



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

RAYSSA MARQUES DUARTE DA CRUZ

**COMPARAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DA
REAÇÃO DE GEWALD UTILIZANDO PRODUTOS
NATURAIS COMO PRECURSORES PARA A SÍNTESE
DE DERIVADOS 2-AMINO-TIOFÊNICOS**

JOÃO PESSOA – PB

2015

RAYSSA MARQUES DUARTE DA CRUZ

**COMPARAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DA
REAÇÃO DE GEWALD UTILIZANDO PRODUTOS
NATURAIS COMO PRECURSORES PARA A SÍNTESE
DE DERIVADOS 2-AMINO-TIOFÊNICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para conclusão do curso de Farmácia (Generalista).

Orientador: Dr. José Maria Barbosa Filho

Co-Orientador: Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior

João Pessoa-PB

2015

C957c Cruz, Rayssa Marques Duarte da.

Comparação das condições reacionais da reação de Gewald utilizando produtos naturais como precursores para a síntese de derivados 2-amino-tiofênico / Rayssa Marques Duarte da Cruz. - - João Pessoa: [s.n.], 2015.

44f.: il. -

Orientador: José Maria Barbosa Filho.

Coorientador: Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. 2-aminotiofenos. 2. Reação de Gewald. 3. Ultrassom. Produtos naturais.
4. Óleos essenciais.

BS/CCS/UFPB

CDU: 547.736(043.2)

RAYSSA MARQUES DUARTE DA CRUZ

**COMPARAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DA REAÇÃO DE
GEWALD UTILIZANDO PRODUTOS NATURAIS COMO PRECURSORES
PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS 2-AMINO-TIOFÊNICOS**

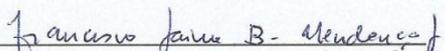
Aprovado em 06/03/2015



Prof. Dr José Maria Barbosa Filho

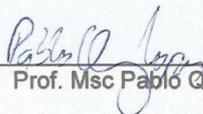
(ORIENTADOR/UFPB)

Banca Examinadora:



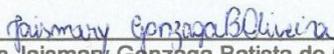
Prof. Dr Francisco Jaime Bezerra Mendonça Júnior

(CO-ORIENTADOR/UEPB)



Prof. Msc Pablo Queiroz Lopes

(EXAMINADOR/UFPB)



Msc Jaismary Gonzaga Batista de Oliveira

(EXAMINADOR/UFPB)

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a Deus, minha fonte de força e fé, que me sustentou durante todo esse caminho.

Aos meus pais, Elenilda Marques D. da Cruz e Renato da Cruz, que são meus maiores exemplos de vida, que me apoiaram e nunca duvidaram da minha capacidade.

A minha irmã e amiga, Ryldene Marques D. da Cruz, que foi minha companheira nessa jornada. Ajudou-me de todas as formas quando mais precisei.

AGRADECIMENTOS

A meus orientadores, prof. Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho e prof. Dr. Francisco Jaime B. Mendonça Junior, pelos ensinamentos e paciência, por terem me guiado por esse caminho longo, ajudando na construção da minha formação acadêmica.

Aos meus companheiros do Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas (LSVM), que me auxiliaram de diversas formas, contribuindo para este trabalho.

As minhas amigas do curso de farmácia pelo apoio dado ao longo dessa jornada, em especial Ryldene Marques e Gabrielle Souza.

A meus pais e namorado Vadson Farias, por toda paciência, amor e carinho nos momentos que mais necessitei.

Ao Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas (LSVM) e Universidade Federal da Paraíba, pelo suporte financeiro, o qual permitiu o desenvolvimento do trabalho.

RESUMO

As plantas medicinais possuem um grande potencial químico e são usadas para o tratamento de enfermidades desde os primórdios. Baseados nesse conhecimento, o interesse por novas substâncias farmacologicamente ativas, resultou no isolamento, extração e síntese de diversas moléculas bioativas. A química medicinal utiliza como modelo os produtos naturais para a síntese de novas moléculas, que sejam capazes de atuarem frente a várias enfermidades que acometem a população mundial. Os produtos naturais e os tiofenos são moléculas bioativas largamente citadas na literatura. Esse trabalho avaliou duas metodologias (convencional e ultrassônica) de síntese de novos 2-aminotiofenos utilizando como precursores vários produtos naturais através da reação de Gewald, comparando diversas variáveis. Foram analisadas 13 reações, variando o solvente, base, temperatura, modo agitação, tempo e quantidade de etapas. Houve a formação de pelo menos um intermediário em todas as reações. A metodologia ultrassônica, a menor temperatura e o menor tempo reacional se mostraram mais eficazes, levando a formação de menos subprodutos. Esses subprodutos devem ser purificados para que sejam identificados através das técnicas de espectroscópicas e espectrométricas que comprovem a formação dos produtos esperados.

Palavras-chave: 2-aminotiofenos, reação de Gewald, ultrassom, produtos naturais, óleos essenciais.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Citral	15
Figura 2. Zingerona	15
Figura 3. Anel tiofênico	16
Figura 4. Derivado com atividade antifúngica (Pinto <i>et al.</i> ,2008)	17
Figura 5. Estruturas químicas dos derivados tiofênicos com atividades antibacterianas e antifúngicas	18
Figura 6. Estrutura geral dos compostos avaliados	19
Figura 7. Olanzapina	19
Figura 8. Reações lançadas em banho de gelo. Misturas reacionais com coloração clara e límpida	27
Figura 9. Reação da HES com coloração escura.	27
Figura 9. Coloração marrom da reação NAR	30

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Exemplo de síntese de derivados 2-aminotiofênicos	16
Esquema 2. Reação de Gewald em 1 etapa	24
Esquema 3. Reação de Gewald em 2 etapas	24
Esquema 4. Síntese de Gewald em uma etapa (3) ou em duas etapas (1 e 2)	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reagentes utilizados nas reações	21
Tabela 2. Variáveis metodológicas utilizadas para obtenção dos compostos	25
Tabela 3. Estruturas dos produtos planejados	27
Tabela 4. Quantidade de produtos formados nas reações	32
Tabela 5. Características das misturas reacionais	33

SUMÁRIO

1. Introdução	12
2. Referencial Teórico	13
2.1 Produtos naturais	13
2.1.1 Óleos essenciais e seus compostos.....	13
2.2 Tiofenos.....	15
2.2.1 Estrutura Química.....	15
2.2.2 Reação de Gewald.....	16
2.2.3 Atividades Biológicas.....	17
3. Objetivos	20
3.1 Objetivo Geral.....	20
3.2 Objetivos Específicos	20
4. Metodologia	21
4.1 Materiais.....	21
4.2 Procedimento Geral de Síntese	23
4.2.1 Metodologia A - Reação convencional	24
4.2.2 Metodologia B - Reação em ultrassom.....	24
4.3 Variáveis Analisadas na Metodologia da Reação de Gewald	24
4.4 Caracterização físico-química dos compostos sintetizados	25
5. Resultados e Discussão	26
6. Conclusão	31
Referências	32

1. Introdução

As fontes naturais são valiosas, pois detêm uma gama de substâncias químicas que podem ser utilizadas como matéria prima para vários setores industriais. Os organismos vivos possuem um grande potencial químico, utilizando as moléculas para o seu metabolismo, alimentação e desenvolvimento.

O homem tem conhecimento dessa abundância desde os primórdios, e utiliza as plantas medicinais na terapêutica para diversas finalidades, como curar e prevenir doenças. Ainda hoje as plantas medicinais são amplamente utilizadas como remédios em diversas culturas, sob a forma de chás, xaropes, alcoolaturas, decoctos, etc. O conhecimento popular acerca desses remédios levou a busca por novos medicamentos.

O interesse por novas substâncias farmacologicamente ativas, advindas de fontes naturais ou sintéticas, aumentou com o passar dos anos e resultaram no isolamento, extração e síntese de diversas moléculas bioativas. A síntese é conduzida pela Química Medicinal, que utiliza como modelo os produtos naturais para a síntese de novas moléculas, que sejam capazes de atuarem em diversas áreas na terapêutica, tratando várias enfermidades que acometem a população mundial.

