

Manuel A. V. Ribeiro da Silva e Ana Filipa L. O. M. Santos

**RELAÇÕES ESTRUTURA-ENERGÉTICA
EM HETROCICLOS DE ENXOFRE:
UMA ABORDAGEM TERMOQUÍMICA**



ACADEMIA DAS CIÊNCIAS
DE LISBOA

ACADEMIA DAS CIÊNCIAS DE LISBOA

FICHA TÉCNICA

TÍTULO

RELAÇÕES ESTRUTURA-ENERGÉTICA EM HETEROCICLOS DE ENXOFRE:
UMA ABORDAGEM TERMOQUÍMICA

AUTORES

MANUEL A. V. RIBEIRO DA SILVA
ANA FILIPA L. O. M. SANTOS

EDITOR

ACADEMIA DAS CIÊNCIAS DE LISBOA

EDIÇÃO

ANTÓNIO SANTOS TEIXEIRA
SUSANA PATRÍCIO MARQUES

ISBN

978-972-623-158-5

ORGANIZAÇÃO



ACADEMIA DAS CIÊNCIAS
DE LISBOA

Academia das Ciências de Lisboa
R. Academia das Ciências, 19
1249-122 LISBOA
Telefone: 213219730
Correio Eletrónico: geral@acad-ciencias.pt
Internet: www.acad-ciencias.pt

Copyright © Academia das Ciências de Lisboa (ACL), 2015
Proibida a reprodução, no todo ou em parte, por qualquer meio, sem autorização do Editor

RELAÇÕES ESTRUTURA – ENERGÉTICA EM HETEROCICLOS DE ENXOFRE: UMA ABORDAGEM TERMOQUÍMICA

Manuel A. V. Ribeiro da Silva e Ana Filipa L. O. M. Santos

*Centro de Investigação em Química, Departamento de Química e Bioquímica,
Faculdade de Ciências da Universidade do Porto,
Rua do Campo Alegre, 687, P-4169-007 Porto, Portugal*

Resumo

O trabalho apresentado é parte de um amplo programa de investigação em energética de compostos orgânicos heterocíclicos, cujo principal objetivo visa o estudo dos efeitos entálpicos provocados pela presença de diferentes grupos substituintes nos heterociclos. Neste trabalho, são apresentados e discutidos resultados de uma investigação termoquímica em heterociclos de enxofre, do tipo tiofeno substituído com diferentes grupos, nomeadamente, alquilo, éster, acetilo, carboxaldeído, carbonitrilo e acetonitrilo.

As entalpias molares de formação padrão, em fase gasosa, à temperatura de referência, $T = 298,15$ K, foram calculadas a partir das respetivas entalpias molares de formação padrão, em fase condensada, a $T = 298,15$ K, determinadas por calorimetria de combustão em bomba rotativa, e a partir das entalpias molares de transição de fase, obtidas por técnicas calorimétricas e de efusão. Os resultados são interpretados em termos de contribuições estruturais para a energética dos tiofenos substituídos, a consistência interna dos resultados é discutida e estabeleceram-se correlações empíricas para a estimativa de entalpias molares de formação, em fase gasosa, para tiofenos polisubstituídos. Através dos valores experimentais obtidos para os tiofenos monosubstituídos, é estabelecida uma tabela de incrementos entálpicos para os diferentes grupos substituintes nas posições 2- ou 3- do anel do tiofeno.

1. Introdução

O estudo energético de compostos heterocíclicos de enxofre, especialmente de derivados do tiofeno, tem adquirido uma grande relevância pelo importante papel que desempenham em ciências biológicas e de materiais. A seleção de um significativo número de derivados do tiofeno para o estudo das respetivas propriedades energéticas justifica-se, não só pelas suas potenciais aplicações, mas também pela lacuna existente, na literatura, de dados termoquímicos experimentais fidedignos disponíveis para “compostos chave” que possibilitem o desenvolvimento de métodos empíricos de

estimativa de entalpias molares de formação, em fase gasosa, assim como o aperfeiçoamento dos métodos de cálculo de termoquímica computacional, fortemente dependentes do conhecimento de valores experimentais fiáveis. Neste estudo, é efetuada uma revisão crítica de dados termoquímicos que visa contribuir para o conhecimento da energética de derivados do tiofeno, preenchendo a lacuna de dados fidedignos e contribuindo para uma melhor compreensão do efeito de diferentes substituintes na estabilidade das moléculas.

1.1 – O Tiofeno: Fontes Naturais e Aplicações

O tiofeno, representado na figura 1, é o composto heteroaromático com enxofre mais simples e mais estável. A sua estrutura pode ser considerada derivada do benzeno, por substituição de dois grupos CH anelares por um átomo de enxofre. O tiofeno obedece à regra de Hückel de aromaticidade, $(4n + 2)$ eletrões π , ($n = 0, 1, 2, 3, \dots$), sendo geralmente considerado aromático [1], por possuir a capacidade de deslocalizar 6 eletrões π no anel. O átomo de enxofre atua, no anel de cinco lados, como um heteroátomo dador de eletrões: possui dois pares de eletrões, um par não compartilhado, localizado numa orbital sp^2 , no plano do anel, não participando na deslocalização, e um segundo par de eletrões compartilhados, localizado numa orbital p , contribuindo para o sexteto aromático, requerido para a aromaticidade.

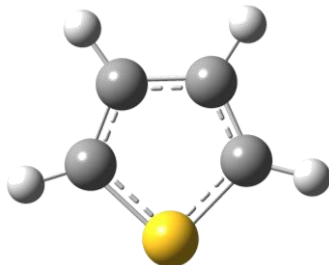


Figura 1 – Fórmula estrutural do tiofeno

O tiofeno e seus derivados apresentam ocorrência natural, existindo no petróleo e sub-produtos, no *coal-tar*, no carvão e em outros combustíveis fósseis naturais. No petróleo, estes encontram-se sob a forma de derivados condensados, os benzotiofenos e os dibenzotiofenos, estando também o próprio tiofeno presente.

Os derivados do tiofeno encontram-se também em algumas plantas, em particular nas pertencentes à família *Asteraceae*. Zechmeister *et al.* [2] isolaram, pela primeira vez, em 1947, o α -tertiofeno, sob a forma de cristais puros, a partir das raízes das *Tagetes erecta* L. (malmequeres Mexicanos). As raízes pilosas da *Tagetes patula* (malmequeres Franceses) são também conhecidas pela produção de tiofenos [3]. Estas plantas acumulam nos seus tecidos elevadas quantidades de tiofenos, em particular o α -tertiofeno e o 5-(4-hidroxi-1-butinil)-2,2'-bitiofeno [4].

A biotina (figura 2), um tetrahidrotiofeno, é o derivado do tiofeno mais importante, obtido a partir de fontes naturais. Também conhecido por vitamina H ou B₇, é hidrossolúvel, estável na gama de valores de pH entre 5 e 8 [5], atua como coenzima na carboxilação e descarboxilação *in vivo* e está envolvida na produção de ácidos gordos de cadeia longa [6], sendo essencial no metabolismo de hidratos de carbono, proteínas e gorduras provenientes dos alimentos e na síntese de hormonas e colesterol.

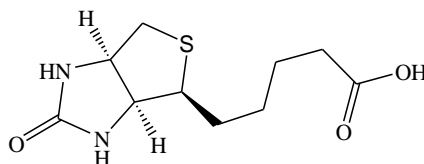


Figura 2 – Biotina (Ácido 1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazole-4-pentanóico) – C₁₀H₁₆O₃N₂S

Os derivados do tiofeno são compostos que apresentam uma enorme relevância dadas as suas diversas aplicações nas mais variadas áreas de investigação, como a medicina, as ciências farmacêuticas, a bioquímica, a química ambiental e a industrial, bem como na vasta e importantíssima área dos polímeros condutores. São inúmeras as publicações que descrevem as aplicações terapêuticas destes compostos orgânicos sulfurados; encontram-se presentes em muitos fármacos, desde agentes anti-inflamatórios [7,8], antivirais [9,10], antibacterianos [11], antioxidantes [12,13], anti-hipertensivos [14], fungicidas [15] e inseticidas [16]. Devido à sua elevada atividade biológica têm sido usados na terapêutica anticancerígena [17-19]. Apresentam igualmente elevado potencial no tratamento da doença de Alzheimer [20], osteoporose [21], hipertensão [22], HIV-1 [23-25] entre outras.

