



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E
SINTÉTICOS BIOATIVOS

RAYSSA MARQUES DUARTE DA CRUZ

**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS 2-
AMINOTIOFÊNICOS ATRAVÉS DA REAÇÃO DE
GEWALD UTILIZANDO PRODUTOS NATURAIS
COMO PRECURSORES**

JOÃO PESSOA – PB

2015

RAYSSA MARQUES DUARTE DA CRUZ

**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS 2-
AMINOTIOFÊNICOS ATRAVÉS DA REAÇÃO DE
GEWALD UTILIZANDO PRODUTOS NATURAIS
COMO PRECURSORES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento aos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, com área de concentração em Farmacoquímica

Orientador: Dr. José Maria Barbosa Filho

Co-Orientador: Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior

João Pessoa-PB

2015

C957s Cruz, Rayssa Marques Duarte da.
Síntese de novos derivados 2-aminotiofênicos através da reação de Gewald utilizando produtos naturais como precursores / Rayssa Marques Duarte da Cruz.- João Pessoa, 2015.
59f. : il.
Orientador: José Maria Barbosa Filho
Coorientador: Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS
1. Produtos naturais. 2. Farmacoquímica.
3. 2-aminotiofenos. 4. Reação de Gewald. 5. Ultrasson.

UFPB/BC

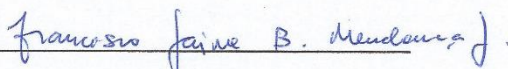
CDU: 547.9(043)

RAYSSA MARQUES DUARTE DA CRUZ

**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS 2-AMINOTIOFÊNICOS
ATRAVÉS DA REAÇÃO DE GEWALD UTILIZANDO PRODUTOS
NATURAIS COMO PRECURSORES**

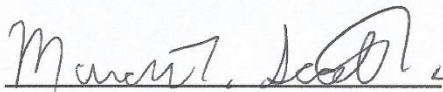
Aprovado em: 26/03/15

COMISSÃO EXAMINADORA



Profº. Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior

(CO-ORIENTADOR)



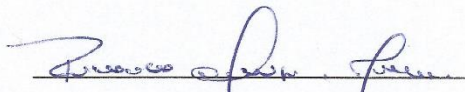
Profº Dr. Marcus Tullius Scotti

(EXAMINADOR INTERNO)



Profª. Dra. Maria do Carmo Alves de Lima

(EXAMINADOR EXTERNO)



Profº. Dr. Ricardo Olímpio de Moura

(SUPLENTE)

Dedico

*Aos meus pais, Elenilda e Renato, e irmã Ryldene,
E aos meus amigos e colegas, pelo incentivo, presença e apoio nessa trajetória.*

AGRADECIMENTOS

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

Aos meus familiares, principalmente meus amados pais, irmã e namorado, que são meus maiores exemplos de vida, por toda paciência, amor e carinho durante todos os momentos que mais necessitei.

Aos meus amigos queridos que me apoiaram durante toda essa jornada e nunca duvidaram da minha capacidade. Principalmente Ryldene Marques e Vadson Farias que foram meus companheiros nessa trajetória.

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

A Universidade Federal de Alagoas e Universidade Federal de Pernambuco pela ajuda na realização dos métodos de caracterização estrutural dos compostos.

Ao CNPq pelo suporte financeiro, o qual permitiu o desenvolvimento do trabalho.

A Deus, minha fonte de fé e força, que permitiu que eu seguisse por esse caminho, alcançando essa realização em minha vida.

RESUMO

Os produtos naturais representam uma vasta fonte de moléculas com um potencial farmacológico e servem como base na busca e obtenção de novas substâncias bioativas semi-sintéticas e sintéticas. 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 subproduto em todas as reações. Dentre as variáveis, as que destacaram mais eficazes foram: a metodologia ultrassônica, a menor temperatura e o menor tempo reacional. A energia ultrassônica conduziu as reações de forma mais rápida (em menor tempo reacional), formando menos subprodutos do que a reação por agitação magnética. A variável temperatura foi também essencial para esse estudo, sendo os melhores resultados obtidos em menor temperatura possível (temperatura ambiente ou banho de gelo). O isolamento de alguns subprodutos das reações foi realizado, porém a análise por RMN ^1H não permitiu identificar nem os produtos finais desejados (aduto de Gewald), nem o intermediário (aduto de Knoevenagel). Novas alterações metodológicas e o isolamento de outros subprodutos precisam ainda ser realizados para comprovar o sucesso das reações e a obtenção de novos adutos de Gewald. Este estudo permitiu o início da otimização das condições reacionais da reação de Gewald utilizando produtos naturais como precursores e auxiliará os trabalhos futuros na área.

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

ABSTRACT

Natural products represent a vast source of molecules with pharmacological potential and serve as a basis for seeking and obtaining of new bioactive substances semi-synthetic and synthetic. Based on this knowledge, the interest for new pharmacologically active substances, resulted in the isolation, extraction and synthesis of various bioactive molecules. The medicinal chemistry uses natural products as template for the synthesis of new molecules that are capable of acting against various diseases that affect the global population. Natural products and bioactive molecules thiophenes are widely cited in the literature. This study evaluated two methods (conventional and ultrasonic) synthesis of new 2-aminothiophenes using as precursors various natural products through Gewald reaction by comparing several variables. 13 reactions were analyzed by varying the solvent, base, temperature, agitation mode, time and number of steps. There was the formation of at least one by-product in all reactions. Among the variables, the seconding most effective were: ultrasonic methodology, the lower temperature and shorter reaction time. The ultrasonic energy reactions conducted more quickly (in less reaction time), forming fewer byproducts of the reaction by magnetic stirring. The temperature variable is also essential to this study, the best results being obtained at lower possible temperature (ambient or ice bath). The isolation of some byproducts of the reactions was carried out, but the ^1H NMR analysis allowed to identify neither the desired end product (adduct of Gewald) or intermediate (Knoevenagel adduct). New methodological changes and isolation of other byproducts still need to be carried out to prove the success of the reactions and to obtain new adducts Gewald. This study allowed the start of the optimization of reaction conditions of Gewald reaction using natural products as precursors and assist future work in the area.

Keywords: 2-aminothiophenes, Gewald's reaction, ultrasound, natural products.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Produtos naturais contendo carbonila (1) e carbono metileno em posição alfa (2)	13
Figura 2. Derivado 5TIO1 com propriedades ansiolíticas	19
Figura 3. Derivado <i>N</i> -[4-(3-Ciano-4,5,6,7-tetraidro-benzo[<i>b</i>]tiofen-2-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida com atividade antimicrobiana	19
Figura 4. Estrutura geral de derivados com atividade potenciadora alostéricos do receptor de adenosina A1	20
Figura 5. Estrutura geral dos compostos avaliados	21
Figura 6. Olanzapina	21
Figura 7. Citral	24
Figura 8. Zingerona	25
Figura 9. Reações lançadas em banho de gelo com misturas reacionais com coloração clara e límpida	38
Figura 10. Reação da HES com coloração escura	38
Figura 11. Coloração marrom da reação NAR	42
Figura 12. Espectro de RMN 1H do composto DJA	44

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Exemplos de reação de Gewald usando produtos naturais como precursores	14
Esquema 2. . Exemplo de síntese de derivados 2-aminotiofênicos através da reação de Gewald	15
Esquema 3. Mecanismo reacional da síntese de 2-aminotiofenos através da reação de Gewald	16
Esquema 4. Síntese de um composto 2-aminotiofeno em duas etapas (Adaptado de Puterová <i>et al.</i> , 2012)	17
Esquema 5. Síntese de derivados 2-aminotiofenos -3 - ácido carboxílico (1) utilizados como intermediários na síntese de 3H-tieno[2,3-d]pirimidin- 4-ona (Adaptado de Hesse <i>et al.</i> , 2007)	17
Esquema 6. 2-aminotiofenos (1) como intermediários na síntese de Ftalimidas (Adaptado de Ukhin <i>et al.</i> , 2011)	22
Esquema 7. Reação de Gewald em 1 etapa	30
Esquema 8. Reação de Gewald em 2 etapas	31
Esquema 9. Variáveis metodológicas utilizadas para obtenção dos compostos	33
Esquema 10. Síntese de Gewald em uma etapa (3) ou em duas etapas (1 e 2)	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reagentes utilizados nas reações	28
Tabela 2. Estruturas dos produtos planejados	35
Tabela 3. Variáveis metodológicas usadas na reação GER	39
Tabela 4. Quantidade de produtos formados nas reações	40
Tabela 5. Características das misturas reacionais	42
Tabela 6. Dados dos espectros de RMN ¹ H (δ em ppm)	43

SUMÁRIO

1. Introdução	12
2. Referencial Teórico	15
2.1 2-aminotiofenos.....	15
2.1.1 Reação de Gewald	15
2.1.2 Atividades biológicas e aplicações	18
2.2 Produtos naturais	22
2.2.1 Óleos essenciais e seus compostos.....	23
3. Objetivos	26
3.1 Objetivo geral	26
3.2 Objetivos específicos.....	26
4. Metodologia	27
4.1 Materiais.....	27
4.2 Procedimento geral de síntese.....	30
4.2.1 Metodologia A - Reação convencional	31
4.2.2 Metodologia B - Reação em ultrassom.....	32
4.3 Variáveis analisadas na metodologia da reação de Gewald	32
4.4 Caracterização e comprovação estrutural dos compostos sintetizados	33
5. Resultados e Discussão	34
6. Conclusão	45
Referências	46
Anexos	55

1. Introdução

As fontes naturais representam uma valiosa fonte de fármacos, considerando a vasta diversidade de moléculas com um potencial farmacológico que apresentam. Elas fornecem uma efetiva contribuição na busca de novas substâncias bioativas, para obtenção de produtos naturais semi-sintéticos, assim como fornece como base compostos para serem otimizados através de procedimentos sintéticos.

A variedade e complexidade de metabólitos existentes, produzidos principalmente pelas plantas, podem ser utilizados como matéria prima para vários setores industriais como: cosmética, farmacêutica, alimentícia entre outros.

