando que essas transformações apresentam boa tolerância a variações eletrônicas moderadas. Esse comportamento sugere que a formação do intermediário α,β -insaturado e a subsequente adição de Michael não são fortemente controladas por efeitos eletrônicos finos do substituinte aromático, conforme também observado em outros sistemas cromo-substituídos descritos na literatura (HE *et al.*, 2014).

A revisão de Heravi e Zadsirjan (2020) reúne diversos exemplos de reações multicomponentes para a síntese de heterociclos oxigenados nas quais a formação do produto final ocorre por meio de etapas sequenciais envolvendo adição conjugada e ciclização intramolecular, frequentemente resultando em bons rendimentos para diferentes padrões de substituição aromática. A partir da análise desses exemplos e dos mecanismos propostos, pode-se inferir que a eficiência global dessas reações está associada ao caráter intramolecular da etapa de ciclização e à estabilização eletrônica do sistema formado, mesmo na presença de variações estruturais nos substratos aromáticos.

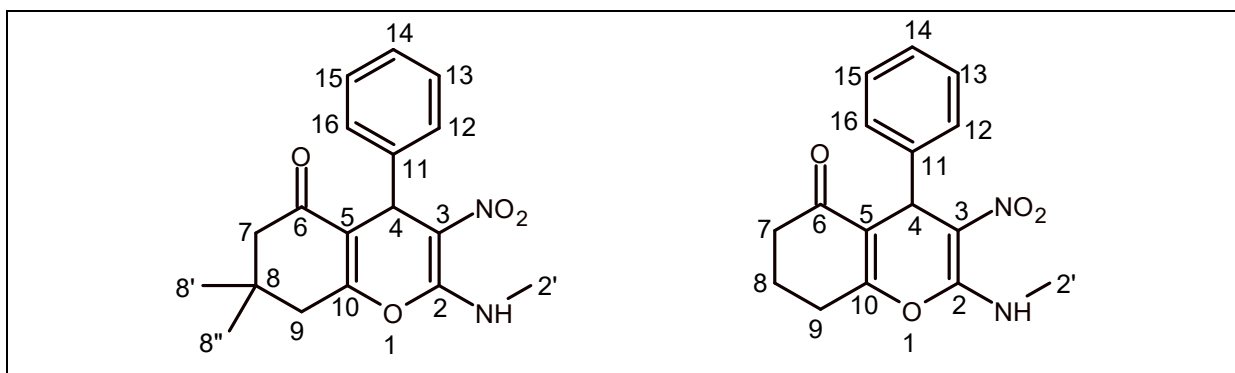
Dessa forma, os rendimentos relativamente consistentes observados neste estudo indicam que o método empregado é robusto e pouco sensível a modificações eletrônicas, corroborando o comportamento descrito na literatura para metodologias semelhantes. Assim, os dados obtidos reforçam não apenas a viabilidade da rota sintética adotada, mas também a adequação do método para a obtenção de uma série de derivados cromo-nonas estruturalmente diversificados, em consonância com o estado da arte.

5.3 Caracterização por Ressonância Magnética Nuclear (^1H , ^{13}C , ^{19}F)

Serão apresentados os estudos de caracterização estrutural por RMN dos derivados 4H-cromo-5-onas. O sistema de numeração adotado inicia-se no átomo de oxigênio do anel pirano, designado como posição 1, seguindo para a direita desse sistema cíclico e englobando o anel contendo a carbonila de cetona. O anel aromático encontra-se ligado ao carbono 4 do sistema

benzopirano, e sua numeração estende-se do carbono 11 ao carbono 16. O modelo estrutural geral adotado para a identificação dos átomos encontra-se ilustrado na **Figura 7**.

Figura 7- Numeração dos átomos de carbono das moléculas cromenonas



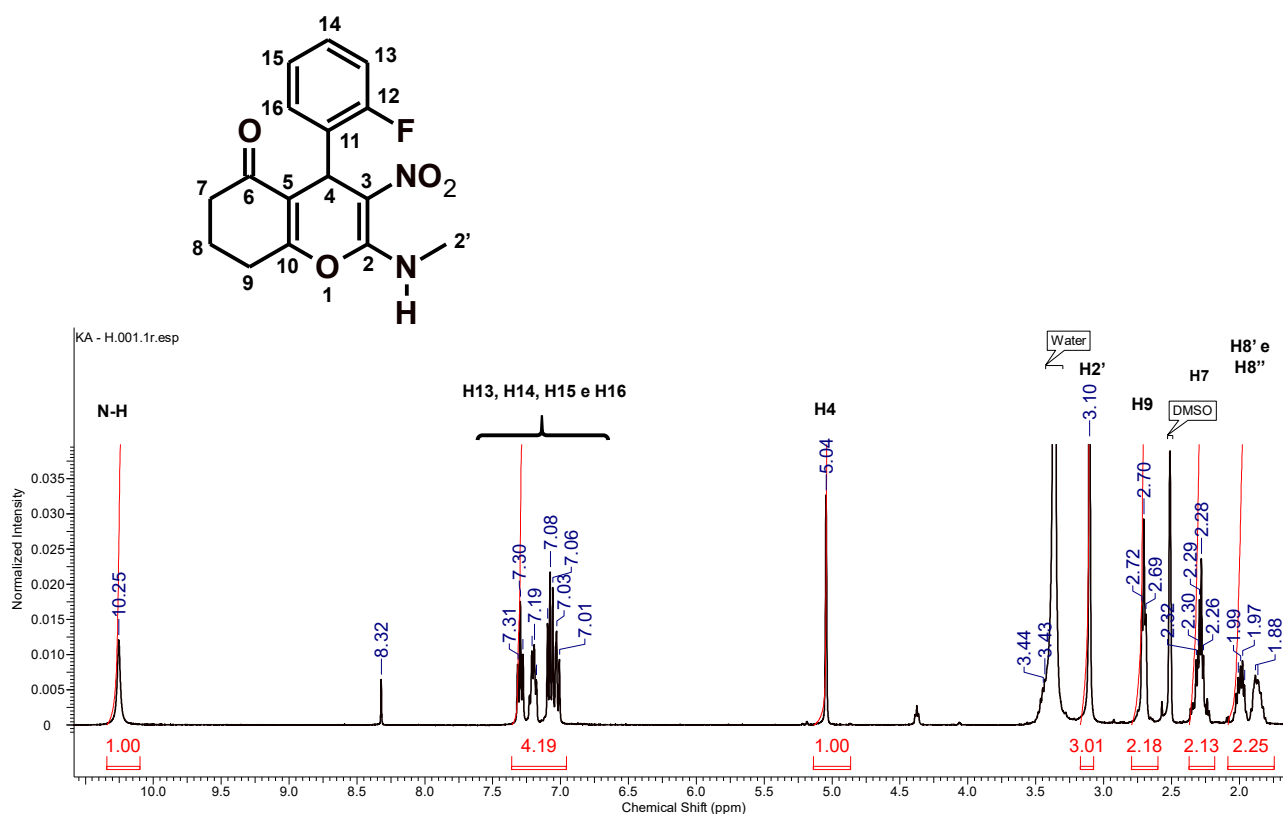
Fonte: Da autora (2026)

Foram obtidos espectros de RMN de ^1H para todos os seis compostos sintetizados (KA, KB, KC, KD, KE e KF). Além disso, para os compostos KA, KD e KF, também foram adquiridos os espectros de RMN de ^{13}C , permitindo uma caracterização estrutural mais detalhada desses derivados. Adicionalmente, considerando a presença de átomos de flúor nas estruturas dos compostos KA e KE, foram realizados espectros de RMN de ^{19}F , os quais contribuíram para a confirmação das substituições fluoradas nesses sistemas moleculares.

5.3.1 RMN de ^1H (KA, KB, KC, KD, KE, KF)

A espectroscopia de RMN de ^1H baseia-se na interação dos núcleos de hidrogênio com um campo magnético externo, permitindo a identificação de diferentes ambientes químicos desses átomos na molécula. Os deslocamentos químicos, integrais e padrões de multiplicidade fornecem informações sobre a conectividade, a vizinhança química e o número relativo de hidrogênios, sendo amplamente utilizada para a elucidação estrutural (PAVIA et al., 2010).

Figura 8-Espectro de RMN de ^1H (600MHz) do composto KA



Fonte: Da autora (2026)

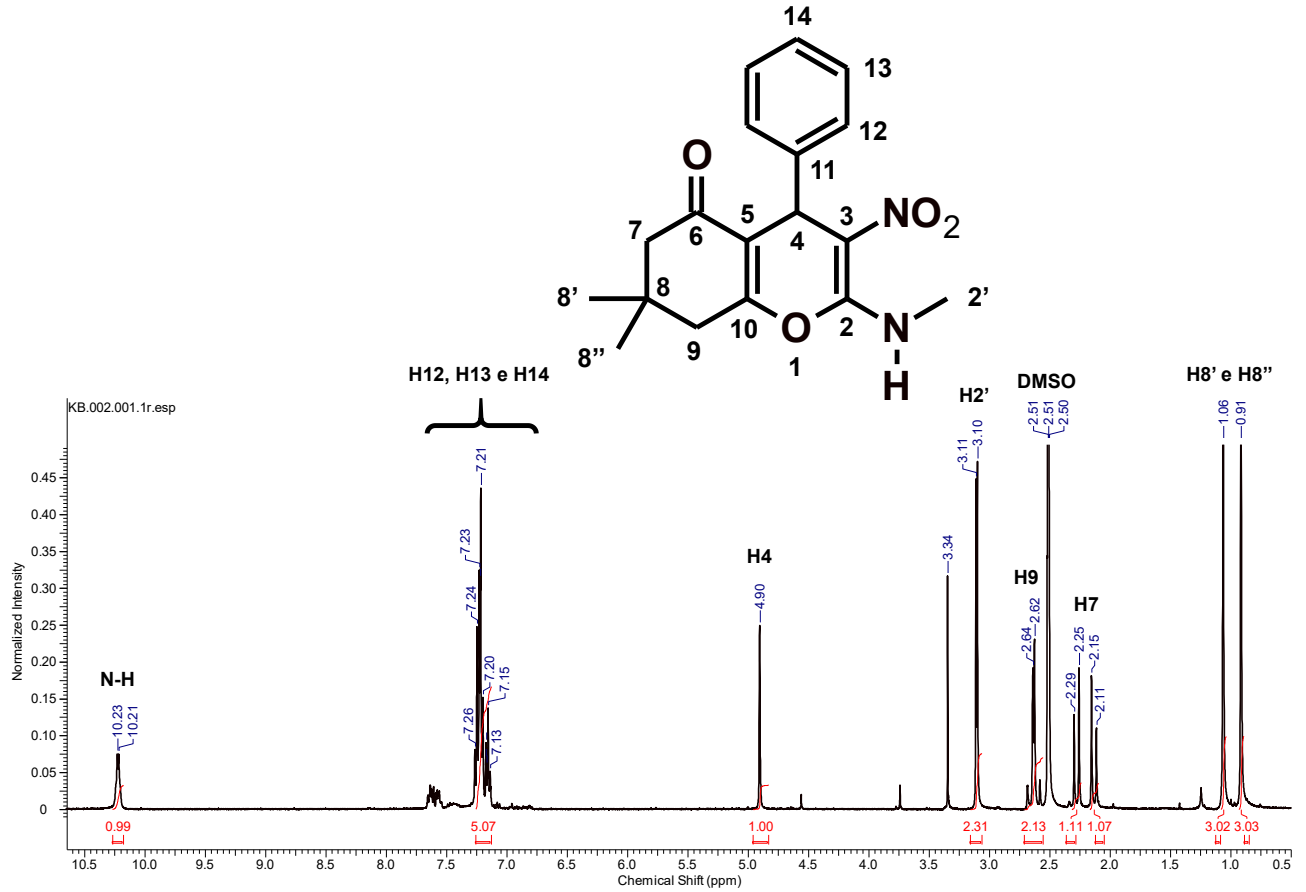
No espectro referente a **figura 8**, obtido no solvente DMSO, o singlete em 5,04 ppm (H4, 1H, s), que integra para apenas um átomo de hidrogênio, é compatível com o deslocamento químico do hidrogênio ligado ao carbono 4 do sistema heterocíclico. É possível verificar multipletos entre δ_{H} 2,72 e 1,88 ppm, integrando para 6 átomos de hidrogênios, que são compatíveis com os grupos metilenos CH₂ dos carbonos 7, 8 e 9 do sistema cíclico à esquerda do anel oxigenado. A síntese da mesma molécula foi previamente descrita por Shinde *et al.* (2018), cujos dados de RMN de ^1H são compatíveis com os observados neste estudo.

Em δ_{H} 3,10 ppm (H2', 3H, d) o sinal encontra-se relativamente desblindado em razão do hidrogênio estar vizinho a um nitrogênio, cujo elemento é eletronegativo, promovendo efeito indutivo (MAREK, 2020). Na região de aromáticos observa-se deslocamentos entre δ_{H} 7,31-7,01 (H13, H14, H15 e H16, 4H, m), que confirmam a presença de um anel aromático dissustituído, cujo padrão de multipletos resulta dos acoplamentos orto e meta entre os prótons aromáticos, somados à influência do átomo de flúor, que promove desblindagem por efeito indutivo.

Por fim, o sinal δ_{H} 10,25 (N-H, 1H, s) é associado ao hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio, estando altamente desblindado em razão da participação do par de elétrons do

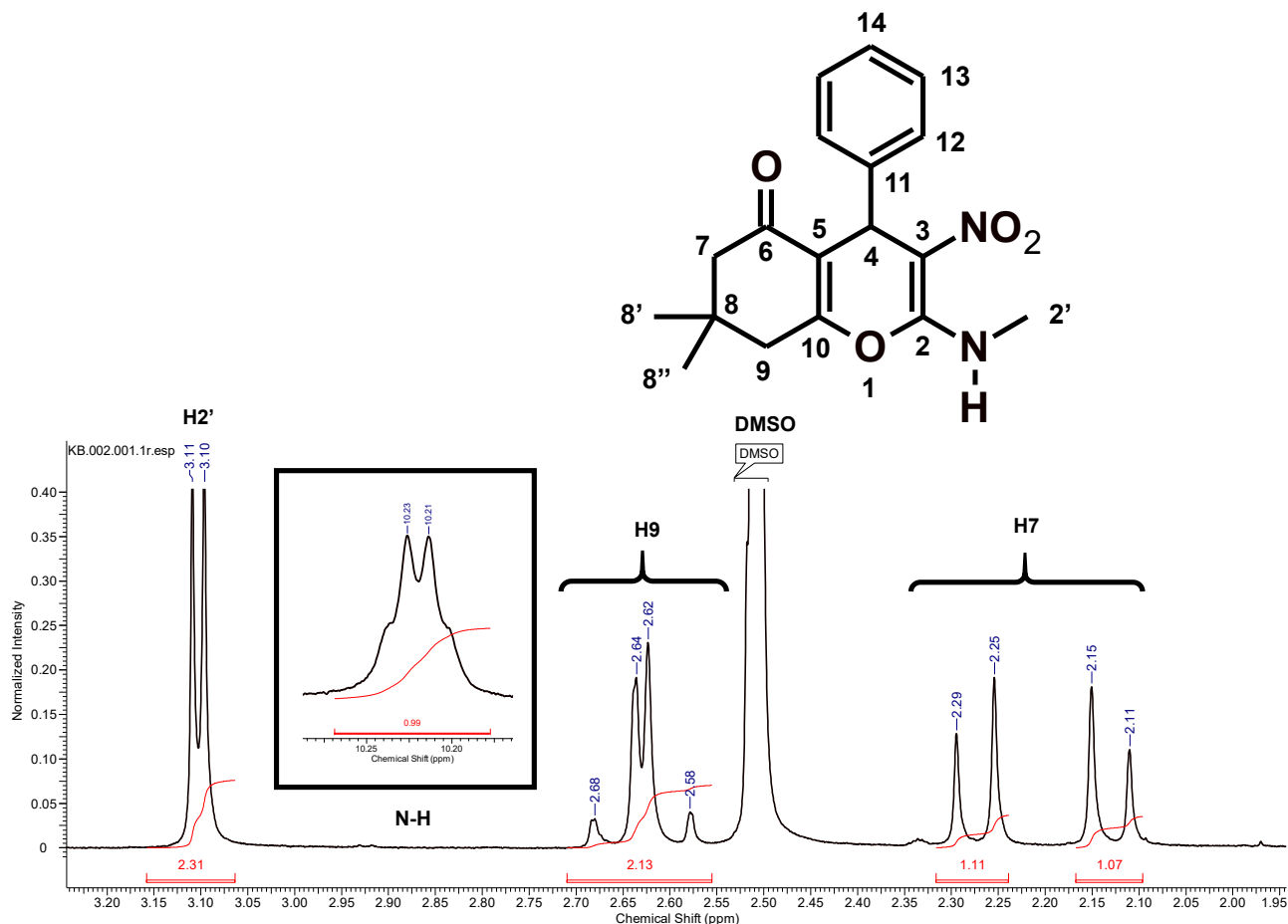
nitrogênio em sistemas de ressonância do anel heterocíclico, além da influência de grupos fortemente retiradores de densidade eletrônica presentes na vizinhança estrutural (HANSEN, 2021).

