UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
DOUTORADO EM QUÍMICA

DMISTOCLES DE ANDRADE VICENTE

NOVO MÉTODO PARA A SÍNTESE DE SULFONAMIDAS MEDIADO PELA CÉLULA ELETROQUÍMICA DE CAVIDADE

Recife
2021

DMISTOCLES DE ANDRADE VICENTE

NOVO MÉTODO PARA A SÍNTESE DE SULFONAMIDAS MEDIADO PELA CÉLULA ELETROQUÍMICA DE CAVIDADE

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Química. – Área de Concentração: Química Orgânica.

Orientadores:
Profº. Drº. Paulo Henrique Menezes da Silva
Profº. Drº. Marcelo Navarro

Recife

2021

Catalogação na fonte
Bibliotecário Cristiano Cosme S. dos Anjos, CRB4-2290

V633n Vicente, Dmistocles de Andrade
Novo método para a síntese de sulfonamidas mediado pela célula eletroquímica de cavidade/ Dmistocles de Andrade Vicente. – 2021.
84 f.: il., fig., tab.

Orientador: Paulo Henrique Menezes da Silva.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco.CCEN, Química, Recife, 2021.
Inclui referências e apêndices.

1. Química Orgânica. 2. Sulfonamidas. 3. Eletrossíntese orgânica. 4. Célula de cavidade. I. Silva, Paulo Henrique Menezes da (orientador). II. Título.

547 CDD (23. ed.) UFPE- CCEN 2021 - 128

DMISTOCLES DE ANDRADE VICENTE

NOVO MÉTODO PARA A SÍNTESE DE SULFONAMIDAS MEDIADO PELA CÉLULA ELETROQUÍMICA DE CAVIDADE

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação no Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química.

Aprovado em: 19/07/2021

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Paulo Henrique Menezes da Silva (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

_____

Prof. Marcelo Navarro (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

_____

Profa. Adriana Santos Ribeiro
Universidade Federal de Alagoas *campus* Maceió

_____

Prof. Márcio Vilar França Lima
Instituto Federal de Pernambuco

_____

Profa. Maria Goreti Carvalho Pereira
Universidade Federal de Pernambuco

_____

Dr. Rogério Tavares Ribeiro
MInT Consultoria em Materiais e Inovação Tecnológica

Dedico este trabalho a minha mãe, Josineide Severina de Andrade e a todos que me apoiaram nesta nova jornada.

AGRADECIMENTOS

A minha família pelo apoio e em especial a minha mãe Josineide Severina de Andrade;

A Danilo Galdino pelos ensinamentos em eletroquímica, pelo apoio, dedicação e paciência durante a jornada;

Aos amigos de turma que sempre estiverem presentes nos momentos bons e difíceis dessa caminhada: Filipe Torres, Moara Targino, Nattany de Paula e em especial a Carine Lagrange Queila Patrícia;

Aos integrantes do LOA em especial a Bárbara Sátiro, Diane Correia e Igor Moura;

Aos Only colegas Diego de Paula, Jéssica Maria, Jennifer Monteiro e Maysa Karla;

Aos amigos nativos de Arthur II City Jamila Ayres, Thálita Ayres e Suelly Silva;

A habitante do curado IV, Arthur II e Córrego do abacaxi Simone Oliveira;

Agradeço também aos meus orientadores Paulo Menezes e Marcelo Navarro pela paciência, ensinamentos e orientação ao longo dessa jornada.

RESUMO

As sulfonamidas são substâncias de grande interesse para química orgânica sintética e medicinal. Elas apresentam uma grande variedade de atividades biológicas, podendo ser utilizadas como grupos protetores, ligantes quirais e catalisadores; para uma grande variedade de reações. Usualmente, as sulfonamidas são preparadas a partir de aminas e cloretos de sulfonila. Nesse trabalho foi desenvolvido um método de síntese verde baseado na eletroquímica, tendo como meio reacional um macroeletrodo de grafite em pó (anodo), utilizando sulfinatos de sódio (compostos de maior estabilidade, baixo custo e facilidade de manuseio quando comparados com cloretos de sulfonila) e aminas como reagentes. As reações de eletrossíntese foram realizadas em célula de cavidade empregando uma solução aquosa de $LiClO_4$ 0,1 $mol.L^{-1}$ como eletrólito de suporte. O potencial de oxidação dos reagentes foi determinado a partir de voltametria cíclica, usando Ag/AgCl (KCl sat) como eletrodo de referência: benzilamina (1,3 V) e *p*- toluenossulfinato de sódio (1,04 V). Esses reagentes foram empregados no estudo das condições experimentais e desenvolvimento metodológico da eletrossíntese. Os parâmetros utilizados foram: (1) quantidade de pó de grafite usado na preparação do macroeletrodo (100, 200 ou 300 mg), (2) corrente constante de eletrólise (20, 30 ou 40 mA), (3) tempo de eletrólise (1, 2, 3 ou 4 h), (4) solução do eletrólito inorgânico utilizada no compartimento intermediário ($LiClO_4$, KNO_3 e NaI) e (5) proporção entre os reagentes benzilamina/*p*-toluenossulfinato de sódio. As condições experimentais ideais foram: 300 mg de pó de grafite, corrente de 20 mA, tempo de eletrólise de 1 h, $LiClO_4$ como eletrólito de suporte e proporção amina/sulfinato de 0,5:1, que permitiu a obtenção do produto *N*-benzil-4-metilbenzenossulfonamida com uma taxa de conversão de 95%. As condições experimentais ideais foram aplicadas a um conjunto de aminas com diferentes substituintes no anel aromático como também, aminas alifáticas e heterocíclias e foram observadas taxas de conversão variando de 30 a 98%. Também foram utilizados diferentes sais de sulfinato de sódio e as taxas de conversão observadas variaram de 83 a 98%.

Palavras-Chave: sulfonamidas; eletrossíntese orgânica; célula de cavidade; química verde.

ABSTRACT

Sulfonamides are substances of great interest in synthetic and medicinal organic chemistry. They have a wide variety of biological activities, and can be used as: protecting groups, chiral ligands and catalysts; in a wide variety of reactions such as. Ussually, sulfonamides are prepared from amines and sulfonyl chlorides. In this work a green method for the synthesis of sulfonamides based on electrochemistry was developed using a powdered graphite macro electrode (anode) as a reaction medium sodium sulfinates (compounds with greater stability, low cost and ease of handling when compared to sulfonyl chlorides) and amines as reagents. The electrosynthesis reactions were carried out in a cavity cell using an aqueous solution of $LiClO_4$ 0.1 $mol.L^{-1}$ as a support electrolyte. The oxidation potential of the reagents was determined from cyclic voltammetry, using Ag / AgCl (KCl sat) as the reference electrode: benzylamine (1.3 V) and sodium *p*-toluenesulfinate (1.04 V). These reagents were used to determine the best experimental conditions for the development of the electrosynthesis. The parameters studied were: (1) the amount of graphite powder used in the preparation of the macroelectrode (100, 200 or 300 mg), (2) the current (20, 30 or 40 mA), (3) the time of electrolysis (1, 2, 3 or 4 h), (4) inorganic electrolyte solution used in the intermediate compartment ($LiClO_4$, KNO_3 and NaI) and (5) the ratio between the benzylamine / sodium *p*-toluenesulfinate reagents. The best experimental conditions were: 300 mg of graphite powder, current of 20 mA, electrolysis time of 1 h, $LiClO_4$ as support electrolyte and amine / sulfinate ratio of 0.5: 1, using these conditions the desired the product N-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide was obtained in a 95% conversion rate. These ideal experimental conditions were applied to a set of amines with different substituents on the aromatic ring then aliphatic and heterocyclic amines, being the conversion rates ranging from 30 to 98%. Different salts sodium sulfinate were also used and the conversion rates observed ranged from 83 to 98%.

Keywords: sulfonamides; organic electrosynthesis; cavity cell; green chemistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do Prontosil. 16
Figura 2 - Estrutura geral de alguns compostos de enxofre. 17
Figura 3 - Estrutura geral das sulfonamidas..... 17
Figura 4 - Número de publicações por ano envolvendo a palavra sulfonamides. ... 20
Figura 5 - (a) variação do potencial em função do tempo e (b) resposta obtida através de um voltamograma. 30
Figura 6 - Célula eletroquímica de cavidade e seus componentes. 32
Figura 7 - a) Bastão de grafite envolvido com fita de Teflon®; b) cavidade formada entre o bastão de grafite e a base do compartimento de Teflon®; c) compartimento de Teflon® acoplado ao bastão de grafite..... 38
Figura 8 - Material anôdico adicionado a cavidade, b) Compactação do material anôdico, c) Papel filtro furado colocado acima do eletrodo de trabalho . 38
Figura 9 - a) compartimento de vidro, b) célula eletroquímica montada. 39
Figura 10 - a) Extrator, b) extrator acoplado ao Teflon® 40
Figura 11 - a) Eletrodeposição no fio de Ag; b) Fio de prata após eletrodeposição; c) fio de prata após a eletrodeposição dentro do tubo de vidro. 42
Figura 12 - Célula eletroquímica montada para experimento de voltametria. 42
Figura 13 - a) Célula eletroquímica convencional confeccionada para o experimento de eletrólise, b) eletrodo de carbono vítreo, c) rede de aço inox. 43
Figura 14 - Voltamograma realizado a 0,4 mV s^{-1} do *p- toluenosulfinato* de sódio **(2a)** em célula de cavidade. 45
Figura 15 - Voltamograma realizado a 100 mV.s^{-1} do *p- toluenosulfinato* de sódio **(2a)** em eletrodo de trabalho de carbono vítreo. 46
Figura 16 - Voltamograma realizado a 0,4 mV s^{-1} da benzilamina **(1a)** em célula de cavidade. 48
Figura 17 - Voltamograma realizado a 0,1 mV s^{-1} da benzilamina **(1a)** em célula de cavidade. 49
Figura 18 - Voltamograma realizado a 100 mV s^{-1} da benzilamina **(1a)** em eletrodo de trabalho de carbono vítreo..... 50

Figura 19 - Voltamograma realizado a 100 mV s^{-1} da benzilamina **(1a)** e do *p*-toluenosulfinato de sódio **(2a)** em eletrodo de trabalho de carbono vítreo..... 50
Figura 20 - Cromatograma destacando **(3a)**, **(4a)** e **(5a)**..... 60
Figura 21 - Espectro de massas (IE, 70 eV, m/z) da mistura entre **(3a)** e **(5a)** 61
Figura 22 - Espectro de RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de **(3a)**..... 62
Figura 23 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de **(3a)**..... 63
Figura 24 - Espectro de RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) de **(3a)**..... 64
Figura 25 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) de **(3a)**..... 64

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Produtos obtidos através da biotransformação do prontosil. 16
Esquema 2 - N-alquilação de sulfonamidas. 18
Esquema 3 - Reação de acilação de sulfonamidas. 19
Esquema 4 - Reação de arilação de sulfonamidas. 19
Esquema 5 - Sulfonamida utilizada como bloco construtor. 19
Esquema 6 - Oxidação de tióis por água oxigenada na presença de cloreto de tionila. 21
Esquema 7 - Oxidação de tióis pela ação da cloramina-T. 21
Esquema 8 - Reação entre cloreto de tosila e aminas promovida por $InCl_3$. 21
Esquema 9 - Utilização da poli(4-vinilpiridina) para promover a reação entre cloretos de tosila com aminas. 22
Esquema 10 - Síntese de sulfonamidas mediada por tricloroacetonitrila a partir de ácidos sulfônicos 23
Esquema 11 - Obtenção de sulfonamidas mediada por 2,4,6-tricloro-[1,3,5]-triazina (TCT). 23
Esquema 12 - 2,4,6-tricloro - [1,3,5] - triazina (TCT) mediando a obtenção de sulfonamidas a partir de ácidos sulfônicos. 23
Esquema 13 - Utilização de N-clorobenzotriazol (NCBT) para a obtenção de sulfonamidas. 24
Esquema 14 - Obtenção de sulfonamidas a partir de sulfinatos de sódio mediada por iodo (I_2). 24
Esquema 15 - Obtenção de sulfonamidas proposta por Wie, Yang e seus colaboradores. 25
Esquema 16 - Sulfonamidas obtidas a partir de sulfinatos de sódio mediada por NBS e NIS. 25
Esquema 17 - Sulfonamidas obtidas a partir de sulfinatos de sódio mediada PTAB. 25
Esquema 18 - Sulfonamidas obtidas via funcionalização C-H. 26
Esquema 19 - Utilização de método eletrossintético para a obtenção de sulfonamidas. 26
Esquema 20 - Eletrossíntese de sulfonamidas mediada por NH_4I. 27
Esquema 21 - Reação de Reformatsky. 32

Esquema 22 - Alilação de compostos carbonílicos. 33
Esquema 23 - Acoplamento eletroquímico entre α-halocetonas e aldeídos aromáticos. 33
Esquema 24 - Reação para obtenção de sulfonamidas mediada pela célula eletroquímica de cavidade. 35
Esquema 25 - Oxidação de sais de sulfinato. 47
Esquema 26 - Reação do radical sulfonila com diferentes aminas. 47
Esquema 27 - Síntese de sulfonamidas mediada por NH_4I 57
Esquema 28 - Aplicação das melhores condições desenvolvidas para a sulfonilação de diferentes aminas 67
Esquema 29 - Formação do subproduto **(5a).** 69
Esquema 30 - Oxidação de aminas. 69
Esquema 31 - Formação do subproduto **(4a)**. 69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Influência da quantidade do eletrodo de trabalho utilizado na reação de sulfonilação da benzilamina **(1a)**. 52
Tabela 2 - Estudo da influência da corrente utilizada na sulfonilação da benzilamina **(1a)** pelo *p*- toluenosulfinato de sódio **(2a)**..... 54
Tabela 3 - Estudo da influência do tempo reacional na sulfonilação da benzilamina, **(1a)** pelo *p*- toluenosulfinato de sódio **(2a)**..... 55
Tabela 4 - Estudo da influência da solução eletrolítica na sulfonilação da benzilamina **(1a)** pelo *p*- toluenosulfinato de sódio **(2a)**. 56
Tabela 5 - Estudo da influência da quantidade de benzilamina **(1a)** na reação de sulfonilação..... 58
Tabela 6 - Estudo da influência da quantidade de *p*- toluenosulfinato de sódio **(2a)** na reação de sulfonilação da benzilamina **(1a)**..... 59

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DABCO	1,4-diazobiclico[2.2.2]octano
Et_3N	Trietilamina
MW	Micro-ondas
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
F	Constante de Faraday
acac	acetilacetonato
NBS	N-Bromosuccinimida
NCBT	1-Cloro-Benzotriazol
NIS	N-Iodosuccinimida
NIS	N-clorosuccinimida
PhMe	tolueno
PPh_3	Trifenilfosfina
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C
RMN ^{1}H	Ressonância Magnética Nuclear de ^{1}H
TCT	Cloreto Cianúrico
THF	Tetraidrofurano
TsCl	Cloreto de tosila

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 16

1.1 SULFONAMIDAS: ASPECTOS GERAIS 16

1.2 APLICAÇÕES DAS SULFONAMIDAS 18

1.3 SÍNTESE DE SULFONAMIDAS 20

1.3.1 A partir de tióis e cloretos de sulfonila 20

1.3.2 A partir de ácidos sulfônicos 22

1.3.3 A partir de sulfinatos de sódio 24

1.4 ELETROSSÍNTESE APLICADA A SÍNTESE ORGÂNICA 27

1.5 CÉLULA DE CAVIDADE E ELETROSSÍNTESE ORGÂNICA 31

2 OBJETIVOS 34

2.1 OBJETIVO GERAL 34

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 34

3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL 35

3.1 MATERIAIS E MÉTODOS 35

3.2 TRATAMENTO TÉRMICO DO PÓ DE GRAFITE UTILIZADO COMO ELETRODO DE TRABALHO 37

3.3 MONTAGEM DA CÉLULA ELETROQUÍMICA DE CAVIDADE 37

3.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DAS SULFONAMIDAS 39

3.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA VOLTAMETRIA DE VARREDURA LINEAR NA CÉLULA ELETROQUÍMICA DE CAVIDADE 41

3.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA VOLTAMETRIA DE VARREDURA LINEAR EM CÉLULA ELETROQUÍMICA CONVENCIONAL 43

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO 44

4.1 TRATAMENTO TÉRMICO DO PÓ DE GRAFITE UTILIZADO COMO ELETRODO DE TRABALHO 44

4.2 ESTUDOS VOLTAMÉTRICOS: OXIDAÇÃO DO SULFINATO DE SÓDIO E BENZILAMINA. 44

4.3 OTIMIZAÇÃO DO MÉTODO PARA SÍNTESE DE SULFONAMIDAS 51

4.3.1 Otimização da quantidade do eletrodo de trabalho (pó de grafite)..... 52

4.3.2 Influência da corrente aplicada 53

4.3.3 Otimização do tempo de eletrólise 55

4.3.4 Otimização da solução eletrolítica..... 56

4.3.5 Otimização da quantidade de benzilamina (1a) utilizada..... 57

4.3.6 Otimização da quantidade de *p*- toluenosulfinato de sódio (2a) utilizada. 59

4.4 ESTUDO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS ESTABELECIDAS FRENTE A DIFERENTES AMINAS 65

4.5 ESTUDO DA FORMAÇÃO DOS SUBPRODUTOS **(4a)** E **(5a)**. 68

5 CONCLUSÃO 70

REFERÊNCIAS..... 71

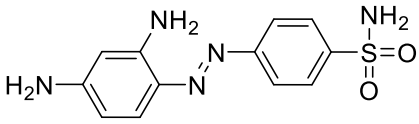
APÊNDICE A - ARTIGOS PUBLICADOS DURANTE A VIGÊNCIA DA BOLSA..... 79

1 INTRODUÇÃO

1.1 SULFONAMIDAS: ASPECTOS GERAIS

A primeira síntese de uma sulfonamida foi relatada no início do século XX, porém estes compostos só obtiveram um maior destaque entre 1932-1935 após a descoberta do Prontosil (*Prontosil rubrum*) pelo alemão Gerhard Domagk. Este composto foi o primeiro antimicrobiano efetivo no combate a infecções e Domagk foi o ganhador do primeiro Nobel de Medicina em 1939 pela descoberta (Figura 1) (HAIN, 1941; TACIC *et al.*, 2017).

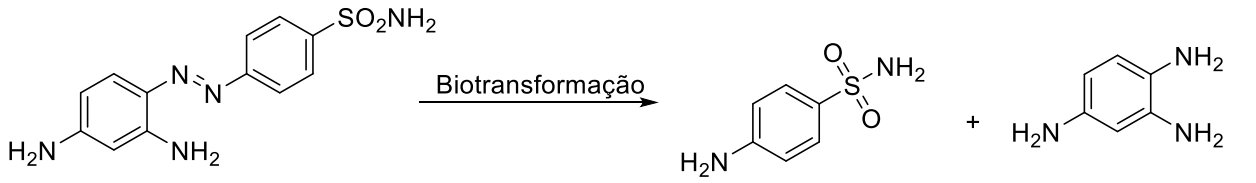
Figura 1- Estrutura do Prontosil.



Fonte: O autor.

O Prontosil é um azocomposto e ao ser biotransformado pelo organismo humano origina através de ação enzimática dois compostos: a aminobenzeno sulfonilamida responsável pela atividade antimicrobiana, e o 1,2,4-triaminobenzeno (Esquema 1) (FOUTS; KAMM; BRODIE, 1957; TACIC *et al.*, 2017).

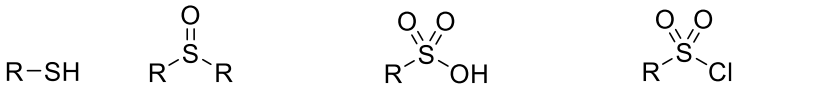
Esquema 1 - Produtos obtidos através da biotransformação do prontosil.



O termo *sulfonamida* designa genericamente todos os derivados da aminobenzeno sulfonilamida (LAVANYA, 2017). Estas por sua vez são classificadas como compostos organossulfurados, que apresentam como característica uma ligação química entre nitrogênio e enxofre (N-S). Dentre os compostos organossulfurados mais utilizados em síntese orgânica destacam-se os tióis, sulfóxidos, ácidos sulfônicos e cloretos de sulfonila, que também possuem importância

na indústria farmacêutica e em ciência de materiais (Figura 2) (LIU, Hui; JIANG, 2013; LIU, Nai-Wei; LIANG; MANOLIKAKES, 2016).

Figura 2 - Estrutura geral de alguns compostos de enxofre.

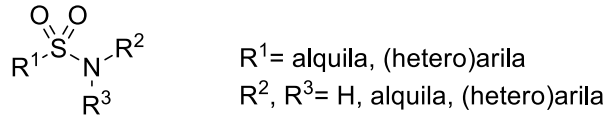


R= alquila, (hetero)arila

F0onte: O autor.

Já as sulfonamidas são compostos onde o grupo sulfona (-SO_2-) está ligado covalentemente a um átomo carbono e a um átomo de nitrogênio, característica importante para a atividade biológica de derivados dessa classe de compostos (Figura 3) (LAVANYA, 2017; TACIC *et al.*, 2017).

Figura 3- Estrutura geral das sulfonamidas.



Fonte: O autor.

A partir de modificações na estrutura das sulfonamidas podem ser originados compostos com propriedades químicas, físicas e farmacológicas distintas (CARTA; SCOZZAFAVA; SUPURAN, 2012), sendo grande parte dessas modificações realizadas nos grupos ligados ao átomo de nitrogênio presentes na molécula ou nos grupos funcionais presentes no anel aromático.

Dentre as características para a atividade farmacológica dessa classe de compostos, também é importante destacar a necessidade do átomo de enxofre estar ligado diretamente a um anel aromático. Adicionalmente, a presença de grupos retiradores de elétrons ligados a esse anel, pode potencializar algumas atividades, em especial a atividade bactericida (ASHFAQ *et al.*, 2013; KOŁACZEK *et al.*, 2014).

As sulfonamidas são insolúveis em água, diferentemente de seus sais que são bastante solúveis, sendo estes mais estáveis e metabolizados mais facilmente

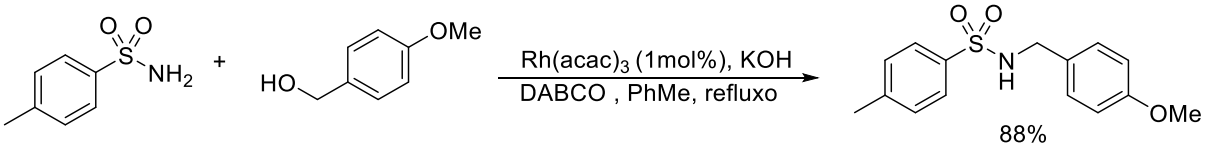
pelo organismo. Como o grupo sulfona (-SO_2) possui a característica de ser um grupo retirador de elétrons, o átomo de hidrogênio do grupo amídico (-NH_2) torna-se mais ácido, sendo um importante sítio para a absorção pelo organismo (ASHFAQ *et al.*, 2013; CARTA; SCOZZAFAVA; SUPURAN, 2012; KOŁACZEK *et al.*, 2014; MISHRA; KUMAR, 2015; TACIC *et al.*, 2017).

1.2 APLICAÇÕES DAS SULFONAMIDAS

As sulfonamidas possuem diversas aplicações farmacológicas, tais como: antifúngica (EZABADI *et al.*, 2008), antimicrobiana (KUMAR *et al.*, 2014), anti-inflamatória (NISSINEN *et al.*, 2015), antipsicótica (CHEN, Yin *et al.*, 2014), antimalárica (ANUSHA *et al.*, 2015), na prevenção de úlceras gástricas (SHAINYAN; TOLSTIKOVA, 2013), no combate a metástase (PACCHIANO *et al.*, 2011), dentre outras. Devido à grande variedade de atividades farmacológicas, modificações estruturais nestes compostos são bastante estudadas e baseiam-se principalmente em reações de N-alquilação, N-acetilação e N-arilação (CHEN, Yantao, 2016). A seguir serão descritos alguns exemplos destas modificações.

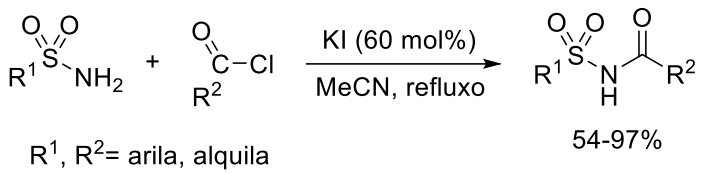
Satyanarayana e colaboradores descreveram a utilização de um sal de rutênio como catalisador em meio alcalino para promover a N-alquilação de sulfonamidas em bons rendimentos a partir da reação entre a *p*- toluenosulfonamida e álcoois benzílicos funcionalizados (Esquema 2) (SATYANARAYANA *et al.*, 2013).

Esquema 2- N-alquilação de sulfonamidas.



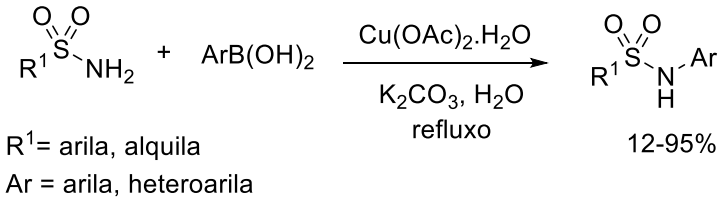
Um exemplo de acilação de sulfonamidas baseado na utilização de cloretos de ácido e KI em acetonitrila sob refluxo foi descrita por Wakeham e colaboradores. Os produtos desejados foram obtidos em rendimentos que variaram entre 54 e 97% (Esquema 3) (WAKEHAM *et al.*, 2013).

Esquema 3- Reação de acilação de sulfonamidas.