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 Orgânica e 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 metabólitos secundários, os terpenos, compostos presentes nos óleos essenciais, apresentam um alto potencial biológico, sendo descritas atividades como: atividade antibacteriana (Gendy *et al.*, 2015); atividade antifúngica (Wang *et al.*, 2005); atividade inseticida (Gallardo *et al.*, 2015); larvicida frente a larvas de mosquitos (Ansari *et al.*, 2005), entre outras.

Outro grupo de substâncias químicas bioativas são os derivados tiofênicos, que detém diversas atividades biológicas como: analgésica e antiinflamatória (Harrington, *et al.*, 1972; Fakhr *et al.*, 2008); antimicrobiana (Ferreira *et al.*, 2004; Isloor *et al.*, 2010); antifúngica (Edwards, 1976; Pinto *et al.*, 2008; Alomar *et al.*, 2012); antitumoral (Al-said *et al.*, 2011; Dallemagne *et al.*, 2003); antimalárica (Caridha *et al.*, 2010); anticonvulsivante (Kulandasamy *et al.*, 2009); atividade herbicida (Sandmeier e Seckinger,

1984; Hirota *et al.*, 1984;); antiprotozoária (Ram *et al.*, 1997; Valderrama *et al.*, 1999), 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).

A reação de Gewald é uma rota sintética que consiste na condensação multicomponente entre uma cetona ou aldeído contendo um grupo metileno (-CH₂-) em posição alfa (Figura 1), com um composto metileno ativo em meio básico e enxofre elementar, resultando em compostos 2-aminotiofenos (Esquema 1).

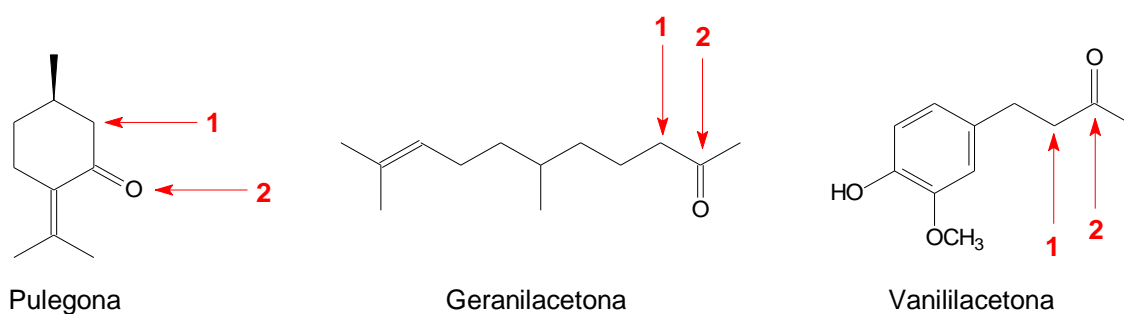
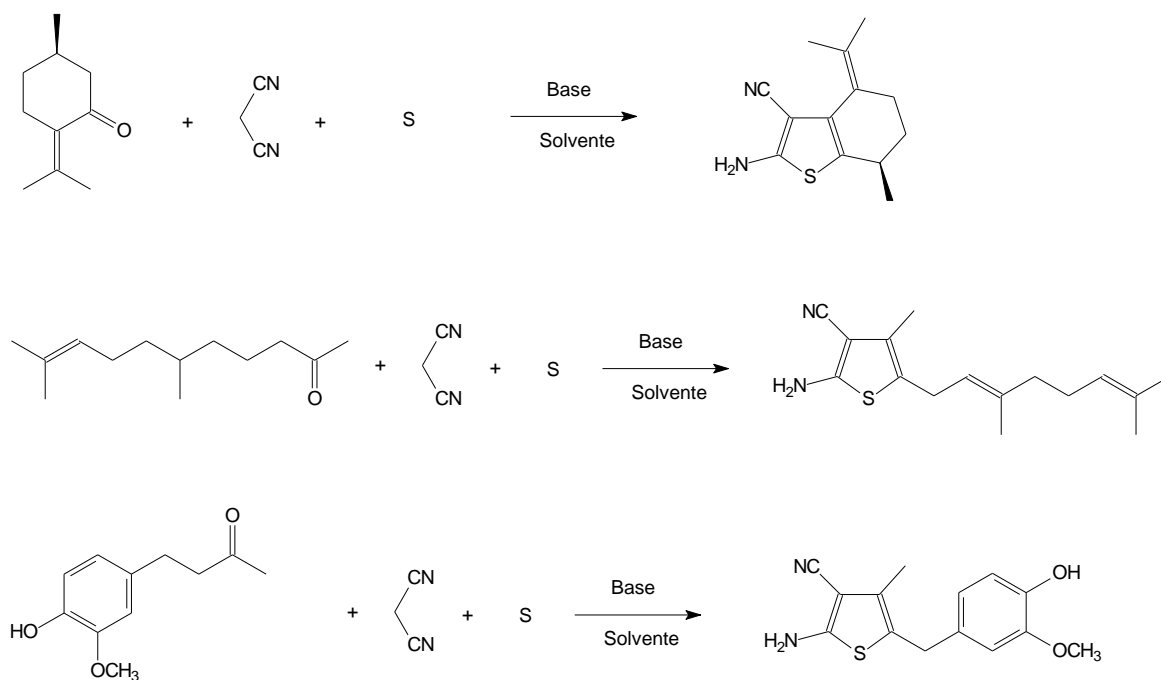


Figura 1. Produtos naturais contendo carbonila (1) e carbono metileno em posição alfa (2)

Os produtos naturais são potenciais compostos que podem ser usados como precursores na reação de Gewald, visto que esses já são descritos na literatura com várias atividades biológicas, sendo assim necessária explorar a aplicabilidade dessa rota sintética várias classes de produtos naturais, incluindo aldeídos, cetonas, ésteres e enonas (Esquema 1).



Esquema 1. Exemplos de reação de Gewald usando produtos naturais como precursores

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 vários produtos naturais, como por exemplo: terpenos, flavonóides, fenilpropanóides e lactamas, gerando assim novos derivados tiofênicos com propriedades biológicas potenciais a serem exploradas.

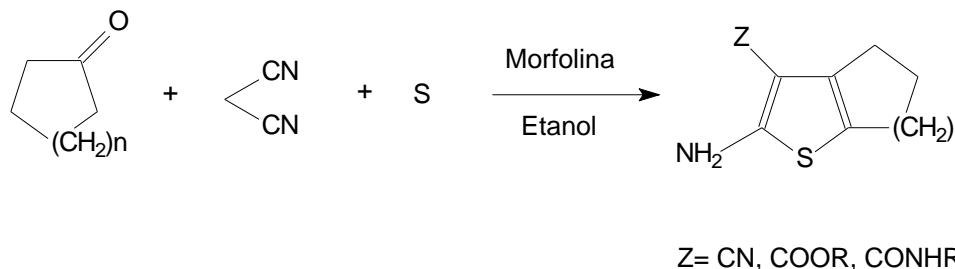
2. Referencial Teórico

2.1 2- amino-tiofenos

2.1.1 Reação de Gewald

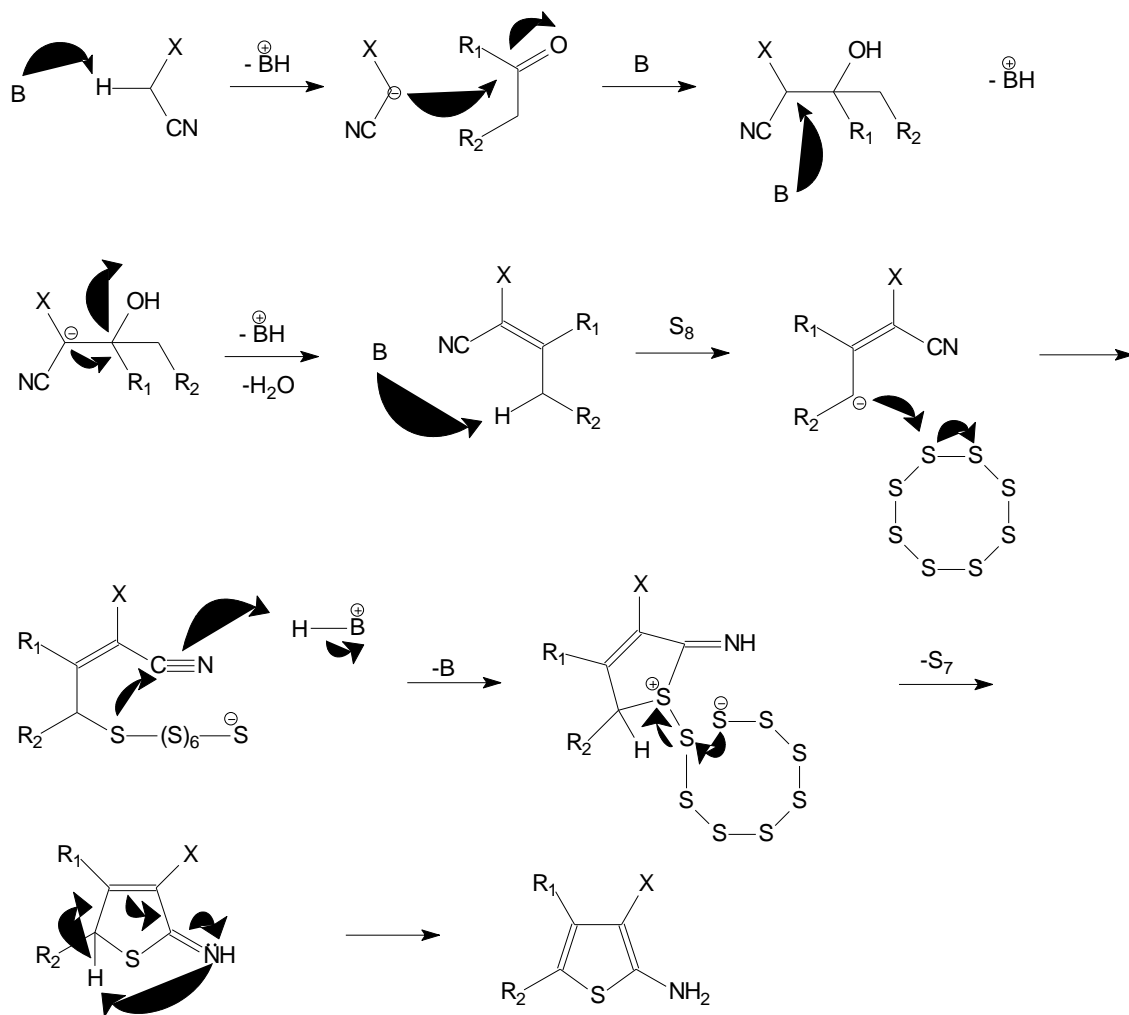
A reação de Gewald foi descrita pela primeira vez por Karl Gewald em 1961 como uma rota sintética que consiste na condensação multicomponente entre uma cetona ou aldeído, com um composto metileno ativo em meio básico e enxofre elementar, resultando em compostos 2-aminotiofenos (Esquema 2). Os derivados 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).



