



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS V – MINISTRO ALCIDES CARNEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SOCIAIS APLICADAS  
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**ISADORA SILVA LUNA**

**OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DA REAÇÃO DE GEWALD  
BASEADAS EM PRÍNCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE VISANDO A SÍNTESE DE  
DERIVADOS 2-AMINO-TIOFÊNICOS**

**JOÃO PESSOA  
2014**

**ISADORA SILVA LUNA**

**OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DA REAÇÃO DE GEWALD  
BASEADAS EM PRÍNCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE VISANDO A SÍNTESE DE  
DERIVADOS 2-AMINO-TIOFÊNICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior

**JOÃO PESSOA  
2014**

L961o Luna, Isadora Silva

Otimização das condições reacionais da reação de Gewald baseadas em princípios da química verde visando a síntese de derivados 2-amino-tiofênicos [manuscrito] : / Isadora Silva Luna. - 2014.

39 p.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e Sociais Aplicadas, 2014.

"Orientação: Prof. Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior, Departamento de Ciências Biológicas".

1. Reação de Gewald. 2. 2-Amino-tiofeno. 3. Química verde. 4. Etilenoglicol. 5. Bicarbonato de sódio. I. Título.

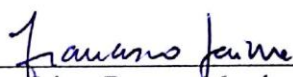
21. ed. CDD 544

ISADORA SILVA LUNA

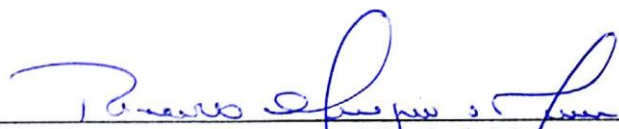
OTIMIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS DA REAÇÃO DE GEWALD  
BASEADAS EM PRÍNCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE VISANDO A SÍNTESE DE  
DERIVADOS 2-AMINO-TIOFÊNICOS

Aprovada em: 25 / 11 / 2014.

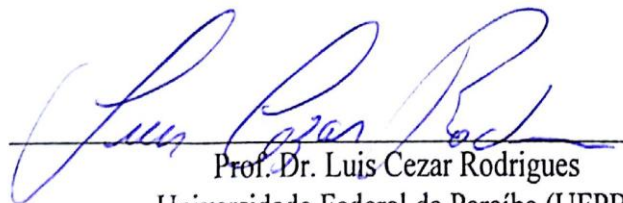
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior (Orientador)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Ricardo Olimpio de Moura  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Luis Cezar Rodrigues  
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Dedico a todos os que com compromisso, perseverança, boa vontade e inteligência, têm contribuído para a expansão da ciência.

## AGRADECIMENTOS

A Deus por me emprestar diariamente o coração que pulsa, o oxigênio que respiro, o solo em que caminho e milhões de itens para que eu exista. Ele que tem me dotado com conhecimento e sabedoria para estudar e conhecer a obra das Suas mãos.

À minha mãe, por nunca ter desistido de mim, por ter sempre lutado comigo e acreditado que eu poderia vencer os obstáculos, mesmo com todas as dificuldades que a vida nos impôs. Obrigada pelos beijos diários, pelo carinho e paciência que sempre estiveram comigo.

Ao meu pai, pela amabilidade, pelo apoio moral e financeiro, a este meu amor e minha gratidão. E ao meu irmão, que sempre esteve comigo nessa árdua caminhada. Ao restante da minha família, pela compreensão por minha ausência nas reuniões familiares.

Ao meu orientador, Prof<sup>o</sup>. Dr. Francisco Jaime, por todo o conhecimento que me foi passado, pela extrema paciência e compreensão nos momentos difíceis, pelo apoio, dedicação e contribuição para a concretização deste trabalho.

A equipe de alunos pesquisadores e a técnica do Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas - LSVM, pelo apoio, prestatividade e incentivo.

A todos os professores do curso que contribuíram para o desenvolvimento da minha formação acadêmica, profissional e pessoal. Em especial, ao Prof<sup>o</sup>. Dr. Ricardo Moura, por desde o início ter me apoiado e acreditado no meu potencial.

Aos meus amigos de turma “Parentenóssomos” – Alan, Alisson, Jéssica, Jessyca, Lays e Thuanny - por cada abraço de conforto, cada risada e cada momento de alegria que passamos juntos. Em especial, a Jessyca (Bina), por estar sempre comigo nos momentos de alívio e tensão, você acompanhou de perto tudo que aconteceu comigo na graduação e foi uma grande e inesquecível amiga. E também as minhas amigas de caminhada, Gersi e Nathalia, não passamos todos os momentos da graduação juntas mas o tempo que passamos foi o suficiente para marcar cada uma de uma forma diferente a minha vida.

A minha querida amiga, Thais Correia, por ter-me aguentado nos momentos de estresse do curso. Obrigada por todas as palavras de conforto e incentivo.

A Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo suporte financeiro, o qual permitiu o desenvolvimento desse trabalho.

**“A mente que se abre para uma nova ideia  
jamais voltará ao seu tamanho original”.**

Albert Einstein

## RESUMO

Atividades na indústria química normalmente estão associadas a poluição do meio ambiente e risco à saúde humana, uma vez que seus processos químicos manipulam e/ou geram uma grande quantidade de substâncias tóxicas e inflamáveis. A Química Verde surgiu como uma alternativa para o aumento da segurança, desempenho e eficiência dos processos e produtos químicos, com a principal preocupação à redução ou eliminação das propriedades físico-químicas que são nocivas ao homem e ao ambiente. Uma estratégia empregada pela síntese orgânica é a elaboração de rotas sintéticas alternativas para o desenvolvimento de moléculas bioativas, como por exemplo, os derivados 2-amino-tiofenos. Esta molécula foi escolhida por possuir uma vasta gama de moléculas biologicamente ativas já descritas na literatura e por possuir valor agregado, como precursoras de importantes produtos farmacêuticos, a exemplo da olanzapina. Assim o trabalho tem como objetivo desenvolver uma via sintética alternativa, baseada em princípios da Química Verde para obtenção de derivados 2-amino-tiofenos através da reação de Gewald. A reação de Gewald consiste na condensação de uma cetona com um composto metileno ativo na presença de enxofre elementar em meio básico, originando o 2-amino-tiofenos polissubstituídos. Para a otimização da metodologia, foram aplicadas mudanças da base substituindo a base orgânica (morfolina) por bases inorgânicas (NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CaCO<sub>3</sub> e NaHCO<sub>3</sub>), a utilização de água no processo de purificação, e o uso de solventes alternativos (glicerina, água destilada e etilenoglicol) na obtenção do 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[*b*]tiofeno-3-carbonitrila (6CN). Ao encontrar condições metodológicas ótimas para a síntese do 6CN, as condições foram reproduzidas visando a obtenção de outros aductos de Gewald (5CN, 7CN, 8CN, 6CNP, 6EST e 7EST), sendo avaliadas por seus graus de pureza determinados por CCD e faixa de fusão. Na obtenção do 6CN, o etilenoglicol se mostrou uma alternativa melhor que a glicerina, com rendimentos de 78% e 29%, respectivamente; e entre as bases inorgânicas utilizadas, o NaHCO<sub>3</sub> sobressaiu sobre as demais bases, com rendimento de 94%. O uso da água no processo de filtração aumentou o rendimento de 47,5% para 100% do composto 6CN. Na obtenção de outros aductos de Gewald apenas o composto 5CN e os compostos com radical éster (EST) apresentaram rendimentos inferiores a metodologia tradicional. Utilizando água no processo de filtração e a base NaHCO<sub>3</sub> os compostos que apresentaram melhores rendimentos foram o 6CN com 100% e o 7CN com 91%. Os rendimentos das reações do 6CN (94%), 7CN (71,5%) e 8CN (72%) com NaHCO<sub>3</sub> e etilenoglicol se apresentaram superiores a metodologia tradicional. Concluindo que as modificações propostas são alternativas viáveis, mais baratas, praticamente atóxico para os humanos e ao meio ambiente, solúveis em água, e ausente de odor, por isso, "ecologicamente correto" para a realização da reação de Gewald e obtenção de 2-amino-tiofenos.