Dentre as diferentes classes químicas de metabolitos secundários, os terpenos, compostos presentes nos óleos essenciais, apresentam um alto potencial biológico, sendo descritas atividades como: atividade antibacteriana (Moleyar e Narasimham, 1992); atividade antifúngica (Wang *et al*, 2005); atividade inseticida (Isman, 2000); larvicida frente a larvas de mosquitos (Ansari *et al*, 2005), entre outras.

Outro grupo de substâncias químicas bioativas são os derivados tiofênicos, que detêm diversas atividades biológicas como: antimicrobiana (Isloor *et al.*, 2010; Oliveira, 2013); antifúngica (Guimarães, 2013; Mendonça Junior *et al*, 2011; Pinto *et al*, 2008); antitumoral (Al-said *et al.*, 2011; Mendonça

Junior *et al.*, 2013); analgésica e antiinflamatória (Fakhr *et al.*, 2008); antiparasitária (Alomar *et al.*, 2012); entre outras atividades relatadas na literatura.

Uma das rotas sintéticas mais utilizadas para obtenção de derivados tiofênicos é a clássica reação de Gewald, que caracteriza-se por ser uma reação rápida, de baixo custo, de alta variabilidade química e que resulta em compostos finais em rendimentos satisfatórios. Outra vantagem é o fato de existirem mais de uma dezena de variações metodológicas que podem ser utilizadas permitindo uma vasta aplicação química (Puterová *et al.*, 2009).

Diante disso, visto o volume de informações relatadas na literatura das atividades biológicas dos produtos naturais e tiofênicos, este trabalho visa a obtenção de inéditos derivados 2-amino-tiofenos, através da reação de Gewald, utilizando como matéria prima compostos terpênicos, gerando assim novos derivados tiofênicos com propriedades biológicas potenciais a serem exploradas.

2. Referencial Teórico

2.1 Produtos naturais

Produtos naturais são substâncias químicas encontradas em plantas, animais, fungos, que possuem atividade biológica. Estes compostos são utilizados por esses seres vivos para sua defesa, metabolismo e desenvolvimento (Cragg e Newman, 2013).

Os produtos naturais são fontes de novos fármacos, como por exemplo, a descoberta dos salicilatos obtidos de *Salix alba*. Este foi um dos passos importante na descoberta de fármacos, levando o ácido acetil salicílico (AAS) a ser um fármaco amplamente utilizado até os dias atuais (Viegas *et al.*, 2006). Várias outras substâncias utilizadas na terapêutica foram isoladas de plantas como: o analgésico morfina extraído de *Papaver somniferum*, e o antitumoral Paclitaxel extraído da *Taxus brevifolia* (Cragg e Newman, 2013).

O Brasil, possuindo essa vasta flora e fauna detém diversos estudos na área de produtos naturais, e a busca por novos fármacos a partir destes é um ponto importante, pois ainda há diversas espécies ainda não estudadas (Pinto *et al.*, 2002).

2.1.1 Óleos essenciais e seus compostos

Os óleos essenciais são compostos aromáticos e voláteis, e compõem uma classe muito heterogênea de compostos químicos. Possuem alto valor comercial na indústria de perfumaria, cosmética, farmacêutica e alimentícia (Bizzo *et al.*, 2009).

Existem no mundo 300 óleos essenciais de importância comercial, sendo alguns desses: laranja (*Citrus sinensis*), citronela (*Cymbopogon winterianus*), capim-limão (*Cymbopogon citratus*), eucalipto (*Eucalyptus citriodora*, *Eucalyptus staigeriana*) e menta (*Mentha arvensis*) (Bizzo *et al.*, 2009).

São extraídos de plantas através da técnica de arraste a vapor, e os metabólitos secundários encontrados são principalmente: monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanóides (Bizzo *et al.*, 2009).

Os terpenos são compostos químicos, hidrocarbonetos de cadeia fechada ou aberta, derivados do isopreno, e de acordo com o número dessas unidades, os terpenos podem ter: 10 carbonos (monoterpenos), 15 carbonos (sesquiterpenos), 20 carbonos (diterpenos), etc. Os fenilpropanóides são originados a partir do ácido cinâmico e possui um anel aromático e um grupo propila em sua composição.

Diversas espécies vegetais possuem em sua composição substâncias que constituem os óleos essenciais. As atividades mais citadas na literatura são referentes a atividades antibacteriana e antifúngica, como:

- Atividade antibacteriana do citral, eugenol e geraniol contra *Staphylococcus* sp., *Micrococcus* sp., *Bacillus* sp. e *Enterobacter* sp. (Moleyar e Narasimham, 1992);
- Atividade antibacteriana do composto organoselênio sintético derivado do (*R*)-citronelal (Victoria *et al*, 2012);
- Atividade antibacteriana das plantas do gênero *Eucalyptus*, que possui como composto marjoritário o 1,8-cineol, frente a bactérias gram positivas (*Staphylococcus aureus*) e gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa*) (Elaissi *et al*, 2011);
- Atividade antibacteriana da espécie *Zanthoxylum schinifolium*, que tem em sua composição, por exemplo, a carvona e o citronelal, quando testados em bactérias gram negativas (*Salmonella typhimurium* e *Shigella dysenteriae*) e gram positivas (*Staphylococcus epidermidis*) (Diao *et al*, 2013);
- Atividade antifúngica em substâncias encontradas em *Cinnamomum osmophloeum*, como o cinamaldeído e eugenol, frente a *Coriolus versicolor* e *Laetiporus sulphureus* (Wang *et al*, 2005);
- Atividade antifúngica em óleos essenciais que contêm aldeídos insaturados, como citral (Figura 1), aldeído cinâmico e citronelal e álcoois insaturados como o geraniol, em testes contra *Aspergillus niger* e *Fusarium oxysporum*, (Moleyar e Narasimham, 1986);

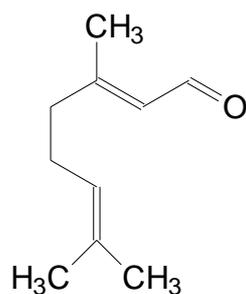


Figura 1. Citral.

Ainda há outros estudos que descrevem outras atividades, como atividade inseticida encontrada no gênero *Eucalyptus* sp. contra *Sitophilus zeamais*, um inseto praga em armazenamento de grãos de milho (Mossi *et al*, 2010). E ainda há estudos confirmando a atividade antidiarreica em diarreias causadas por *Escherichia coli* enterotoxigênica (ETEC) em compostos como a zingerona (fenilpropanóide) (Figura 2), 6-gingerol, e geraniol presentes no gengibre (*Zingiber officinale*) e derivados sintéticos destes (Chen *et al*, 2007).

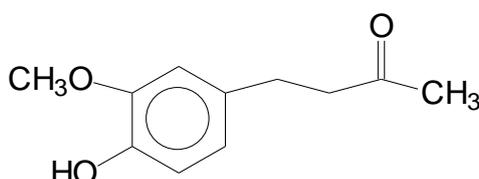


Figura 2. Zingerona

2.2 Tiofenos

2.2.1 Estrutura Química

Os heterociclos tiofênicos são moléculas bioativas que fazem parte da constituição de diversos compostos com atividades biológicas (Puterová *et al.*, 2009).

O anel tiofênico é composto por cinco membros, sendo quatro carbonos (C) e um enxofre (S), possui duas duplas ligações entre carbonos, e pode ter quatro substituintes (R1, R2, R3 e R4). É um anel heteroaromático, contendo um dos pares de elétrons livres do enxofre, que participam da ressonância conjuntamente com elétrons π das duplas ligações (Figura 3).