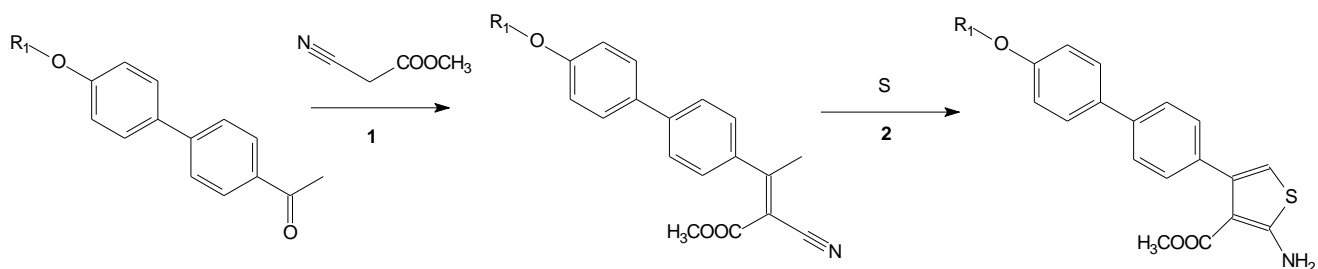
Esquema 2. Exemplo de síntese de derivados 2-aminotiofênicos através da reação de Gewald

O mecanismo reacional proposto se encontra no esquema 3, onde consiste basicamente na formação do intermediário de Knoevenagel seguido de uma ciclização com enxofre (S₈) levando a formação do anel tiofênico.



Esquema 3. Mecanismo reacional da síntese de 2-aminotiofenos através da reação de Gewald

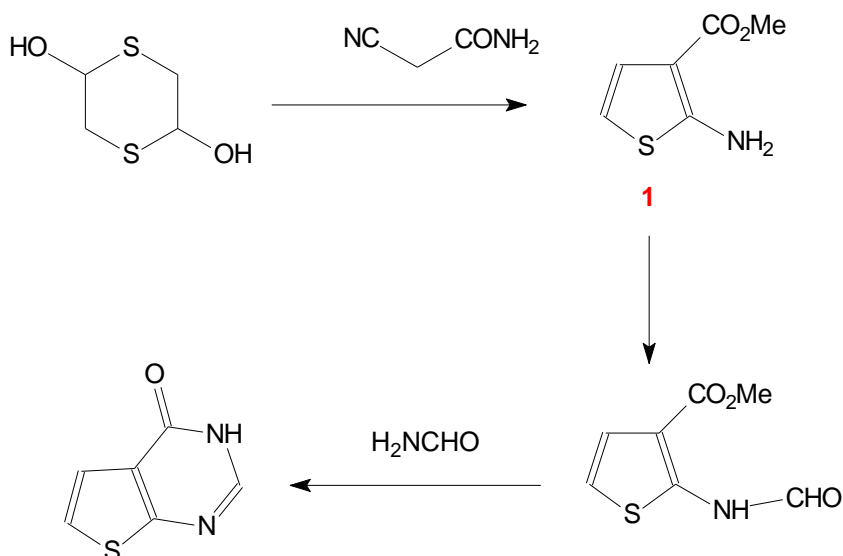
Os compostos 2-aminotiofenos são úteis na área de polímeros, como por exemplo, o composto obtido em duas etapas (**1**- condensação de Knoevenagel e **2**- ciclização do anel tiofênico) no esquema 4. Esse composto foi usado como intermediário na síntese de polímeros de cristal líquido (Puterová *et al.*, 2012).



Esquema 4. Síntese de um composto 2-aminotiofeno em duas etapas
(Adaptado de Puterová *et al.*, 2012)

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.

Um exemplo de obtenção de 2-aminotiofenos através de micro-ondas é a síntese de derivados 2-aminotiofeno-3 - ácido carboxílico, utilizados também como intermediários na síntese de compostos 3H-tieno[2,3-d]pirimidin- 4-ona (Hesse *et al.*, 2007) (Esquema 5).



Esquema 5. Síntese de derivados 2-aminotiofenos -3 - ácido carboxílico (1) utilizados como intermediários na síntese de 3H-tieno[2,3-d]pirimidin- 4-ona
(Adaptado de Hesse *et al.*, 2007)

Essas novas metodologias são eficazes, utilizam menos tempo, aumentam os rendimentos dos compostos e possuem condições de reação mais suaves quando comparadas aos métodos convencionais. As reações realizadas através de micro-ondas (Sridhar *et al.*, 2007) e ultrassom (Mojtahedi *et al.*, 2010) tem sido usadas amplamente na síntese, pois estas não necessitam de solventes ou usam solventes como a água, sendo menos prejudiciais ao meio ambiente, tornando a síntese mais sustentável (Sadjadi *et al.*, 2010; Cintas *et al.*, 2011).

A reação realizada em ultrassom é acelerada devido a irradiação de ultrassom (Koufaki *et al.*, 2013). A energia ultrassônica é originada a partir da cavitação que envolve a formação sequencial, crescimento e colapso de milhões de bolhas de vapor microscópicas no líquido. Estas implosões são rápidas e geram pressões extremamente altas, cerca de 1,000 atm e temperaturas de 5000 °C no interior da cavidade (Li *et al.*, 2013) em nanossegundos. Além da cavitação, a energia sonora também é transformada em forma útil de energia química (Singha *et al.*, 2013). Estes efeitos podem levar a aceleração das reações químicas, diminuição do tempo de reação e aumento da seletividade e a otimização da relação custo-benefício (Raju *et al.*, 2013).

2.1.2 Atividades biológicas e aplicações

Os tiofenos possuem diversas atividades biológicas conhecidas como: analgésica e antiinflamatória (Harrington, *et al.*, 1972; Fakhr *et al.*, 2008); antimicrobiana (Ferreira *et al.*, 2004; Isloor *et al.*, 2010); antifúngica (Edwards, 1976; Pinto *et al.*, 2008; Alomar *et al.*, 2012); antitumoral (Al-said *et al.*, 2011; Dallemagne *et al.*, 2003); antimalárica (Caridha *et al.*, 2010); anticonvulsivante (Kulandasamy *et al.*, 2009); atividade herbicida (Sandmeier e Seckinger, 1984; Hirota *et al.*, 1984); antiprotozoária (Ram *et al.*, 1997; Valderrama *et al.*, 1999).

Dentre a classe de tiofenos, os compostos 2-aminotiofenos detêm um vasto potencial farmacológico:

- Atividade ansiolítica (Fortes *et al.*, 2013) (Figura 2);

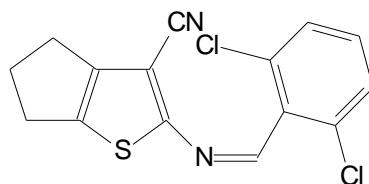


Figura 2. Derivado 5TIO1 com propriedades ansiolíticas

- Atividade antimicrobiana (Oliveira, 2013) (Figura 3);

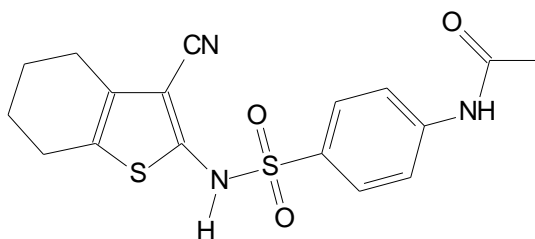


Figura 3. Derivado *N*-[4-(3-Ciano-4,5,6,7-tetraidro-benzo[*b*]tiofen-2-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida com atividade antimicrobiana

- Atividade antifúngica (Guimarães, 2013; Mendonça Junior *et al.*, 2011);
- Atividade antitumoral (Souza *et al.*, 2012; Balzarini *et al.*, 2014);
- Atividade antiarrítmica, antagonista da serotonina e ansiolítica (Amr *et al.*, 2010);
- Potenciadores alostéricos do receptor de adenosina A1 (Nikolakopoulos *et al.*, 2006) (Figura 4);