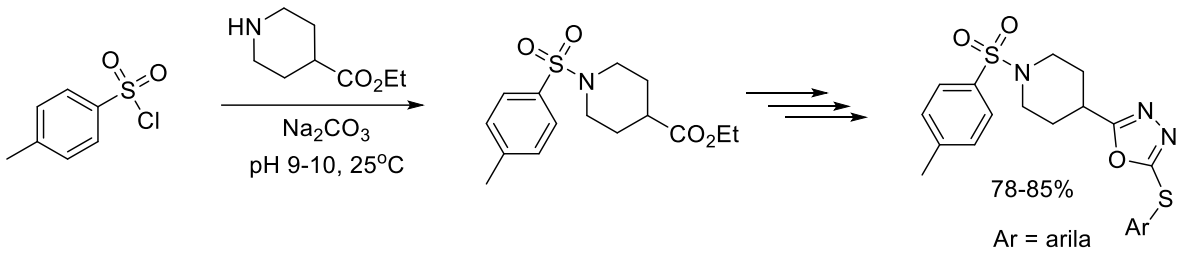
Nasrollahzadeh e colaboradores descreveram um método de arilação de sulfonamidas por $Cu(OAc)_2.H_2O$ empregando ácidos borônicos em condições aquosas. Os produtos desejados foram obtidos em rendimentos que variaram de 12 a 95% (Esquema 4) (NASROLLAHZADEH; EHSANI; MAHAM, 2014).

Esquema 4 - Reação de arilação de sulfonamidas.



Como citado, as sulfonamidas podem também ser utilizadas como blocos de construção em síntese orgânica para a preparação de compostos com atividades farmacológicas diversas. Um exemplo é a síntese de derivados oxadiazólicos com atividade inibidora enzimática e bactericida. A partir da utilização de cloretos de sulfonila e aminas funcionalizadas foram obtidas diferentes sulfonamidas, as quais, após algumas etapas sintéticas levaram aos compostos desejados em bons rendimentos (Esquema 5) (SATTAR *et al.*, 2016).

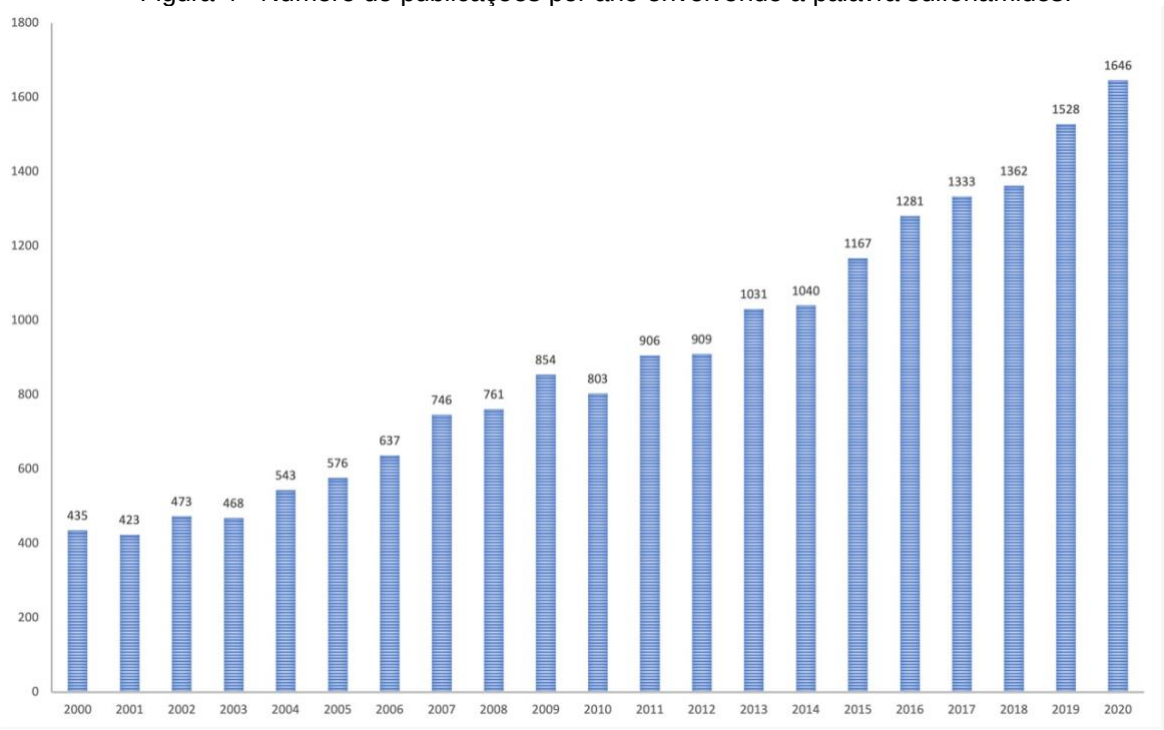
Esquema 5 - Sulfonamida utilizada como bloco construtor.



1.3 SÍNTESE DE SULFONAMIDAS

Nos últimos anos, a síntese de sulfonamidas despertou o interesse de diversos grupos de pesquisa. Esse fato pode ser evidenciado pelo número de publicações por ano (Figura 4) envolvendo a palavra-chave *sulfonamides* obtidos a partir da plataforma *Web of Science*.

Figura 4 - Número de publicações por ano envolvendo a palavra sulfonamides.



Fonte: O autor.

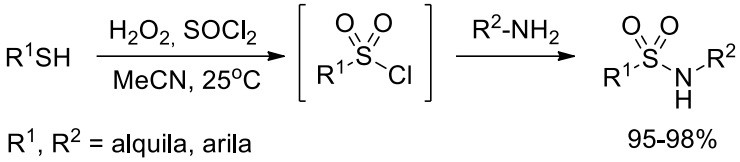
Devido ao grande interesse despertado por essa classe de compostos, as sulfonamidas podem ser obtidas por diversos métodos sintéticos. Alguns métodos clássicos e mais recentes serão abordados a seguir.

1.3.1 A partir de tióis e cloretos de sulfonila

Um dos métodos tradicionais para obtenção de sulfonamidas é baseado na utilização de cloretos de sulfonila (BOER, 1954; SATTAR *et al.*, 2016) os quais podem ser gerados *in situ* a partir da oxidação de tióis correspondentes. Um exemplo desta reação foi descrito por Bahrami e colaboradores onde a oxidação de tióis utilizando água oxigenada na presença de cloreto de tionila levou à formação dos cloretos de

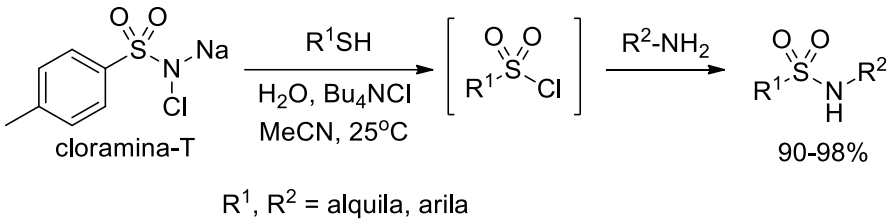
sulfonila *in situ.* A posterior adição de aminas levou às sulfonamidas correspondentes em excelentes rendimentos (Esquema 6) (BAHRAMI; KHODAEI; SOHEILIZAD, 2009).

Esquema 6 - Oxidação de tióis por água oxigenada na presença de cloreto de tionila.



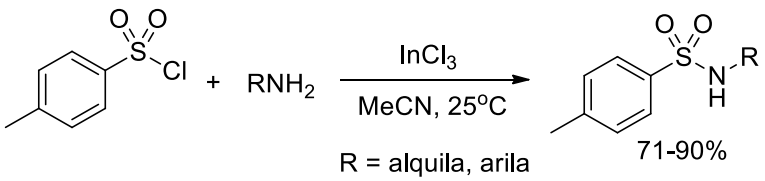
A mesma estratégia foi utilizada por Maleki e colaboradores a partir da oxidação de tióis pela ação da cloramina-T em meio aquoso empregando um catalisador de transferência de fase. As sulfonamidas foram obtidas em rendimentos que variaram de 90 a 98% (Esquema 7) (MALEKI *et al.*, 2013).

Esquema 7 - Oxidação de tióis pela ação da cloramina-T.



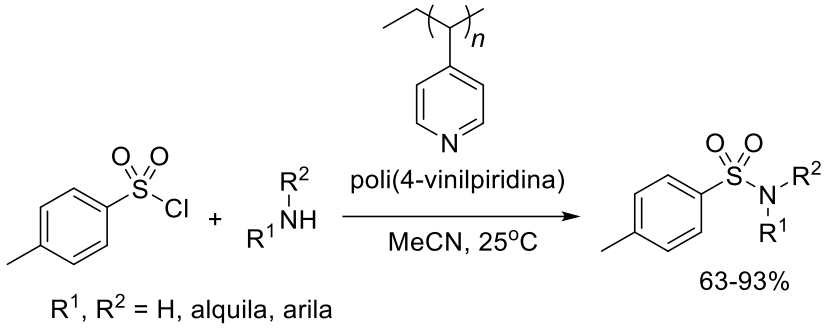
Kim e colaboradores utilizaram uma estratégia baseada na reação entre o cloreto de tosila e aminas promovida por $InCl_3$. As sulfonamidas correspondentes foram obtidas com rendimentos que variaram entre 71 a 90% (Esquema 8) (KIM; JANG, 2007).

Esquema 8 - Reação entre cloreto de tosila e aminas promovida por $InCl_3$.



Zarchi e colaboradores descreveram o uso da poli(4-vinilpiridina) para promover a reação entre o cloreto de tosila e diferentes aminas em acetonitrila para a preparação de sulfonamidas. Os produtos desejados foram obtidos com rendimentos variáveis, sendo o polímero utilizado recuperado ao final do processo através da adição de base ao meio reacional e reutilizado em reações posteriores (Esquema 9) (ZARCHI; ASLANI, 2012).

Esquema 9 - Utilização da poli(4-vinilpiridina) para promover a reação entre cloretos de tosila com aminas.

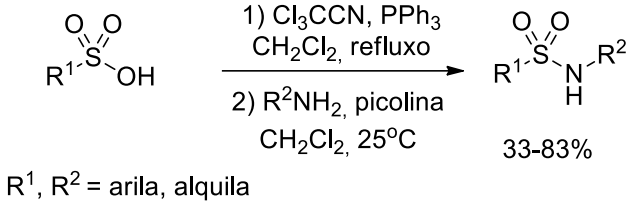


Nos métodos citados nos parágrafos anteriores, as sulfonamidas sintetizadas foram obtidas com êxito, porém todos se baseiam na utilização de cloretos de sulfonila ou tióis, compostos de difícil manuseio e sensíveis à presença de outros grupos funcionais. Por esses motivos, métodos sintéticos alternativos para a obtenção de sulfonamidas utilizando substratos mais estáveis e de fácil manuseio se fizeram necessários.

1.3.2 A partir de ácidos sulfônicos

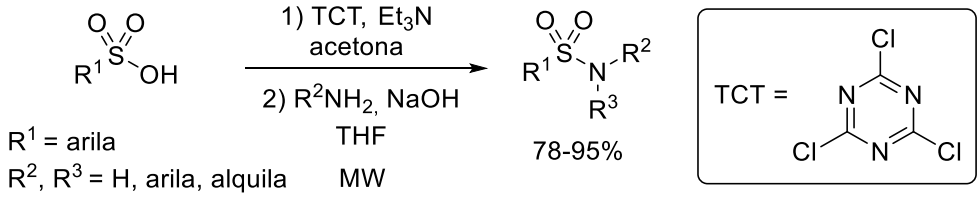
Os ácidos sulfônicos são uma alternativa viável para a síntese de sulfonamidas quando comparados com a utilização de tióis e cloretos de sulfonila como precursores. Chantarasriwong e colaboradores descreveram a utilização destes reagentes para a síntese de sulfonamidas empregando tricloroacetonitrila e trifenilfosfina sob refluxo, seguido da adição de uma amina apropriada. As sulfonamidas desejadas foram obtidas em rendimentos que variaram de 33 a 83% (Esquema 10) (CHANTARASRIWONG; JANG; CHAVASIRI, 2006).

Esquema 10 - Síntese de sulfonamidas mediada por tricloroacetonitrila a partir de ácidos sulfônicos



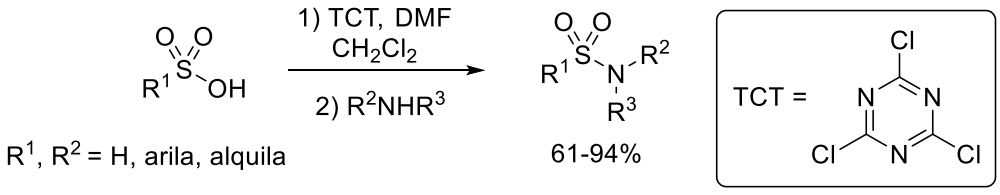
Também em uma reação envolvendo duas etapas, De Luca e colaboradores utilizaram o 2,4,6-tricloro-[1,3,5]-triazina (TCT) seguido da adição de uma amina apropriada para a obtenção das sulfonamidas correspondentes em rendimentos que variaram entre 78-95% em uma reação promovida por micro-ondas (Esquema 11) (DE LUCA; GIACOMELLI, 2008).

Esquema 11 - Obtenção de sulfonamidas mediada por 2,4,6-tricloro-[1,3,5]-triazina (TCT).



Paralelamente, Pandit e colaboradores também descreveram a utilização do 2,4,6-tricloro-[1,3,5]-triazina (TCT) e ácidos sulfônicos para a síntese de sulfonamidas em bons rendimentos sem a necessidade da utilização do MW (Esquema 12) (PANDIT; PANDIT; BANDGAR, 2008).

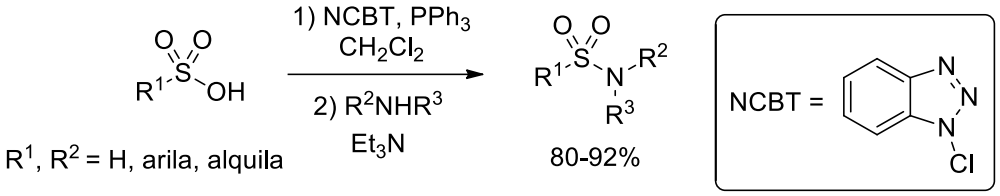
Esquema 12 - 2,4,6-tricloro - [1,3,5] - triazina (TCT) mediando a obtenção de sulfonamidas a partir de ácidos sulfônicos.



Mais recentemente, Saadabad e colaboradores descreveram a utilização de uma combinação de N-clorobenzotriazol (NCBT) e trifenilfosfina seguido da adição de aminas primárias ou secundárias para a obtenção das sulfonamidas

correspondentes em bons rendimentos (Esquema 13) (ROUHI-SAADABAD; AKHLAGHINIA, 2015).

Esquema 13 - Utilização de N-clorobenzotriazol (NCBT) para a obtenção de sulfonamidas.

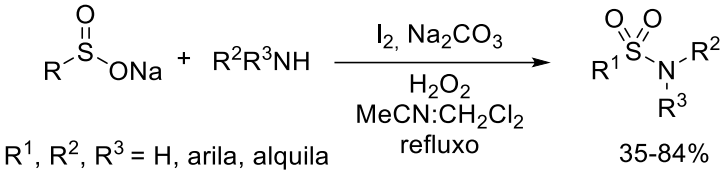


1.3.3 A partir de sulfinatos de sódio

Os sais de ácidos sulfínicos são uma alternativa viável quando comparados com os demais métodos anteriormente descritos pois apresentam uma maior estabilidade, facilidade de manuseio e estocagem.

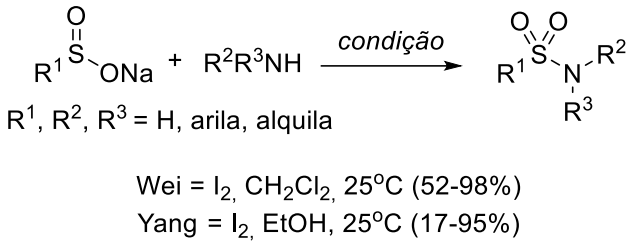
Buathongjan e colaboradores descreveram o uso de sulfinatos de sódio para a obtenção das sulfonamidas correspondentes mediada por uma quantidade catalítica de I_2 em acetonitrila (Esquema 14) (BUATHONGJAN; BEUKEAW; YOTPHAN, 2015).

Esquema 14 - Obtenção de sulfonamidas a partir de sulfinatos de sódio mediada por iodo (I_2).



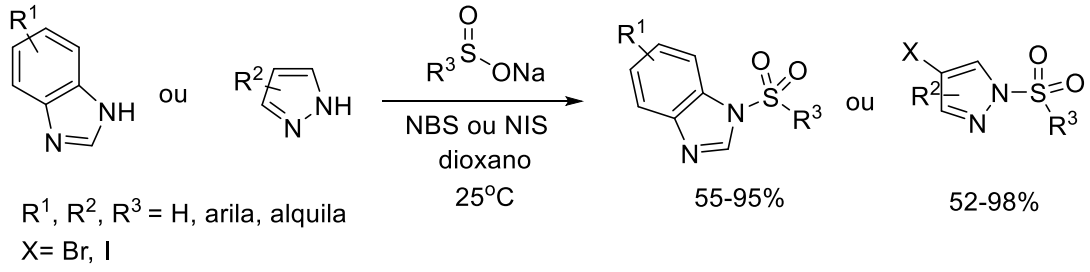
Na mesma época, Wei e Yang também utilizaram I_2 para promover a reação entre sulfinatos de sódio e aminas para a obtenção de sulfonamidas. Os compostos desejados foram obtidos em rendimentos variáveis (Esquema 15) (WEI *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2015).

Esquema 15 - Obtenção de sulfonamidas proposta por Wie, Yang e seus colaboradores.



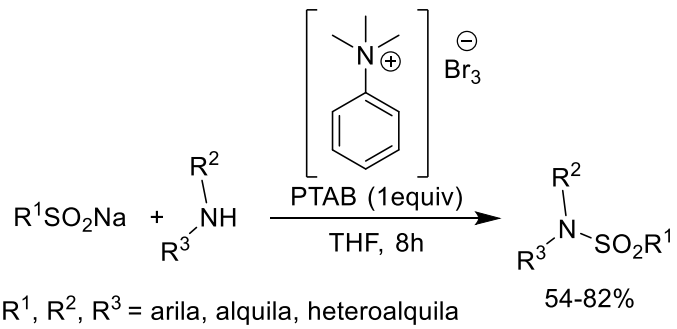
Fu e colaboradores utilizaram NBS ou NIS em dioxano para a promover a reação de sulfonilação de azo-compostos utilizando sulfinatos. Os produtos desejados foram obtidos com rendimentos entre 52 a 98% (Esquema 16) (FU *et al.*, 2017).

Esquema 16 - Sulfonamidas obtidas a partir de sulfinatos de sódio mediada por NBS e NIS



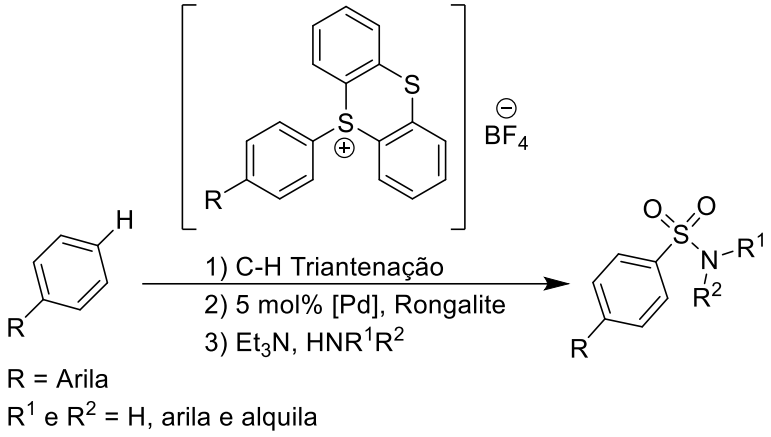
Sarkar e colaboradores desenvolveram um método sintético mediado por PTAB, sem a necessidade de atmosfera inerte, utilizando THF como solvente para levar as sulfonamidas de interesse após 8 horas de reação em rendimentos que variaram de 54 a 82% (Esquema 17) (SARKAR; KUMAR; ROUT, 2018).

Esquema 17 - Sulfonamidas obtidas a partir de sulfinatos de sódio mediada PTAB.



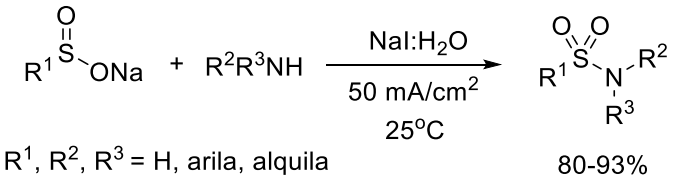
Alvarez e colaboradores relataram um método sintético através da sulfinação (C−H) aromática e seletiva. Os sais obtidos foram submetidos a catálise por paládio utilizando trietilamina como solvente e rongalite como fonte de SO_2 na presença de NCS para a formação das sulfonamidas (Esquema 18). Os produtos de interesse foram obtidos com rendimentos que variaram de 20 a 91% (ALVAREZ *et al.*, 2020).

Esquema 18 – Sulfonamidas obtidas via funcionalização C-H.



A utilização de métodos eletrossintéticos para a síntese de sulfonamidas empregando sulfinatos de sódio foi primeiramente descrita por Zhang e colaboradores e os produtos desejados foram obtidos com rendimentos que variaram de 80 a 93% (Esquema 19) (ZHANG; CHEN; YUAN, 2016).

Esquema 19 - Utilização de método eletrossintético para a obtenção de sulfonamidas.

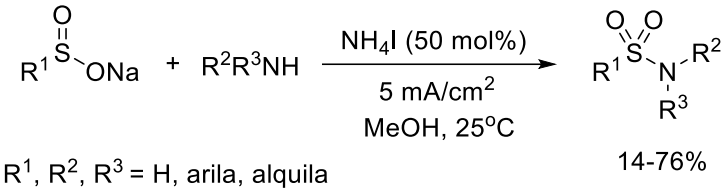


O método baseou-se na utilização de água como solvente e NaI em uma célula de compartimento único, cátodo de carbono e ânodo de níquel. A eletrólise foi realizada a 50 mA de densidade de corrente à temperatura ambiente.

Na mesma época, Jiang e colaboradores descreveram um método de eletrossíntese mediado por NH_4I em MeOH via oxidação em célula convencional não

dividida utilizando ânodo de carbono e cátodo de níquel conectados a uma fonte DC e densidade de corrente de 5 mA/cm^2 à 25^{o}C (Esquema 20) (JIANG *et al.*, 2016).

Esquema 20 - Eletrossíntese de sulfonamidas mediada por NH_4I.



R^1, R^2, R^3 = H, arila, alquila

1.4 ELETROSSÍNTESE APLICADA À SÍNTESE ORGÂNICA

A eletrossíntese orgânica é uma área da eletroquímica que visa a síntese de compostos orgânicos em uma célula eletroquímica. Como princípio básico, realiza a remoção ou adição de elétrons de espécies orgânicas eletroativas na superfície de eletrodos (anodo ou catodo, respectivamente) em um processo heterogêneo (CARDOSO *et al.*, 2017).

A primeira eletrossíntese orgânica foi descrita por Faraday em 1834 onde foi utilizada uma corrente elétrica para promover a eletrólise do ácido acético, resultando em sua descarboxilação e formação de etano, como produto da reação (FARADAY, 1834). Após esse relato, Kolbe (KOLBE, 1849), descreveu a descarboxilação de sais de ácidos graxos para a obtenção dos hidrocarbonetos correspondentes, também utilizando a eletrólise como ferramenta para a eletrossíntese (LUND, 2002; YAN; KAWAMATA; BARAN, 2017).

Baseada na transferência de elétrons, a eletrólise é um processo no qual a reação de oxidação ocorre no anodo (polo positivo). Os elétrons capturados no anodo migram para o cátodo (através de uma fonte elétrica), onde ocorre a reação de redução (polo negativo). Ambas as reações ocorrem através de um processo heterogêneo, em um meio contendo espécies eletroativas. As eletrólises podem ocorrer em células de um único compartimento ou em células de compartimentos separados. No caso de eletrólises a potencial controlado, os eletrodos também podem ser chamados de eletrodo de trabalho (aquele cujo potencial é controlado e ocorre a reação de interesse), eletrodo auxiliar (eletrodo cujo potencial não é controlado e a reação é complementar e sem interesse sintético). Durante a eletrólise, a solução do

eletrólito de suporte permite a neutralização das cargas geradas nos eletrodos, ou seja, a condutividade. (FRANCKE; LITTLE, 2014; YAN; KAWAMATA; BARAN, 2017).

Existem dois tipos eletrólise: aquela onde o potencial (E) é controlado e permanece constante, também denominado de cronoamperometria. No outro tipo, a corrente (I) é controlada e permanece constante durante o processo, esse tipo de eletrólise é denominada cronopotenciometria e será abordada a seguir em maiores detalhes, por ser o tipo de eletrólise empregada nesse trabalho (BARD; FAULKNER, 2001).

Sendo uma técnica galvanostática, a cronopotenciometria é um método que consiste na manutenção da corrente constante e registro da variação do potencial da célula em função do tempo. Nesse método também é possível acompanhar o potencial de um dos eletrodos (trabalho) com o auxílio de um eletrodo de referência. A quantidade de carga que passa pelos eletrodos é calculada através da lei de Faraday, Equação 1, normalmente usada para o cálculo da carga experimental (Qexp).

$$Q = I.t \quad (1)$$

onde, Q= quantidade de carga (C);
I= corrente aplicada (A);
t= tempo de eletrólise (s).

A eficiência eletroquímica da eletrólise (Qexp/Qteor) pode ser determinada a partir do cálculo da quantidade de carga teórica, a partir da Equação 2 (YAN; KAWAMATA; BARAN, 2017):

$$Q = n.N.F \quad (2)$$

onde, Q= quantidade de carga (C);
n= número de elétrons envolvidos na reação;
N= número de mols da espécie eletroativa (mol);
F= constante de Faraday (96.485 $C.mol^{-1}$).

Comparado ao método da cronoamperometria, a cronopotenciometria apresenta desvantagens devido à menor eficiência eletroquímica (uso da corrente na reação) (Qexp/Qteor) e seletividade, podendo ser minimizadas através da utilização de correntes mais baixas, meios reacionais eletroquimicamente inertes, ou através do uso de um eletrocatalisador. Porém, possui a vantagem de ser economicamente viável e ocorrer com tempos de eletrólise menores (PLETCHER *et al.*, 2010). Nesse tipo de eletrólise, a quantidade de carga utilizada para a reação é medida através da lei de Faraday (YAN; KAWAMATA; BARAN, 2017).

