



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Edson de Oliveira Lima Filho

**Funcionalização C-H e Substituição Nucleofílica na Formação de Ligação C-S via
Mecanoquímica para Síntese de Ariltiocianatos e Carbonilas alfa-Sulfenílicas**

Recife

2022

Edson de Oliveira Lima Filho

Funcionalização C-H e Substituição Nucleofílica na Formação de Ligação C-S via Mecanoquímica para Síntese de Ariltiocianatos e Carbonilas alfa-Sulfenílicas

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em química da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ivani Malvestiti

Recife

2022

Catálogo na fonte
Bibliotecária Nataly Soares Leite Moro, CRB4-1722

L732f Lima Filho, Edson de Oliveira
 Funcionalização C-H e substituição nucleofílica na formação de Ligação C-S via mecanoquímica para síntese de ariltiocianatos e carbonilas alfa-sulfenílicas / Edson de Oliveira Lima Filho. – 2022.
 261 f.: il., fig., tab.

 Orientador: Ivani Malvestiti .
 Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN, Química, Recife, 2022.
 Inclui referências.

 1. Química orgânica. 2. Mecanoquímica. 3. Tiocianação. 4. Funcionalização C-H. I. Malvestiti, Ivani (orientador). II. Título.

547

CDD (23. ed.)

UFPE- CCEN 2023 - 21

Edson de Oliveira Lima Filho

Funcionalização C-H e Substituição Nucleofílica na Formação de Ligação C-S via Mecanoquímica para Síntese de Ariltiocianatos e Carbonilas alfa-Sulfenílicas

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.

Área de concentração: Química Orgânica

Aprovado em: 19/07/2022

BANCA EXAMINADORA

Profa. Ivani Malvestiti (Orientadora)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Antônio Rodolfo de Faria

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Paulo Henrique Menezes

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Ricardo Oliveira da Silva

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Silvio do Desterro Cunha

Universidade Federal da Bahia

Aos meus pais e minha irmã, pelo apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus.

Aos meus pais e minha irmã.

Aos meus amigos de laboratório Jéssika Cavalcanti Lima, Lucas Queiroz, Sarah Emanuelle, Leonardo dos Santos, Cristiane Kelly, Viviane Souza.

Ao prof. Ricardo Oliveira (DQF-UFPE), pelas discussões.

Aos professores Lívia Nunes Cavalcanti (IQ-UFRN) e Ricardo Longo (DQF-UFPE) pela contribuição no trabalho e sugestões.

À Profa. Ivani Malvestiti, pela orientação, apoio e paciência.

À central analítica do DQF, pelas análises desenvolvidas.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química, pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

À CNPq pelo apoio financeiro.

“Foi-me ensinado que o caminho do progresso não é rápido nem fácil”. (CURIE, 1923, p. 167)

RESUMO

Reações mecanoquímicas têm sido bastante aplicadas na área da química, particularmente em química orgânica, devido as características de métodos verdes como a redução ou eliminação de solvente em reações, bem como a diminuição do tempo reacional e consumo de energia. Neste trabalho, a mecanoquímica foi utilizada para formação de ligação C-S, para a síntese de ariltiocianatos e carbonilas alfa-sulfenílicas. O método mecanoquímico de tiocianação de compostos aromáticos ocorreu via funcionalização C-H, e foi desenvolvido após diversos parâmetros testados, onde foram obtidos 37 exemplos de tiocianação, incluindo anilinas, fenóis, anisóis, tioanisol e indol, com rendimentos variando de 14-96%, contendo substituintes sensíveis (nitro, aldeído e nitrila) e 7 compostos inéditos na literatura. O escopo obtido equivale a mais de 10 métodos descritos. Destacando que os melhores resultados ocorreram para as anilinas substituídas com grupos retiradores de elétrons em C2; e para os fenóis substituídos com grupo doadores de elétrons em C2. Ainda foi observado que os compostos aromáticos contendo substituinte na posição C4 promoveram produtos de ciclização, como no caso das anilinas que formaram benzotiazol-2-aminas; enquanto que os fenóis formaram uma mistura entre benzoxatiol-2-iminas e benzoxatiol-2-onas, onde esse último é oriundo da hidrólise *in situ* das benzoxatiol-2-iminas, sendo o produto majoritário. Além da síntese de ariltiocianatos via funcionalização C-H, foi estudada a formação de ligação C-S para obtenção de compostos alfa-sulfenilados com compostos carbonílicos alfa-halogenados e tiofenóis via mecanismo S_N2 , também, através da mecanoquímica. Foram obtidos 16 exemplos, ao utilizar carbonilas alfa-halogenadas (cetona, éster e lactona) e tiofenóis contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons, com rendimentos variando de 55-99%. Também foi realizado o cálculo das métricas verdes em ambos os métodos desenvolvidos. O método de funcionalização C-H mostrou ser mais verde que o convencional empregado com bulk de solvente. No entanto, o método de sulfenilação ao ser comparado com os métodos convencional e utilizando líquido iônico se mostrou mais verde apenas em relação ao método convencional que faz uso de solvente em bulk.

Palavras-chave: mecanoquímica; tiocianação; funcionalização C-H; livre-de-metais; livre-de-solvente; alfa-sulfenílicas; tioéter.