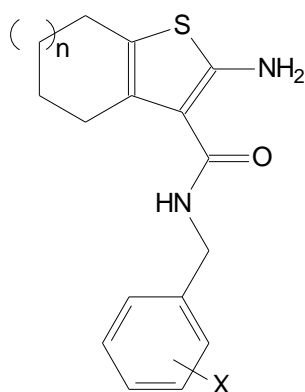
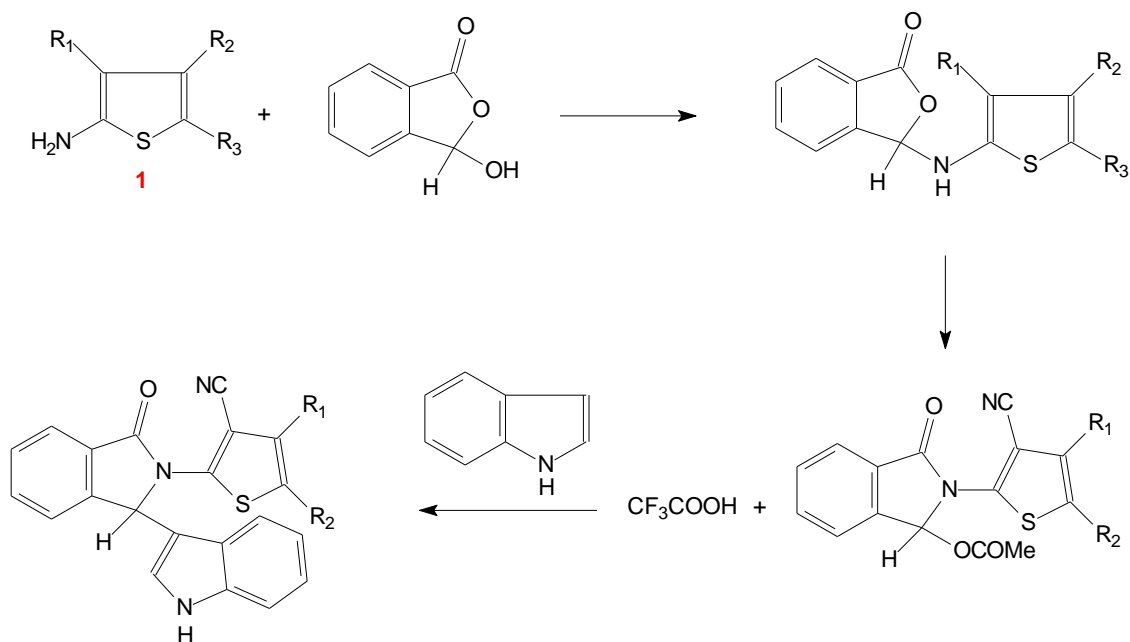


Figura 4. Estrutura geral de derivados com atividade potenciadora alostéricos do receptor de adenosina A1

Em trabalhos realizados pelo LSVM e laboratórios parceiros, diversos derivados 2-amino-3-ciano-cicloalquil[b]tiofeno (Figura 5) apresentaram atividades antifúngicas *in vitro* frente a *Criptococcus neoformans* e *Candida krusei*. Estas cepas demonstraram-se sensíveis aos compostos, obtendo valores de CMI até o mínimo de 78 µg/ml (Mendonça junior *et al.*, 2011).

Guimarães (2013) em seu trabalho também apresentou resultados de uma CMI de 17 µg.mL⁻¹ contra o *Criptococcus neoformans*, e atividade moderada contra cepas de *Candida* pelo composto 5CN05 incorporado em microemulsões. Srivastava e Das (2011) também demonstraram resultados semelhantes, usando a mesma classe de moléculas benzo[b]tiofenos e o método de difusão em disco.



Esquema 6. 2-aminotiofenos (1) como intermediários na síntese de Ftalimidas (Adaptado de Ukhin *et al.*, 2011)

2.2 Produtos naturais

Produtos naturais são substâncias químicas encontradas em plantas, animais, fungos, bactérias que possuem uma determinada 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, fornecendo diversas substâncias bioativas utilizadas na terapêutica atual. Fármacos como o analgésico ácido acetil salicílico (AAS) obtido da *Salix alba* (Viegas *et al.*, 2006), o analgésico morfina extraído de *Papaver somniferum*, e o antitumoral Paclitaxel extraído da *Taxus brevifolia* (Cragg e Newman, 2013) são exemplos de substâncias farmacologicamente ativas.

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).

2.2.1 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).

No mundo existem 300 óleos essenciais de importância comercial, como por exemplo: laranja (*Citrus sinensis*), citronela (*Cymbopogon winterianus*), capim-limão (*Cymbopogon citratus*), eucalipto (*Eucalyptus citriodora*, *Eucalyptus staigeriana*) e menta (*Mentha arvensis*) (Bizzo *et al*, 2009).

Os óleos essenciais 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 7), aldeído cinâmico e citronelal e álcoois insaturados como o geraniol, frente a *Aspergillus niger* e *Fusarium oxysporum*, (Moleyar e Narasimham, 1986);

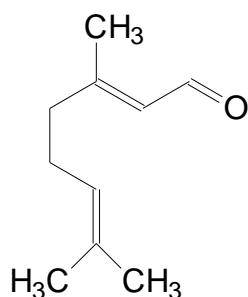


Figura 7. Citral

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 8), 6-gingerol, e geraniol presentes no gengibre (*Zingiber officinale*) e derivados sintéticos destes (Chen *et al*, 2007).

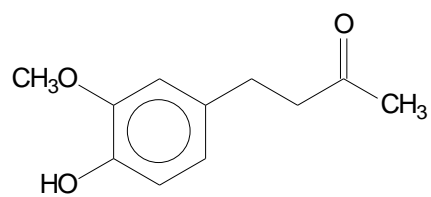


Figura 8. Zingerona

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

Sintetizar inéditos 2-aminotiofenos através do uso de reação de Gewald utilizando como precursores diferentes produtos naturais a fim de obter novos compostos químicos com potencial biológico a serem explorados.

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar novos 2-aminotiofenos utilizando produtos naturais como precursores;
- Purificar os novos compostos 2-aminotiofenos;
- Promover a caracterização físico-química dos compostos 2-aminotiofenos;
- Comprovar as estruturas dos novos compostos obtidos através de técnicas espectroscópicas.

4. Metodologia

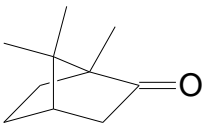
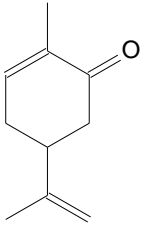
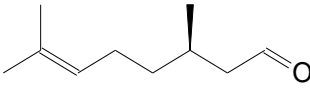
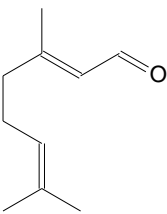
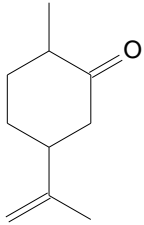
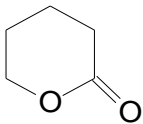
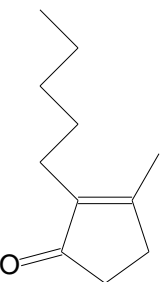
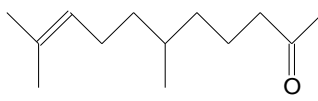
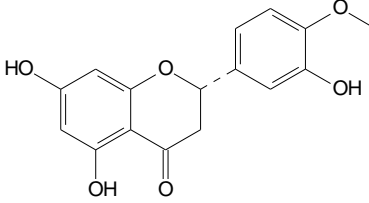
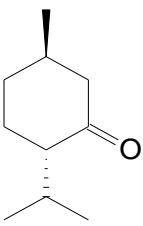
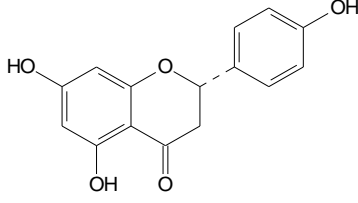
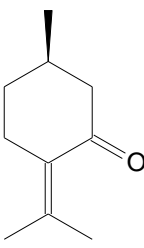
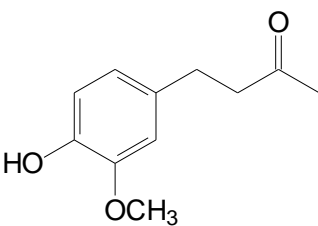
4.1 Materiais

Reagentes

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

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

Tabela 1. Reagentes utilizados nas reações

Nome e código	Cânfora (CAN)	Carvona (CAR)	Citronelal (CIN)	Citral (CIT)	D-dihidrocarvona (DCA)
Estrutura química					
Fórmula Molecular	$C_{10}H_{16}O$	$C_{10}H_{14}O$	$C_{10}H_{16}O$	$C_{10}H_{16}O$	$C_{10}H_{16}O$
Nome e código	Deltavalero lactama (DEV)	Diidrojasmona (DJA)	Geranilacetona (GER)	Hesperetina (HES)	
Estrutura química					
Fórmula Molecular	$C_5H_8O_2$	$C_{11}H_{18}O$	$C_{13}H_{22}O$	$C_{15}H_{13}O_6$	
Nome e código	(-) Mentona (MEN)	Naringenina (NAR)	Pulegona (PUL)	Vanililacetona (VAL)	
Estrutura química					
Fórmula Molecular	$C_{10}H_{18}O$	$C_{15}H_{12}O_5$	$C_{10}H_{14}O$	$C_{11}H_{14}O_3$	

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
- Aparelho Bruker AVANCE 400

- **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.

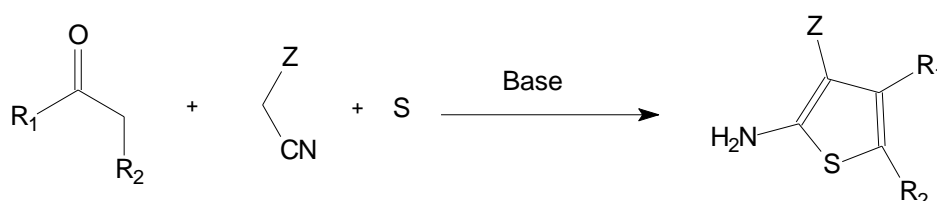
- **Cromatografia em coluna**

Para a purificação dos compostos foi utilizada a cromatografia em coluna clássica utilizando a sílica de fase normal para empacotar (Silicagel com malha 0.035-0.070mm, 60A) como fase estacionária. Na fase móvel foi usado os solventes hexano e acetato de etila, com especificações P.A e previamente destilados, na proporção: 7:3 para a eluição do tipo gradiente.

Foram realizadas cromatografia preparativa *flash* e não *flash*, de acordo com a quantidade de substâncias a serem separadas em cada amostra.