Figura 9- Espectro de RMN de ^1H do composto KB



Fonte: Da autora (2026)

Figura 9a – Ampliação de alguns sinais do espectro de RMN de ^1H do composto KB.



Fonte: Da autora (2026).

O espectro de RMN de ^1H do composto KB, obtido em DMSO-d_6 , está apresentado na **Figura 9**, com ampliação de regiões amplificadas na **Figura 9a**. O sinal residual do solvente foi observado em δ_{H} 2,50 ppm.

Na região alifática, observaram-se dois singletos em δ_{H} 0,91 ppm ($\text{H}_{8''}$, 3H, s) e δ_{H} 1,06 ppm ($\text{H}_{8'}$, 3H, s), atribuídos aos grupos metílicos ligados a carbonos saturados. Os hidrogênios ligados ao carbono C7 aparecem como dois conjuntos de sinais distintos, indicando ambientes químicos não equivalentes. Um primeiro sinal é observado em δ_{H} 2,11–2,15 ppm ($\text{H}_{7\text{a}}$, 1H, d), enquanto o segundo surge em δ_{H} 2,25–2,29 ppm ($\text{H}_{7\text{b}}$, 1H, d). Tais sinais estão em concordância com os discutidos no estudo da síntese de 4H-cromen-5-ona realizado por Khan et al. (2018). A diferença nos deslocamentos químicos é atribuída à proximidade de um dos hidrogênios com um grupo carbonila, cujo oxigênio exerce efeito indutivo retirador de densidade eletrônica, promovendo maior desblindagem (LYU *et al.*, 2024).

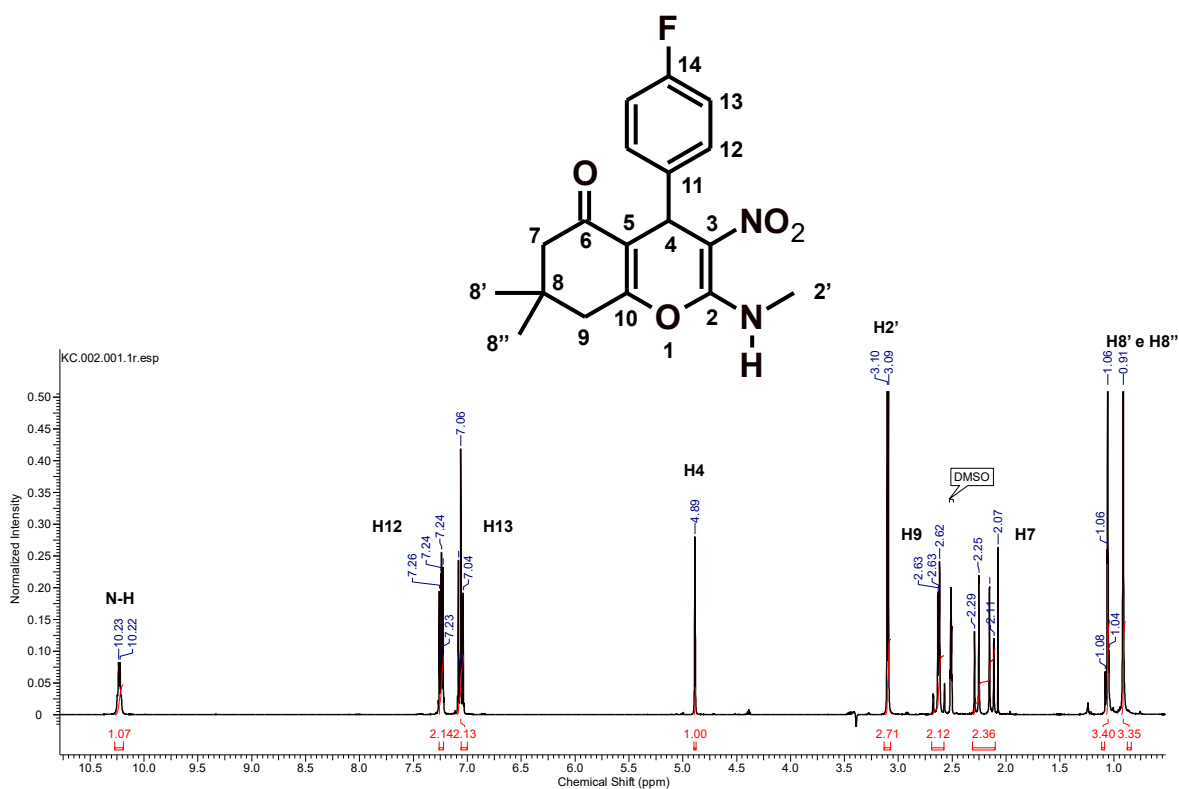
Em δ_{H} 2,62–2,64 ppm (H_9 , 2H, dd), observa-se um sinal integrado para dois hidrogênios, atribuído aos hidrogênios do carbono C9, descrito como duplo dubleto, resultante

de acoplamentos vicinais com hidrogênios magneticamente não equivalentes do sistema cíclico. O sinal observado em δ_H 3,10–3,11 ppm (H2', 3H, d) é atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono C2', cujo deslocamento para campo mais baixo é consistente com a vizinhança de um átomo de nitrogênio, promovendo desblindagem por efeito indutivo. Os mesmos sinais foram vistos no estudo realizado por Khan et al. (2018) acerca das 4H-cromen-5-ona.

Um sinal característico é observado em δ_H 4,90 ppm (H4, 1H, s), atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono C4 do sistema heterocíclico. Esse deslocamento químico elevado está associado à anisotropia diamagnética gerada por ligações duplas conjugadas e pela proximidade de um sistema aromático (SOUTHERN *et al.*, 2023). Na região aromática, entre δ_H 7,13–7,26 ppm, observa-se um conjunto de sinais sobrepostos, integrando para cinco hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios do anel benzênico (HAr, 5H, m). A sobreposição dos sinais caracteriza um sistema de segunda ordem, impossibilitando a determinação individual das constantes de acoplamento. O deslocamento nessa região é consistente com o efeito anisotrópico do sistema π aromático. (SOUTHERN *et al.*, 2023).

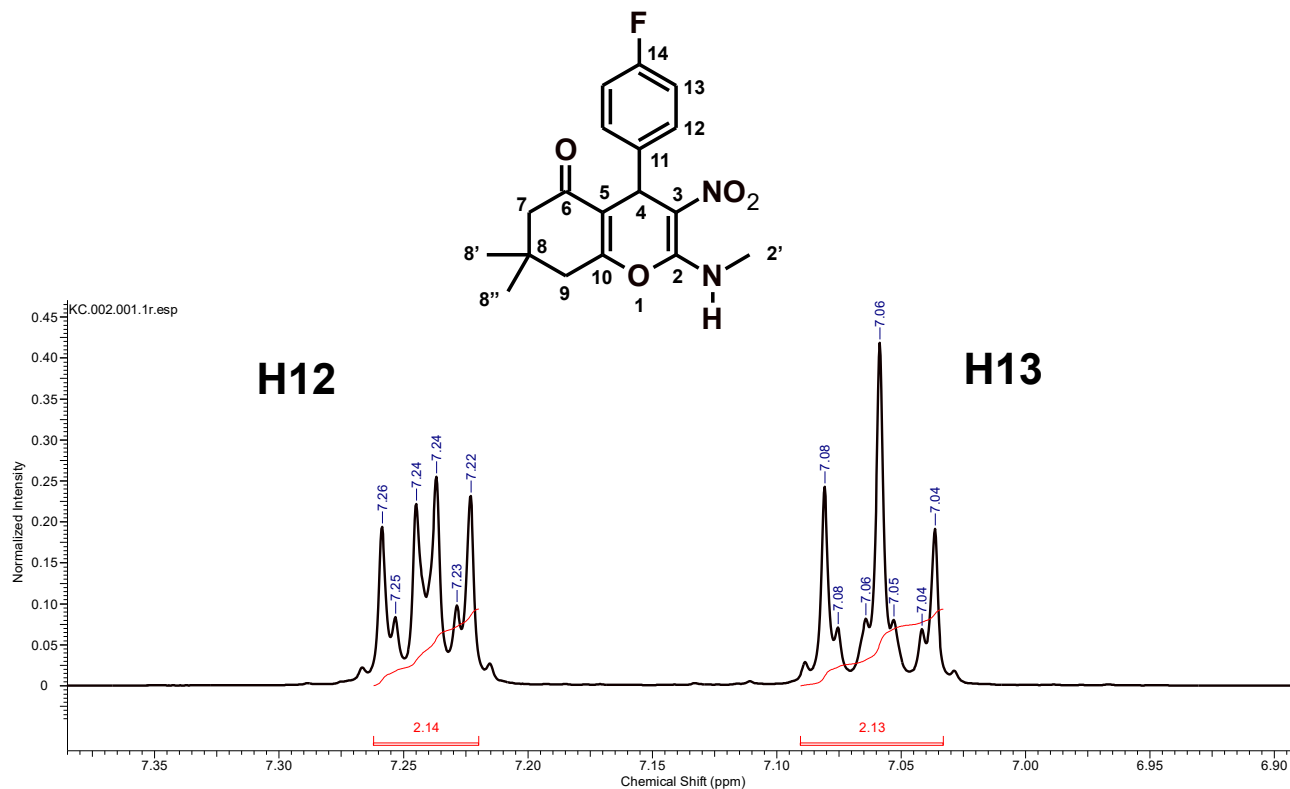
Por fim, o sinal observado em δ_H 10,21–10,23 ppm (N-H, 1H, s) é atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (N-H).

Figura 10- Espectro de RMN de ^1H do composto KC



Fonte: Da autora (2026)

Figura 10a- Ampliação de alguns sinais na região de aromáticos do espectro de RMN de ^1H do composto KC



Fonte: Da autora (2026)

No espectro de RMN de ^1H (600,23 MHz, DMSO-d_6) do composto KC (**figuras 10 e 10a**), os sinais mais blindados correspondem aos grupos metila ligados ao sistema cíclico. Observam-se dois singletos em δ_{H} 0,91 ppm ($\text{H8}''$, 3H, s) e δ_{H} 1,06 ppm ($\text{H8}'$, 3H, s), atribuídos a dois grupos metila ligados a carbonos quaternários, cuja ausência de acoplamento confirma a inexistência de hidrogênios vicinais capazes de promover desdobramento.

Na região alifática intermediária, observam-se multipletos entre δ_{H} 2,29–2,11 ppm (H7 , 2H, m), atribuídos aos hidrogênios ligados aos carbonos do sistema cíclico adjacentes ao grupo carbonila. Em δ_{H} 2,63–2,62 (H9 , 2H, m) a multiplicidade complexa decorre da sobreposição de múltiplos acoplamentos escalares e da rigidez conformacional do anel, que gera ambientes magneticamente não equivalentes.

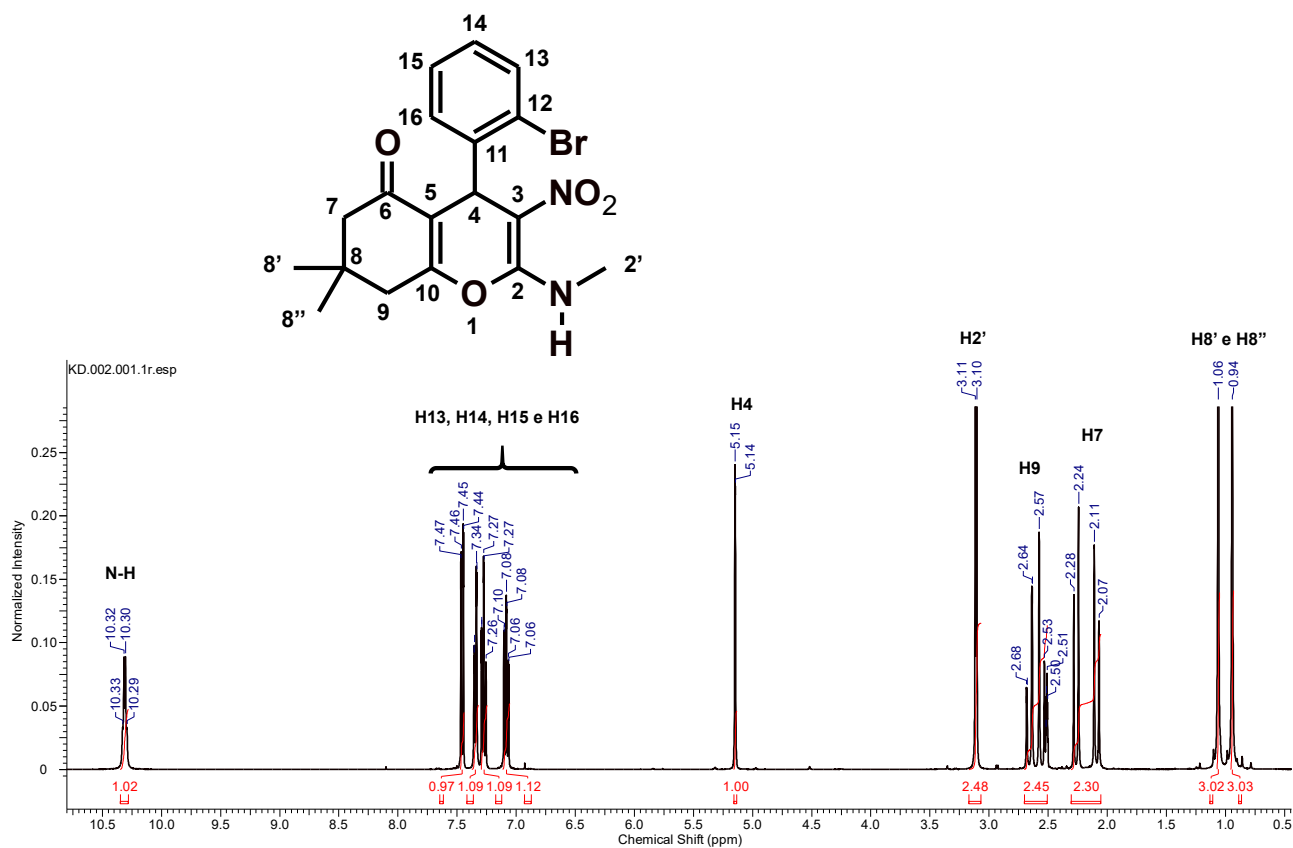
Em δ_{H} 3,10–3,09 ppm, observa-se um dubleto atribuído ao hidrogênio $\text{H2}'$ (3H, d), cujo deslocamento químico é compatível com a proximidade de um átomo de nitrogênio, que exerce efeito indutivo retirador de densidade eletrônica, promovendo desblindagem (MAREK, 2020). O sinal em δ_{H} 4,89 ppm (H4 , 1H, s) é um dos mais importantes do RMN, pois ele é facilmente reconhecido em diversos compostos heterocíclicos. Embora esse hidrogênio esteja ligado a um carbono terciário, ele apresenta um maior deslocamento químico devido à proximidade de um

carbono olefínico de um anel aromático, que cria um campo magnético mais intenso e de uma ligação dupla que ocasiona anisotropia diamagnética (SOUTHERN *et al.*, 2023).

Na região aromática, observam-se dois sinais distintos, cada um integrando para dois hidrogênios, compatíveis com um anel aromático dissusbtituído contendo um átomo de flúor. Os sinais aparecem em δ_H 7,08–7,04 ppm (H13 e H15, 2H, m) e δ_H 7,26–7,22 ppm (H12 e H16, 2H, m). Os hidrogênios mais blindados acoplam com o flúor com uma constante de acoplamento maior, os menos blindados acoplam com uma constante menor (MONOF, *et al.*, 2005).