ABSTRACT

Mechanochemical reactions have increasingly been applied in chemistry, particularly in organic chemistry, due to solvent reduction or even its elimination (solvent-free processes), as well as the decrease in reaction time and energy consumption. In this work, mechanochemistry was used for the formation of C-S bonds in the synthesis of arylthiocyanates and of alpha-sulphenyl carbonyls. The mechanochemical method for aryl thiocyanation via C-H functionalization was successfully developed after optimization of several parameters. A total of 37 compounds of thiocyanation were obtained, using anilines, phenols, anisoles, thioanisole, and indole as substrates with yields ranging from 14 to 96% yield, including substrates with sensitive functional groups (e.g., nitro, aldehyde, and nitrile) and 7 new unpublished compounds among the examples. This method had a scope equivalent to more than 10 methods described in the literature. It is noteworthy that better results were obtained with substituted anilines with electron-withdrawn groups at C2; and phenols with electron donating groups at C2. It was also observed that substituted aromatic compounds at C4 yielded cyclization products, such as benzothiazol-2-amines for anilines; while the phenols lead to a mixture of benzoxathiol-2-imines and benzoxathiol-2-ones, where the latter were the major products generated in situ via hydrolysis of benzoxathiol-2-imines. Mechanochemical formation of C-S bond was also studied through the synthesis of alpha-sulphenyl compounds from alpha-halogenated carbonyls and thiophenols via S_N2 mechanism. A total of 16 examples using alpha-halogenated carbonyls (ketones, esters, and lactones) and thiophenols substituted with electron-donating and electron-withdrawing groups were obtained with yields ranging from 55 to 99%. In addition, green metrics were performed for both methods developed. The thiocyanation via C-H functionalization method proved to be greener than the conventional one using bulk solvent. On the other hand, the developed sulphenylation method, when compared with the conventional and ionic liquid methods, presented greener metrics only in relation to the conventional method that uses solvent in bulk.

Keywords: mechanochemistry; thiocyanation; C-H functionalization; metal-free; solvent-free; alpha-sulphenyl; thioether.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Fármacos que contém enxofre em suas estruturas	25
Figura 2-	Aplicação de ariltiociatos na área biomedical	26
Figura 3-	Carbonilas sulfeniladas com atividade biológica	29
Figura 4-	(A) Almofariz/pistilo; aparelhos automatizados mais utilizados em reações orgânicas: (B) “mixer mill” e (C) moinho planetário de bolas	31
Figura 5-	Símbolos dos métodos reacionais: a) mecanoquímico, b) ultrassom, c) micro-ondas, e d) fotoquímico	32
Figura 6-	Jarro adaptado para reações na fase gás	32
Figura 7-	Representação de agitação no moinho do tipo Mixer Mill MM200	32
Figura 8-	Principais tipos de transferência de energia mecânica	33
Figura 9-	Foto dos diferentes tipos de jarro	35
Figura 10-	Modelo de impacto dentro do jarro, denominado de magma-plasma ou “hot-spot”, com E: elétrons; N: sólido não deformado; D: camada da superfície deformada; e P: plasma	37
Figura 11-	Exemplo de reação no estado sólido para formação de azometina, que ocorre através da formação da mistura eutética, a partir dos compostos 4-metilanilina e 2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído. Foto retirada (i) após contato imediato dos sólidos, (ii) após 2 minutos e (iii) ilustrando a fluidez do material bruto (adaptado de Rothenberg, 2001) ..	38

Figura 12-	Métricas verdes: econômicas, ambientais, baseada em massa e energéticas	39
Figura 13-	Planilha de excel desenvolvida por Andraos para cálculo das métricas verdes	41
Figura 14-	Pentágono contendo cinco parâmetros verdes distribuídos nos vértices	42
Figura 15-	Faixa de estiramentos para isotiocianato (A) e tiocianato (B) quando ligados ao grupo arila	43
Figura 16-	Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 4a	54
Figura 17-	Espectro de RMN bidimensional de correlação homonuclear $^1\text{J}_{\text{H,H}}$ - COSY (300 MHz, CDCl_3) de 4a	55
Figura 18-	Espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear $^1\text{J}_{\text{H,C}}$ - HSQC (7,0 Tesla, CDCl_3) de 4a	56
Figura 19-	Espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear $^3\text{J}_{\text{H,C}}$ - HMBC (7,0 Tesla, CDCl_3) de 4a	57
Figura 20-	Espectro de massas de 4a	57
Figura 21-	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 4ia'	65
Figura 22-	Espectro de RMN bidimensional de correlação homonuclear $^1\text{J}_{\text{H,H}}$ - COSY (300 MHz, CDCl_3) de 4ia'	66
Figura 23-	Massa de alta resolução de 4ia'	66
Figura 24-	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 3ab'	72
Figura 25-	Espectro de infravermelho (neat) de 3aa	77

Figura 26-	Espectro de infravermelho (neat) de 3ac	81
Figura 27-	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 3ak'	86
Figura 28-	Fragmentos (CG/EM) de 3ak'	86
Figura 29-	Massa de alta resolução de 3ak'	87
Figura 30-	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 3ak''	88
Figura 31-	Cromatograma da mistura obtida da tiocianação do composto 1as	92
Figura 32-	Fragmentos das estruturas 3as' e 3as''	93
Figura 33-	Espectro de infravermelho (neat) de 3an	94
Figura 34-	Espectro de infravermelho (KBr) de 3bf	98
Figura 35-	Espectro de infravermelho (KBr) de 3bh	101
Figura 36-	Espectro de infravermelho (KBr) de 3bk'	103
Figura 37-	Espectro de massas de 3bk'	103
Figura 38-	Espectro de infravermelho (KBr) de 3bl	108
Figura 39-	Espectro de infravermelho (neat) de 3bp	110
Figura 40-	Espectro de RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) de 3bp	111
Figura 41-	Espectro de RMN bidimensional de correlação homonuclear $^1\text{J}_{\text{H,H}}$ - COSY (9 Tesla, CDCl_3) de 3bp	112
Figura 42-	Espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear $^3\text{J}_{\text{H,C}}$ - HMBC (9 Tesla, CDCl_3) de 3bp	113
Figura 43-	Espectro de massas de 3cb	115
Figura 44-	Espectro de infravermelho (KBr) de 3cd	115
Figura 45-	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de 3cd	116
Figura 46-	Espectro de infravermelho (KBr) de 3ce	117

