



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ - UNIFAP
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS - DCET
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

VINICIOS SILVA DA SILVA

SINTESE E OTIMIZAÇÃO DE NOVOS NUCLEOS 2-AMINO-7,7-DIMETIL-4-FENIL-3-(1H-TETRAZOL-5-IL)-4,6,7,8-TETRAHIDRO-5H-CROMEN-5-ONA

MACAPÁ
2026

VINICIOS SILVA DA SILVA

SINTESE E OTIMIZAÇÃO DE NOVOS NUCLEOS 2-AMINO-7,7-DIMETIL-4-FENIL-3-(1H-TETRAZOL-5-IL)-4,6,7,8-TETRAHIDRO-5H-CROMEN-5-ONA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Química da Universidade Federal do Amapá, como requisito da disciplina de TCC2.

Orientador: Dr. David Esteban Quintero Jimenez

MACAPÁ
2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) Biblioteca
Central/UNIFAP-Macapá-AP
Elaborado por Cristina Fernandes – CRB-2 / 1569

Silva, Vinícios Silva da.

S586s Síntese e Otimização de Novos Núcleos 2-Amino-7, 7-Dimetil-4-Fenil-3-(1h-Tetrazol-5-II)-4, 6, 7, 8-Tetrahydro-5h-Cromen-5-Ona / Vinícios Silva da Silva. - Macapá, 2026.
1 recurso eletrônico.
39 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal do Amapá, Coordenação do Curso de Graduação em Licenciatura em Química, Macapá, 2026.
Orientador: David Esteban Quintero Jimenez.

Modo de acesso: World Wide Web.
Formato de arquivo: Portable Document Format (PDF).

1. Síntese Orgânica. 2. 4H-Cromenos. 3. Cromeno-Tetrazóis. I. Jimenez, David Esteban Quintero, orientador. II. Universidade Federal do Amapá. III. Título.

CDD 23. ed. – 540

SILVA, Vinícios Silva da. Síntese e Otimização de Novos Núcleos 2-Amino-7, 7-Dimetil-4-Fenil-3-(1h-Tetrazol-5-II)-4, 6, 7, 8-Tetrahydro-5h-Cromen-5-Ona. Orientador: David Esteban Quintero Jimenez. 2026. 39 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Licenciatura em Química. Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2026.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

BANCA EXAMINADORA

Aluno(a): VINICIOS SILVA DA SILVA

Orientador(a): Dr. David Esteban Quintero Jimenez

Dr. David Esteban Quintero Jimenez / Presidente

Professor Titular do Curso de Química da Universidade Federal do Amapá, UNIFAP.

Ma. Dionisia Pelaes Ferreira / Membro Titular

Professora Titular do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amapá, UNIFAP.

Ma. Suelem de Freitas Ferreira Coelho / Membro Titular

Professora Titular do Curso de Química do Instituto Federal do Amapá, IFAP.

Data: 10 de abril de 2026

DEDICO ESTE TRABALHO....

Aos meus pais Telma do Socorro Cardoso da Silva e Diones Ferreira da Silva, aos meus irmãos Victor Silva da Silva e Valentin Silva da Silva, a minha noiva Ivete Furtado dos Santos e ao fruto do nosso amor Benício Vicent ou Melyssa Sofia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me conceder força, sabedoria e perseverança ao longo de toda essa jornada. Aos meus pais, que sempre foram meu alicerce, por todo amor, apoio incondicional e pelos inúmeros sacrifícios realizados para que eu pudesse chegar até aqui, nada disso seria possível sem vocês.

Aos meus irmãos, pela parceria, incentivo e por estarem presentes nos momentos mais desafiadores, tornando essa caminhada mais leve e significativa. À minha noiva, por todo amor, paciência e compreensão ao longo desse percurso. Seu apoio foi essencial nos momentos de dificuldade, e sua presença tornou essa conquista ainda mais especial.

Ao meu orientador, por toda a dedicação, paciência e compromisso ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Sua orientação foi fundamental para construção deste estudo, contribuindo não apenas com seu conhecimento técnico, mas também com suas valiosas sugestões e direcionamentos.

Agradeço ao laboratório de Biocatálise e síntese orgânica aplicada, que permitiu com que eu realizasse os testes da minha síntese, onde pude aprender ainda mais com os mestrandos e doutorandos lá presentes.

Aos meus amigos, que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho, seja com palavras de incentivo, momentos de descontração ou apoio nos dias mais difíceis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVOS.....	8
2.1 OBJETIVO GERAL	8
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	9
3.1 QUÍMICA VERDE.....	9
3.2 MICRO-ONDAS EM SÍNTESE ORGÂNICA	10
3.3 4 <i>H</i> -CROMENOS.....	11
3.4 COMPOSTOS TETRAZOLICOS.	12
4 MATERIAIS E MÉTODOS	14
4.1 REAGENTE E SOLVENTES.....	14
4.2 EQUIPAMENTOS	14
4.2.1 Cromatografia a gás acoplado ao espectrômetro de massas (CG-EM).	14
4.2.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).....	15
4.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DE DERIVADOS DE 4 <i>H</i> -CROMENOS	15
4.3.1 Procedimento geral para otimização da síntese do Cromeno-Tetrazol.	15
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
5.1 OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO 4 <i>H</i> -CROMENOS	16
5.2 SÍNTESE DE COMPOSTOS 4 <i>H</i> -CROMENOS A PARTIR DE DERIVADOS DE ALDEÍDOS AROMÁTICOS, MALONONITRILA E 5,5-DIMETIL-1,3-CICLO-HEXADIONA.....	17
5.3 SÍNTESE DE COMPOSTOS CROMENO-TETRAZOL A PARTIR DE DERIVADOS DE 4 <i>H</i> -CROMENOS	22
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	29
REFERÊNCIAS	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Síntese de 4H-cromenos usando radiação micro-ondas descritos na literatura.	16
Tabela 2: Estudo das condições de reação para a síntese de 4H-cromeno 4a na presença de MO e AC.....	18
Tabela 3: Síntese de 4H-cromenos a partir de adutos de Knoevenagel por radiação micro-ondas.	22
Tabela 4: Otimização da reação cromeno-tetrazol (solventes).....	22
Tabela 5: Otimização da reação de cromeno-tetrazol (temperatura).....	23
Tabela 6: Otimização da reação de cromeno-tetrazol (tempo).....	24
Tabela 7: Síntese de derivados cromenos-tetrazol	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ilustração para os tipos de aquecimento convencional e por radiação micro-ondas	10
Figura 2: Fusão dos anéis benzeno e pirano resultando em 2H e 4H-cromenos.....	11
Figura 3: Derivado de 4H-cromeno.....	12
Figura 4: Estrutura do Tetrazol.....	12
Figura 5: Síntese do 4H- cromeno	15
Figura 6: Síntese do cromeno tetrazol	16
Figura 7: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d6) para o 4H-cromeno 4a.....	19
Figura 8: Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO-d6) para o 4H-cromeno 4a ...	20
Figura 9: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, Chloroform-d).....	26

RESUMO

Na química medicinal, compostos heterocíclicos são muito importantes por causa de suas atividades biológicas. Dentre eles, estão os derivados de 4H-cromenos, que se destacam por possuírem propriedades farmacológicas relevantes, como ações antioxidantes, anti-inflamatórias e antitumorais. Nesse cenário, a introdução de novos heterociclos, como o anel tetrazólico, tem sido estudada como uma abordagem para alterar as propriedades físico-químicas e biológicas das moléculas, auxiliando no aprimoramento do perfil farmacológico. O objetivo do estudo foi desenvolver e aprimorar técnicas sintéticas para a produção de derivados de 4H-cromenos e cromeno-tetrazóis, utilizando estratégias reacionais eficazes e em conformidade com os princípios da Química Verde. Primeiramente, foi conduzido um estudo de otimização da reação multicomponente para a síntese de derivados de 4H-cromenos. Nesse estudo, foram analisados diferentes parâmetros, como condições de reação, sistemas catalíticos e técnicas de aquecimento, incluindo aquecimento convencional e radiação por micro-ondas. Em seguida, os cromenos obtidos foram utilizados como substratos na produção de derivados cromeno-tetrazol, analisando variáveis como solvente, temperatura e duração da reação. Técnicas espectroscópicas, particularmente a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , foram empregadas para a caracterização estrutural dos compostos. Os testes de otimização mostraram que o sistema catalítico $\text{CuSO}_4/\text{N}(\text{Et})_3$ combinado com radiação por micro-ondas apresentou o melhor desempenho, oferecendo rendimentos mais elevados e uma redução considerável no tempo de reação em relação ao aquecimento convencional. A utilização dessas condições possibilitou a obtenção de diversos cromenos substituídos com rendimentos satisfatórios. Em seguida, ocorreu a síntese de cromeno-tetrazóis após as análises das variáveis, onde foram aplicados: o etanol como melhor solvente, a temperatura de 50°C e o tempo de 8h. Após isto, as estruturas sugeridas foram confirmadas através das análises espectroscópicas. A metodologia criada provou ser eficaz na síntese dos derivados analisados, auxiliando no avanço de estratégias sintéticas mais eficientes para compostos heterocíclicos relevantes para a farmacologia.

Palavras-Chave: 4H-Cromenos; Cromeno-Tetrazóis; Síntese Orgânica; Química Verde; Química Medicinal.