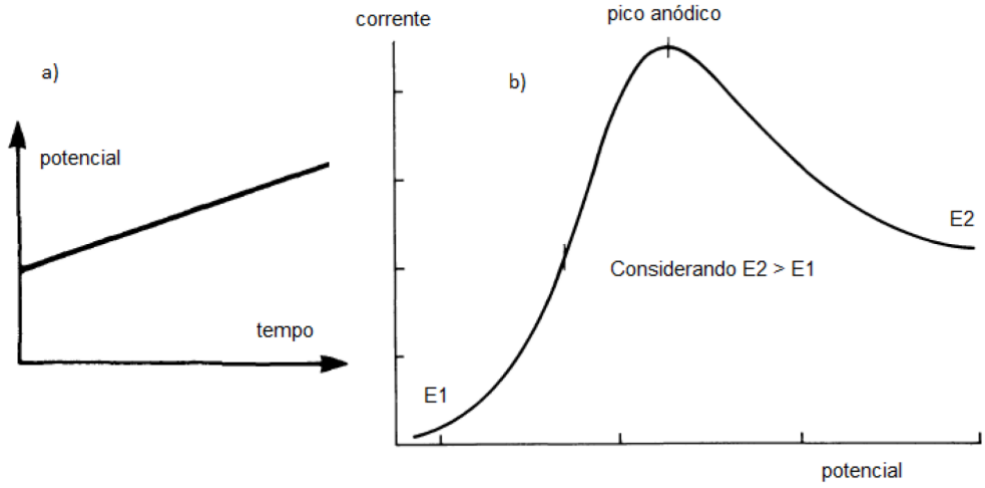
A eletrossíntese apresenta algumas vantagens: a seletividade da reação pode ser controlada através do potencial aplicado, o rendimento reacional pode ser controlado através da quantidade de carga envolvida na reação, o eletrólito utilizado como também a composição do eletrodo pode ser utilizado como parâmetro de controle para taxa de reação e seletividade (CARDOSO *et al.*, 2017). Outra vantagem encontrada na eletrossíntese é a possibilidade de análise prévia dos reagentes através de técnicas eletroanalíticas como a coulometria e voltametria, que possuem como objetivo o estudo da reatividade dos reagentes envolvidos (oxidação e redução) (CARDOSO *et al.*, 2017). Como nesse trabalho a técnica de análise prévia dos substratos utilizada foi a voltametria, ela será abordada com mais detalhes a seguir.

A voltametria é uma técnica eletroanalítica baseada em fenômenos ocorridos na interface entre a superfície do eletrodo de trabalho e a solução adjacente a essa superfície. A técnica é dinâmica, uma vez que a célula eletroquímica é operada na presença de corrente elétrica e medida em função do potencial. Utiliza-se propriedades elétricas mensuráveis (corrente, potencial e carga) no qual uma espécie interage com demais componentes físicos ou químicos do sistema (oxidando ou reduzindo). Adicionalmente, a voltametria pode ser utilizada para estudar a relação entre corrente, tempo e potencial, sendo importante devido a sua elevada sensibilidade e precisão, podendo chegar a um limite de detecção em torno de 10^{-2} $mol.L^{-1}$. Desse modo, a resposta da voltametria é expressa como a medida da corrente que flui da célula eletroquímica em função do potencial do eletrodo de trabalho (SCHOLZ, 2015; ZANELLO, 2003).

Há diferentes técnicas de voltametria descritas na literatura, sendo a técnica de voltametria de varredura linear, utilizada em algumas etapas desse trabalho. Nessa técnica, o potencial aplicado ao eletrodo de trabalho varia linearmente com o tempo, possibilitando a aplicação de velocidades de varredura elevadas, onde

os parâmetros controlados são o potencial inicial e final e velocidades de varredura medidas ($mV.s^{-1}$). Como resposta é obtido um voltamograma a partir da leitura da corrente em função dos potenciais anódicos, Figura 5 (PACHECO *et al.*, 2013).

Figura 5 - (a) variação do potencial em função do tempo e (b) resposta obtida através de um voltamograma.



Fonte: (PACHECO *et al.*, 2013)

Durante o processo, a corrente total é composta por dois tipos de corrente: capacitiva, corrente necessária para ocorrer o carregamento da dupla camada elétrica existente na interface do eletrodo/solução que não é afetada pela concentração do analito, e a corrente faradáica, corrente relativa aos processos envolvendo a troca de elétrons, oxidação e redução das espécies eletroativas (analito) presentes na solução, sendo esta proporcional à concentração (FRANCKE; LITTLE, 2014; PACHECO *et al.*, 2013).

A corrente capacitiva pode ser obtida através da polarização da superfície entre o eletrodo e a solução de eletrólito de suporte. A polarização ocorre a partir do carregamento negativo (catodo) ou positivo (anodo) da superfície do eletrodo, forçando o acúmulo de cargas e a atração de cátions e ânions, respectivamente. Já a corrente faradaica pode ser obtida através da difusão da espécie eletroativa (transporte de massa) para a superfície do eletrodo, seguida da troca de elétrons (BARD; FAULKNER, 2001; FRANCKE; LITTLE, 2014).

Nos processos descritos anteriormente, com destaque para eletrólise, a mesma apresenta vantagens quando comparada com outros métodos, devido a sua facilidade de automação, seletividade e baixo custo (FRONTANA-URIBE *et al.*, 2010),

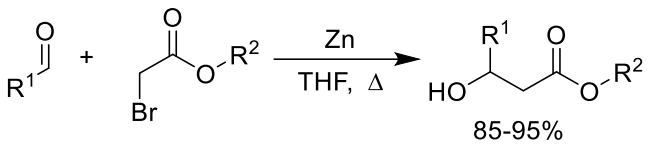
além de ser classificada como um método de *síntese verde* por se enquadrar em nove dos doze princípios definidos pela *Química Verde*, sendo eles (ANASTAS; EGHBALI, 2010):

- *Economia de átomos:* as moléculas podem ser eletroativas em determinados potenciais, fazendo com que o elétron seja transferido para grupos eletroativos da molécula sem a necessidade da adição de novos reagentes;
- *Prevenção de resíduos:* A produção de resíduos pode ser evitada quando os reagentes são eletrogerados estequiometricamente na célula eletroquímica.
- *Diminuição de acidentes:* a geração de intermediários *in situ*, onde não há necessidade da adição de novos componentes ao meio reacional após o término de etapas anteriores;
- *Uso de solventes seguros:* utilização de solventes como água, líquidos iônicos entre outros, menos nocivos ao meio ambiente;
- *Eficiência de energia:* na maioria dos casos as reações ocorrem nas CNTP (condições normais de temperatura e pressão);
- *Uso de reagentes químicos mais seguros:* possibilita a escolha de reagentes menos perigosos ao manuseio e menos nocivos ao meio ambiente;
- *Análise em tempo real:* possibilidade de utilização de ferramentas eletroanalíticas para o controle e monitoramento das condições reacionais com o objetivo de diminuir os resíduos formados;
- *Catálise:* fornecimento ou coleta de elétrons pelo eletrodo em redução ou oxidação catalítica, regenerando dessa maneira os catalisadores;
- *Matéria-prima renovável:* as eletrólises podem ser realizadas utilizando substratos renováveis como carboidratos, ácidos graxos, aminoácidos, entre outros.

1.5 CÉLULA DE CAVIDADE E ELETROSSÍNTESE ORGÂNICA

A célula eletroquímica de cavidade foi desenvolvida por Areias e colaboradores para aplicação na reação de Reformatsky. Originalmente a reação de Reformatsky ocorre entre aldeídos ou cetonas na presença de α-halo-ésteres mediada por zinco metálico, sob aquecimento, utilizando THF como solvente (Esquema 21) (SAILER; DUBICKI; SORENSEN, 2014).

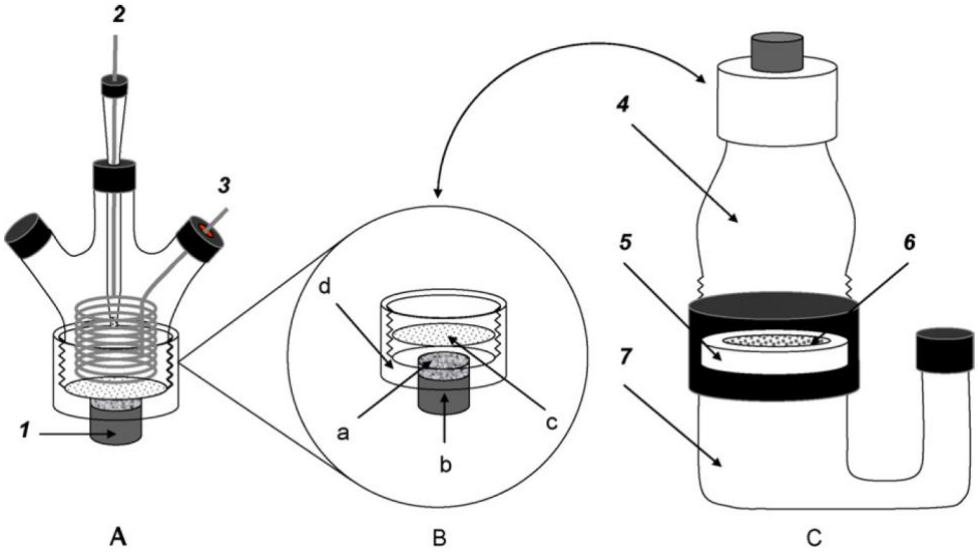
Esquema 21 – *Reação de Reformatsky.*



R^1, R^2 = Arila, Alquila

A aplicação da célula eletroquímica de cavidade na reação de Reformatsky apresenta diversas vantagens frente ao método primeiramente relatado. A reação ocorreu em meio aquoso, na ausência de metais como catalisadores e sem a necessidade de geração prévia de espécies organometálicas reativas (Figura 6) (AREIAS *et al.*, 2008).

Figura 6 - Célula eletroquímica de cavidade e seus componentes.



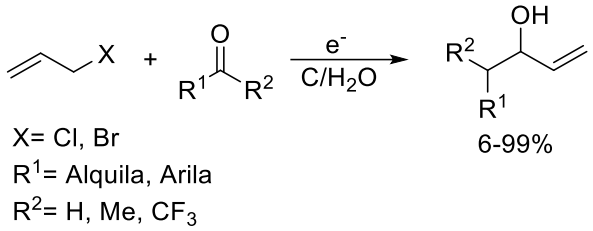
Fonte: AREIAS *et al.*, 2008.

Neste trabalho, os autores descreveram os componentes da célula eletroquímica de cavidade, sendo eles: (A) a célula eletroquímica de cavidade onde: (1) é o eletrodo de trabalho; (2) o eletrodo de referência; (3) o eletrodo auxiliar. Em (B) pode ser observado um corte com detalhes dos componentes que formam o eletrodo de trabalho: (a) pó de grafite com material prensado dentro da cavidade; (b) bastão de grafite; (c) disco de papel filtro e (d) compartimento de teflon. A parte (C) é o extrator acoplado ao compartimento que contém o eletrodo de trabalho, onde (4) é o

compartimento de extração; (5) o extrator de vidro sinterizado; (6) o vidro poroso em formato de disco e (7) o coletor.

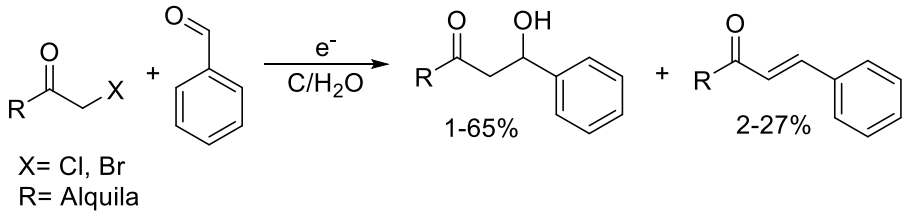
A partir da elaboração da célula eletroquímica de cavidade, a sua aplicação em eletrossíntese orgânica levou ao desenvolvimento de diversos métodos. De Souza e colaboradores descreveram a utilização da mesma na reação de alilação de compostos carbonílicos adsorvidos em pó de grafite e na ausência de solvente orgânico, à potencial constante de -1,4 V vs Ag/AgCl (KCl sat.), para obter os álcoois correspondentes (Esquema 22) (DE SOUZA, Ronny F. M. *et al.*, 2011).

Esquema 22 - Alilação de compostos carbonílicos.



Posteriormente, De Souza e colaboradores, utilizando-se da célula cavidade realizaram o acoplamento eletroquímico entre α-halocetonas e aldeídos aromáticos adsorvidos em pó de grafite na ausência de solventes orgânicos em uma reação tipo Reformatzky à potencial controlado (Esquema 23) (DE SOUZA, Carlos A. *et al.*, 2013).

Esquema 23 - Acoplamento eletroquímico entre α-halocetonas e aldeídos aromáticos.



2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste trabalho é desenvolver um novo método sintético, verde e eficiente, para formação de novas ligações S-N, exclusivamente através da sulfonilação de aminas utilizando sulfinatos de sódio, mediada pela célula eletroquímica de cavidade e na ausência de agentes promotores, catalisadores ou metais.

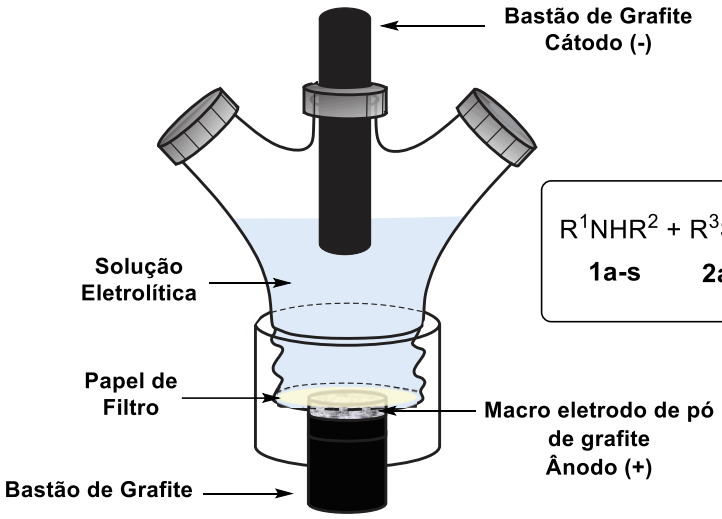
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

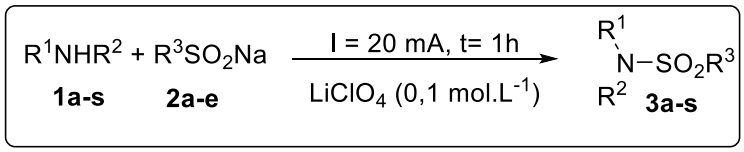
- Desenvolvimento de um método eletroquímico para síntese de sulfonamidas;
- Realizar estudos voltamétricos das espécies utilizadas como substrato modelo para o desenvolvimento do método;
- Estudar a influência dos seguintes parâmetros: corrente elétrica a ser aplicada, tipo de solução eletrolítica a ser utilizada, quantidade do eletrodo de trabalho (grafite em pó) a ser utilizada e proporção entre os reagentes;
- Avaliar a eficácia do método frente a tempo e rendimento reacional para diferentes aminas;
- Aplicar o método de síntese eletroquímico, nas condições experimentais ideais, para síntese de diferentes sulfonamidas;
- Caracterizar as diferentes sulfonamidas obtidas por métodos espectrométricos e espectroscópicos.

3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Resumo esquemático das reações de sulfonilação de diferentes aminas realizadas em macro eletrodo de pó de grafite com uma ilustração da célula eletroquímica de cavidade (Esquema 24).

Esquema 24 - Reação para obtenção de sulfonamidas mediada pela célula eletroquímica de cavidade.





3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Os reagentes utilizados foram obtidos na forma comercial para análise (P.A.), sem a necessidade da purificação prévia. Os solventes obtidos comercialmente foram purificados de acordo com os métodos descritos na literatura (ARMAREGO, 2017). O acetato de etila foi destilado na presença de K_2CO_3 através de coluna de Vigreux antes do uso. O éter de petróleo foi destilado sob $CaCl_2$ antes do seu uso e o diclorometano foi destilado sob CaH_2.

O grafite em pó foi obtido da Sigma-Aldrich (<20 μm) e antes de ser utilizado, foi submetido a um tratamento térmico a 280°C no forno de vidro para micro destilação Buchi modelo B-585 sob alto vácuo (5 mmHg) durante 4 horas. O bastão de grafite do contra eletrodo possui 0,8 cm de diâmetro por 6 cm de comprimento. O papel de filtro utilizado nas eletrólises foi do tipo qualitativo de 80 g. Foi utilizada Celite 545 adquirida da CRQ. A sílica gel utilizada nos procedimentos de cromatografia em coluna para purificação dos produtos obtidos foi 70-230 mesh da marca Merck.

As voltametrias de varredura linear foram realizadas num potenciostato/galvanostato Autolab Metrohm PGSTAT 30, utilizando o programa NOVA 2.1 para aquisição de dados e as eletrólises foram realizadas em fonte de energia DC da Instrutherm FA-3005. Ao fim das eletrólises, os solventes foram evaporados utilizando-se um rotaevaporador conectado a uma bomba de vácuo modelo New PumsSparmaz.

Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo Varian CP 3380 Gas Chromatograph com coluna capilar DB-5 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm, utilizando-se como parâmetros: temperatura do injetor de 240 °C, temperaturas do forno de 60 °C (inicial) e 220 °C (final) com taxa de 10 °C/min, tempo de cada injeção de 20 minutos, temperatura do detector de 290 °C. Como gás de arraste foi utilizado nitrogênio com grau de pureza 99,999%. As relações entre os picos observados foram feitas a partir de análise comparativa do cromatograma dos reagentes e dos produtos.

As amostras foram sonicadas utilizando-se o banho ultrassônico da marca Branson 2510.

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro de massas com ionização eletrônica da Thermo Scientific modelo ISQ 7000 single quadrupole acoplado ao cromatógrafo da Thermo Scientific modelo Trace 1310 com coluna capilar TG-5MS 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm. As condições de funcionamento do cromatógrafo foram: temperatura do injetor de 250 °C, temperatura do forno de 60 °C (inicial) e 240 °C (final) com taxa de 10 °C/min, tempo de cada injeção de 40 minutos, temperatura do detector de 330 °C. O gás Hélio 5.0 analítico foi utilizado como gás de arraste.

Os espectros de RMN foram obtidos em um espectrômetro Varian Unity Plus 300 MHz ou em um espectrômetro Varian URMNS 400 MHz. Os deslocamentos químicos estão expressos em ppm (partes por milhão) em relação ao pico residual do clorofórmio (7,25 ppm) para os espectros de hidrogênio, e em relação ao pico central do $CDCl_3$ (77,0 ppm) para os espectros de carbono. Todas as constantes de acoplamento (*J*) foram descritas em Hertz (Hz).

As voltametrias de varredura linear foram realizadas através de um potenciostato/galvanostato Autolab Metrohm PGSTAT 30, utilizando o programa NOVA 2.1 para aquisição de dados. As eletrólises foram realizadas numa fonte de energia DC da Instrutherm FA-3005 ou no potenciostato/galvanostato Autolab Metrohm PGSTAT 30.

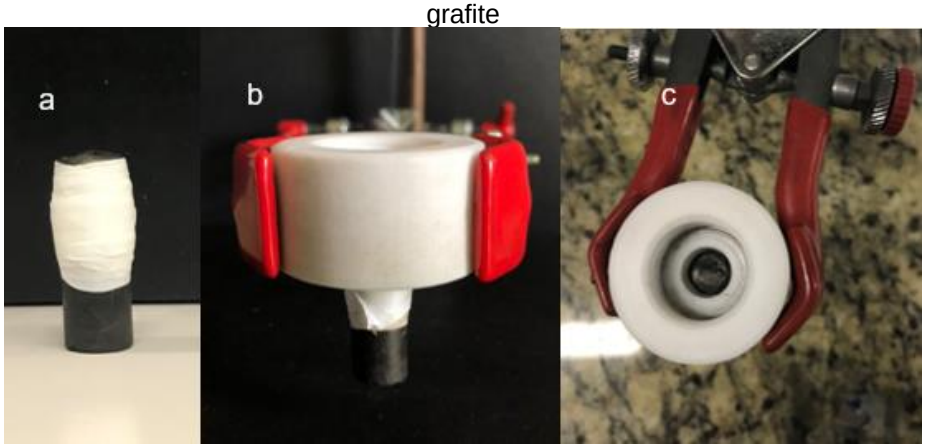
3.2 TRATAMENTO TÉRMICO DO PÓ DE GRAFITE UTILIZADO COMO ELETRODO DE TRABALHO

Para utilização do pó de grafite como eletrodo de trabalho, foi necessário a realização de um tratamento prévio. Esse tratamento foi descrito pelo grupo de pesquisa em que trabalho, sendo dividido em duas etapas: a primeira consistiu na adição de ácido clorídrico ao pó de grafite utilizado seguido de agitação por 30 minutos. O pó foi totalmente decantado e posteriormente lavado com água destilada. Após essa primeira etapa, o pó de grafite foi aquecido a 280°C. Esse tratamento teve como objetivo a eliminação de funções oxigenadas presentes na superfície do pó de grafite que poderiam interferir de maneira negativa nos rendimentos esperados para o método de síntese a ser empregado (OLIVEIRA *et al.*, 2018). Posteriormente, após testes adicionais, foi observado que os mesmos resultados eram obtidos apenas com o tratamento térmico, não sendo necessário o tratamento com ácido clorídrico.

3.3 MONTAGEM DA CÉLULA ELETROQUÍMICA DE CAVIDADE

Para montagem da célula eletroquímica de cavidade foram utilizados um bastão de grafite de comprimento 4,5 cm e diâmetro 1,0 cm envolto com fita veda rosca em seu topo a fim de deixá-lo mais fixo quando encaixado na base do Teflon® (Figura 7a). Quando encaixado ao Teflon®, foi deixado uma altura na qual uma cavidade foi formada com a finalidade de ser adicionado o eletrodo de trabalho e os reagentes, Figuras 7(b) e (c), sendo esse bastão também utilizado como contato elétrico. Após essa etapa, o conjunto foi colocado num suporte universal para a realização da prensagem.

Figura 7 - a) Bastão de grafite envolvido com fita de Teflon®; b) cavidade formada entre o bastão de grafite e a base do compartimento de Teflon®; c) compartimento de Teflon® acoplado ao bastão de grafite



Fonte: O autor.

O eletrodo de trabalho (grafite em pó) foi pesado, misturado aos demais reagentes sólidos e adicionado à cavidade formada entre o bastão de grafite e base de Teflon® (Figura 8a), sendo esse material prensado por um bastão de alumínio submetido a um peso de 2,5 Kg durante 10 minutos (Figura 8b). Para experimentos empregando reagentes líquidos, após a prensagem do reagente sólido/grafite os mesmos foram adicionados lentamente com o auxílio de um pipetador automático (Labmate soft de 10-100 microlitros). A fim de não ocorrer difusão do material prensado para a solução eletrolítica, foi colocado um papel de filtro acima do material prensado. Pequenos furos feitos na parte central do papel auxiliam a saída de gases, que são eventualmente gerados durante a eletrólise (Figura 8c).

Figura 8 - Material anôdico adicionado a cavidade, b) Compactação do material anôdico, c) Papel filtro furado colocado acima do eletrodo de trabalho

Fonte: O autor.

Com os reagentes devidamente prensados, o compartimento de vidro foi rosqueado à base de Teflon® (Figura 9a), seguido da adição da solução eletrolítica (10 mL). O contra eletrodo foi imerso na solução eletrolítica, um bastão de grafite de 0,8 cm de diâmetro por 6 cm de comprimento. Às extremidades dos bastões de grafite foram acopladas duas braçadeiras de metal que serviram como contatos elétricos, que seriam posteriormente conectados às garras de metal provenientes de uma fonte DC para iniciar as eletrólises (Figura 9b).

Figura 9 - a) compartimento de vidro, b) célula eletroquímica montada.

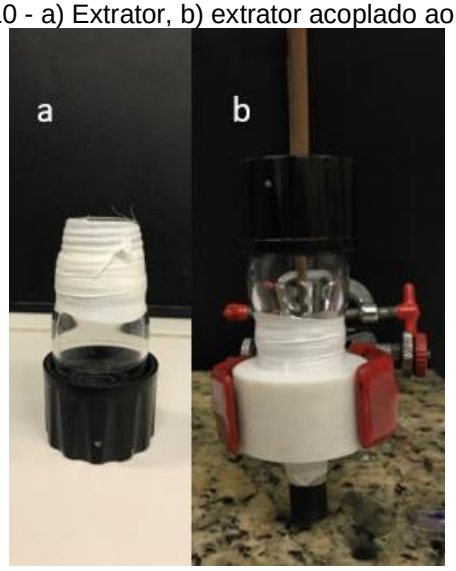
Fonte: O autor.

3.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DAS SULFONAMIDAS

O *p*- toluenosulfinato de sódio (1,0 mmol, 0,178 mg) e pó de grafite (300 mg) foram misturados com o auxílio de uma espátula em um béquer de 10 mL. Esse material foi então transferido para a cavidade da célula eletroquímica para montagem do eletrodo de trabalho. Com o auxílio de um pipetador automático foi adicionado ao material prensado na cavidade, a amina apropriada (0,5 mmol) e as eletrólises tiveram a duração de 1 hora, sendo utilizado como eletrólito uma solução de $LiClO_4$ (10 mL de uma solução 0,1 $mol.L^{-1}$).

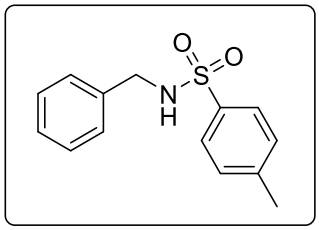
Para extração da reação após o seu término, o compartimento de vidro foi desrosqueado do compartimento de Teflon® ao qual foi rosqueado outro compartimento de vidro com tampa de plástico chamado de extrator (Figura 10a e 10b) e a solução eletrolítica foi transferida para um funil de separação.

Figura 10 - a) Extrator, b) extrator acoplado ao Teflon®



Fonte: O autor.