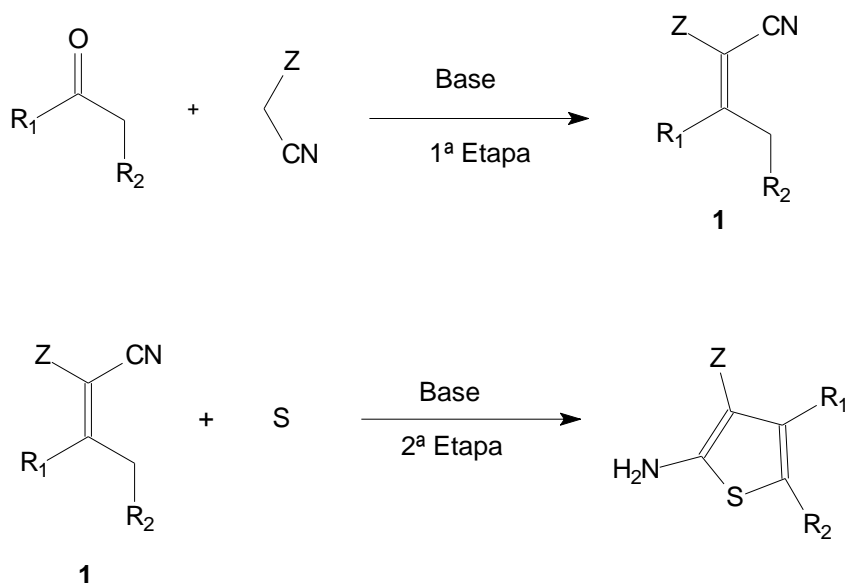
4.2 Procedimento geral de síntese

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 7).



Esquema 7. 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 7). 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, sem o isolamento e/ou purificação do intermediário, adiciona-se o enxofre para a ciclização deste, formando o anel tiofênico (Esquema 8).



Esquema 8. 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 ($\sim 0-5^\circ\text{C}$), ambiente ($\sim 30^\circ\text{C}$), 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, em temperaturas especificadas anteriormente.

- **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 termino da reação, onde foi adicionado o enxofre elementar a mistura reacional.

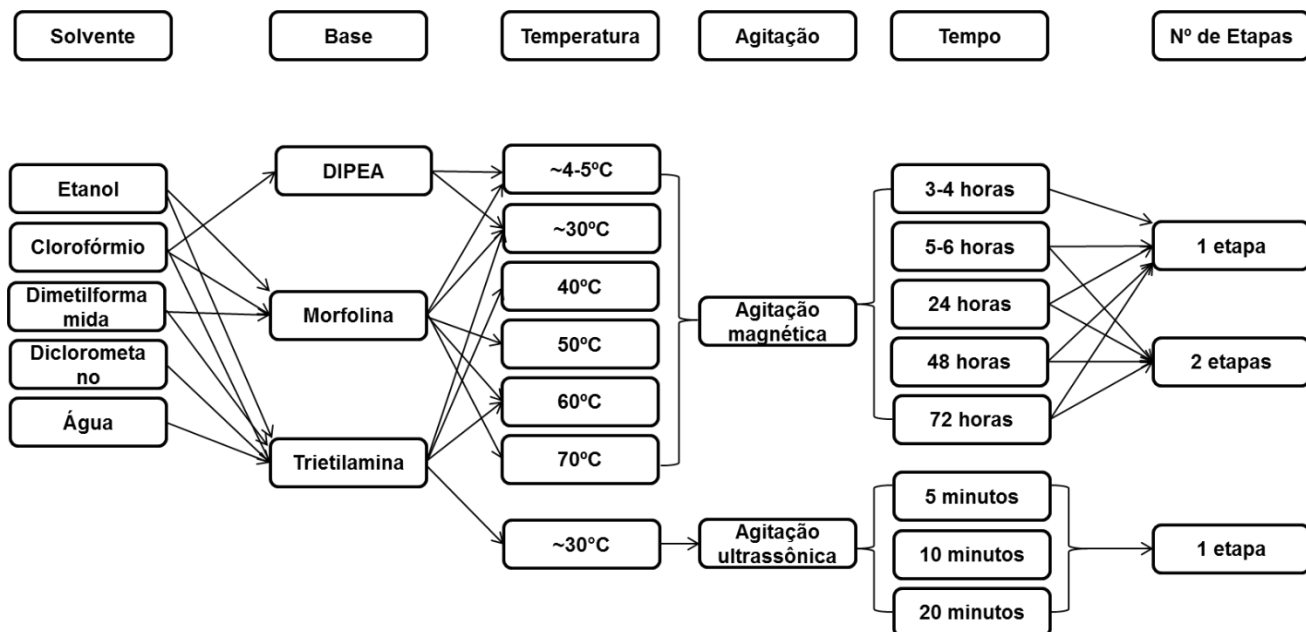
4.2.2 Metodologia B - Reação em ultrassom

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 (40 Hz) e temperatura ambiente (~30°C).

4.3 Variáveis analisadas na metodologia da reação de Gewald

As variáveis analisadas nas reações estão expostas no esquema 9.

Esquema 9. Variáveis metodológicas utilizadas para obtenção dos compostos



4.4 Caracterização e comprovação estrutural dos compostos sintetizados

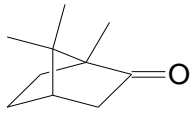
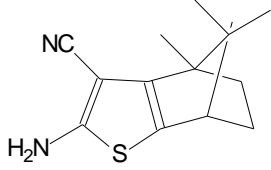
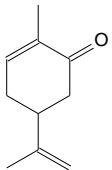
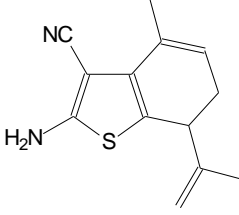
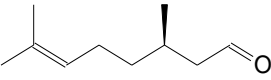
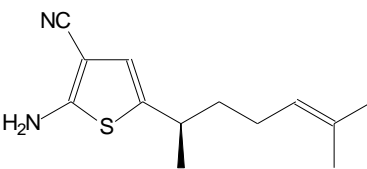
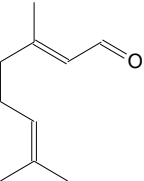
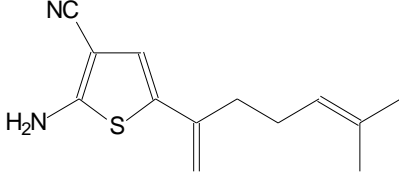
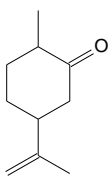
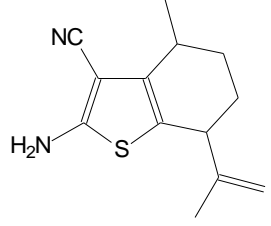
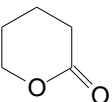
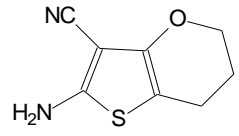
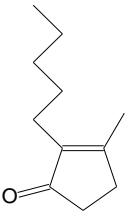
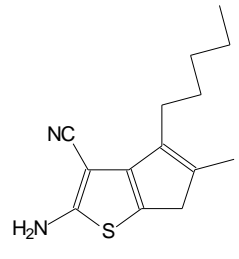
Após a síntese, os compostos tiveram suas características físico-químicas determinadas, sendo estas: aparência, solubilidade e coloração.

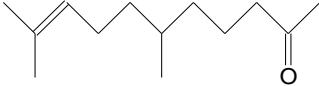
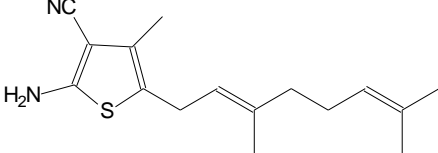
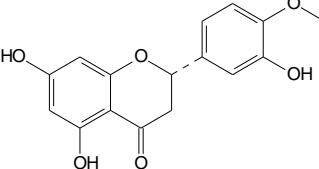
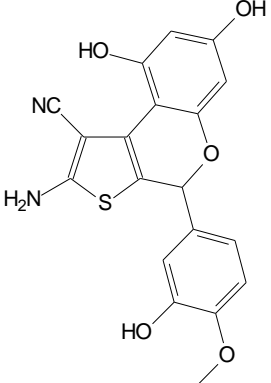
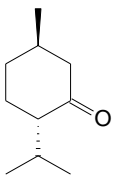
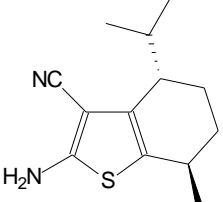
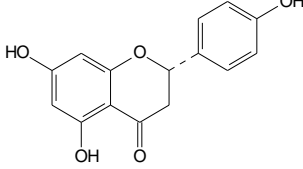
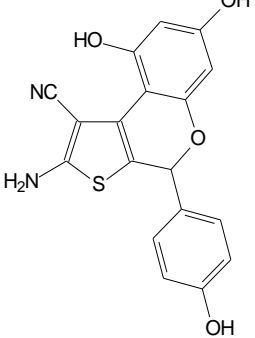
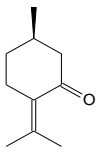
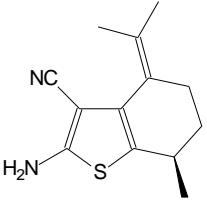
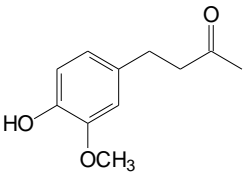
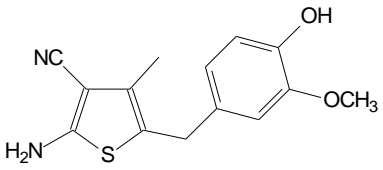
As moléculas sintetizadas também tiveram suas estruturas comprovadas através do método físico-químico de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H).

5. Resultados e Discussão

Foram tentados a obtenção de 13 diferentes produtos (aductos de Gewald), utilizando como reagentes cetonas, aldeídos, enonas e ésteres de produtos naturais (Tabela 2). Em todas as reações houve a formação de um ou mais subprodutos, e os reagentes de partida não foram consumidos totalmente.

Tabela 2. Estruturas dos produtos planejados

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

GER	<p style="text-align: center;">Geranilacetona</p> 	
HES	<p style="text-align: center;">Hesperetina</p> 	
MEN	<p style="text-align: center;">(-) Mentona</p> 	
NAR	<p style="text-align: center;">Naringenina</p> 	
PUL	<p style="text-align: center;">Pulegona</p> 	
VAL	<p style="text-align: center;">Vanililacetona</p> 	

Os solventes utilizados no meio reacional 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 seguintes 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 9). 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 10). As reações que obtiveram melhores resultados, foram aquelas realizadas em banho de gelo sob agitação magnética e em temperatura ambiente no ultrassom.