ABSTRACT

In medicinal chemistry, heterocyclic compounds are very important because of their biological activities. Among them are 4H-chromene derivatives, which stand out for possessing relevant pharmacological properties, such as antioxidant, anti-inflammatory, and antitumor actions. In this scenario, the introduction of new heterocycles, such as the tetrazole ring, has been studied as an approach to alter the physicochemical and biological properties of molecules, helping to improve the pharmacological profile. The objective of this study was to develop and improve synthetic techniques for the production of 4H-chromene and chromene-tetrazole derivatives, using effective reaction strategies in accordance with the principles of Green Chemistry. First, an optimization study of the multicomponent reaction for the synthesis of 4H-chromene derivatives was conducted. In this study, different parameters were analyzed, such as reaction conditions, catalytic systems, and heating techniques, including conventional heating and microwave radiation. Subsequently, the obtained chromenes were used as substrates in the production of chromene-tetrazole derivatives, analyzing variables such as solvent, temperature, and reaction duration. Spectroscopic techniques, particularly ^1H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance (NMR), were employed for the structural characterization of the compounds. Optimization tests showed that the $\text{CuSO}_4/\text{N}(\text{Et})_3$ catalytic system combined with microwave radiation presented the best performance, offering higher yields and a considerable reduction in reaction time compared to conventional heating. The use of these conditions allowed the production of several substituted chromenes with satisfactory yields. Following this, the synthesis of chromene-tetraazoles occurred after the analysis of the variables, where ethanol was used as the best solvent, a temperature of 50°C , and a reaction time of 8h. After this, the suggested structures were confirmed through spectroscopic analyses. The methodology developed proved to be effective in the synthesis of the analyzed derivatives, contributing to the advancement of more efficient synthetic strategies for heterocyclic compounds relevant to pharmacology.

Keywords: 4H-Chromenes; Chromeno-Tetrazoles; Organic Synthesis; Green Chemistry; Medicinal Chemistry.

1 INTRODUÇÃO

O núcleo policíclico benzopirano é formado pela união de um anel benzênico com um anel pirânico. De acordo com a IUPAC, este núcleo é conhecido como cromeno. Há dois isômeros do benzopirano que se diferenciam pela orientação da insaturação e pela localização do átomo de oxigênio no anel pirânico, dando origem ao 1-benzopirano (cromeno) e ao 2-benzopirano (isocromeno) (Powell *et al*, 2013).

O núcleo cromeno está presente em diversos produtos naturais e compostos sintéticos com usos biológicos significativos (Powell, 2013; Pratap, 2014). Vários efeitos podem ser ressaltados para essa categoria de compostos, incluindo antitumoral (Itokawa *et al*, 1993), antifúngico (Kato *et al*, 1999), antibacteriano (Tanaka, 2011; Appendino, 2008), antioxidante (Jang, 2005; Wang, 2007), antiviral (Lee *et al*, 2007), entre outros. A grande parte dos compostos com tais propriedades biológicas evidentes são cromenos do tipo anel 4*H*-pirano. Portanto, a criação de métodos sintéticos sustentáveis para esse núcleo de cromeno é um método ágil e eficaz para a obtenção de potenciais moléculas bioativas.

Uma maneira eficaz de obter esse composto utiliza um aduto de Knoevenagel como intermediário sintético. Ao interagir com compostos dicarbonílicos, resulta em um derivado de 4*H*-cromeno. Há métodos eficazes documentados na literatura que utilizam essa rota com variados catalisadores e, mais recentemente, a comunidade científica tem se esforçado para a realização de estudos que sejam ambientalmente sustentáveis (Kharbangar, 2012; Khurana, 2013; Thangamani, 2017).

A metodologia agregada nesta síntese de derivados de 4*H*-Cromenos, a partir de adutos de Knoevenagel, não é algo nocivo ao ambiente, devido ter um curto período reacional, proporcionar altos valores de rendimento, uso de solventes não tóxicos e as condições reacionais estarão alinhadas com os princípios da química verde.

A problemática se apresenta da seguinte forma: quais estratégias podem ser implementadas para otimização da síntese de derivados de 4*H*-Cromeno, minimizando seus efeitos adversos?

Através da problemática, surgem algumas hipóteses levantadas, sendo elas: i) A introdução de catalisadores específicos pode resultar no aumento da eficiência da reação

do Cromeno, resultando em uma diminuição mais eficaz de seus efeitos adversos. A escolha de catalisadores com alta seletividade e atividade, pode promover uma transformação dos compostos em algo menos nocivo. ii) A modificação da estrutura química do Cromeno, por meio de reações de substituição ou adição, pode resultar em derivados com menor efeitos adversos. Esta abordagem pode envolver a adição de grupos funcionais que estabilizem a molécula, diminuindo seu potencial de reatividade.

Este trabalho teve como justificativa a otimização da síntese de derivados de 4H-Cromenos, visando o aprimoramento das condições reacionais, aumento da eficiência do processo e obtenção de melhores rendimentos. Além disso, buscou-se contribuir para o desenvolvimento de metodologias mais seguras, econômicas e ambientalmente adequadas.

Na indústria farmacêutica é especialmente relevante a implementação de novas metodologias com baixo custo, risco, a redução de toxicidade e aumento do valor agregado dos novos núcleos farmacêuticos com a finalidade de garantir a pureza e efetividade dos novos candidatos a fármacos em futuros ensaios clínicos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e implementar estratégias de otimização para obtenção de novos núcleos 2-amino-7,7-dimetil-4-fenil-3-(1h-tetrazol-5-il)-4,6,7,8-tetrahidro-5h-cromen-5-ona.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar derivados de 4H-cromenos por meio de reação multicomponente, utilizando diferentes aldeídos aromáticos.
- Otimizar as condições reacionais para a síntese de 4H-cromenos, avaliando parâmetros como catalisador, método de aquecimento, tempo de reação e rendimento.
- Utilizar 4H-cromenos como intermediários na síntese de derivados de Cromeno-tetrazól.
- Otimizar as condições da síntese de cromeno-tetrazol, investigando variáveis como solvente, temperatura e tempo reacional.
- Caracterizar estruturalmente os compostos sintetizados por técnicas espectroscópicas, como RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 QUÍMICA VERDE

A síntese orgânica convencional desempenhou um papel importante na fabricação de uma variedade de compostos, principalmente moléculas com potencial para uso farmacêutico (Larhed; Hallberd, 2001). Contudo, muitos métodos sintéticos convencionais são identificados por um impacto negativo significativo quando analisados sob a perspectiva da química verde, tais como a utilização de solventes tóxicos, alto consumo de energia ou economia atômica reduzida (De souza; Miranda, 2011).

De acordo com Sanseverino (2002), deve-se direcionar os esforços no sentido de minimizar a quantidade do resíduo e, principalmente, o descarte de substâncias nocivas ao ambiente. Em uma síntese, é possível seguir um guia para o delineamento de novos compostos e de novos processos químicos, este guia foi criado pelo Paul Anastas e John Warner em 1998, sendo intitulado como Os Doze Princípios da Química Verde.

Alguns destes princípios, são aplicados dentro da síntese de otimização da reação de redução da toxicidade de derivados 4*H*-cromenos, sendo elas: i) as estratégias de cicloadições, rearranjos ou reações multicomponentes são classificadas como reações eficientes. ii) planejar as moléculas, sobre a importância de compreender os impactos que causam as moléculas envolvidas no desenvolvimento de novas substâncias. iii) o uso de solventes que menos contribuem para a poluição. iv) o uso da catálise, de modo que melhore a eficiência da reação diminuindo a aplicação de energia necessária para a reação acontecer. v) economia atômica através do desenvolvimento de sínteses que maximizem a geração do produto. vi) uso minimizado de energia no processo da síntese, sendo conduzidos à temperatura e pressão ambientes.

A Química Verde tem como objetivo minimizar os problemas causados pela indústria química, utilizando métodos "ecoamigáveis" que utilizem reagentes alternativos apropriados, de baixo custo e baixo consumo de energia, alta seletividade para otimizar o uso dos materiais de partida e diminuir a geração de resíduos (Uisan *et al*, 2019).

Ademais, a criação de novos catalisadores e métodos para otimizar o rendimento, diminuir os tempos de reação e se adequar às novas políticas socioambientais é essencial.

Nesta síntese, foi utilizado uma abordagem de reação de multicomponentes, para a obtenção do cromeno. De acordo com Timmerman & Lam (2018), esta reação tem como finalidade obter compostos inéditos que vêm sendo amplamente aplicada na área de descoberta de novos tratamentos das mais variadas doenças. É uma estratégia citada nos princípios da química verde (Anastas; Eghbali, 2010).

Desde modo, a reação multicomponente são reações de um passo envolvendo três ou mais reagentes, onde a maioria dos átomos de partida são incorporados na molécula final (Ugi; Dömling; Hörl, 1994). Este método se torna eficiente, pelo fato de que, uma vez que o produto é formado em uma etapa apenas diminuindo o número de processos de tratamento da síntese de compostos (Dömling; Wang; Wang, 2012).

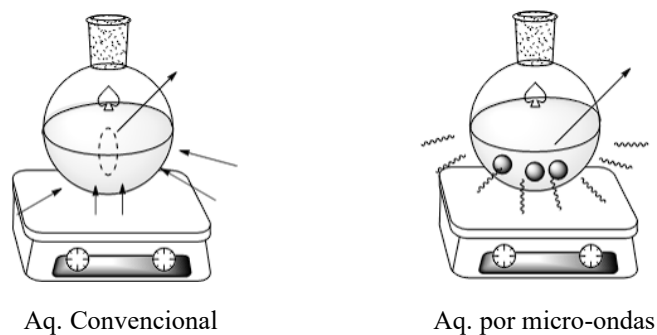
O uso de modernas e inovadoras estratégias de síntese têm sido estudadas para a obtenção de 4*H*-Cromenos e seus derivados. Rotas sintéticas que incluem reações multicomponentes, o uso de nanopartículas como catalisadores, sínteses assistidas por micro-ondas e o uso de solventes não poluentes.

3.2 MICRO-ONDAS EM SÍNTESE ORGÂNICA

A utilização de irradiação por micro-ondas para a realização de processos químicos, acaba contemplando alguns princípios da química verde, onde, de acordo com Varma (2002), ocorre a diminuição do tempo reacional em relação aos métodos clássicos, o que diminui o uso de energias de fontes não renováveis, além da possibilidade de realizar reações químicas na ausência de solventes orgânicos voláteis.