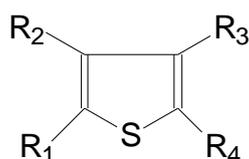
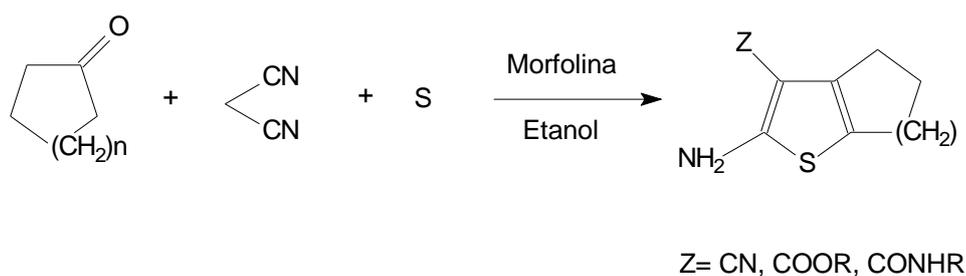


Figura 3. Anel tiofênico

2.2.2 Reação de Gewald

A reação de Gewald foi descrita pela primeira vez por Karl Gewald em 1961 como uma rota sintética que consiste na condensação multicomponente entre uma cetona ou aldeído, com um composto metileno ativo em meio básico e enxofre elementar, resultando em compostos 2-aminotiofenos (Esquema 1). Os derivados 2-aminotiofênicos são compostos conhecidos por serem farmacologicamente ativos, sendo precursores de produtos farmacêuticos (Calligaro *et al.*, 1998; Chakrabarti *et al.*, 1980; Chakrabarti *et al.*, 1993; Puterová *et al.*, 2009).

Essa rota sintética utiliza condições brandas, reagentes de baixo custo, e resulta em compostos com bons rendimentos (Calligaro *et al.*, 1998; Chakrabarti *et al.*, 1993).



Esquema 1. Exemplo de síntese de derivados 2-aminotiofênicos

Com o passar dos anos, a reação de Gewald sofreu várias adaptações, utilizando vários meios como: micro-ondas (Sridhar *et al.*, 2007), ultrassom (sonochemistry) (Mojtahedi *et al.*, 2010), em líquido iônico (Hu *et al.*, 2006), em PEG (polietilenoglicol) (Liang *et al.*, 2014), energia solar (Mekheimer *et al.*, 2008), entre outros.

Essas novas metodologias são eficazes, utilizam menos tempo e aumentam os rendimentos dos compostos. As reações realizadas através de micro-ondas (Sridhar *et al.*, 2007) e ultrassom (Mojtahedi *et al.*, 2010) tem sido usadas com frequência na síntese, pois estas não necessitam de solventes ou usam solventes como a água, sendo menos prejudiciais ao meio ambiente.

2.2.3 Atividades Biológicas

Os tiofenos possuem diversas atividades biológicas conhecidas como: analgésica e antiinflamatória (Harrington, *et al.*, 1972; Fakhr *et al.*, 2008; Kulandasamy *et al.*, 2009); antimicrobiana (Isloor *et al.*, 2010; Oliveira, 2013); antifúngica (Guimarães, 2013; Mendonça Junior *et al.*, 2011; Pinto *et al.*, 2008)(Figura 4); antitumoral (Al-said *et al.*, 2011; Dallemagne *et al.*, 2003; Mendonça Junior *et al.*, 2013); antiparasitária (Alomar *et al.*, 2012); antidepressiva (Al-said *et al.*, 2011); ansiolítica (Fortes *et al.*, 2013); antimalárica (Caridha *et al.*, 2010); anticonvulsivante (Kulandasamy *et al.*, 2009); atividade herbicida (Edwards, 1976; Sandmeier e Seckinger, 1984; Hirota *et al.*, 1984); anti-histamínica (H1) [12], antiarrítmico e antagonista da serotonina (Amr *et al.*, 2010; Al-said *et al.*, 2011); atividades antiprotozoárias, contra formas tripomastigotas do *T. cruzi* e as formas promastigotas de *Leishmania* (Ram *et al.*, 1997; Valderrama *et al.*, 1999);

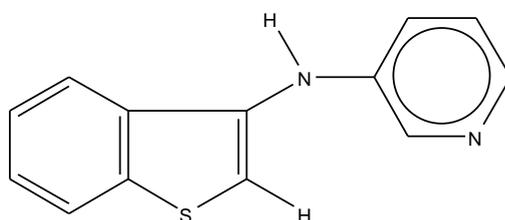


Figura 4. Derivado com atividade antifúngica (Pinto *et al.*, 2008)

Dentro da classe tiofênica, temos os benzo[*b*]tiofenos que são importantes moléculas com atividade antibacteriana (Harrington *et al.*, 1972), a exemplo dos compostos derivados do fenil-(2,3,5-trimetil-benzo[*b*]tiofeno-6-il)-

amino (I) (Ferreira *et al.*, 2004) e em 3-fenilamino-benzo[*b*]tiofeno-2-ácido carboxílico-etil-ester (II) (Pinto *et al.*, 2008) (Figura 5).

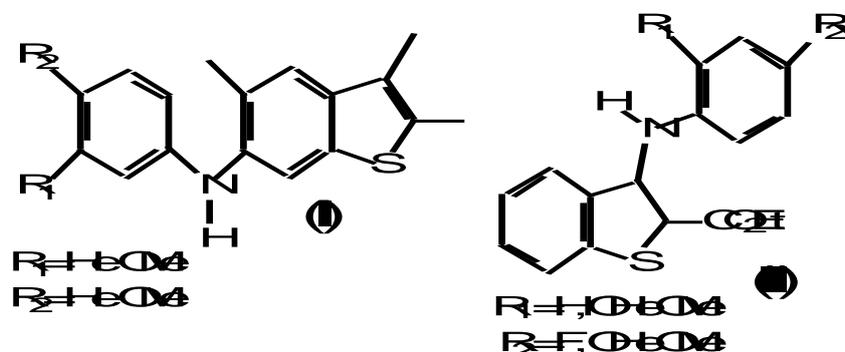


Figura 5. Estruturas químicas dos derivados tiofênicos com atividades antibacterianas e antifúngicas

Em trabalhos realizados pelo LSVM e laboratórios parceiros demonstraram atividades antifúngica *in vitro* frente a *Cryptococcus neoformans* e *Candida krusei* por diversos derivados 2-amino-3-ciano-cicloalquil[*b*]tiofeno (Figura 6), onde ambas as cepas demonstraram-se sensíveis aos compostos e os valores de CMI alcançaram até o mínimo de 78 µg/ml (Mendonca junior *et al.*, 2011). Guimarães (2013) em seu trabalho também apresentou resultados de uma CMI de 17 µg.mL⁻¹ contra o *C. neoformans*, e atividade moderada contra cepas de *Candida* pelo composto 5CN05. Srivastava e Das (2011) também demonstraram resultados semelhantes, usando a mesma classe de moléculas benzo[*b*]tiofenos e o método de difusão em disco.

3. Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Desenvolver e comparar condições reacionais da reação de Gewald, visando encontrar a via mais eficaz e rápida para a obtenção de derivados 2-amino-tiofenos usando produtos naturais como precursores.

3.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar novos 2-aminotiofenos utilizando produtos naturais como precursores;
- Avaliar e comparar diferentes variáveis na reação de Gewald: solvente, base, temperatura, tempo e número de etapas reacionais, utilizando diferentes procedimentos metodológicos;
- Determinar e comparar as características físico-químicas dos compostos sintetizados pelas diferentes metodologias.