**Palavras-Chave:** Reação de Gewald, 2-Amino-tiofeno, Química Verde, Etilenoglicol, Bicarbonato de sódio.



## ABSTRACT

Activities in the chemical industry are usually associated with pollution of the environment and human health risk, since their chemical processes manipulate and / or generate a lot of toxic and flammable substances. Green chemistry has emerged as an alternative to increasing the safety, performance and efficiency of processes and chemicals, with the main concern the reduction or elimination of the physicochemical properties that are harmful to humans and the environment. One strategy employed by organic synthesis is the preparation of alternative synthetic routes for the development of bioactive molecules, such as those derived 2-amino-thiophenes. This molecule was chosen because it has a wide range of biologically active molecules described in the literature and has value as important precursors of pharmaceuticals, such as olanzapine. Thus the study aims to develop an alternative synthetic route, based on principles of Green Chemistry to obtain derivatives 2-amino-thiophenes by Gewald reaction. The Gewald reaction consists in the condensation of a ketone with an active methylene compound in the presence of elemental sulfur under basic conditions, yielding the 2-amino-thiophenes polysubstituted. To improve the methodology, base changes were applied by substituting the organic base (morpholine) inorganic bases (NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> and CaCO<sub>3</sub>), the use of water in the purification process and the use of alternative solvents (glycerol, water distilled and ethylene glycol) obtaining 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[*b*]thiophene-3-carbonitrile (6CN). To find great methodological conditions for the synthesis of 6CN, the conditions were reproduced in order to obtain other adducts Gewald (5CN, 7CN, 8CN, 6CNP, 6EST and 7EST) and evaluated by their degree of purity determined by TLC and range merger. In obtaining 6CN, ethylene glycol showed a better alternative than glycerin, with yields of 78% and 29%, respectively; and among the inorganic bases used in the NaHCO<sub>3</sub> excelled over other bases, yield 94%. The use of water in the filtration process increased the yield of 47.5% for 100% 6CN compound. In other adducts obtained Gewald only 5CN compound and the compounds ester radical (EST) had lower yields the traditional methodology. Using water in the filtration process and the base NaHCO<sub>3</sub> compounds which showed the best 6CN yields were 100% and 91% 7CN. The yields of the reactions 6CN (94%) 7CN (71.5%) and 8CN (72%) and ethylene glycol with NaHCO<sub>3</sub> presented above traditional method. Concluding that the proposed changes are feasible, cheaper alternatives, practically non-toxic to humans and the environment, water soluble, and absent odor, so "green" for the realization of Gewald reaction and obtain 2- amino-thiophenes.

**Keywords:** Gewald reaction, 2-aminothiophene, Green Chemistry, Ethylene glycol, Sodium bicarbonate.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Moléculas comerciais contendo o anel tiofênico..... 22
- Figura 2.** Moléculas farmacêuticas comercializadas de 2-amino-tiofenos..... 23

**LISTA DE ESQUEMAS**

<b>Esquema 1.</b> Reação de Gewald para a obtenção de 2-amino-tiofenos polissubstituídos....	21
<b>Esquema 2.</b> Diagrama de síntese dos derivados 2-amino-tiofenos polissubstituídos.....	25
<b>Esquema 3.</b> Mecanismo reacional da reação de Gewald.....	28

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b>	Comparação de rendimentos entre irradiação de microondas e aquecimento convencional na reação de Gewald.....	23
<b>Tabela 2.</b>	Otimização de biocatalisadores na reação do 2-amino-4,5,6,7-tetraidrobenzo[ <i>b</i> ]tiofeno-3-carbonitrila.....	24
<b>Tabela 3.</b>	Compostos sintéticos desse trabalho.....	25
<b>Tabela 4.</b>	Variáveis metodológicas utilizadas para obtenção do composto 6CN.....	26
<b>Tabela 5.</b>	Modificação do solvente e modo de agitação para a obtenção do 6CN.....	28
<b>Tabela 6.</b>	Utilização de diferentes bases inorgânicas para a obtenção do 6CN.....	29
<b>Tabela 7.</b>	Variação do solvente da filtração na reação do 6CN.....	30
<b>Tabela 8.</b>	Dados comparativos dos rendimentos, tempos e faixa de fusão para a metodologia usando o etanol e NaHCO <sub>3</sub> .....	30
<b>Tabela 9.</b>	Dados comparativos dos rendimentos e tempo reacional para a metodologia com etilenoglicol e NaHCO <sub>3</sub> .....	31

**LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E FÓRMULAS MOLÉCULARES**

AINE	Atividade Anti-inflamatória Não Esteroidal
CaCO <sub>3</sub>	Carbonato de Cálcio
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CN	Nitrila
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COOEt	Éster
EG	Etilenoglicol
EtOH	Etanol
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i>
F.F	Faixa de fusão
H <sub>2</sub> O	Água
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
IV	Infravermelho
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de Potássio
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Fosfato de Potássio
LSVM	Laboratório de Síntese e Vetorização de Moléculas
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de Sódio
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de Sódio
NaOH	Hidróxido de Sódio
OCDE	Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico
PEG	Poli (etileno glicol)
QV	Química Verde
R <sub>f</sub>	Fator de Retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SSNRI	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba
ZnO	Óxido de Zinco

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	17
2.1	Objetivo geral.....	17
2.2	Objetivo específico.....	17
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	18
3.1	Química Verde.....	18
3.2	Os 12 Princípios da Química Verde.....	18
3.2.1	<i>Prevenção</i> .....	19
3.2.2	<i>Economia de átomos</i> .....	19
3.2.3	<i>Reações com compostos de menor toxicidade</i> .....	19
3.2.4	<i>Desenvolvimento de compostos seguros</i> .....	19
3.2.5	<i>Solventes e auxiliares mais seguro</i> .....	19
3.2.6	<i>Eficiência energética</i> .....	20
3.2.7	<i>Uso de substâncias renováveis</i> .....	20
3.2.8	<i>Evitar a formação de derivados</i> .....	20
3.2.9	<i>Catálise</i> .....	20
3.2.10	<i>Desenvolvimento de compostos degradáveis</i> .....	21
3.2.11	<i>Análise em tempo real para a prevenção da poluição</i> .....	21
3.2.12	<i>Química segura para a prevenção de acidentes</i> .....	21
3.3	Síntese e Importância Industrial de 2-amino-tiofenos.....	21
3.4	Alternativas Sintéticas para a Reação de Gewald.....	23
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	25
4.1	Procedimento Geral de Síntese e Compostos Obtidos.....	25
4.2	Variáveis Analisadas na Metodologia da Reação de Gewald .....	26
4.3	Procedimento Geral para a Síntese de Derivados 2-amino-tiofenos.....	26
4.4	Caracterização Físico-Química dos Compostos Sintetizados.....	26
4.4.1	<i>Pesagem dos reagentes e compostos</i> .....	27
4.4.2	<i>Cromatografia em Camada Delgada (CCD)</i> .....	27
4.4.3	<i>Faixa de fusão</i> .....	27
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	28
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	35
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	36

## 1 INTRODUÇÃO

Atividades produtivas na área da química normalmente estão associadas à poluição do meio ambiente e risco à saúde humana, visto que manipulam uma grande quantidade de substâncias tóxicas e/ou inflamáveis, que após seu processo químico geram um “lixo tóxico” que precisa ser tratado (resíduo).

A preocupação com esses inconvenientes pode ser observada pela crescente pressão sobre as indústrias químicas, tanto da sociedade civil quanto das autoridades governamentais, para aprimorar o desenvolvimento de seus processos visando à redução de seus riscos (GALEMBECK et al., 2007; CORRÊA & ZUIN, 2012; PRADO, 2003).

De ante disso, a Química Verde surgiu como uma alternativa para o aumento da segurança, desempenho e eficiência dos produtos e processos químicos, com a principal preocupação à redução ou eliminação das propriedades físico-químicas que caracterizam o perigo à saúde humana e meio ambiente (CORRÊA & ZUIN, 2012). Suas diretrizes estão pautadas em seus 12 princípios, na qual pretendem a sustentabilidade dos processos químicos.

Um dos recentes avanços atingidos na área da síntese orgânica é o desenvolvimento de rotas sintéticas alternativas (GRAEDEL, 1999; CORREA & ZUIN, 2012), que visa maximizar a eficiência e minimizar os custos dos processos reacionais (LIMA, 2007; DUPONT, 2000), e por razões econômicas e ambientais, as vias sintéticas precisam serem otimizadas para quando utilizadas em nível de escala industrial.

As propostas trazidas pela Química Verde para a síntese orgânica dispõe de alterações planejadas, tais como: atribuição de métodos que maximizam a incorporação dos átomos das moléculas dos reagentes no produto, utilização de reagentes catalíticos, minimização da geração de substâncias tóxicas, diminuição da formação de resíduos e uso de novos e eficientes meios de transferência de energia (PRADO, 2003; DA SILVA et al, 2005).

Dentre as opções na síntese de moléculas bioativas, destacamos os derivados tiofênicos, que possuem suas aplicações bem difundidas na indústria, com vários produtos importantes, incluindo farmacêuticos, corantes e agroquímicos (FORERO et al., 2011).

No setor farmacêutico, os derivados 2-amino-tiofeno possuem uma ampla gama de atividades biológicas conhecidas como antibacterianos, antifúngicos, antiamebas, antitumoral, antioxidante, anticoagulante e antitrombótico (PUTEROVÁ, KRUTOSÍKIVÁ, VÉGH, 2010; FORERO et al., 2011). Além disso, o anel tiofênico tem sido utilizado como precursor de

importantes produtos farmacêuticos, a exemplo da olanzapina no tratamento da esquizofrenia e da doença bipolar (HUANG & DÖMLING, 2010).

Os tiofênicos são obtidos através da clássica reação de Gewald, que envolve a condensação multicomponentes de uma cetona ou aldeído, uma nitrila ativado, enxofre elementar na presença de uma base e um catalizador orgânico, tais como morfolina e dietilamina, originando como produto o 2-amino-tiofenos polissubstituídos (GEWALD, 1965; GEWALD et. al, 1966; HUANG & DÖMLING, 2010).