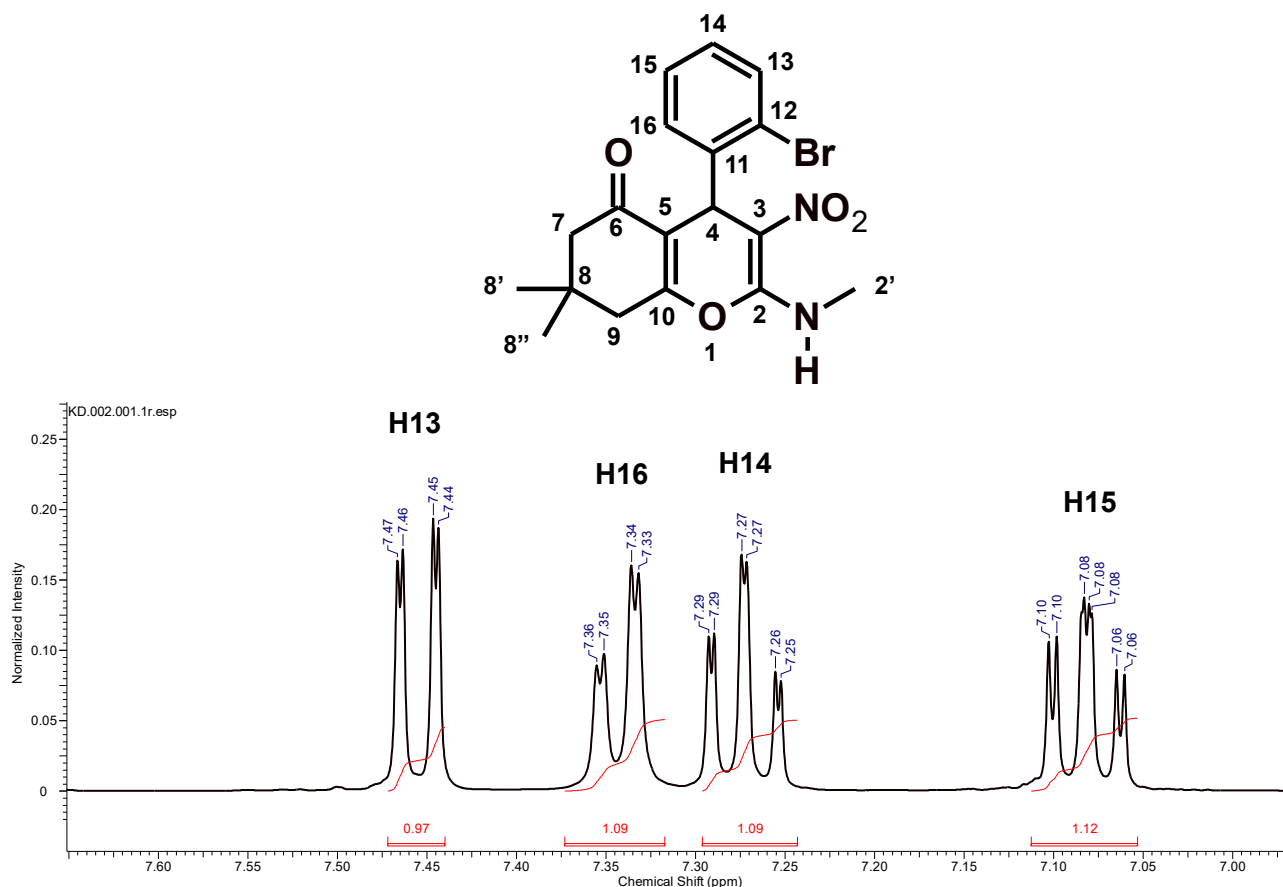
Por fim, o sinal mais desblindado do espectro é observado em δ_H 10,23–10,22 ppm (N-H, 1H, s), atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio, com padrão associado ao discutido nos espectros anteriores.

Figura 11 – Espectro de RMN de ^1H do composto KD



Fonte: Da autora (2026)

Figura 11a– Ampliação de alguns sinais na região de aromáticos do espectro de RMN de ^1H do composto KD



Fonte: Da autora (2026)

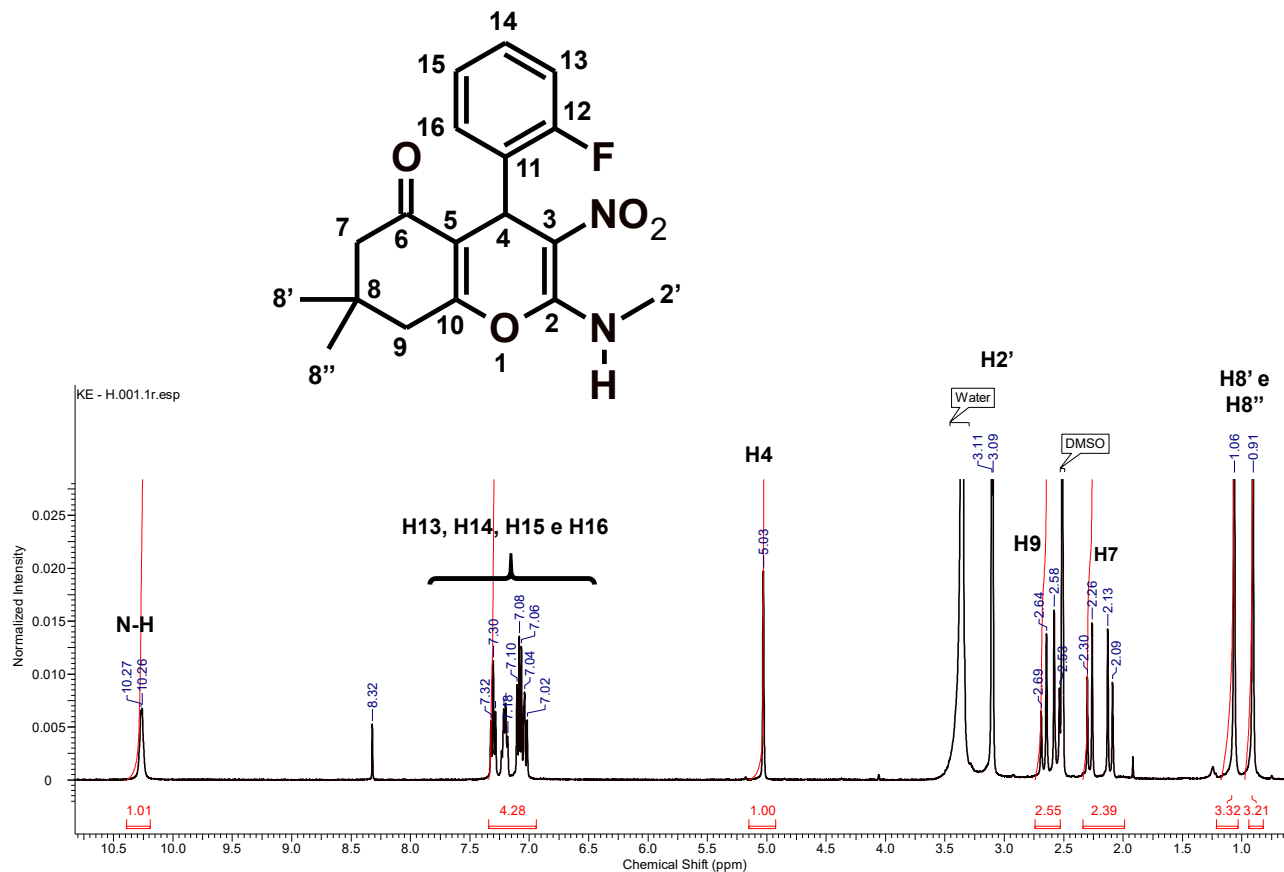
Nos espectros de RMN de ^1H (600,23 MHz, DMSO-d_6) do composto KD (**figuras 11 e 11a**), observa-se inicialmente, na região de campo mais alto, um singlete em δ_{H} 0,94 ppm ($\text{H}_{8''}$, 3H, s), seguido por outro singlete em δ_{H} 1,06 ppm ($\text{H}_{8'}$, 3H, s), ambos atribuídos a grupos metila ligados a carbonos quaternários do sistema cíclico, cuja ausência de acoplamento confirma a inexistência de hidrogênios vicinais capazes de promover desdobramento.

Entre δ_{H} 2,28-2,07 ppm, identifica-se um multipletto integrando para dois hidrogênios, atribuído aos hidrogênios diastereotópicos H_{7a} e H_{7b} (2H, m), cuja não equivalência magnética decorre da rigidez do sistema cíclico e da proximidade diferencial em relação a grupos carbonila, gerando ambientes químicos distintos. Na faixa de δ_{H} 2,68-2,51 ppm, observa-se um duplo dubletto integrando para dois hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios H_9 (2H, dd), ligados ao sistema cíclico, sendo a complexidade do sinal resultante da sobreposição de múltiplos acoplamentos escalares em um ambiente conformacionalmente rígido (PAVIA et al., 2010).

Em δ_H 3,11–3,10 ppm, observa-se um dubleto atribuído ao hidrogênio H2' (3H, d), cujo deslocamento químico é compatível com a proximidade de um átomo de nitrogênio. O sinal observado em δ_H 5,15 ppm (H4, 1H, s) é atribuído a um hidrogênio ligado a um carbono funcionalizado e fortemente desblindado, compatível com sua inserção em um sistema conjugado contendo heteroátomos. Na região aromática, observam-se sinais em δ_H 7,10-7,06 ppm (H15, 1H, m), δ_H 7,29-7,25 ppm (H14, 1H, m), δ_H 7,36-7,33 ppm (H16, 1H, m), δ_H 7,47-7,44 (H13, 1H, m) integrando para quatro hidrogênios aromáticos não equivalentes, o que é compatível com um anel aromático dissusbtituído, no qual os substituintes promovem assimetria eletrônica significativa. Por fim, em campo mais baixo, observa-se um sinal largo em δ_H 10,33–10,29 ppm (N–H, 1H, t), atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio.

Os sinais espectroscópicos obtidos neste estudo foram comparados com aqueles reportados por Kamalraja, Muralidharan e Perumal (2012), que descreveram a síntese da mesma classe de moléculas. A elevada concordância entre os dados espectrais observados nos espectros de RMN de 1H , evidencia compatibilidade entre os resultados.

Figura 12 – Espectro de RMN de 1H do composto KE

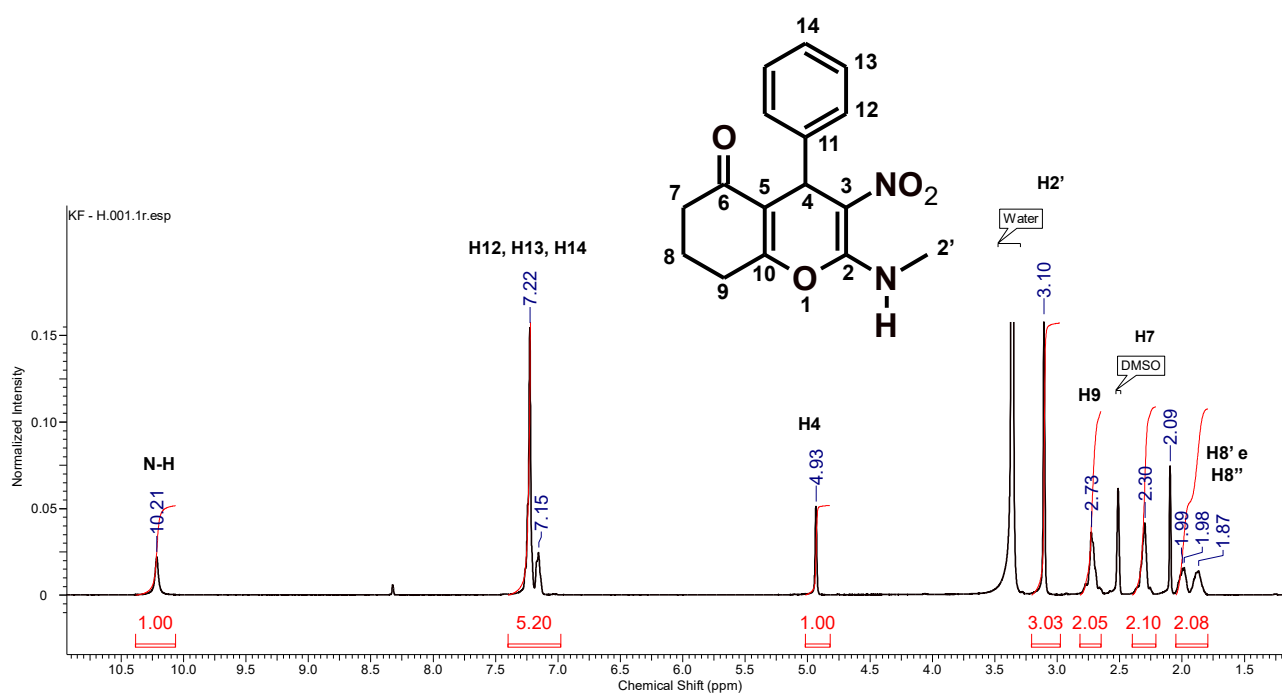


Fonte: Da autora (2026)

No espectro do composto KE, referente a **figura 12**, os sinais são compatíveis com os obtidos no espectro do composto KC (**figura 10**), uma vez que apenas a posição do flúor no anel aromático é diferente, o que não ocasionou mudanças significativas nos sinais.

Na região aromática, entre δ_H 7,32–7,02 ppm, observa-se um conjunto de sinais sobrepostos, integrando para quatro hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios do anel benzênico (HAr, 4H, m). A sobreposição dos sinais caracteriza um sistema de segunda ordem, impossibilitando a determinação individual das constantes de acoplamento.

Figura 13 – Espectro de RMN de 1H do composto KF



Fonte: Da autora (2026)

Referente a **figura 13** (espectro KF), na região mais blindada observa-se um sinal δ_H 1,87-1,99 (H8, 2H, m) associado aos hidrogênios ligados ao carbono 8 do ciclo que contém a carbonila. Esse sinal é relativo aos acoplamentos vicinais com os hidrogênios dos carbonos 7 e 8. Posteriormente, em δ_H 2,30 (H7, 2H, m) o sinal está relativamente mais desblindado que H8 em razão da proximidade com a carbonila, o que ocasiona efeito indutivo. (KHAN *et al.*, 2018; LYU *et al.*, 2024).

Em δ_H 2,62-2,64 (H9, 2H, m) tem-se um sinal resultante de acoplamentos vicinais com hidrogênios magneticamente não equivalentes do sistema cíclico. O H2' aparece como um dubleto relativo aos três hidrogênios da metila ligada ao nitrogênio δ_H 3,10 (H2', 3H, d). Neste

espectro tem-se também o sinal característico de compostos heterocíclicos δ_H 4,93 (H4, 1H, s) referente ao hidrogênio ligado diretamente ao carbono 4.

Na região de aromáticos encontra-se sinais entre δ_H 7,26-7,13 (H12,H13 e H14, 5H, m), a sobreposição dos sinais caracteriza um sistema de segunda ordem, impossibilitando a determinação individual das constantes de acoplamento. O deslocamento nessa região é consistente com o efeito anisotrópico do sistema π aromático. Por fim, o sinal δ_H 10,21-10,23 (HN-H, 1H, t) está associado ao hidrogênio ligado diretamente ao átomo de nitrogênio. A identidade estrutural do composto sintetizado foi corroborada pela comparação dos dados espectroscópicos obtidos com aqueles reportados no estudo de 4H-chromen-5-one realizado por Khan et al. (2018).

De modo geral, os espectros de RMN de ^1H dos compostos sintetizados neste trabalho (KA–KF) apresentam elevada concordância com aqueles reportados por KHAN et al. (2018) para derivados funcionalizados de 4H-cromen-5-ona, tanto em termos de deslocamentos químicos quanto de padrões de multiplicidade, confirmando a formação da mesma estrutura química. Nos compostos deste estudo, observa-se de forma recorrente o sinal característico do hidrogênio ligado ao carbono 4 do sistema cromenônico como singleto entre δ_H 4,89–5,15 ppm (1H, s). Esse sinal encontra correspondência direta no artigo de referência, no qual os autores descrevem sinais muito próximos, em δ_H 4,84–4,86 ppm (1H, s), atribuídos ao mesmo ambiente químico. A pequena diferença observada pode ser atribuída a variações estruturais nos substituintes aromáticos e ao campo magnético do equipamento utilizado (600 MHz neste trabalho versus 500 MHz no artigo).

Os hidrogênios metilênicos do sistema cíclico saturado (C7, C8 e C9) aparecem, nos espectros deste trabalho, como multipletos na faixa de δ_H 1,87–2,64 ppm, integrando tipicamente para 4 a 6 hidrogênios. Esses sinais estão em plena concordância com os dados reportados por KHAN et al. (2018), que descrevem multipletos em δ_H 2,10–2,64 ppm, atribuídos aos mesmos carbonos metilênicos do anel parcialmente hidrogenado, evidenciando similaridade conformacional e eletrônica entre os sistemas.

Outro sinal diagnóstico comum é o do grupo metila ligado ao nitrogênio (N–CH₃), que nos compostos KA–KF aparece consistentemente como dubleto em δ_H 3,09–3,11 ppm (3H, d). No artigo de referência, esse mesmo grupo é descrito em δ_H 3,06–3,09 ppm (3H, d, $J \approx 5$ Hz), apresentando excelente concordância tanto no deslocamento químico quanto no padrão de acoplamento, o que confirma a presença do grupo metilamino no núcleo cromenônico.