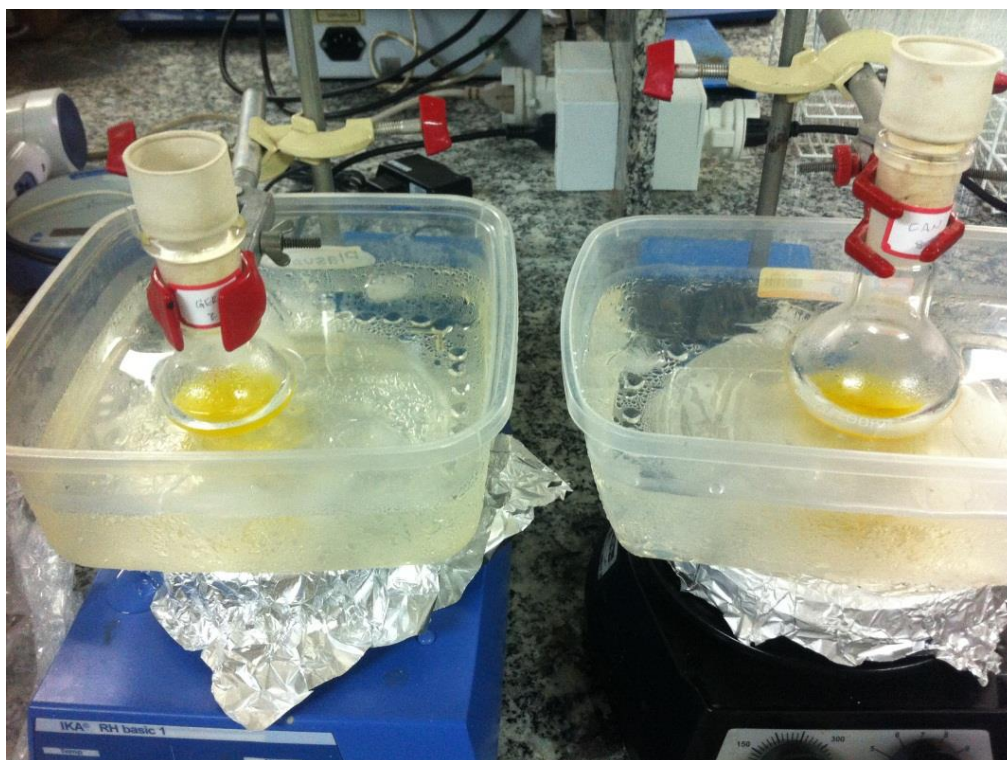


Figura 9. Reações lançadas em banho de gelo com misturas reacionais com coloração clara e límpida



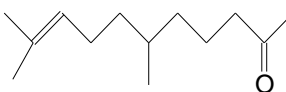
Figura 10. Reação da HES com coloração escura

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.

Na reação GER foi observado essa diferença de tempo reacional quando se utilizada o método de agitação magnética ou ultrassom. A reação quando realizada em ultrassom proporcionou um melhor tempo reacional, sendo realizada em apenas 5 minutos, enquanto que quando submetida a agitação magnética poderia durar de 4 horas a 2 dias (Tabela 3).

Tabela 3. Variáveis metodológicas usadas na reação GER

GER	Solvente	Base	Temperatura	Agitação	Tempo	Número de etapas
 <p>Geranylacetona (C₁₃H₂₂O)</p>	Clorofórmio	Trietilamina	Ambiente	Magnético	2 dias	1 etapa
	Clorofórmio	Trietilamina	Ambiente	Magnético	21 horas	1 etapa
	Clorofórmio	Trietilamina	40°C	Magnético	44 horas	2 etapas
	Clorofórmio	DIPEA	Banho de gelo	Magnético	4 horas	1 etapa
	Diclorometano	Trietilamina	Ambiente	Ultrassom	5 minutos	1 etapa

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, além dos reagentes de partida presentes em todas reações (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.

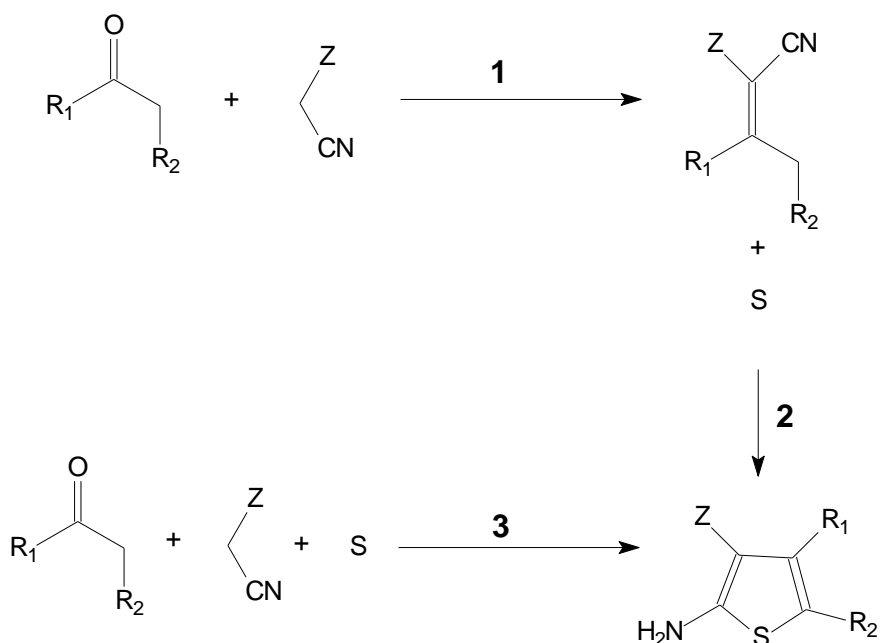
Em reações de Gewald com tempos prolongados (de 14-25 horas) diminuem a eficiência do método. A utilização de ultrassom com menos tempo de reação é uma alternativa para melhorar o método (Santos *et al.*, 2012).

As reações em ultrassom também apresentam vantagens como aumento de rendimento e condições de reação mais brandas quando comparado com métodos convencionais. Na química verde é amplamente usada como o objetivo de tornar os processos sintéticos mais sustentáveis (Sadjadi *et al.*, 2010; Cintas *et al.*, 2011).

Essas características são oriundas da irradiação ultrassônica que é baseada no processo de cavitação que aumenta a pressão interna e a energia sonora que é transformada em energia química, levando a aceleração da reação. (Li *et al.*, 2013; Singha *et al.*, 2013).

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 10). A realização da síntese em duas etapas foi uma

forma de tentar formar menos subprodutos, mas os resultados em duas etapas e uma etapa não tiveram diferenças significativas.



Esquema 10. 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 11).

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 11. Coloração marrom da reação NAR

Os compostos isolados purificados pela cromatografia em coluna foram submetidos à espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H para a comprovação de suas estruturas. Nenhum dos espectros obtidos foi conclusivo, não indicando a obtenção dos compostos desejados, assim como não indicou a obtenção dos intermediários de Knoevenagel.

Na tabela 6 observamos alguns deslocamentos químicos aproximados dos espectros de RMN ^1H analisados.

Os hidrogênios presentes nas aminas podem surgir na região δ 1,0 a 14,0 ppm, dependendo de vários fatores como: solvente, concentração da amostra, presença de ligações de hidrogênio, etc (Solomons e Fryhle, 2012, Silverstein *et al.*, 2006). Os hidrogênios das aminas no composto CIT teve deslocamento químico de 1,90 ppm, no DJA de 1,99 – 2,04 ppm e NAR de 2,04 ppm.

A região δ 0,8 a 1,8 ppm é característica dos hidrogênios de hidrocarbonetos de cadeia aberta, como observados como valores aproximados no composto DJA (Figura 12) (Solomons e Fryhle, 2012, Silverstein *et al.*, 2006).

Tabela 6. Dados dos espectros de RMN ^1H (δ em ppm)

Composto	Deslocamento (ppm)
CIT ^a	NH₂ : 1.90 (s); RCH₂R e RCH₃ : 3.26 - 3.68 (m)
DJA ^b	RCH₂R e RCH₃ : 0.76 - 0.85 (m); 1.12 - 1.23 (m); 2.06 - 2.13 (m); NH₂ : 1.99 - 2.04 (m);
NAR ^b	RCH₂R : 0.85 – 0.89 (m); 1.22 – 1.28 (m); OH : 1.61 (s) NH₂ : 2,04 (s)