4. Metodologia

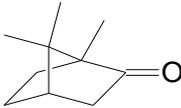
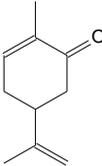
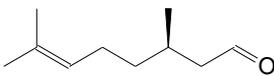
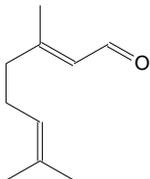
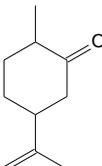
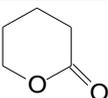
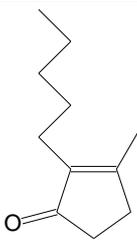
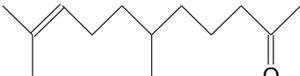
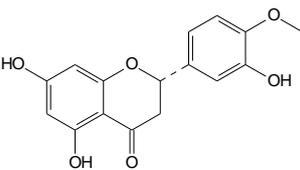
4.1 Materiais

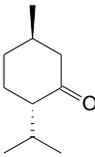
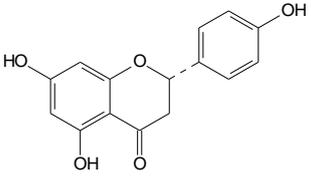
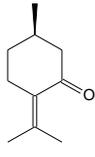
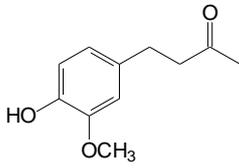
Reagentes

- Enxofre
- Malononitrila
- Morfolina
- Trietilamina
- DIPEA (*N,N*-Diisopropiletilamina)

Além destes, foram usados os reagentes adquiridos comercialmente descritos na tabela 1, que são produtos naturais: terpeno, flavonóide, lactama e fenilpropanóide.

Tabela 1. Reagentes utilizados nas reações.

Nome e código	Estrutura Química	Fórmula molecular
Cânfora (CAN)		$C_{10}H_{16}O$
Carvona (CAR)		$C_{10}H_{14}O$
Citronelal (CIN)		$C_{10}H_{16}O$
Citral (CIT)		$C_{10}H_{16}O$
D-dihidrocarvona (DCA)		$C_{10}H_{16}O$
Deltavalerolactama (DEV)		$C_5H_8O_2$
Diidrojasmona (DJA)		$C_{11}H_{18}O$
Geranilacetona (GER)		$C_{13}H_{22}O$
Hesperetina (HES)		$C_{15}H_{13}O_6$

(-) Mentona (MEN)		$C_{10}H_{18}O$
Naringenina (NAR)		$C_{15}H_{12}O_5$
Pulegona (PUL)		$C_{10}H_{14}O$
Vanililacetona (VAL)		$C_{11}H_{14}O_3$

Solventes

- Etanol
- Clorofórmio
- Dimetilformamida
- Diclorometano
- Água
- Hexano
- Acetato de Etila

Equipamentos

- Placa de agitação magnética
- Balança analítica - OHAUS modelo Adventurer
- Banho de ultra-som UNIQUE - Modelo ULTRA CLEANER 1400^a

- **Cromatografia em camada delgada (CCD)**

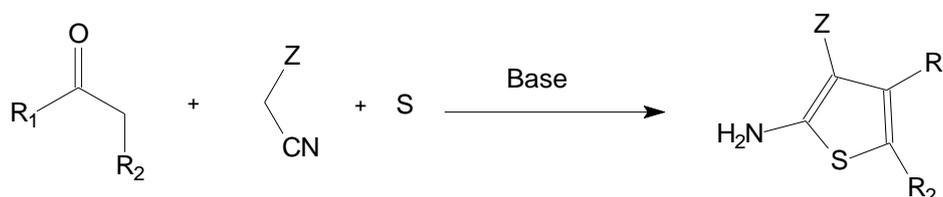
Para a realização das cromatografias analíticas em camada delgada foram utilizadas as placas Fluka sílica gel 60 F254, de 0,20mm de espessura. As revelações das mesmas foram feitas sob a luz ultravioleta (254 ou 366 nm). Nos sistemas para eluição foram utilizados solventes com especificações P.A.

- **Cromatografia em coluna**

Para a purificação dos compostos foi utilizada a cromatográfica em coluna clássica utilizando a sílica de fase normal como fase estacionária e como fase móvel os solventes hexano e acetato de etila para a eluição dos compostos. Os solventes foram usados na proporção: 7:3 hexano: acetato de etila numa eluição gradiente flash e não flash.

4.2 Procedimento Geral de Síntese

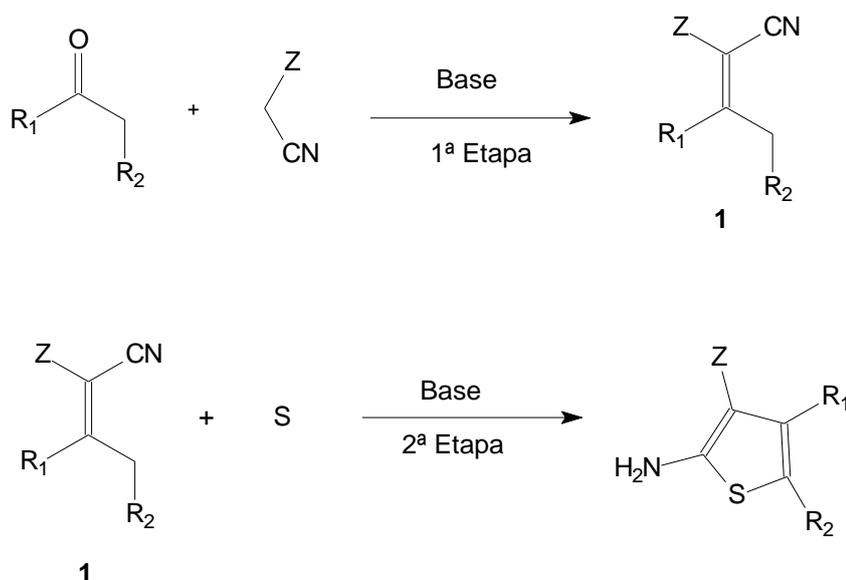
A síntese foi realizada através da clássica reação de Gewald (Gewald *et al.*, 1966), visando a obtenção dos compostos 2-amino-tiofenos. Esta reação é uma condensação multicomponente, que ocorre entre um aldeído ou cetona contendo um grupo metileno (-CH₂-) em posição alfa, com um composto metileno ativo (ciano acetato de etila, malononitrila, ciano acetamida, etc) e enxofre elementar (S) em meio básico (Esquema 2).



Esquema 2. Reação de Gewald em 1 etapa.

Foram realizadas duas metodologias quanto ao número de etapas reacionais: com 1 etapa e com 2 etapas. A reação realizada em 1 etapa

contém todos componentes (reagentes), que são lançados no meio reacional ao mesmo tempo (Esquema 2). A reação realizada em duas etapas utiliza inicialmente: a cetona ou aldeído e o composto metileno ativo em meio básico. Depois de constatado o término dessa etapa, que leva a condensação de Knoevenagel, em uma etapa seguinte adiciona-se o enxofre para a ciclização deste, formando o anel tiofênico (Esquema 3).



Esquema 3. Reação de Gewald em 2 etapas.

Foram utilizadas a metodologia convencional com uso de agitador magnético e metodologia através de banho de ultrassom (sonochemistry) (Gewald, 1965; Mojtahedi *et al.*, 2010).

O tempo da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após a síntese, as misturas reacionais foram tratadas utilizando: filtração, recristalização, extração e separação em coluna cromatográfica.

4.2.1 Metodologia A - Reação convencional

A síntese em condições convencionais foi realizada em uma etapa e em duas etapas, utilizando diversas temperaturas: banho de gelo (~0-5°C), ambiente (~30°C), 40°C, 50°C, 60°C e 70°C.

- **Reação convencional em 1 etapa**

Para a síntese em condições reacionais convencionais em 1 etapa, em um balão de fundo redondo, foram adicionados: o solvente da reação e quantidades equimolares da cetona ou aldeído (cada um dos produtos naturais descritos na Tabela 1), o composto metileno ativo (malononitrila), enxofre elementar e uma base em um agitador magnético.

- **Reação convencional em 2 etapas**

A reação iniciou a primeira etapa adicionando em um balão de fundo redondo: o solvente da reação e quantidades equimolares da cetona ou aldeído (cada um dos produtos naturais descritos na Tabela 1), o composto metileno ativo (malononitrila) e uma base em um agitador magnético. Posteriormente, a segunda etapa iniciou-se após constatar o término da reação, onde foi adicionado o enxofre elementar a mistura reacional.