A síntese para a obtenção desses derivados envolve condições metodológicas tidos como inconvenientes, como o uso de reagente caros e difíceis de se obter, a toxicidades do mesmo e tempos reacionais grandes.

Diante dessas considerações iniciais, nesse trabalho propomo-nos a desenvolver uma metodologia sintética alternativa, baseada em princípios da Química Verde, que permita a obtenção de 2-amino-tiofenos a partir da reação de Gewald.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos geral

Desenvolver uma via sintética alternativa, baseada em princípios da Química Verde para obtenção de derivados 2-amino-tiofenos através da reação de Gewald.

### 2.2 Objetivos específico

- ✓ Avaliar as possibilidades de substituição do solvente tradicional (etanol) por outros solventes menos inflamáveis ou tóxicos para realização da reação de Gewald visando a obtenção do 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[*b*]tiofeno-3-carbonitrila (6CN);
- ✓ Avaliar as possibilidades de substituição da base orgânica tradicional (morfolina, dietilamina) por bases inorgânicas para realização da reação de Gewald visando a obtenção do 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[*b*]tiofeno-3-carbonitrila (6CN);
- ✓ Após determinadas às condições metodológicas ótimas para síntese do 6CN, reproduzir as condições reacionais para obtenção de outros derivados 2-amino-tiofenos, de maneira a avaliar a robustez do método;
- ✓ Verificar e comparar as características físico-químicas e rendimentos dos compostos sintetizados pela metodologia tradicional e pela metodologia verde.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Química Verde

Em 1991, a agência ambiental norte-americana EPA (*Environmental Protection Agency*) lançou o programa “Rotas Sintéticas Alternativas para Prevenção da Poluição”, na qual propôs financiar projetos de pesquisa que tivessem como objetivo primordial a prevenção da poluição em seus processos, ou seja, fabricar produtos por meio de processos ambientalmente corretos. Em 1993, o programa foi expandido para incluir outros temas, tais como solventes ecológicos e produtos químicos mais seguros, sendo nomeada Química Verde (SERRÃO & SILVA, 2010). Esta proposta logo foi incorporada à *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) e à Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) que iniciaram as diretrizes para o desenvolvimento da Química Verde em nível mundial (TORRESI et al., 2010).

Atualmente, a Indústria Química investe grandes somas em equipamentos ou sistemas gerenciais que visem a prevenção, redução ou eliminação de substâncias tóxicas ao meio ambiente (GALEMBECK et al., 2007); contudo, a síntese de moléculas biologicamente ativas na indústria farmacêutica, geralmente, envolve diversas etapas com rendimentos baixos, formação de subprodutos e geração de resíduos, acarretando na diminuição do rendimento final e em altos custos para purificação.

A Química Verde propõe que um processo sintético eficiente deve, em linhas gerais, conter as seguintes características: possuir seletividade, brevidade (menor número de etapas), alto rendimento e pureza do produto desejado, não utilizar solvente, ou quando utilizar, ser menos tóxico e não inflamável, evitar mistura de solventes, utilizar solventes e reagentes baratos que não agridam o meio ambiente, ser catalítico, permitir recuperação de solventes. Tais características são respaldadas nos Princípios da Química Verde que são descritos a seguir (SANSEVERINO, 2000; LENARDÃO et al., 2003).

#### 3.2 Os 12 Princípios da Química Verde

Os principais elementos ou estratégias para a implementação da prática química voltada a sustentabilidade constituem os chamados doze princípios da Química Verde, a saber: 1) prevenção; 2) economia de átomos; 3) reações com compostos de menor toxicidade; 4) desenvolvimento de compostos seguros; 5) solventes e auxiliares mais seguros; 6) eficiência energética; 7) uso de substâncias renováveis; 8) evitar a formação de derivados; 9) catálise; 10) desenvolvimento de compostos degradáveis; 11) análise em tempo real para a

prevenção da poluição; 12) química segura para a prevenção de acidentes (LENARDÃO et al., 2003; DA SILVA et al., 2005; SERRÃO & SILVA, 2010).

### **3.2.1 Prevenções**

É mais satisfatório investir em tecnologias mais limpas de produção do que investir em pesados tratamentos de resíduos, que nem sempre resolve satisfatoriamente o problema (ANASTAS & WARNER 1998). Portanto, medidas de prevenção à poluição oferecem tanto um ganho ecológico, quanto econômico.

### **3.2.2 Economias de átomos**

Deve-se procurar desenhar metodologias sintéticas que possam maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final (TROST, 1991).

A eficácia da reação é verificada através da divisão do peso molecular do produto desejado pelo obtido da soma de todas as substâncias produzidas nas equações estequiométricas envolvidas no processo (TROST, 1995). Por isso, a reação eficiente seria aquela em que toda a massa dos reagentes está contida no produto. Desta maneira, ocorreria um aproveitamento das matérias-primas e, conseqüentemente, seriam gerados menos resíduos.

### **3.2.3 Reações com compostos de menor toxicidade**

As metodologias sintéticas devem substituir compostos de alta toxicidade por compostos de menor toxicidade, fazendo que sejam gerados subprodutos com pouco ou nenhum risco à saúde humana e de contaminação ao meio ambiente (PRADO, 2003).

### **3.2.4 Desenvolvimentos de compostos seguros**

Este princípio é considerado complementar ao anterior, pois determina o desenvolvimento de novos produtos levando em consideração a toxicidade dos reagentes envolvidos no processo e os possíveis danos ao ambiente provocados pelos produtos gerados (PRADO, 2003).

### **3.2.5 Solventes e auxiliares mais seguros**

O uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, secantes, etc.) precisa ser desnecessário e, quando utilizada, estas substâncias devem ser inofensivas. Contudo, as substâncias auxiliares representam os principais problemas da indústria química, relacionados

à geração de resíduos, transporte, manuseio e descarte, pois apresentam aspectos que demanda capital e cuidados específicos (SANSEVERINO, 2000).

### ***3.2.6 Eficiências energética***

A utilização de energia pelos processos químicos precisa ser reconhecida pelos seus impactos ambientais e econômicos e deve ser minimizada. Se possível, os processos químicos devem ser conduzidos à temperatura e pressão ambientes (CORRÊA & ZUIN, 2009). Opções de transferência de energia, como a substituição do aquecimento convencional por microondas e ultrassom são menos danosas ao meio ambiente e mais eficientes energeticamente (DA SILVA *et al.*, 2005).

### ***3.2.7 Uso de substâncias renováveis***

Sempre que a técnica é economicamente viável, deve utilizar matérias-primas renováveis ao invés das não-renováveis. (ANASTAS & WARNER, 1998). A síntese de qualquer produto começa com a seleção do material de partida e, em muitos casos, esta escolha pode ser o fator mais importante a determinar o impacto de um dado processo de manufatura.

### ***3.2.8 Evitar a formação de derivados***

A utilização de reagentes bloqueadores, de proteção ou desproteção, modificadores temporários e purificadores podem ser minimizados ou evitados ao máximo durante os processos químicos, por conseguinte tais passos reacionais requerem uma quantidade grande de reagentes adicionais o que ocasiona uma geração maior de subprodutos e derivados (CORRÊA & ZUIN, 2009).

Uma síntese ideal deve levar à molécula desejada o uso de materiais de partida de baixo custo, facilmente obtidos, de fonte renovável, em uma única etapa, simples e ambientalmente aceitável, que se processe rapidamente e em rendimento quantitativo. Além disso, o produto precisa ser separado da mistura da reação com 100% de pureza (MEIRELES, 2009). Obviamente esta situação ainda é muito difícil de conseguir.

### ***3.2.9 Catálises***

Reações catalíticas compõem o pilar da Química Verde, sendo melhores que os reagentes estequiométricos, pois são altamente seletivos, eficazes e apresentam um grande ganho econômico e ambiental já que evitam a formação de grandes quantidades de resíduos, além de permitirem sua reutilização (LENARDÃO *et al.*, 2003).

### 3.2.10 Desenvolvimento de compostos degradáveis

O desenvolvimento de produtos químicos precisa ser desenhado de tal modo que, ao final de sua função, sejam facilmente degradados a produtos inócuos (PRADO, 2003). Assim, deve-se priorizar o desenvolvimento de produtos biodegradáveis que sejam mais seguros, menos tóxicos, mais seletivos e eficientes.

### 3.2.11 Análise em tempo real para a prevenção da poluição

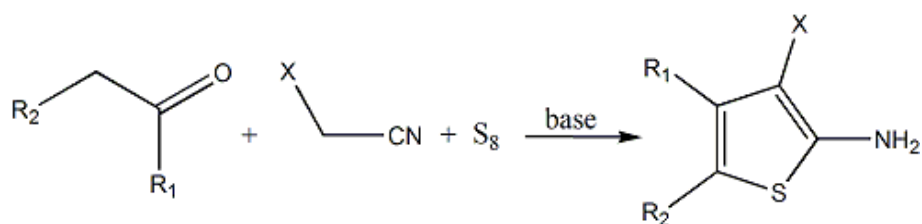
Deve-se obter o desenvolvimento de metodologias analíticas que viabilizem um monitoramento e controle dentro do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas (ANASTAS & WARNER, 1998). Ressaltando dois aspectos importantes deste princípio: os métodos de análise devem ser rápidos, robustos, precisos e baratos; e, além disso, no decorrer do processo químico devem ser aplicadas técnicas analíticas em que os reagentes são liberados na quantidade e tempo corretos, evitando desta maneira desperdício e o conseqüente prejuízo ambiental (CORRÊA & ZUIN, 2009).