Na região aromática, os compostos deste trabalho exibem sinais entre δ_H 7,01–7,47 ppm, geralmente como multipletos integrando para quatro hidrogênios, compatíveis com anéis

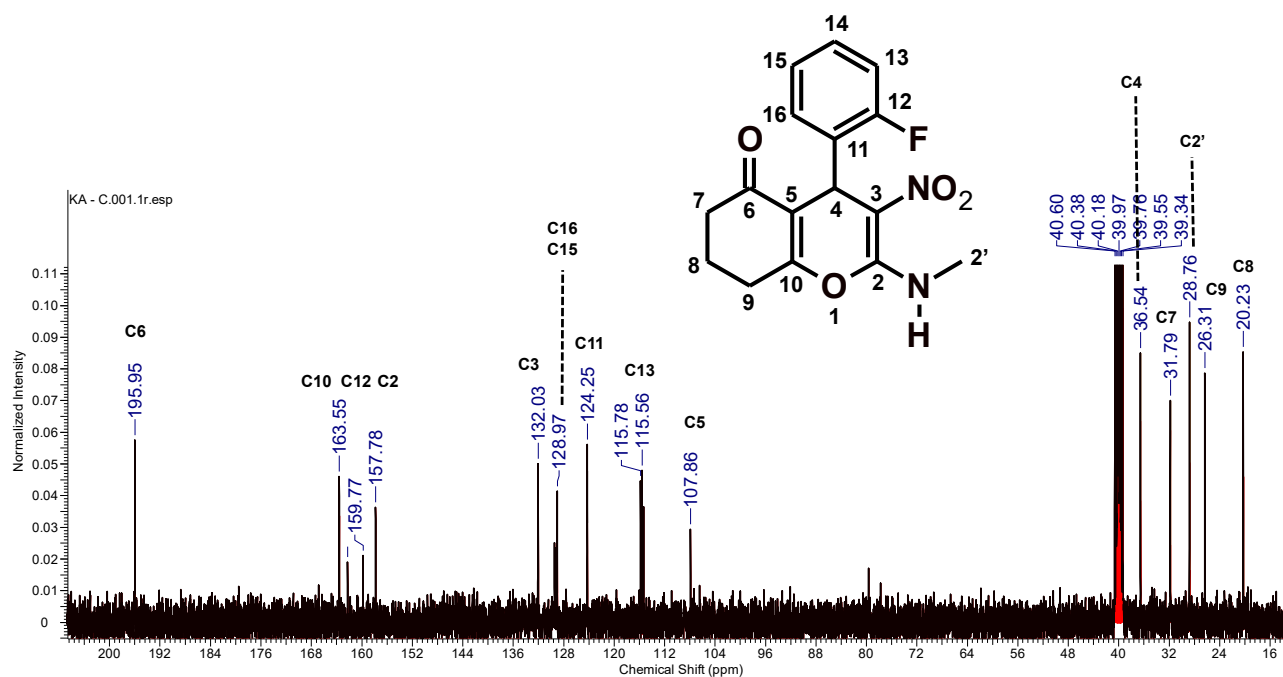
aromáticos di-substituídos. Esses valores são diretamente comparáveis aos descritos por KHAN et al. (2018), que reportam sinais aromáticos em δ_H 7,05–7,78 ppm, com multiplicidades semelhantes (m e d), indicando que as variações eletrônicas promovidas pelos diferentes substituintes não alteram significativamente o padrão global de ressonância do sistema aromático.

Por fim, o sinal mais desblindado observado nos espectros deste trabalho, atribuído ao hidrogênio N–H, aparece tipicamente como tripleto largo entre δ_H 10,21–10,33 ppm (1H, t). Esse sinal apresenta correspondência direta com os dados do artigo, que descrevem sinais em δ_H 10,18–10,19 ppm (1H, t), diferença está atribuída principalmente a efeitos de solvente, concentração e possíveis interações intermoleculares por ligação de hidrogênio em DMSO- d_6 .

5.3.2 RMN de ^{13}C (KA, KD, KF)

A RMN de ^{13}C permite a análise dos diferentes ambientes eletrônicos dos átomos de carbono na estrutura molecular. Os deslocamentos químicos observados fornecem informações sobre o tipo de carbono presente (carbonílico, aromático, olefínico ou alifático), sendo especialmente útil para confirmar o esqueleto carbônico da molécula (PAVIA et al., 2010).

Figura 14 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto KA



Fonte: Da autora (2026)

O espectro de RMN de ^{13}C para o composto KA representado na **Figura 14**, evidenciou a presença de 16 átomos de carbono, sendo 11 com hibridização sp^2 e 5 sp^3 . O sinal mais

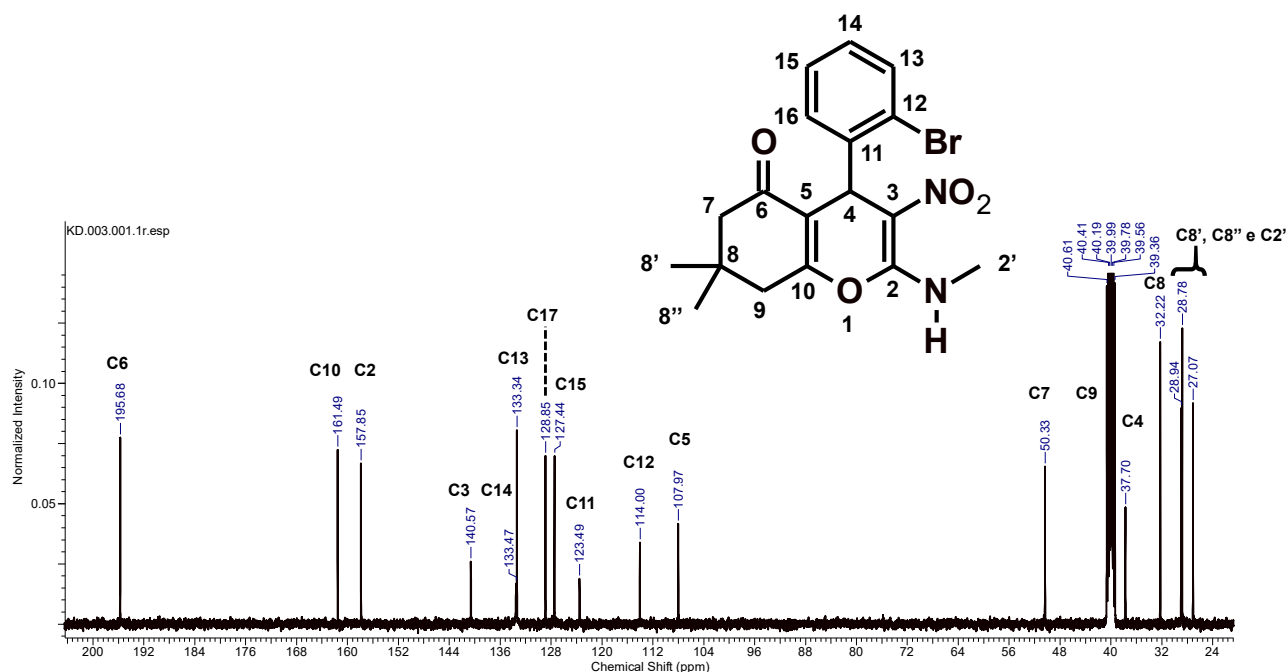
desblindado corresponde ao δ_C 195,95 (C6) característico de carbonos carbonílicos (PAVIA et al., 2010).

Em seguida, tem-se o δ_C 163,55 (C10) também altamente desblindado em razão de efeito indutivo, ligado diretamente ao oxigênio, e porque os pares de elétrons livres deste mesmo átomo podem entrar em ressonância deixando-o ainda mais retirador de densidade eletrônica. O sinal δ_C 159,77-161,23 (C12) é correspondente ao carbono do anel benzênico ligado diretamente ao átomo de flúor, e ele aparece como um dubleto, pois o carbono consegue acoplar com o átomo de flúor. Em δ_C 157,78 observa-se o sinal atribuído ao C2 e o deslocamento δ_C 132,03 é referente ao carbono 3 (C3). A síntese de moléculas semelhantes foi previamente descrita por Shinde *et al.* (2018), cujos dados de RMN de ^{13}C são compatíveis com os observados neste estudo.

A região δ_C 128,97-115,56 é característica dos carbonos do anel aromático, os quais sofrem efeito de desblindagem por anisotropia diamagnética e efeito indutivo pelo átomo de flúor. Em δ_C 107,86 (C5) é possível verificar o carbono sp^2 vizinho a carbonila, o qual sofre efeito de anisotropia diamagnética das ligações duplas, mas também recebe densidade eletrônica do oxigênio do anel pirano. (POLITANSKAYA et al., 2025).

Por fim, as regiões δ_C 36,54-20,23 são correspondentes aos carbonos sp^3 da molécula. Sendo respectivamente: δ_C 36,54 (C4), δ_C 31,97 (C7), δ_C 28,76 (C2'), δ_C 26,31 (C9), δ_C 20,23 (C8).

Figura 15– Espectro de RMN de ^{13}C do composto KD



Fonte: Da autora (2026)

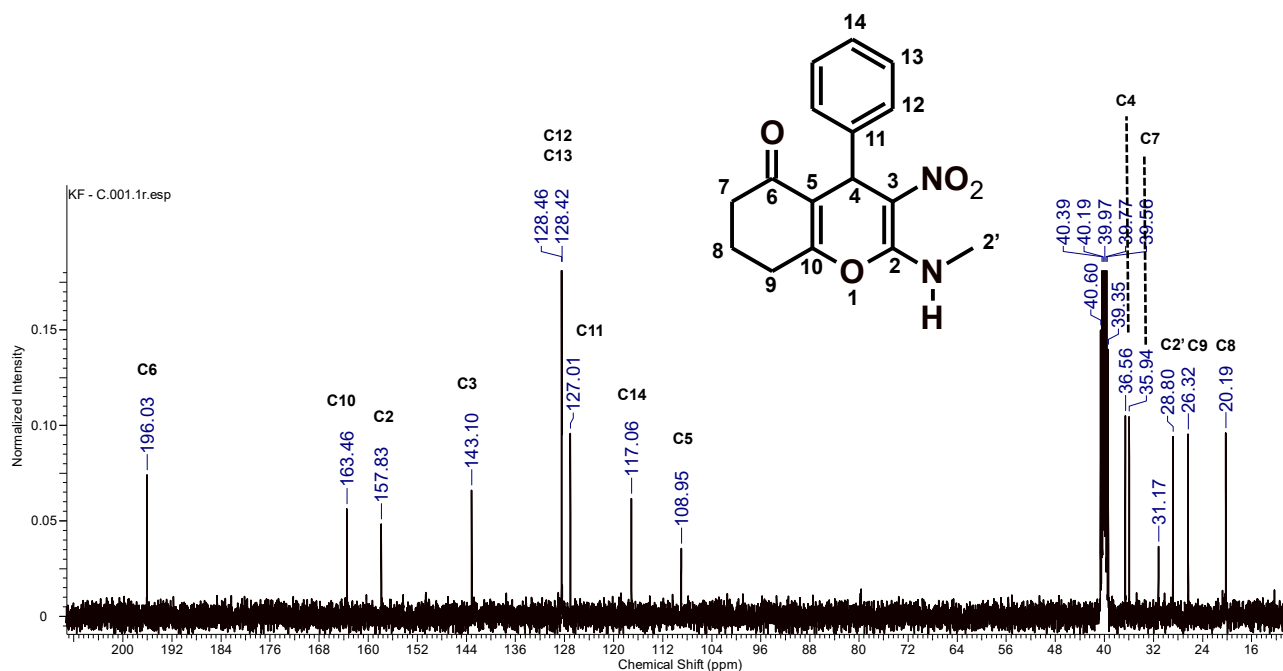
O espectro de RMN de ^{13}C para o composto KD representado na **Figura 15**, evidenciou a presença de 18 átomos de carbono, sendo 11 com hibridização sp^2 e 7 sp^3 . O sinal mais desblindado, observado em δ_{C} 195,68 ppm, é atribuído ao carbono carbonílico C6, cujo deslocamento elevado é característico de carbonos sp^2 de grupos C=O conjugados, intensamente desblindados pela polarização da ligação e pela conjugação com o sistema aromático. (LYU et al., 2024).

Na região de δ_{C} 161,49-157,85 ppm aparecem os sinais referentes aos carbonos sp^2 do núcleo heterocíclico ligados a heteroátomos, como C2 e C10, os quais sofrem desblindagem em razão da ligação direta a oxigênio e nitrogênio e da participação em um sistema π conjugado. Em δ_{C} 140,57 (C3) o sinal é relativo ao carbono sp^2 ligado diretamente ao grupo nitro, que é um ótimo retirador de densidade eletrônica. O conjunto de sinais δ_{C} 133,47-114,00 refere-se aos carbonos do anel aromático.

Em δ_{C} 107,97 (C5) é apresentado o sinal relativo ao carbono sp^2 que sofre desblindagem por anisotropia diamagnética. Na região alifática, entre δ_{C} 50,33- 27,07 observam-se os sinais correspondentes aos carbonos sp^3 . O carbono C7, ligado a carbonila e inserido no anel parcialmente saturado, aparece mais desblindado, enquanto os carbonos C9 e C4 exibem deslocamentos intermediários típicos de metilênicos cíclicos.

Os carbonos C8, C8', C8'' e C2' surgem mais blindados, por estarem mais afastados de centros eletronegativos e menos influenciados pela conjugação, apresentando ambientes químicos semelhantes. Os sinais aqui descritos estão em concordância com os observados no estudo dos autores Kamalraja, Muralidharan e Perumal (2012), que descreveram a síntese da mesma classe de moléculas.

Figura 16 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto KF



Fonte: Da autora (2026)

O espectro de RMN de ^{13}C para o composto KF representado na **Figura 16**, evidenciou a presença de 16 átomos de carbono, sendo 11 com hibridização sp^2 e 5 sp^3 . O espectro está de acordo com o discutido para KA, na **figura 14**.

A região δ_C 128,46-117,06 é característica dos carbonos do anel aromático, os quais sofrem efeito de desblindagem por anisotropia diamagnética, e se diferem do espectro anterior (KA) por não possuir o átomo de flúor que ocasiona efeito indutivo. Os derivados cromenonas sintetizados por Shinde *et al.* (2018), exibiram espectros de RMN de ^{13}C em concordância com os dados espectroscópicos obtidos neste trabalho.

A análise comparativa dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos sintetizados neste trabalho com aqueles descritos por KHAN *et al.* (2018) evidencia, de forma inequívoca, a conservação do núcleo estrutural de 4H-cromen-5-ona. O sinal mais desblindado nos espectros deste estudo aparece consistentemente em $\delta_C \approx 195\text{--}196$ ppm, sendo atribuído ao carbono carbonílico (C=O) da função cetona conjugada. Esse valor está em excelente concordância com o reportado no artigo, que descreve sinais em δ_C 195,8–195,9 ppm, típicos de carbonos carbonílicos conjugados em sistemas cromenônicos.

Na região de δ_C 157–162 ppm, os espectros deste trabalho apresentam sinais atribuídos aos carbonos sp^2 ligados a heteroátomos (C–O e C–N) do núcleo heterocíclico. Esses valores são comparáveis aos relatados por KHAN *et al.* (2018), que descrevem sinais em δ_C 157,7–

161,9 ppm para os mesmos tipos de carbono, confirmando a manutenção do sistema π conjugado.

Os carbonos aromáticos dos compostos KA–KF surgem predominantemente entre δ_C 114–135 ppm, intervalo que coincide com aquele observado no artigo de referência (δ_C 115,1–135,3 ppm). Essa sobreposição de faixas confirma que as substituições no anel aromático não promovem alterações significativas na distribuição eletrônica global do sistema.

O sinal característico do carbono olefínico C5 do núcleo cromenônico é observado neste trabalho em $\delta_C \approx 107$ –108 ppm, valor praticamente idêntico ao descrito por KHAN et al. (2018), que reportam sinais em δ_C 108,3–108,9 ppm, reforçando a correta formação do anel benzopirano.

Por fim, os carbonos sp^3 alifáticos, incluindo metilênicos e metílicos do sistema cíclico, aparecem nos espectros deste estudo na faixa de δ_C 20–50 ppm, em plena concordância com os sinais descritos no artigo (δ_C 27,0–50,3 ppm). A similaridade desses valores indica ambientes químicos equivalentes e reforça a identidade estrutural entre os compostos comparados.

5.3.3 RMN de ^{19}F (KA, KE)

A RMN de ^{19}F explora a elevada sensibilidade do núcleo de flúor e sua ampla faixa de deslocamento químico, sendo uma técnica eficaz para a caracterização de compostos fluorados. Os sinais observados refletem o ambiente eletrônico do átomo de flúor e suas interações de acoplamento com núcleos vizinhos, contribuindo para a confirmação da presença e da posição de substituintes fluorados na molécula (ALDERSON et al., 2021).