Segundo Kuzuhara *et al* (1987), o processo de aquecimento convencional, uma energia externa que virá fornecer energia em forma de calor ao recipiente, sendo transferida gradualmente desde a superfície do recipiente até a amostra (solvente ou reagente). No aquecimento por radiação micro-ondas, a energia é transferida diretamente para a amostra sem a ocorrência de uma transferência gradual de energia. Porém, este aquecimento dependerá da capacidade de cada componente (solvente, reagente, tipo de frasco), para a absorção de energia das micro-ondas e convertê-la em calor.

Figura 1: Ilustração para os tipos de aquecimento convencional e por radiação micro-ondas



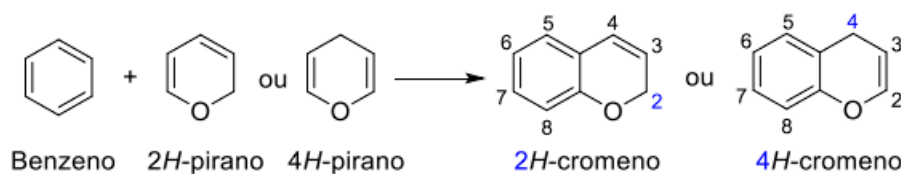
Fonte: Jimenez, (2017)

Reações orgânicas acabam sendo lentas, devido o requerimento de algumas técnicas, devido a este fato, o uso de fornos de micro-ondas acaba sendo uma ferramenta importante, reações que levam horas ou necessitam de temperaturas elevadas, podem ser conduzidas em minutos e com um bom rendimento.

3.3 4H-CROMENOS

O benzopirano é um composto policíclico resultante da fusão de um anel benzênico e um anel pirânico. De acordo com a IUPAC, este núcleo é denominado de Cromeno. Ele pode ser encontrado em uma diversidade de produtos naturais e derivados sintéticos.

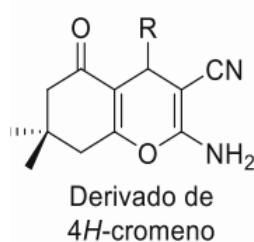
Figura 2: Fusão dos anéis benzeno e pirano resultando em 2H e 4H-cromenos



Fonte: Zanin, (2017)

O 4H-Cromeno, assim como seus derivados, são uma estrutura do cromeno e podem ser encontrados em plantas, enquanto outros são sintetizados em laboratório. Apesar disso, cada um deles vem apresentando um grande interesse científico devido sua atividade biológica, por este fato, os compostos derivados dos 4H-cromenos (figura 3), estão sendo explorados pela química sintética, com diferentes rotas de síntese, uma vez que possuem ampla aplicabilidade, principalmente, no meio farmacológico. De acordo com Sonia et al (2011), o núcleo base dessas moléculas são estruturas bases para inúmeros compostos naturais, apresentando grande relevância biológica.

Figura 3: Derivado de 4*H*-cromeno

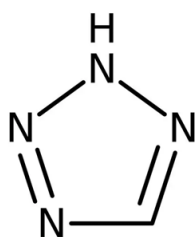


Autor: Zanin, (2017)

3.4 COMPOSTOS TETRAZOLICOS.

Os compostos heterocíclicos fazem parte dos mais importantes núcleos na química orgânica devido à enorme contribuição que essas moléculas têm, especialmente na área farmacêutica por suas atividades biológicas (Katritzky, 2004). Dentre estes destacam-se os compostos aromáticos heterocíclicos nitrogenados com cinco átomos que são classificados como azóis. O grupo azol tem sido estudado devido ter muitas aplicações, por exemplo, ciência dos materiais, fármacos, explosivos, agricultura (Koldobskii, 1994).

Figura 4: Estrutura do Tetrazol



Fonte: Pazini, (2010)

Derivados de compostos azólicos são um dos principais agentes antifúngicos usados clinicamente, pois interagem com a enzima P450 responsável pela síntese do ergosterol, um esteroide presente na membrana plasmática dos fungos (Sheehan, 1999). Wooley *et al* (1994) descreveram a ação antifúngica do benzimidazol. Contudo, foi o cloroimidazol de Herling (1959) & Seeliger (1958) que despertou o interesse pelos compostos azóis devido sua potente ação antifúngica.

Os tetrazóis são compostos heterocíclicos constituídos por quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono (6π-azapirrólico). O primeiro trabalho de síntese de

tetrazóis foi reportado por Bladin *et al* (1885) quando desenvolvia metodologias sobre a reatividade da dicianofenil-hidrazina.

Os compostos tetrazólicos apresentam muitas aplicações em síntese orgânica como intermediários que podem ser usados em reações envolvendo diversos reagentes, na síntese de fungicidas, de explosivos e na área de materiais (Katritzky, 2008).

Os compostos tetrazólicos 5-substituídos são planares e têm duas formas tautoméricas em equilíbrio os quais são conhecidos como bioisósteros não-clássicos dos ácidos carboxílicos.

Os tetrazóis 5-substituídos apresentam acidez (1*H*-tetrazol, pKa= 4,9) comparável com os ácidos carboxílicos (pKa = 4,7). A acidez do tetrazol pode ser atribuída à estabilização da carga negativa por ressonância quando ocorre a abstração do hidrogênio ácido do anel tetrazólico (Molin, 2003)

Um fato interessante é que suas formas tautoméricas podem ser comparadas com o grupo carboxilato, mas existem estudos que relevam que os compostos tetrazólicos possuem 10 vezes mais lipofilicidade (Domling, 2006). Outro fato interessante observado foi que compostos tetrazólicos são resistentes aos processos de degradação metabólica (Holland, 1967).

O conceito de isosterismo consiste em uma modificação molecular onde um grupo funcional é substituído por outro, mas este novo grupo apresenta propriedades físico-químicas parecidas, além de não modificar ou mesmo potencializar atividade biológica. Este conceito foi reportado por Moir e modificado por Grimm. O primeiro estudo sobre isosterismo foi desenvolvido por Langmuir.

Existem dois tipos de isosterismo: o *isosterismo clássico* definido por grupos de átomos em compostos que possuem o mesmo número e arranjo de elétrons. O *isosterismo não-clássico* consiste em grupos que não obedecem às definições de distribuição eletrônica, forma ou volume, portanto não necessariamente possuem o mesmo número de átomos e de arranjo de elétrons do grupo funcional original (Meanwell, 2011 & Patani, 1996).

As características do *isosterismo não clássico* tornam-se importantes para a modificação de compostos para estudos biológicos. Esse tipo de isosterismo possibilita

melhorar a atividade biológica, farmacológica, aumentar a seletividade e até a farmacocinética no caso a partir de um composto com atividade já conhecida (Patani, 1996).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 REAGENTE E SOLVENTES

Os reagentes que foram utilizados nas sínteses: Benzaldeído (98%), 4-bromobenzaldeído (99%), 4-Clorobenzaldeído (99%), 4-Metilbenzaldeído (97%), 4-Nitrobenzaldeído (98%), 4-Metoxibenzaldeído (98%), 4-formilbenzaldeído (98%), Furfural (99%), 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (99%), 2-Tiofenocarboxaldeído (99%), 4-Hidroxibenzaldeído (99%), Azida de sódio (99%), malononitrila (99%), NaOH (99%), ciclohexadiona (99%), obtidos de fontes comerciais (Sigma Aldrich).

Os solventes que foram utilizados: hexano, acetato de etila (AcOEt), metanol (MeOH), etanol (EtOH), acetona, clorofórmio (CHCl₃), e o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆, 99,5%).

As cromatografias em camada delgada (CCD) que foram feitas em placas da marca DC-Fertigfolien ALUGRAM® XTra SIL G/UV254, com camada de 0,20 mm de sílica gel 60 com indicador fluorescente UV254. As cromatografias líquidas em coluna foram realizadas utilizando sílica gel da marca Acros Organics, com tamanho de partícula na faixa de 0,035-0,070 mm e com diâmetro de poro de 6 nm.

4.2 EQUIPAMENTOS

4.2.1 Cromatografia a gás acoplado ao espectrômetro de massas (CG-EM)

Os compostos sintetizados neste estudo, que foram compatíveis com a técnica, foram analisados e caracterizados por cromatografia a gás acoplada ao espectrômetro de massas (GC-EM). O equipamento, da marca Shimadzu/GC 2010, possui auto-injetor Shimadzu/AOC-500 e detector de massas MS2010 plus com impacto de elétrons (IE, 70 eV). A coluna que foi utilizada é composta por sílica fundida DB-5MS (Agilent J&W Advances 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm). As análises RMN foram realizadas em parceria com a USP.

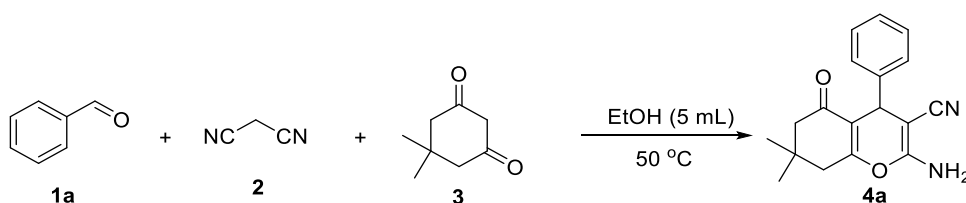
4.2.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos em um espectrômetro Agilent 400/54 Premium Shielded operado na frequência de 400 MHz (RMN de ^1H) e 100 MHz (RMN de ^{13}C) ou Agilent 500/54 Premium Shielded operado na frequência de 500 MHz (RMN de ^1H) e 125 MHz (RMN de ^{13}C). As análises RMN foram realizadas em parceria com a USP.

4.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DE DERIVADOS DE 4H-CROMENOS

Em frasco de penicilina de 10 mL, foram adicionados 1 mmol de aldeídos aromáticos, 1 mmol de malononitrila, 1 mmol de dimenona em 5 mL de etanol. A reação foi mantida sob agitação magnética, à 50 °C, por 1 hora e acompanhada por CCD, utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (9:1). Ao final da reação, o solvente foi evaporado em um rotaevaporador sob pressão reduzida e em sequência, foi realizada uma extração líquido-líquido com acetato de etila (3x30 mL). As fases orgânicas desenvolvidas foram reunidas e adicionadas sulfato de sódio anidro e filtradas. Em seguida, o solvente foi removido em rotaevaporador sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por recristalização usando hexano. Os compostos sintetizados e purificados foram caracterizados por análise de RMN de ^1H e ^{13}C , IV e ponto de fusão.