No extrator foi então adicionado acetato de etila (3 mL) e agitou-se vigorosamente para retirada total do material de dentro da cavidade de Teflon®. Esse procedimento foi repetido três vezes. A mistura foi sonicada por 10 minutos, filtrada sob pressão reduzida utilizando-se um funil de Büchner acoplado a um kitassato com a finalidade de reter todo pó de grafite suspenso no solvente orgânico no papel de filtro. A fase orgânica foi separada, lavada com água (3 x 10 mL) e seca sob Na_2SO_4 anidro. A mistura foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Após a retirada do solvente orgânico, ao material contido no balão foi adicionada uma solução 5% NaOH (10 mL) e levado novamente para o sonicador por mais 10 minutos. Após esse tempo, lavou-se a solução com acetato de etila (3 x 3 mL), a fase aquosa foi separada da fase orgânica com o auxílio de um funil de separação, e então, à solução aquosa foi adicionado uma solução 5% de $NaHCO_3$ (10 mL) e foi observado uma turbidez na solução. Essa mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 3 mL), a fase orgânica foi separada da fase aquosa com o auxílio de um funil de separação, a fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O composto **(3a)** foi obtido sem a necessidade de purificação adicional.



N-benzil-4-metilbenzenosulfonamida **(3a)**: Foram obtidos 124 mg (95%) na forma de um sólido branco; RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 7H), 4,59 (s largo, 1H), 4,13 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 143,7, 137,0, 136,3, 129,9, 128,8, 128,1, 128,0, 127,3, 47,4, 21,7. Os dados estão de acordo com a literatura (JIANG *et al.*, 2016; ZHANG; CHEN; YUAN, 2016).

3.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA VOLTAMETRIA DE VARREDURA LINEAR NA CÉLULA ELETROQUÍMICA DE CAVIDADE

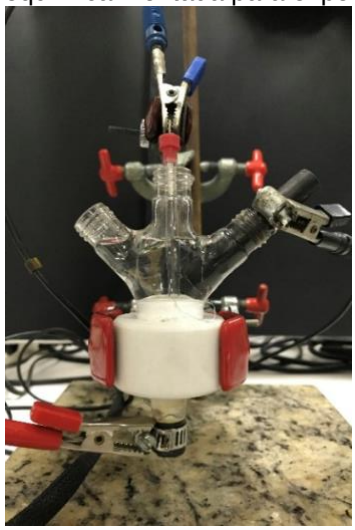
Inicialmente, foi necessário confeccionar o eletrodo de referência Ag/AgCl (KCl_{sat}). Para isso, foi utilizado um fio de prata de comprimento 6,5 cm e diâmetro 1,0 mm, previamente lavado com solução de HNO_3 3 $mol.L^{-1}$ (10 mL) e água deionizada (3 x 10 mL). Após a lavagem o fio de prata foi adicionado a um béquer contendo uma solução 0,1 $mol.L^{-1}$ de HCl (50 mL) e utilizado como eletrodo de trabalho. Uma rede de aço inox foi imersa no mesmo béquer e utilizada como contra eletrodo. Após montagem da célula eletroquímica (Figura 11a), foi aplicada uma corrente elétrica constante de 0,5 mA com auxílio de um potenciostato pelo período de 2 horas. Após a eletrodeposição, o fio de prata com depósito de AgCl foi retirado da solução e lavado com água deionizada (Figura 11b). Em seguida, o fio de prata foi colocado em um tubo de vidro com uma das pontas vedada com uma membrana de vidro poroso chamada de Vycor®, sendo este fixado ao fim do tubo de vidro com auxílio de um tubo de Teflon® (Figura 11c). O tubo de vidro foi então preenchido com uma solução saturada de KCl com corpo de fundo com o objetivo de imersão total do fio de prata na solução.

Figura 11 - a) Eletrodeposição no fio de Ag; b) Fio de prata após eletrodeposição; c) fio de prata após a eletrodeposição dentro do tubo de vidro.

Fonte: O autor.

Após a confecção do eletrodo de referência, foram realizadas as voltametrias da benzilamina (0,5 mmol), do *p*- toluenosulfinato de sódio (1,0 mmol), no qual a célula eletroquímica de cavidade foi montada de acordo com o Tópico 3.3. Em todas as voltametrias (Figura 12), as garras do potenciostato foram conectadas às extremidades do contato elétrico do eletrodo de trabalho (pó de grafite compactado sobre barra de grafite), do contra eletrodo (barra de grafite) e do eletrodo de referência de Ag/AgCl (KCl_{sat}). Os parâmetros para o experimento foram: faixa de potencial de 0,0 V a +2,50 V com velocidade de varredura de 0,4 $mV.s^{-1}$ e 0,1 $mV.s^{-1}$, sendo ele realizado utilizando o programa GPES.

Figura 12 - Célula eletroquímica montada para experimento de voltametria.

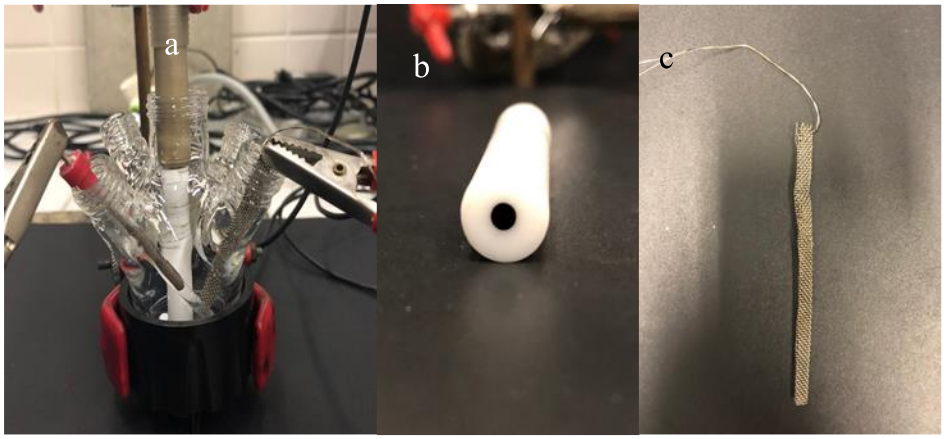


Fonte: O autor.

3.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA VOLTAMETRIA DE VARREDURA LINEAR EM CÉLULA ELETROQUÍMICA CONVENCIONAL

As voltametrias de varredura de linear em célula eletroquímica convencional [Figura 13(a)] da benzilamina (50 mmol.L^{-1}) e do *p*- toluenosulfinato de sódio (50 mmol.L^{-1}) foram realizadas empregando um eletrodo de trabalho de carbono vítreo (disco ϕ = 3 mm), Figura 13(b), eletrodo de referência de Ag/AgCl ($KCl_{sat.}$) e uma rede de aço inox, Figura 13(c), como contra eletrodo.

Figura 13 - a) Célula eletroquímica convencional confeccionada para o experimento de eletrólise, b) eletrodo de carbono vítreo, c) rede de aço inox.



Fonte: O autor.

As voltametrias foram realizadas em uma solução eletrolítica de $LiClO_4$ 0,1 mol.L^{-1} em uma mistura de acetonitrila/água (7:3). A janela de potencial empregada foi de 0,0 V até 1,8 V com velocidade de varredura de 100 mV.s^{-1} utilizando o programa NOVA 2.1 para aquisição de dados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 TRATAMENTO TÉRMICO DO PÓ DE GRAFITE UTILIZADO COMO ELETRODO DE TRABALHO

O pó de grafite passou pelo tratamento mencionado no subtópico 3.2.

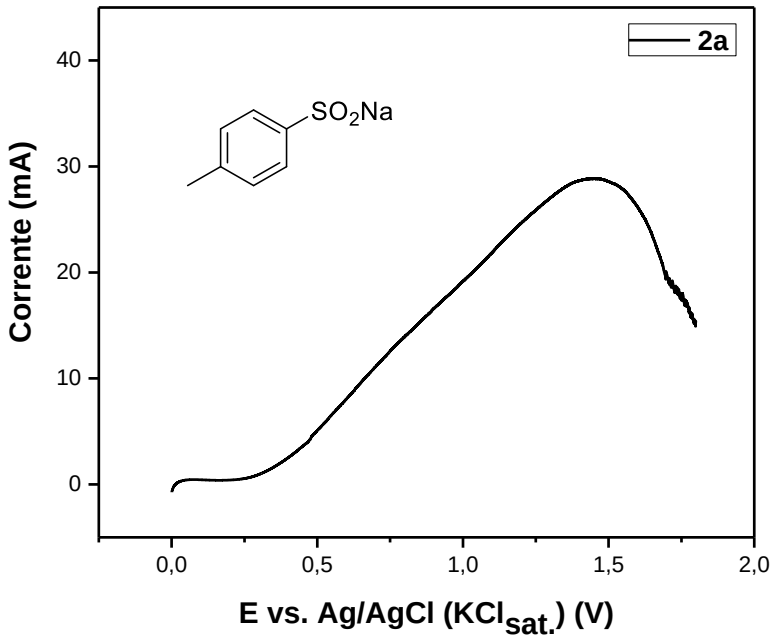
4.2 ESTUDOS VOLTAMÉTRICOS: OXIDAÇÃO DO SULFINATO DE SÓDIO E BENZILAMINA.

Existem relatos na literatura sobre a oxidação de sulfinatos de sódio por via química e eletroquímica produzindo radicais sulfonila após a oxidação (JIANG *et al.*, 2016). Estes radicais, por sua vez, reagem com determinados compostos formando moléculas sulfonadas. Visando o emprego de um novo método sintético, sem o uso de metais como catalisadores e agentes oxidantes, foi utilizada a célula eletroquímica de cavidade com o objetivo de realizar a oxidação direta dos sulfinatos de sódio, para obtenção dos respectivos radicais, para reagirem com diferentes aminas e obtenção das respectivas sulfonamidas.

Para evidenciar o comportamento do sulfinato de sódio **(2a)** frente à oxidação eletroquímica, foram realizadas voltametrias de varredura linear na célula eletroquímica de cavidade com o objetivo de fazer uma varredura do potencial na região anódica e determinar o potencial de oxidação do sulfinato de sódio **(2a)**.

Para determinação do potencial de oxidação da espécie citada, foram utilizadas as seguintes condições: *p*- toluenosulfinato de sódio, **(2a)** (1,0 mmol), pó de grafite - eletrodo de trabalho (300 mg), eletrodo de referência de Ag/AgCl (KCl_{sat}) e solução eletrolítica de $LiClO_4$ em água (0,1 $mol.L^{-1}$). Foi utilizado também uma velocidade de varredura de 0,40 $mV.s^{-1}$ e faixa de potencial de 0 V à 1,8 V (Figura 14).

Figura 14 - Voltamograma realizado a 0,4 mV s^{-1} do *p- toluenosulfinato* de sódio **(2a)** em célula de cavidade.



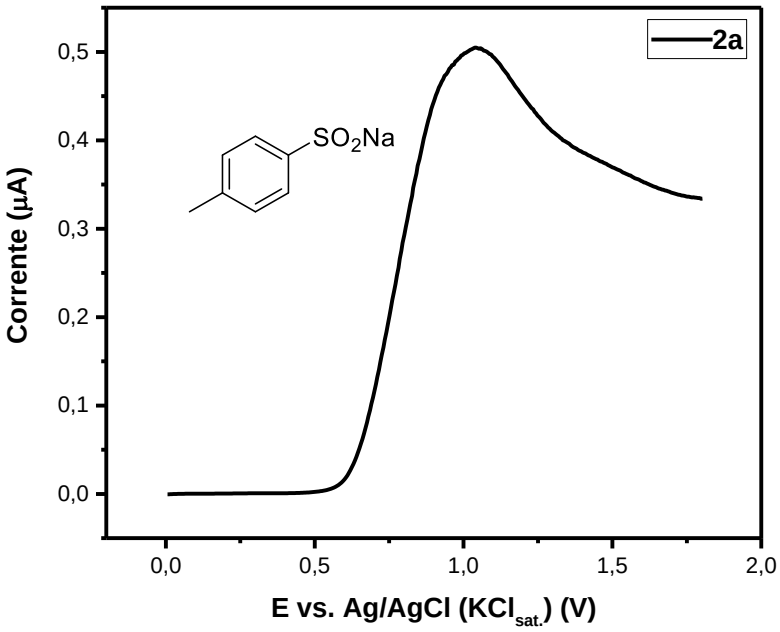
Fonte: O autor.

Observando o voltamograma da Figura 14, foi possível constatar uma onda de oxidação com potencial em +1,4 V *vs.* Ag/AgCl (KCl_{sat}) referente à oxidação de **(2a)** pela transferência de elétron para o eletrodo de trabalho.

Como na literatura as voltametrias realizadas para esse tipo de substrato utilizam eletrodo de trabalho constituído por carbono vítreo, foi realizada uma nova voltametria utilizando-se desse eletrodo para efeito de comparação com a voltametria realizada na célula de cavidade.

Essa nova voltametria utilizou-se de carbono vítreo como eletrodo de trabalho, contra eletrodo de rede inox, Ag/AgCl (KCl_{sat}), solução eletrolítica de $LiClO_4$ 0,1mol.L^{-1} em acetonitrila/água (7:3), velocidade de varredura de 100 mV.s^{-1} e faixa de potencial de 0-1,8 V (Figura 15).

Figura 15 - Voltamograma realizado a 100 mV.s^{-1} do *p*- toluenosulfinato de sódio **(2a)** em eletrodo de trabalho de carbono vítreo.



Fonte: O autor.

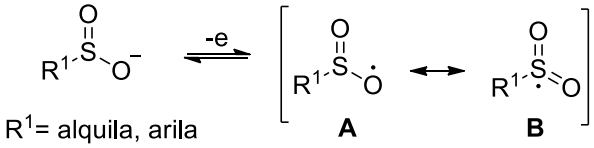
Foi verificado no voltamograma da Figura 15 também uma única onda de oxidação referente a transferência de elétron de **(2a)** em um potencial de pico 1,04 V. Essa informação corroborou com o resultado realizado na célula eletroquímica de cavidade referente a apenas uma banda de oxidação presente em ambos os voltamogramas.

Pode-se tentar explicar o deslocamento do potencial realizado na célula eletroquímica de cavidade (+1,4 V), frente a voltametria realizada em carbono vítreo (+1,04 V), devido a uma maior área superficial do eletrodo de trabalho na célula eletroquímica de cavidade frente ao eletrodo de carbono vítreo, como também a adsorção de **(2a)** no pó de grafite comparado quando em solução, deslocando o potencial de oxidação da espécie estudada para valores maiores.

É valido ressaltar que tanto Ji, como Jiang e colaboradores (JI *et al.*, 2006; JIANG *et al.*, 2016) realizaram voltametrias para o estudo do potencial de oxidação do *p*- toluenosulfinato de sódio. Nessas voltametrias, os autores puderam constatar uma onda de oxidação referente a transferência de elétron do sal para o eletrodo de trabalho em aproximadamente 0,46 V (vs SCE). Esse dado da literatura corroborou com as voltametrias realizadas tanto na célula de cavidade como utilizando-se carbono vítreo como eletrodo de trabalho.

O mecanismo para formação do radical sulfonila por via eletroquímica já foi descrito na literatura (JIANG *et al.*, 2016). Acredita-se que na célula eletroquímica de cavidade, o referido radical seja formado de maneira similar, através da oxidação de sais de sulfinato, com a transferência de um elétron, segundo o seguinte mecanismo (Esquema 25).

Esquema 25 - Oxidação de sais de sulfinato.

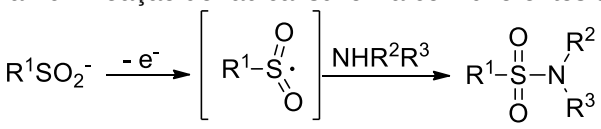


R^1= alquila, arila

A oxidação do sulfinato de sódio é baseada na transferência de 1 elétron para o eletrodo de trabalho, formando o radical **A**, onde ocorre a ressonância do elétron desemparelhado do átomo de oxigênio para o átomo de enxofre, formando o radical sulfonila, **B**.

Esse radical formado também pode reagir com aminas levando a formação das sulfonamidas, composto alvo desse trabalho, de acordo com um mecanismo já descrito em outros trabalhos já publicados (Esquema 26) (JIANG *et al.*, 2016).

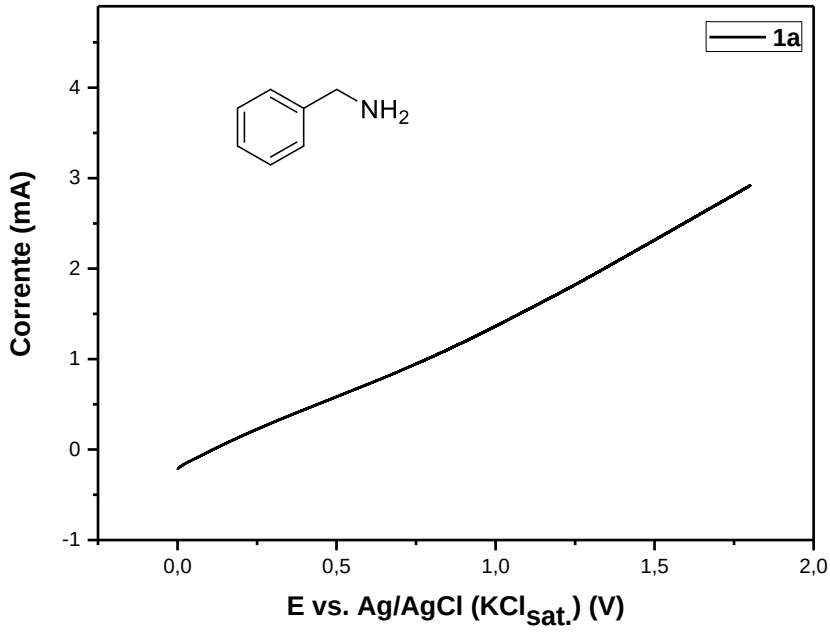
Esquema 26 - Reação do radical sulfonila com diferentes aminas.



R^1, R^2, R^3 = H, alquila, (hetero)arila

Estudado o comportamento da oxidação do sulfinato de sódio **(2a)** através dos experimentos voltamétricos realizados, partiu-se para o estudo das voltametrias para a benzilamina **(1a)**. A primeira voltametria foi realizada utilizando as seguintes condições experimentais: **(1a)** (0,5 mmol), pó de grafite (eletrodo de trabalho) 300 mg, eletrodo de referência Ag/AgCl (KCl_{sat}), solução eletrolítica de $LiClO_4$ em água (0,1 M). Foi utilizado também uma velocidade de varredura 0,40 $mV.s^{-1}$ e faixa de potencial de 0-1,8V (Figura 16).

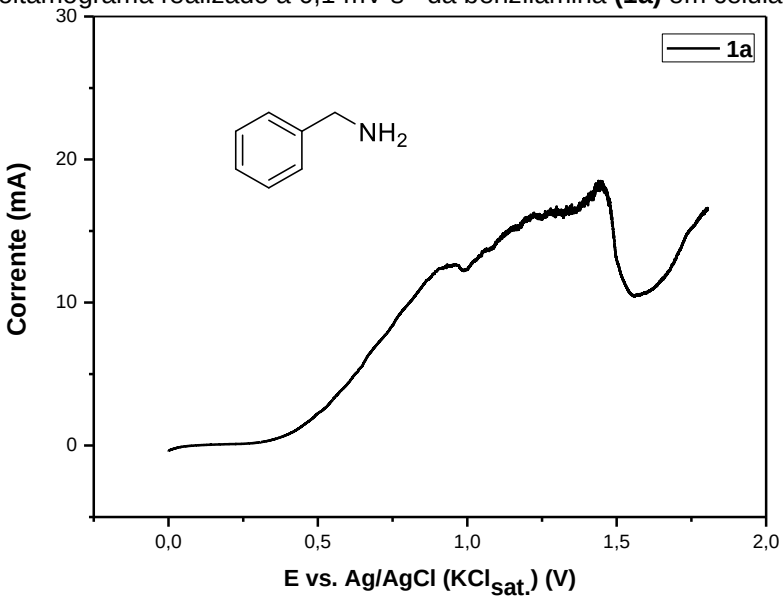
Figura 16 - Voltamograma realizado a 0,4 mV s^{-1} da benzilamina **(1a)** em célula de cavidade.



Fonte: O autor.

Ao analisar o voltamograma da Figura 16 não foi possível constatar nenhuma onda de oxidação referente à **(1a)**. Devido ao resultado inconclusivo da voltametria realizada com uma velocidade de varredura de 0,40 $mV.s^{-1}$, foi necessário a realização de uma nova voltametria com velocidade de varredura menor a fim de constatar onda(s) de oxidação da benzilamina. A nova voltametria foi realizada com os mesmos parâmetros estabelecidos na voltametria anterior. A única mudança foi a velocidade de varredura aplicada que foi de 0,10 $mV.s^{-1}$ na tentativa de se detectar o potencial de oxidação da benzilamina (Figura 17).

Figura 17 - Voltamograma realizado a 0,1 mV s^{-1} da benzilamina **(1a)** em célula de cavidade.

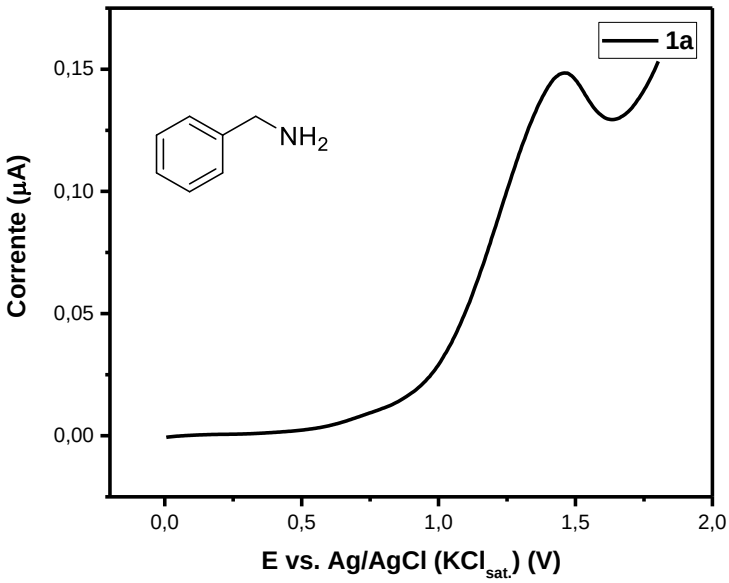


Fonte: O autor.

Utilizando-se de uma velocidade de varredura menor, foi possível constatar algumas ondas de oxidação, porém a resolução do voltamograma não foi satisfatória. Pode-se explicar esse comportamento devido à baixa velocidade de varredura de corrente que carrega consigo mais os sinais das impurezas.

Para estudos mais conclusivos foi então realizada uma nova voltametria utilizando carbono vítreo como eletrodo de trabalho, contra eletrodo de rede inox, eletrodo de referência de Ag/AgCl (KCl_{sat}), solução eletrolítica 0,1M de $LiClO_4$ em acetonitrila/água (7:3), velocidade de varredura de 100 $mV.s^{-1}$ e faixa de potencial de 0 V à 1,8 V (Figura 18).

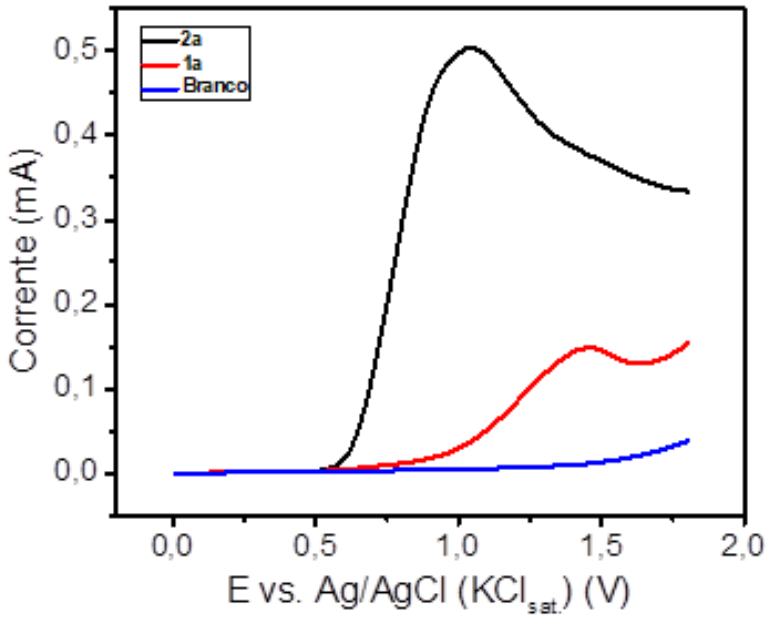
Figura 18 - Voltamograma realizado a 100 mV s^{-1} da benzilamina **(1a)** em eletrodo de trabalho de carbono vítreo.



Fonte: O autor.

Nesse novo voltamograma, foi possível constatar uma onda de oxidação em +1,30 V (vs. Ag/AgCl), diferentemente dos experimentos voltamétricos realizados na célula eletroquímica de cavidade.

Figura 19 - Voltamograma realizado a 100 mV s^{-1} da benzilamina **(1a)** e do *p*- toluenosulfinato de sódio **(2a)** em eletrodo de trabalho de carbono vítreo.



Fonte: O autor.

Após a análise das voltametrias (Figura 19), foi escolhido para a continuidade do trabalho a utilização de corrente fixa para os processos de eletrólise.

Essa escolha foi baseada no potencial, que é relativamente baixo, encontrado nas voltametrias realizadas para o *p*- toluenosulfinato de sódio **(2a)**, como também a maior velocidade de transferência de elétron e maior concentração da espécie em questão. Também foi levado em consideração tempos de eletrólise menores ao escolher a corrente constante, pois se a opção fosse a escolha de eletrólises a potencial constante, o tempo reacional seria bastante elevado.

Determinado que as eletrólises seriam realizadas a corrente constante, foi realizado o estudo de otimização de outros parâmetros reacionais que poderiam interferir no desenvolvimento do método.

4.3 OTIMIZAÇÃO DO MÉTODO PARA SÍNTESE DE SULFONAMIDAS

Para a padronização do método visando a obtenção de sulfonamidas, foram investigados diversos parâmetros. Alguns desses foram fixados com objetivo do estudo da influência de outras variáveis. A benzilamina **(1a)** foi escolhida como substrato-modelo devido à ausência de grupos doadores e retiradores de elétrons em seu anel aromático. Visando alguns princípios da Química Verde, a solução eletrolítica utilizada foi a de $LiClO_4$ em água (0,1 mol/L). A corrente utilizada inicialmente foi de 20 mA.