^a400 MHz, DMSO; ^b 400 MHz, Clorofórmio

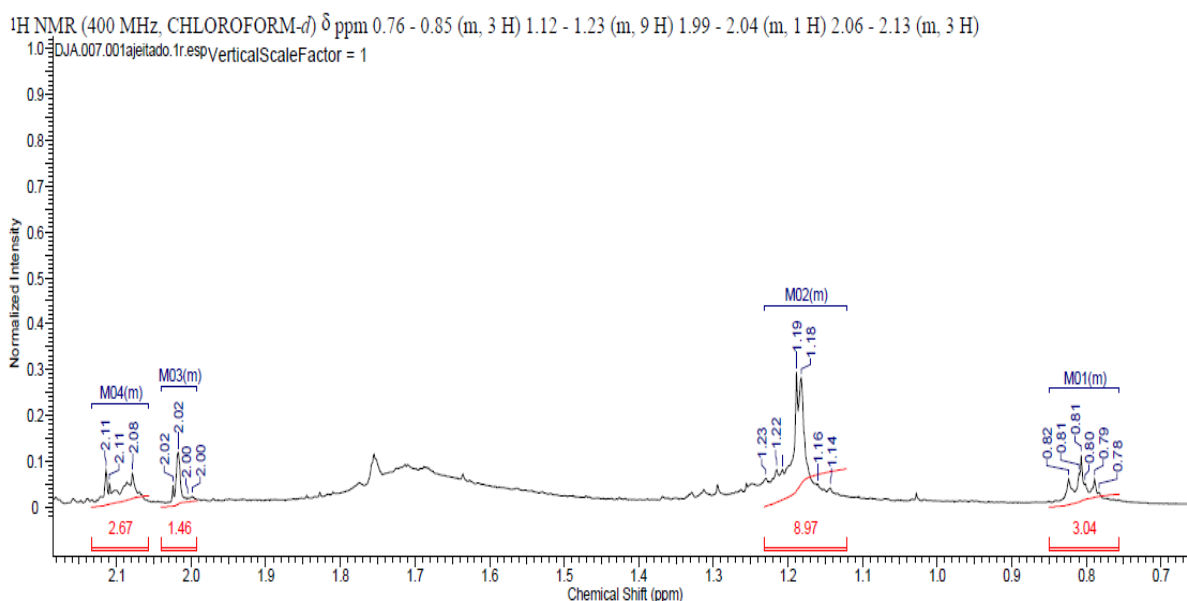


Figura 12. Espectro de RMN ^1H do composto DJA

Apesar de não encontrar a melhor metodologia reacional, a reação em temperaturas baixas e o ultrassom (que utiliza menos tempo e há a formação de menos subprodutos), se mostraram as melhores opções, apesar de não ter sido possível através das técnicas de purificação utilizadas, separar todos os produtos desejados e identifica-los de forma a comprovar o sucesso da reação. É necessário ainda aperfeiçoar a metodologia e purificação desses compostos, para que estes sejam identificados através das técnicas espectroscópicas e espectrométricas e comprovem o êxito 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 novo produto em todas as reações realizadas, porém nenhum dos subprodutos isolados demonstram através das análises de RMN ^1H ser o produto final desejado (aduto de Gewalt) ou o intermediário (aduto de Knoevenagel), indicando a ocorrência de muitas reações secundárias.

A reação de Gewalt adaptada apresenta muitas variáveis metodológicas que podem ser exploradas visando seu sucesso. Nesse trabalho apesar de não ter sido possível o isolamento e identificação dos novos derivados 2-aminotiofênicos usando produtos naturais como precursores, observamos que a condição da reação com o uso de energia ultrassônica é mais rápida e gera menor formação de subprodutos do que a reação por agitação magnética, assim como observamos que as reações devem ser conduzidas ao máximo sob temperatura ambiente.

Em estudos posteriores, estas reações poderão ser conduzidas em micro-ondas podendo oferecer um melhor procedimento sintético para a obtenção desses derivados e, assim comparar a dinâmica reacional entre os três tipos de agitação.

Dessa forma, esse trabalho permitiu extrair informações importantes e o início da otimização das condições reacionais da reação de Gewalt utilizando produtos naturais como precursores, e certamente auxiliará outros trabalhos que almejam o mesmo objetivo.

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.

Balzarini, J., Thomas, J., S. Liekens, S. Noppen, S., Dehaen, W., Romagnoli, R. (2014), 2-aminothiophene-3-carboxylic acid ester derivatives as novel highly selective cytostatic agents, *Invest New Drugs*, No. 32, pp. 200–210

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.

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.

Cintas, P., Palmisano, G., Cravotto, G. (2011), Power ultrasound in metal-assisted synthesis: From classical Barbier-like reactions to click chemistry, *Ultrasonics Sonochemistry*, Vol. 18, pp. 836-841.

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.

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.

Gallardo, A., Picollo, M. I., Mougabure-Cueto, G. (2015), Lethal activity of individual and mixed monoterpenoids of geranium essential Oil on *Musca domestica*, *Parasitol research*, No. 114, pp. 1229 –1232.

Gendy, A. N. E., Leonardi, M., Mugnaini, L., Bertelloni, F., Ebani, V. V., Nardoni, S., Mancianti, F., Hendawy, S., Omer, E., Pistelli, L. (2015), Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of wild and cultivated *Origanum syriacum* plants grown in Sinai, Egypt, *Industrial Crops and Products*, No. 67, pp. 201–207.

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

Gewald, K., Schinke, E. e Bottcher, H. (1966), 2-Amino-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.

Hesse, S., Perspicace, E., Kirsch, G. (2007), Microwave-assisted synthesis of 2-aminothiophene-3- carboxylic acid derivatives, 3H-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-one and 4-chlorothieno[2,3-d]pyrimidine, *Tetrahedron Letters*, No. 48, pp. 5261–5264

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.

Li, D., Song, J. F., Xu, A. Q., Liu, C. Q. (2013) Optimization of the ultrasound-assisted synthesis of lutein disuccinate using uniform design, *Ultrasonics Sonochemistry*, Vol. 21, pp. 98-103.

Koufaki, M., Fotopoulou, T., Heropoulos, G. A. (2013), Synergistic effect of dual-frequency ultrasound irradiation in the one-pot synthesis of 3,5-disubstituted isoxazoles, *Ultrasonics Sonochemistry*, Vol. 21, pp. 35-39.

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.

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.

Nikolakopoulos, G., Figler, H., Linden, J. Scammells, P. J. (2006), 2-Aminothiophene-3-carboxylates and carboxamides as adenosine A1 receptor allosteric enhancers, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 14, pp. 2358–2365.

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.

Puterová , Z., Romiszewski, J., Mieczkowski, J., Gorecka, E. (2012), Synthesis and study of new rod-like mesogens containing 2-aminothiophene unit, *Tetrahedron*, No. 68, pp. 8172-8180.

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.

Raju, B. R., Sampaio, D. M., Silva, M. M., Coutinho, P. J., Gonçalves, M. S. (2014), Ultrasound promoted synthesis of Nile Blue derivatives, *Ultrasonics Sonochemistry*, No. 21, pp. 360-366.

Sadjadi, S., Sadjadi, S., Rahim Hekmatshoar, R. (2010) Ultrasound-promoted greener synthesis of benzoheterocycle derivatives catalyzed by nanocrystalline copper(II) oxide, *Ultrasonics Sonochemistry*, Vol. 17, pp. 764-767.

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 solvent less synthesis of 2-aminothiophenes via the gewald reaction under ultrasonic conditions, *Heteroletters*, Vol. 2, No. 1, pp. 31-36.

Silverstein, R. M., Webster, F. X., Kiemle, D. (2006), *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7. Ed.

Singh, B. S., Lobo, H. R., Pinjari, D. V., Jarag, K. J., Pandit, A. B., Shankarling, G. S. (2013) Comparative material study and synthesis of 4-(4-nitrophenyl)oxazol-2-amine via sonochemical and thermal method, *Ultrasonics Sonochemistry*, Vol. 20, pp. 633-639.

Solomons, T. W. G., Fryhle, C. B. (2012), *Química orgânica*, 10. Ed., LTC.

Souza, B. C. C., Oliveira, T. B., Aquino, T. M., Lima, M. C. A., Pitta, I. R., Galdino, S. L., Lima, E. O., Gonçalves-silva, T., Militão, G. C. G., Scotti, L., Scotti, M. T., Mendonça Jr., F. J. B. (2012), Preliminary antifungal and cytotoxic evaluation of synthetic cycloalkyl[b]thiophene derivatives with PLS-DA analysis, *Acta Pharmaceutica*, No. 62, pp. 221-236.

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.

Ukhin, L. Y., Shepelenko, E. N., Belousova, L. V., Orlova, Z. I., Borodkin, G. S., Suponitsky, K. Y. (2011), 2-Aminothiophene derivatives in a novel synthesis

of phthalimidines, *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, Vol. 60, No. 2, pp. 352—360.

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.

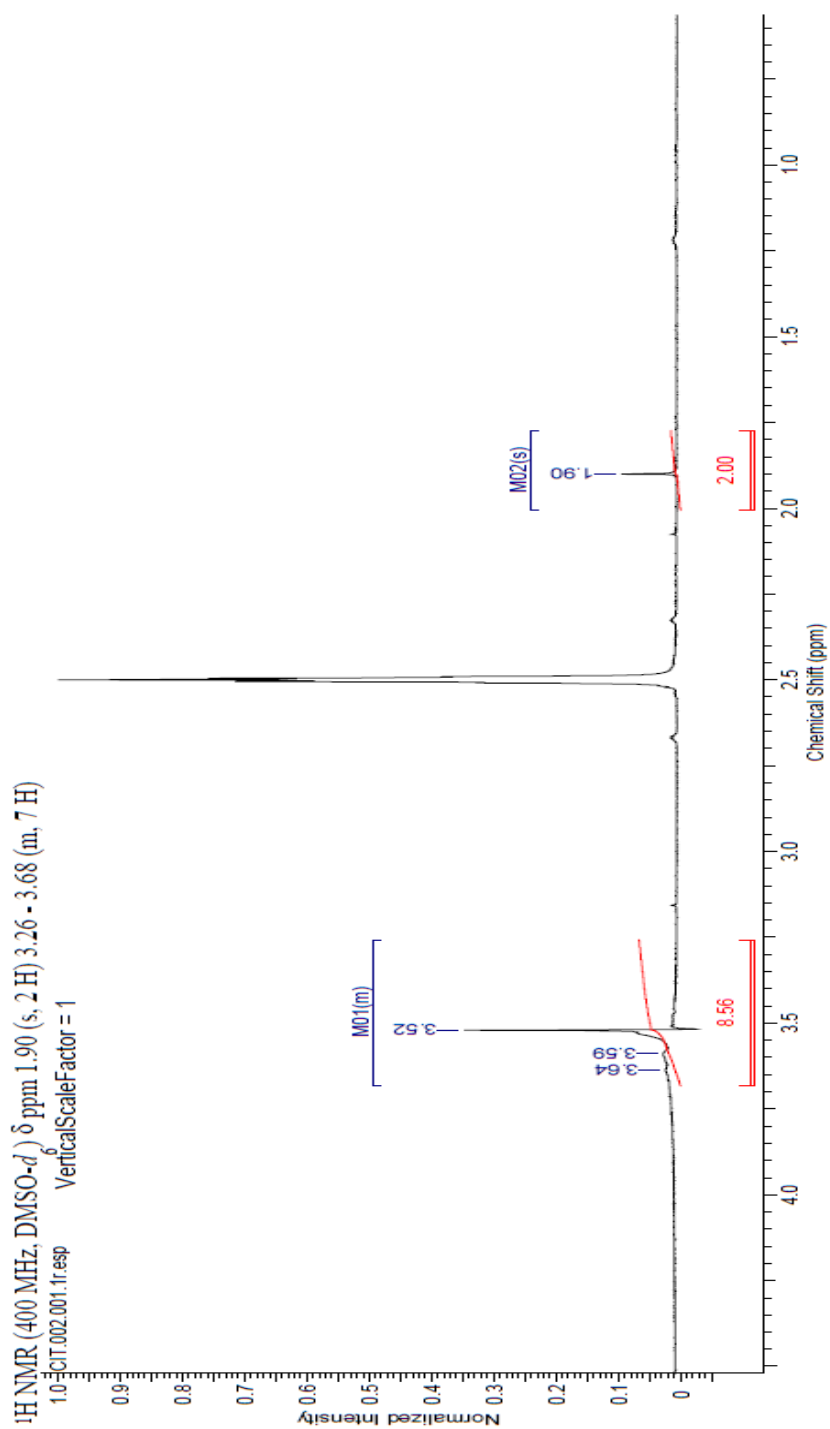
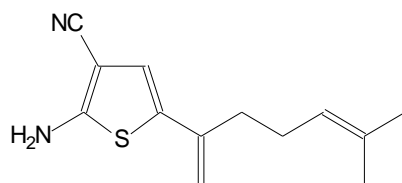
Viegas J. R., Bolzani, C., Silva, V., Barreiro, E J., (2006) Os produtos naturais e a química medicinal moderna. *Química Nova*, Vol. 29, No.2, pp. 326-337.