Figura 47-	Espectro de infravermelho (KBr) de 3la	119
Figura 48-	Diagrama de Andraos para comparação dos métodos mecanoquímico e convencional	122
Figura 49-	Cromatograma e espectro de massas obtidos por CG/EM do bruto da reação entre 1a e 2b na otimização sem uso de base	161
Figura 50-	Espectro de RMN ^1H (400 MHz) de 3b obtido do bruto da reação após tratamento via extração líquido-líquido	162
Figura 51-	Cromatograma da reação com 2-mercaptotiofenol e bromoacetato de etila (1a)	164
Figura 52-	Espectro de massas de 5d	165
Figura 53-	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 5d	165
Figura 54-	Diagrama para comparação dos valores das métricas verdes AE, rendimento, $1/\text{SF}$, MRP e RME das sínteses A (solvente), B (líquido iônico) e C (mecanoquímico)	171
Figura 55-	Espectro de RMN ^1H de 5a após extração líquido-líquido (em azul), e após coluna cromatográfica (em vermelho), ambos em CDCl_3	173
Figura 56-	Espectro de RMN ^{13}C de 5a após extração líquido-líquido (em azul), e após coluna cromatográfica (em vermelho), ambos em CDCl_3	174
Figura 57-	Cromatograma via CG-DIC do bruto da reação para formação de 5a após o procedimento de extração líquido-líquido	174
Figura 58-	Cromatograma via CG-DIC de 5a após isolamento por coluna cromatográfica	175

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1-	Aplicações de ariltiocianatos como intermediário sintético	27
Esquema 2-	Aplicação de ariltiocianatos como bloco de construção ...	28
Esquema 3-	Alfa-feniltioéster como intermediário sintético para o (+)-Sferodiol	29
Esquema 4-	Ésteres alfa-sulfenilados como bloco de construção	30
Esquema 5-	Reação de tiocianação com uso de ácido borônico aromatic	43
Esquema 6-	Reação de tiocianação da anilina com uso de TCTA	44
Esquema 7-	Reação de tiocianação da anilina com uso de iodo molecular	44
Esquema 8-	Reação de tiocianação da anilina com uso de oxônio	45
Esquema 9-	Reação de tiocianação da anilina com uso de $K_2S_2O_8$...	45
Esquema 10-	Reação de tiocianação em anilinas substituídas em C4 ..	46
Esquema 11-	Reação de tiocianação no nitrogênio da anilina com uso de N-tiocianatosacarina	47
Esquema 12-	Reação de tiocianação da anilina em C4 com eletroquímica	47
Esquema 13-	Reação de tiocianação da anilina em C4 com eletroquímica, com uso de argônio	48
Esquema 14-	Reação de tiocianação da anilina em C4 com ultrassom .	49

Esquema 15-	Reação de tiocianação da anilina em C4 com micro-ondas	49
Esquema 16-	Reação de tiocianação com almofariz/pistilo	50
Esquema 17-	Reação de tiocianação com substratos aromáticos (GDE = Grupo Doador de Elétrons)	51
Esquema 18-	Tiocianação da anilina via método convencional, utilizando iodo	52
Esquema 19-	Teste de viabilidade para formação de 3aa via mecanoquímica com uso do tiocianato de amônio como nucleófilo e oxônio como oxidante	53
Esquema 20-	Teste de viabilidade para formação de 3aa via mecanoquímica com uso do tiocianato de potássio como nucleófilo e oxônio como oxidante	53
Esquema 21-	Tiocianação da anilina, através do método em solução desenvolvido pelo grupo de Bhat, com uso persulfato de potássio como oxidante	58
Esquema 22-	Quantificação da reação de tiocianação de 1a por CG-DIC, ao reproduzir o método desenvolvido pelo grupo de Bhat	59
Esquema 23-	Escopo da reação dos substratos arilas contendo grupos dirigentes doadores de elétrons	63
Esquema 24-	Escopo da reação de tiocianação com a melhor metodologia encontrada na otimização com o substrato anilina (1a)	64
Esquema 25-	Reação de tiocianação via mecanoquímica utilizando 1ab	67
Esquema 26-	Reação controle para verificar a reação entre 1ab e o TCTA	71

Esquema 27-	Escopo da reação dos substratos arilas contendo grupos dirigentes doadores de elétrons, com uso de SiO ₂ (auxiliar de moagem)	74
Esquema 28-	Proposta de mecanismo para formação de 3ak'	85
Esquema 29-	Estruturas propostas para os fragmentos obtidos no CG/EM de 3ak'	87
Esquema 30-	Controle reacional da sílica como promotor da hidrólise ..	104
Esquema 31-	Controle reacional da sílica como auxiliar de moagem	109
Esquema 32-	Reação de tiocinação com 1bp	110
Esquema 33-	Reação escolhida para comparação das métricas verdes	120
Esquema 34-	Mecanismos possíveis para a formação da 4-tiocianatoanilina (3aa) e PANI (5a)	125
Esquema 35-	Reação de oxidação da anilina para formação da <i>N</i> -fenilhidroxilamina e nitrobenzeno	126
Esquema 36-	Mecanismo para formação do azoxibenzeno a partir da <i>N</i> -fenilhidroxilamina e nitrosobenzeno	126
Esquema 37-	Escopo geral de ariltiocianatos obtido via mecanoquímica	127
Esquema 38-	Método A de tiocinação	129
Esquema 39-	Método B de tiocinação	129
Esquema 40-	Síntese de tioéter com alfa-halo carbonilas e dissulfetos	152
Esquema 41-	Síntese de carbonilas α-sulfenílicas a partir de álcoois propagílicos e tiofenóis	153
Esquema 42-	Uso de compostos dicarbonílicos e tiofenóis para síntese de tioéteres	153
Esquema 43-	Formação de ligação C-S entre enolato e tiofenol ativado como eletrófilo	153

Esquema 44-	Síntese de tioéter com alfa-diazoéster e tiofenóis	154
Esquema 45-	Síntese de tioéter com 2-bromoacetato de etila e tiofenol via método convencional com solvente	154
Esquema 46-	Síntese de tioéter a partir do alfa-bromoéster e o tiofenol via método convencional utilizando líquido iônico como solvente	155
Esquema 47-	Síntese de tioéteres com alfa-bromocetonas e 2-mercaptobenzotiazol via método mecanoquímica com uso de almofariz/pistilo	155
Esquema 48-	Formação de dissulfeto como subproduto na reação de acoplamento C-C	156
Esquema 49-	Testes prévios para formação de ligação C-S em alfabromo ésteres utilizando tiofenóis, antes da otimização	158
Esquema 50-	Escopo da reação de tioéteres primários com 2-bromoacetato de etila (1a)	163
Esquema 51-	Escopo para formação de tioéteres secundários (5)	164
Esquema 52-	Escopo da reação de tioéteres com 3-clorobutan-2-ona (1c)	166
Esquema 53-	Reação entre 1d e 2d para formação de 7d	166
Esquema 54-	Reação escolhida para cálculo das métricas verdes	168
Esquema 55-	Comparação de pureza de métodos de tratamento (extração líquido-líquido e coluna cromatográfica) com 1b e 2a para formação de 5a	172
Esquema 56-	Reação escolhida para o cálculo de E_m	175
Esquema 57-	Método desenvolvido para obtenção de carbonilas alfa-sulfenílicas	177