Figura 5: Síntese do 4*H*- cromeno



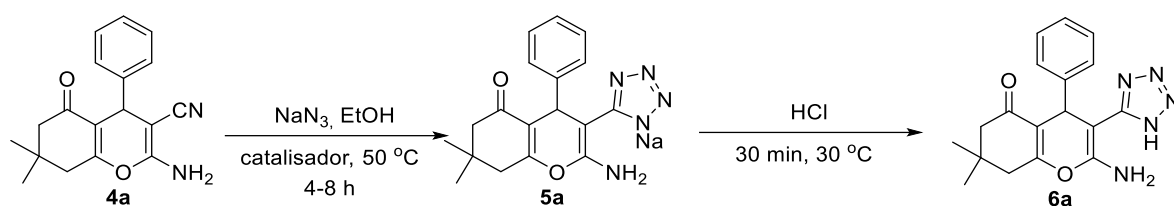
Fonte: Autor, (2025)

4.3.1 Procedimento geral para otimização da síntese do Cromeno-Tetrazol

Em um frasco de penicilina, foram adicionados 50 mg de 4*H*-cromeno, 70 mg de Ázida de Sódio (NaN_3), 5 mg do catalizador e 5 mL de EtOH em agitação sob aquecimento de 50°C por 4-8 h. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) usando uma mistura de hexano/acetato de etila (7:3). Após finalizada a

reação foi adicionado 1 mL de HCl (1 M) e deixou-se em agitando por 30 min a 30 °C. Ao final da reação, o solvente foi evaporado em um rotaevaporador sob pressão reduzida e em sequência, foi realizada uma extração líquido-líquido com acetato de etila (3x30 mL). As fases orgânicas desenvolvidas foram reunidas e adicionadas sulfato de sódio anidro e filtradas. Em seguida, o solvente foi removido em rotavaporador sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por recristalização usando hexano. Os compostos sintetizados e purificados foram caracterizados por análise de RMN de ^1H e ^{13}C , IV e ponto de fusão.

Figura 6: Síntese do cromeno tetrazol



Fonte: Autor, (2025)

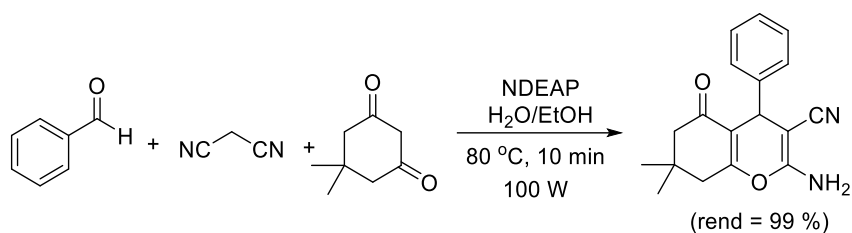
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO 4H-CROMENOS

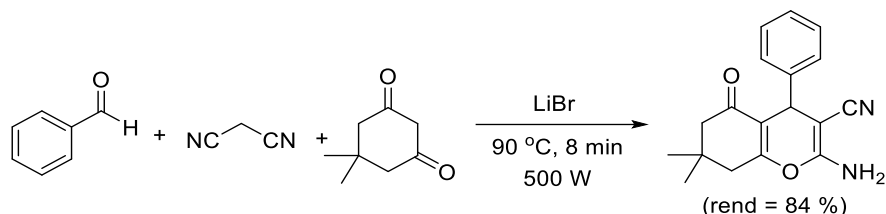
Existem várias metodologias de síntese de cromenos que descrevem reações tricomponente, especialmente focadas em melhoramento das condições reacionais desenvolvidas por aquecimento convencional, utilizando novos catalisadores (materiais, nanopartículas), micro-ondas entre outras de acordo com a **tabela 1**. (Amirnejad et al., 2013; Moosavi-Zare et al., 2014; Nájera et al., 2022; Tarpada, et al., 2017).

Tabela 1: Síntese de 4H-cromenos usando radiação micro-ondas descritos na literatura.

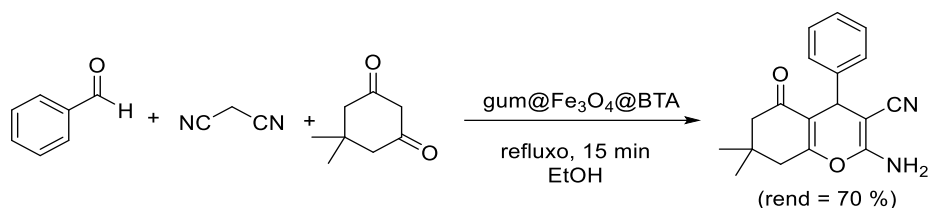
Esquema da Reação	Referência
Reaction scheme showing the synthesis of 4H-chromene 4a. The reaction involves benzaldehyde, malononitrile ($\text{NC-CH}_2\text{-CN}$), and 2,6-dimethyl-1,4-cyclohexanedione reacting in the presence of Eu@MNPs in EtOH at room temperature (t.a.) for 25 minutes. The product is 4H-chromene 4a, which is a chromene derivative with a phenyl group, a cyano group, and an amino group. The yield is 96%.	(Tamoradi et al., 2020)



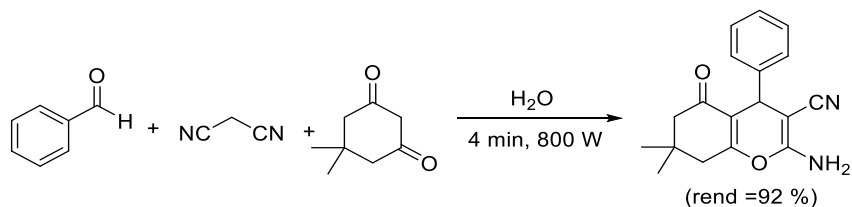
(Hagiwara et al., 2006)



(Saini, et al., 2006)



(Ghafuri et al., 2023)



(El-Rahman, et al., 2008)

NDEAP = sílica de 3-*N,N*-dietilaminopropilato.

Fonte: Autor, (2025)

O objetivo foi otimizar a reação multicomponente, aprimorando metodologias previamente estabelecidas para a síntese de cromenos. Para isso, utilizou-se a tecnologia de radiação por micro-ondas, alinhando o processo aos princípios da Química Verde, visando maior eficiência sintética e menor impacto ambiental.

5.2 SÍNTESE DE COMPOSTOS 4H-CROMENOS A PARTIR DE DERIVADOS DE ALDEÍDOS AROMÁTICOS, MALONONITRILA E 5,5-DIMETIL-1,3-CICLO-HEXADIONA

Inicialmente optou-se pelo aperfeiçoamento da reação mediante o uso de catalisadores acido-base para a síntese tricomponente de derivados de 4*H*-crotono (**4 a**) a partir de benzaldeído (**1a**), malononitrila (**2**), 5,5-dimetil-1,3-ciclo-hexadiona (**3**) e uso

de catalisadores ácidos. Foi feito um estudo para estabelecer as melhores condições de reação, como mostra a **tabela 2**.

Tabela 2: Estudo das condições de reação para a síntese de 4H-cromeno 4a na presença de Micro ondas e Aquecimento Convencional.

Entrada	Catalisador	tempo (min)	Rendimento (%) ^a	Rendimento (%) ^b
1	----	10	14	45
2	CuSO₄/N(Et)₃	10	49	97
3	CuCl ₂ /N(Et) ₃	10	43	86
4	CuCl/N(Et) ₃	10	42	81
5	CuCN/N(Et) ₃	10	45	87
6	FeCl ₃ /N(Et) ₃	10	43	90
7	FeSO ₄ /N(Et) ₃	10	40	89
8	ZnSO ₄ /N(Et) ₃	10	44	81
9	Al ₂ O ₃ /N(Et) ₃	10	39	77
10	SiO ₂ /N(Et) ₃	10	40	71
11	CuSO ₄	10	31	65
12	N(Et) ₃	10	35	72

a = aquecimento convencional [(Condições de reação = benzaldeído (1,0 mmol), malononitrila (1,0 mmol), 5,5-dimetil-1,3-ciclo-hexadiona (1,0 mmol), EtOH (5 mL), N(Et)₃ (15 µL), catalisador ácido (10 %)]

b = radiação micro-ondas [(Condições de reação = benzaldeído (1,0 mmol), malononitrila (1,0 mmol), 5,5-dimetil-1,3-ciclo-hexadiona (1,0 mmol), EtOH (5 mL), N(Et)₃ (15 µL), catalisador ácido (10 %), 30 W]

Fonte: Autor, (2025)

A partir das informações apresentadas na **Tabela 2**, observa-se um efeito positivo do uso do sistema catalítico ácido-base na reação. Na **entrada 1**, onde a reação foi conduzida sem a adição de catalisadores, tanto sob aquecimento convencional quanto sob radiação micro-ondas, os rendimentos obtidos foram baixos. Esse resultado evidencia a importância do sistema catalítico para a eficiência do processo. Os sistemas catalíticos utilizando metal Cobre com trietilamina foram testados para a reação de cromenos fornecendo rendimentos na faixa de 81-97% (**Entradas 2-5, Tabela 2**) com radiação micro-ondas.