Figura 17 – Espectro de RMN de ^{19}F do composto KA

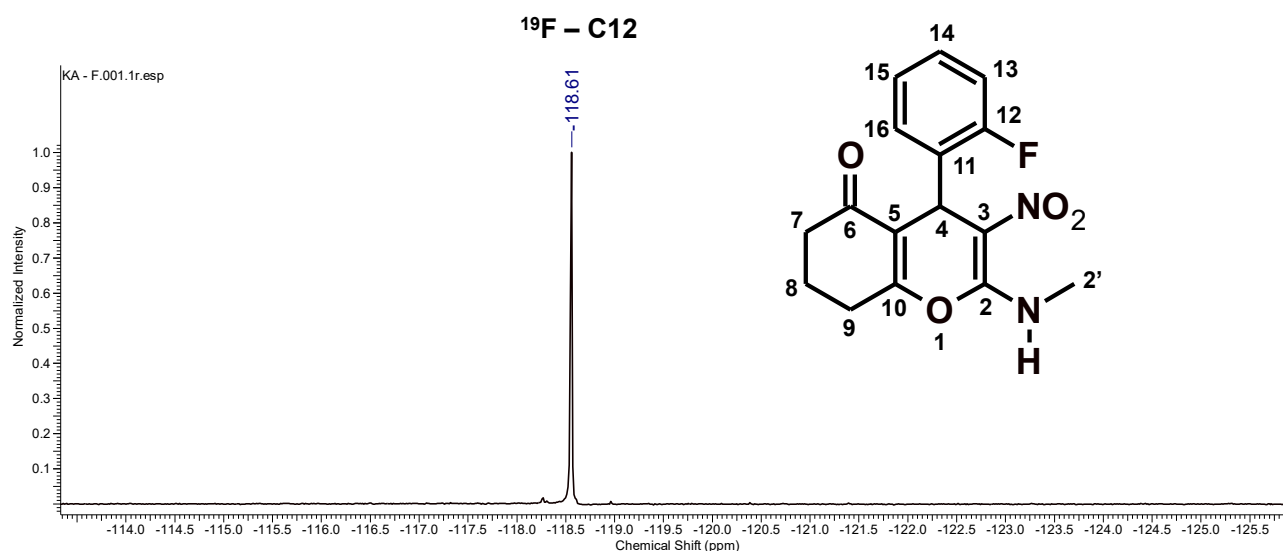
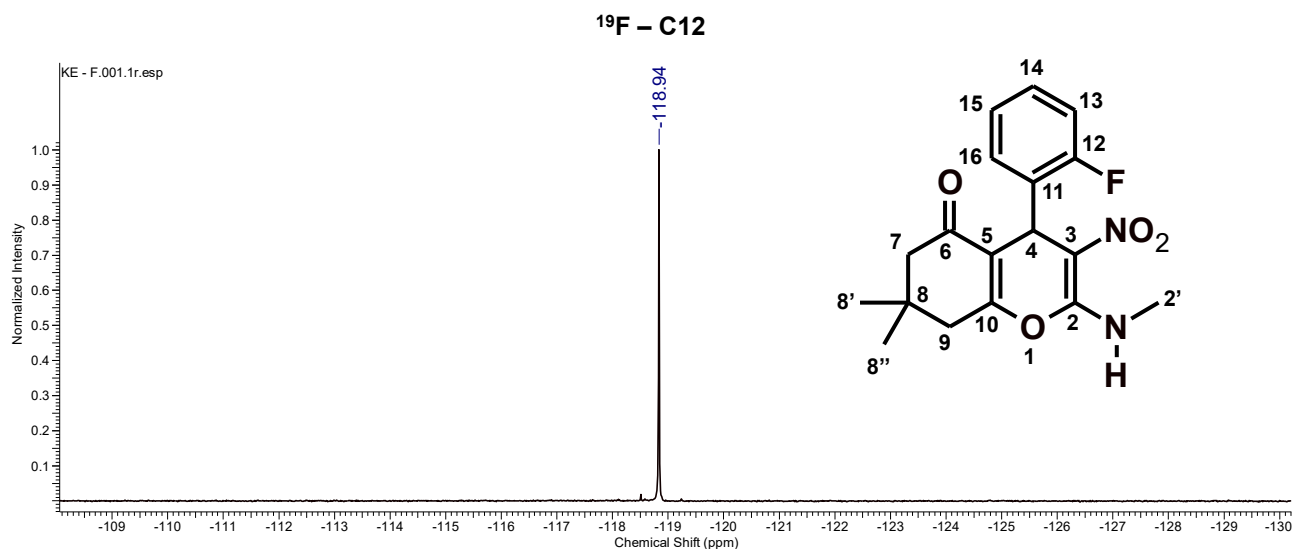


Figura 18 – Espectro de RMN de ^{19}F do composto KE

Fonte: Da autora (2026)

Os espectros de RMN de ^{19}F dos compostos KA e KE, representados nas **figuras 17 e 18** respectivamente, obtidos em DMSO- d_6 , apresentam um único sinal bem definido em δ_{F} 118,61 ppm (KA) e δ_{F} 118,94 (KE), o qual é atribuído ao átomo de flúor ligado ao carbono C12 do anel aromático. Os derivados fluorados de cromenonas sintetizados por Politanskaya *et al.* (2025) exibiram dados de espectros de RMN de ^{19}F em concordância com os dados espectroscópicos obtidos neste trabalho.

A observação de um único pico confirma a presença de apenas um átomo de flúor na molécula e indica um ambiente eletrônico único para esse núcleo, em concordância com a estrutura proposta. O valor de deslocamento químico observado é característico de flúor aromático ligado a carbono sp^2 em sistemas conjugados (SAUNDERS, 2018).

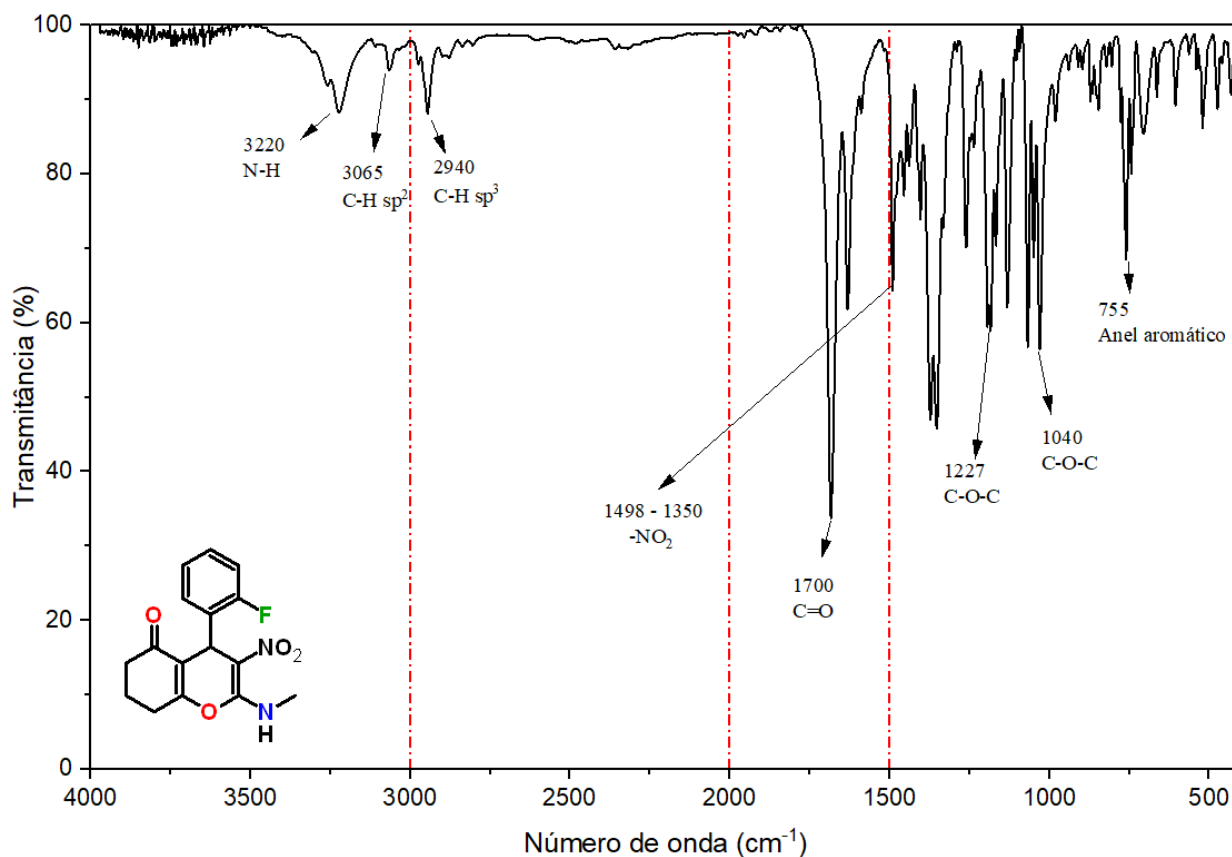
O flúor, por ser altamente eletronegativo, exerce um forte efeito indutivo retirador de densidade eletrônica sobre o carbono ao qual está ligado, o que influencia diretamente o ambiente magnético do núcleo de ^{19}F . Entretanto, em anéis aromáticos, esse efeito é parcialmente compensado pela doação de densidade eletrônica por ressonância (+M), resultando em valores de deslocamento típicos na faixa de -110 a -130 ppm, compatíveis com o sinal observado em -118,61 ppm. (UKHANEV *et al.*, 2025).

5.4 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Foram obtidos seis espectros de FTIR, correspondentes a cada uma das moléculas KA–KF. Devido à semelhança estrutural entre elas, a análise dos espectros é, em grande parte, genérica, apresentando pequenas variações atribuíveis aos diferentes substituintes nos anéis

aromáticos. Essa abordagem encontra respaldo em um estudo prévio de síntese e caracterização por FTIR das mesmas moléculas realizado pelos autores Khan et al. (2018).

Figura 19 – Espectro FTIR do produto de síntese KA



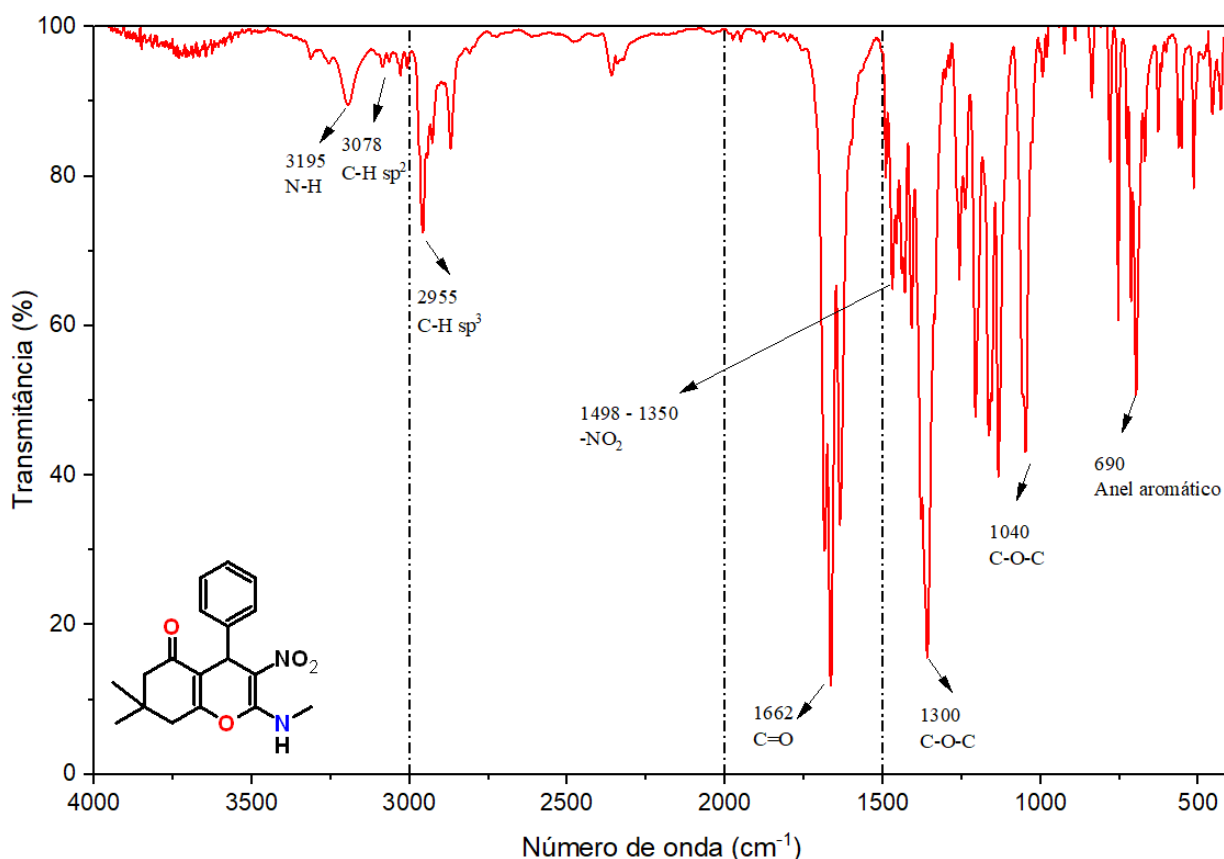
Fonte: Da autora (2026)

Na **Figura 19**, é apresentado o espectro obtido do produto de síntese KA. Nesse espectro, em 3220 cm⁻¹, têm-se o estiramento da ligação N-H, em 3065 cm⁻¹, que faz referência as ligações C-H sp², enquanto em 2940 cm⁻¹, são das ligações de C-H sp³. O grupo carbonila está presente em diversas funções orgânicas, como aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres e anidridos e sua confirmação é observada num espectro quando se tem uma intensidade muito alta entre 1850 e 1650 cm⁻¹, em razão da grande mudança no momento de dipolo. Sendo assim, em 1680 cm⁻¹, têm-se a confirmação da carbonila de cetona. Quando a carbonila é conjugada com um C=C, ou seja, um acceptor de Michael, a banda se move para frequências mais baixas, aparecendo um sinal entre 1644-1617 cm⁻¹ (banda vizinha com intensidade menor a 1700 cm⁻¹) (SMITH, 2011).

O grupo nitro, é um forte retirador de densidade eletrônica e geralmente sua banda aparece entre 1550-1500 cm⁻¹. O valor de 1498-1350 cm⁻¹, confirma a presença do grupamento

nitro presente na estrutura. Éteres possuem uma banda C-O na faixa de 1300 a 1000 cm^{-1} no espectro de infravermelho. Quando se tem éteres acrílicos e vinílicos, geralmente observam-se duas bandas: um estiramento C-O-C próximo de 1250 cm^{-1} e um estiramento simétrico próximo de 1040 cm^{-1} . A banda em 1227 – 1040 cm^{-1} , confirma a presença do éter presente na estrutura. Para a ligação C-F, deve-se encontrar ente 1500 e 1000 cm^{-1} (região de impressão digital) e por ser específica para cada molécula, deve-se utilizar de outras técnicas para confirmação e validação. Por fim, em 755 cm^{-1} , têm-se as ligações referentes ao anel aromático. Os valores encontrados para esse espectro encontram-se em consonância com os dados reportados na literatura (GONG; CHEN; WU, 2024).