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Tipos de materiais dos jarros utilizados nos moinhos com seus valores de densidade	34
Tabela 2-	Otimização da reação de tiocianação com 1a	60
Tabela 3-	Otimização dos oxidantes na reação de tiocianação via mecanoquímica com 1a	62
Tabela 4-	Otimização da reação de tiocianação via mecanoquímica utilizando 1ab	69
Tabela 5-	Otimização com uso de LAG utilizando 1ab	70
Tabela 6-	Otimização do reagente oxidante com 1ab	71
Tabela 7-	Condição otimizada com 1ab para reação de tiocianação ...	73
Tabela 8-	Escopo da reação com anilinas <i>N</i> -substituídas	76
Tabela 9-	Estiramentos e balanços comuns em “cm ⁻¹ ” dos produtos 3aa-da, 3a’a	77
Tabela 10-	Escopo da tiocianação com anilinas substituídas com GRE em C2	79
Tabela 11-	Escopo da tiocianação com anilinas substituídas com grupo volumoso e GDE em C2	80
Tabela 12-	Estiramentos e balanços comuns em “cm ⁻¹ ” dos produtos 3ab-af	81
Tabela 13-	Escopo da reação com anilinas substituídas com GRE e GDE em C3	83
Tabela 14-	Estiramentos e balanços comuns em “cm ⁻¹ ” dos produtos 3ai-aj	84
Tabela 15-	Escopo da reação com anilinas contendo GRE em C4	90

Tabela 16-	Escopo da reação com anilinas substituídas com GDE em C4 e C3/C4	91
Tabela 17-	Estiramentos e balanços comuns em “cm ⁻¹ ” dos produtos 3al-an; 3ap-aq	94
Tabela 18-	Escopo da reação com fenóis contendo GRE em C2	96
Tabela 19-	Escopo da reação com fenóis substituídos com GDE em C2/C6	97
Tabela 20-	Estiramentos e balanços comuns em “cm ⁻¹ ” dos compostos 3bb-bg	99
Tabela 21-	Escopo da reação com fenóis substituídos com GRE e GDE em C3	100
Tabela 22-	Estiramentos e balanços comuns em “cm ⁻¹ ” dos compostos 3bh-bj	102
Tabela 23-	Escopo da reação com fenóis substituídos com GRE e GDE em C4/C2	107
Tabela 24-	Escopo da reação com anisóis substituídos com GRE e GDE	114
Tabela 25-	Escopo da reação com <i>N</i> -heteroaromáticos	118
Tabela 26-	Valores dos parâmetros verdes da reação de tiocianacao com anilina (1a) via mecanoquímica (MC) e convencional (CV)	121
Tabela 27-	Valores de potenciais-padrão de redução de espécies estudadas nesse trabalho	123
Tabela 28-	Otimização da reação para formação do tioéter via mecanoquímica	160
Tabela 29-	Resultados das métricas verdes das sínteses A, B e C em comparação com o ideal	169

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Atom economy
CCD	Cromatografia de camada delgada
CG/DIC	Cromatógrafo Gasoso acoplado ao Detector por ionização em chamas
CG/EM	Cromatógrafo Gasoso acoplado ao Espectrômetro de Massas
COSY	^1H - ^1H correlated spectroscopy
<i>E</i>-Factor	Environmental factor
E_m	<i>E</i> -Factor baseado em massa
EPH	Eletrodo Padrão de Hidrogênio
GDE	Grupo Doador de Elétrons
GRE	Grupo Retirador de Elétrons
HMBC	^1H - ^{13}C Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation

IE	Impacto eletrônico
IV	Infravermelho
MRP	Material Recovery Parameter
[pmlm]Br	1-pentyl-3-methylimidazolium bromide
RME	Reaction Mass Efficiency
SF	Stoichiometric factor
TCTA	2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilenodiamina

LISTA DE SÍMBOLOS

δ	Deslocamento químico
ν	Estiramento da ligação
c	Massa do catalisador não recuperado
ω	Massa dos materiais não recuperados por reação
s	Massa do solvente não recuperado
cm^{-1}	Número de onda
E_{red}	Potencial de redução
m/z	Razão <i>massa/carga</i>
[O]	Reagente oxidante
ϵ	Rendimento reacional
V	Volt
W	Watt

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
1.1	FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C-S	25
1.1.1	Ariltiocianatos	26
1.1.2	Compostos carbonílicos alfa-sulfenílicos	28
1.2	SÍNTESE ORGÂNICA VIA MECANOQUÍMICA	30
1.2.1	Parâmetros de otimização	33
1.2.1.1	Jarro	34
1.2.1.2	Esferas	35
1.2.1.3	Frequência	36
1.2.1.4	Moagem assistida por líquido	36
1.2.1.5	Auxiliar de moagem	37
1.2.2	Reações no estado sólido	37
1.3	MÉTRICAS VERDES	38
2	SÍNTESE DE ARILTIOCIANATOS VIA MECANOQUÍMICA	42
2.1	MÉTODOS DE TIOCIANAÇÃO	42
2.1	OBJETIVO GERAL	51
2.2.1	Objetivo específico	51
2.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
2.3.1	Reprodução do método de tiocianação em solução	52
2.3.2	Otimização da tiocianação via mecanoquímica	52
2.3.3	Escopo de ariltiocianatos com derivados benzênicos ...	73
2.3.4	Escopo de ariltiocianatos com derivados de anilinas	78