### 3.2.12 Química segura para a prevenção de acidentes

Para o desenvolvimento de processos seguros, as substâncias e seu processo químico, devem ser escolhidos a fim de minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios. Somando a isso, outros aspectos devem ser levados em consideração como a toxicidade, explosividade, corrosividade e inflamabilidade de solventes e auxiliares (SANSEVERINO, 2000).

## 3.3 Síntese e Importância Industrial de 2-amino-tiofenos

Em 1965 e 1966, o químico alemão Karl Gewald revolucionou a síntese orgânica ao inovar com a reação de multicomponentes que fornece 2-amino-tiofenos polissubstituídos (Esquema 1).



**Esquema 1.** Reação de Gewald para a obtenção de 2-amino-tiofeno polissubstituídos.

A reação de Gewald caracteriza-se pela condensação de três componentes, o composto carbonílico (cetona ou aldeído), o nitrilo ativado e o enxofre elementar na presença da base forte de Lewis (Figura 1) (GEWALD, 1965; GEWALD et al., 1966).

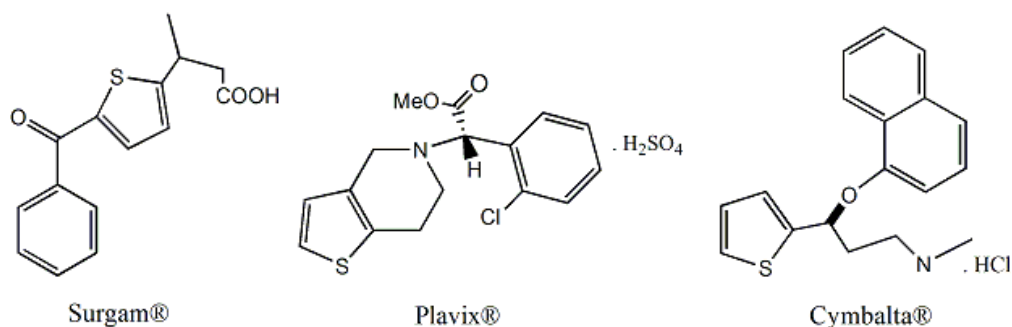
Esta reação se mostrou um importante procedimento sintético devido ao fato de possibilitar a substituição no anel tiofênico em 3 posições distintas, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e X, permitindo dessa forma obter um grande número de intermediários sintéticos (Figura 1) (GEWALD, 1965; GEWALD et al., 1966).

A reação de Gewal sofreu diversas variações metodológicas e o próprio inventor em 1988 descreveu 4 diferentes tipos de variações (GEWALD et al., 1988). Atualmente, são descritas cerca de 15 modificações (PUTEROVÁ, KRUTOSIKOVÁ & VÉGH, 2009)

Os compostos orgânicos que contêm anéis aromáticos, como os tiofenos, estão amplamente distribuídos na natureza e possuem um papel importante em vários processos bioquímicos. Conseqüentemente, eles são comumente incorporados nas estruturas químicas de medicamentos sintéticos (DALVIE et al., 2002).

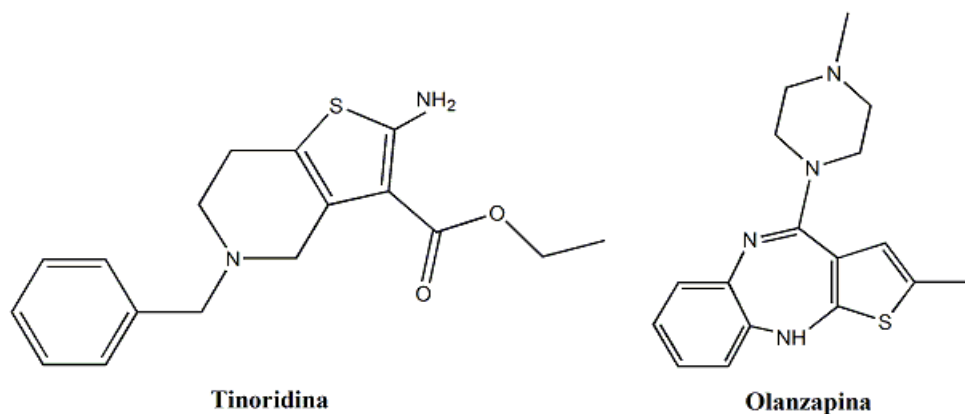
Muitos produtos importantes, incluindo farmacêuticos, corantes e agroquímicos, são sintetizados a partir do 2-amino-tiofenos. Na indústria farmacêutica, moléculas que contém o heterocíclico tiofeno (Figura 1) existem como produtos naturais (RUSSEL, 1996) e quimioterápicos sintéticos (PRESS, 1985; RUSSEL, 1996).

Na concepção de medicamentos, os fármacos com o anel tiofênico estão sendo vendidos comercialmente como o ácido tiaprofênico (Surgam®), que possui atividade anti-inflamatório não esteroideal (AINE), (SORKIN & BROGDEN, 1985). O bissulfato de clopidogrel (Plavix®), um inibidor do difosfato de adenosina (ADP), onde a agregação plaquetária induzida tem sido um importante avanço para pacientes com doença aterosclerótica cardiovascular (LI et al., 2004; RODGERS & STEINHUBL, 2003). O cloridrato de duloxetina (Cymbalta®), é um inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina (SSNRI), tem sido eficaz para o tratamento de depressão, para o tratamento da incontinência urinária, entre outros (BYMASTER et al., 2003).



**Figura 1.** Moléculas comerciais contendo o anel tiofênico.

Como precursores de produtos farmacêuticos, a olanzapina (Figura 2) é um dos antipsicóticos mais prescrito no Brasil e no mundo (VAN DER ZWAAL et al., 2010) utilizado no tratamento da esquizofrenia e de doença bipolar (MELTZER et. al., 1996; YIJUN & DÖMLING, 2009) é o melhor exemplo da importância de derivados 2-amino-tiofênicos como intermediários sintéticos. Outro exemplo importante é o fármaco tinoridina (Figura 2) que é um anti-inflamatório não esteroidal com atividade antiperoxidativa potente (HUANG & DÖMLING, 2010).



**Figura 2.** Moléculas farmacêuticas comercializadas de 2-amino-tiofenos.

### 3.4 Alternativas Sintéticas Baseadas na Química Verde para a Reação de Gewald

Recentemente diversos grupos de pesquisas têm investido em alternativas para a síntese de 2-amino-tiofenos via reação de Gewald. Alguns trabalhos citam o uso de outros modelos de transferência de energia, além da placa magnética, tais como: o ultrassom (SANTOS et al., 2012; MOJTAHEDI et al., 2010), o microondas (Tabela 2) (SRIDHAR et al., 2007) e a energia solar (MEKHEIMER, ABDEL-HAMEED & SADEK, 2008). Esses meios de transferências de energia alternativas combinam as vantagens de serem eficazes, com curto tempo reacional e com bons rendimentos.

**Tabela 1.** Comparação de rendimentos entre irradiação de microondas e aquecimento convencional na reação de Gewald.

Entrada	R <sub>1</sub> e R <sub>2</sub>	X	Rendimento (%) Microondas (min)	Rendimento (%) Convencional (h)
1	Ciclopentanona	Etil cianoacetato	56 (6.0)	52 (7.0)
2	Ciclopentanona	Malononitrila	57 (8.0)	55 (5.5)
3	Ciclohexanona	Etil cianoacetato	91 (6.0)	89 (3.5)
4	Ciclohexanona	Malononitrila	92 (6.0)	91 (3.5)
5	Cicloheptanona	Etil cianoacetato	85 (6.0)	75 (3.5)
6	Cicloheptanona	Malononitrila	86 (6.0)	81 (3.5)
7	Ciclooctanona	Etil cianoacetato	58 (7.0)	55 (4.0)
8	Ciclooctanona	Malononitrila	62 (5.5)	60 (4.0)

A mudança de bases inorgânicas (por exemplo,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{ZnO}$ ) por bases orgânicas (morfolina, trietilamina, pirimidina, dietilamina) são descritas como facilitadoras na formação de intermediário ilideno-enxofre e para o fechamento do anel encerramento nas duas etapas da reação Gewald, aumentando o rendimento e diminuindo o tempo racional. Essa alternativa se enquadra nos princípios da Química Verde e tem sido bastante explorada tanto na síntese de derivados tiofênicos (PUTEROVÁ, KRUTOSIKOVÁ & VÉGH, 2010; TAYEBEE et al., 2012; BARNES et al., 2006).

O sistema de biocatálise utilizando enzimas isoladas, como o soro de albumina bovino, oferece bons rendimentos e melhor tempo reacional comparado a outros biocatalizadores (Tabela 1), porém é um método dispendioso (ZHAO et al., 2013).