Figura 20 – Espectro FTIR do produto de síntese KB

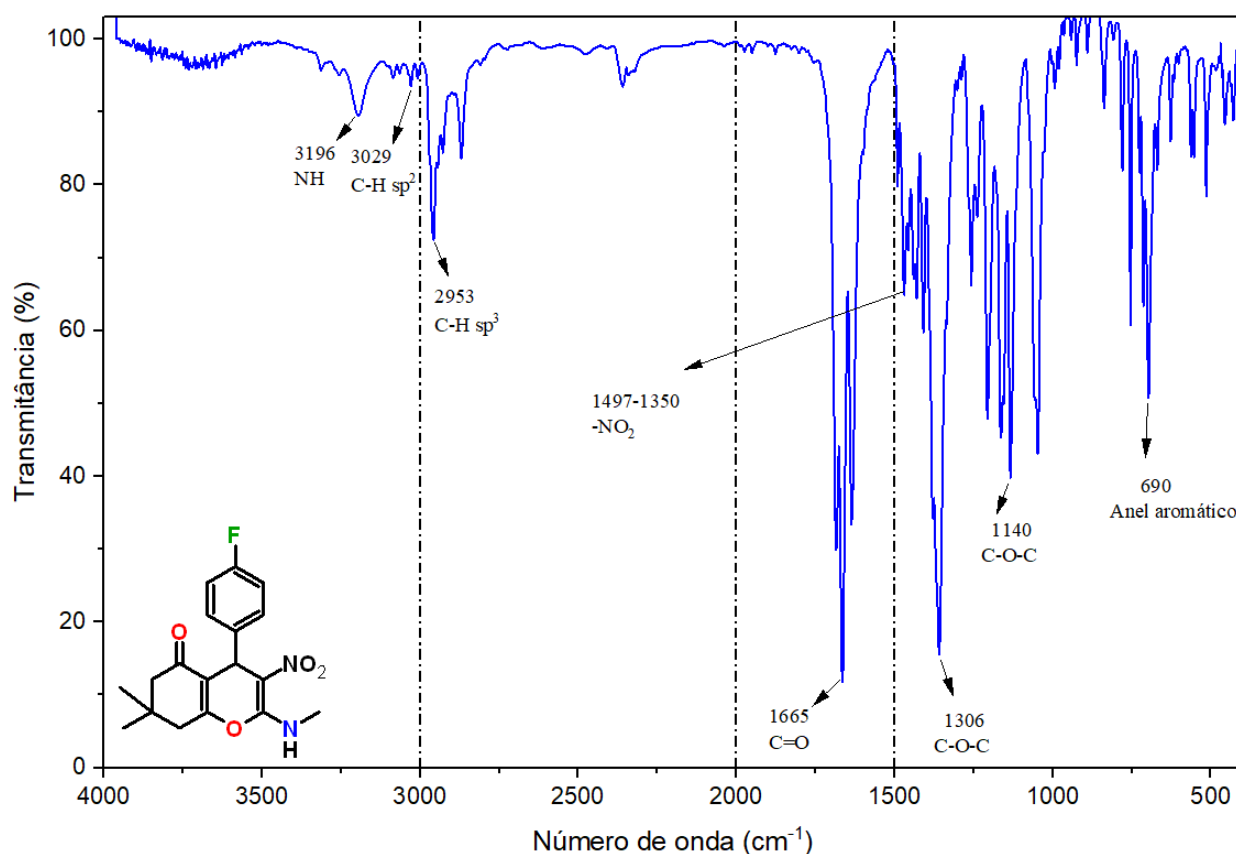


Fonte: Da autora (2026)

Na **Figura 20**, temos o espectro obtido do produto de síntese KB. Nesse espectro, a banda em 3195 cm^{-1} é referente a ligação N-H, em 3078 cm^{-1} é das ligações C-H sp^2 e em 2955 cm^{-1} , é atribuído a C-H sp^3 . Em 1662 cm^{-1} , confirma-se a presença da carbonila de cetona presente na estrutura. Novamente, por ser uma carbonila α,β -insaturada, surge um sinal em

1632 cm^{-1} (sinal com frequência mais baixa e intensidade menor – vizinho a 1632 cm^{-1}). Em 1498-1350 cm^{-1} , confirma a presença do grupo nitro presente na estrutura. A banda em 1300 cm^{-1} e 1040 cm^{-1} , confirma a presença do grupamento éter e por fim, em 690 cm^{-1} , têm-se as ligações referentes ao anel aromático. Os valores obtidos no espectro de FTIR estão em concordância com os reportados por Khan et al. (2018).

Figura 21 – Espectro FTIR do produto de síntese KC

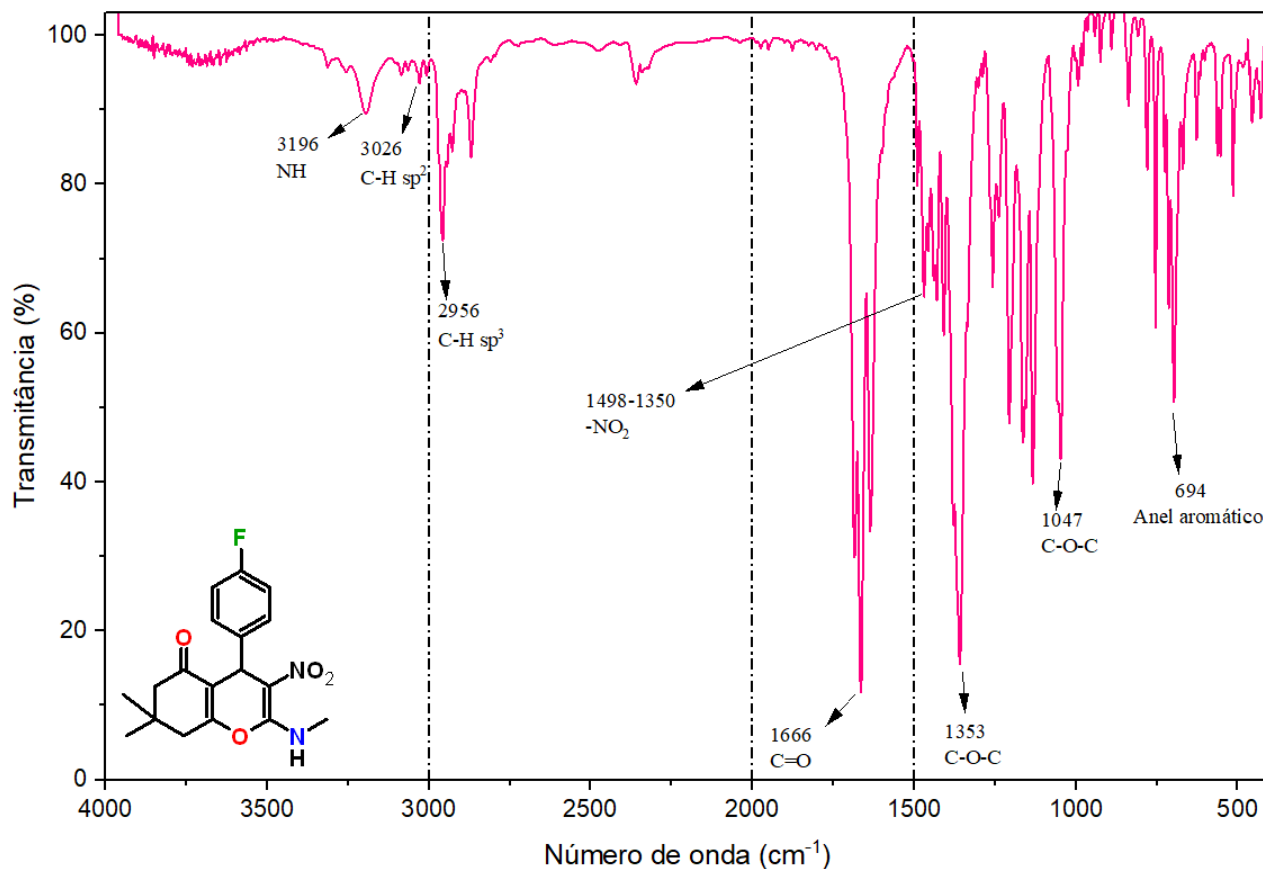


Fonte: Da autora (2026)

Na **Figura 21**, apresenta-se o espectro do produto de síntese KC. Neste espectro, a banda em 3195 cm^{-1} corresponde à ligação N-H, enquanto a absorção em 3029 cm^{-1} é atribuída às ligações C-H sp^2 , e a faixa em 2953 cm^{-1} indica a presença de ligações C-H sp^3 . A absorção em 1665 cm^{-1} evidencia a presença da carbonila de cetona na estrutura. Além disso, por se tratar de uma carbonila α,β -insaturada, observa-se um sinal em 1635 cm^{-1} , caracterizado por frequência ligeiramente menor e intensidade reduzida, localizado próximo à banda de 1665 cm^{-1} . A faixa entre 1497-1350 cm^{-1} confirma a presença do grupo nitro. As bandas em 1306

cm^{-1} e 1140 cm^{-1} são indicativas do grupamento éter e, finalmente, a absorção em 690 cm^{-1} corresponde às ligações características do anel aromático (KHAN et al., 2018).

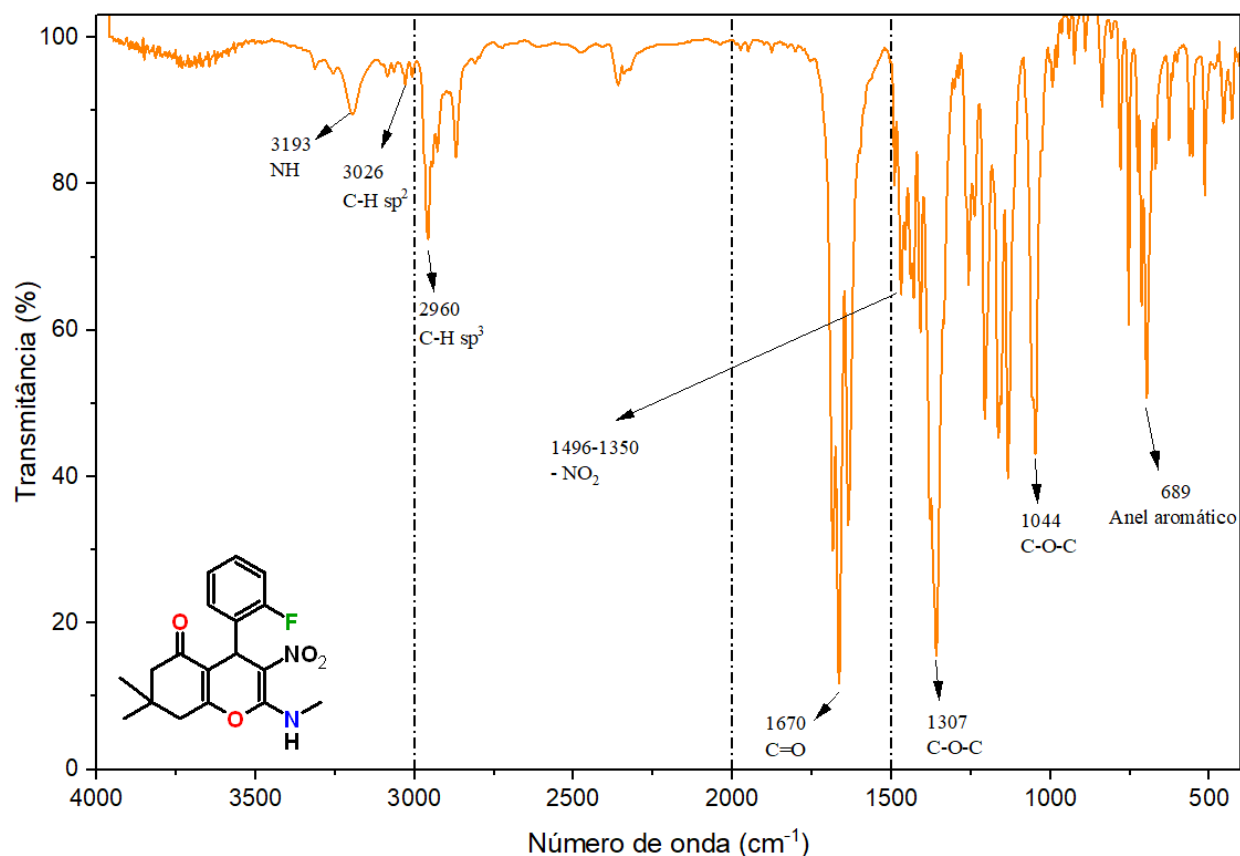
Figura 22 – Espectro FTIR do produto de síntese KD



Fonte: Da autora (2026)

Na **Figura 22**, apresenta-se o espectro do produto de síntese KD. Observa-se que a absorção em 3196 cm^{-1} é atribuída à ligação N-H sp^2 , enquanto a banda em 3026 cm^{-1} corresponde a ligações C-H sp^2 , e a faixa em 2956 cm^{-1} indica a presença de ligações C-H sp^3 . A absorção em 1666 cm^{-1} confirma a existência da carbonila de cetona na estrutura. Além disso, considerando tratar-se de uma carbonila α,β -insaturada, surge um sinal em 1638 cm^{-1} , caracterizado por frequência ligeiramente menor e intensidade mais fraca, localizado próximo à banda de 1666 cm^{-1} . A faixa de $1498\text{-}1350 \text{ cm}^{-1}$ evidencia a presença do grupo nitro. As bandas em 1353 cm^{-1} e 1047 cm^{-1} indicam a presença do grupamento éter e, por fim, a absorção em 694 cm^{-1} é associada às ligações do anel aromático (KHAN et al., 2018).

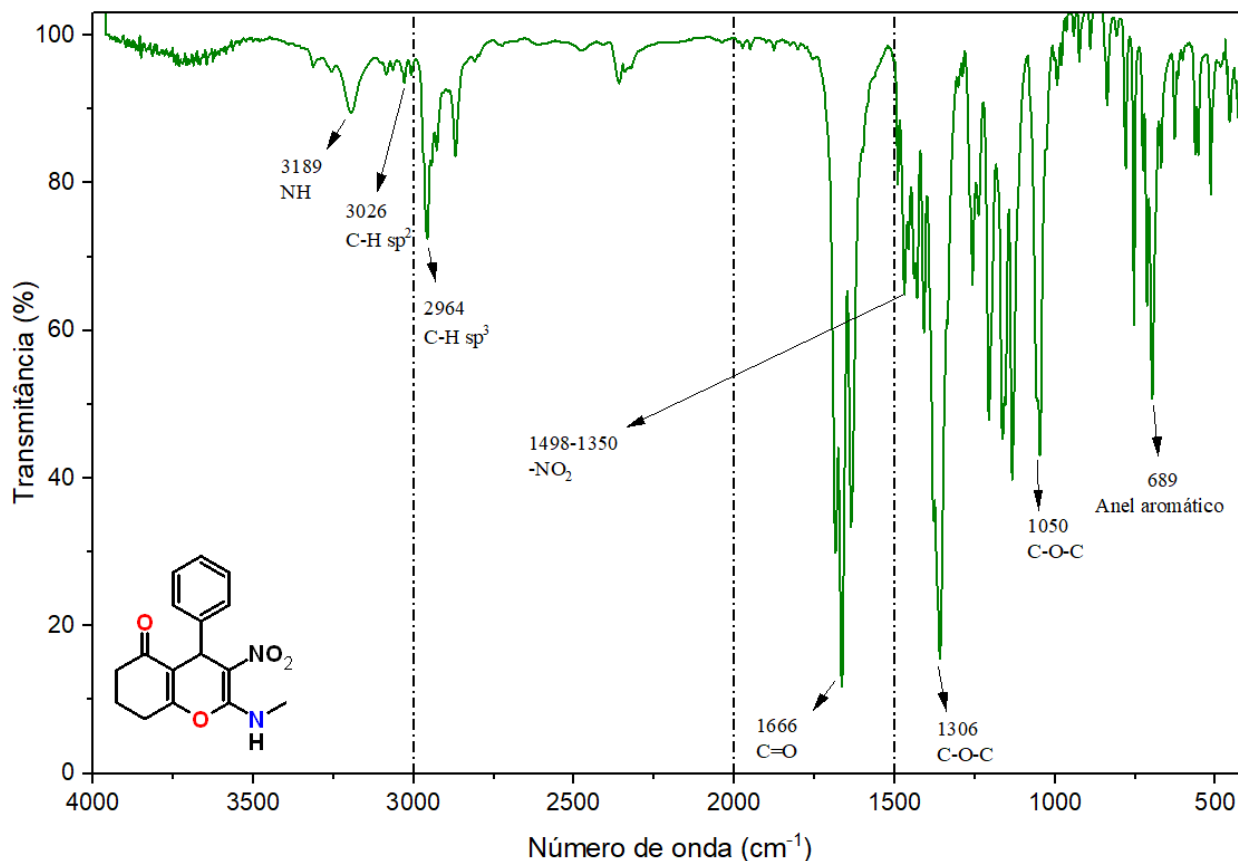
Figura 23 – Espectro FTIR do produto de síntese KE



Fonte: Da autora (2026)

Na **Figura 23**, apresenta-se o espectro do produto de síntese KE. Neste espectro, a absorção em 3193 cm^{-1} é atribuída à ligação C-H sp^2 , enquanto a banda em 3026 cm^{-1} também corresponde a ligações C-H sp^2 , e a faixa em 2960 cm^{-1} indica a presença de ligações C-H sp^3 . A absorção em 1670 cm^{-1} evidencia a carbonila de cetona na estrutura. Considerando que se trata de uma carbonila α,β -insaturada, observa-se ainda um sinal em 1632 cm^{-1} , com frequência ligeiramente menor e intensidade reduzida, localizado próximo à banda de 1670 cm^{-1} . A faixa entre $1496\text{-}1350\text{ cm}^{-1}$ confirma a presença do grupo nitro. As bandas em 1307 cm^{-1} e 1044 cm^{-1} indicam a existência do grupamento éter, e, por fim, a absorção em 689 cm^{-1} é característica das ligações do anel aromático (KHAN et al., 2018).

Figura 24 – Espectro FTIR do produto de síntese KF



Fonte: Da autora (2026)

Na **Figura 24**, apresenta-se o espectro do produto de síntese KF. Observa-se que a absorção em 3189 cm⁻¹ é atribuída à ligação N-H, enquanto a banda em 3026 cm⁻¹ corresponde à ligação C-H *sp*², e a faixa em 2964 cm⁻¹ indica a presença de ligações C-H *sp*³. A absorção em 1666 cm⁻¹ evidencia a carbonila de cetona presente na estrutura. Considerando tratar-se de uma carbonila α,β -insaturada, surge um sinal adicional em 1628 cm⁻¹, caracterizado por frequência ligeiramente menor e intensidade reduzida, situado próximo à banda de 1666 cm⁻¹. A faixa de 1498-1300 cm⁻¹ confirma a presença do grupo nitro, enquanto as bandas em 1306 cm⁻¹ e 1050 cm⁻¹ indicam a existência do grupamento éter. Por fim, a absorção em 689 cm⁻¹ corresponde às ligações típicas do anel aromático (KHAN et al., 2018).