2.3.5	Escopo de ariltiocianatos com derivados de fenóis e naftol	95
2.3.6	Escopo de ariltiocianatos com derivados de anisóis	113
2.3.7	Escopo de tiocianação com derivados de <i>N</i> -heteroaromático	116
2.3.8	Métricas verdes	119
2.3.9	Considerações mecanísticas	122
2.4	CONCLUSÕES	127
2.5	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	129
2.5.4	Método A: procedimento geeral para tiocianação de compostos aromáticos e heteroaromáticos	129
2.5.5	Método B: procedimento geeral para tiocianação de fenóis contendo GRE em C-2	129
2.5.6	Dados de caracterização	131
2.5.6.1	Anilinas	131
2.5.6.2	Fenóis	139
2.5.6.3	Anisóis	148
2.5.6.4	Outras classes de compostos	149
3	SÍNTESE DE CARBONILAS ALFA-SULFENÍLICAS VIA MECANOQUÍMICA	152
3.1	MÉTODOS PARA A SÍNTESE DE CARBONILAS ALFA-SULFENÍLICAS	152
3.2	OBJETIVO GERAL	157
3.2.1	Objetivo específico	157
3.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	158

3.3.1	Otimização para obtenção de carbonilas alfa-sulfenílicas	158
3.3.2	Escopo de carbonilas alfa-sulfenílicas	162
3.3.3	Métricas verdes	167
3.4	CONCLUSÕES	176
3.5	PERSPECTIVAS	176
3.6	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	177
3.6.1	Método para obtenção 3, 5, 6 e 7d	177
3.6.2	Dados de caracterização	177
4	PARTE EXPERIMENTAL	184
4.1	CONSIDERAÇÕES GERAIS	184
4.2	REAGENTES	184
4.3	EQUIPAMENTOS	185
	REFERÊNCIAS	187
	APÊNDICE A – ESPECTROS DOS ARILTIOCIANATOS ...	198
	APÊNDICE B – ESPECTROS DE MASSA DE ALTA RESOLUÇÃO	238
	APÊNDICE C – ESPECTROS E CROMATOGRAMAS DOS COMPOSTOS CARBONÍLICOS ALFA-SULFENILADOS	240
	APÊNDICE D – PLANILHA DE EXCEL (MÉTRICA VERDE / 4-TIOCIANATOANILINA)	259
	APÊNDICE E – PLANILHA DE EXCEL (MÉTRICA VERDE / 2-(FENILTIO)ACETATO DE ETILA)	260
	APÊNDICE F – MECHANOCHEMICAL THIOCYANATION OF ARYL COMPOUNDS VIA C-H FUNCTIONALIZATION	261

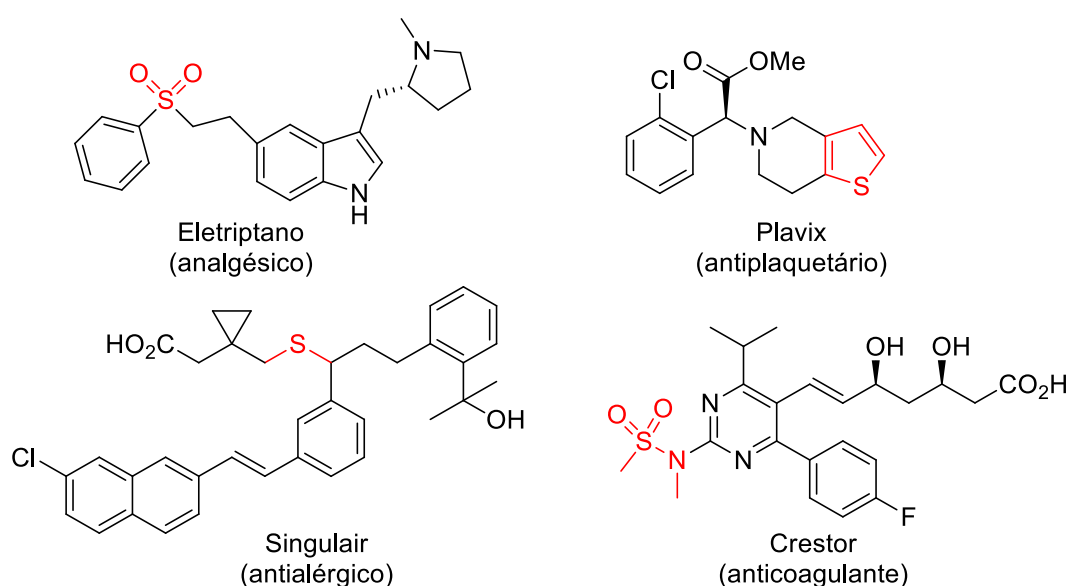
1 INTRODUÇÃO

1.1 FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C-S

Compostos contendo ligação C-S apresentam uma elevada importância biológica (METE; KHOPADE; BHAT, 2017). Destacando-se por conter os 20 principais medicamentos de varejo dos Estados Unidos da América contendo enxofre em sua estrutura (LI et al., 2019).

Além disso, a indústria farmacêutica faz uso da formação da ligação C-S, como estratégia sintética, para a obtenção de diversos fármacos (CHAND et al., 2019), como o eletriptano que contém o grupo funcional sulfona, o Plavix que contém tiofeno, Singulair (tioéter) e Crestor (sulfonamida) (**Figura 1**) (XIE et al., 2018) (ILARDI; VITAKU; NJARDARSON, 2014).

Figura 1 – Fármacos que contém enxofre em suas estruturas.



Fonte: Elaboração própria.

Portanto, a formação de ligação C-S é um importante tema e muitos métodos têm sido desenvolvidos para essa finalidade. Contudo, um dos desafios na síntese de novos compostos contendo ligação C-S para aplicação como fármacos é o método de inserção do átomo de enxofre (ILARDI; VITAKU; NJARDARSON, 2014).

Daí a importância da síntese orgânica no desenvolvimento de novos métodos que possam ser utilizados posteriormente na preparação de novos fármacos, e até

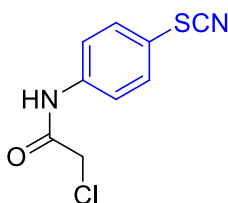
mesmo compostos de interesse em ciência de materiais (ZARCHI; BANIHASHEMI, 2014) (PAWLICZEK; GARVE; WERZ, 2015).