Foram utilizados benzilamina 0,5 mmol **(1a)** e 1,0 mmol *p*- toluenosulfinato de sódio **(2a)**. Essa estequiometria foi utilizada visando o consumo total de **(1a)**. O cálculo do tempo teórico de eletrólise foi obtido a partir das equações descritas no tópico 1.4 da Introdução. Assumindo que a quantidade de carga do processo seja de 100% e que, a reação ocorra com a transferência de um elétron (Esquema 25 e 26), pode-se calcular a quantidade de carga do processo através da equação 2 (descrita na Introdução): $Q= (0,5 \text{ mmol} \times 1^{-}) \times 96485 \text{ C.mol}^{-1} = 48.242,5 \text{ mC}$.

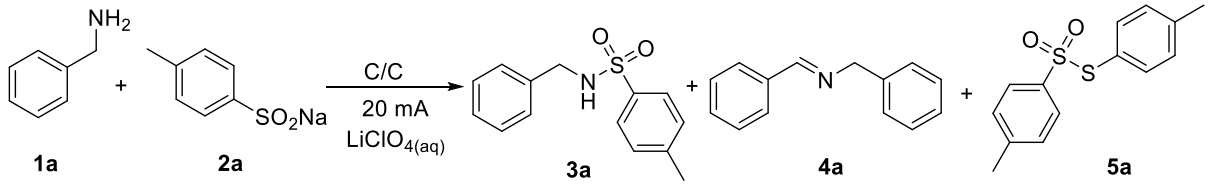
Após o cálculo da quantidade de carga teórica, ela foi utilizada para calcular o tempo teórico total de eletrólise através da equação 1 (descrita na Introdução): $t = Q/I = 48.242,5 \text{ mC}/20\text{mA} = 2.412 \text{ s} = 40,20$ minutos. Como o tempo teórico calculado foi de 40,20 minutos, optou-se em padronizar esse tempo de eletrólise em uma hora pois, quando realizado experimentos utilizando as condições relatadas e um tempo de 40,20 minutos, foi observado que a benzilamina **(1a)** não foi totalmente consumida. Para os experimentos de padronização, a determinação estrutural dos produtos e subprodutos foi realizada através de análises de GC-MS, e as taxas de conversão dos

reagentes aos produtos e subprodutos foram obtidas através de análises realizadas em GC.

4.3.1 Otimização da quantidade do eletrodo de trabalho (pó de grafite)

Os estudos para a padronização foram iniciados com a investigação da influência da quantidade de eletrodo de trabalho (pó de grafite) utilizada. Esse estudo tinha como objetivo analisar a menor quantidade de pó de grafite a ser utilizada nas reações e como resposta era esperado que a taxa de conversão do produto de interesse **(3a)** fosse a maior possível. Para esses experimentos foram mantidas as proporções entre os reagentes **(1a)** (0,5 mmol) e **(2a)** (1,0 mmol), solução eletrolítica de $LiClO_4$ (0,1M), tempo de eletrólise de 1 h, corrente de 20 mA e foi variada a quantidade de eletrodo de trabalho (pó de grafite) que seria utilizado. Os resultados desses experimentos estão expostos na Tabela 1.

Tabela 1 - Influência da quantidade de grafite utilizado no eletrodo de trabalho, na reação de sulfonilação da benzilamina **(1a)**.



	Pó de grafite	Conversão*	
	(mg)	**(3a)** (%)	**(4a)** (%)
1	100	-	-
2	200	57	40
3	300	95	5

*Taxas de conversão obtidas através de GC com relação a **(1a)**.

De acordo com a Tabela 1 quando a reação foi conduzida com a utilização de 100 mg do pó de grafite, foi evidenciado que o produto de interesse, **(3a)** não foi formado sendo apenas subproduto **(5a)** obtido (Tabela 1, entrada 1). Acredita-se que **(5a)** tenha sido obtido entre o acoplamento de **(2a)**. Estes resultados podem ser explicados pela baixa homogeneização de **(2a)** no pó de grafite, que não adsorveu

totalmente a quantidade de reagente utilizada. Foi verificado também que a benzilamina **(1a)** também não foi totalmente consumida durante a reação.

A formação do subproduto **(5a)** foi observada em todos os experimentos, sendo este obtido através da reação de oxidação seguida do acoplamento a partir de **(2a)**. Uma vez que **(2a)** é um sal, não foi possível a sua utilização como padrão interno no GC, inviabilizando dessa maneira a obtenção de sua taxa de conversão.

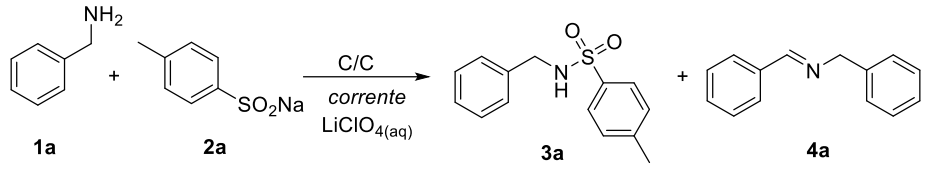
Quando foi utilizado o dobro do pó de grafite, 200 mg, foi novamente observado que **(1a)** não foi totalmente consumido, no entanto, o produto de interesse, **(3a)** foi obtido em uma conversão de 57% juntamente com a imina **(4a)** em 40% (Tabela 1, entrada 2). Ao utilizar 300 mg do pó de grafite o produto de interesse **(3a)** foi obtido em uma taxa de conversão de 95% juntamente com a formação do subproduto **(4a)** em aproximadamente 5% (Tabela 1, entrada 3). Vale salientar que, a utilização de maiores quantidades de pó de grafite é limitada devido ao tamanho da cavidade formada entre o bastão de grafite e o teflon.

Através dos experimentos realizados e das taxas de conversão obtidas foram fixadas para as demais otimizações, uma quantidade de eletrodo de trabalho (pó de grafite) de 300 mg visto que, foi a quantidade que levou a uma maior taxa de conversão referente a formação de **(3a)**.

4.3.2 Influência da corrente aplicada

Outro parâmetro que foi estudado para a reação de sulfonilação da benzilamina **(1a)** foi o emprego da corrente utilizada para as eletrólises. Para isso, experimentos foram realizados a fim de verificar se o aumento da corrente utilizada favoreceria a formação do produto de interesse e, consequentemente, diminuiria o tempo de eletrólise empregado. Para esses experimentos foram mantidas as proporções entre os reagentes em **(1a)** (0,5 mmol) e **(2a)** (1,0 mmol), solução eletrolítica de $LiClO_4$ (0,1M), tempo de eletrólise em 1 h, quantidade de eletrodo de trabalho (300 mg) variando-se a corrente utilizada. Os resultados desses experimentos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Estudo da influência da corrente utilizada na sulfonilação da benzilamina **(1a)** pelo *p*-toluenosulfinato de sódio **(2a)**.



Corrente (mA)		Conversão*	
		(3a) (%)	**(4a)** (%)
1	20	95	5
2	30	65	30
3	40	57	25

*Taxas de conversão obtidas através de GC com relação a **(1a)**.

A utilização de uma corrente de 20 mA já havia sido realizada ao fazer os testes para a melhor quantidade de eletrodo de trabalho (pó de grafite).

O aumento da corrente de 20 mA para 30 mA levou a uma mistura de **(3a)** e **(4a)** indicando não ser satisfatório (Tabela 2, entrada 2). Além da diminuição da taxa de conversão ao produto desejado **(3a)**, foi observado que a benzilamina **(1a)** não foi totalmente consumida durante a reação levando ainda a um aumento na taxa de conversão à imina **(4a)**.

O aumento da corrente para 40 mA levou a resultados semelhantes aos observados quando a corrente utilizada foi de 30 mA (Tabela 2, entrada 3) ficando ainda mais evidenciada a diminuição na taxa de conversão ao produto desejado **(3a)**. Logo, com o aumento da corrente não foi observada nenhuma melhora nas taxas de conversão, indicando que o aumento desta poderia levar a formação de radicais mais rapidamente, fazendo com que o acoplamento entre eles seja de maneira desordenada, diminuindo dessa maneira a seletividade da reação.

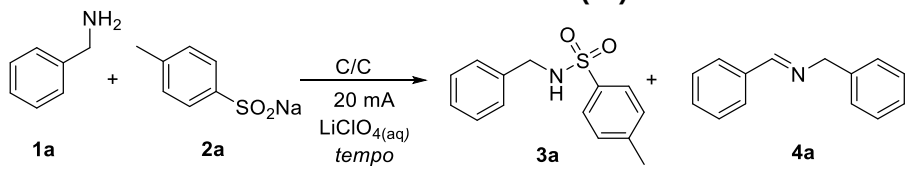
Novamente, foi observada a formação do subproduto **(5a)** em ambos os experimentos com o aumento da corrente, no entanto, a sua taxa de conversão não pôde ser verificada devido aos motivos já expostos anteriormente. Como foi observado um bom resultado empregando-se uma corrente de 20 mA, não foram realizados experimentos com correntes menores uma vez que a diminuição da corrente elevaria o tempo de eletrólise empregada. Para os próximos testes de otimização foram mantidos o uso de 300 mg de pó de grafite, como também 20 mA

de corrente para as eletrólises devido aos melhores resultados encontrados quando utilizados esses parâmetros.

4.3.3 Otimização do tempo de eletrólise

Para os experimentos envolvendo tempos de eletrólise foram mantidas as proporções entre os reagentes: **(1a)** (0,5 mmol) e **(2a)** (1,0 mmol), solução eletrolítica de $LiClO_4$ (0,1M), quantidade de eletrodo de trabalho (300 mg) e corrente de 20 mA. Os resultados para os experimentos com tempos de eletrólise encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Estudo da influência do tempo reacional na sulfonilação da benzilamina **(1a)** pelo *p*-toluenosulfinato de sódio **(2a)**.



1a **2a** **3a** **4a**

Tempo (h)		Conversão*	
		(3a) (%)	**(4a) (%)**
1	1	95	5
2	2	81	9
3	3	75	10
4	4	65	25

*Taxas de conversão obtidas por GC com relação a **(1a)**

De acordo com a Tabela 3, foi verificado que após duas horas a taxa de conversão ao produto **(3a)** diminuiu quando comparada com a reação realizada com o tempo de eletrólise de uma hora (Tabela 3, entrada 2). Adicionalmente, houve um aumento na taxa de conversão ao subproduto **(4a)**, e a benzilamina **(1a)** não foi totalmente consumida durante a reação.

O mesmo comportamento foi observado quando o tempo de eletrólise foi de 3h (Tabela 3, entrada 3) onde a taxa de conversão observada para **(3a)** voltou a decrescer, levando a um aumento na taxa de conversão ao subproduto **(4a)**. Um último experimento foi realizado a fim de constatar que o melhor tempo de eletrólise efetivamente seria o de 1h, utilizando dessa vez 4h como tempo reacional (Tabela 3, entrada 4). Nesse caso, foi observado um comportamento semelhante aos tempos de

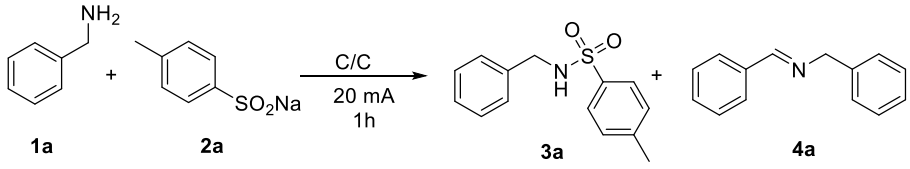
eletrólise de 2 h e 3 h, uma vez que a taxa de conversão ao produto **(3a)** voltou a decrescer, com subsequente aumento na taxa de conversão ao subproduto **(4a)**.

A partir desses experimentos foi possível constatar que o produto de interesse **(3a)** pode ser obtido em melhores taxas de conversão quando o tempo de eletrólise foi fixado em 1h, e que por motivos ainda a serem investigados, essa taxa de conversão diminui quando o tempo de eletrólise aumenta. O subproduto **(5a)** também foi observado em todos os experimentos com o aumento de tempo da eletrólise.

4.3.4 Otimização da solução eletrolítica

De posse de alguns parâmetros já ajustados, foi necessária a investigação de outras variáveis a fim de uma melhor otimização para o novo método a ser proposto. Desse modo, foi realizado um estudo da solução eletrolítica utilizada na reação. O objetivo do estudo desse parâmetro foi obter a melhor solução eletrolítica, preferencialmente de eletrólitos solúveis em água, visando os princípios da Química Verde e também verificar se a utilização do $LiClO_4$ como eletrólito, seria de fato a melhor escolha. Foi mantido constante o tempo de eletrólise em 1 h, a quantidade de eletrodo de trabalho (300 mg), a corrente (20 mA) e a proporção entre os reagentes de **(1a)** (0,5mmol) e **(2a)** (1 mmol), variando-se a solução eletrolítica utilizada. Os resultados desses estudos estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Estudo da influência da solução eletrolítica na sulfonilação da benzilamina **(1a)** pelo *p*-toluenosulfinato de sódio **(2a)**.



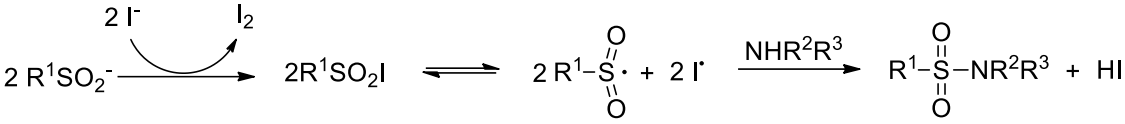
	Solução Eletrolítica	Conversão*	
		(3a) (%)	(4a) (%)
1	$LiClO_4$	95	5
2	KNO_3	32	34
3	NaI	71	15

*Taxas de conversão obtidas por GC com relação a **(1a).**

Quando foi utilizada uma solução eletrolítica de KNO_3 em água foi verificada além da formação do produto de interesse **(3a)**, a formação dos subprodutos **(4a)** e **(5a)** (Tabela 5, entrada 2). Adicionalmente, o material de partida, **(1a)** não foi totalmente consumido.

Um novo teste foi realizado empregando-se uma solução eletrolítica de NaI. Esse eletrólito foi escolhido com o objetivo de aumentar seletividade para a reação, no sentido de evitar a formação do subproduto **(5a)**. Em um trabalho descrito na literatura, a utilização de iodo como promotor não levou à formação de **(5a)**. (Esquema 27) (JIANG *et al.*, 2016).

Esquema 27- Síntese de sulfonamidas mediada por NH_4I.



R^1, R^2 = alquila, (hetero)arila

Foi pensado que, na interface do eletrodo de trabalho com a solução eletrolítica composta por NaI e água, pudesse haver a reação do composto **(2a)** com iodo para a formação apenas do produto **(3a)**. No entanto, foi evidenciado que a utilização de NaI não favoreceu a formação **(3a)** sendo também observada a formação do subproduto **(5a)**. Adicionalmente, o material de partida **(1a)** não foi totalmente consumido (Tabela 5, entrada 3).

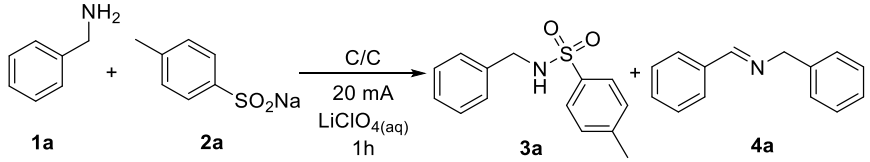
Visto o exposto, a utilização de uma solução eletrolítica de $LiClO_4$ foi a que apresentou resultados mais satisfatórios, sendo essa utilizada no desenvolvimento da metodologia.

4.3.5 Otimização da quantidade de benzilamina (1a) utilizada

Como em todos os testes de padronização anteriores foram utilizados **(1a)** (0,5 mmol) e **(2a)** (1,0 mmol) foi necessário um estudo adicional para determinar a melhor proporção entre esses reagentes. Inicialmente, foi verificada a quantidade de benzilamina **(1a)** e a quantidade do sulfinato de sódio **(2a)** mantida fixa. Era esperado que com o aumento da quantidade de **(1a)** o composto **(2a)** seria totalmente

consumido e somente o produto desejado, **(3a)** seria obtido. Os resultados para estes experimentos encontram-se descritos na Tabela 5.

Tabela 5 - Estudo da influência da quantidade de benzilamina **(1a)** na reação de sulfonilação.



	(1a) (mmol)	Conversão* (%)	
		(3a)	(4a)
1	1,0	42	40
2	1,5	52	43
3	2,0	25	66
-	0,5	95	5

*Taxas de conversão obtidas por GC com relação a **(1a).**

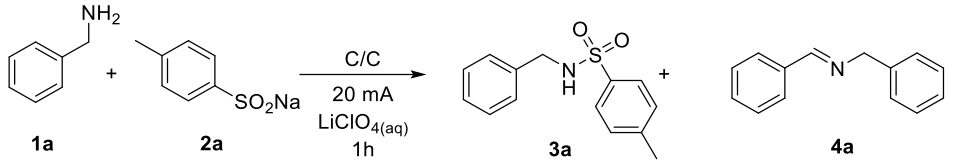
1De acordo com a (Tabela 5, entrada 1), a utilização de **(1a)** (1,0 mmol) levou a uma baixa conversão ao produto desejado **(3a)**. Adicionalmente, a amina **(1a)** não foi totalmente consumida sendo ainda observada a formação da imina **(4a)** como subproduto. O aumento na conversão ao composto **(4a)** pode ser explicado pela oxidação da amina **(1a)**, que está presente em maior concentração no meio reacional em relação ao sulfinato de sódio, **(2a)**. O produto desejado **(3a)** foi obtido em uma menor taxa de conversão quando comparado aos experimentos realizados anteriormente (Tabela 5, entrada 1).

Quando a quantidade de **(1a)** foi aumentada para 1,5 mmol, foi observado uma taxa de conversão baixa referente à **(3a)**. Novamente o composto **(4a)** foi obtido como subproduto da reação (Tabela 5, entrada 2). Por fim, foram utilizados 2,0 mmol de **(1a)**. Nesse caso, verificou-se novamente que o aumento da quantidade de benzilamina **(1a)** não levou à melhores taxas de conversão ao produto desejado **(3a)** (Tabela 5, entrada 3) sendo observada também a formação de **(5a)**. A partir destas observações, fixou-se a quantidade de benzilamina **(1a)** (0,5 mmol) a fim de minimizar a formação de subprodutos.

4.3.6 Otimização da quantidade de *p*- toluenosulfinato de sódio (2a) utilizada.

A fim de determinar a quantidade de *p*- toluenosulfinato de sódio **(2a)** para a obtenção de melhores taxas de conversão, a quantidade de benzilamina foi fixada em 0,5 mmol, uma vez que essa quantidade apresentou melhores taxas de conversão. Foram fixados também, os parâmetros já estabelecidos anteriormente como: eletrodo de trabalho, pó de grafite (300 mg), corrente (20 mA) e utilização de solução eletrolítica de $LiClO_4$ (0,1M) em um tempo de eletrólise de 1 h. Os resultados desses experimentos estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6 - Estudo da influência da quantidade de *p*- toluenosulfinato de sódio **(2a)** na reação de sulfonilação da benzilamina.



1a **2a** **3a** **4a**

	(2a) (mmol)	**Conversão***	
		(3a) (%)	**(4a) (%)**
1	0,5	91	7
2	1,0	95	5
3	1,5	78	13
4	2,0	46	20

*Taxas de conversão obtidas por GC com relação a **(1a)**.

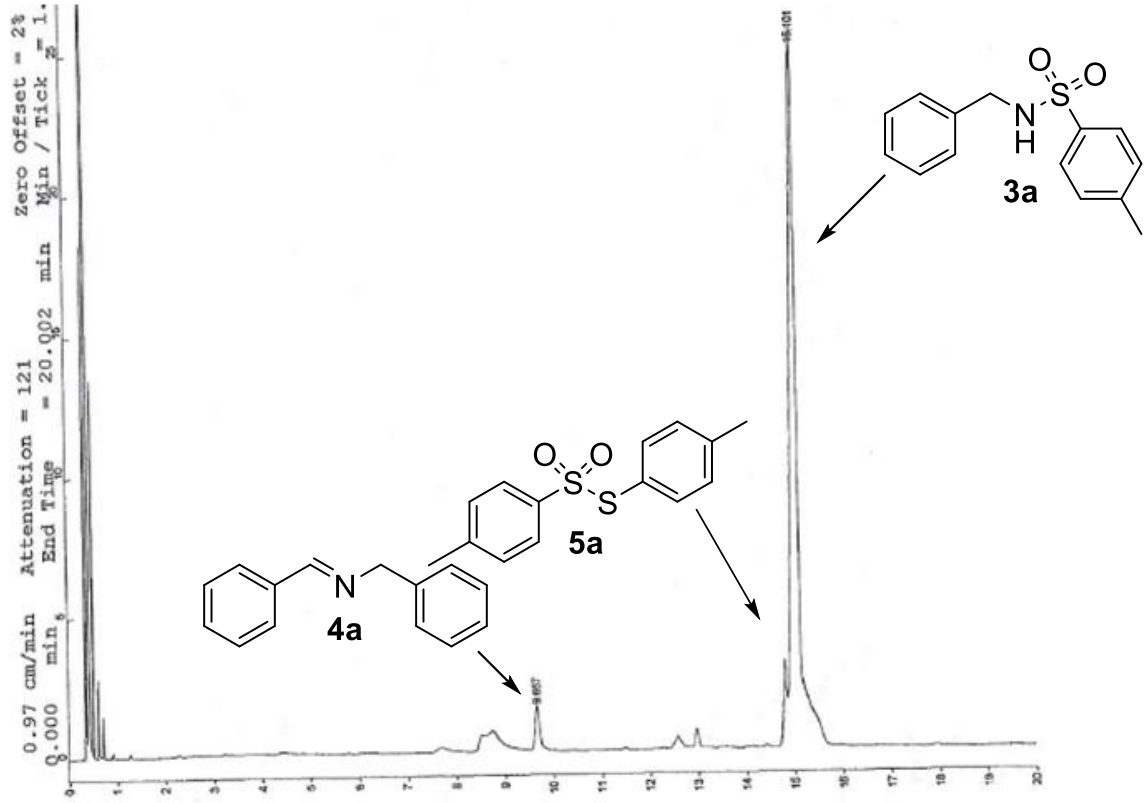
Quando a reação foi realizada utilizando 0,5 mmol de **(1a)** e **(2a)** foi observada uma excelente taxa de conversão ao produto desejado, **(3a)** (Tabela 6, entrada 1). Quando 1,5 mmol de **(2a)** foi utilizado foi observado um decréscimo na taxa de conversão ao produto desejado **(3a)** (Tabela 6, entrada 3). Quando foram utilizados 2,0 mmol de **(2a)**, a taxa de conversão ao produto **(3a)** foi ainda menor. Adicionalmente, foi observada a formação dos subprodutos **(4a)** e **(5a)** em todas as reações além da presença do material de partida (Tabela 6, entrada 4).

Frente aos experimentos realizados, ficou evidenciado que as melhores condições para a reação de sulfonilação eletroquímica da benzilamina foram: **(1a)** (0,5 mmol), **(2a)** (1,0 mmol), solução eletrolítica aquosa de $LiClO_4$ (0,1M) e eletrodo de

trabalho (300 mg). Essas condições foram então aplicadas para a reação de sulfonilação eletroquímica de outras aminas.

A determinação dos produtos da reação foi realizada empregando-se diferentes técnicas. Inicialmente, a mistura bruta da reação foi submetida a análise por GC onde foi possível evidenciar os picos referentes ao produto desejado **(3a)** e aos subprodutos **(4a)** e **(5a)** (Figura 20).

Figura 20 - Cromatograma destacando **(3a)**, **(4a)** e **(5a)**.

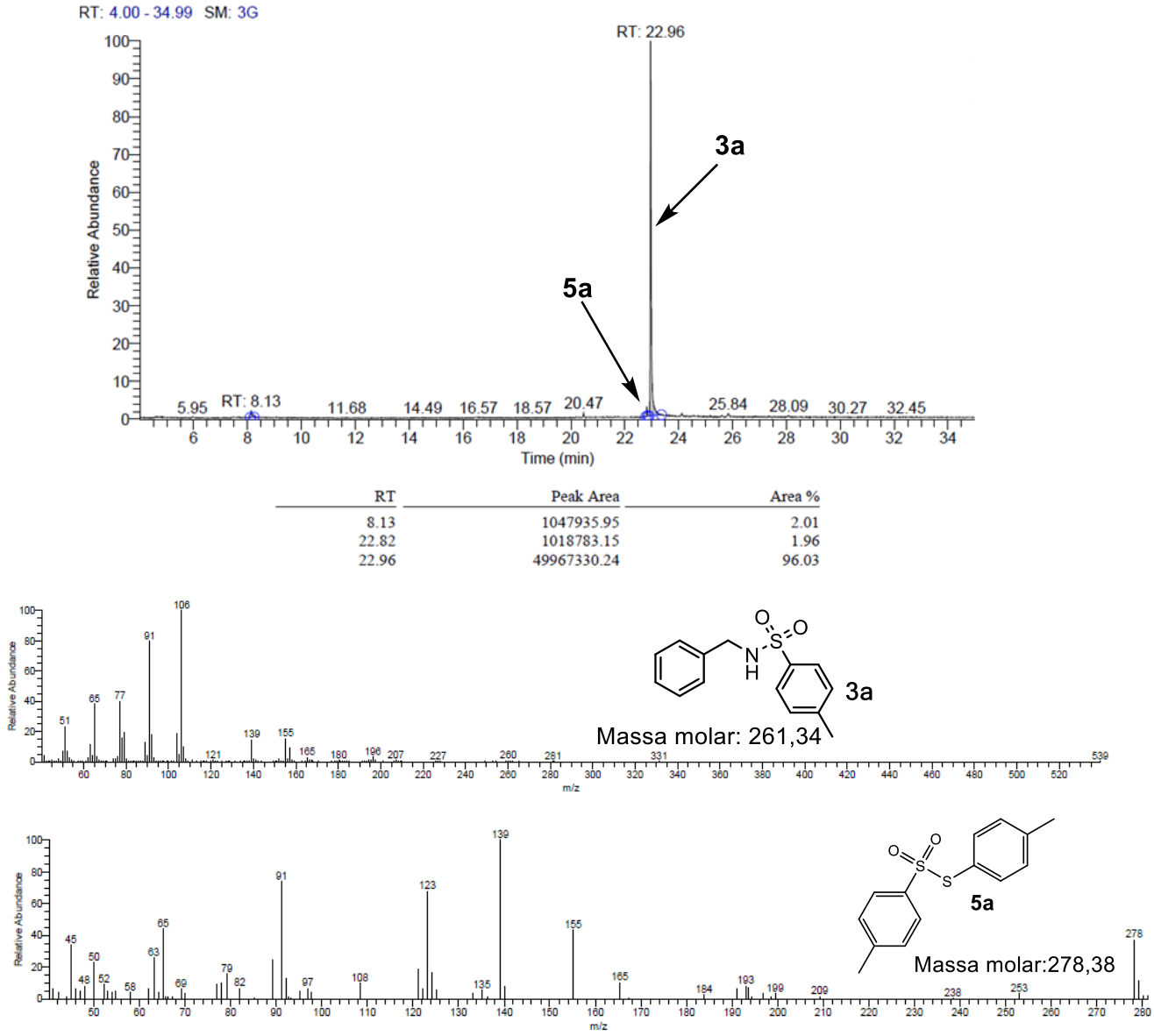


Fonte: O autor.