Os espectros de infravermelho (FTIR) dos derivados de cromenonas sintetizados neste trabalho (KA–KF) apresentam elevada concordância com aqueles reportados por KHAN et al. (2018) para derivados funcionalizados de 4H-cromen-5-ona, confirmando a presença dos principais grupos funcionais característicos desse núcleo estrutural.

Em todos os espectros obtidos, observa-se uma banda intensa na região de aproximadamente 1665–1700 cm⁻¹, atribuída ao estiramento da ligação C=O da carbonila

conjugada do sistema cromenônico. Essa absorção corresponde diretamente à banda descrita no artigo de referência em 1671 cm^{-1} , valor típico de carbonilas α,β -insaturadas conjugadas a sistemas aromáticos. Pequenas variações no número de onda podem ser atribuídas a efeitos eletrônicos dos substituintes aromáticos presentes nos diferentes derivados.

A presença do grupo nitro ($-\text{NO}_2$) é evidenciada por bandas características na região de $\approx 1350\text{--}1498\text{ cm}^{-1}$. Esses valores estão de acordo com aqueles descritos no artigo, que reporta absorções em 1564 e 1368 cm^{-1} , confirmando a incorporação desse grupo funcional ao núcleo cromenônico.

Nos espectros dos compostos KA–KF também são observadas bandas largas na região de $\approx 3200\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$, atribuídas ao estiramento N–H do grupo metilamino, compatíveis com as absorções descritas por KHAN et al. (2018) em 3278 e 3223 cm^{-1} . O alargamento dessas bandas é consistente com a ocorrência de ligações de hidrogênio intermoleculares.

5.6 Avaliação da atividade antimicrobiana – Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

As Tabelas 2 e 3 apresentam os resultados da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos derivados cromenonas e dos controles frente às cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, respectivamente. Os testes foram realizados em triplicata, ao longo de três semanas independentes, com o objetivo de garantir a reprodutibilidade e a confiabilidade dos resultados obtidos. Os valores apresentados nas tabelas correspondem ao comportamento consistente observado entre os ensaios, sendo considerados representativos da atividade antimicrobiana dos compostos avaliados.

Tabela 2- Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos Derivados Cromenonas e Controles frente a *Escherichia coli* ATCC 25922

Derivado cromenona	CIM do derivado testado ($\mu\text{g/mL}$)	DMSO (testado na mesma faixa de concentração)	CIM meropenem ($\mu\text{g/mL}$)
KA	>128	não inibiu	<0,03
KB	>128	não inibiu	<0,03
KC	>128	não inibiu	<0,03
KD	>128	não inibiu	<0,03

Fonte: Da autora (2026)

Tabela 3- Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos Derivados Cromenonas e Controles frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

Derivado cromenona	CIM do derivado testado (µg/mL)	DMSO (testado na mesma faixa de concentração)	CIM vancomicina (µg/mL)
KA	>128	não inibiu	<2
KB	>128	não inibiu	<2
KC	>128	não inibiu	<2
KD	>128	não inibiu	<2

Fonte: Da autora (2026)

De acordo com os dados apresentados nas **Tabelas 2 e 3**, todos os compostos KA, KB, KC e KD exibiram valores de CIM superiores a 128 µg/mL frente às cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, indicando que nenhum dos derivados avaliados apresentou atividade antimicrobiana significativa dentro da faixa de concentrações testadas (0,5–256 µg/mL). Além disso, o controle negativo (DMSO) não mostrou atividade antimicrobiana dentro da mesma faixa de concentração testada, de forma reprodutível, reforçando que o solvente não interferiu na atividade bacteriana em que ensaios representativos foram obtidos (CLSI, 2023).

Os controles positivos empregados, vancomicina e meropenem, apresentaram atividade esperada frente às cepas testadas, com valores de CIM compatíveis com os dados de referência para antibióticos de uso clínico, indicando que o delineamento experimental estava adequado e que os ensaios foram conduzidos sob condições válidas (CLSI, 2023; MAHER; HASSAN, 2023).

A ausência de atividade dos derivados cromenonas pode estar relacionada a diversos fatores. Moléculas com estruturas orgânicas relativamente grandes ou com baixa solubilidade em meio aquoso podem ter dificuldade de penetrar as barreiras celulares bacterianas, especialmente em bactérias Gram-negativas como *E. coli*, que possuem uma membrana externa adicional rica em lipopolissacarídeos que limita a entrada de muitos agentes orgânicos (MAHER; HASSAN, 2023).

Muitos estudos de compostos análogos, como derivados de quinolinas ou chalconas, relatam que substituições específicas na estrutura podem aumentar a atividade, especialmente contra Gram-positivas, com valores de CIM de até alguns µg/mL quando o desenho molecular favorece interação com alvos intracelulares ou transporte através das membranas bacterianas (SULISTIANINGRUM; SURYADI; HAYUN, 2026).

Estudos prévios demonstram que derivados de 4H-cromen-5-onas podem apresentar atividade antimicrobiana expressiva frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. No trabalho de Liu et al. (2013), uma série de derivados de apigenina foi avaliada *in vitro* quanto à

atividade antibacteriana por ensaios padronizados de triagem e determinação da Concentração Inibitória Mínima (MIC). Os autores relataram resultados significativos, destacando-se compostos que apresentaram MIC de 1,95 µg/mL contra *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e MIC de 3,91 µg/mL contra *Escherichia coli* ATCC 25922, valores considerados biologicamente relevantes e comparáveis aos de antibióticos de referência.

Esses achados confirmam que o núcleo cromoeno, quando adequadamente funcionalizado, pode atuar como um esqueleto promissor para o desenvolvimento de agentes antimicrobianos. Em contraste, os derivados de 4H-cromen-5-ona sintetizados e avaliados no presente estudo não apresentaram inibição significativa do crescimento bacteriano frente às mesmas cepas nas concentrações testadas, não sendo possível determinar valores de CIM. Essa diferença de comportamento biológico pode evidenciar que modificações sutis na estrutura do núcleo cromoênico, bem como a natureza, posição e polaridade dos substituintes, exercem influência decisiva sobre a atividade antimicrobiana. Assim, a comparação entre os resultados da literatura e os dados obtidos neste trabalho reforça a importância de estudos de relação estrutura-atividade (SAR) para essa classe de compostos (LIU et al., 2013).

No Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) da autora, foi sintetizada a mesma molécula pertencente à classe das 4H-cromenonas (composto KB) avaliada no presente estudo, sendo sua atividade antimicrobiana investigada frente a *Pseudomonas aeruginosa*, bactéria Gram-negativa reconhecida por sua elevada resistência intrínseca a diversos agentes antimicrobianos. A avaliação da atividade antibacteriana foi conduzida por metodologia *in vitro* padronizada, envolvendo ensaios de triagem e determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) por microdiluição em caldo, utilizando controles adequados e condições experimentais comparáveis às empregadas na presente dissertação. Naquele estudo, a molécula avaliada apresentou inibição do crescimento bacteriano, indicando potencial antimicrobiano frente a *P. aeruginosa* (ALEXANDRE, 2023).

Em contraste, no presente trabalho, a mesma estrutura química não apresentou atividade antimicrobiana relevante frente às cepas *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Escherichia coli* ATCC 25922, não sendo possível determinar valores de CIM dentro da faixa de concentrações testadas. Essa divergência de resultados, mesmo utilizando a mesma molécula, pode ser atribuída principalmente às diferenças intrínsecas entre os microrganismos avaliados, bem como à natureza da interação entre o composto e as estruturas celulares específicas de cada bactéria. Embora *P. aeruginosa* seja uma bactéria Gram-negativa, sua membrana externa, sistemas de efluxo e mecanismos adaptativos diferem significativamente daqueles observados

em *E. coli*, o que pode resultar em perfis distintos de permeabilidade e suscetibilidade a compostos lipofílicos (LEUS *et al.*, 2023).

Além disso, diferenças sutis nas condições experimentais, como composição do meio de cultura, densidade do inóculo, tempo de incubação, concentração do composto e sensibilidade do método de leitura, também podem influenciar a detecção da atividade antimicrobiana, especialmente para compostos que apresentam atividade moderada ou limítrofe (GAJIC *et al.*, 2022). Dessa forma, os resultados obtidos no TCC e na presente dissertação não são contraditórios, mas complementares, evidenciando que a atividade antimicrobiana de derivados de 4H-cromenonas pode ser dependente do microrganismo testado e do contexto experimental.

Essa comparação reforça a importância de avaliar compostos bioativos frente a diferentes cepas bacterianas, bem como de aprofundar estudos de relação estrutura–atividade (SAR), a fim de compreender quais características moleculares favorecem a interação com alvos específicos. Assim, os dados do TCC demonstram que a molécula possui potencial antimicrobiano em determinados sistemas biológicos, enquanto os resultados desta dissertação indicam que tal atividade não é universal, ressaltando a necessidade de otimização estrutural e ampliação do escopo biológico para melhor caracterização do perfil farmacológico dessa classe de compostos.

É importante destacar que valores de CIM elevados (como os observados) não descartam a relevância biológica ou farmacológica de uma classe de compostos, especialmente em fases iniciais de investigação. Por exemplo, outros grupos químicos com estruturas heterocíclicas, ainda que inicialmente com atividade fraca *in vitro*, servem como pontos de partida para modificações estruturais que aumentem a eficácia (EL-ATTAR *et al.*, 2023).

Estudos de cromenonas e compostos heterocíclicos similares mostram que a introdução de determinados grupos funcionalizados pode melhorar significativamente a atividade antibacteriana em faixas de concentrações mais baixas que as inicialmente testadas (ALZHRANI, 2023).

Uma consideração importante para aplicações não sistêmicas é que compostos com atividade antimicrobiana fraca ou ausente em ensaios *in vitro* podem ainda ser úteis em formulações tópicas, nas quais concentrações mais altas podem ser empregadas diretamente na superfície da pele ou mucosas, sem os mesmos limites de toxicidade e absorção associados ao uso sistêmico (McDONNELL; RUSSELL, 1999; (WILLIAMSON; CARTER; HOWDEN, 2017).

Muitos agentes utilizados em produtos para pele, como antissépticos e desinfetantes, apresentam concentrações efetivas grandes em relação aos antibióticos sistêmicos. Por exemplo, compostos como octenidina são usados em concentrações percentuais para tratar superfícies cutâneas, com eficácia contra Gram-positivas e Gram-negativas, apesar de altas concentrações necessárias para inibir o crescimento *in vitro* (HÜBNER; SIEBERT; KRAMER, 2010; KÖCK et al., 2023).

Essa possibilidade sugere que investigar formulações tópicas ou aumentos de concentração pode ser uma estratégia válida para futuras etapas de pesquisa, especialmente se os derivados cromenonas apresentarem perfil de toxicidade aceitável e boa solubilidade em veículos tópicos. Estudos anteriores com extratos e compostos naturais aplicados topicamente mostram que mesmo substâncias com CIM elevado podem ter eficácia prática no ambiente cutâneo ou em aplicações localizadas, uma vez que a dinâmica de exposição bacteriana é diferente do ensaio *in vitro* padrão (GASPAR et al., 2024).

Assim, os achados não descartam o potencial biológico do núcleo cromenônico, mas reforçam a necessidade de estudos adicionais de relação estrutura-atividade, otimização estrutural e ampliação do escopo microbiológico. Ademais, considerando a possibilidade de aplicações não sistêmicas, como formulações tópicas, e a viabilidade do uso de concentrações mais elevadas nesses contextos, os derivados sintetizados podem representar pontos de partida promissores para futuras investigações voltadas ao desenvolvimento de agentes antimicrobianos alternativos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho permitiu a síntese bem-sucedida de seis derivados de cromenonas por meio de reações multicomponentes, empregando uma metodologia simples, eficiente e alinhada aos princípios da Química Verde. A estratégia sintética adotada demonstrou-se reprodutível, com bons rendimentos e elevada tolerância à variação estrutural dos aldeídos aromáticos e dos compostos β -dicarbonílicos utilizados, evidenciando seu potencial para a geração racional de bibliotecas moleculares estruturalmente diversificadas.

A caracterização estrutural dos compostos obtidos foi realizada de forma consistente e robusta, por meio de técnicas espectroscópicas complementares, incluindo RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F , e FTIR-ATR, permitindo a confirmação inequívoca das estruturas químicas propostas e a avaliação de suas propriedades físico-químicas. Os dados obtidos apresentaram concordância com aqueles descritos na literatura para derivados de 4H-cromen-5-ona, corroborando a eficiência da rota sintética empregada.

No que se refere à avaliação biológica, os ensaios de atividade antimicrobiana frente às bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, realizados por meio da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM), indicaram ausência de atividade antimicrobiana significativa nas condições experimentais e concentrações avaliadas. Esses resultados sugerem que os derivados sintetizados não se configuram como candidatos a antibióticos de uso sistêmico. Contudo, essa ausência de atividade não invalida o potencial farmacológico da classe estudada, uma vez que fatores como elevada lipofilicidade, barreiras de permeabilidade bacteriana e limitações de difusão em meio aquoso podem ter influenciado os resultados obtidos.

Nesse contexto, considerando testes adicionais, como de citotoxicidade, os dados levantados apontam perspectivas promissoras para o uso tópico desses derivados, especialmente considerando a possibilidade de aplicação em concentrações mais elevadas, típicas de formulações dermatológicas ou para tratamento de infecções superficiais. Além disso, a lipofilicidade observada pode favorecer a permeação em tecidos cutâneos, característica desejável para fármacos de aplicação tópica.

Como perspectivas para estudos futuros, destacam-se: (i) a modificação estrutural direcionada dos derivados de cromenonas, visando a introdução de grupos funcionais capazes de modular a polaridade, melhorar a solubilidade aquosa ou favorecer interações específicas com alvos biológicos; (ii) a investigação de possíveis estruturas-alvo, por meio de estudos *in silico*, como *docking* molecular e predições ADMET, que possam auxiliar na compreensão de

potenciais mecanismos de ação; (iii) a avaliação de outras atividades biológicas, como atividade antifúngica, anti-inflamatória ou antioxidante, frequentemente associadas a derivados cumarínicos e cromenônicos; e (iv) o desenvolvimento e teste de formulações tópicas, com posterior avaliação microbiológica e toxicológica.

Dessa forma, este trabalho contribui para o avanço do conhecimento na área de química medicinal ao integrar estratégias sintéticas sustentáveis com a avaliação biológica de novos derivados cromenonas, fornecendo uma base sólida para investigações futuras voltadas à otimização estrutural e à exploração de aplicações terapêuticas alternativas.

REFERÊNCIAS

ABABNEH, Qutaiba et al. **Methicillin-resistant Staphylococcus aureus contamination of high-touched surfaces in a university campus**. Journal of Applied Microbiology, v. 132, n. 6, p. 4486–4500, jun. 2022.

AGARWAL, U.; VERMA, S.; TONK, R. K. **Chromenone: An emerging scaffold in anti-Alzheimer drug discovery**. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 111, p. 129912, 2024/10/01/ 2024.

ALDERSON, T. R. et al. **¹⁹F NMR viewed through two different lenses: ligand-observed and protein-observed ¹⁹F NMR applications for fragment-based drug discovery**. RSC Chemical Biology, Cambridge, 2021.

ALEXANDRE, Kamilla Vitar. **Avaliação da atividade antimicrobiana de derivados sintéticos cromeno-5-ona e pirano-[3,2-c]-cromeno-5-ona**. 2023. 39 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro Universitário de Lavras, Lavras, 2023.

ALZHRANI, Hayat Ali. **Quinoline-2-one derivatives as promising antibacterial agents against multidrug-resistant Gram-positive bacterial strains**. Brazilian Journal of Microbiology, v. 54, n. 4, p. 2799–2805, 2023. DOI: 10.1007/s42770-023-01132-w.

ANNUNZIATA, F.; PINNA, C.; DALLAVALLE, S.; TAMBORINI, L. et al. **An Overview of Coumarin as a Versatile and Readily Accessible Scaffold with Broad-Ranging Biological Activities**. International Journal of Molecular Sciences, v.21, n. 13, DOI: 10.3390/ijms21134618.

BADALAMENTI, N.; VAGLICA, A.; PORRELLO, A.; MAGGIO, A. et al. **Phytochemical investigation and antitumor activity of coumarins from Sicilian accession of Ferulago nodosa (L.) Boiss. roots**. Natural Product Research, 38, n. 6, p. 1024-1035, 2024.

BANERJEE, M.; PANJIKAR, P. C.; DAS, D.; IYER, S. et al. **Grindstone chemistry: A “green” approach for the synthesis and derivatization of heterocycles**. Tetrahedron, 112, p. 132753, 2022/04/23/ 2022.

BERA, S.; MAJI, A.; PATRA, S.; MAHANTY, D. S.; SAMANTA, S.; SAMANTA, S. K.; BISWAS, B.; PATRA, P. **Recent advances in the synthesis of chromenone fused pyrrolo[2,1-a]isoquinoline derivatives**. New Journal of Chemistry, v. 47, p. 22246-22268, 2023. DOI: 10.1039/D3NJ03713D.