4.2.2 Metodologia B - Reação em ultrassom

Para a síntese em ultrassom, em um balão de fundo redondo, foram adicionados: o solvente da reação e quantidades equimolares da cetona ou aldeído (cada um dos produtos naturais descritos na Tabela 1), o composto metileno ativo (malononitrila), enxofre elementar e uma base em colocados em um banho de ultrassom (40Kv) e temperatura ambiente (~30°C).

4.3 Variáveis Analisadas na Metodologia da Reação de Gewald

As variáveis analisadas nas reações estão expostas na tabela 2.

Tabela 2. Variáveis metodológicas utilizadas para obtenção dos compostos

Solvente da reação	Etanol	Clorofórmio	Dimetilforma mida	Diclorome tano	Água			
Base	Morfolina	Trietilamina	DIPEA					
Temperatura	Banho de gelo (~4-5°C)	Ambiente (~30°C)	40 °C	50°C	60 °C	70°C		
Modo de agitação	Agitador magnético	Ultrassom						
Tempo	5 mim	10 mim	20 mim	3-4 horas	5-6 horas	24 horas	48 horas	72 horas
Quantidade de etapas	1 etapa	2 etapas						

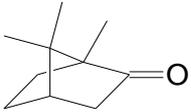
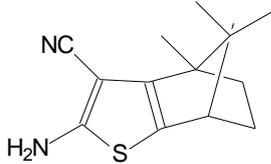
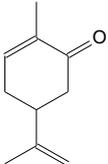
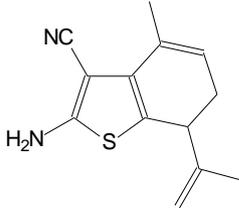
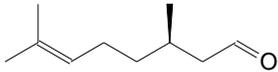
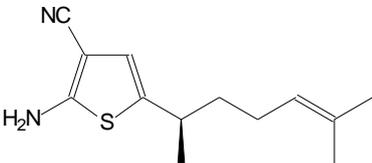
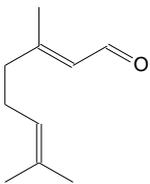
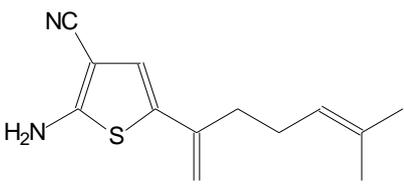
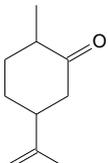
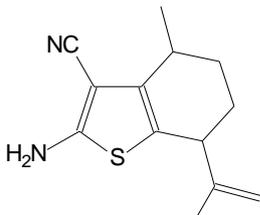
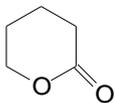
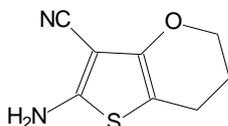
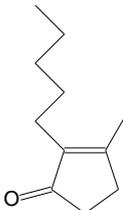
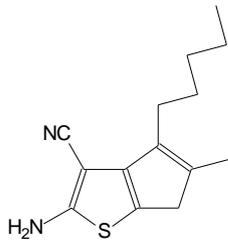
4.4 Caracterização físico-química dos compostos sintetizados

Após as reações, obteve-se algumas características físico-químicas dos produtos: cor, aspecto físico e solubilidade.

5. Resultados e Discussão

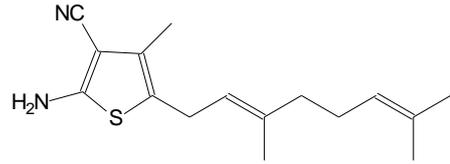
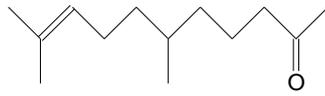
Foram tentados 13 diferentes produtos (adutos de Gewalt), utilizando como reagentes cetonas, aldeídos, enonas e ésteres de produtos naturais (Tabela 3). Em todas as reações houve a formação de um ou mais intermediários, e os reagentes de partida não foram consumidos totalmente.

Tabela 3. Estruturas dos produtos planejados.

Código	Reagente	Produto final
CAN	Cânfora 	
CAR	Carvona 	
CIN	Citronelal 	
CIT	Citral 	
DCA	D-dihidrocarvona 	
DEV	Deltavalerolactama 	
DJA	Diidrojasmona 	

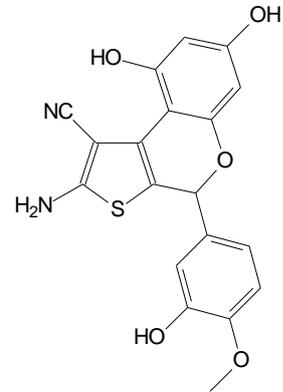
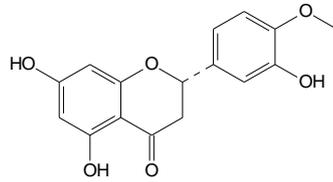
GER

Geranilacetona



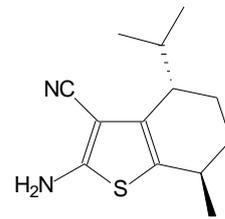
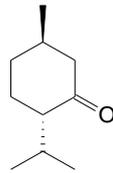
HES

Hesperetina



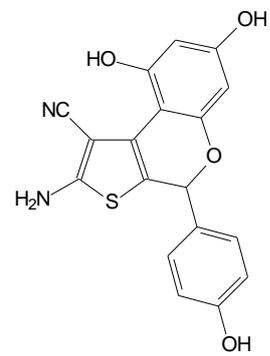
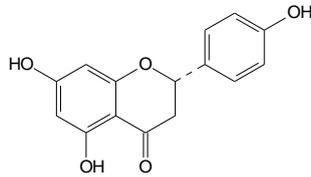
MEN

(-) Mentona



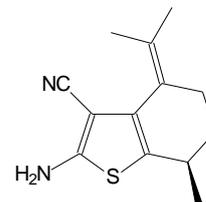
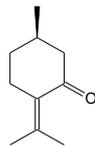
NAR

Naringenina



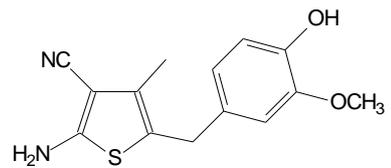
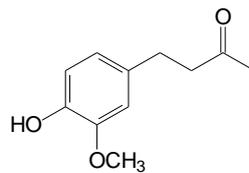
PUL

Pulegona



VAL

Vanililacetona



Os solventes utilizados no meio foram: clorofórmio, etanol, dimetilformamida, diclorometano e água. Os melhores solventes foram o clorofórmio e diclorometano, devido a capacidade de dissolver totalmente o enxofre. A água não foi um bom solvente, pois não solubilizou bem os reagentes no meio, sendo assim descartada como solvente.

Foram utilizadas as bases: morfolina, trietilamina e *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), contudo estas não mostraram diferenças significativas nos resultados das reações. Todas as bases catalisaram as reações, levando a formação de pelo menos 1 novo produto, porém os reagentes não foram consumidos totalmente.

A temperatura foi uma variável importante, pois em altas temperaturas houve a formação de mais subprodutos, devido provavelmente a degradação dos reagentes, ou ao excesso de energia do sistema, o que facilitaria o acontecimento de reações secundárias. Em temperaturas mais brandas, como em banho de gelo (~4-5°C) e ambiente (~30°C) observou-se a menor formação de subprodutos, e visivelmente a reação ficou límpida e transparente (Figura 8). Ao submeter as misturas reacionais às temperaturas de 40, 50, 60 e 70°C, observava-se que a coloração ficava mais enegrecida, e havia uma quantidade maior de subprodutos (Figura 9). As reações que obtiveram melhores resultados, foram aquelas realizadas em banho de gelo sob agitação magnética e em temperatura ambiente no ultrassom.