De acordo com a Figura 20, pode-se observar o produto desejado **(3a)** e o subproduto **(5a)** com tempos de retenção muito próximos, 15.10 e 14.81 minutos, respectivamente. Foi observada também a presença da imina **(4a)** em 9.68 minutos.

A mesma amostra foi também submetida à análise por GC-MS após purificação através de coluna cromatográfica empregando uma mistura éter de petróleo:AcOEt (5:1) como eluente (Figura 21).

Figura 21 - Espectro de massas (IE, 70 eV, *m/z*) da mistura entre **(3a)** e **(5a)**

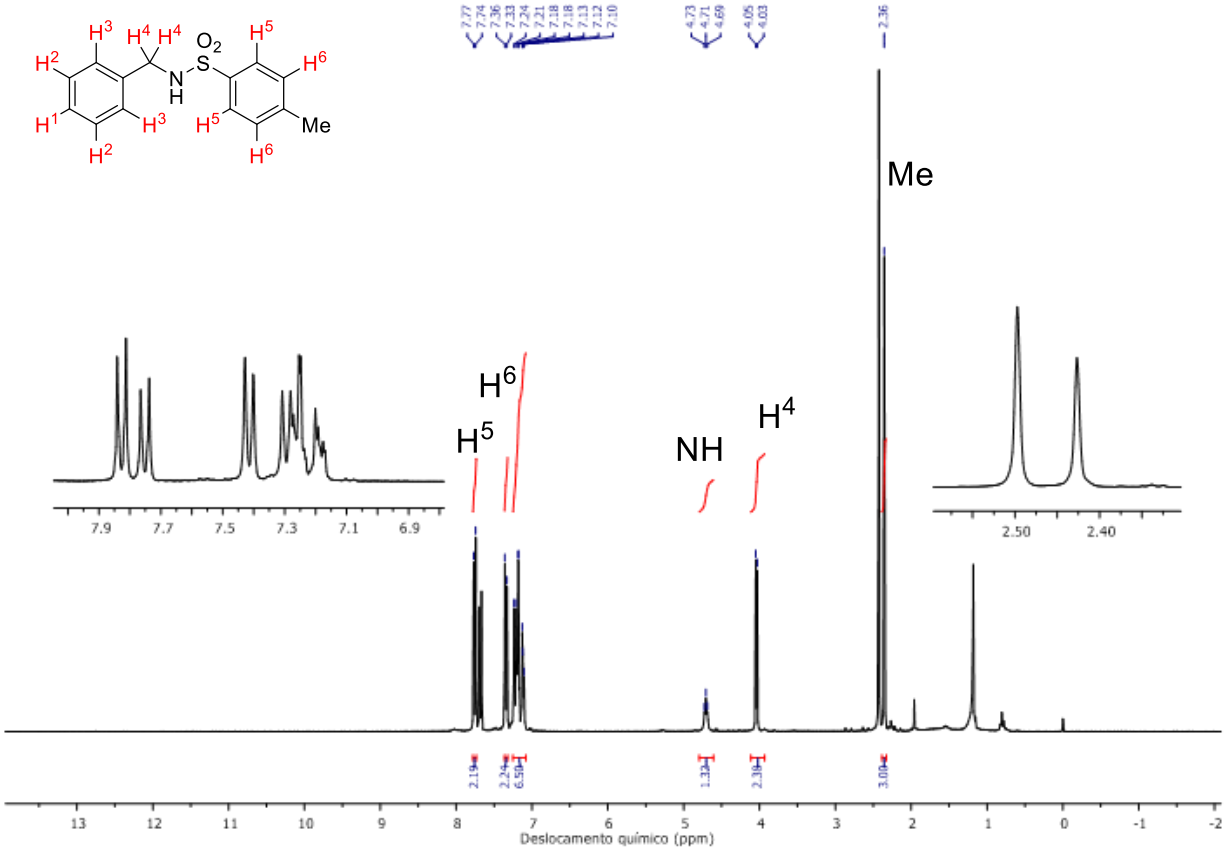


Fonte: O autor.

Através do cromatograma mostrado na Figura 21 pode-se observar novamente a presença do produto desejado **(3a)**, juntamente com uma pequena quantidade do tiossulfnato, **(5a)** evidenciando a dificuldade de separação destes compostos.

A confirmação estrutural dos compostos **(3a)** e **(5a)** também foi realizada partir da análise de RMN ^{1}H onde foi possível identificar os sinais referentes aos hidrogênios e carbonos presentes a partir de comparação com dados obtidos da literatura (Figura 22).

Figura 22 - Espectro de RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) de **(3a)**.



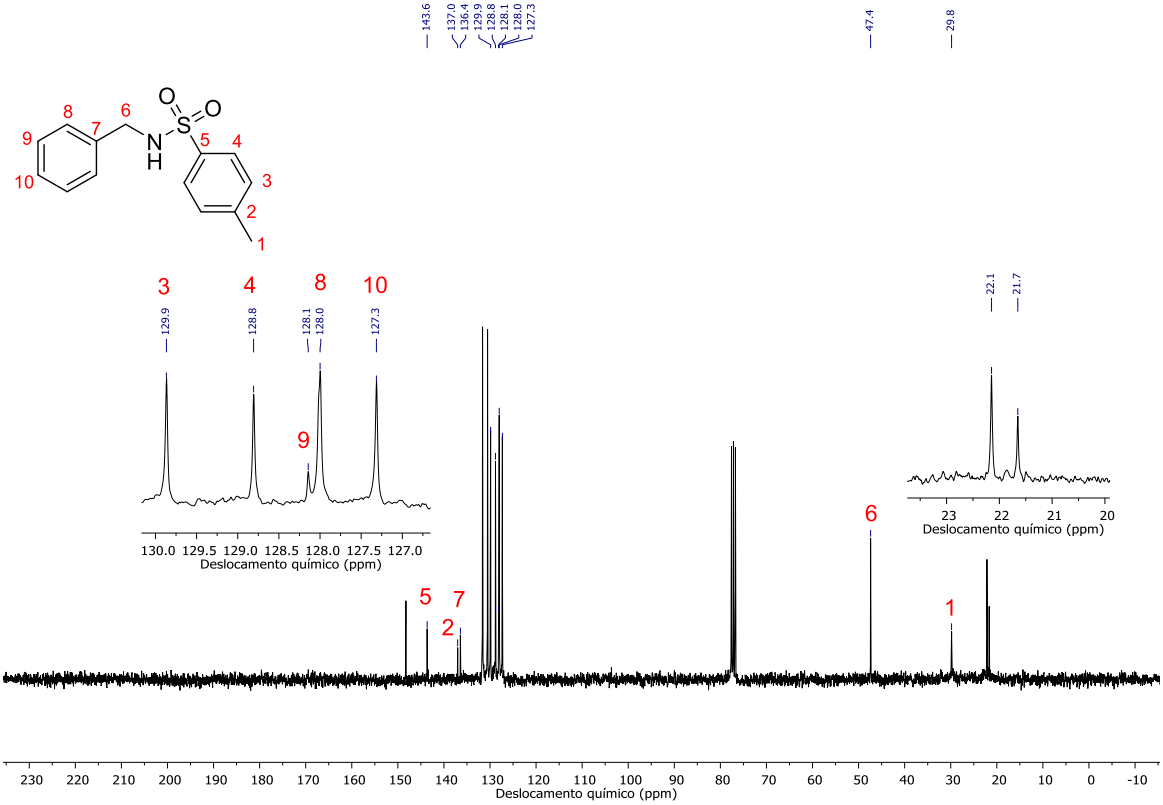
Fonte: O autor.

No espectro de RMN ^{1}H podem ser observados os sinais referentes ao produto **(3a)**. Em δ 7,76 observa-se um dupleto referente a H^5 com *J* = 8,4 Hz. Em δ 7,34 pode-se observar outro dubleto referente a H^6 com *J* = 8,0 Hz. Entre δ 7,31-7,17 observa-se um multipleto referente aos demais hidrogênios do anel aromático. Em δ 4,71 pode-se observar um tripleto largo com *J* = 5,9 Hz e em δ 4,04 um dupleto com *J* = 6,2 Hz referente a H^4. Finalmente, em δ 2,43 observa-se um simpleto referente aos hidrogênios da metila .

O espectro de RMN ^{13}C apresenta todos os sinais correspondentes aos carbonos de **(3a)** (Figura 23). De acordo com ela, foram observados os 10 sinais referentes ao composto **(3a)**. Dentre esses sinais, é possível destacar os sinais referentes a C1 em δ 29,82, C6 em δ 47,39, C10 em δ 127,31, C8 em δ 128,00, C9 em δ 128,14, C4 em δ 128,22, C3 em δ 129,74, C7 em δ 136,36, C2 em δ 136,88 e por fim C5 em δ 143,64. Apesar dos δ estarem de acordo com os sinais descritos na literatura, a presença do tiosulfonato **(5a)** como contaminante da amostra fica evidente

no espectro em especial na região referente ao grupo CH_3 em δ 22,1 e δ 21,7 (TRANQUILINO *et al.*, 2017).

Figura 23 - Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **(3a)**.

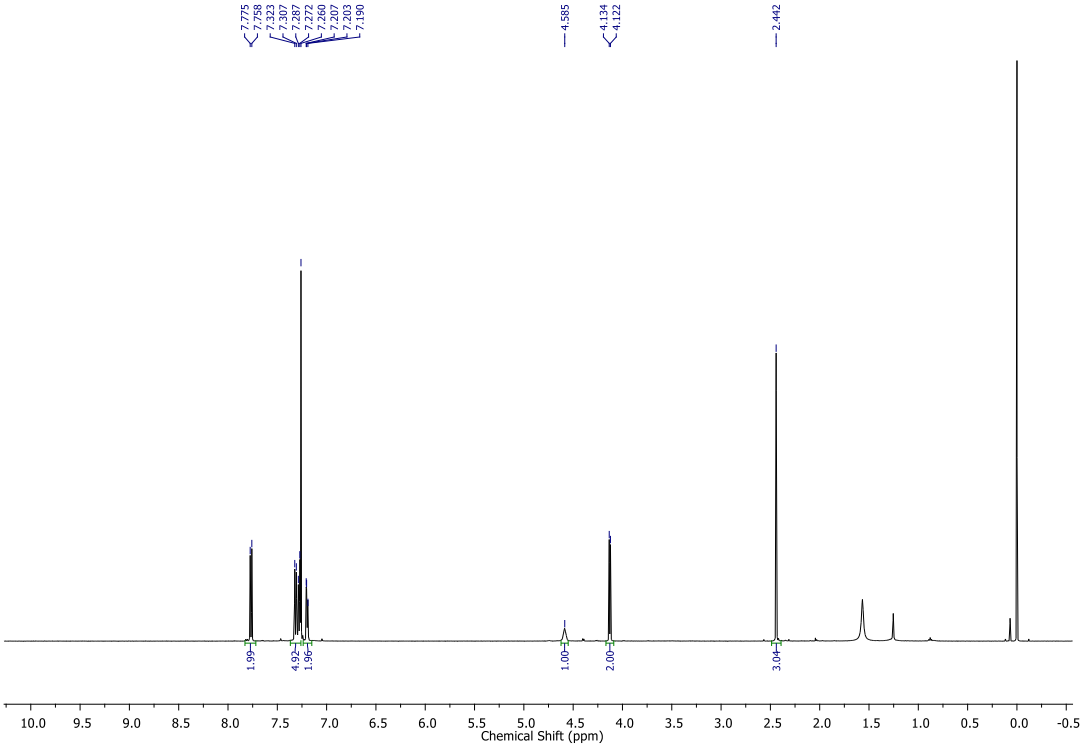


Fonte: O autor.

Evidenciada a dificuldade de purificação dessa classe de compostos, diversos métodos de purificação foram utilizados como coluna cromatográfica, placa preparativa, recristalização e por fim uma extração ácido base. Para os três primeiros métodos que foram utilizados, a obtenção do produto puro foi ineficiente. Quando a extração ácido base foi realizada, foi possível a obtenção dos espectros puros para **(3a)**. Após o término da reação, ela foi tratada de acordo com o Procedimento 3.4.

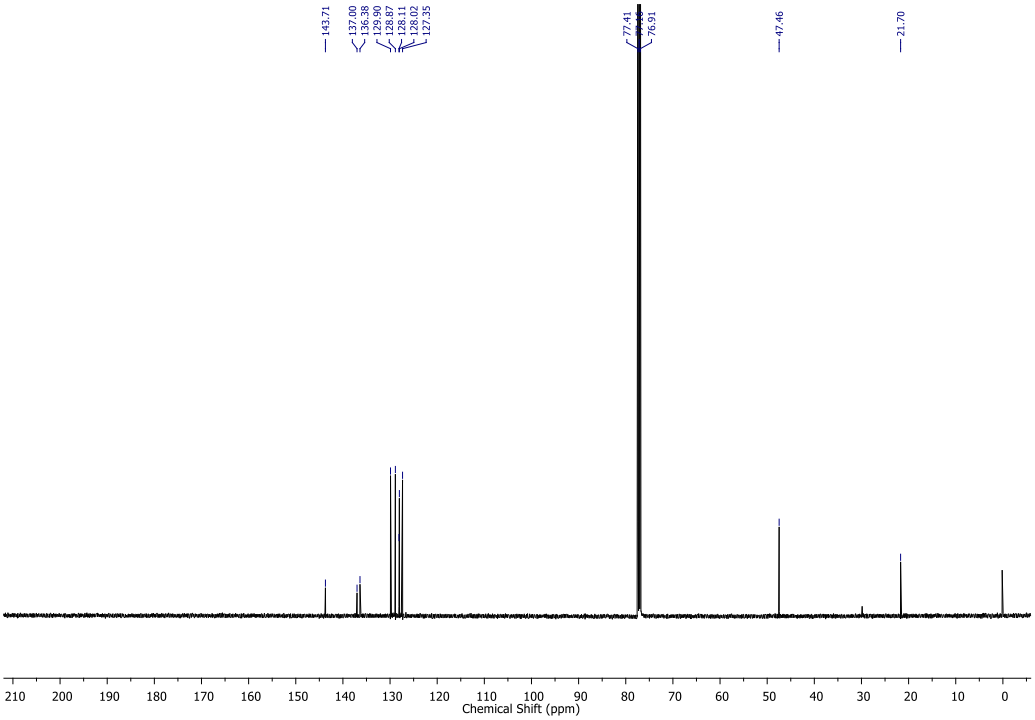
Os sinais do composto **(3a)** presentes nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram descritos anteriormente (Figuras 22 e 23). Nas Figuras 24 e 25 pode-se evidenciar que o produto **(3a)** está puro devido à ausência dos sinais do subproduto **(5a).**

Figura 24 - Espectro de RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) de **(3a)**.



Fonte: O autor.

Figura 25 - Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) de **(3a)**.



Fonte: O autor.

4.4 ESTUDO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS ESTABELECIDAS FRENTE A DIFERENTES AMINAS

Determinadas as melhores condições para a eletrossíntese de sulfonamidas, estas foram então aplicadas a diferentes substratos a fim de verificar a versatilidade do novo método. Os resultados encontram-se descritos no Esquema 28.

O método mostrou-se versátil quando diferentes aminas foram utilizadas, levando a formação de diferentes sulfonamidas em boas taxas de conversão na maioria dos casos. Quando foram utilizadas aminas contendo grupos doadores de elétrons presentes no anel aromático os produtos desejados **(3b)** e **(3c)** foram obtidos com elevadas taxas de conversão.

A reação demonstrou não ser sensível à efeitos eletrônicos uma vez que a presença de um grupo fortemente retiradores de elétrons no anel como o átomo de flúor levou a sulfonamida desejada **(3d)** em uma taxa conversão de 95%.

Quando uma amina alifática foi utilizada na reação, o produto desejado **(3e)** foi obtido com uma taxa de conversão de 79%. Do mesmo modo, a utilização de uma amina cíclica levou à sulfonamida correspondente **(3f)** em uma taxa de conversão de 90%.

Ao ser utilizado um substrato heterocíclico, pôde-se observar também que o novo método empregado se mostrou satisfatório. O produto **(3g)** foi obtido com uma taxa de conversão de 90%.

Também foi avaliada a quimiosseletividade do método desenvolvido a partir da utilização de um amino álcool e verificou-se uma taxa de conversão de 30%, sendo esta considerada uma taxa de conversão baixa para o produto **(3h)**. No entanto, vale salientar que o produto desejado **(3h)** foi obtido sem a necessidade de proteção prévia do grupo -OH. Quando uma amina alílica foi utilizada, o produto de interesse **(3i)** foi obtido com uma taxa de conversão de 75%.

Na busca para validação do método frente a diferentes substratos, também foi testado um aminoácido como substrato. Quando a glicina foi submetida ao método desenvolvido, o produto de interesse **(3j)** foi obtido com uma taxa de conversão de 48%**,** indicando que o mesmo poderia ser geral para outros aminoácidos.

Quando a (*S*)-(−)-α-Metilbenzilamina, um substrato quiral, foi submetida ao método empregando-se dois tipos de sulfinato de sódio, as sulfonamidas correspondentes **(3k)** e **(3l)** foram obtidas com taxas de conversão de 98% e 95%,

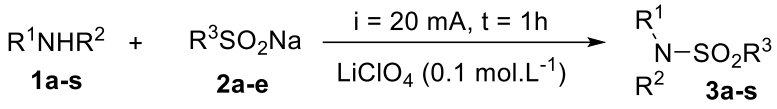
respectivamente. Analogamente, o isômero (*R*) também foi utilizado e a sulfonamida **(3m)** foi observada com uma taxa de conversão de 90%. Em ambos os casos, não foi observada racemização nos produtos obtidos.

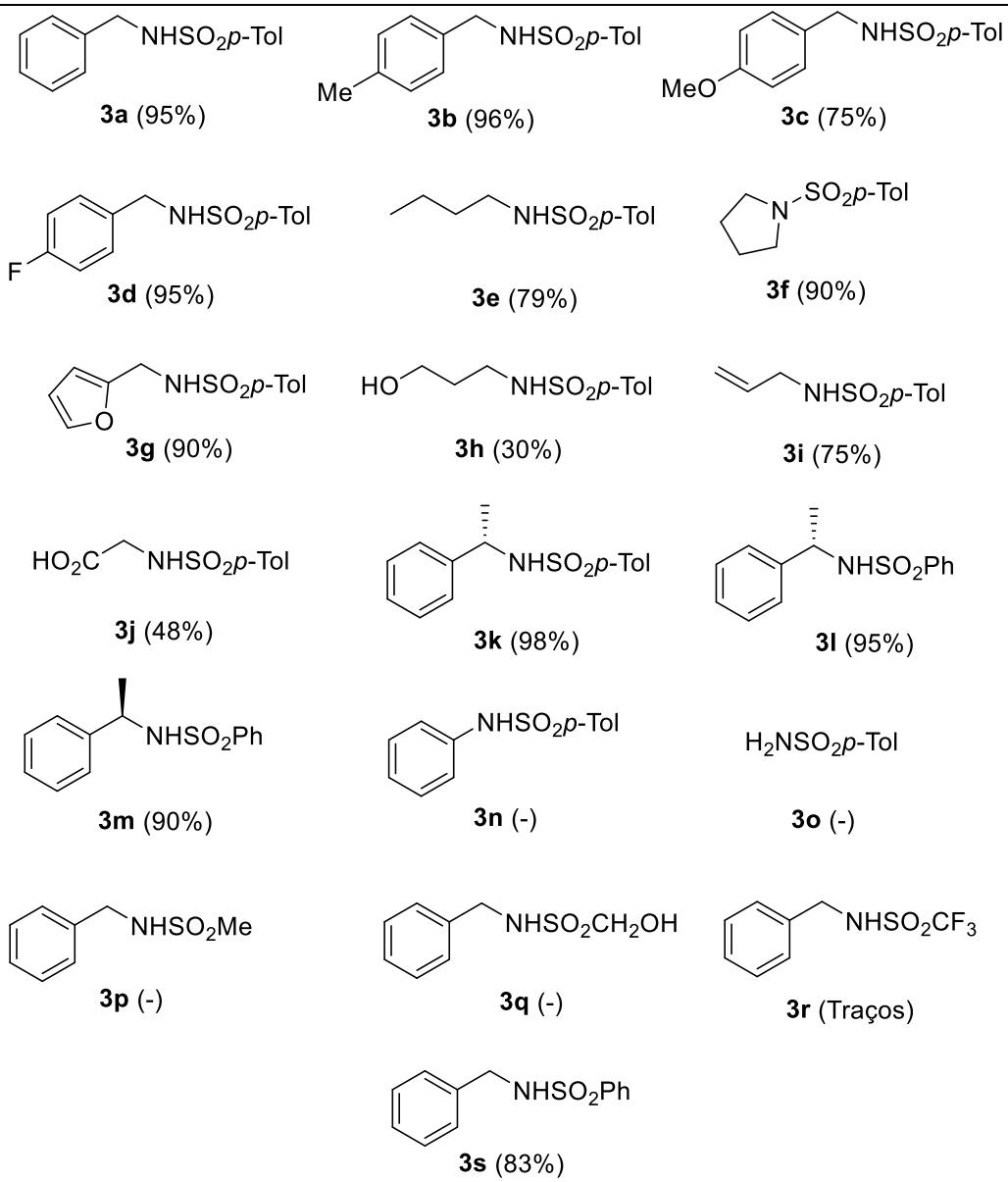
Quando a anilina foi utilizada como substrato, o produto de interesse **(3n)** não foi obtido, sendo observado apenas o nitrobenzeno oriundo da oxidação da anilina como produto da reação. A utilização de hidróxido de amônio concentrado como substrato não levou ao produto de interesse **(3o)** e apenas o subproduto **(5a)** foi observado na reação.

Finalmente, quando sulfinatos de sódios não aromáticos foram utilizados na reação, os produtos de interesse **(3p)** e **(3q)** não foram obtidos e apenas traços do produto **(3r)** foi observado. Esses resultados indicam que as espécies geradas pela oxidação dos sulfinatos de sódio não aromáticos, não são suficientemente estáveis para reagirem com **(1a)**. Esse comportamento foi evidenciado pela utilização de **(1a)** frente ao benzenosulfinato de sódio, onde o produto de interesse, **(3s)**, foi obtido com uma taxa de conversão de 83%.

Através de todos os dados obtidos e sumarizados no Esquema 28, observa-se que o método descrito nesse trabalho se mostrou eficiente quando diferentes aminas foram utilizadas em conjunto com de sulfinatos de sódio aromáticos, os quais possivelmente estabilizariam o radical intermediário formado para obtenção das sulfonamidas desejadas.

Esquema 28 – Aplicação das melhores condições desenvolvidas para a sulfonilação de diferentes aminas.

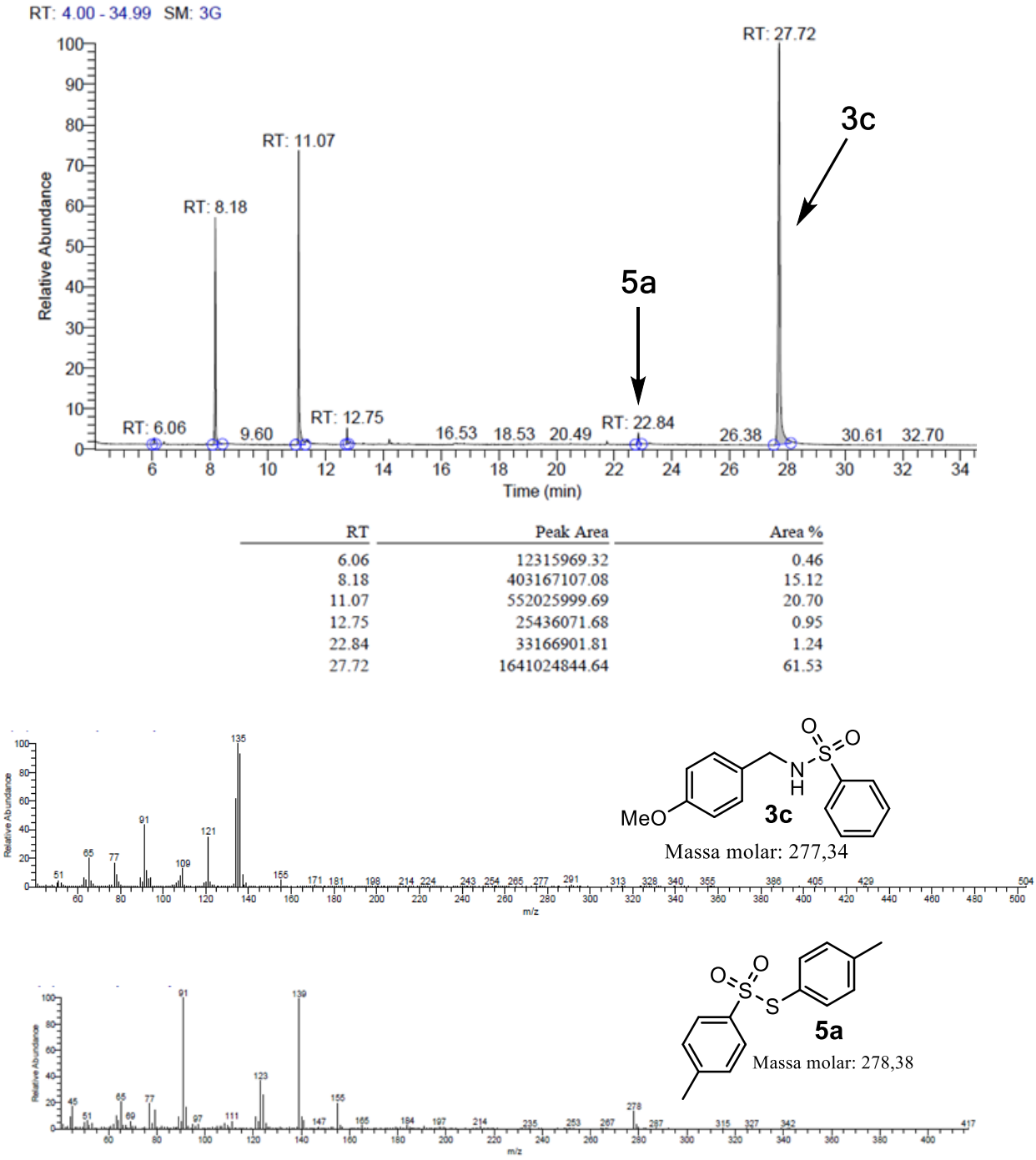




*Taxas de conversão obtidas por GC com relação a **1a**-**s**.