BOTTA, L.; CESARINI, S.; ZIPPILLI, C.; BIZZARRI, B. et al. **[Multicomponent Reactions in the Synthesis of Antiviral Compounds]**. CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY. 29: 2013-2050 p. 2022.

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.

BURNSIDE, J. S. W.; BUCHTHAL, O. V.; PATIL, U. **A systematic review of antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic**. Hawaii Journal of Health & Social Welfare, v. 82, n. 8, p. 188–193, ago. 2023.

CHETRI, S. **Escherichia coli**: An arduous voyage from commensal to Antibiotic-resistance. *Microbial Pathogenesis*, 198, p. 107173, 2025/01/01/ 2025.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically**. 11. ed. Wayne: CLSI, 2023.

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.

EL-ATTAR, Mohamed S. et al. **Structural and antimicrobial investigation of some new nanoparticles mixed ligands metal complexes**. *Inorganics*, v. 11, n. 5, p. 220, 2023. DOI: 10.3390/inorganics11050220.

FOUAD, S. A.; HESSEIN, S. A.; ABBAS, S. Y.; FARRAG, A. M. et al. **Synthesis of chromen-2-one, pyrano[3,4-c]chromene and pyridino[3,4-c]chromene derivatives as potent antimicrobial agents**. *Croat. Chem. Acta*, 91, n. 1, p. 99-107, 2018.

FUSAR POLI, S. et al. **Staphylococcus aureus and methicillin-resistant staphylococci and mammaliococci in the bulk tank milk of dairy cows from a livestock-dense area in northern Italy**. *Research in Veterinary Science*, v. 182, p. 105482, 2025.

GAJIC, I.; KABIC, J.; KEKIC, D.; JOVICEVIC, M.; MILENKOVIC, M.; MITIC CULAFIC, D.; TRUDIC, A.; RANIN, L.; OPAVSKI, N. **Antimicrobial Susceptibility Testing: A Comprehensive Review of Currently Used Methods**. *Antibiotics*, v. 11, n. 4, p. 427, 23 mar. 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11040427.

GASPAR, Alexandra et al. **Biological and medicinal properties of natural chromones and chromanones**. *ACS Omega*, v. 9, n. 20, p. 21706–21726, 2024. DOI: 10.1021/acsomega.4c00771. Grande do Sul, 2017.

GHORBANI-VAGHEI, R.; HEMMATI, S.; VEISI, H. **Green synthesis of novel aryl sulfonyl-chromenones via one-pot multicomponent reaction**. *Inorganic Chemistry Communications, Amsterdam*, v. 155, p. 113546, 2024.

GONG, Yahui; CHEN, Xuerong; WU, Wei. **Application of Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy in Sample Preparation: Material Characterization and Mechanism Investigation**. *Sample Preparation*, v. 13, 2024. DOI: 10.1016/j.sampre.2024.100122.

GUO, Yunlei et al. **Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in Staphylococcus aureus**. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, v. 10, p. 107, 2020.

HANSEN, P. E. **A spectroscopic overview of intramolecular hydrogen bonds of NH...O,S,N type**. *Molecules*, v. 26, n. 9, art. 2409, 21 abr. 2021.

HE, Y. et al. **K₂CO₃-mediated synthesis of functionalized 4-substituted-2-amino-3-cyano-4H-chromenes via Michael-cyclization reactions**. *Molecules*, v. 19, n. 12, p. 19253–19269, 2014.

HERAVI, M. M.; ZADSIRJAN, V. **Recent advances in multicomponent reactions for the synthesis of heterocyclic compounds.** RSC Advances, v. 10, p. 44247–44311, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0RA08493K>

HÜBNER, Nils-Olaf; SIEBERT, J.; KRAMER, A. **Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds.** Skin Pharmacology and Physiology, v. 23, n. 5, p. 244–258, 2010. DOI: 10.1159/000314699.

HUTCHINGS, M. I.; TRUMAN, A. W.; WILKINSON, B. **Antibiotics: past, present and future.** Current Opinion in Microbiology, 51, p. 72-80, 2019/10/01/ 2019.

IBRAHIM, M. A.; AL-HARBI, S. A.; ALLEHYANI, E. S. **Synthesis and antimicrobial evaluation of the novel heteroannulated furo[3',2':6,7]chromeno[2,3-b]pyridines: Part 1.** Journal of Heterocyclic Chemistry, 57, n. 10, p. 3632-3641, 2020.

JIANG, L.; PENG, P.; LI, M.; LI, L.; ZHAO, M. **Efficient synthesis of 3-sulfonyl-2-sulfonylmethyl-2H-chromenes via tandem Knoevenagel condensation/Oxa-Michael addition protocol.** Catalysts, Basel, v. 12, n. 5, p. 491, 2022.

JIANG, S.; SU, S.; CHEN, M.; PENG, F. et al. **Antibacterial Activities of Novel Dithiocarbamate-Containing 4H-Chromen-4-one Derivatives.** J. Agric. Food Chem., 68, n. 20, p. 5641-5647, 2020.

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, v. 23, n. 20, p. 2894–2898, 2012. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1317543>.

KANDHASAMY, S.; RAMANATHAN, G.; KAMALRAJA, J.; BALAJI, R. et al. **Synthesis, characterization and biological evaluation of chromen and pyrano chromen-5-one derivatives impregnated into a novel collagen based scaffold for tissue engineering applications.** RSC Adv., 5, n. 68, p. 55075-55087, 2015.

KATIYAR, M. K.; DHAKAD, G. K.; SHIVANI; ARORA, S. et al. **Synthetic strategies and pharmacological activities of chromene and its derivatives: An overview.** Journal of Molecular Structure, 1263, p. 133012, 2022/09/05/ 2022.

KHAN, M. M. et al. **Catalyst-free multicomponent synthesis of functionalized 4H-chromen-5-one derivatives using (E)-N-methyl-1-(methylthio)-2-nitroethenamine (NMSM).** Synthetic Communications, v. 48, n. 20, p. 2683–2694, 2018. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1517218>

KÖCK, Robin et al. **Clinical evidence for the use of octenidine dihydrochloride to prevent healthcare-associated infections and decrease Staphylococcus aureus carriage or transmission a review.** Pathogens, v. 12, n. 4, p. 612, 2023. DOI: 10.3390/pathogens12040612.

KUMAR MAURYA, R.; DEY, A.; KUMARA, V.; KHATRAVATH, M. **Recent Advances on Synthesis of 2H-Chromenes, and Chromenes Fused Heterocyclic Compounds.** Asian Journal of Organic Chemistry, 13, n. 10, p. e202400259, 2024/10/01/ 2024.

KUMAR, A. et al. **Synthesis and antimicrobial evaluation of chroman-4-one and homoisoflavonoid derivatives.** *Molecules*, v. 30, n. 17, p. 3575, 2025.

LANGER, P. **Adventures in the Chemistry of Multicomponent and Domino Reactions.** *European Journal of Organic Chemistry*, 27, n. 24, p. e202400153, 2024/06/24/ 2024.

LEUS, I. V. et al. **Functional diversity of Gram-negative permeability barriers reflected in antibacterial activities and intracellular accumulation of antibiotics.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 67, n. 2, e01377-22, 30 jan. 2023. DOI: 10.1128/AAC.01377-22.

LI, L. **Accessing hidden microbial biosynthetic potential from underexplored sources for novel drug discovery.** *Biotechnology Advances*, 66, p. 108176, 2023/09/01/ 2023.

LJOHNI, M. S.; HARUN-UR-RASHID, M.; SELIM, S. **Emerging Threats: Antimicrobial Resistance in Extended-Spectrum Beta-Lactamase and Carbapenem-Resistant *Escherichia coli*.** *Microbial Pathogenesis*, p. 107275, 2025/01/09/ 2025.

LOAYZA, Fernanda; GRAHAM, Jay P.; TRUEBA, Gabriel. **Factors obscuring the role of *E. coli* from domestic animals in the global antimicrobial resistance crisis: an evidence-based review.** *International journal of environmental research and public health*, v. 17, n. 9, p. 3061, 2020.

LYU, B.; et al. **^1H NMR chemical shift changes as a result of introduction of carbonyl-containing protecting groups observed in borneol and isoborneol.** *Molecules*, 2024. DOI: 10.3390/molecules29041899.

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

MAHER, Claire; HASSAN, Karl A. **A barreira de permeabilidade Gram-negativa: desequilibrando a balança entre o que entra e o que sai.** *mBio*, v. 14, n. 4, e01205-23, 2023. DOI: 10.1128/mbio.01205-23.

MANDAL, A.; KHAN, A. T. **Recent advancement in the synthesis of quinoline derivatives via multicomponent reactions.** *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 22, n. 12, p. 2339–2358, 2024.

MAREK, Radek. **Relativistic Heavy-Neighbor-Atom Effects on NMR Shifts: Concepts and Trends Across the Periodic Table.** *Chemical Reviews*, v. 120, n. 15, p. 7065–7103, 2020. DOI:10.1021/acs.chemrev.9b00785.

McDONNELL, Gerald; RUSSELL, A. Denver. **Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance.** *Clinical Microbiology Reviews*, v. 12, n. 1, p. 147–179, 1999. DOI: 10.1128/CMR.12.1.147.

MONOF, et al. **Characterization of monofluorinated polycyclic aromatic compounds by ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR spectroscopy.** *Magnetic Resonance in Chemistry*. DOI: disponível nas bases da Wiley.

MURRAY, C. J. L.; IKUTA, K. S.; SHARARA, F.; SWETSCHINSKI, L. et al. **Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis.** *The Lancet*, 399, n. 10325, p. 629-655, 2022.

NAIDU KALLA, R. M.; KIM, S.-C. **Preparation of functionalized 5H-chromen-5-one catalysed by tetramethyl guanidine.** *Tetrahedron Letters*, 141, p. 155056, 2024/05/17/ 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Antimicrobial resistance.** 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acesso em: 8 dez. 2025.

PAVIA, Donald L.; LAMPMAN, Gary M.; KRIZ, George S.; VYVYAN, James R. **Introdução à espectroscopia.** 4. ed. traduzida da 4ª edição norte-americana. São Paulo: Cengage Learning, 2010. ISBN 978-85-221-0708-7.

POLITANSKAYA, L. et al. **Synthesis of fluorinated 4H-chromen-4-ones from 2-hydroxyacetophenones and in vitro evaluation of their anticancer and antiviral activity.** *Journal of Fluorine Chemistry*, v. 283–284, p. 110421, 2025. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2025.110421.

POTALA, V. et al. **Green synthesis of novel aryl sulfonyl-chromenones via one-pot, multicomponent reaction using V2O5-FAp@MWCNT nanocomposite.** *Inorganic Chemistry Communications*, v. 170, p. 113546, 2024.

RASHEED, Narin A.; HUSSEIN, Nawfal R. **Staphylococcus aureus: an overview of discovery, characteristics, epidemiology, virulence factors and antimicrobial sensitivity.** *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, v. 8, n. 3, p. 1160-1183, 2021.

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

SANTOS, K. C. L. et al. **Estudo da resistência bacteriana em infecções hospitalares pós-pandemia: impacto da COVID-19 em infecções resistentes.** *RECIMA21*, v. 6, n. 1, 2025. Disponível em: <https://recima21.com.br/recima21/article/view/6977>. Acesso em: 8 dez. 2024.

SANTOS, R. R. F. et al. **Os impactos da pandemia no Brasil na resistência a antibióticos: uma revisão de literatura.** *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*, v. 11, n. 1, p. 1768–1771, 2023. DOI: 10.16891/2317-434X.v11.e1.a2023.pp1768-1771.

SAUNDERS, C. **Prediction of ¹⁹F NMR chemical shifts for fluorinated aromatic compounds.** *The Journal of Organic Chemistry*, Washington, v. 83, n. 6, p. 3220–3225, 2018. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00104.

SEEMA, S.; YADAV, P.; SHARMA, S.; KUMARI, S.; RANKA, M. **Green synthesis and biological significance of chromone derivatives with amino acid and their metal complexes as antimicrobial, anti-diabetic and anti-oxidant.** *Journal of the Indian Chemical Society*, v. 101, n. 10, p. 101263, out. 2024.

SHINDE, Vijay Vilas; JEONG, Daham; CHO, Eunae; JUNG, Seunho. **6,6'-Thiobis(methylene)- β -cyclodextrin dimer as a dimeric host and reusable promoter for synthesis of chromenones in water.** *Tetrahedron*, Oxford, v. 74, p. 194–198, 2018. DOI: 10.1016/j.tet.2017.11.065.

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

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Estudos relacionam uso indiscriminado de antimicrobianos à resistência bacteriana na pandemia.** *Farmacêutica Ambiental & ENSP/Fiocruz*, 13 ago. 2025. Disponível em: <https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/13/08/2025/estudo-relacionou-uso-indiscriminado-de-antimicrobianos-a-resistencia-bacteriana-na-pandemia>. Acesso em: 13 jan. 2026.

SILVA-SANTANA, G. **Staphylococcus aureus: dynamics of pathogenicity and antimicrobial-resistance in hospital and community environments - comprehensive overview.** *Research in Microbiology*, p. 104267, 2025/01/11/ 2025.

SINGH, P. et al. **Chromenone: an emerging scaffold in anti-Alzheimer drug discovery.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 87, p. 129011, 2024.

SMITH, B. C. **Infrared Spectral Interpretation: A Systematic Approach.** Boca Raton: CRC Press, 2011. Cap. 2, p. 45–67.

SOLOMON, S. M. et al. **Amino-7,8-dihydro-4H-chromenone derivatives as potential inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase for Alzheimer's disease management.** *BMC Chemistry*, v. 18, n. 1, p. 1–15, 2024.

SOUTHERN, S. A.; LIU, D.-J.; CHATTERJEE, P.; LI, Y.; PERRAS, F. A. **^1H chemical shift anisotropy: a high sensitivity solid-state NMR dynamics probe for surface studies?** *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 25, p. 5348–5360, 2023. DOI: 10.1039/D2CP04406D.

SULISTIANINGRUM, Rani; SURYADI, Herman; HAYUN, Hayun. **New structure development of chalcone to discover potent antibacterial agents: a systematic review.** *Journal of Molecular Structure*, v. 1352, p. 144353, 2026. DOI: 10.1016/j.molstruc.2025.144353.

TORRES-CAYCEDO, M. I. et al. **Antibiotic Resistance : Origins , evolution and healthcare-associated infections.** *Salud Uninorte. Barranquilla*, v. 34, n. 2, p. 494–505, 2018.

UKHANEV, S. A. et al. **A quest for effective ^{19}F NMR spectra modeling.** *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 26, 2025.

WALSH, C. T.; WENCEWICZ, T. A. **Prospects for new antibiotics: A molecule-centered perspective.** *Journal of Antibiotics*, 67, n. 1, p. 7-22, 2014.

WANG, T.; TAN, Y.; CHEN, Y.; TAN, C. **Infrared spectral analysis for prediction of functional groups based on feature-aggregated deep learning.** *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 63, n. 15, p. 4615–4622, 2023. DOI: 10.1021/acs.jcim.3c00749.

WILLIAMSON, Deborah A.; CARTER, Glen P.; HOWDEN, Benjamin P. **Current and emerging topical antibacterials and antiseptics: agents, action, and resistance patterns.** *Clinical Microbiology Reviews*, v. 30, n. 3, p. 827–860, 2017. DOI: 10.1128/CMR.00112-16.

YANG, L.; DAI, Y.; WANG, J.; CHEN, D. **Angeliticin B, a new chromone isolated from *Angelica polymorpha* Maxim.** *Natural Product Research*, 2024.

ZAREI, A.; KHAZAEI, A.; MOOSAVI-ZARE, A. R. **Catalyst-free and solvent-free visible light irradiation-assisted Knoevenagel–Michael cyclocondensation of aryl aldehydes, malononitrile and resorcinol.** *Monatshefte für Chemie, Vienna*, v. 152, p. 1749–1757, 2021

ZAYNAB, M.; KHAN, J.; AL-YAHYAI, R.; SADDER, M. et al. **Toxicity of coumarins in plant defense against pathogens.** *Toxicon*, 250, p. 108118, 2024/11/06/ 2024.

ZELEKE, D.; DAMENA, T. **Advance in green synthesis of pharmacological important heterocycles using multicomponent reactions and magnetic nanocatalysts (MNCs).** *Results in Chemistry*, 7, p. 101283, 2024/01/01/ 2024.

ZHANG, B.; YANG, H.; WANG, T.; HAN, X. et al. **Synthesis of 5H-chromeno[2,3-d]pyrimidin-5-one derivatives via microwave-promoted multicomponent reaction.** *J. Org. Chem.*, 86, n. 24, p. 18304-18311, 2021.

ZHOU, Y.; MA, S.; LI, X.; LIU, X. et al. **Synthesis and antifungal activity of hexahydropyrrolidoindeole alkaloids.** *Natural Product Research*, 2024.