Tem havido igualmente um crescente interesse no estudo do tiofeno e derivados pelo facto destas moléculas serem a base estrutural dos politiofenos, sendo os bitiofenos, em especial o 2,2'-bitiofeno, um dos mais importantes precursores dos oligo- e politiofenos. O politiofeno e derivados são uma classe representativa de polímeros conjugados que apresentam uma elevada importância sob o ponto de vista das suas excelentes propriedades e vasta gama de aplicações [26-28].

1.2 – A Termoquímica: Compostos Estudados e Resultados Experimentais

A Termoquímica, uma das mais antigas áreas da Química – Física [29], integra o estudo das variações de energia associadas a reações químicas, ou seja, as transformações recíprocas entre energia química e energia calorífica. A estrutura e energia das moléculas são duas das mais importantes características dos compostos sendo, portanto, dois conceitos fundamentais na química. O principal objetivo da termoquímica reside na obtenção das propriedades termoquímicas das espécies, principalmente as entalpias de formação e de dissociação de ligações. Estas são

essenciais no estabelecimento das relações entre a energética das ligações químicas inter- e intramoleculares, as propriedades estruturais e a reatividade, podendo ser indicadoras da sua estabilidade termodinâmica. O conhecimento destes parâmetros termoquímicos é fundamental em campos bem distintos da ciência, tais como na medicina, nas ciências farmacêuticas (criação de novos fármacos), na biologia, na petroquímica, na química ambiental ou na química industrial.

O Grupo de Energética Molecular, Colóides e Biointerfaces da Faculdade de Ciências da Universidade do Porto tem vindo a desenvolver, desde há longo tempo, um estudo contínuo da energética de várias classes de compostos orgânicos, com vista à determinação de parâmetros termoquímicos com elevada precisão, como pode ser comprovado pelas inúmeras publicações em revistas científicas internacionais, da especialidade. O trabalho desenvolvido constitui uma significativa contribuição para o aperfeiçoamento das bases de dados de parâmetros termoquímicos existentes, melhoramento dos métodos de previsão, compreensão e estabelecimento de correlações entre energética e estrutura e, conseqüentemente, o estabelecimento de novos métodos de estimativa de dados termoquímicos de confiança, para compostos estruturalmente afins.

Este trabalho insere-se, assim, no estudo sistemático de mais uma classe de compostos, os derivados do tiofeno, e na investigação da influência de diferentes grupos substituintes na energética da molécula do tiofeno. A análise incide nos derivados do tiofeno com os seguintes substituintes:

Posição 2-: $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CHO}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$

Posição 3-: $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{CHO}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$

No contexto da vasta aplicabilidade destes compostos organo-sulfurados, em áreas primordiais, como foi anteriormente referido, ou em novas tecnologias e desenvolvimento de novos materiais, o estudo energético dos derivados do tiofeno adquiriu uma maior relevância, pois contribuiu para colmatar a falta de dados e melhorar a compreensão da relação entre a sua estrutura, energética e reatividade. Todos os compostos, cujos resultados são aqui apresentados e discutidos, foram adquiridos comercialmente e posteriormente purificados por destilação (no caso dos líquidos) ou por sublimação (no caso dos sólidos) a pressão reduzida. O grau de pureza de cada composto foi verificado por cromatografia gás-líquido.

As entalpias molares de formação padrão, em fase condensada, à temperatura de referência, $T = 298,15 \text{ K}$, foram determinadas a partir das respetivas energias mássicas de combustão padrão, obtidas experimentalmente por calorimetria de combustão em

bomba rotativa, em seio de oxigénio. As entalpias molares de vaporização padrão, a $T = 298,15$ K, dos derivados líquidos do tiofeno, foram medidas por microcalorimetria Calvet de altas temperaturas e as entalpias molares de sublimação padrão, a $T = 298,15$ K, dos derivados sólidos do tiofeno, determinadas experimentalmente pelo método de efusão de Knudsen. Os valores das entalpias molares de formação padrão, em fase gasosa, calculados a partir das respetivas entalpias molares de formação padrão, em fase condensada e das entalpias molares de transição de fase (vaporização ou sublimação) encontram-se compilados na tabela 1 e são analisados e interpretados em termos de contribuições estruturais dos vários grupos substituintes na molécula do tiofeno; os incrementos entálpicos resultantes da introdução desses grupos no tiofeno foram comparados com os incrementos resultantes da introdução desses mesmos grupos em moléculas estruturalmente semelhantes. Para alguns dos compostos estudados, as entalpias molares de formação padrão, em fase gasosa, foram também estimadas por cálculos computacionais *ab initio* [30], através do programa Gaussian 03 [31].

A aparelhagem utilizada, métodos e técnicas encontram-se descritos na literatura: calorímetro de combustão em bomba rotativa [32,33], microcalorímetro Calvet de altas temperaturas [34,35] e aparelho de efusão de Knudsen [36,37].

Tabela 1 – Entalpias molares de formação padrão ($p^\circ = 0,1$ MPa), em fases condensada e gasosa e entalpias molares de transição de fase, a $T = 298,15$ K, para os derivados do tiofeno estudados

Composto	$\Delta_f H_m^\circ(l)$ kJ mol ⁻¹	$\Delta_f H_m^\circ(g)$ kJ mol ⁻¹	$\Delta_{tr} H_m^\circ(g)$ kJ mol ⁻¹	Ref.
2- <i>n</i> -Etiltiofeno (l)	13,6 ± 1,9	39,7 ± 0,9	53,3 ± 2,1	[33]
2- <i>n</i> -Propiltiofeno (l)	- 11,1 ± 2,2	43,7 ± 1,0	32,6 ± 2,4	[33]
2- <i>n</i> -Butiltiofeno (l)	- 40,5 ± 2,4	48,5 ± 1,1	8,0 ± 2,6	[33]
2- <i>n</i> -Pentitiofeno (l)	- 64,8 ± 2,7	52,0 ± 1,2	- 12,8 ± 3,0	[33]
2- <i>n</i> -Hexiltiofeno (l)	- 88,1 ± 3,1	56,4 ± 1,3	- 31,7 ± 3,4	[33]
2- <i>n</i> -Octiltiofeno (l)	- 136,4 ± 3,7	65,4 ± 1,4	- 71,0 ± 4,0	[33]
3- <i>n</i> -Butiltiofeno (l)	- 33,9 ± 2,4	49,3 ± 1,1	15,4 ± 2,6	[33]
3- <i>n</i> -Hexiltiofeno (l)	- 87,3 ± 3,1	58,5 ± 1,3	- 28,8 ± 3,4	[33]
3- <i>n</i> -Octiltiofeno (l)	- 152,2 ± 1,6	67,6 ± 1,5	- 84,6 ± 2,2	[33]
2,5-Dimetiltiofeno (l)	10,4 ± 1,7	40,2 ± 0,9	50,6 ± 1,9	[38]
2-Tiofenoacetato de metilo (l)	- 330,4 ± 2,4	61,9 ± 1,4	- 268,5 ± 2,0	[39]
3-Tiofenoacetato de metilo (l)	- 328,5 ± 2,0	60,9 ± 1,3	- 267,6 ± 2,1	[39]
2-Aciltiofeno (l)	- 118,0 ± 1,7	58,8 ± 1,2	- 59,2 ± 1,1	[40]
3-Aciltiofeno (cr)	- 129,1 ± 1,4	76,4 ± 1,1	- 54,5 ± 1,0	[40]
2-Acetil-3-metiltiofeno (l)	- 148,0 ± 2,0	57,1 ± 2,4	- 90,9 ± 3,1	[41]
2-Acetil-4-metiltiofeno (l)	- 155,4 ± 2,1	63,0 ± 2,6	- 92,4 ± 3,3	[41]

2-Acetil-5-metiltiofeno (l)	$-158,0 \pm 2,1$	$62,0 \pm 2,6$	$-96,0 \pm 3,3$	[41]
3-Acetil-2,5-dimetiltiofeno (l)	$-184,5 \pm 2,4$	$61,3 \pm 1,3$	$-123,2 \pm 2,7$	[38]
2-Tiofenocarboxaldeído (l)	$-62,0 \pm 1,5$	$54,9 \pm 1,1$	$-7,1 \pm 1,9$	[42]
3-Tiofenocarboxaldeído (l)	$-60,0 \pm 1,5$	$52,6 \pm 1,2$	$-7,4 \pm 1,9$	[42]
3-Metil2-tiofenocarboxaldeído (l)	$-98,3 \pm 1,7$	$57,7 \pm 1,3$	$-40,6 \pm 2,1$	[42]
5-Metil2-tiofenocarboxaldeído (l)	$-93,5 \pm 1,7$	$56,2 \pm 1,2$	$-37,3 \pm 2,1$	[42]
5-Etil2-tiofenocarboxaldeído (l)	$-132,3 \pm 2,0$	$62,2 \pm 1,3$	$-70,1 \pm 2,4$	[42]
2-Tiofenocarbonitrilo (l)	$198,5 \pm 1,6$	$49,5 \pm 1,1$	$248,0 \pm 1,9$	[43]
3-Tiofenocarbonitrilo (l)	$197,0 \pm 1,4$	$51,6 \pm 1,9$	$248,6 \pm 2,4$	[43]
3-Metil2-tiofenocarbonitrilo (l)	$157,6 \pm 1,7$	$54,4 \pm 1,2$	$212,0 \pm 2,1$	[43]
2-Tiofenoacetoneitrilo (l)	$167,6 \pm 1,8$	$60,5 \pm 1,3$	$228,1 \pm 2,2$	[43]
3-Tiofenoacetoneitrilo (l)	$166,7 \pm 1,8$	$61,1 \pm 1,3$	$227,8 \pm 2,2$	[43]