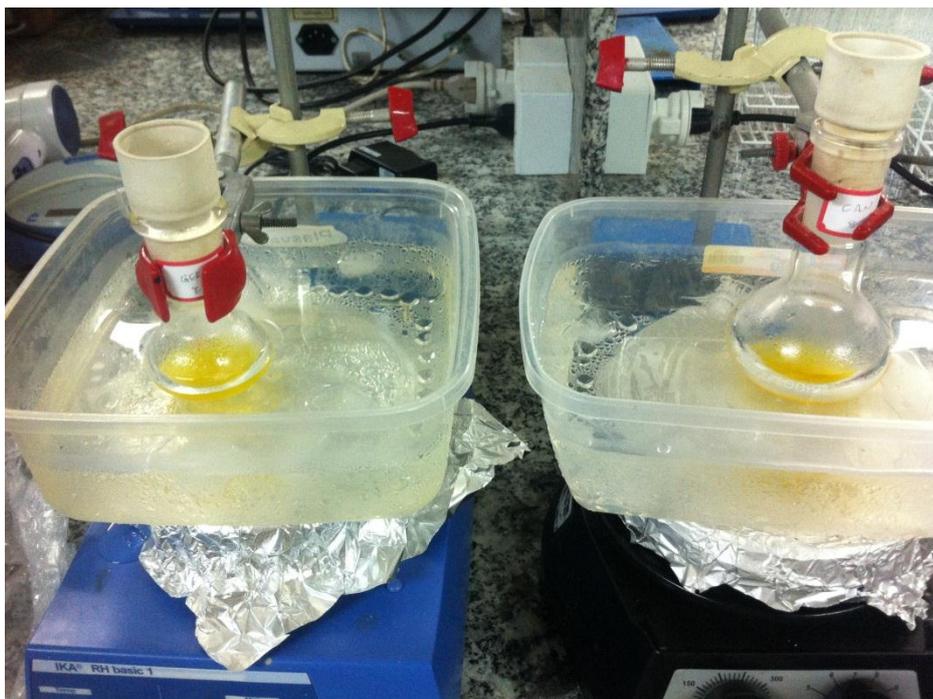


Figura 8. Reações lançadas em banho de gelo. Misturas reacioais com coloração clara e límpida.

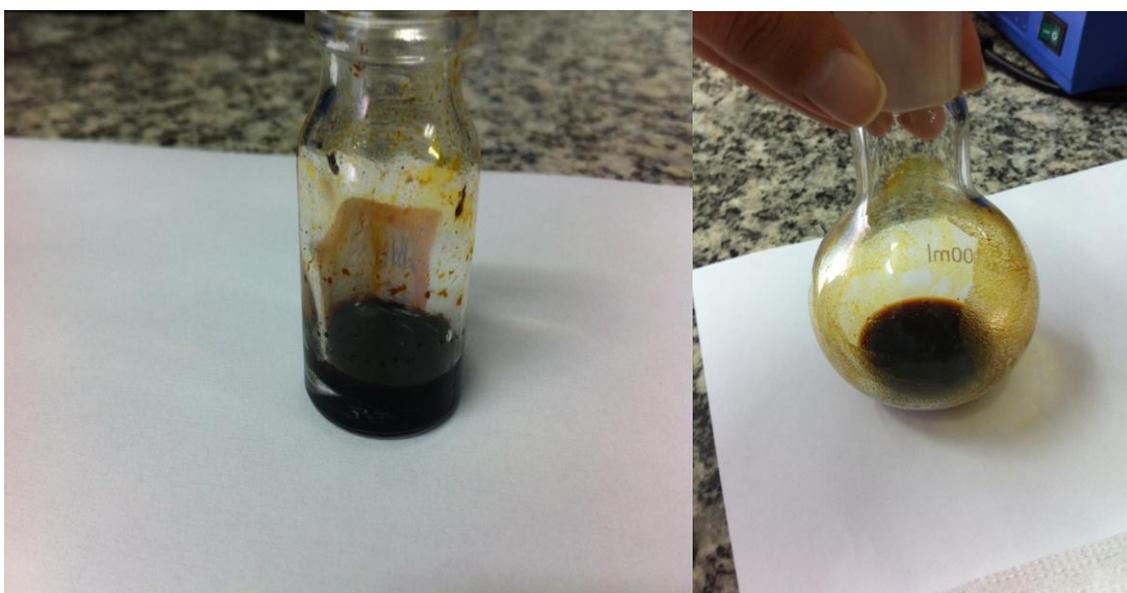


Figura 9. Reação da HES com coloração escura.

As reações foram lançadas em placa magnética agitadora ou em banho de ultrassom. O tempo das reações realizada sob agitação magnética variou entre 3 a 72 horas, e as reações em banho de ultrassom tiveram tempos reacionais de 5 a 20 minutos.

As reações em menor tempo são mais práticas, pois, pode-se tratar no mesmo dia, economizar energia e reagentes. Quanto mais tempo a mistura reacional ficar em agitação, maior a probabilidade de formação de subprodutos não desejáveis. As reações sob agitação magnética tiveram maior formação de subprodutos, enquanto que as realizadas no ultrassom formavam 1 ou 2 produtos (Tabela 4). Mojtahedi e colaboradores (2013) afirmam que a síntese de 2-aminotiofenos em ultrassom é um método rápido e eficiente.

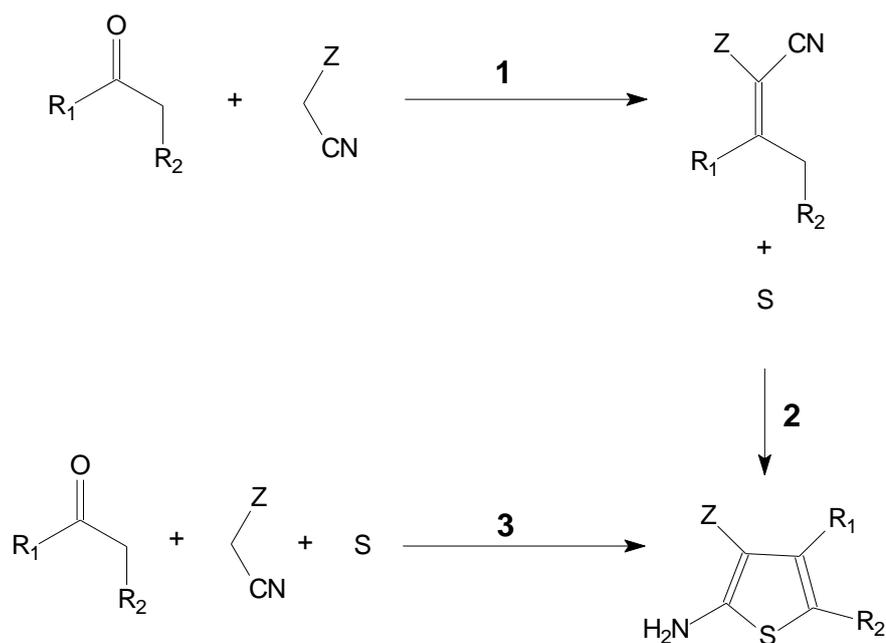
Tabela 4. Quantidade de produtos formados nas reações.

Código	MC	US
CAR	5 subprodutos, 3 horas	1 subproduto, 10 minutos
DCA	4 subprodutos, 3 horas	2 subprodutos, 10 minutos
GER	5 subprodutos, 24 horas	2 subprodutos, 5 minutos
NAR	2 subprodutos, 30 horas	2 subprodutos, 5 minutos

US: ultrassom; MC: método convencional. Quantidade de subprodutos nas misturas reacionais e os tempos reacionais.

Em reações de Gewald com tempos prolongados (de 14-25 horas) diminuem a eficiência do método. A utilização de ultrassom com menos tempo de reação é uma alternativa para melhorar o método (Santos *et al.*, 2012).