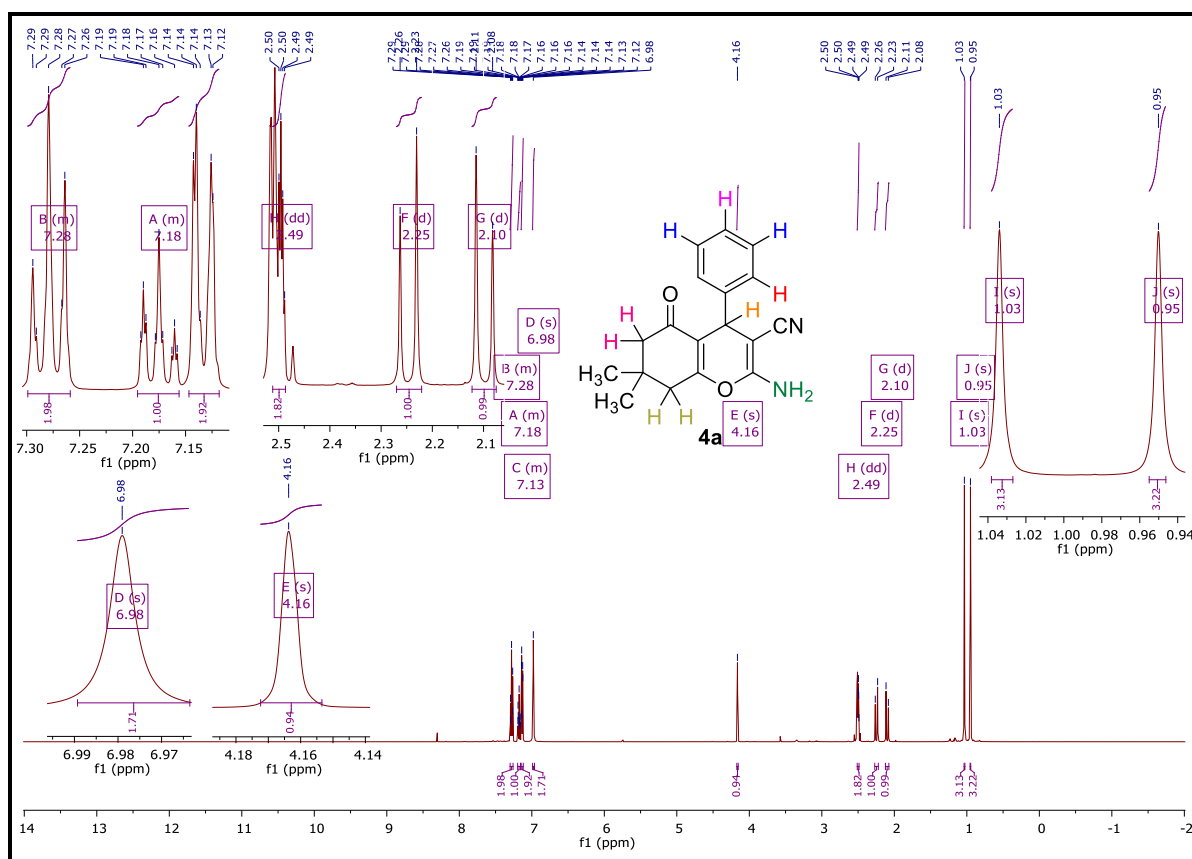
Outro sistema catalítico testado utilizou Ferro/Trietilamina, resultando em rendimentos elevados, variando entre 89-90% sob radiação micro-ondas (**Entradas 6-7**). Além disso, foram avaliados outros metais, como Zinco (Zn) e Alumínio (Al), em combinação com Trietilamina, os quais proporcionaram rendimentos na faixa de 71-81% (**entradas 8-10, tabela 2**). Esses resultados destacam a influência do catalisador na

eficiência da reação. Analisando os rendimentos de reação, pode se concluir que o melhor sistema catalítico é $\text{CuSO}_4/\text{N}(\text{Et})_3$. Nas **entradas 11-12** foram testados os catalisadores ácido-base de maneira Independiente para observar o efeito catalítico de cada um na reação tricomponente observando-se rendimentos na faixa de 65-72% e radiação micro-ondas.

Os resultados obtidos demonstram a superioridade da radiação por micro-ondas em relação ao aquecimento convencional, proporcionando maiores rendimentos reacionais. Além disso, observa-se que, de forma independente, tanto o catalisador ácido quanto o básico melhoram o rendimento da reação, atingindo 65% e 72%, respectivamente. No entanto, quando ambos os catalisadores são utilizados em conjunto, ocorre um aumento significativo na eficiência do processo, alcançando um rendimento de até 97%.

O cromeno **4a** foi caracterizado ^1H RMN onde foram observadas os seguintes sinais: Um multiplete em 7,28 ppm dos hidrogênios aromáticos na posição *meta* (azul), um multiplete em 7,18 ppm de hidrogênio aromático na posição *para* (roxo), um multiplete em 7,13 ppm para os hidrogênios aromáticos na posição *orto* (vermelho), um singlete em 6,98 ppm para os hidrogênios do grupo amino (verde), um singlete em 4,16 ppm do hidrogênio ligado ao centro estereogênico (laranja), um duplo dublete em 2,49 ppm (dd, $J = 3,7, 1,8$ Hz, 2H) dos hidrogênios ligados adjacentes ao grupo carbonila (rose). Dois dubletos em 2,25 ppm (d, $J = 16,1$ Hz, 1H) e 2,10 ppm (d, $J = 16,1$ Hz, 1H) dos hidrogênios metilênicos ligados próximo ao anel furano (amarelo), e dois singletos em 1,03 e 0,95 ppm dos hidrogênios dos grupos metilas (preto).

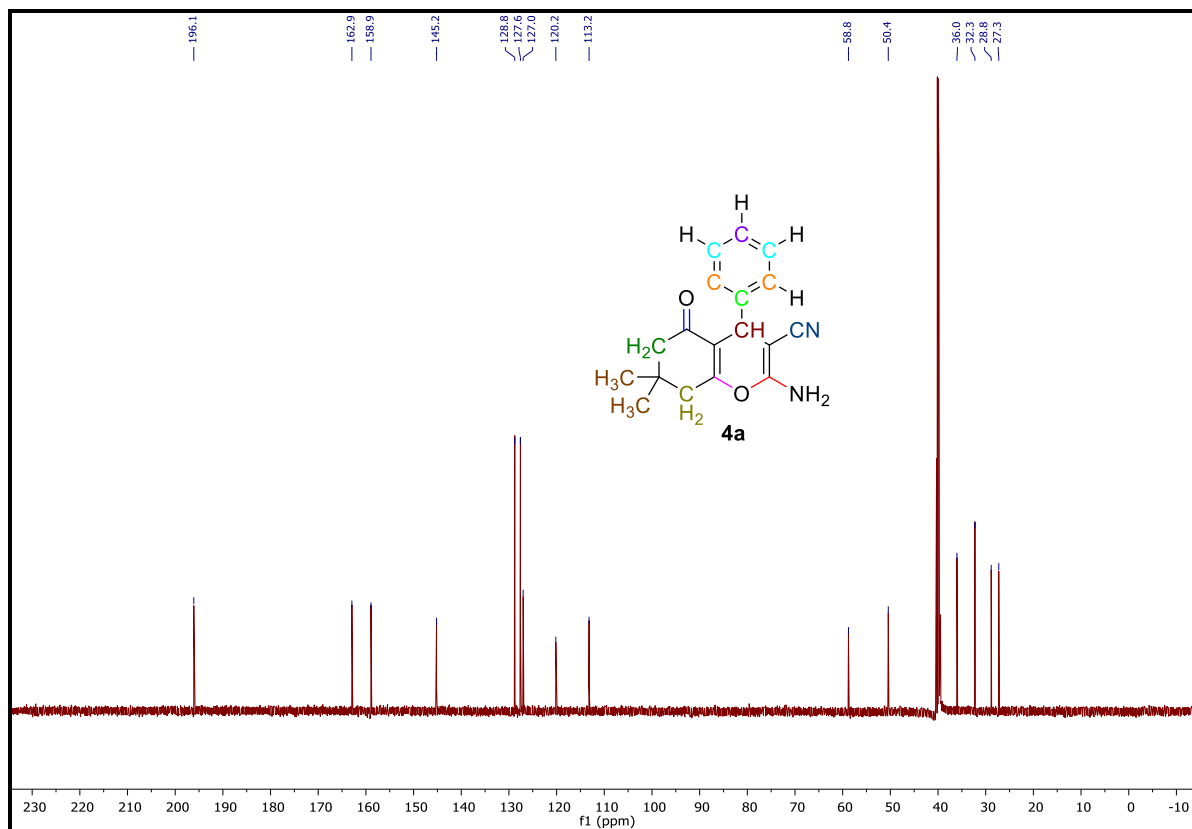
Figura 7: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) para o 4H-cromeno 4a.



Fonte: Autor, (2025)

Também foi realizado o ^{13}C RMN do composto **4a** onde foram observados os seguintes sinais: Em 196,1 ppm sinal de carbono da carbonila (**azul**), em 162,9 ppm sinal do carbono do anel pirano adjacente ao grupo amina (**vermelho**), em 158,9 ppm do carbono do anel pirano adjacente ao oxigênio (**rose**), em 145,2 ppm do carbono aromático *ipso* (**verde**), em 128,8 ppm do carbono aromático na posição *meta* (**azul marinho**), em 127,6 ppm carbono aromático da posição *orto* (**laranja**), em 127,0 ppm carbono aromático da posição *para* (**roxo**), em 120,2 ppm carbono do grupo CN (**azul escuro**), em 113,2 ppm do carbono sp^2 adjacente à carbonila (**verde escuro**), em 58,8 ppm do carbono sp^3 adjacente ao grupo CN (**vermelho escuro**), em 50,4 ppm carbono CH_2 α -cetônico (**verde escuro**), em 36,0 ppm sinal de carbono CH_2 α -núcleo 4*H*-pirano (**amarelo escuro**), 32,3 ppm sinal do carbono quaternário (preto) e em 28,85 e 27,26 ppm dos carbonos dos grupos CH_3 (**laranja escuro**) (**Figuras 6 e 7**).

Figura 8: Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) para o 4*H*-cromeno **4a**



Fonte: Autor, (2025)

Após identificação e otimizadas as condições de reação para obtenção do cromeno **4a**, estas foram aplicadas para ampliar o escopo dos compostos cromenos com a variação de aldeídos aromáticos, malononitrila e 5,5-dimetil-1,3-ciclo-hexadiona **3** (Tabela 3).