2. Análise e Interpretação de Resultados

2.1 – *N*-Alquiltiofenos

Os incrementos entálpicos resultantes da adição sucessiva de um grupo $-(\text{CH}_2)$ à cadeia linear 2- e 3-*n*-alquil no tiofeno são comparados com entrada do mesmo grupo nas cadeias lineares dos *n*-alcanos e dos *n*-alquilbenzenos. Os valores de entalpias molares de formação padrão ($p^\circ = 0,1 \text{ MPa}$), em fase gasosa, para os *n*-alcanos e os *n*-alquilbenzenos foram retirados da literatura [44]. n_{CH_2} representa o número de grupos metileno nas moléculas apresentadas. Representando graficamente os valores de $\Delta_f H_m^\circ$ dos *n*-alcanos e dos *n*-alquilbenzenos em função de n_{CH_2} (figura 3) obtém-se uma relação linear com um excelente coeficiente de correlação linear, representadas pelas equações 1 e 2, respetivamente.

$$\Delta_f H_m^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} = -20,618 n_{\text{CH}_2} - 84,363 \quad (R^2 = 0,9999) \quad 1$$

$$\Delta_f H_m^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} = -21,020 n_{\text{CH}_2} + 50,660 \quad (R^2 = 1,0000) \quad 2$$

Através das equações apresentadas verifica-se que o incremento entálpico relativo à adição de um grupo metileno na cadeia linear dos *n*-alcanos e dos *n*-alquilbenzenos é de, aproximadamente, $-21 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, valor típico para a entrada deste grupo na maioria dos compostos orgânicos.

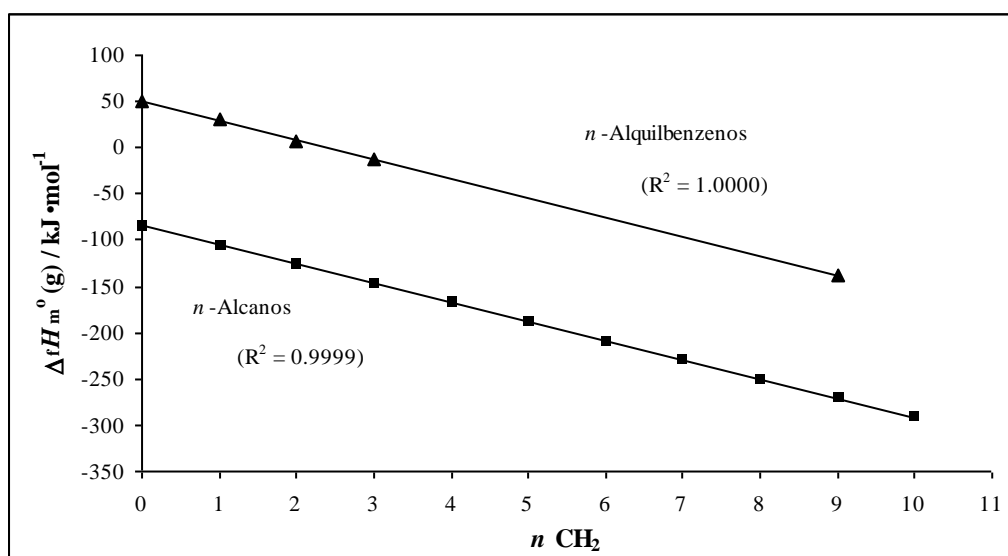


Figura 3 – Representação gráfica das entalpias molares de formação padrão, em fase gasosa, $\Delta_f H_m^\circ$ em função do número de grupos metileno (n_{CH_2}) na cadeia linear, nos *n*-alcanos (■) e nos *n*-alquilbenzenos (▲)

Efetuada uma análise semelhante para os 2- e 3-*n*-alquiltiofenos estudados, da representação gráfica de $\Delta_f H_m^\circ$ em função de n_{CH_2} para estes compostos (figura 4) obtém-se igualmente uma dependência linear, com coeficientes de correlação linear próximos da unidade. A $\Delta_f H_m^\circ$ dos 2-*n*-alquiltiofenos e dos 3-*n*-alquiltiofenos é relacionada com o n_{CH_2} através das equações 3 e 4, respetivamente.

$$\Delta_f H_m^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} = -20,786 n_{CH_2} + 72,614 \quad (R^2 = 0,9982) \quad 3$$

$$\Delta_f H_m^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} = -25,000 n_{CH_2} + 92,333 \quad (R^2 = 0,9955) \quad 4$$

Através das equações 3 e 4, facilmente se constata que o incremento entálpico resultante da adição do grupo metileno nos 2- e 3-*n*-alquiltiofenos é idêntico ao encontrado para os *n*-alcanos e *n*-alquilbenzenos ($\approx -21 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$), embora no caso dos 3-*n*-alquiltiofenos esse valor esteja mais afastado ($-25 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$). Através das correlações lineares obtidas entre as entalpias molares de formação padrão, em fase gasosa, e o número de grupos metileno na cadeia linear alquil dos 2- e 3-*n*-alquiltiofenos é possível efetuar uma estimativa dos valores de $\Delta_f H_m^\circ$ dos derivados alquil do tiofeno que não foram determinados experimentalmente. Na tabela 2 encontram-se os valores de $\Delta_f H_m^\circ$ estimados a partir das equações 3 e 4, bem como a diferença, δ , entre os valores estimados e os obtidos experimentalmente. Os valores assinalados a “negrito” são aqueles que foram estimados e que não foram determinados experimentalmente.

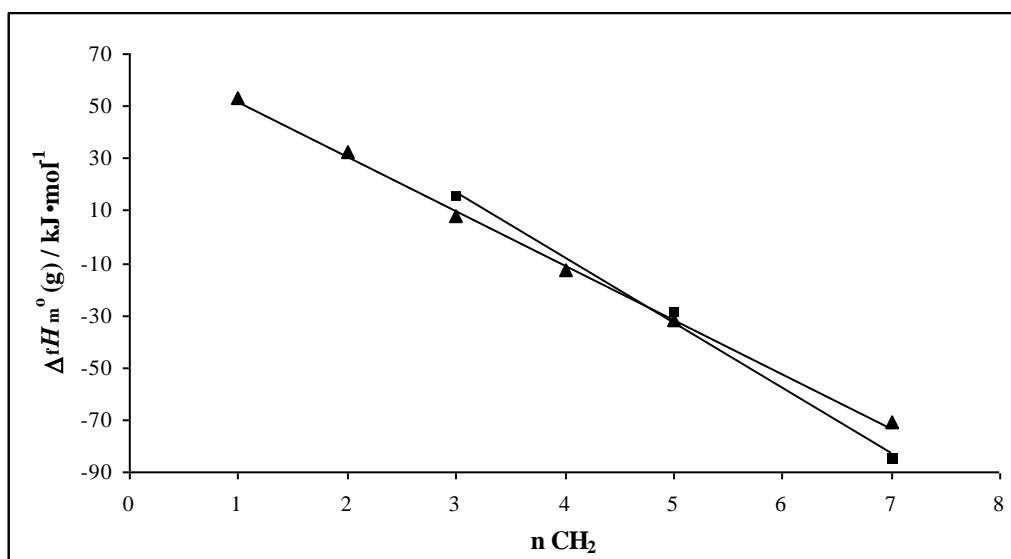


Figura 4 – Representação gráfica das entalpias molares de formação, em fase gasosa dos 2-*n*-alquiltiofenos (▲), e dos 3-*n*-alquiltiofenos (■) em função do número de grupos metileno (n_{CH_2}) na cadeia linear

Tabela 2 – Valores de entalpias molares de formação padrão ($p^\circ = 0,1 \text{ MPa}$), em fase gasosa, experimentais e estimados, para os 2- e 3-*n*-alquiltiofenos