Algumas reações foram lançadas em uma etapa, contendo todos componentes da reação de Gewald. Outras foram realizadas em duas etapas: condensação de Knoevenagel, seguida de ciclização do enxofre, formando o anel tiofênico (Esquema 4). A realização da síntese em duas etapas foi uma forma de tentar formar menos impurezas, mas os resultados em duas etapas e uma etapa não tiveram diferenças significativas.



Esquema 4. Síntese de Gewald em uma etapa (3) ou em duas etapas (1 e 2).

Os produtos variaram de coloração: marrom, amarelo e laranja; e de aspecto: óleo e pó (Tabela 5). Os produtos com características oleosas foram solúveis em vários solventes orgânicos (etanol, acetona, clorofórmio, diclorometano), enquanto que os pós eram praticamente insolúveis em todos os solventes, necessitando usar mistura de solventes (Figura 10).

Tabela 5. Características das misturas reacionais.

Código	Cor	Aparência
CAN	amarela	óleo
CAR	marrom	óleo
CIN	amarelo	óleo
CIT	amarela	óleo
DCA	laranja	óleo
DEV	laranja	óleo
DJA	amarela	óleo
GER	amarela	óleo
HES	amarela	pó
MEN	marrom	óleo
NAR	Marrom	pó
PUL	marrom	óleo
VAL	amarela	óleo



Figura 9. Coloração marrom da reação NAR.

Apesar de encontrar o melhor meio reacional, a reação em temperaturas baixas e o ultrassom (que utiliza menos tempo e há a formação de menos subprodutos), não foi possível através das técnicas de purificação utilizadas, separar os produtos desejados. É necessário aperfeiçoar a purificação desses compostos, para que estes sejam identificados através das técnicas espectroscópicas e espectrométricas e comprovem o sucesso das reações, resultando nos compostos finais desejados.

6. Conclusão

Foram objetivados 13 diferentes novos produtos (adutos de Gewalt) através da variação de diversas condições reacionais, variando os solventes das reações, as bases, a temperatura, os modos de agitação, os tempos e o número de etapas reacionais.

Houve a formação de pelo menos um intermediário em todas as reações sintetizadas. A formação desses intermediários pode significar uma maior abrangência em sub-produtos que podem ser condensados com outras moléculas para fins benéficos após as análises biológicas. Esses subprodutos devem ser purificados para que sejam identificados através das técnicas espectroscópicas e espectrométricas e comprovem o sucesso dos procedimentos experimentais.

As reações de Gewalt adaptadas são um meio alternativo mais eficaz para a síntese de 2-aminotiofenos, sendo a reação através do ultrassom mais rápida e com formação de menos subprodutos do que a reação por método convencional utilizando agitação magnética, podendo oferecer um melhor procedimento sintético para a obtenção desses derivados.

Referências

Alomar, K., Gaumet, V., Allain, M., Bouet, G. e Landreau, A. (2012), Synthesis, crystal structure, characterisation, and antifungal activity of 3-thiophene aldehyde semicarbazone (3STCH), 2,3-thiophene dicarboxaldehyde bis(semicarbazone) (2,3BSTCH₂) and their nickel (II) complexes, *Journal of Inorganic Biochemistry*, No. 115, pp. 36-43.

Al-said, M. S., Bashandy, M. S., Al-Qasoumi, S. I. e Ghorab MM. (2011), Anti-breast cancer activity of some novel 1,2-dihydropyridine, thiophene and thiazole derivatives, *European Journal Of Medicinal Chemistry*, No. 46, pp. 137-141.

Amr, A. E. E., Sherif, M. H., Assy, M. G., Al-Omar, M. A. e Ragab, I, (2010), Antiarrhythmic, serotonin antagonist and antianxiety activities of novel substituted thiophene derivatives synthesized from 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-N-phenylbenzo[b]thiophene-3-carboxamide, *European Journal Of Medicinal Chemistry*, No. 45, pp. 5935-5942.

Ansari, M. A., Mittal, P. K., Razdana, R. K., Sreeharia, U. (2005), Larvicidal and mosquito repellent activities of Pine (*Pinus longifolia*, Family: Pinaceae) oil. *Journal of Vector Borne Diseases*, Vol. 42, pp. 95–99.

Bizzo, H. R., Hovell, A. M. C., Rezende, C. M., (2009), Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. *Química Nova*, Vol. 32, No. 3, pp. 588-594.

Calligaro, D. O., Fairhurst, J., Hotten, T. M., Nicholas, A., Moore, N. A. e Tupper, D. E. (1998), The Synthesis and Biological activity of some known and putative metabolites of the atypical antipsychotic agent olanzapine (Ly170053), *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 7, No. 1, pp. 25-30.

Caridha, D., Kathcart, A. K., Jirage, D. e Waters, N. C. (2010), Activity of substituted thiophene sulfonamides against malarial and mammalian cyclin dependent protein kinases, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, No. 20, pp.3863-3867.

Chakrabarti, J. K., Horsman, L., Hotten, T. M., Pullar, I. A., Tupper, D. E., Francesca, C. e Wright, F. C. (1980), 4-Piperazinyl-10H-thieno[2,3b-[1,5]benzodiazepines as potential neuroleptics, *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 23, No.8, pp. 878-884.

Chakrabarti, J. K., Hotten, T. M. e Tupper, D. E. (1993), 2-Methyl-thienobenzodiazepine. *US Patent* n° 5, 229, 382.

Cragg, G. M., Newman, D. J. (2013), Natural products: A continuing source of novel drug leads, *Biochimica et Biophysica Acta*, No. 1830, pp. 3670–3695.

Chen, J. C.; Huang, L. J.; Wu, S. L.; Kuo, S. C.; Ho, T. Y.; Hsiang, C. Y., (2007), Ginger and Its Bioactive Component Inhibit Enterotoxigenic *Escherichia coli* Heat-Labile Enterotoxin-Induced Diarrhea in Mice, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 55, No. 21. pp. 8390-8397.

Dallemagne, P., Khanh, L. P., Alsaidi, A., Varlet, I., Collot, V., Paillet, M., Bureau, R. e Rault, S. (2003), Synthesis and biological evaluation of five-membered heterocycles fused to cyclopenta[c]thiophene as new antitumor agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 11, pp. 1161-1167.

Diao, W. R., Hu, Q. P., Feng, S. S., Li, W. Q., Xu, J. G. (2013), Chemical Composition and Antibacterial Activity of the Essential Oil from Green Huajiao (*Zanthoxylum schinifolium*) against Selected Foodborne Pathogens, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 61, pp. 6044–6049.

Elaissi, A., Salah, K. H., Mabrouk, S., Larbi, K. M., Chemli, R., Harzallah-Skhiri, F., (2011), Antibacterial activity and chemical composition of 20 Eucalyptus species'essential oils, *Food Chemistry*, Vol. 129, pp. 1427–1434.

Edwards, L. H. (1976), Fungicidal 2-(N-haloalkylthiosulfonamido)-thiophenes, *US Patent*, No. 3, 991, 081.

Fakhr, I. M., Radwan, M. A., El-Batran, S., Abdel-Salam, O. M., Elshenawy, S. M. (2008), Synthesis and pharmacological evaluation of 2-substituted benzo[b]thiophenes as anti-inflammatory and analgesic agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 44, No. 4, pp. 1718-25.

Ferreira, I. C. F. R., Calhelha, R.C., Estevinho, L.M. e Queiroz, M. (2004), Screening of antimicrobial activity of diarylamines in the 2,3,5-trimethylbenzo[b]thiophenes series: a structure-activity evaluation study, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 14, pp. 5831-5833.

Fortes, A. C., Almeida, A. A. C., Mendonça-Júnior, F. J. B., Freitas, R. M., Soares-Sobrinho, J. L., Soares, M. F. L. R. (2013), Anxiolytic Properties of New Chemical Entity, 5TIO1, *Neurochemical Research*, Vol. 38, No. 4, pp. 726-731.

Gewald, K. (1965), 2-Amiono-thiophene aus α -oxo-mercaptanen und methylenaktiven nitrilen, *Chemische Berichte*, Vol. 98, pp. 3571-3577.