Tabela 3: Síntese de 4H-cromenos a partir de adutos de Knoevenagel por radiação micro-ondas.

Substituinte	Rendimento (%)	
C ₆ H ₅ (2a)	99	
4-BrC ₆ H ₄ (2b)	97	
4-CH ₃ C ₆ H ₄ (2c)	95	
4-ClC ₆ H ₄ (2d)	98	
4-FC ₆ H ₄ (2e)	98	
4-NO ₂ C ₆ H ₄ (2f)	99	
4-OHC ₆ H ₄ (2g)	94	
3-OCH ₃ ,4-OCH ₃ ,5-OCH ₃ C ₆ H ₂ (2h)	98	
4-OMeC ₆ H ₄ (2i)	98	

Fonte: Autor, (2025)

A aplicação das condições otimizadas de reação em um escopo de síntese de derivados de 4H-cromenos (**tabela 3**) demonstrou que, na maioria dos compostos, os rendimentos foram elevados. Observou-se que, independentemente do tipo de grupo substituinte (eletrodoador ou eletrorretirador) ou da quantidade de substituintes presentes, a eficiência da reação manteve-se alta.

5.3 SÍNTESE DE COMPOSTOS CROMENO-TETRAZOL A PARTIR DE DERIVADOS DE 4H-CROMENOS

Inicialmente foi feito um estudo metodológico de uso de vários solventes com intuito de definir qual seria o solvente ideal para a reação de cromeno-tetrazol de acordo com a **tabela 4**.

Tabela 4: Otimização da reação cromeno-tetrazol (solventes)

Entrada	Solvente	Rendimento (%)
1	DMSO	25
2	DMF	21
3	Acetona	18
4	Dioxano	12
5	Acetato de etila	7
6	Água	22

7	Metanol	24
8	Etanol	25

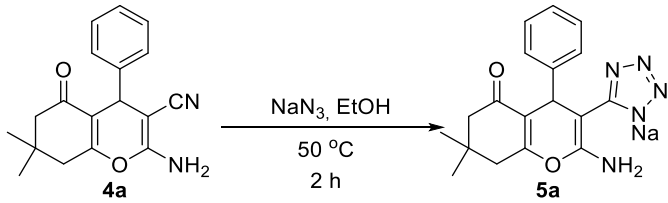
Fonte: Autor, (2025)

A formação do cromeno tetrazol (**5a**), ocorreu a partir do derivado 4H-cromeno (**4a**), reagindo com Azida de sódio (NaN_3), sendo aquecido por 2 horas à 50°C . Os rendimentos obtidos variaram de 7% a 25% dependendo do solvente utilizado. É possível observar, que os solventes que tiveram melhor rendimento, foram: água (22%), metanol (24%), etanol (25%), DMSO (25%) e DMF (21%). Os solventes mais polares apresentam melhores rendimentos, devido favorecimento da dissolução do azida de sódio e a estabilização de intermediários iônicos, além do aumento da reatividade do íon azida na cicloadição com a nitrila. Já os solventes de baixa polaridade, apresentaram rendimentos inferiores, devido à menor eficiência na dissolução dos reagentes e intermediários.

O etanol e o DMSO, apresentaram ambos um rendimento de 25%, sendo o maior em comparação aos outros, deste modo, se tornaram os solventes mais promissores devido sua eficácia, serem de fácil manipulação e terem um baixo custo. Após isto, o Etanol foi escolhido como o melhor solvente.

Sendo escolhido o melhor solvente, foi realizado um estudo de variação da temperatura da reação de temperatura ambiente (t.a) até 90°C com a finalidade de estabelecer a melhor temperatura para a reação (Tabela 5).

Tabela 5: Otimização da reação de cromeno-tetrazol (temperatura)

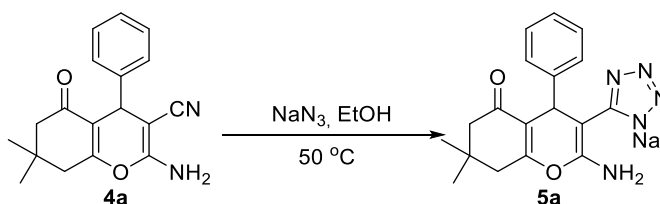
		
Entrada	Temperatura ($^\circ\text{C}$)	Rendimento (%)
1	t.a	13
2	30	17
3	40	21
4	50	25
5	60	32
6	70	38
7	80	44
8	90	56

Fonte: Autor, (2025)

Ocorre uma tendência clara de aumento do rendimento com o aumento da temperatura, variando de 13% em temperatura ambiente até 56% a 90 °C. É possível observar uma relação direta entre temperatura e rendimento da reação, indicando que o processo é cineticamente favorecido pelo aumento da temperatura, exercendo forte influência no rendimento da reação. Isto ocorre, devido temperaturas mais altas aumentarem a energia cinética das moléculas, o que eleva a frequência de colisões efetivas.

Foi escolhida a temperatura de 50 °C como a temperatura a ser usada nas reações devido formação de subprodutos na reação em temperaturas superiores. Assim por último foi feito um estudo de variação do tempo da reação de 1 até 8 horas com a finalidade de estabelecer o melhor tempo para a reação (Tabela 6).

Tabela 6: Otimização da reação de cromeno-tetrazol (tempo)



Entrada	Tempo (hora)	Rendimento (%)
1	1	18
2	2	25
3	3	34
4	4	47
5	5	54
6	6	65
7	7	71
8	8	78

Fonte: Autor, (2025)

Na leitura dos dados, é possível observar uma tendência clara do aumento do rendimento com o aumento do tempo, indo de 18% em 1 hora até 78% em 8 horas. Ocorrendo uma relação direta entre o tempo e o rendimento da reação, indicando que o processo é favorecido pelo aumento do tempo, exercendo forte influência no rendimento da reação. Após ser escolhido o melhor tempo, foram estabelecidas as melhores condições de temperatura, tempo e solvente que foram usadas para a síntese de uma série de compostos derivados de cromeno-tetrazol.

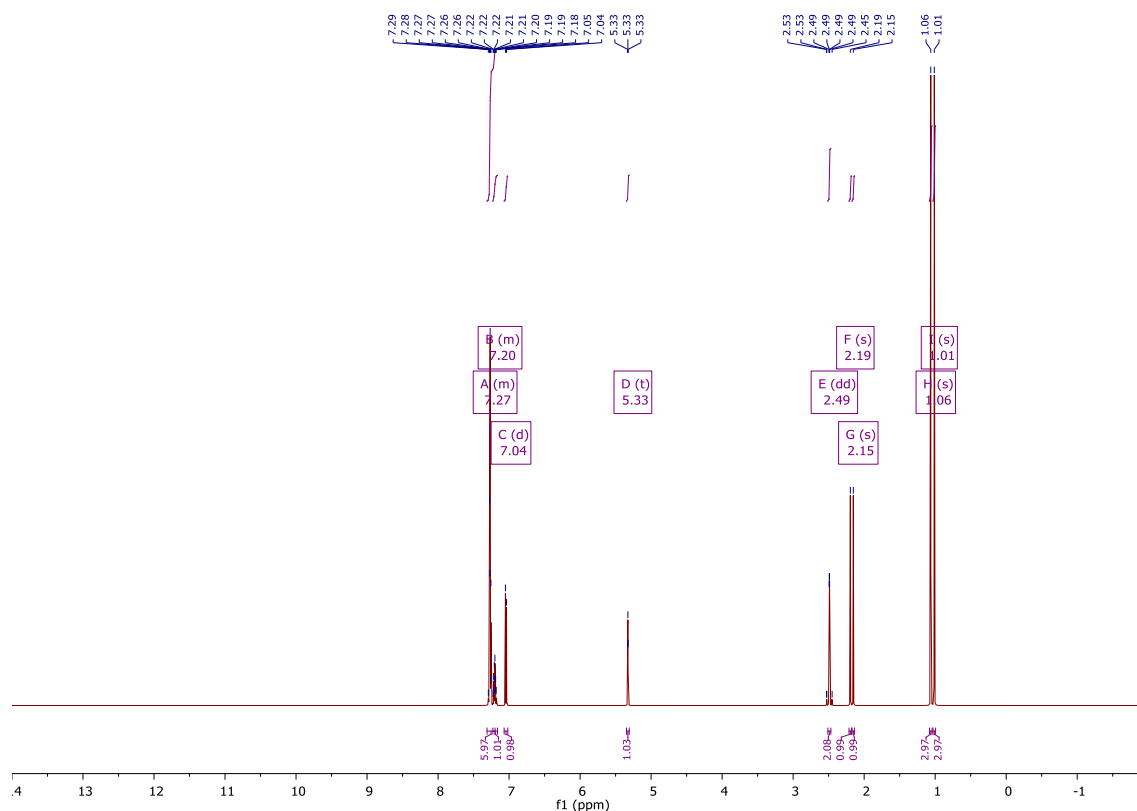
O cromeno-tetrazol **5a** foi caracterizado ^1H RMN onde foram observados os seguintes sinais: Na faixa de δ 7,31–7,16 ppm, é possível observar diversos sinais relacionados aos hidrogênios aromáticos presentes na molécula, o que indica a existência de anéis aromáticos na estrutura do sistema. Devido aos diferentes acoplamentos entre os hidrogênios do anel benzênico, esses sinais se manifestam como multipletos.

Um duplete é observado em δ 7,04 ppm ($J = 7,6$ Hz, ^1H) também é atribuído ao hidrogênio aromático, indicando que os hidrogênios adjacentes no anel estão em posição *orto*. Na região de δ 5,33 ppm, observa-se um singuleto referente a um hidrogênio, que pode ser atribuído a um próton ligado a carbono insaturado ou a um carbono próximo a heteroátomos no sistema cromeno. A falta de acoplamento sugere que esse hidrogênio não tem vizinhos magneticamente ativos em posição vicinal.