1.1.1 Ariltiocianatos

A reação de tiocianação em compostos aromáticos, mostrou-se um método importante para introduzir o átomo de enxofre em compostos orgânicos.

Os ariltiocianatos, por si, podem apresentar atividade biológica, como observado por Hamada e colaboradores (HAMADA; MATSUOKA; FUKATSU, 1971). O composto abaixo, por exemplo, apresentou ação antifúngica ($IC_{50} = 10 \mu\text{g/mL}$) (Figura 2).

Figura 2 – Aplicação de ariltiocianatos na área biomédica.

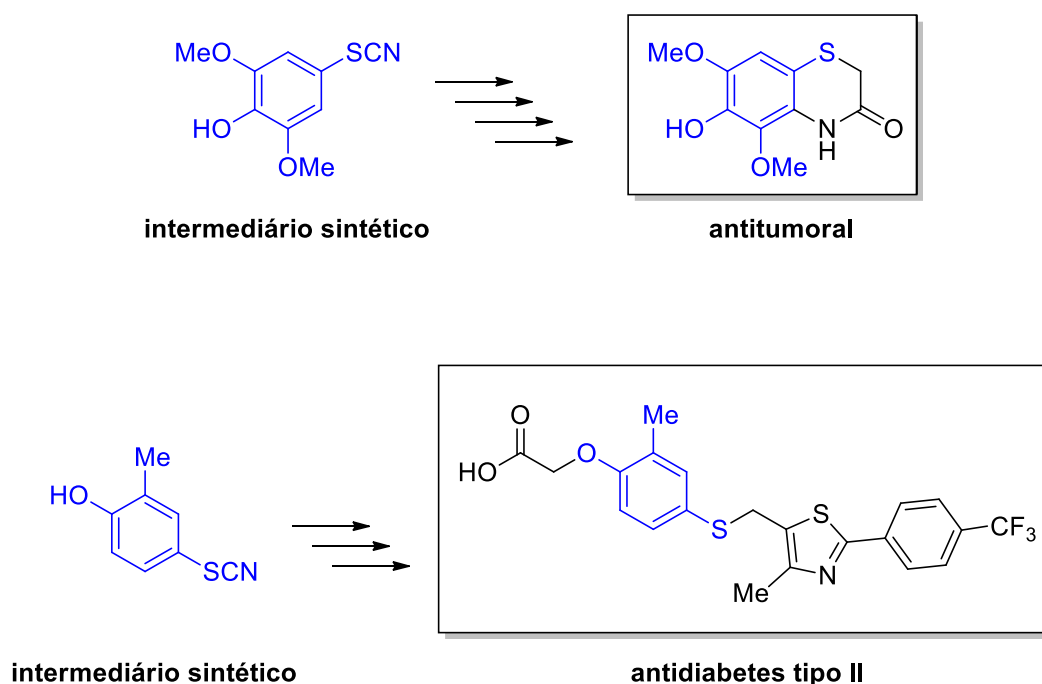


atividade antifúngica

Fonte: Elaboração própria.

Estes compostos também podem ser aplicados como intermediário sintético para a obtenção de moléculas bioativas. Um exemplo é a síntese do derivado da benzotiazina que possui atividade antitumoral (KELLY; KIM; CURTIS, 1993); bem como o composto GW501516 que possui atividade para diabetes do tipo II (WEI; KOZIKOWSKI, 2003) (**Esquema 1**).

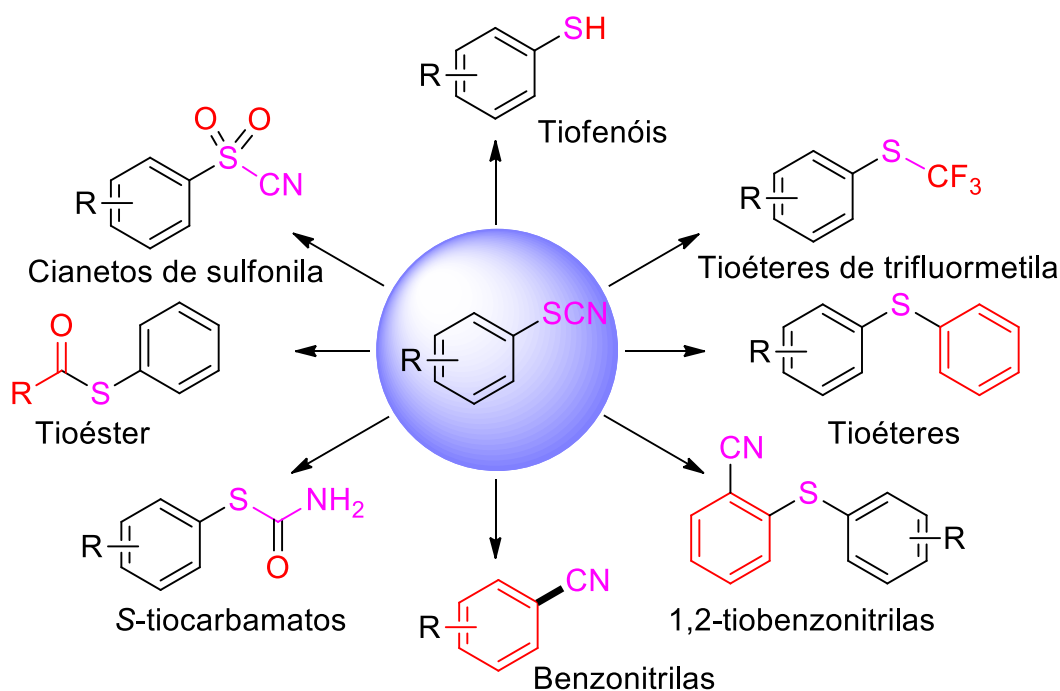
Esquema 1 – Aplicações de ariltiocianatos como intermediário sintético.



Fonte: Elaboração própria.