Composto	n_{CH_2}	$\Delta_f H_m^\circ / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$		$\delta = \text{Exp} - \text{Est} / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
		Experimental	Estimado	
2-<i>n</i>-Alquiltiofenos				
2-etiltiofeno	1	53,3 ± 2,1	51,8	1,5
2- <i>n</i> -propiltiofeno	2	32,6 ± 2,4	31,1	1,5
2- <i>n</i> -butiltiofeno	3	8,0 ± 2,6	10,3	- 2,3
2- <i>n</i> -pentiltiofeno	4	- 12,8 ± 3,0	- 10,5	- 2,3
2- <i>n</i> -hexiltiofeno	5	- 31,7 ± 3,4	- 31,3	- 0,4
2- <i>n</i> -heptiltiofeno	6	---	- 52,1	---
2- <i>n</i> -octiltiofeno	7	- 71,0 ± 4,0	- 72,8	1,8
3-<i>n</i>-Alquiltiofenos				
3-etiltiofeno	1	---	67,3	---
3- <i>n</i> -propiltiofeno	2	---	42,3	---
3- <i>n</i> -butiltiofeno	3	15,4 ± 2,6	17,3	- 1,9
3- <i>n</i> -pentiltiofeno	4	---	- 7,7	---
3- <i>n</i> -hexiltiofeno	5	- 28,8 ± 3,4	- 32,7	3,9
3- <i>n</i> -heptiltiofeno	6	---	- 57,7	---

Pode-se constatar, através da tabela anterior, que as diferenças entre os valores de entalpias molares de formação padrão ($p^\circ = 0,1$ MPa) experimentais e estimados são pequenas, sendo da mesma ordem de grandeza das incertezas associadas aos valores experimentais, o que leva a concluir que as equações 3 e 4 podem ser usadas na estimativa de valores de entalpias molares de formação padrão, em fase gasosa, de 2- e 3-*n*-alquiltiofenos.

2,5-Dimetiltiofeno

O incremento entálpico resultante da adição de um grupo metilo na posição 2- do anel do tiofeno é de $-(30,7 \pm 1,4)$ kJ·mol⁻¹. A introdução do segundo grupo metilo, formando-se o 2,5-dimetiltiofeno, envolve um incremento entálpico de $-(33,8 \pm 2,1)$ kJ·mol⁻¹, como se encontra representado no esquema da figura 5. Dentro das incertezas associadas, pode-se afirmar que não existe um efeito energético significativo provocado pela introdução de um segundo grupo metilo no 2-metiltiofeno para se formar o 2,5-dimetiltiofeno nem quando um átomo de hidrogénio na posição 2- do tiofeno é substituído por um grupo metilo, para originar o 2-metiltiofeno.

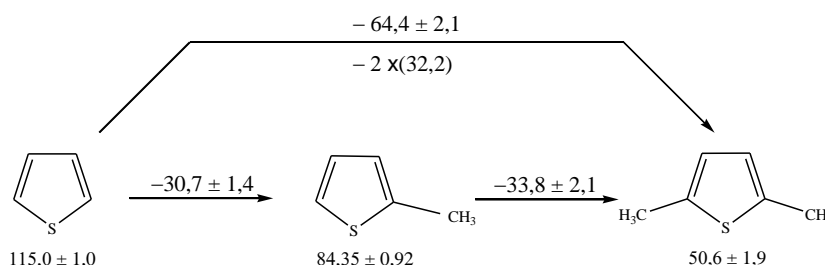


Figura 5 – Incrementos entálpicos para a formação do 2,5-dimetiltiofeno a partir do tiofeno [44] ou do 2-metiltiofeno [45] (kJ·mol⁻¹)

Através do esquema representado na figura 6 é possível fazer uma análise semelhante à efetuada para o 2,5-dimetiltiofeno, a partir dos derivados benzénicos análogos. Dentro dos intervalos de incerteza associados, os incrementos entálpicos resultantes da introdução de um grupo metilo na posição 2- e de um segundo grupo metilo na posição 5- no tiofeno são idênticos às respetivas adições no anel benzénico, isto é, os efeitos energéticos resultantes da conversão do benzeno a tolueno e a *p*-xileno

são semelhantes aos resultantes da conversão do tiofeno a 2-metiltiofeno e a 2,5-dimetiltiofeno.

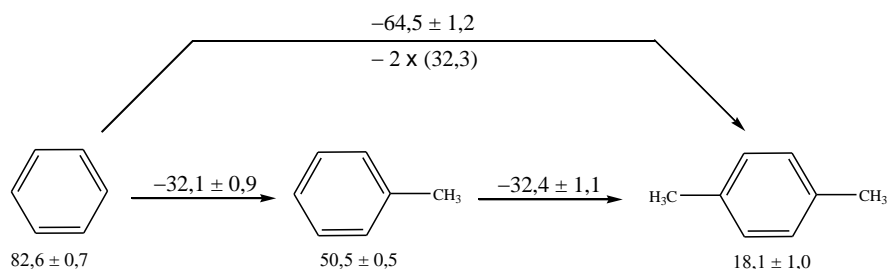


Figura 6 – Incrementos entálpicos para a formação do *p*-xileno [44] a partir do benzeno [44] ou do tolueno [44] (kJ·mol⁻¹)

Através dos esquemas representados nas figuras 5 e 6 pode-se afirmar que os efeitos energéticos envolvidos na estabilização provocada pela substituição de dois átomos de hidrogénio por dois grupos metilo nas posições 2,5- do tiofeno e na 1,4- do benzeno são iguais, $-(64,3 \pm 2,1)$ kJ·mol⁻¹ e $-(64,5 \pm 1,2)$ kJ·mol⁻¹, respetivamente.

2.2 – 2- e 3-Tiofenoacetatos de Metilo

O esquema representado na figura 7 mostra que a entalpia de isomerização 2- → 3- nos tiofenoacetatos de metilo é praticamente nula, dentro das incertezas experimentais associadas.

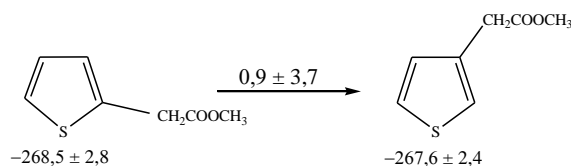
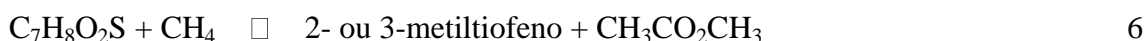
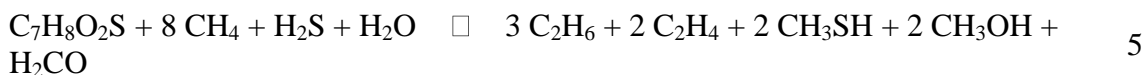


Figura 7 – Isomerização 2- → 3- no tiofenoacetatos de metilo (kJ·mol⁻¹)

Os valores das entalpias molares de formação padrão dos 2- e 3-tiofenoacetatos de metilo foram estimados, computacionalmente, ao nível de cálculo G3, usando-se para tal as reações de atomização, isodésmica de separação de ligações (equação 5) e isodésmica (equação 6).



Os resultados computacionais obtidos encontram-se compilados na tabela 3. Estes estão em concordância com os obtidos experimentalmente, apresentado o 3-tiofenoacetato de metilo uma maior estabilidade em relação ao isômero 2-. Dentro do intervalo de incertezas experimental, os dois isômeros são entalpicamente iguais.

Tabela 3 – Valores experimentais e computacionais das entalpias molares de formação padrão, em fase gasosa, dos 2- e 3-tiofenoacetatos de metilo ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

Composto	Valor experimental	G3			Valor Médio
		Reação de atomização	Reação 5	Reação 6	
2-tiofenoacetato de metilo	$-268,5 \pm 2,8$	$-262,8$	$-266,2$	$-261,6$	$-263,5$
3-tiofenoacetato de metilo	$-267,6 \pm 2,4$	$-266,1$	$-269,4$	$-265,8$	$-267,1$

2.3 – Derivados do Acetiltiofeno

Os incrementos entálpicos resultantes da introdução do grupo acetilo na posição 2- dos anéis do tiofeno [44], furano [44], piridina [44] e benzeno [44] encontram-se representados na figura 8.