O sinal em δ 2,49 ppm apresenta-se como duplo duplete, o que indica que há acoplamento com dois conjuntos diferentes de hidrogênios vizinhos. Esse padrão é típico de hidrogênios metilênicos ou hidrogênios localizados em ambientes assimétricos próximos a centros estereogênicos ou grupos funcionais com alta eletronegatividade. Os sinais em δ 2,19 ppm e δ 2,15 ppm aparecem como singuletos, indicando que são grupos metila ligados a sistemas aromáticos ou próximos a grupos carbonílicos, pois esses ambientes causam leve desblindagem eletrônica.

Observam-se dois singletos intensos em δ 1.06 ppm (s, ^3H) e δ 1.01 ppm (s, ^3H), ambos integrando três hidrogênios. Esses sinais são típicos de grupos metila ligados a um carbono quaternário, que não possui hidrogênios vicinais para acoplamento. A presença de dois singletos próximos nessa região sugere a existência de um sistema gem-dimetil, frequentemente encontrado em derivados de cromeno e outros sistemas heterocíclicos substituídos.

Figura 9: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, Chloroform-d)



Fonte: Autor, (2025)

Também foi realizado o ^{13}C RMN do composto **5a** onde foram observados os seguintes sinais: um sinal em δ 198,8 ppm, que é característico de carbono carbonílico altamente desblindado, comum em grupos cetona conjugados com sistemas aromáticos ou insaturados. A presença desse sinal confirma a presença de uma função carbonila na estrutura do composto em análise.

Na faixa entre δ 162,3 e 142,8 ppm, detectam-se sinais relacionados a carbonos aromáticos conectados a heteroátomos ou integrados em sistemas conjugados. Especificamente, o sinal em δ 162.3 ppm pode ser atribuído a um carbono aromático ligado ao oxigênio, típico de sistemas heterocíclicos oxigenados. Por outro lado, os sinais em δ 150.9 e 142.8 ppm referem-se a carbonos aromáticos quaternários do sistema conjugado encontrado na estrutura do cromeno.

Na faixa de δ 128,5 a 127,6 ppm, observa-se uma série de sinais, região característica dos carbonos aromáticos sp^2 . Essa variedade de sinais sugere a existência de diversos carbonos aromáticos quimicamente diferentes, compatíveis com anéis

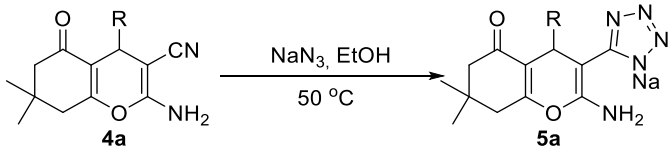
benzênicos substituídos na estrutura molecular. Os carbonos aromáticos do sistema conjugado do composto também podem ser responsáveis pelos sinais adicionais detectados em δ 124.26–124.21 ppm.

Na região do campo médio, nota-se um sinal em δ 72,16 ppm, típico de carbono sp^3 ligado a oxigênio, indicando a existência de um carbono oxigenado no núcleo heterocíclico do composto.

Os sinais em δ 50.2 e 40.1 ppm são indicativos de carbonos sp^3 em ambientes alifáticos, possivelmente representando carbonos metínicos ou metilênicos adjacentes a grupos funcionais ou sistemas aromáticos. Os sinais registrados em δ 32.1 e 27.6 ppm são típicos de carbonos metílicos em contextos alifáticos saturados. Esses indícios confirmam a existência de grupos metila na composição do composto.

Após identificação e otimizadas as condições de reação para obtenção do cromeno-tetrazol **5a**, estas foram aplicadas para ampliar o escopo dos compostos cromenos-tetrazol com a variação de substituintes no anel aromático do núcleo cromeno (Tabela 7).

Tabela 7: Síntese de derivados cromenos-tetrazol

	
Substituinte	Rendimento (%)
C ₆ H ₅ (2a)	65
4-BrC ₆ H ₄ (2b)	71
4-CH ₃ C ₆ H ₄ (2c)	70
4-ClC ₆ H ₄ (2d)	68
4-FC ₆ H ₄ (2e)	69
4-NO ₂ C ₆ H ₄ (2f)	73
4-OHC ₆ H ₄ (2g)	72
3-OCH ₃ ,4-OCH ₃ ,5-OCH ₃ C ₆ H ₂ (2h)	66
4-OMeC ₆ H ₄ (2i)	70

Fonte: Autor, (2025)

A aplicação das condições otimizadas de reação em um escopo de síntese de derivados de 4H-cromenos (**tabela 7**) demonstrou que, na maioria dos compostos, os rendimentos foram elevados. Observou-se que, independentemente do tipo de grupo substituinte (eletrodoador ou eletrorretirador) ou da quantidade de substituintes presentes, a eficiência da reação manteve-se alta.

Nota-se que tanto substituintes doadores de elétrons, como grupos metoxi (-OCH₃) e metil (-CH₃), quanto substituintes retiradores de elétrons, como halogênios (-Cl, -Br, -F) e nitro (-NO₂), foram bem tolerados nas condições reacionais. Isso sugere que o mecanismo da reação não é fortemente sensível aos efeitos eletrônicos do anel aromático, mantendo rendimentos satisfatórios independentemente da natureza eletrônica do substituinte.

Pequenas variações nos rendimentos podem ser atribuídas a fatores estéricos e eletrônicos. Por exemplo, compostos contendo grupos fortemente retiradores de elétrons, como o nitro (**2f**), apresentaram um dos maiores rendimentos (73%), possivelmente devido à maior ativação do sistema para o ataque nucleofílico da azida. Por outro lado, substratos com múltiplos substituintes, como o derivado **2h**, apresentaram rendimento ligeiramente inferior (66%), o que pode ser explicado por impedimentos estéricos que dificultam a aproximação dos reagentes ou a estabilização de intermediários reacionais.

A constância dos rendimentos mesmo com diferentes padrões de substituição indica que o sistema reacional apresenta boa tolerância funcional, o que é um ponto positivo do ponto de vista da química sintética, especialmente para aplicações em síntese de compostos com potencial farmacológico.

Desta forma, os resultados demonstram que a metodologia desenvolvida se torna versátil, eficiente e aplicável a uma ampla variedade de substratos, tornando-se uma estratégia promissora para a obtenção de derivados de 4H-cromenos funcionalizados com anel tetrazólico.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Os resultados obtidos indicaram que o uso de metodologias alinhadas aos princípios da Química Verde, em combinação com radiação por micro-ondas e sistemas catalíticos apropriados, permitiu a síntese eficiente dos compostos desejados. Na pesquisa de otimização da reação multicomponente para a produção de derivados de 4H-cromenos, constatou-se que o sistema catalítico $\text{CuSO}_4/\text{N}(\text{Et})_3$ obteve resultados mais vantajosos, atingindo elevados rendimentos. Ademais, observou-se que a radiação por micro-ondas apresentou um desempenho superior ao do aquecimento convencional, resultando em uma maior eficiência reacional e diminuindo o tempo de síntese.

O uso de condições otimizadas permitiu a síntese de vários derivados de 4H-cromenos com diferentes substituintes aromáticos, obtendo altos rendimentos, independentemente do caráter eletrônico dos grupos substituintes nos aldeídos aromáticos utilizados. Esses resultados demonstram a versatilidade e a eficiência do método empregado na síntese desse núcleo heterocíclico, de grande importância para a química medicinal.

A avaliação dos testes experimentais durante a síntese de derivados cromeno-tetrazol a partir de 4H-cromenos previamente obtidos permitiu estabelecer as condições reacionais ideais, considerando aspectos como solvente, temperatura e tempo de reação. Os resultados indicaram que o etanol e o DMSO, solventes polares, apresentaram o melhor rendimento. O etanol foi selecionado como o meio reacional mais adequado devido à sua eficácia, baixo custo e menor impacto ambiental, em uma temperatura de 50°C para não formação de subprodutos em um período de 8 horas.

A caracterização estrutural dos compostos sintetizados foi realizada utilizando técnicas espectroscópicas, como RMN de ^1H e ^{13}C , juntamente com outras análises complementares, que confirmaram a formação dos produtos desejados. Os espectros obtidos apresentaram sinais compatíveis com as estruturas propostas, confirmando a existência dos grupos funcionais característicos do núcleo cromeno e do anel tetrazólico.

Desta forma, os resultados obtidos mostram-se eficientes, devido o bom resultado da metodologia abordada para a síntese de derivados de 4H-cromenos e cromeno-tetrazóis, melhorando as estratégias sintéticas para criar compostos heterocíclicos que são importantes para a farmacologia. Para pesquisas futuras, sugere-se conduzir pesquisas

voltadas para a estrutura química, sua avaliação biológica e toxicológica dos compostos sintetizados. As investigações poderão contribuir para a identificação de novas moléculas com potencial aplicação na área farmacêutica e para o aprofundamento do entendimento das relações entre estrutura química e atividade biológica desses derivados.