**Tabela 2.** Otimização de biocatalisadores na reação do 2-amino-4,5,6,7-tetraidrobenzo[*b*]tiofeno-3-carbonitrila.

Entrada	Catalizador	Tempo da reação (h)	Rendimento (%)
1	Lipase de pâncreas suíno	12	71
2	Lipase de pâncreas de porco	12	67
3	Lipozima, MML	12	69
4	Protease alcalina de <i>Bacillus subtilis</i>	12	66
5	Acilase "Amano" de <i>Aspergillus oryzae</i>	12	68
6	Lipase Amano M de <i>Mucor javanicus</i>	12	64
7	Lipase AY 30	12	35
8	Lipase B de resina acrílica de <i>Candida antarctica</i>	12	55
9	D-aminocilase de <i>Escherichia coli</i>	12	83
10	Soro de Albumina Bovino	4	>99

A utilização de líquido iônico como meio reacional é tido como ecologicamente aceitável e sua característica iônica, sua densidade elevada e baixa pressão de vapor facilitam o processo de isolamento dos compostos orgânicos, resultando em produtos com alta pureza (HU et al., 2006; HUANG & DÖMLING, 2011).

O poli (etileno glicol), PEG, como meio reacional tem sido aplicado na reação de Gewald por ser de baixo custo e ter solubilidade em solução aquosa e orgânica, podendo ser utilizado com suporte sólido (HARRIS et. al., 1984). Este método sintético é simples e os rendimentos obtidos variam, utilizando cetonas cíclicas, por exemplo, tem-se rendimentos elevados de 84% a 92% (CASTANEDO & SUTHERLIN, 2001).

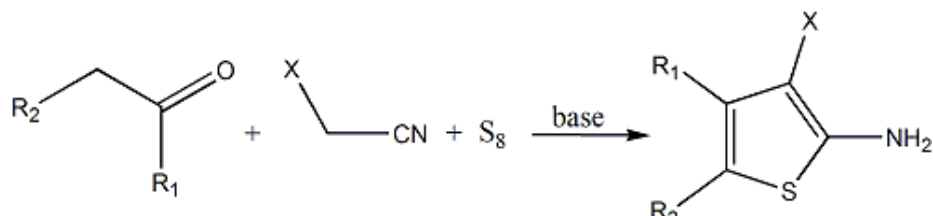
Muitas reações de Gewald têm sido conduzidas por irradiação de microondas (SRIDHAR et al., 2007) ou ultrassom (SANTOS et. al., 2012; FORERO et. al., 2011) com objetivo de desenvolver uma metodologia sem solventes orgânicos ou utilizando água para a ausência total de solventes orgânicos indesejáveis (PRADO, 2003).



## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Procedimento Geral de Síntese e Compostos Obtidos

Os derivados tiofênicos obtidos nesse trabalho foram sintetizados por meio de uma rota sintética composta por única etapa de acordo com o Esquema 1.



**Esquema 2.** Diagrama de síntese dos derivados 2-amino-tiofenos polissubstituídos.

A tabela 3 a seguir apresenta todos os compostos sintéticos obtidos nesse trabalho.

**Tabela 3.** Compostos sintéticos desse trabalho.

Compostos	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Produto
5CN			-CN	
6CN			-CN	
6EST			-COOEt	
6CNP			-CN	
7CN			-CN	
7EST			-COOEt	
8CN			-CN	

## 4.2. Variáveis Analisadas na Metodologia da Reação de Gewald

Para o desenvolvimento da via sintética alternativa, baseada em princípios da Química Verde, para obtenção de derivados 2-amino-tiofenos através da reação de Gewald as variáveis foram primeiramente modificadas visando a obtenção do composto 2-amino-4,5,6,7-tetraidrobenzo[*b*]tiofeno-3-carbonitrila (6CN) (Tabela 3).

Este composto foi escolhido para iniciar o trabalho, pelo fato de ser, dentre os outros aductos de Gewald, o que apresenta um dos melhores rendimentos, de ser de mais fácil obtenção e por apresentar um custo de obtenção mais baixo.

A Tabela 4 apresenta as variáveis metodológicas utilizadas.

**Tabela 4.** Variáveis metodológicas utilizadas para obtenção do composto 6CN.

Solvente da reação	Solvente da filtragem	Base	Temperatura	Modo de agitação
EtOH	EtOH	Morfolina	Ambiente	Placa magnética
H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	NaOH	Refluxo	Ultrassom
Glicerina	1:1-EtOH:H <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		
Etilenoglicol		NaHCO <sub>3</sub>		
7:3-Glicerina:H <sub>2</sub> O		CaCO <sub>3</sub>		

Após determinadas às condições metodológicas ótimas para síntese do 6CN, foi reproduzido as condições reacionais para obtenção de outros derivados 2-amino-tiofenos (Tabela 3), de maneira a avaliar a robustez do método.

## 4.3 Procedimento geral para a síntese de derivados 2-amino-tiofenos

Em um balão de fundo redondo foi preparado com o solvente escolhido da reação e adicionados quantidades equimolares de cetona cíclica (ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano ou *N*-benzil-piperidona), composto metileno ativo (malononitrila ou cianoacetato de etila), enxofre elementar e base (orgânica ou inorgânica) em um equipamento para a agitação (utrassom ou agitador magnético). O tempo da reação foi monitorado por cromatografica em camada delgada (CCD), a mistura reacional foi filtrada e lavada com etanol e/ou água. Dessa maneira, foram obtidos os derivados 2-amino-tiofenos (Tabela 3). Todas as váriaveis utilizadas estão referidas na Tabela 4.

#### 4.4 Caracterização físico-química dos compostos sintetizados

Os compostos tiveram suas características físico-químicas avaliadas, como a faixa de fusão (°C) e o rendimento reacional.

O rendimento dos compostos foi calculado, pesando-se a massa do produto obtido em gramas e em seguida calculado o número de mols referente à massa através da fórmula  $n^{\circ} = m/PM$ . Em seguida foi calculada a porcentagem de rendimento pela fórmula:

$$\frac{\text{número de mols do produto obtido} \times 100}{\text{número de mols do produto de partida}} = x$$

##### 4.4.1 Pesagem dos reagentes e compostos

Para a pesagem dos reagentes e compostos foi utilizado uma balança analítica com quatro casas decimais OHAUS, modelo Adventurer.

##### 4.4.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

As cromatografias analíticas em camada delgada foram efetuadas em placas FLUKA *Analytical sílica* gel de 0,2mm de espessura com indicador fluorescente de 2254nm. As revelações foram feitas sob luz ultravioleta (254 ou 365nm).

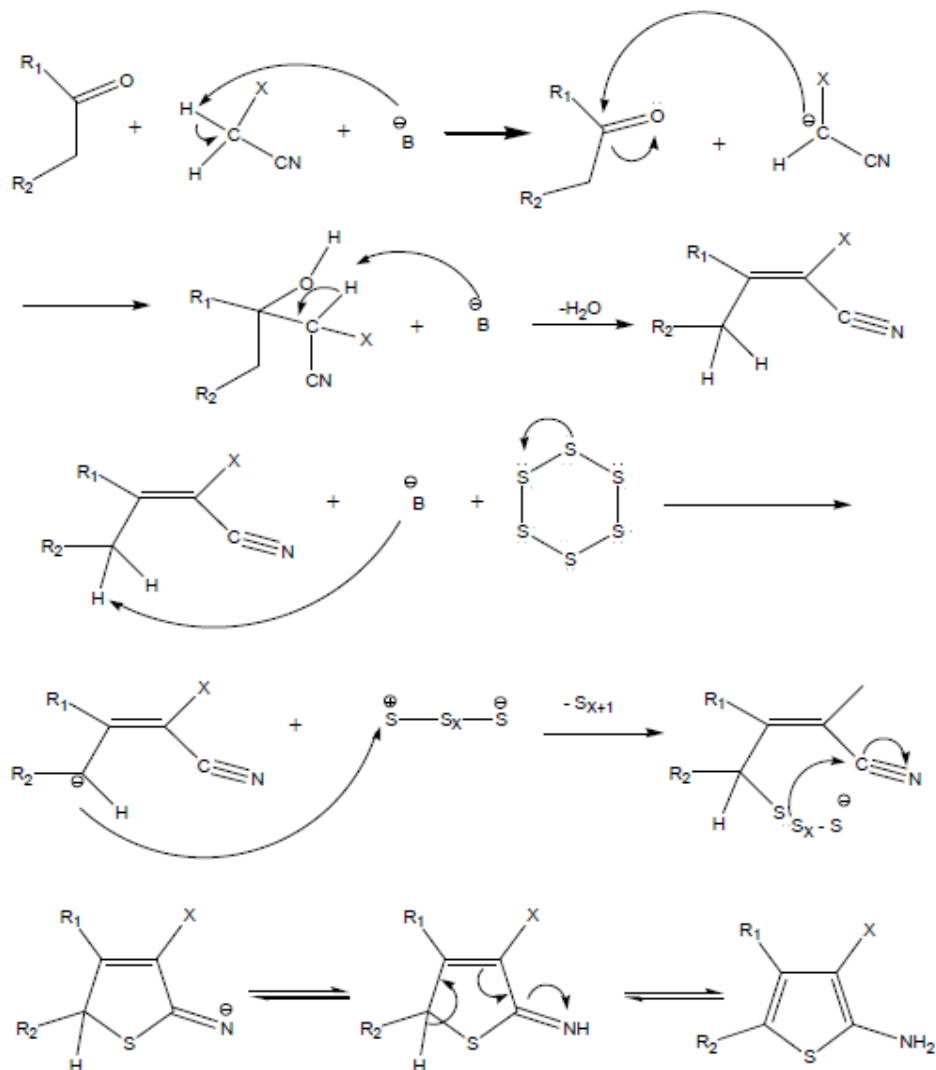
Os compostos 5CN, 7CN, 8CN, 6CNP, 6EST e 7EST, usados como padrão, já foram previamente caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e espectroscopia de Infravermelho (IV).