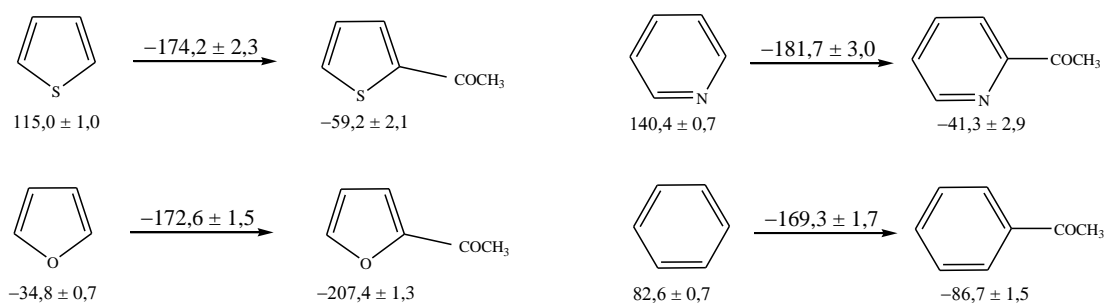


Figura 8 – Incrementos entálpicos para a formação do 2-acetiltiofeno, 2-acetilfurano [46], 2-acetilpiridina [47] e acetofenona [44] ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

Verifica-se, através do esquema anterior, que a entrada do grupo $-\text{COCH}_3$ no tiofeno e no furano produz o mesmo efeito entálpico estabilizador, dentro dos limites da incerteza experimental associada. No benzeno, este incremento é ligeiramente inferior, devido à inexistência da interação estabilizadora de ressonância entre o átomo de oxigénio do grupo acetilo e o heteroátomo, através do anel, interação esta que se verifica no tiofeno, furano e piridina. Esta interação deve ser mais efetiva no caso do

anel piridínico, pois a entrada do grupo $-\text{COCH}_3$ provoca uma maior estabilização que nos casos anteriores.

Através do esquema representado na figura 9 observa-se que o 2-acetiltiofeno é mais estável que o 3-acetiltiofeno, devido ao efeito estabilizador originado pela interação de ressonância entre o oxigénio do grupo acetilo e o átomo de enxofre, através do anel. É também visível, através das figuras 8 e 9 que a inserção do grupo acetilo no benzeno e na posição 3- do tiofeno envolve o mesmo efeito estabilizador, dado os incrementos entálpicos serem iguais, o que mostra que a interação entre o grupo $-\text{COCH}_3$ e o heteroátomo de enxofre não se faz sentir no 3-acetiltiofeno. A entalpia de isomerização 2- \rightarrow 3- nos acetiltiofenos é de $(4,7 \pm 2,8) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, sendo a diferença entre ambos os isómeros devida ao efeito estabilizador adicional, já referido.

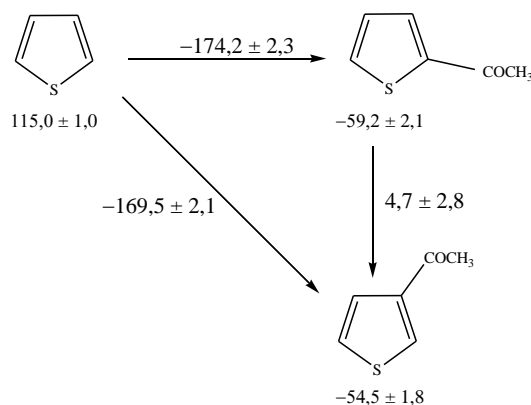


Figura 9 – Incremento entálpico para a isomerização do acetiltiofeno ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

Os valores das entalpias molares de formação padrão dos 2- e 3-acetiltiofenos foram calculados computacionalmente, aos níveis G2 e G3, através das reações de atomização, isodésmica de separação de ligações (equação 7) e isodésmica (equação 8), encontrando-se registados na tabela 4.



Tabela 4 – Valores experimentais e computacionais das entalpias molares de formação padrão dos 2- e 3-acetiltiofenos ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

Composto	Valor Experimental	G2			G3		
		Reação de atomização	Reação 7	Reação 8	Reação de atomização	Reação 7	Reação 8
2-acetiltiofeno	$-59,2 \pm 2,1$	$-60,6$	$-62,9$	$-60,2$	$-59,8$	$-62,9$	$-60,2$
3-acetiltiofeno	$-54,5 \pm 1,8$	$-58,2$	$-60,5$	$-57,7$	$-57,1$	$-60,2$	$-57,5$

Através da tabela anterior pode observar-se que valores de entalpias de formação obtidos experimentalmente estão em boa concordância com os calculados computacionalmente. Quer os resultados experimentais, quer os teóricos indicam o 2-acetiltiofeno como o isômero mais estável.

No esquema da figura 10 são apresentados os incrementos entálpicos relativos à entrada do grupo metilo nas posições *orto*-, *meta*- e *para*- no 2-acetiltiofeno, bem como as entalpias de isomerização.

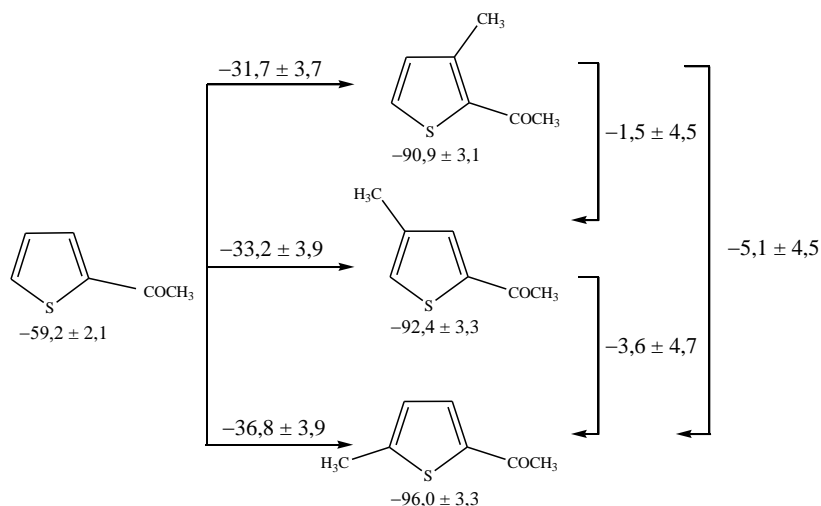


Figura 10 – Incremento entálpico para a entrada do grupo metilo no 2-acetiltiofeno ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

Dentro do intervalo de incertezas associado, o 3-metil-2-acetiltiofeno e o 4-metil-2-acetiltiofeno são entalpicamente iguais, sendo a entalpia de isomerização de $-(1,5 \pm 4,5)$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, bem como o 4-metil-2-acetiltiofeno e o 5-metil-2-acetiltiofeno, com uma entalpia de isomerização de $-(3,6 \pm 4,7)$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Analisando as estruturas seria esperado que o 4-metil-2-acetiltiofeno fosse o isômero mais estável, pois é aquele que

permite um maior afastamento entre os grupos substituintes e, conseqüentemente, menos interações estereoquímicas. Contudo, o 5-metil-2-acetiltiofeno surge como o isómero mais estável e o 3-metil-2-acetiltiofeno como o menos estável devido ao efeito estereoquímico provocado pela proximidade entre o grupo metilo e o grupo acetilo. O valor do incremento entálpico resultante da introdução de um grupo metilo no 2-acetiltiofeno está de acordo com a introdução do mesmo grupo nas posições 2- ou 3- do tiofeno, para formar, respetivamente, o 2-metiltiofeno [45] ou o 3-metiltiofeno [48], como se pode observar na figura 11. No 5-metil-2-acetiltiofeno a entrada deste grupo tem um maior efeito estabilizador.

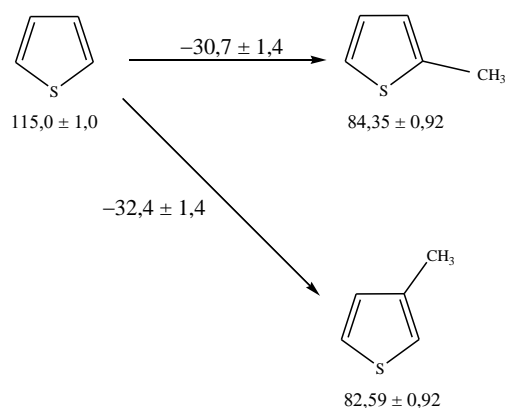


Figura 11 – Incremento entálpico para a entrada do grupo metilo no tiofeno ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

2.4 – Derivados do Tiofenocarboxaldeído

No esquema da figura 12 são apresentados os incrementos entálpicos resultantes da entrada do grupo carboxaldeído nas posições 2- e 3- do tiofeno bem como a sua entalpia de isomerização. Verifica-se que o efeito entálpico estabilizador da substituição de um átomo de hidrogénio na posição 2- ou 3- do tiofeno por um grupo $-\text{CHO}$ é exatamente igual, mostrando que a entrada deste grupo em qualquer uma das posições estruturais não induz diferentes efeitos entálpicos. Tal pode também ser verificado pelo valor da entalpia de isomerização $-(0,2 \pm 2,7) \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; os isómeros possuem a mesma estabilidade entálpica.