Gewald, K., Schinke, E. e Bottcher, H. (1966), 2-Amiono-thiophene aus methylenaktiven nitrilen, Carbonylverbindungen und schwefel, *Chemische Berichte*, Vol. 99, pp. 94-100.

Guimarães, G. P. (2013), *Desenvolvimento e caracterização de microemulsão antifúngica contendo derivado tiofênico*, Dissertação de mestrado em ciências farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB.

Harrington, J. K., Moore, G. L. e Gerster, J. F. (1972), Thiophene derivatives, *US Patent*, No. 3, 696, 122.

Hirota, Y., Shinhana, K., Sato, K. e Wada, T. (1984), Thiophene derivatives, *US Patent*, No. 4, 454,131.

Hu, Y.; Wei, P.; Huang, H.; Han, S. Q.; Ouyang, P. K. (2006), Synthesis of 2-Aminothiophenes on Ionic Liquid Phase Support using the Gewald Reaction, *Synthetic Communications*, Vol. 36, No. 11, pp. 1543-1548.

Isman, M. B., (2000), Plant essential oils for pest and disease management, *Crop Protection*, No. 19, pp. 603-608.

Isloor, A. M., Kalluraya, B. e Sridhar, P. K. (2010), Synthesis, characterization and biological activities of some new benzo[b]thiophene derivatives, *European Journal Of Medicinal Chemistry*, No. 45, p. 825-830.

Liang, C., Zhishu Tang, Weidong Qian , Chunyang Shi, Huihui Song (2014), Ultrasound-promoted synthesis of 2-aminothiophenes accelerated by DABCO utilizing PEG-200 as solvent, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, Vol. 6, No.4, pp. 798-802.

Kulandasamy, R., Adhikari, A. V. e Stables, J. P.(2009), A new class of anticonvulsants possessing 6 Hz activity: 3,4-Dialkyloxy thiophene bishydrazones, *European Journal Of Medicinal Chemistry*, No. 44, p.4376-4384.

Meltzer, H.Y., Fibiger, H. C. (1996), Olanzapine: a new typical antipsychotic drug, *Neuropsychopharmacology*, Vol. 14, No. 2, pp. 83–85.

Mekheimer, R. A.; Abdel-hameed, A.; Sadek, K. U. (2008), Solar Thermochemical Reactions: Four Component Synthesis of Polyhydroquinoline

Derivatives Induced by Solar Thermal Reactions, *Green Chemistry*, Vol. 10, pp. 592.

Mendonça Junior, F. J. B., Lima-neto, R. G., Oliveira, T. B., Lima, M.C.A., Pitta, I. R., Galdino, S. L., Cruz, R. M. D., Araujo, R. S. A. e Neves, R. P. (2011), Synthesis and Evaluation of the Antifungal Activity of 2-(Substituted-Amino)-4,5-Dialkyl-Thiophene-3-Carbonitrile Derivatives, *Acta Farmaceutica Bonaerense*, Vol. 30, pp. 1492-1499.

Mendonça Junior, F. J. B., Moura, R. O., Pitta, I. R. ; Pitta, M. G. R., Lima, M. C. A., DE Oliveira, T. B., Rego, M. J. B. M ., (2013), COMPOSTOS DERIVADOS CICLOALQUIL[B]TIOFENO E SEUS USOS COMO AGENTES ANTI-CANCER. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020130319562, data de depósito: 07/11/2013, título: "COMPOSTOS DERIVADOS CICLOALQUIL[B]TIOFENO E SEUS USOS COMO AGENTES ANTI-CANCER" , Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

Mojtahedi, M. M., Abaee, M. S., Mahmoodi, P. e Adib, M. (2010), Convenient Synthesis of 2-Aminothiophene Derivatives by Acceleration of Gewald Reaction Under Ultrasonic Aqueous Conditions, *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, Vol. 40, No. 14, pp. 2067-2074.

Moleyar, V; Narasimham, P., (1992), Antibacterial activity of essential oil components, *Internacional Journal of Food and Microbiology*, No.16, pp. 337-342.

Moleyar, V; Narasimham, P., (1986), Antifungal activity of some essential oil components, *Food Microbiology*, No.3, pp.31-336.

Mossi, A. J.; Astolfi, V.; Kubiak, G.; Lerin, L.; Zanella, C.; Toniazzo, G.; Oliveira, D.; Treichel, H.; Devilla, I. A.; Cansian, R.; Restello, R., (2011), Insecticidal and repellency activity of essential oil of *Eucalyptus* sp. against *Sitophilus zeamais* Motschulsky (Coleoptera, Curculionidae), *Journal of the Science of Food and Agriculture*, No. 91, pp. 273–277.

Oliveira, J. G. B. (2013), Avaliação do potencial antimicrobiano de novos compostos híbridos contendo os farmacóforos Sulfonamida e 2-amino-tiofeno, Dissertação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba.

Pinto, A. C., Silva, D. H. S., Bolzani, V. S, Lopes, N. P. Epifanio, R. A. (2002), Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. *Química Nova*, Vol. 25, pp. 45-61.

Pinto, E., Queiroz, M. R. P., Vale-Silva, L. A., Oliveira, J. F., Begouin, A., Begouin, J.-M., Kirsch, G. (2008), Antifungal activity of synthetic di(hetero)arylamines based on the benzo[b]thiophene moiety, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol.16, pp. 8172- 8177.

Puterová, Z., Krutosikova, A. e Vegh, D. (2009), Applications substituted 2-aminothiophenes in drug design, *Nova Biotechnologica*, Vol .9, No. 2, pp. 167-173.

Ram, V. J., Atul Goel, P. K. e Shukla, A. K. A. (1997), Synthesis of thiophenes and thieno[3,2-c]pyran-4-ones as antileishmanial and antifungal agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 7, No. 24, pp. 3101-3106.

Sandmeier, R. e Seckimger, K. (1984), Thiophene Derivatives, *US Patent* No. 4, 472, 425.

Santos, B. D. C. F., Forero. J. S. B., Carvalho, E. M., Jones Junior, J., Silva, F. M. (2012), A solventless synthesis of 2-aminothiophenes via the gewald reaction under ultrasonic conditions, *Heteroletters*, Vol. 2, No. 1, pp. 31-36.

Sridhar, M., Rao, R. M., Baba, N. H. K. e Kumbhare, R.M. (2007), Microwave-Accelerated Gewald Reaction: Synthesis of 2-Aminothiophenes, *Tetrahedron letters*, Vol. 48, No.18, pp. 3171-3172.

Srivastava, S. e Barnali Das, B. (2011), Synthesis and evaluation of some novel thiophenes as potential antibacterial and mycolytic Agents, *Der Pharma Chemica*, Vol.3, No. 6, pp. 103-111.

Valderrama, J., Fournet, A., Valderrama, C., Bastias, S., Astudillo, C., Rojas, A. A., Inchausti, A. e Yaluff, G. (1999), Synthesis and in Vitro Antiprotozoal Activity of Thiophene Ring-Containing Quinones, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Vol.7, No. 9, pp. 1221-1226.

Viegas J. R., Bolzani, C., Silva, V., Barreiro, E J., (2006) Os produtos naturais e a química medicinal moderna. *Química Nova*, Vol. 29, No.2, pp. 326-337.

Victoria, F. N., Radatz, C. S., Sachini, M., Jacob, R. G., Diego Alves, D., Savegnago, L., Perin, G.; Motta, A. S., Wladimir P. Silva, W. P., Lenardão, E. J., (2012), Further analysis of the antimicrobial activity of α -phenylseleno citronellal and α -phenylseleno citronellol, *Food Control*, Vol. 23, pp. 95-99.

Wang, S. Y., Chen, P. F., Chang, S. T., (2005), Antifungal activities of essential oils and their constituents from indigenous cinnamon (*Cinnamomum osmophloeum*) leaves against wood decay fungi, *Bioresource Technology*, Vol. 96, pp. 813–818.