##### 4.4.2 Faixa de fusão

As faixas de fusão dos compostos foram determinadas através do aparelho Quimis® Modelo Q-340M e não foram corrigidas.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a síntese dos compostos desenvolvidos nesse trabalho, utilizamos a clássica reação de Gewald (GEWALD, 1965; GEWALD et al., 1966), que é o método mais simples e utilizado para a preparação de derivados 2-amino-tiofenos (Esquema 3).



**Esquema 3.** Mecanismo reacional da reação de Gewald.

Inicialmente a base (morfolina) ataca o carbono metilênico da acetonitrila, retirando próton do mesmo e tornando este um nucleófilo. O carbânio formado ataca a função carbonila. Ocorre uma deslocalização dos elétrons  $\pi$  para o oxigênio, tornando-o apto para captar o próton que estava ligado à base. Em seguida, há formação de água e sua posterior saída gerando uma nitrila  $\alpha$ - $\beta$ -insaturada, chegando-se ao final da primeira etapa. Esta primeira etapa da síntese é na verdade uma condensação de Knoevenagel entre uma cetona ou um aldeído e o composto metileno ativo que vem a produzir o éster de Cope.

A segunda etapa da síntese ainda não possui o mecanismo elucidado, mas é caracterizada pela adição do enxofre elementar ao composto intermediário. Após a ciclização e tautomerização é formado o tiofeno desejado. O mecanismo reacional mais provável se inicia com o ataque da base ao próton mais ácido que estava anteriormente na posição  $\alpha$  à carbonila. Com isso, o carbânion formado ataca um dos átomos de enxofre ( $S_8$ ) e ocorre a ciclização, pois o átomo de enxofre ataca o carbono da nitrila formando o ciclo. Através de sucessivas transferências de prótons e tautomerização são gerados os compostos 2-amino-cicloalqui[b]tiofenos-3-carbonitrila, conforme o Esquema 3.

O químico Karl Gewald sintetizou o composto 2-amino-4,5,6,7-tetraidrobenzo[b]tiofeno-3-carbonitrila (6CN) com rendimento de 70% e ponto de fusão de 147-148°C (GEWALD, 1965). Para a aplicação dos princípios da Química Verde na reação de Gewald foram utilizadas variáveis, sumarizadas na Tabela 3, para comparação entre a metodologia verde e a metodologia tradicional desenvolvida por Gewald.

Inicialmente foram feitas modificações com o solvente da reação e o modo de agitação na metodologia do 6CN (Tabela 5).

**Tabela 5.** Modificação do solvente e modo de agitação para a obtenção do 6CN.

<b>Código</b>	<b>Solvente da reação</b>	<b>Base</b>	<b>Modo de agitação</b>	<b>Tempo reacional</b>	<b>Rendimento</b>
01	EtOH	Morfolina	Agitador magnético	4h	70%
02	Glicerina	Morfolina	Agitador magnético	4h	x
03	Glicerina:H <sub>2</sub> O	Morfolina	Agitador magnético	24h	29%
04	Etilenoglicol	Morfolina	Agitador magnético	3h	78%
05	Etilenoglicol	Morfolina	Ultrassom	5h	x

x – Não resultou na formação do produto esperado.

A mudança do solvente tradicional da reação (etanol) (código 01) para glicerina (código 02) não funcionou. Este resultado pode ter ocorrido devido a alta viscosidade da glicerina, que dificultou a agitação da solução, e também devido a polaridade do solvente que não permitiu a completa solubilização dos reagentes sólidos, principalmente o enxofre. Com isso, uma das alternativas utilizadas consistiu na mistura da glicerina com água destilada (código 03), em uma proporção de 7:3, para diminuir sua viscosidade e modificar a

polaridade; contudo, o tempo reacional foi muito maior (24h) e o rendimento (29%) inferior ao esperado.

O uso do etilenoglicol como o solvente da reação conduzida em banho de ultrassom (código 05) também não permitiu obter o composto esperado, ao contrário do observado o modo de agitação tradicional (agitador magnético) (código 04) obteve rendimento de 78%. Demonstrando que, em relação ao rendimento, a síntese com etilenoglicol foi considerada satisfatória sobre as demais reações, inclusive sobre a metodologia tradicional (código 01), porém a reação não foi viável ao trocar o modo de agitação pelo ultrassom (código 05).

Dando prosseguimento a otimização da metodologia do 6CN, foram mantidas as modificações da reação que apresentou o melhor rendimento da Tabela 5 (código 04) e adicionada uma nova variável, a base, no qual foi trocada da base orgânica tradicional (morfolina) para as inorgânicas propostas nesse trabalho (Tabela 6).

**Tabela 6.** Utilização de diferentes bases inorgânicas para a obtenção do 6CN.

<b>Código</b>	<b>Solvente da reação</b>	<b>Base</b>	<b>Modo de agitação</b>	<b>Tempo reacional</b>	<b>Rendimento</b>
04	Etilenoglicol	Morfolina	Agitador magnético	3h	78%
06	Etilenoglicol	NaOH	Agitador magnético	4h	1,8%
07	Etilenoglicol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Agitador magnético	3h	66%
08	Etilenoglicol	CaCO <sub>3</sub>	Agitador magnético	4h	91%
09	Etilenoglicol	NaHCO <sub>3</sub>	Agitador magnético	4h	94%

A maioria das reações, quanto a variação da base, tiveram bons rendimentos (acima de 66%), com exceção da reação conduzida com hidróxido de sódio (código 06) que obteve um rendimento de 1,8%. O hidróxido de sódio é uma base muito forte, o que possibilita a hidrólise do grupo CN. As reações com bases mais fracas como carbonato de potássio (código 06), carbonato de cálcio (código 07) e bicarbonato de sódio (código 08) apresentaram bons rendimentos de 66%, 91% e 94%, respectivamente. Todas as reações foram conduzidas em temperatura ambiente e o processo de purificação foi feito através de filtração, seguida de lavagem com etanol gelado.

Posteriormente foram observados os rendimentos quando apenas modificado o solvente da filtração da metodologia tradicional, que passou a ser uma mistura de proporção

1:1 de etanol-água para ajudar na eliminação da base inorgânica e facilitar a formação de segundos e terceiros cristais (Tabela 7).

**Tabela 7.** Variação do solvente da filtração na reação do 6CN.

Código	Solvente da reação	Solvente da filtração	Base	Tempo reacional	Rendimento
10	EtOH	EtOH	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	7h	3,9%
11	EtOH	EtOH:H <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3h	44,8%
12	EtOH	EtOH	NaHCO <sub>3</sub>	3h	47,5%
13	EtOH	EtOH:H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub>	4h	100%

As bases inorgânicas em meio etanol-água tiveram rendimentos superiores ao método tradicional (etanol como solvente da filtração), de 3,9% para 44,8% com carbonato de potássio (código 11) e de 47,5% para 100% utilizando o bicarbonato de sódio (código 13). Portanto, a adição da água no processo de filtração mostrou-se eficiente quanto ao aumento do rendimento final, além disso, esse método facilita a solubilização da base inorgânica, acarretando benefícios específicos: o rendimento do produto da filtração não sofreu interferência; observou-se que a precipitação da água-mãe para obtenção dos segundos cristais era facilitada; auxiliou na eliminação da base inorgânica utilizada na reação, devido à alta solubilidade desta na água.

Para verificar se o método alternativo obtido (solvente da filtração e a base) pode ser reproduzido para síntese de aductos de Gewald, foram conduzidos novos procedimentos sintéticos visando obter uma série de derivados, cujos resultados encontram-se descritos na Tabela 8, onde foram comparadas com as características físico-químicas, tempos e rendimentos entre a metodologia tradicional e a verde.

As sínteses envolveram seis derivados 2-amino-tiofenos, sendo quatro da série CN, 2-amino-4,5,6,7-tetraidro-benzo[*b*]tiofeno-3-carbonitrila (**6CN**), 2-amino-5,6,7,8-tetraidro-4H-ciclohepta[*b*]tiofeno-3-carbonitrila (**7CN**), 2-amino-4,5,6,7,8,9-hexaidro-cicloocta[*b*]tiofeno-3-carbonitrila (**8CN**), 2-amino-5-benzil-4,5,6,7-tetraidro-tieno[3,2-*c*]piridina-3-carbonitrila (**6CNP**) e dois da série EST, que foram: éster etílico do ácido 2-amino-4,5,6,7-tetraidro-benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico (**6EST**) e éster etílico do ácido 2-amino-5,6,7,8-tetraidro-4H-ciclohepta[*b*]tiofeno-3-carboxílico (**7EST**).