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.

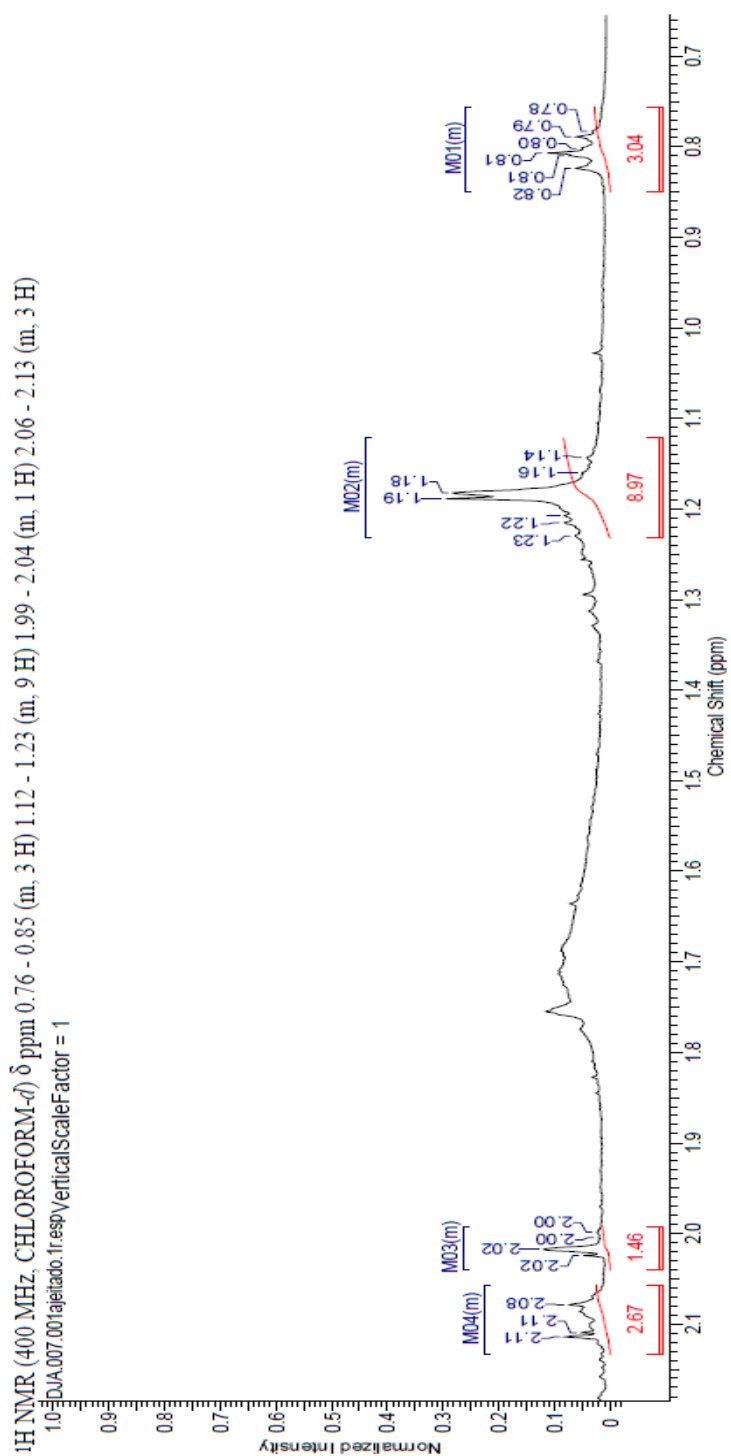
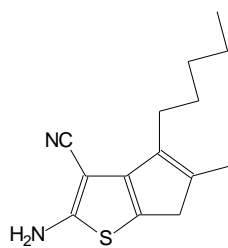
Wang, S. Y., Chen, P. F., Chang, S. T., (2005), Antifungal activities of essential oils and their constituents from indigenous cinnamon (*Cinnamomum osmophloeum*) leaves against wood decay fungi, *Bioresource Technology*, Vol. 96, pp. 813–818.

Anexos

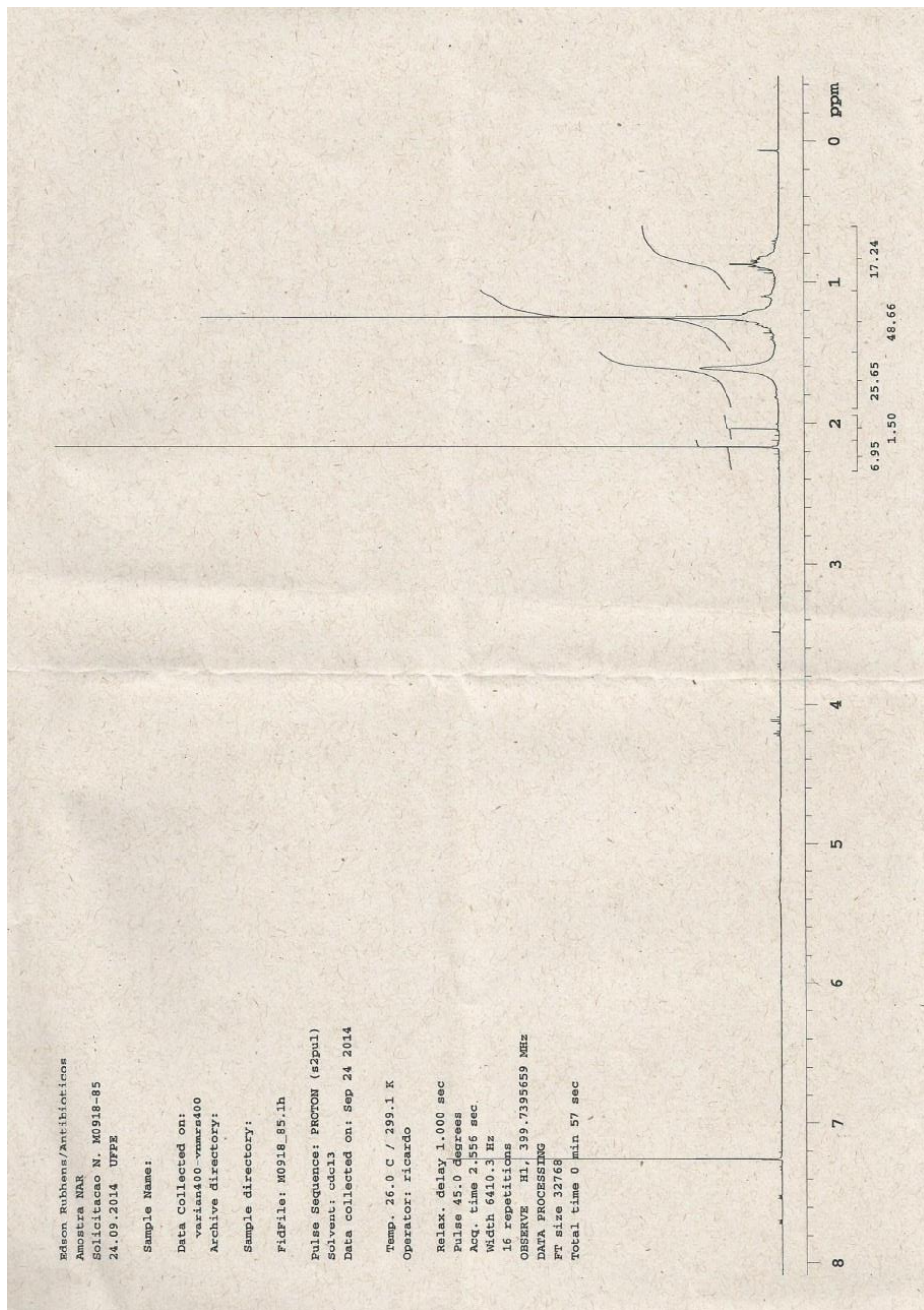
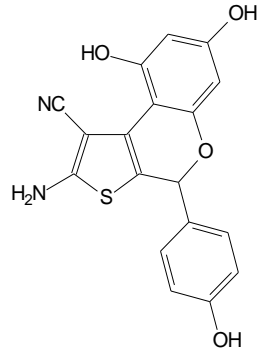
CIT - RMN ¹H



DJA - RMN ¹H



NAR - RMN ¹H



NAR- RMN ¹H