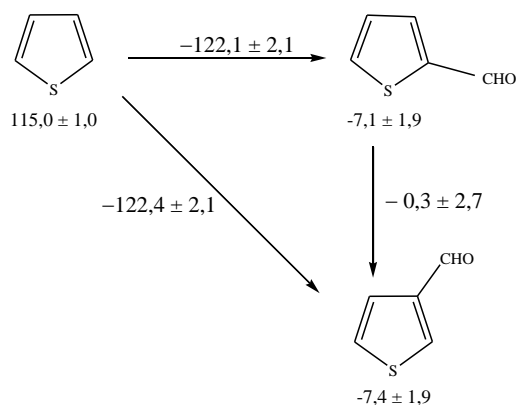


Figura 12 – Incremento entálpico para a isomerização *orto*- \rightarrow *meta*- do tioenocarboxaldeído ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

A entrada do grupo carboxaldeído no benzeno e no furano conduz a um efeito entálpico estabilizador semelhante ao verificado no tiofeno, dentro do intervalo de incertezas associado, como se pode constatar na figura 13.



Figura 13 – Incremento entálpico resultante da entrada do grupo $-\text{CHO}$ no benzeno e furano. Valores retirados da referência [44] ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

No esquema da figura 14 encontram-se representados os efeitos energéticos resultantes da introdução de um grupo metilo na posição 3- e de um grupo metilo ou etilo na posição 5- do 2-tioenocarboxaldeído.

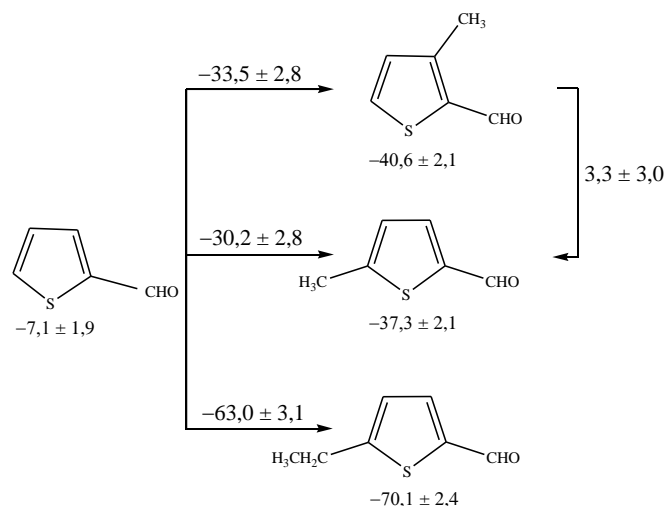


Figura 14 – Incremento entálpico resultante da entrada do grupo $-\text{CH}_3$ nas posições 3- ou 5- e do grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ na posição 5- do 2-tiofenocarboxaldeído ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

Comparando os incrementos entálpicos resultantes da entrada do grupo metilo nas posições 3- ou 5- do 2-tiofenocarboxaldeído com a respetiva entrada desse grupo nas posições 3- ($-32,4 \pm 1,4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) ou 2- ($-30,7 \pm 1,4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) do tiofeno (figura 11) constata-se que estes estão em total concordância, dentro dos limites da incerteza experimental, pelo que se pode inferir que a introdução de um grupo metilo no tiofeno ou no 2-tiofenocarboxaldeído envolve efeitos energéticos idênticos. Verifica-se que a entalpia de isomerização relativa à posição 3- e 5- não é muito significativa: os dois isómeros apresentam uma estabilidade entálpica semelhante.

Através do esquema representado na figura 15 pode-se concluir que, para o intervalo de incertezas associado, não existe diferença entálpica produzida pela entrada de um grupo etilo na posição 5- do 2-tiofenocarboxaldeído relativamente à mesma entrada na posição 2- do tiofeno. A entrada deste grupo provoca um efeito estabilizador semelhante nos compostos anteriormente referidos.

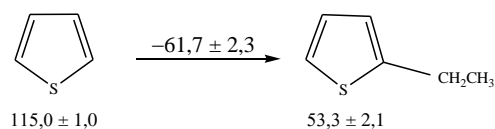


Figura 15 – Incremento entálpico resultante da entrada do grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ na posição 2- do tiofeno ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

2.5 – Derivados do Tiofenocarbonitrilo e Acetonitrilo

No esquema representado na figura 16 são apresentados os incrementos entálpicos resultantes da introdução de um grupo carbonitrilo e acetonitrilo nas posições 2- ou 3- do tiofeno, bem como as respetivas entalpias de isomerização.

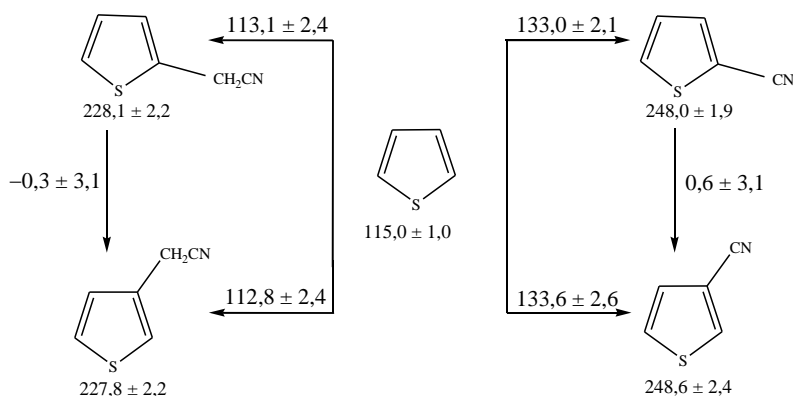


Figura 16 – Incremento entálpico relativo à introdução de um grupo $-CN$ ou $-CH_2CN$ nas posições 2- ou 3- do tiofeno e entalpias de isomerização ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

A introdução de um substituinte carbonitrilo na posição 2- ou 3- do tiofeno conduz a valores de entalpia exatamente iguais, como se pode verificar pelo valor de entalpia de isomerização, ($0,6 \pm 3,1$) $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; a substituição na posição 2- ou 3- envolve os mesmos efeitos energéticos. É visível, através dos valores significativamente positivos dos incrementos, que a introdução do grupo $-CN$ no tiofeno produz um efeito entálpicamente desfavorável, dado este grupo ter um carácter aceitador de eletrões, quer por efeito indutivo quer por efeito de ressonância, retirando densidade eletrónica ao anel e, conseqüentemente, destabilizando-o.

Verifica-se também que a substituição de um átomo de hidrogénio na posição 2- ou 3- do tiofeno por um grupo acetonitrilo envolve os mesmos efeitos energéticos, pelo que os dois isómeros são entálpicamente iguais. A sua energia de isomerização é de $-(0,3 \pm 3,1)$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Tal como no caso do substituinte carbonitrilo, a entrada do grupo acetonitrilo destabiliza o anel do tiofeno, mas em menor extensão que o carbonitrilo. Embora o substituinte $-CH_2CN$ possua um grupo $-CN$, destabilizador, possui também um grupo $-CH_2$ que é dador de densidade eletrónica. O efeito deste último grupo não se sobrepõe ao do $-CN$, mas atua no sentido da estabilização, sendo os tiofenoacetonitrilos mais estáveis que os correspondentes carbonitrilos.

Através do esquema da figura 17, é possível verificar que o incremento resultante da adição de um grupo $-CH_2$ ao substituinte $-CN$, originando o $-CH_2CN$ é de cerca de $-(20,4 \pm 4,4)$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, valor este que está de acordo com o resultante da adição

sucesiva deste mesmo grupo nas cadeias lineares alquilo do tiofeno, *n*-alquilbenzenos e *n*-alcanos (secção 2.1).

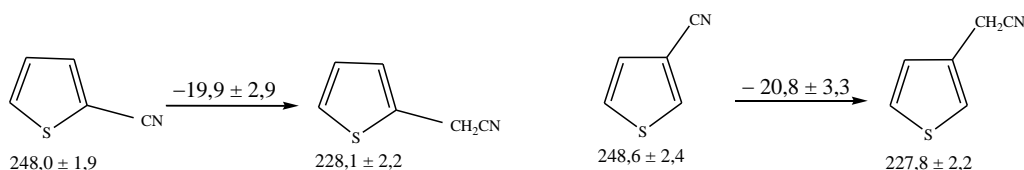


Figura 17 – Incremento entálpico relativo à adição de um grupo metileno no substituinte carbonitrilo do tiofeno para formar o respetivo acetonitrilo ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

No esquema da figura 18 é apresentado o incremento entálpico da entrada do grupo $-\text{CN}$ no anel benzénico. Verifica-se que os efeitos energéticos produzidos pela adição deste grupo ao tiofeno ($\approx 133,3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) e ao anel benzénico são iguais, dentro do intervalo de incertezas associado.