**Tabela 8.** Dados comparativos dos rendimentos, tempos e faixa de fusão para a metodologia usando o etanol e NaHCO<sub>3</sub>.

Composto	Solvente da reação	Solvente da filtragem	Base	Tempo reacional	Rendimento	Faixa de Fusão (°C)
6CN	EtOH	EtOH	Morfolina	4h	70%	147-148
6CN	EtOH	EtOH:H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub>	4h	100%	147-150
7CN	EtOH	EtOH	Morfolina	3h	65,5%	115-124
7CN	EtOH	EtOH:H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub>	5h	91%	120-124
8CN	EtOH	EtOH	Morfolina	6h	65,6%	98-102
8CN	EtOH	EtOH:H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub> *	4h	69,3%	105
6CNP	EtOH	EtOH	Morfolina	3h	45,7%	158-164
6CNP	EtOH	EtOH:H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub> *	3h	66%	166-169
6EST	EtOH	EtOH	Morfolina	6h	71%	114-115
6EST	EtOH	EtOH:H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub> *	2h	32,4%	195
7EST	EtOH	EtOH	Morfolina	3h	48,9%	88-89
7EST	EtOH	EtOH:H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub> *	4h	12,3%	150-163

\*O NaHCO<sub>3</sub> foi diluído em água destilada.

As sínteses dos compostos utilizando o bicarbonato de sódio e adicionando água no processo de filtragem ocorreram satisfatoriamente. Todos os compostos que contém o grupo CN (nitrila) tiveram seus rendimentos maiores que o rendimento da metodologia tradicional, sendo superior a 66%, contudo os compostos com o grupo EST (éster) foram exceções. Com relação a faixa de fusão, a variação geral foi grande, principalmente com o 6EST e 7EST, essa variação pode estar relacionada a capacidade dos aductos de Gewald adquirirem diferentes estruturas cristalinas, tendo cada cristal suas características físico-químicas distintas, sobretudo o ponto de fusão.

A maioria das reações foi conduzida a temperatura ambiente, exceto o 7EST que foi aquecido a 60°C, tendo em vista a dificuldade do enxofre de solubilizar no meio reacional. Os tempos reacionais foram equivalentes ou variando entre menos de 4h e mais de 2h a metodologia tradicional de cada composto.



Foram realizadas sínteses adicionando uma nova variável, o etilenoglicol (EG, nome IUPAC: etano-1,2-diol) como solvente. O EG diferencia de outros solventes por não ser inflamável e ser altamente hidrossolúvel. O mesmo foi utilizando junto com o bicarbonato de sódio na síntese de aductos de Gewald, cujos resultados encontram-se descritos na Tabela 9, onde foram comparados os tempos e rendimentos entre a metodologia tradicional e a verde.

Foram sintetizados quatro compostos da série CN, 2-amino-5,6-diidro-4H-ciclopenta[*b*]tiofeno-3-carbonitrila (**5CN**), 2-amino-4,5,6,7-tetraidro-benzo[*b*]tiofeno-3-carbonitrila (**6CN**), 2-amino-5,6,7,8-tetraidro-4H-ciclohepta[*b*]tiofeno-3-carbonitrila (**7CN**), 2-amino-4,5,6,7,8,9-hexaidro-cicloocta[*b*]tiofeno-3-carbonitrila (**8CN**) e um da série EST, éster etílico do ácido 2-amino-4,5,6,7-tetraidro-benzo[*b*]tiofeno-3-carboxílico (**6EST**).

**Tabela 9.** Dados comparativos dos rendimentos e tempo reacional para a metodologia com etilenoglicol e NaHCO<sub>3</sub>.

Composto	Solvente da reação	Solvente da filtragem	Base	Tempo reacional	Rendimento
5CN	EtOH	EtOH	Morfolina	4h	66%
5CN	Etilenoglicol	EtOH:H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub> *	2h	36,6%
6CN	EtOH	EtOH	Morfolina	4h	70%
6CN	Etilenoglicol	EtOH:H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub> *	4h	94%
7CN	EtOH	EtOH	Morfolina	3h	65,5%
7CN	Etilenoglicol	EtOH:H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub> *	3h	71,5%
8CN	EtOH	EtOH	Morfolina	6h	65,6%
8CN	Etilenoglicol	EtOH:H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub> *	2h	72%
6EST	EtOH	EtOH	Morfolina	6h	71%
6EST	Etilenoglicol	EtOH:H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub> *	2h	21,3%

\*O NaHCO<sub>3</sub> foi diluído em água destilada.

As reações foram conduzidas em temperatura ambiente utilizando o etilenoglicol e o bicarbonato de sódio diluído em água (4g/100mL), em suma os compostos apresentaram rendimentos que variaram de 21,3% (6EST) a 94% (6CN). As sínteses do 6CN, 7CN e 8CN apresentaram rendimentos satisfatórios de 94%, 71,5% e 72%, respectivamente, maiores que os rendimentos da metodologia tradicional. Enquanto os compostos 5CN e 6EST

apresentaram rendimentos inferiores aos rendimentos da metodologia tradicional, 36,6% e 21,3%, respectivamente.

Todos os compostos tiveram sua síntese com tempo reacional menor que os compostos desenvolvidos com a metodologia tradicional. O final da reação foi determinado pela Cromatografia em Camada Delgada (CCD), ao terminar o consumo de reagentes a placa revelava apenas o produto, conseqüentemente a reação era finalizada.

## 6 CONCLUSÃO

Alcançar meios reacionais verdes tem imposto vários desafios à comunidade científica e os métodos apresentados neste trabalho claramente demonstram o enorme potencial e benefícios dos princípios da Química Verde, quando aplicada a síntese orgânica. As principais estratégias abordadas foram a utilização de solventes alternativos e de bases inorgânicas para a obtenção dos derivados 2-amino-tiofenos via reação de Gewald, incluindo também a purificação dos compostos utilizando a água no processo de filtração.

As sínteses com etilenoglicol demonstraram que este solvente possa ser utilizado como um solvente alternativo para a condução da reação de Gewald, ao contrário da glicerina que não se mostrou adequada.

O uso bases inorgânicas foram eficientes na condução da reação de Gewald, com exceção a reação com hidróxido sódio (NaOH). Os rendimentos das reações com bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) para a obtenção do 6CN se sobressaíram as outras bases testadas, tanto utilizando etanol (100%) quanto etilenoglicol (94%) como meio reacional.

Na reação do 6CN o uso da água no processo de filtração aumentou o rendimento de 47,5% para 100%.

Na obtenção de outros aductos de Gewald apenas o composto 5CN e os compostos com radical éster (EST) apresentaram rendimentos inferiores a metodologia tradicional. Utilizando água no processo de filtração e o hidróxido de sódio os compostos que apresentaram melhores rendimentos foram o 6CN com 100% e o 7CN com 91%. Os rendimentos das reações do 6CN (94%), 7CN (71,5%) e 8CN (72%) com NaHCO<sub>3</sub> e etilenoglicol se apresentaram superiores a metodologia tradicional.

Observamos que as bases inorgânicas e etilenoglicol são alternativas viáveis, mais baratas, praticamente atóxico para os humanos e ao meio ambiente, solúveis em água, e ausente de odor, por isso, "ecologicamente correto" para a obtenção de derivados 2-amino-tiofeno.