Apesar das boas conversões obtidas, a formação do tiosulfonato **(5a)** como subproduto da reação em pequena quantidade sempre foi observada. Esse fato pode ser evidenciado a partir da análise do cromatograma obtido da reação de formação de **(3c)** onde além do produto desejado foi observada a presença de **(5a)** (Figura 26).

Figura 26 - Espectro de massas (IE, 70 eV) da mistura entre **(3c)** e **(5a)**.



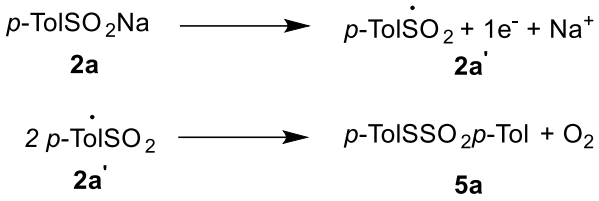
Fonte: O autor.

4.5 ESTUDO DA FORMAÇÃO DOS SUBPRODUTOS **(4A)** E **(5A)**.

Acredita-se que o tiossulfonato **(5a)**, um dos subprodutos comumente formados ao término da reação, possa ocorrer a partir dos radicais sulfonila originados a partir da oxidação do *p*- toluenosulfinato de sódio **(2a)**. Yadav e colaboradores

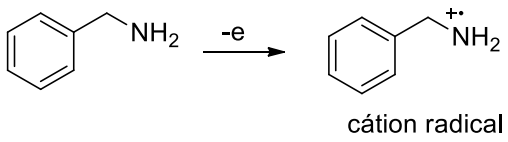
reportaram a formação do tiossulfonato **(5a)** por via química ao invés de eletroquímica, e acredita-se que na célula eletroquímica de cavidade, **(5a)** seja formado de maneira similar (Esquema 29) (KESHARI; KAPOORR; YADAV, 2016).

Esquema 29 – Formação do subproduto **(5a).**



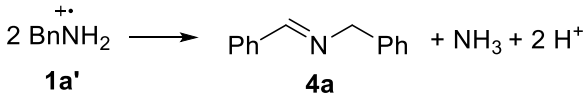
Por sua vez, é descrito na literatura que aminas podem sofrer oxidação para levar à formação das iminas, aldeídos, cetonas como também, hidroxilaminas correspondentes. Thirumoorthi e colaboradores descreveram esse processo oxidativo empregando aminas benzílicas em uma reação de oxidação eletroquímica para formação de um cátion radical (Esquema 30) (THIRUMOORTHI; ELANGO, 2007).

Esquema 30 - Oxidação de aminas.



Esse processo oxidativo pode ocorrer através da remoção de um elétron do par de elétrons isolado do nitrogênio da amina, levando ao cátion radical correspondente. Através da formação desses radicais, foi possível notar a formação de do subproduto **(4a)** ao término das reações utilizando-se o método descrito nesse trabalho (Esquema 31).

Esquema 31 – Formação do subproduto **(4a)**.



5 CONCLUSÃO

A utilização do novo método desenvolvido para a síntese de diferentes sulfonamidas **(3a-s)** foi bem-sucedido e os produtos desejados foram obtidos com taxas de conversão que variaram de 30 a 98%.

Após o estudo de diferentes variáveis reacionais, as melhores condições para promover a reação de sulfonilação eletroquímica de aminas foram: a amina apropriada (0,5 mmol), *p- toluenosulfinato* de sódio (1,0 mmol), solução eletrolítica aquosa de LiClO4 (0,1M), pó de grafite (300 mg) como eletrodo de trabalho, corrente de 20 mA em um tempo de eletrólise de 1 h.

A formação dos subprodutos obtidos na reação pode ser evidenciada através de análises voltamétricas. Onde também foi possível observar as bandas de oxidação das espécies utilizadas e constatar o potencial no qual a reação ocorre.

Apesar das elevadas taxas de conversão observadas, ainda se faz necessário encontrar um sistema de purificação eficiente para os compostos **(3b-s)**.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ, E. M.; PLUTSCHACK, M. B.; BERGER, F.; RITTER, T. Site-Selective C–H Functionalization–Sulfination Sequence to Access Aryl Sulfonamides. **Organic Letters**, vol. 22, no. 12, p. 4593–4596, 19 Jun. 2020.

ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**, vol. 39, no. 1, p. 301–312, Jan. 2010.

ANUSHA, S.; SINHA, A.; BABU RAJEEV, C. P.; CHU, T. T.; MATHAI, J.; XIMEI, H.; FUCHS, J. E.; SHIVANANJU, N.; BENDER, A.; PREISER, P. R.; RANGAPPA, K. S.; BASAPPA; CHANDRAMOHANADAS, R. Synthesis, characterization and in vitro evaluation of novel enantiomerically-pure sulphonamide antimalarials. **Organic and Biomolecular Chemistry**, vol. 13, no. 43, p. 10681–10690, 2015.

AREIAS, M. C. C.; NAVARRO, M.; BIEBER, L. W.; DINIZ, F. B.; LEONEL, E.; CACHET-VIVIER, C.; NEDELEC, J. Y. A novel electrosynthesis cell with a compressed graphite powder cathode and minimal organic solvent content: Application to the Reformatsky reaction. **Electrochimica Acta**, vol. 53, no. 22, p. 6477–6483, 2008.

ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals Eighth Edition**. [*S. l.*: *s. n.*], 2017.

ASHFAQ, M.; SHAH, S.; NAJJAM, T.; SHAHEEN, S.; RIVERA, G. Synthetic Routes of Sulfonamide Derivatives: A Brief Review. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, vol. 10, no. 2, p. 160–170, 1 Jun. 2013.

BAHRAMI, K.; KHODAEI, M. M.; SOHEILIZAD, M. Direct Conversion of Thiols to Sulfonyl Chlorides and Sulfonamides. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 74, no. 24, p. 9287–9291, 18 Dec. 2009

BARD, A. J.; FAULKNER, L. R. **Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications**. 2nd ed. New York: [*s. n.*], 2001.

BOER, T. J. and H. J. B. *p*- TOLYLSULFONYLMETHYLNITROSAMIDE. **Organic Syntheses**, vol. 34, no. September, p. 96, 1954.

BUATHONGJAN, C.; BEUKEAW, D.; YOTPHAN, S. Iodine-Catalyzed Oxidative Amination of Sodium Sulfinates: A Convenient Approach to the Synthesis of Sulfonamides under Mild Conditions. **European Journal of Organic Chemistry**, vol. 2015, no. 7, p. 1575–1582, Mar. 2015.

CARDOSO, D. S. P.; ŠLJUKIĆ, B.; SANTOS, D. M. F.; SEQUEIRA, C. A. C. Organic Electrosynthesis: From Laboratorial Practice to Industrial Applications. **Organic Process Research & Development**, vol. 21, no. 9, p. 1213–1226, 15 Sep. 2017.

CARTA, F.; SCOZZAFAVA, A.; SUPURAN, C. T. Sulfonamides: a patent review (2008 – 2012). **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, vol. 22, no. 7, p. 747–758, 15 Jul. 2012.

CHANTARASRIWONG, O.; JANG, D. O.; CHAVASIRI, W. A practical and efficient method for the preparation of sulfonamides utilizing Cl3CCN/PPh3. **Tetrahedron Letters**, vol. 47, no. 42, p. 7489–7492, 2006.

CHEN, Yantao. Recent Functionalizations of Primary Sulfonamides. **Synthesis**, vol. 48, no. 16, p. 2483–2522, 19 Jul. 2016.

CHEN, Yin; LAN, Y.; WANG, S.; ZHANG, H.; XU, X.; LIU, X.; YU, M.; LIU, B. F.; ZHANG, G. Synthesis and evaluation of new coumarin derivatives as potential atypical antipsychotics. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 74, p. 427–439, 2014.

DE LUCA, L.; GIACOMELLI, G. An Easy Microwave-Assisted Synthesis of Sulfonamides Directly from Sulfonic Acids. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 73, no. 10, p. 3967–3969, May 2008.

DE SOUZA, C. A.; DE SOUZA, R. F. M.; NAVARRO, M.; MALVESTITI, I.; DA SILVA, A. P. F.; BIEBER, L. W.; AREIAS, M. C. C. Electrochemical Reformatsky reaction of α-haloketones and benzaldehyde on a graphite powder cathode free of organic solvents. **Electrochimica Acta**, vol. 89, p. 631–634, 2013.

DE SOUZA, R. F. M.; AREIAS, M. C. C.; BIEBER, L. W.; NAVARRO, M. Electrochemical allylation of aldehydes in a solvent-free cavity cell with a graphite powder cathode. **Green Chemistry**, vol. 13, no. 5, p. 1118, 2011.

EZABADI, I. R.; CAMOUTSIS, C.; ZOUMPOULAKIS, P.; GERONIKAKI, A.; SOKOVIĆ, M.; GLAMOČILIJA, J.; ĆIRIĆ, A. Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, vol. 16, no. 3, p. 1150–1161, 1 Feb. 2008.

FARADAY, M. Experimental Researches in Electricity. Seventh Series. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London**, vol. 124, p. 77–122, 1 Jan. 1834.

FOUTS, J. R.; KAMM, J. J.; BRODIE, B. B. Enzymatic reduction of prontosil and other azo dyes. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, vol. 120, no. 3, p. 291–300, Jul. 1957.

FRANCKE, R.; LITTLE, R. D. Redox catalysis in organic electrosynthesis: Basic principles and recent developments. **Chemical Society Reviews**, vol. 43, no. 8, p. 2492–2521, 2014.

FRONTANA-URIBE, B. A.; LITTLE, R. D.; IBANEZ, J. G.; PALMA, A.; VASQUEZ-MEDRANO, R. Organic electrosynthesis: a promising green methodology in organic chemistry. **Green Chemistry**, vol. 12, no. 12, p. 2099, 2010.

FU, L.; BAO, X.; LI, S.; WANG, L.; LIU, Z.; CHEN, W.; XIA, Q.; LIANG, G. Synthesis of sulfonamides from azoles and sodium sulfinates at ambient temperature. **Tetrahedron**, vol. 73, no. 17, p. 2504–2511, Apr. 2017.

HAIN, A. SULFONAMIDE GROUP OF DRUGS: GENERAL PROPERTIES, USE AND DOSAGE. **CALIFORNIA AND WESTERN MEDICINE**, vol. 55, p. 1939–1941, 1941.

JI, C.; AHMIDA, M.; CHAHMA, M.; HOUMAM, A. Radical/Ion Pair Formation in the Electrochemical Reduction of Arene Sulfenyl Chlorides. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 128, no. 48, p. 15423–15431, Dec. 2006.

JIANG, Y.; WANG, Q.-Q.; LIANG, S.; HU, L.-M.; LITTLE, R. D.; ZENG, C.-C. Electrochemical Oxidative Amination of Sodium Sulfinates: Synthesis of Sulfonamides Mediated by NH 4 I as a Redox Catalyst. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 81, no. 11, p. 4713–4719, 3 Jun. 2016.

KESHARI, T.; KAPOORR, R.; YADAV, L. Iron(III)-Catalyzed Radical Cross-Coupling of Thiols with Sodium Sulfinates: A Facile Access to Thiosulfonates. **Synlett**, vol. 27, no. 12, p. 1878–1882, 9 May 2016.

KIM, J.-G.; JANG, D. Mild and Efficient Indium Metal Catalyzed Synthesis of Sulfonamides and Sulfonic Esters. **Synlett**, vol. 2007, no. 16, p. 2501–2504, Oct. 2007.

KOŁACZEK, A.; FUSIARZ, I.; LAWECKA, J.; BRANOWSKA, D. Biological activity and synthesis of sulfonamide derivatives: A brief review. **Chemik**, vol. 68, p. 620–628, 2014.

KOLBE, H. Untersuchungen über die Elektrolyse organischer Verbindungen. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, vol. 69, no. 3, p. 257–294, 1849.

KUMAR, M.; NARASIMHAN, B.; KUMAR, P.; RAMASAMY, K.; MANI, V.; MISHRA, R. K.; MAJEED, A. B. A. 4-(1-Aryl-5-chloro-2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylideneamino)-N-substituted benzene sulfonamides: Synthesis, antimicrobial, anticancer evaluation and QSAR studies. **Arabian Journal of Chemistry**, vol. 7, no. 4, p. 436–447, Sep. 2014.

LAVANYA, R. Sulphonamides: A Pharmaceutical Review. **International Journal of Pharmaceutical Science Invention**, vol. 6, no. 21, p. 03, 2017.

LIU, H.; JIANG, X. Transfer of sulfur: From simple to diverse. **Chemistry - An Asian Journal**, vol. 8, no. 11, p. 2546–2563, 2013.

LIU, N.-W.; LIANG, S.; MANOLIKAKES, G. Recent Advances in the Synthesis of Sulfones. **Synthesis**, vol. 48, no. 13, p. 1939–1973, 2016

LUND, H. A Century of Organic Electrochemistry. **Journal of The Electrochemical Society**, vol. 149, no. 4, p. S21, 2002.

MALEKI, B.; HEMMATI, S.; TAYEBEE, R.; SALEMI, S.; FAROKHZAD, Y.; BAGHAYERI, M.; ZONOZ, F. M.; AKBARZADEH, E.; MORADI, R.; ENTEZARI, A.; ABDI, M. R.; ASHRAFI, S. S.; TAIMAZI, F.; HASHEMI, M. One-Pot Synthesis of Sulfonamides and Sulfonyl Azides from Thiols using Chloramine-T. **Helvetica Chimica Acta**, vol. 96, no. 11, p. 2147–2151, Nov. 2013

MISHRA, A. K.; KUMAR, A. Recent Advances in Development of Sulfonamide Derivatives and Their Pharmacological Effects- A Review. **American Journal of Pharmacological Sciences**, vol. 3, no. 1, p. 18–24, 2015.

NASROLLAHZADEH, M.; EHSANI, A.; MAHAM, M. Copper-Catalyzed N-Arylation of Sulfonamides with Boronic Acids in Water under Ligand-Free and Aerobic Conditions. **Synlett**, vol. 25, no. 04, p. 505–508, 10 Jan. 2014.

NISSINEN, L.; OJALA, M.; LANGEN, B.; DOST, R.; PIHLAVISTO, M.; KÄPYLÄ, J.; MARJAMÄKI, A.; HEINO, J. Sulfonamide inhibitors of α2β1 integrin reveal the essential role of collagen receptors in in vivo models of inflammation. **Pharmacology Research and Perspectives**, vol. 3, no. 3, p. 1–11, 2015.

OLIVEIRA, L. S.; ALBA, J. F. G.; SILVA, V. L.; RIBEIRO, R. T.; FALCÃO, E. H. L.; NAVARRO, M. The effect of surface functional groups on the performance of graphite powders used as electrodes. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, vol. 818, no. 2017, p. 106–113, 2018

PACCHIANO, F.; CARTA, F.; MCDONALD, P. C.; LOU, Y.; VULLO, D.; SCOZZAFAVA, A.; DEDHAR, S.; SUPURAN, C. T. Ureido-Substituted Benzenesulfonamides Potently Inhibit Carbonic Anhydrase IX and Show Antimetastatic Activity in a Model of Breast Cancer Metastasis. **Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 54, no. 6, p. 1896–1902, 24 Mar. 2011.

PACHECO, W. F.; SEMAAN, F. S.; ALMEIDA, V. G. K.; RITTA, A. G. S. L.; AUCÉLIO, R. Q. Voltammetry: A Brief Review About Concepts. **Revista Virtual de Química**, vol. 5, no. 4, p. 516–537, 2013.

PANDIT, S. S.; PANDIT, V. U.; BANDGAR, B. P. Rapid and efficient synthesis of sulfonamides from sulfonic acid and amines using cyanuric chloride-DMF adduct. **Journal of Sulfur Chemistry**, vol. 29, no. 6, p. 619–622, Dec. 2008.

PLETCHER, D.; GREFF, R.; PEAT, R.; PETER, L. M.; ROBINSON, J. Potential sweep techniques and cyclic voltammetry. **Instrumental Methods in Electrochemistry**. [*S. l.*]: Elsevier, 2010. vol. 15, p. 178–228.

ROUHI-SAADABAD, H.; AKHLAGHINIA, B. A One-Pot, fast, and efficient amidation of carboxylic acids, α-amino acids and sulfonic acids using pph 3 / n -chlorobenzotriazole system. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, vol. 190, no. 10, p. 1703–1714, 3 Oct. 2015.

SAILER, M.; DUBICKI, K.; SORENSEN, J. The Synthesis of Medium-Chain-Length β-Hydroxy Esters via the Reformatsky Reaction. **Synthesis**, vol. 47, no. 01, p. 79–82, 29 Oct. 2014.

SARKAR, D.; KUMAR, M.; ROUT, N. PTAB mediated open air synthesis of sulfonamides , thiosulfonates and symmetrical disulfanes. **Tetrahedron Letters**, vol. 59, no. 24, p. 2360–2364, 2018.

SATTAR, A.; AZIZ-UR-REHMAN; ABBASI, M. A.; SIDDIQUI, S. Z.; RASOOL, S.; AHMAD, I. Synthesis of some novel enzyme inhibitors and antibacterial agents derived from 5-(1-(4-tosyl)piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 52, no. 1, 2016.

SATYANARAYANA, P.; REDDY, G. M.; MAHESWARAN, H.; KANTAM, M. L. Tris(acetylacetonato)rhodium(III)-Catalyzed α-Alkylation of Ketones, β-Alkylation of Secondary Alcohols and Alkylation of Amines with Primary Alcohols. **Advanced Synthesis & Catalysis**, vol. 355, no. 9, p. 1859–1867, 17 Jun. 2013.

SCHOLZ, F. Voltammetric techniques of analysis: the essentials. **ChemTexts**, vol. 1, no. 4, p. 17, 9 Dec. 2015.

SHAINYAN, B. A.; TOLSTIKOVA, L. L. Trifluoromethanesulfonamides and Related Compounds. **Chemical Reviews**, vol. 113, no. 1, p. 699–733, 9 Jan. 2013.

TACIC, A.; NIKOLIC, V.; NIKOLIC, L.; SAVIC, I. Antimicrobial sulfonamide drugs. **Advanced technologies**, vol. 6, no. 1, p. 58–71, 2017.

THIRUMOORTHI, A.; ELANGO, K. P. Electrochemical oxidation of substituted benzylamines in aquo-acetic acid medium: substituent and solvent effects. **Journal of Chemical Sciences**, vol. 119, no. 4, p. 289–294, 26 Jul. 2007.

TRANQUILINO, A.; ANDRADE, S. R. C. P.; DA SILVA, A. P. M.; MENEZES, P. H.; OLIVEIRA, R. A. Non-expensive, open-flask and selective catalytic systems for the synthesis of sulfinate esters and thiosulfonates. **Tetrahedron Letters**, vol. 58, no. 13, p. 1265–1268, 2017.

WAKEHAM, R. J.; TAYLOR, J. E.; BULL, S. D.; MORRIS, J. A.; WILLIAMS, J. M. J. Iodide as an Activating Agent for Acid Chlorides in Acylation Reactions. **Organic Letters**, vol. 15, no. 3, p. 702–705, 23 Feb. 2013.

WEI, W.; LIU, C.; YANG, D.; WEN, J.; YOU, J.; WANG, H. Metal-free direct construction of sulfonamides via iodine- mediated coupling reaction of sodium sulfinates and amines at room temperature. **Advanced Synthesis and Catalysis**, vol. 357, no. 5, p. 987–992, 2015.

YAN, M.; KAWAMATA, Y.; BARAN, P. S. Synthetic Organic Electrochemical Methods since 2000: On the Verge of a Renaissance. **Chemical Reviews**, vol. 117, no. 21, p. 13230–13319, 2017.

YANG, K.; KE, M.; LIN, Y.; SONG, Q. Sulfonamide formation from sodium sulfinates and amines or ammonia under metal-free conditions at ambient temperature. **Green Chemistry**, vol. 17, no. 3, p. 1395–1399, 2015.

ZANELLO, P. **Inorganic Electrochemistry**. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2003.

M. A. K.; ASLANI, M. Convenient synthesis of sulfonamides from amines and *p*- toluene sulfonyl chloride mediated by crosslinked poly(4-vinylpyridine). **Journal of Applied Polymer Science**, vol. 124, no. 4, p. 3456–3462, 15 May 2012.

ZHANG, C.; CHEN, Y.; YUAN, G. Electrosynthesis of Arylsulfonamides from Amines and Sodium Sulfinates Using H2O-NaI as the Electrolyte Solution at Room Temperature. **Chinese Journal of Chemistry**, vol. 34, no. 12, p. 1277–1282, 2016.

APÊNDICE A - ARTIGOS PUBLICADOS DURANTE A VIGÊNCIA DA BOLSA

Check for updates

View Article Online
View Journal

Green Chemistry

Cutting-edge research for a greener sustainable future

Accepted Manuscript

This article can be cited before page numbers have been issued, to do this please use: D. D. A. de Andrade Vicente, D. Galdino, M. Navarro and P. H. Menezes, *Green Chem.*, 2020, DOI: 10.1039/D0GC01360A.

This is an Accepted Manuscript, which has been through the Royal Society of Chemistry peer review process and has been accepted for publication.

Accepted Manuscripts are published online shortly after acceptance, before technical editing, formatting and proof reading. Using this free service, authors can make their results available to the community, in citable form, before we publish the edited article. We will replace this Accepted Manuscript with the edited and formatted Advance Article as soon as it is available.

You can find more information about Accepted Manuscripts in the Information for Authors.

Please note that technical editing may introduce minor changes to the text and/or graphics, which may alter content. The journal's standard Terms & Conditions and the Ethical guidelines still apply. In no event shall the Royal Society of Chemistry be held responsible for any errors or omissions in this Accepted Manuscript or any consequences arising from the use of any information it contains.

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY

rsc.li/greenchem

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY View Article Online
DOI: 10.1039/D0GC01360A

Journal Name

COMMUNICATION

Received 00th January 20xx,

Accepted 00th January 20xx

DOI: 10.1039/x0xx00000x

www.rsc.org/

Published on 17 July 2020. Downloaded by Karolinska Institutet University Library on 7/17/2020 7:21:30 PM.

Electrochemical Synthesis of Sulfonamides in Graphite Powder Macro Electrode

Dmistocles A. Vicente, Danilo Galdino, Marcelo Navarro* and Paulo H. Menezes*†

The electrochemical generation of sulfinyl radicals from commercially available and non-expensive sodium salts of sulfinic acids is described. Electrooxidation reactions were carried out in graphite powder macroelectrode using aqueous electrolyte and cavity cell. Further reaction with primary or secondary amines gave the corresponding sulfonamides, a unit present in several biologically active compounds and pharmaceuticals, in good yields.

The synthesis of sulfonamides is a subject of great interest, not only due to their application in pharmaceuticals,[1-4] but also as protecting group.[5] These class of compounds have a wide range of applications as chemotherapeutical agents against several diseases and, due to date several drugs containing the sulfonamide functionality, they are available for clinical use. Perhaps, the most famous example of commercial drug containing the sulfonamide function is the sildenafil, better known under its commercial name, Viagra.[6]

The classical method for the synthesis of sulfonamides is based on the reactions of sulfonyl chlorides[7] or thiols[8] with amines. In both cases, there is a need for manipulate thiols (known for their unpleasant odor) or sulfonyl halides (sensitive to moisture and difficult to store or handle).

Salts of sulfinic acids appeared as an alternative to the use of sulfonyl chlorides and thiols. These chemicals are stable, inexpensive and a wide range of them is now commercially available.[9] These characteristics made these reagents attractive for the synthesis of sulfonamides. To date methodologies based on the use of copper (II) bromide,[10-11] iodine,[12-15] and TBAI[16] were already described.