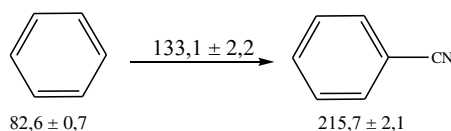


Figura 18 – Incremento entálpico relativo à adição de um grupo carbonitrilo ao anel benzénico. Valores retirados da referência [44] ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

2.6 – Incrementos Entálpicos no Tiofeno e Estimativa de Entalpias Molares de Formação

Na tabela 5 encontram-se compilados os valores de incrementos entálpicos (Δ) nas entalpias molares de formação, resultantes da introdução de grupos substituintes no anel do tiofeno, calculados através da diferença entre os valores experimentais das entalpias molares de formação dos tiofenos monosubstituídos e do valor do mesmo parâmetro para o tiofeno. Todos os valores apresentados são expressos em $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Através do conhecimento do valor da entalpia molar de formação do tiofeno e dos incrementos entálpicos nas entalpias molares de formação de tiofenos monosubstituídos apresentados na tabela anterior, é possível estimar valores de entalpias molares de formação de derivados do tiofeno polisubstituídos e comparar estes valores com os obtidos experimentalmente. Encontram-se assim resumidos na tabela 6 os valores de entalpias molares de formação obtidos experimentalmente e os estimados para os tiofenos polisubstituídos estudados, bem como a diferença (δ) entre estes valores.

Tabela 5 – Incrementos entálpicos nas entalpias molares de formação de tiofenos substituídos ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

Grupo substituinte	Δ	
	posição 2-	posição 3-
–CH ₃	– 30,7 ± 1,4	– 32,4 ± 1,4
–CH ₂ CH ₃	– 61,7 ± 2,3	---
– <i>n</i> -(CH ₂) ₂ CH ₃	– 82,4 ± 2,6	---
– <i>n</i> -(CH ₂) ₃ CH ₃	– 107,0 ± 2,8	– 99,6 ± 2,8
– <i>n</i> -(CH ₂) ₄ CH ₃	– 127,8 ± 3,2	---
– <i>n</i> -(CH ₂) ₅ CH ₃	– 146,7 ± 3,5	– 143,8 ± 3,5
– <i>n</i> -(CH ₂) ₇ CH ₃	– 186,0 ± 4,1	– 199,6 ± 2,4
–CH ₂ COOCH ₃	– 383,5 ± 3,0	– 382,6 ± 2,6
–COCH ₃	– 174,2 ± 2,3	– 169,5 ± 2,1
–CHO	– 122,1 ± 2,1	– 122,4 ± 2,1
–CN	133,0 ± 2,1	133,6 ± 2,6
–CH ₂ CN	113,1 ± 2,4	112,8 ± 2,4

Tabela 6 – Valores de entalpias molares de formação padrão ($p^\circ = 0,1 \text{ MPa}$), experimentais e estimados, em fase gasosa, a $T = 298,15 \text{ K}$, para os tiofenos polisubstituídos estudados (tf = tiofeno)

Composto	$\Delta_f H_{298}^\circ / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$			$\delta = \text{Exp} - \text{Est}$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
	Exp.	Est.	Esquema de cálculo	
2,5-dimetiltiofeno	50,6 ± 1,9	53,6 ± 2,2	tf + 2□(2-CH ₃)	– 3,0 ± 2,9
2-acetil-3-metiltiofeno	– 90,9 ± 3,1	– 91,6 ± 2,9	tf + (2-COCH ₃) + (3-CH ₃)	0,7 ± 4,2
2-acetil-4-metiltiofeno	– 92,4 ± 3,3	– 91,6 ± 2,9	tf + (2-COCH ₃) + (3-CH ₃)	– 0,8 ± 4,4
2-acetil-5-metiltiofeno	– 96,0 ± 3,3	– 89,9 ± 2,9	tf + (2-COCH ₃) + (2-CH ₃)	– 6,1 ± 4,4
3-acetil-2,5-dimetiltiofeno	– 123,2 ± 2,7	– 115,9 ± 3,1	tf + (3-COCH ₃) + 2□(2-CH ₃)	– 7,3 ± 4,1
3-metil-2-tiofenocarboxaldeído	– 40,6 ± 2,1	– 39,5 ± 2,7	tf + (3-CH ₃) + (2-CHO)	– 1,1 ± 3,4
5-metil-2-tiofenocarboxaldeído	– 37,3 ± 2,1	– 37,8 ± 2,7	tf + (2-CH ₃) + (2-CHO)	0,5 ± 3,4
5-etil-2-tiofenocarboxaldeído	– 70,1 ± 2,4	– 68,8 ± 3,3	tf + (2-CH ₂ CH ₃) + (2-CHO)	– 1,3 ± 4,1

3-metil-2-tiofenocarbonitrilo	$212,0 \pm 2,1$	$215,6 \pm 2,7$	tf + (3-CH ₃) + (2-CN)	$- 3,6 \pm 3,4$
-------------------------------	-----------------	-----------------	------------------------------------	-----------------

Através da tabela anterior é possível constatar a boa concordância existente entre os valores das entalpias de formação experimentais e estimadas, dentro do intervalo de incertezas associadas, pelo que é possível estimar, com alguma segurança, valores de entalpias de formação de tiofenos polisubstituídos, não determinados experimentalmente, através dos incrementos apresentados na tabela 5. No entanto, verifica-se que existe uma diferença um pouco significativa entre os valores de entalpias de formação experimentais e estimados no caso do 3-acetil-2,5-dimetiltiofeno, o que poderá dever-se a interações atrativas ou repulsivas entre grupos substituintes não contabilizadas nos valores estimados a partir de valores de tiofenos monosubstituídos. Para a estimativa de entalpias de formação dos restantes compostos, à entalpia de formação do tiofeno, adicionam-se os valores das contribuições entálpicas dos diferentes grupos estruturais que, adicionados à estrutura do tiofeno, originam a molécula a considerar, com a obtenção de bons resultados, dentro dos limites da incerteza associada.

3. Considerações Finais

Através das correlações apresentadas anteriormente foi possível realçar aspetos da relação entre estrutura molecular e energética para os tiofenos substituídos estudados, bem como verificar a boa coerência existente entre os resultados obtidos. Em alguns casos, verificou-se uma semelhança entre os valores de incrementos entálpicos dos derivados substituídos do tiofeno e os correspondentes derivados do benzeno, furano e piridina, dentro dos limites da incerteza experimental. Foi também possível constatar a existência de uma excelente concordância entre os valores experimentais de entalpias molares de formação dos derivados 2- e 3-acetilo e 2- e 3-acetatos de metilo do tiofeno e os valores determinados por métodos de cálculo computacionais, tendo em consideração os intervalos de incerteza associados.

O considerável número de tiofenos monosubstituídos estudados permitiu a determinação de uma série de incrementos entálpicos correspondentes à contribuição de vários grupos nas posições 2- ou 3- e a estimativa de valores de entalpias de formação em fase gasosa de derivados do tiofeno polisubstituídos, desde que os incrementos entálpicos relativos a esses grupos fossem conhecidos. Posteriormente, tais valores estimados foram comparados com os obtidos experimentalmente, tendo-se obtido uma boa concordância entre ambos; a diferença obtida $\Delta = \text{Exp} - \text{Est}$ é na maioria dos casos menor que a incerteza associada aos valores experimentais, o que permite ter uma boa confiança nos resultados obtidos experimentalmente.

Com base nos incrementos entálpicos correspondentes à contribuição de vários grupos estabeleceu-se um pequeno esquema de aditividade de grupos bem como

correlações empíricas fiáveis para a estimativa de entalpias molares de formação de outros tiofenos polissubstituídos. Este trabalho experimental veio contribuir significativamente para o crescimento da escassa base de parâmetros termoquímicos de tiofenos substituídos. Os parâmetros termoquímicos desta família de compostos são de extraordinária importância, pois poderão ter uma grande aplicabilidade do ponto de vista prático dada a grande importância do tiofeno e seus derivados em diversas áreas científicas, como foi referido na secção 1.