## REFERÊNCIAS

- ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green Chemistry: Theory and Practice**. Oxford University Press: New York, 1998.
- BARNES, D.M.; HAIGHT, A.R.; HAMEURY, T.; MCLAUGHLIN, M.A.; MEI, J.; TEDROWY, J.S.; TOMA, J.D.R. **New Conditions for The Synthesis of Thiophenes Via The Knoevenagel/Gewald Reaction Sequence. Application to The Synthesis of a Multitargeted Kinase Inhibitor**. *Tetrahedron*, Vol. 62, p. 11311–11319, 2006.
- BYMASTER, F. P.; BEEDLE, E.E.; FINDLAY, J.; GALLAGHER, P.T.; KRUSHINSKI, J.H.; MITCHELL, S.; ROBERTSON, D.W.; THOMPSON, D.C.; WALLACE, L.; WONG, D.T. **Duloxetine (Cymbalta™), a Dual Inhibitor of Serotonin and Norepinephrine Reuptake**. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, [s.n], Vol. 13, p. 4477–80, 2003.
- CASTANEDO, G.M.; SUTHERLIN, D.P. **Synthesis of Tetrasubstituted Thiophenes on Solid-Support Using the Gewald reaction**. *Tetrahedron Lett.*, Vol. 42, p. 7181, 2001.
- CORRÊA, A.G.; ZUIN, A.G. **Química Verde: Fundamentos e Aplicações**. São Carlos: EDUFSCar, 1ª Ed., 2009.
- DA SILVA, F.; LACERDA, M. P.S.B.; JUNIOR, J.J.J. **Desenvolvimento Sustentável e Química Verde**. *Química Nova*, Vol. 28, N° 1, p. 103-110, 2005.
- DA SILVA, F. M.; JONES JR, J.; **Reações Orgânicas em Meio Aquoso**. *Química Nova*, Vol. 24, N° 5, p. 646-657, 2001.
- DALVIE, D.K. et al. **Biotransformação de Cinco Membros Anéis Heterocíclicos aromáticos**. *Chemical Research in Toxicology*, [S.l.], Vol. 15, p. 269 -299, 2002.
- DUPONT, J. **Economia de Átomos, Engenharia Molecular e Catálise Organometálica Bifásica: Conceitos Moleculares para Tecnologias Limpas**. *Química Nova*, Vol.23, N° 6, 2000.
- FORERO, J. S. B.; CARVALHO, E.M.; JUNIOR, J.J.; SILVA, F.M. **A New Protocol or The Synthesis of 2-Aminothiophenes Through The Gewald Reaction in Solvent-Free Conditions**. *Heterocyclic Letters*, Vol. 1, N° 1, p. 61-67, 2011.
- GALEMBECK, F; SANTOS, A C M; SCHUMACHER, H C; RIPPEL, M M; ROSSETO R. **Indústria Química: Evolução Recente, Problemas e Oportunidades**. In: *Química nova*, Vol. 30, N°6 , p. 1413-1419, 2007.
- GEWALD, K. **2-Amino-Thiophene Aus Oxo-Mercaptanen Und Methylenaktiven Nitrilen**. *Chem. Ber.*, Vol. 98, p. 3571-7, 1965.
- GEWALD, K. GRUNER, M.; HAIN, U.; SUEPTITY, G. **Ringtransformation of Ethyl-2-Aminothiophene-3-Carboxylates: Derivatives of Pyridones and Pyridazinones**. *Monatsh. Chem*, p. 119 – 985, 1988.

GEWALD, K.; SCHINKE, E.; BOTTCHE, H. **2-Amino-Thiophene Aus Methylenaktiven Nitrilen, Carbonylverbindungen und Schwefel**. Chem. Ber., Vol. 99, p. 94-100, 1966.

GRAEDEL, T. **Green chemistry in an industrial ecology context**. Green Chem., Vol. 1, G126, 1999.

HARRIS, J.M.; STRUCK, E.C.; CASE, M.G. **Synthesis and Characterization of Poly(ethylene Glycol) Derivatives**. J. Polym. Sci. Polym. Chem. Vol. 22, p. 341-352, 1984.

HU, Y.; WEI, P.; HUANG, H.; HAN, S.-Q.; OUYANG, P.-K. **Synthesis of 2-Aminothiophenes on Ionic Liquid Phase Support using the Gewald Reaction**. Synthetic. Communication, Vol. 36, N° 11, p. 1543-1548, 2006.

HUANG, Y.; DÖMLING, A. **The Gewald Multicomponent Reaction**. Molecular Diversity, [S.l.], Vol.15, p. 3-33, 2010.

LENARDÃO, E.J.; FREITAG, R. A.; BATISTA, A.C.F.; DABDOUB, M.J.; SILVEIRA, C.C. **Green Chemistry: Os 12 Princípios da Química Verde e Sua Inserção Nas Atividades de Ensino e Pesquisa**. Química Nova na Escola, São Paulo, Vol. 26, N° 1, p. 123-129, 2003.

LI, J. J. JOHNSON, D.S.; SLISKOVIĆ, D.R.; ROTH, B.D. **Contemporary Drug Synthesis**. John Wiley & Sons, [S.l.], p.1-10, 2004.

LIMA, L.M. **Química Medicinal Moderna: Desafios e Contribuição Brasileira**. Química Nova, Vol. 30, N° 6, p. 456-468, 2007.

MEIRELLES, S.L. **Química Verde: A Indústria Química e Seus Impactos na Indústria da Construção**. Dissertação – Universidade Federal do Rio de Janeiro – Escola de Química, 2009.

MEKHEIMER, R. A.; ABDEL-HAMEED, A.; SADEK, K. U. **Solar Thermochemical Reactions: Four Component Synthesis of Polyhydroquinoline Derivatives Induced by Solar Thermal Reactions**. Green Chem., Vol. 10, p. 592, 2008.

MELTZER H.Y.; FIBIGER H.C. **Olanzapine: A New Atypical Antipsychotic Drug**. Neuropsychopharmacology, Vol. 14, p.83-85, 1996.

MOJTAHEDI, M. M.; ABAEE, M. S.; KHAKBAZ, M.; ALISHIRI, T.; SAMIANIFARD, M.; MESBAH, A. W.; HARMS, K. **Convenient Synthesis of 2-Aminothiophene Derivatives by Acceleration of Gewald Reaction Under Ultrasonic Aqueous Conditions**. Synthesis, Vol. 40, p. 2067-2074, 2010.

PRADO, A.G.S. **Química Verde, os Desafios da Química do Novo Milênio**. Revista Química Nova, Vol. 26, N° 5, p. 738-744, 2003.

PRESS, J. B. **The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Thiophene and Its Derivatives**. Gronowitz, S. Ed; Wiley and Sons: New York, Vol. 44, p. 353-456, 1985.

PUTEROVÁ, Z.; KRUTOSÍKIVÁ, A.; VÉGH, D. **Gewald Reaction: Synthesis, Properties and Applications of Substituted 2-Aminothiophenes**. *Arkivoc*, [S.l.], Vol. 1, p. 209-46, 2010.

PUTEROVÁ, Z.; KRUTOŠÍKOVÁ, A.; VÉGH, D. **Applications substituted 2-Aminothiophenes in Drug Design**. *Nova Biotechnologica*, [S.l.], Vol.9, Nº. 2, p. 167-173, 2009.

RODGERS, J. E.; STEINHUBL, S. R. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, [S.l.], Vol.4, p. 507–22, 2003.

RUSSEL, R. K. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: Thiophenes and Their Benzo Derivatives**. Elsevier Science Ltd.: Oxford, Vol. 2, p. 680–682, 1996.

SANSEVERINO, A.M. **Síntese Orgânica Limpa**. *Revista Química Nova*, Vol. 23, Nº. 1, p. 102-107, 2000.

SANTOS, B.C.D.F; FORERO, J.S.B.; CARVALHO, E.M.; JUNIOR, J.J.; SILVA, F.M. **A Solventless synthesis of 2-Aminothiophenes Via The Gewald Reaction Under Ultrasonic Conditions**. *Heterocyclic Letters*, Vol. 2, Nº. 1, p. 31-36, 2012.

SERRÃO C.R.G.; SILVA, M.D.B. **A Química Verde Presente nos Artigos da Revista Química Nova: A Divulgação Científica dos Últimos 10 Anos**. XV Encontro Nacional de Ensino de Química (XV ENEQ). Brasília, DF, Brasil, 2010.

SORKIN, E. M.; BROGDEN, R. N. **Tiaprofenic Acid. A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy In Rheumatic Diseases and Pain States**. *Drugs*, [S.l.], Vol.29, p. 208–35, 1985.

SRIDHAR, M.; RAO, R.M.; BABA, N.K.; KUMBHARE, R.M. **Microwave Accelerated Gewald Reaction: Synthesis of 2-Aminothiophenes**. *Tetrahedron Letters* Vol. 48, p. 3171–3172, 2007.

TAYEBEE, R.; AHMADI, S.J.; REZAEI SERESHT, E.; JAVADI, F.; YASEMI, M.A.; HOSSEINPOUR, M.; MALEKI, B. **Commercial Zinc Oxide: A Facile, Efficient, And Eco-Friendly Catalyst For The One-Pot Three-Component Synthesis of Multisubstituted 2-Aminothiophenes Via The Gewald Reaction**. *Industrial & Engineering Chemistry Research* Vol. 51, p. 14577, 2012.

TORRESI, S.I.C.; PARDINI, V.L.; FERREIRA, V.F. **O que é sustentabilidade?** *Química Nova*, Vol. 33, nº 1, 2010.

TROST, B.M. (1995). **Atom Economy - A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way**. *Angewandte Chemie International Edition* 34 (3), p. 259–281, 1995.

TROST, B.M. **Atom Economy: A Search for Synthetic Efficiency**. *Science*, Vol. 254 (5037), p. 1471–1477, 1991.

VAN DER ZWAAL, E.M.; LUIJENDIJK, M.C.M.; EVERS, S.S.; LA FLEUR, S.E.; ADAN, R.A.H. **Olanzapine Affects Locomotor Activity and Meal Size in Male Rats.** *Pharm. Biochem. Behav.*, N° 97, p. 130-137, 2010.

YIJUN, H.; DÖMLING, A. **1,4-Thienodiazepine-2,5-diones via MCR (II): Scaffold Hopping by Gewald and Ugi-Deprotection-Cyclization Strategy.** *Chem Biol Drug Des.* Vol 76, p. 130–141, 2010.

ZHAO, D.D.; FAN XU, L.L.; WU, Q.; LIN, X.F. **Bovine Serum Albumin-Catalyzed One-Pot Synthesis of 2-Aminothiophenes Via Gewald Reaction,** *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatica*, Vol. 95, p. 29– 35, 2013.