Universidade Federal de Pernambuco, CCEN, Departamento de Química Fundamental, Recife–PE, Brazil (paulo.menezes@pq.cnpq.br)

Electronic Supplementary Information (ESI) available: [Experimental details and characterization of the obtained compounds]. See DOI:

Despite the wide variety of methods described for the preparation of sulfonamides, the need to use transition metals, toxic solvents and excess oxidants make them difficult to apply in the manufacture of pharmaceutical products, since its preparation suffers a limitation of residual tolerance level limit on active pharmaceutical ingredients (API).[17]

The use of electrochemical techniques is no longer just a curiosity from research laboratories Electrolysis is a centuries-old synthesis methodology[18] that can be applied to the preparation of both organic[19,20] and inorganic[21] compounds. More specifically, it also has been increasingly used in the synthesis of pharmaceutical compounds.[22]

Within this context, electrochemistry provides a green[23] and efficient method of synthesis, particularly due to the high yield of the products, current efficiency and control of the process.[24] There are some reports for the electrochemical synthesis of sulfonamides based on the use of the I^-/I_2 redox pair as catalyst.[25,26]

In an attempt to improve electrosynthesis processes, keeping in mind the environmental requirements,[23] our research group has developed a new way of performing electrochemical reactions in a cavity cell (Fig. 1) and absence of solvent.[27,28] The procedure involves an easy to handle cell where redox reactions are performed inside a graphite powder macroelectrode. Essentially, the graphite powder (a renewable material)[29] works as reaction medium and the reagents are directly reduced/oxidized, avoiding redox mediators or catalysts. After electrolysis, the aqueous supporting electrolyte can be recycled, and the products are extracted from graphite powder with small amounts of solvent, avoiding waste production.[27]

In this work, an alternative strategy for the synthesis of sulfonamides based on the electrochemical oxidation of sodium aryl sulfinates, using the newly developed electrochemical cavity cell (Fig. 1).[27-29] Electrolyses were carried out with different amines, without the need of any catalyst. The macroelectrode (anode) is prepared by mixing reagents and

Green Chemistry Accepted Manuscript

View Article Online
DOI: 10.1039/D0GC01760A

graphite powder (particle size < 20μm), and added into the cavity of the cell. Experimental details are described in Supporting Information (Figs. S1 to S5).

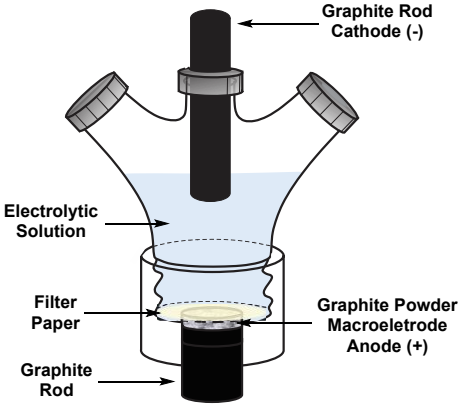


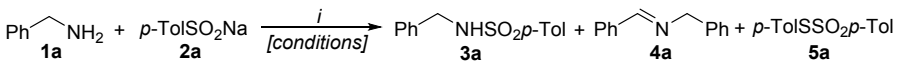
Figure 1. Representative illustration of electrochemical cavity cell.

In the course of developing the best reaction conditions, **1a** (0.5 mmol) and **2a** (1.0 mmol) were used as model-substrates and different reaction parameters were evaluated. The results are depicted on Table 1. When the reaction was carried out by using 100 mg of graphite powder, the heterocoupling product **3a** was not obtained, being traces of **5a** observed as a by-product (Table 1, entry 1). This result can be explained by the low homogenization of **2a** in the graphite powder, which probably did not fully adsorb the reagent used. In addition, the starting material **1a** was not fully consumed during the reaction. When the amount of graphite powder was increased to 200 mg, **3a** was obtained in 57% yield together with a similar amount of **4a** (Table 1, entry 2). Better results were observed when 300 mg of graphite powder was used in the reaction, where **3a** was obtained in 95% yield together with a small amount of by-product **4a** (Table 1, entry 3).

The increase in current from 20 mA to 30 mA or 40 mA led to mixtures of **3a**, **4a** and **5a** (Table 2, entries 4 and 5). The current is proportional to the potential applied in the cell, elevated potentials led to an increase in concentration of radical species involved in the reaction medium, decreasing the selectivity.

The time required for electrolysis has also been evaluated. It was observed that the increase in reaction time led to a decrease in the yield and in the selectivity of the reaction (Table 1, entries 6-8). Finally, a study of the best supporting electrolyte to promote the reaction was carried out. The preference was given to water-soluble electrolytes, and also to verify if the use of $LiClO_4$, would indeed be the best choice. When a solution of KNO_3 was used, lower yields and selectivities were observed (Table 1, entry 9). The use of NaI as electrolyte was chosen in an attempt to improve the selectivity of the reaction based on a literature procedure.[25] However, no improvement in yield or selectivity of the reaction was observed (Table 1, entry 10). When the reaction was carried out at constant potential, **3a** was obtained in 77% yield (Table 1, entry 11).

Table 1. Optimization of reaction conditions for the synthesis of sulfonamide **3a**.[a]



Entry	Graphite powder (mg) (anode)	i (mA)	Time (h)	Supporting electrolyte (0.1 mol.L^{-1})	(%)[b]	
					3a	**4a**
1	100	20	1.0	$LiClO_4$	-	-
2	200	20	1.0	$LiClO_4$	57	40
3	300	20	1.0	$LiClO_4$	95	5
4	300	30	1.0	$LiClO_4$	65	30
5	300	40	1.0	$LiClO_4$	57	25
6	300	20	2.0	$LiClO_4$	81	5
7	300	20	3.0	$LiClO_4$	75	10
8	300	20	4.0	$LiClO_4$	65	25
9	300	20	1.0	KNO_3	32	34
10	300	20	1.0	NaI[c]	71	15
11	300	-[d]	2.5[d]	$LiClO_4$	77	8

[a] *Reaction conditions:* **2a** (1.0 mmol) and the appropriate amount of graphite powder were mixed and then transferred to the macroelectrode cavity (anode). **1a** (0.5 mmol) was added to the macroelectrode cavity containing the graphite powder and **2a**, and submitted to electrolysis using the indicated parameters. A graphite rod was used as cathode. 0.1 mol.L^{-1} salt solution was used as supporting electrolyte (Fig.1). [b] Determined by GC with respect to **1a.** [c] Adapted from Ref. 25. [d] Electrolysis was carried out at constant potential E = 0.8 V *vs*. Ag/AgCl, KCl (sat.), passing Q = 53 C (1F.mol^{-1} + 10%).

An additional study was performed in order to determine the best ratio between starting materials **1a** and **2a**. The previously established parameters were fixed and the model-substrates were submitted to a constant current (*i*) electrolysis at 20 mA for 1 h. 0.1 mol.L^{-1} $LiClO_4$ solution was used as supporting electrolyte, and the macroelectrode (anode) was composed of 300 mg of graphite powder. Table 2 shows that the use of an excess **2a** gave better results, while **3a** was obtained as the major product in all cases (Table 2, entries 1-3), being the best result observed when 0.5 mmol of **1a** and 1.0 mmol of **2a** were

Published on 17 July 2020. Downloaded by Karolinska Institutet University Library on 7/17/2020 7:21:30 PM.

Green Chemistry Accepted Manuscript

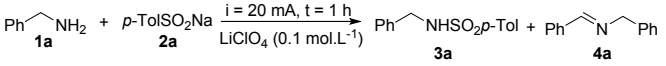
This journal is © The Royal Society of Chemistry 20xx

View Article Online
DOI: 10.1039/D0GC01360A

Published on 17 July 2020. Downloaded by Karolinska Institutet University Library on 7/17/2020 7:21:30 PM.

used (Table 2, entry 3). Equimolar amounts of **1a** and **2a** led to to the desired product **3a** in a good yield together with a small amount of **4a** (Table 2, entry 4). When an excess of **1a** was used, lower yields of the desired product were observed along with an increase in the formation of **4a** (Table 2, entries 5-7).

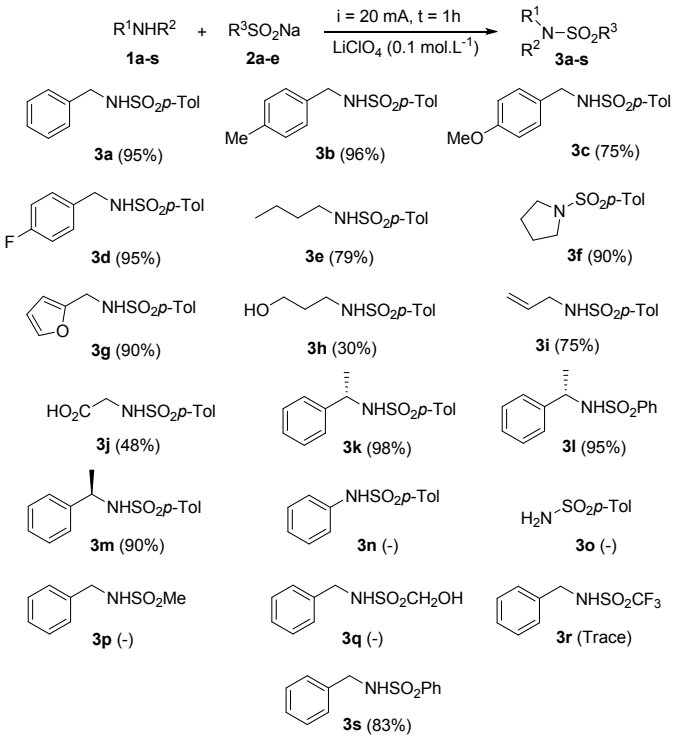
Table 2. Molar ratio optimization for sulfonamide **3a**.[a]



Entry	1a (mmol)	2a (mmol)	(%)[b]	
			3a	4a
1	0.5	2.0	46	20
2	0.5	1.5	78	13
3	0.5	1.0	95	5
4	0.5	0.5	91	7
5	1.0	0.5	48	10
6	1.5	0.5	49	40
7	2.0	0.5	26	64
8	0.5	-	-	54
9[c]	-	1.0	-	-

[a]*Reaction conditions:* The appropriate amount of **2a** and graphite powder (300 mg) were mixed and then transferred to the macroelectrode cavity (anode). The appropriate amount of **1a** was added to the macroelectrode cavity containing the graphite powder and **2a**, and submitted to a constant current (i = 20 mA) for 1 h. 0.1 mol.L^{-1} $LiClO_4$ solution was used as supporting electrolyte (Fig. 1). A graphite rod was used as cathode. [b] Determined by GC with respect to **1a**. [c] Only traces of **5a** were observed.

Once the best conditions for the electrosynthesis of sulfonamides were determined, they were applied to different substrates in order to verify the versatility of the new method (Scheme 1).



Scheme 1. Electrosynthesis of different sulfonamides in cavity cell.

From Scheme 1 it can be seen that the method proved to be versatile since different amines can be used, and the corresponding sulfonamides were obtained in good yields, in most cases. In addition, the reaction did not appear to be sensitive to electronic or steric effects. Since primary or secondary amines, as well as benzylamines containing electron-donating or electron-withdrawing groups in the aromatic ring, gave the corresponding products in high yield. For example, benzylamines containing electron-donating groups in the aromatic ring gave the corresponding products **3b** and **3c** in good yield. Likewise, the presence of the fluorine, a strong electron-withdrawing group, in the aromatic ring gave the corresponding product **3d** in excellent yield. When an aliphatic primary amine was used, the corresponding product **3e** was also obtained in good yield after 1h. When pyrrolidine was used, **3f** was obtained in 90% yield indicating that the reaction was not sensitive to sterics. The electrochemical reaction was also efficient for heteroaromatic compounds where **3g** was obtained in good yield.

The chemoselectivity of the method was evaluated using an amino alcohol. The corresponding sulfonamide **3h** was obtained exclusively, however, in low yield. When an amine containing an unsaturated chain was used, the corresponding product **3i** was obtained in 75% yield.

As previously mentioned, sulfonamides can be used as protecting groups for amino acids. In this context, glycine was used as substrate and the corresponding sulfonamide **3j** was obtained in 48% yield. It is noteworthy that the reaction can be carried out without the need to convert the amino acid into the corresponding ester. When (*S*)-(-)-α-methylbenzylamine was submitted to the reaction conditions using two different sulfinate salts, the corresponding sulfonamides, **3k** and **3l** were obtained with 98% and 95% yields, respectively, without any observable racemization. A similar result was observed when the (*R*)-isomer was used, where **3m** was also obtained without racemization.

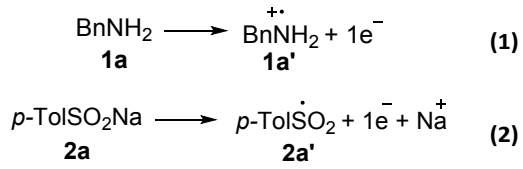
When aniline was used as the starting material, the corresponding sulfonamide **3n** was not observed. Only nitrobenzene, the corresponding oxidation product, was observed. The use of aqueous ammonium hydroxide solution did not give the corresponding product **3o** being only the by-product **5a** observed in the reaction.

The use of non-aromatic sodium sulfinates did not lead to the desired products. When sodium methanesulfinate was used, the corresponding product **3p** was not obtained. The same behavior was observed when rongalite and sodium triflinate were used, where the corresponding products **3q** and **3r** were not obtained. These results indicated that the species electrochemically generated from the sodium salts of sulfinic acids must be sufficiently stable for the subsequent reaction with amines. This effect was confirmed by the reaction of benzylamine **1a** and benzenesulfinic acid sodium salt, where the corresponding product **3s** was obtained in 83% yield. Some reports in the literature describe the formation of aryl sulfinyl radicals by a one-electron oxidation of the respective sodium sulfinate salts.[30] However, this reaction strategy requires the use of metals as catalytic oxidizing agents. Thus, for a better

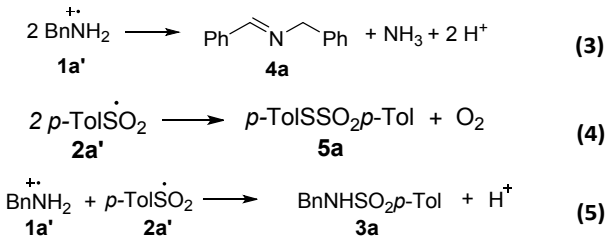
Green Chemistry Accepted Manuscript

Published on 17 July 2020. Downloaded by Karolinska Institutet University Library on 7/17/2020 7:21:30 PM.

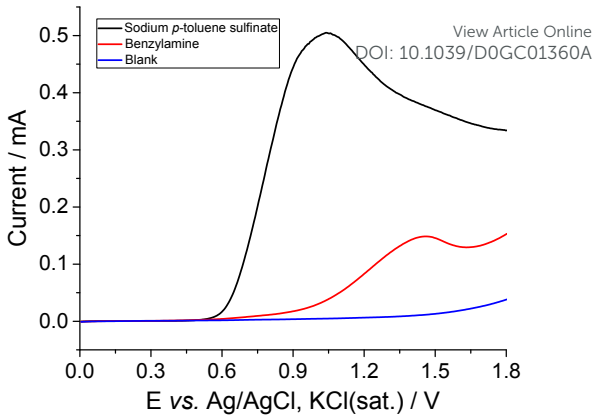
understanding about the reactions occurring in the electrochemical cavity cell, linear sweep voltammetries were carried out to determine the oxidation peak potentials for **1a** and **2a**, separately. A linear sweep voltammetry (Fig. 2) of **1a** (50 mmol.L^{-1}) was carried out in $LiClO_4$ (0.1 mol.L^{-1}) in a MeCN/water (7:3) solution, using a glassy carbon anode, Ag/AgCl, KCl (sat.) as reference and stainless steel grid as cathode. Scan rate was 100 mV.s^{-1} and the potential ranged from zero to 1.8 V in a standard cell of three electrodes (Fig. S5). Thus, it was observed a one-electron oxidation peak at 1.45 V, which is in accordance with previously described data,[31] leading to the formation of the benzylamine cation radical $[BnNH]^{+\bullet}$ (**1a'**) (Eq. 1). The same procedure was applied to the linear sweep voltammetry of **2a** (50 mmol.L^{-1}) solution (Fig 2). It was observed a peak at 1.04 V, due to the one-electron oxidation of *p*-$TolSO_2Na$ to give the corresponding $[p\text{-}TolSO_2]^{\bullet}$ radical (**2a'**) (Eq. 2).[25,32]



Thus, during electrolysis carried out in the electrochemical cavity cell, homo and heterocoupling reactions would be expected (Eqs. 3 to 5).



The homocoupling product **4a** (Eq. 3) was identified in most reaction conditions described in Table 1, reaching 40% yield when 200 mg of graphite powder was used as reaction medium (Table 1, entry 2). On the other hand, only traces of the **5a**, the homocoupling product, were observed (Eq. 4). The formation of the homocoupling product **4a** was evidenced by an electrolysis carried out using only **1a**, under the standard reaction conditions: *i* = 20 mA and t = 1 h (Table 2, entry 8), giving **4a** in 54% yield. When the same electrolysis was carried out using only **2a** as reagent, under the experimental conditions, only traces of **5a**, the homocoupling product was observed (Table 2, entry 9). The heterocoupling product **3a** was also observed in most reactions described in Table 1, reaching 95% by using 300 mg of graphite powder as reaction medium (Table 1, entry 3).

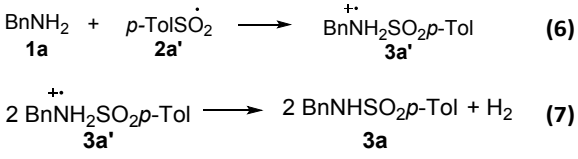


View Article Online
DOI: 10.1039/D0GC01360A

Figure 2. Linear sweep voltammetry of 50 mmol.L^{-1} **1a**, and 50 mmol.L^{-1} **2a** in 0.1 mol.L^{-1} $LiClO_4$ MeCN/water (7:3) solution, using a glassy carbon anode, Ag/AgCl, KCl(sat.) as reference, stainless steel grid as cathode, and scan rate = 100 mV.s^{-1}.

Electrochemical reactions allow the electron transfer control by following the experimental charge (Q_{exp}) passed during the electrolysis [Q_{exp} = i x t, where *i* = current (A) and t = reaction time (s)]. The Q_{exp} can be associated to theoretical charge Q_t = n x z x F, where n = number of mols (mol), z = number of electrons, and F = 96,485 C.mol^{-1} (Faraday constant). In the heterocoupling reaction (Eq. 5), 1 e-/equivalent is necessary for the oxidation of **1a** (limiting reagent, 0.5 mmol), and 1 e-/equivalent for the oxidation of **2a**. Thus, the charge necessary for oxidation of **1a** and **2a** should be Q_t = 96.5 C, which is higher than the Q_{exp} passed during the electrolysis carried out for 1 h (Q_{exp} = 0,02 A x 3600 s = 72.0 C). Therefore, only 75% of the total charge was necessary for the consumption of reagents (**1a** + **2a**), giving 95% of **3a** and 5% of **4a** (Table 1, entry 3).

As observed in linear voltammograms (Fig. 1), the oxidation peak potentials of **1a** and **2a** are not close (ΔE = 410 mV), thus, the oxidation of **1a** is more difficult than **2a**. In addition, the current peak intensity for the oxidation of **2a** (*i* = 0.504 mA) is 3.7 times higher than **1a** (*i* = 0.137 mA), thus, showing a higher electron transfer rate for **2a**. As described in Table 1, the ideal reaction conditions require 2 equivalents of **2a** *vs.* 1 equivalent of **1a**, which also favours the formation of **2a'** radical. Therefore, in agreement to linear voltammetry experiments, **1a** and **2a** homocoupling products obtained (Table 2, entries 8 and 9), and the lower charge (75%) necessary for total consumption of reagents **1a** and **2a** (Table 1, entry 3), it can be proposed another mechanism for the N-S heterocoupling occurring on the graphite powder macroelectrode surface, according to Eqs. 6 and 7.



The electrochemical and reaction conditions favor the oxidation of **2a**: lower oxidation potential (1.04 V), higher electron transfer rate, higher concentration of **2a** (2 eq.) and low yield of

Green Chemistry Accepted Manuscript

This journal is © The Royal Society of Chemistry 20xx

Published on 17 July 2020. Downloaded by Karolinska Institutet University Library on 7/17/2020 7:21:30 PM.

the by-product **5a** (S-S homocoupling). Thus, **2a'** radical should be formed in high concentrations and reacts with the amino group of **1a** to give the intermediate specie $[BzNH_2SO_2p\text{-Tol}]^{+\bullet}$ (**3a'**) (Eq. 6), which is not stable and loses $H^{\bullet}$ which combines to give H_2 (Eq. 7). This mechanism was confirmed by an electrolysis carried out under the standard reaction conditions at constant potential E = 0.8 V vs. Ag/AgCl, KCl (sat.). At this potential, **2a** was selectively oxidized to give **2a'** radical as the major product. The electrolysis gave 77% yield of **3a**, 8% of **4a**, and 15% of unreacted **1a** (Table 1, entry 11). Thus, the electrochemical heterocoupling reaction between sodium sulfinates and amines can occur through the coupling of the respective radicals generated from the 1F.mol^{-1} oxidation (Eq. 5), at the same time that the heterocoupling reaction can occur from the single sulfinate oxidation (0.5 F.mol^{-1}).

Conclusions

The electrochemical generation of sulfinyl radicals from commercially available and non-expensive sodium salts of aryl sulfinic acids was carried out in graphite powder macroelectrode, using an electrochemical cavity cell. The formation of the arylsulfinyl radical was evidenced by the oxidation potential determined by voltammetry experiments. The lower theoretical charge consumption can be explained by simultaneous 2e$^-$/1e$^-$ equivalent mechanisms. Further reactions with different amines gave the corresponding sulphonamides in good to moderate yields, depending on the structure of the amine used. The methodology is simple, fast, efficient, and it could be applied for the synthesis of more complex sulfonamides.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge CAPES, CNPq (401541/2016-9) and FACEPE (APQ-0549-1.06/17/INCT 2014) for financial support. P.H.M (309778/2018-2), M.N. (PQ2-306132/2017-6), D.A.V. and D.G. are also thankful to CNPq and CAPES for their fellowships.

References

1 A. Tacic, V. Nikolic, L. Nikolic and I. Savic, *Adv. Technol*. 2017, **6**, 58-71.
2 F. Carta, A. Scozzafava, C. T. Supuran, *Expert Opin Ther Pat*. 2012, **22**, 747-758.
3 Ajeet, A. K. Mishra and A. Kumar, *Am. J. Pharmacol. Sci*., 2015, **3**, 18-24.
4 B. A. Shainyan and L. L. Tolstikova, *Chem. Rev*.; 2013, **113**, 699-733
5 X. Lin, H. Dorr and J. M. Nuss, *Tetrahedron Lett.* 2000, **41**, 3309-3313.
6 D. K. Kim, J. Y. Lee, N. Lee, D. H. Ryu, J. S. Kim, S. Lee, J. Y. Choi, J. H. Ryu, N. H. Kim, G. J. Im, W. S. Choi and T. K. Kim, *Bioorg. Med. Chem.* 2001, **9**, 3013-3021.
7 A. Kolaczek, I. Fusiarz, J. Laweca and D. Branowska, *Chemik*, 2014, **68**, 620–628.
8 M. Ashfaq, S. S. A. Shah, T. Najjam, S. Shaheen, G. Rivera, *Mini Rev. Org. Chem.* 2013, **10**, 160-170.
9 J. Aziz, S. Messaoudi, M. Alami and A. Hamze, *Org. Biomol. Chem*., 2014,**12**, 9743-9759.
10 X. Tang, L. Huang, C. Qi, X. Wu, W. Wu and H. Jiang, *Chem. Commun.* 2013, **49**, 6102-6104.
11 H. Zhu, Y. Shen, Q. Deng and T. Tu, *Chem. Commun*. 2015, **51**, 16573-16576.
12 K. Yang, M.L. Ke, Y. G. Lin and Q. L. Song, *Green Chem*. 2015, **17**, 1395-1399.
13 W. Wei, C. L. Liu, D. S. Yang, J. W. Wen, J. M. You and H. Wang, *Adv. Synth. Catal*. 2015, **357**, 987-992.
14 X. J. Pan, J. Gao, J.; Liu, J. Y. Lai, H. F. Jiang, G. Q. Yuan, *Green Chem*. **2015**, *17*, 1400-1403.
15 C. Buathongjan, D. Beukeaw and S. Yotphan, *Eur. J. Org. Chem*. 2015, 1575-1582.
16 J. W. Zhao, J. X. Xu, J. X. Chen, X. Q. Wang and M. H. He, *RSC Adv.* 2014, **4**, 64698-64701.
17 M. Nasrollahzadeh, A. Ehsani and M. Maham, *Synlett*, 2014, **25**, 505-508.
18 H. Lund, *J. Electrochem. Soc.*, 2002, **149**, S21–S33.
19 M. Yan, Y. Kawamata and P. S. Baran, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 13230–13319.
20 M. Navarro, *Curr. Opin. Electrochem.*, 2017, **2**, 43–52.
21 H. Al-Kutubi, J. Gascon, E. J. R. Sudhclter and L. Rassaei, *ChemElectroChem*, 2015, **2**, 462–474.
22 B. Halford, *Chem. Eng. News*, 2019, **97**, 30-34.
23 B. A. Frontana-Uribe, R. D. Little, J. G. Ibanez, A. Palmad and R. Vasquez-Medrano, *Green Chem*., 2010, **12**, 2099–2119
24 D. S. P. Cardoso, B. Sljukic, D. M. F. Santos, C. A. C. Sequeira, *Org. Process. Res. Dev*. 2017, **21**, 1213-1226.
25 J. Y. Jiang, Q. Q. Wang, S. Liang, L. M. Hu, R. D. Little and C. C. Zeng, *J. Org. Chem*. 2016, **81**, 4713-4719.
26 C. Zhang, Y. Chen and G. Yuan, *Chin. J. Chem*. 2016, **34**, 1277-1282.
27 M. C. C. Areias, M. Navarro, L. W. Bieber, F. B. Diniz, E. Leonel, C. Cachet-Vivier and J.-Y. Nedelec, *Electrochim. Acta*, 2008, **53**, 6477-6483.
28 R. F. M. de Souza, M. C. C. Areias, L. W. Bieber and M. Navarro, *Green Chem*., 2011, **13**, 1118–1120.
29 J. L. Oliveira, E. Le Gall, S. Sengmany, E. Léonel, P. Dubot, P. Cénédèse, M. Navarro, *Electrochim. Acta*, 2015, **173**, 465-475.
30 C. Ji, M. Ahmida, M. Chahma and A. Houmam, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, **128**, 15423–15431.
31 A. Thirumoorthi and K. P. Elango, *J. Chem. Sci.*, 2007, **119**, 289–294.
32 P. Qian, M. Bi, J. Su, Z. Zha and Z. Wang, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 4876–4882.

View Article Online
DOI: 10.1039/D0GC01360A
Green Chemistry Accepted Manuscript