4. Agradecimentos

Agradece-se à Fundação para a Ciência e a Tecnologia, F.C.T., Lisboa, Portugal e ao FEDER pelo apoio financeiro ao Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto (projeto estratégico PEst-C/QUI/UI0081/2011). A.F.L.O.M.S. agradece à F.C.T. e ao Fundo Social Europeu no âmbito do Quadro Comunitário de Apoio pelas bolsas de investigação de doutoramento e de pós-doutoramento com as referências SFRH/BD/12886/2003 e SFRH/BPD/41601/2007, respetivamente.

*(Comunicação apresentada à Classe de Ciências
na sessão de 20 de Novembro de 2008)*

5. Bibliografia:

- [¹] R. S. Hosmane, J. F. Liebman, *Tetrahedron Lett.*, 32, (1991), 3949-3952.
- [²] L. Zechmeister, J. W. Sease, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, (1947), 273-275.
- [³] R. M. Buitelaar, A. A. M. Langenhoff, R. Heidstra, J. Tramper, *Enzyme Microbiol. Technol.*, 13, (1991), 487-494, citado em B. Suresh, H. P. Bais, K. S. M. S. Raghavarao, G. A. Ravishankar, N. P. Ghildyal, *Process Biochem.*, 40, (2005), 1509-1515.
- [⁴] D. Mares, B. Tosi, F. Poli, E. Andreotti, C. Romagnoli, *Microbiol. Res.*, 159, (2004), 295-304.
- [⁵] http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out106_en.pdf publicado online pelo Scientific Committee for Food, (05/07/2004).
- [⁶] R. M. Acheson, *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2nd edition, Wiley International Edition, U.S.A, (1967).
- [⁷] F. C. Meotti, D. O. Silva, A. R. S. dos Santos, G. Zeni, J. Batista, T. Rocha, C. W. Nogueira, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 37, (2003), 37-44.
- [⁸] F. M. Moghaddam, H. Z. Boinee, *Tetrahedron*, 60, (2004), 6085-6089.
- [⁹] C. E. Stephens, T. M. Felder, J. W. Sowell Sr., G. Andrei, J. Balzarini, R. Snoeck, E. De Clercq, *Bioorgan. Med. Chem.*, 9, (2001), 1123-1132.
- [¹⁰] J. B. Hudson, R. J. Marles, C. S.-Breau, L. Harris, J. T. Arnason, *Photochem. Photobiol.*, 60, (1994), 591-593.
- [¹¹] <http://www.patentstorm.us/patents/5840917-description.html> (21/03/2008)
- [¹²] I. C. F. R. Ferreira, M. J. R. P. Queiroz, M. Vilas-Boas, L. M. Estevinho, A. Begouin and G. Kirsch, *Bioorgan. Med. Chem. Lett.*, 16, (2006), 1384-1387.
- [¹³] M.-J. R. P. Queiroz, I. C. F. R. Ferreira, R. C. Calhelha, L. M. Estevinho, *Bioorgan. Med. Chem. Lett.*, 15, (2007), 1788-1794.
- [¹⁴] www.patentstorm.us/patents/4105663-description.html (13/04/2007).
- [¹⁵] V. U. Ahmad, N. Alam, *J. Nat. Prod.* 58 (1995) 1426-1429.
- [¹⁶] M. J. Perich, C. Wells, W. Bertsch, K. E. Tredway, *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 11 (1995) 307-310.
- [¹⁷] W. N. Neira, M. I. Rivera, G. Kohlhagen, M. L. Hursey, P. Pourquier, E. A. Sausville, Y. Pommier, *Mol. Pharmacol.* 56 (1999) 478-484.

- [¹⁸] R. Villar, I. Encio, M. Migliaccio, M. J. Gil, V. Martinez-Merino, *Bioorgan. Med. Chem.* 12 (2004) 963-968.
- [¹⁹] M. B. Sahasrabudhe, M. K. Nerurkar, M. V. Nerurkar, B. D. Tilak, M. D. Bhavsar, *Br. J. Cancer* 14 (1960) 547-554.
- [²⁰] W. C. McCormick, I. B. Abrass, *Lancet*, 352, Supl.IV, (1998), 6.
- [²¹] A. V. Kalinin, M. A. Reed, B. H. Norman, V. Snieckus, *J. Org. Chem.*, 68, (2003), 5992-5999.
- [²²] R. K Russell, J. B. Press, R. A. Rampulla, J. J. McNally, R. Falotico, J. A. Keiser, D. A. Bright, A. Tobia, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 1786-1793.
- [²³] C. E. Stephens, T. M. Felder, J. W. Sowell Sr., G. Andrei, J. Balzarini, R. Snoeck, E. De Clercq, *Bioorgan. Med. Chem.* 9 (2001) 1123-1132.
- [²⁴] J. B. Hudson, R. J. Marles, C. S.-Breau, L. Harris, J. T. Arnason, *Photochem. Photobiol.* 60 (1994) 591-593.
- [²⁵] G. Guillet, J. Harmatha, T. G. Waddell, B. J. R. Philogène, J. T. Arnason, *Photochem. Photobiol.* 71 (2000) 111-115.
- [²⁶] J. Roncali, *Chem. Rev.*, 92, (1992), 711-738.
- [²⁷] J. Roncali, *Chem. Rev.*, 97, (1997), 173-205.
- [²⁸] G. Tourillon, *Handbook of Conducting Polymers*, T. A. Skotheim, Ed.; Marcel Dekker: New York, (1986), 293-350.
- [²⁹] P. Knauth, R. Sabbah, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 127, (1990), 329-346.
- [³⁰] W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, (1986).
- [³¹] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.

W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian03, Revision C.02*, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA (2004).

- [³²] M. A. V. Ribeiro da Silva, J. M. Gonçalves, G. Pilcher, *J. Chem. Thermodyn.*, 29, (1997), 253-260.
- [³³] M. A. V. Ribeiro da Silva, A. F. L. O. M. Santos, *J. Thermal Anal. Calor.*, 88, (2007), 7-17.
- [³⁴] L. M. N. B. F. Santos, B. Schröder, O. O. P. Fernandes, M. A. V. Ribeiro da Silva, *Thermochim. Acta*, 415, (2004), 15-20.
- [³⁵] M. A. V. Ribeiro da Silva, M. A. R. Matos, L. M. P. F. Amaral, *J. Chem. Thermodyn.*, 27, (1995), 565-574.
- [³⁶] M. A. V. Ribeiro da Silva, M. J. S. Monte, *Thermochim. Acta*, 171, (1990), 169-183.
- [³⁷] M. A. V. Ribeiro da Silva, M. J. S. Monte, L. M. N. B. F. Santos, *J. Chem. Thermodyn.*, 38, (2006), 778-787.
- [³⁸] M. A. V. Ribeiro da Silva, A. F. L. O. M. Santos, *J. Chem. Thermodyn.*, 40, (2008), 1217-1221.
- [³⁹] M. V. Roux, M. Temprado, R. Notário, J. S. Chickos, A. F. L. O. M. Santos, M. A. V. Ribeiro da Silva, *J. Phys. Chem. A*, 111, (2007), 5280-5286.
- [⁴⁰] M. V. Roux, M. Temprado, P. Jiménez, R. Notário, J. S. Chickos, A. F. L. O. M. Santos, M. A. V. Ribeiro da Silva, *J. Phys. Chem. A*, 111, (2007), 11084-11092.
- [⁴¹] M. A. V. Ribeiro da Silva, A. F. L. O. M. Santos, *J. Chem. Thermodyn.*, 40, (2008), 1309-1313.
- [⁴²] M. A. V. Ribeiro da Silva, A. F. L. O. M. Santos, *J. Chem. Thermodyn.*, 40, (2008), 917-923.
- [⁴³] M. A. V. Ribeiro da Silva, A. F. L. O. M. Santos, *J. Chem. Thermodyn.*, 40, (2008), 225-231.
- [⁴⁴] J. B. Pedley, *Thermochemical Data and Structures of Organic Compounds*, Vol. 1. TRC Data Series: College Station, TX, (1994).
- [⁴⁵] R. E. Pennington, H. L. Finke, W. N. Hubbard, J. F. Messerly, F. R. Frow, I. A. Hossenlopp, G. Waddington, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, (1956), 2055-2060.
- [⁴⁶] M. A. V. Ribeiro da Silva, L. M. P. F. Amaral, *J. Chem. Thermodyn.*, 41, (2009), 26-29.
- [⁴⁷] V. L. S. Freitas, L. I. P. Oliveira, M. D. M. C. Ribeiro da Silva, *J. Chem. Thermodyn.*, 39, (2007), 39-43.

[⁴⁸] J. D. Cox, G. Pilcher, *Thermochemistry of Organic & Organometallic Compounds*, Academic Press, London, (1970).