REFERÊNCIAS

- A. THANGAMANI, Grindstone Chemistry: an efficient and green synthesis of 2-amino 4H-benzo[b]pyrans, *J. Appl. Adv. Res.* 2 (2017) 78–85.
- ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green chemistry: principles and practice. **Chemical Society Reviews**, 39, n. 1, p. 301-312, 2010.
- BLADIN, J.A. Ueber von Dicyanphenylhydrazin abgeleitete Verbindungen. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 18, p. 1544-1551, 1885.
- BLADIN, J.A. Ueber von dicyanphenylhydrazin abgeleitete verbindungen. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, v. 18, p. 1544-1551, 1885.
- D.C. BALDOQUI, M.J. KATO, A.J. CAVALHEIRO, V.D.S. BOLZANI, M.C.M. YOUNG, M. FURLAN, A chromene and prenylated benzoic acid from Piper aduncum, *Phytochemistry* 51 (1999) 899–902.
- DAS, S. G., SRINIVASAN, B., HERMANSON, D. L., BLEEKER, N. P., DOSHI, J. M., TANG, R. XING, C. (2011). Structure–Activity Relationship and Molecular Mechanisms of Ethyl 2-Amino-6-(3,5-dimethoxyphenyl)-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-4H-chromene-3-carboxylate (CXL017) and Its Analogues. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(16), <https://doi.org/5937–5948>. doi:10.1021/jm200764t.
- DE SOUZA, R. O. M. A.; MIRANDA, L. S. M. Irradiação micro-ondas aplicadas à síntese orgânica: Uma história de sucesso no Brasil, **Química Nova**, v. 334, n. 3, p. 497-506, 2011.
- DOMLING, A.; BECK, B.; LACHAUX, M. M. 1-Isocyanomethylbenzotriazole and 2,2,4,4- tetramethylbutylisocyanide-cleavable isocyanides useful for the preparation of α -aminomethyl tetrazoles. *Tetrahedron Letters*, v. 47, p. 4289-4291, 2006.
- DOMLING, A.; WANG, W.; WANG, K. Chemistry and biology of multicomponent reactions. **Chemical Reviews**, 112, n. 6, p. 3083-3135, 2012.
- G. APPENDINO, S. GIBBONS, A. GIANA, A. PAGANI, G. GRASSI, M. STAVRI, E. SMITH, M.M. RAHMAN, Antibacterial cannabinoids from cannabis sativa: a structure-activity study, *J. Nat. Prod.* 71 (2008) 1427–1430.
- GIL, A. C. Como elaborar projetos de pesquisa. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2007.
- GRIMM, H.G. Structure and Size of the Non-metallic Hydrides Z. **Electrochemistry**, v. 31, p. 474-480, 1925.
- H. ITOKAWA, Z.Z. IBRAGEIM, Y.F. QIAO, K. TAKEYA, Anthraquinones, naphthohydro- quinones and naphthohydroquinone dimers from rubia cordifolia and their cy- totoxic activity, *Chem. Pharm. Bull.* 41 (1993) 1869–1872.
- H. TANAKA, I. ATSUMI, O. SHIROTA, S. SEKITA, E. SAKAI, M. SATO, J. MURATA, H. MU-RATA, D. DARNAEDI, I.S. CHEN, Three new constituents from the roots of erythrina variegata and their antibacterial activity against methicillin-resistant staphylo-coccus aureus, *Chem. Biodivers.* 8 (2011) 476–482.

H.A. FAVRE, W.H. POWELL, Nomenclature of Organic chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2014.

HERLING, S.; SOUS, H.; KRUPPE, W.; OSTERLOG, G.; MUCKTER, H. **Arnheim. Forsch.**, v. 9, p. 489-492, 1959.

HERLING, S.; SOUS, H.; KRUPPE, W.; OSTERLOG, G.; MUCKTER, H. Studies, synthesis of 1,5- benzoxathiepinines. *Arnheim Forsch.*, v. 9, p. 489-492, 1959.

HERR, R.J. 5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: medicinal chemistry and synthetic methods. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 10, p. 3379-3393, 2002.

HERR, R.J. 5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: Medicinal chemistry and synthetic methods. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 10, p. 3379-3393, 2002.

HOLLAND, G.F.; PEREIRA, J.N. Heterocyclic tetrazoles, a new class of lipolysis inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 10, p. 149-154, 1967.

I. IL'INA, O. MIKHALCHENKO, A. PAVLOVA, D. KORCHAGINA, T. TOLSTIKOVA, K. VOLCHO, N. SALAKHUTDINOV, E. POKUSHALOV, Highly potent analgesic activity of monoterpene-derived (2S,4aR,8R,8aR)-2-aryl-4,7-dimethyl-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-2H-chromene-4,8-diols, *Med. Chem. Res.* 23 (2014) 5063–5073.

I. KHARBANGAR, R. ROHMAN, H. MECADON, B. MYRBOH, KF-Al₂O₃ as an efficient and recyclable basic catalyst for the synthesis of 4H-pyran-3-carboxylates and 5-acetyl-4H-pyrans, *Int. J. Org. Chem.* 2 (2012) 282–286.

J.M. KHURANA, B. NAND, P. SALUJA, 1, 8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene: a highly efficient catalyst for one-pot synthesis of substituted tetrahydro-4H-chromenes, tetrahydro[b] pyrans, pyrano[d]pyrimidines, and 4H-pyrans in aqueous medium, *J. Heterocycl. Chem.* 51 (2013) 618–624.

JIMENEZ, D. Síntese de adutos de Knoevenagel para a obtenção de compostos tetrazólicos, produtos de acoplamento de Suzuki-Miyaura e cromenos por radiação micro-ondas e para a bio-hidrogenação pelo fungo marinho *Penicillium citrinum*. 2017. 500p. Tese (Doutorado) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2017.

K.H. JANG, B.H. LEE, B.W. CHOI, H.-S. LEE, J. SHIN, Chromenes from the brown alga *Sargassum siliquastrum*, *J. Nat. Prod.* 68 (2005) 716–723.

KATRITZKY, A R.; REES, C. W.; SCRIVEN, E. F. V. *Comprehensive heterocyclic chemistry III*. New York: Elsevier, 2008. 423 p.

KATRITZKY, A R.; REES, C. W.; SCRIVEN, E. F. V.; in **Comprehensive Heterocyclic Chemistry III**; Taylor, R. J. K. Elsevier. 2008, 6, 257-423.

KATRITZKY, A.R. Introduction: Heterocycles. *Chemical Reviews*, v. 104, p. 2125-2126, 2004.

- KOLDOBSKII, G.I.; OSTROVSKII, V.A. Tetrazoles. *Russian Chemical Reviews*, v. 63, p. 797-814, 1994.
- KUZUHARA, A.; ASAKURA, T.; TOMADA, R.; MATSUGNAGA, T. Use of silk fibroin for enzyme membrane. *Journal of Biotechnology*, v. 5, p. 199-207, 1987.
- LAM, K.; TIMMERMAN, H. Multicomponent reactions in drug discovery and medicinal chemistry. *Drug Discovery Today: Technologies*, 29, 2018.
- LANGMUIR, I. Isomorphism, isosterism and covalence. *Journal of the American Chemical Society*, v. 41, p. 1543-1559, 1919.
- LARHED, M.; HALLBERG, A. Microwave-assisted high-speed chemistry: A new technique in drug Discovery. *Drug Discovery Today*, v. 6, n. 8, p. 406-416, 2001.
- MAERTENS, J.A. History of the development of azole derivatives. *Clinical Microbiology and infection*, v.1, p. 1-10, 2004.
- MEANWELL, N.A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 54, p. 2529-2591, 2011.
- MEANWELL, N.A. Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 54, p. 2529-2591, 2011.
- MOLIN, Fernando. Síntese e caracterização de ligantes contendo a unidade piridiltetrazol e estudo de coordenação com Cu (II). 2003. 89 f. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica)- Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2003.
- PATANI, G.A.; LAVOIE, E.J. Bioisosterism: A rational approach in drug design. *Chemical Reviews*, v. 96, p. 3147-3176, 1996.
- PRATAP, R., & RAM, V. J. (2014). Natural and Synthetic Chromenes, Fused Chromenes, and Versatility of Dihydrobenzo[h]chromenes in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*, 114(20), 10476–10526. <https://doi:10.1021/cr500075s>.
- R. PRATAP, V.J. RAM, Natural and synthetic chromenes, fused chromenes, and versatility of dihydrobenzo[h]chromenes in organic synthesis, *Chem. Rev.* 114 (2014) 10476–10526. 10 L.L. Zanin, D.E.Q. Jimenez and M.P. de Jesus et al. / *Journal of Molecular Structure* 1223 (2021) 129226
- SANSEVERINO, A. M. **Química Verde: Uma Nova Filosofia**. *Ciência Hoje*, v.31, n.185, p.20-27, 2002.
- SANSEVERINO, A. M.; *Ciência Hoje* **2002**, 31, 20
- SEELIGER, H.P.R. Inhibitory effect on fungi of a new benzimidazole derivative. *Mykosen*, v.1, p. 162-171, 1958.
- SEELIGER, H.P.R. Inhibitory effect on fungi of a new benzimidazole derivative. *Mykosen*, v.1, p. 162-171, 1958.
- SHEEHAN, D.J.; HITCHCOCK, C.A.; SIBLEY, C.M. Current and emerging azole antifungal agents. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 12, p. 40-79, 1999.

SONIA G.; DOSHI, JIGNESH M.; TIAN, DEFENG.; ADDO, SADIYA N.; SRINIVASAN, BALASUBRAMANIAN.; HERMANSON, DAVID L.; XING, CHENGGUO. Structure–Activity Relationship and Molecular Mechanisms of Ethyl 2-Amino-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-6-phenyl-4H-chromene-3-carboxylate (sHA 14-1) and Its Analogues. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, p. 5937–5949, 2009.

TO, M. H.; UISAN, K.; OK, Y. S.; PLEISSNER, D.; LIN, C. S. K. Recent trends in Green and Sustainable Chemistry: Rethinking textile waste in a circular economy. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**. v. 20, 2019.

UGI, I.; DÖMLING, A.; HÖRL, W. Multicomponent reactions in organic chemistry. **Endeavour**, 18, n. 3, p. 115-122, 1994.

VARMA, R. S.; **Advances in green chemistry: chemical syntheses using microwave irradiation**. AstraZeeneca Research Foundation India, Bangalore, 2002.

WOOLLEY, D.W. Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 152, p. 225-232, 1944.

Y. WANG, K. XU, L. LIN, Y. PAN, X. ZHENG, Geranyl flavonoids from the leaves of *artocarpus altilis*, *Phytochemistry* 68 (2007) 1300–1306.

Y.R. LEE, Y.M. KIM, A novel method for the synthesis of substituted ben- zochromenes by ethylenediamine diacetate-catalyzed cyclizations of naph-thalenols to α , β -unsaturated aldehydes. Concise synthesis of the natural products, *Helv. Chim. Acta.* 90 (2007) 2401–2413.

ZANIN, L.L. **Síntese de adutos de Knoevenagel e 4H-Cromenos por irradiação micro-ondas e reações de biotransformação**. Orientador: Dr André Luiz Meleiro Porto. 2018. 170p. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2018.