Além disso, os ariltiocianatos podem ser utilizados como blocos de construção para a síntese de diversos compostos com variados grupos funcionais, como tiofenóis (ZHANG et al., 2018a), tioéteres de trifluormetila (DANOUN et al., 2014); tioéteres (SEGALOVICH-GERENDASH et al., 2020), 1,2-tiobenzonitrilas (PAWLICZEK; GARVE; WERZ, 2015), benzonitrilas (VAGHASIYA et al., 2018), S-tiocarbamatos (CHEN et al., 2017), tioésteres (GRIECO; YOKOYAMA; WILLIAMS, 1978) e cianetos de sulfonila (CHEN et al., 2017), os quais são importantes grupos funcionais para serem utilizados como intermediários em sínteses totais (**Esquema 2**).

Esquema 2 – Aplicação de ariltiocianatos como bloco de construção.

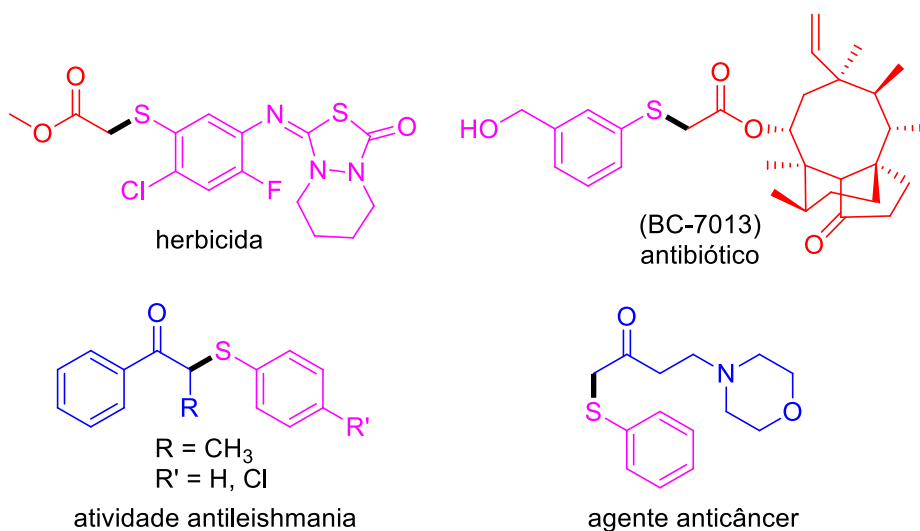


Fonte: Elaboração própria.

A preparação dessa classe de compostos tem sido investigada por diversos grupos de pesquisa (METE; KHOPADE; BHAT, 2017) (WU et al., 2018b) (WANG et al., 2018) (ZHANG et al., 2018b).

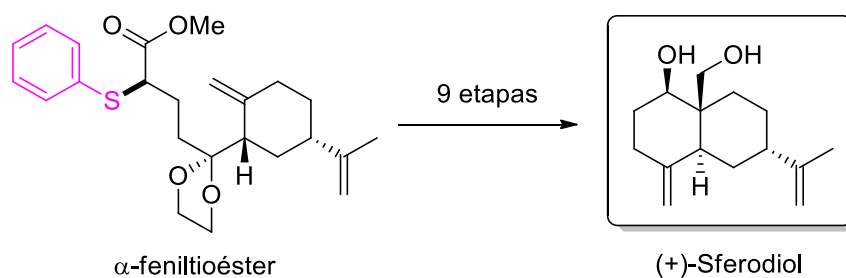
1.1.2 Compostos carbonílicos alfa-sulfenílicos

Carbonilas alfa-substituídas contendo especificamente o átomo de enxofre, pertencem a uma importante classe de compostos (BISWAS; WATILE; SAMEC, 2014); o motivo é que essas estruturas podem ser encontradas em produtos farmacêuticos (antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios, antidepressivos e agentes antidiabetes) (KAZMIERCZAK et al., 2021). Como exemplo de compostos biologicamente ativos, temos herbicida (KAZMIERCZAK et al., 2021), antibiótico (LI et al., 2019), atividade antileishmania (AVENIENTE et al., 2007) e agente anticâncer (BISWAS; WATILE; SAMEC, 2014) (**Figura 3**).

Figura 3 – Carbonilas sulfeniladas com atividade biológica.

Fonte: Elaboração própria.

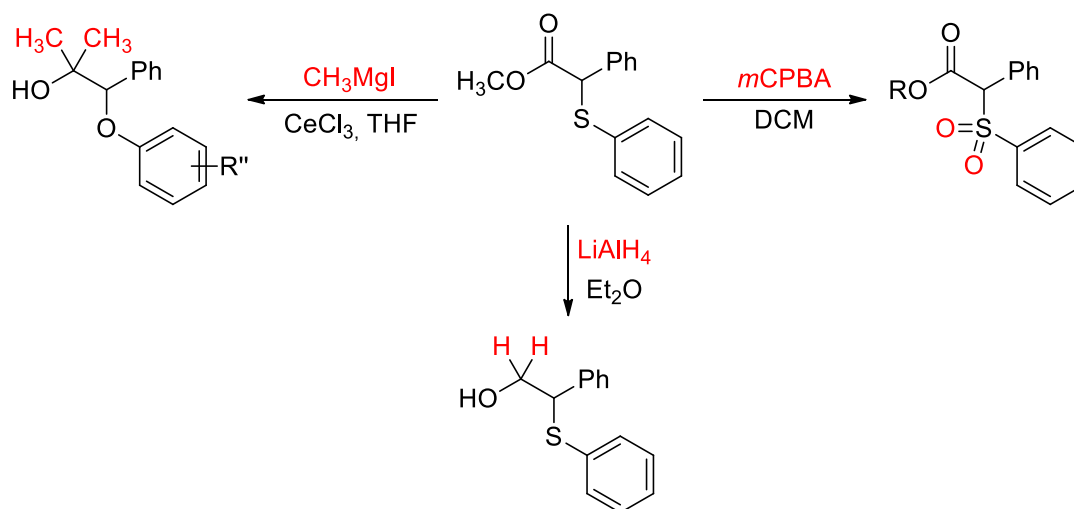
Esses compostos alfa-sulfenilados também têm sido frequentemente utilizados como intermediários sintéticos para a obtenção de compostos bioativos (BISWAS; WATILE; SAMEC, 2014) (LI et al., 2019); como no caso da síntese do (+)-Sferodiol (**Esquema 3**) (WU et al., 2018b).

Esquema 3 – Alfa-feniltioéster como intermediário sintético para o (+)-Sferodiol.

Fonte: Elaboração própria.

Além de serem importantes blocos de construção para a obtenção de compostos contendo enxofre, como sulfonas, decorrente da oxidação do enxofre; ou álcoois, a partir de sua redução (**Esquema 4**) (MOMO et al., 2020).

Esquema 4 – Ésteres alfa-sulfenilados como bloco de construção.



Fonte: Elaboração própria.

1.2 SÍNTESE ORGÂNICA VIA MECANOQUÍMICA

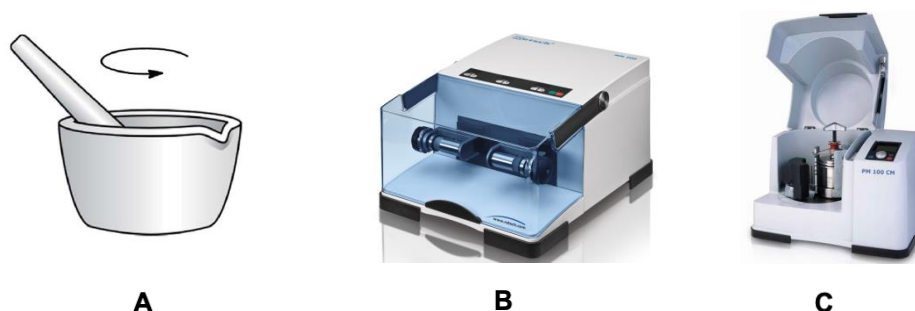
A química verde, definida por Paul Anastas e Pietro Tundo, apresenta 12 princípios que visam reduzir o impacto ambiental dos processos químicos, sendo eles: 1) Prevenção; 2) Eficiência atômica; 3) Síntese segura; 4) Desenvolvimento de produtos seguros; 5) Uso de solventes e auxiliares seguros; 6) Busca pela eficiência de energia; 7) Uso de fontes de matéria-prima renováveis; 8) Evitar a formação de derivados; 9) Catálise; 10) Produtos degradáveis; 11) Análise em tempo real para a prevenção da poluição; 12) Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes (ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C., 1998). Dentre esses há o de prevenção na geração de rejeitos (princípio 1). Nesse contexto, a mecanoquímica surgiu aplicada aos compostos orgânicos com o objetivo de evitar ou reduzir o uso de solventes nas reações ao aplicar energia mecânica. Além de possibilitar a utilização de um maior número de substratos, os quais teriam problemas de solubilidade em reações clássicas (DO; FRIŠČIĆ, 2017).

Ademais, a aplicação de energia mecânica para promover reações químicas vem sendo amplamente estudada como método alternativo aos métodos em solução, que ainda têm como desafio a procura por solventes “verdes” ou ambientalmente amigáveis para o desenvolvimento de sínteses orgânicas, os quais podem apresentar, também, problemas como solubilização de substratos, bases e

catalisadores; e até mesmo a modificação de grupos funcionais de substratos, por reagir com os solventes (HOWARD; CAO; BROWNE, 2018) (ŠTRUKIL, 2018).

As “reações mecanoquímicas” são reações químicas induzidas por absorção de energia mecânica, como descrito no livro dourado da IUPAC (HORIE et al., 2004). Historicamente, as primeiras reações mecanoquímicas foram realizadas a partir de substratos no estado sólido com uso de almofariz/pistilo (**Figura 4a**) (DO; FRIŠČIĆ, 2017). Com isso, o método não ganhou muita visibilidade, devido a difícil reprodutibilidade, uma vez que há variação da força aplicada de operador para operador (variando a energia do sistema) (MARGETIĆ; ŠTRUKIL, 2016). Entretanto, a mecanoquímica, principalmente aplicada às reações orgânicas, se fortaleceu, devido ao desenvolvimento de moinhos automatizados que permitiram, agora, a reprodutibilidade (**Figura 4b e 4c**).

Figura 4 – (A) Almofariz/pistilo; aparelhos automatizados mais utilizados em reações orgânicas: (B) “mixer mill” e (C) moinho planetário de bolas.

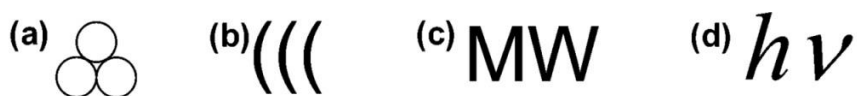


Fonte: adaptação de Howard et al (2018, p. 3081) e Tan e Friščić (2018, p. 19).

Contudo, os parâmetros a serem otimizados na mecanoquímica, diferem dos métodos em solução; por exemplo, ao invés dos agitadores e aquecedores são utilizados os moinhos; no lugar de Becker ou balão de fundo redondo e barra magnética são utilizados os jarros e esferas, respectivamente (DO; FRIŠČIĆ, 2017).

O símbolo que representa a reação mecanoquímica foi proposto pelo grupo de Hanusa como 3 círculos em um arranjo triangular (**Figura 5, A**), da mesma maneira que os outros métodos reacionais, como ultrassom, micro-ondas e fotoquímico já contém símbolo (**Figura 5**) (RIGHTMIRE; HANUSA, 2016) (FRIŠČIĆ; MOTTILLO; TITI, 2019) (TAN; GARCÍA, 2019).

Figura 5 – Símbolos dos métodos reacionais: a) mecanoquímico, b) ultrassom, c) micro-ondas, e d) fotoquímico.



Fonte: Adaptado de Tan e García (2019, p. 2277).

Quanto às reações mecanoquímicas, intuitivamente, são associadas ao uso de reagentes no estado sólido. Todavia, os equipamentos automatizados permitem além do uso de reagentes sólidos, o uso de substratos também na forma líquida e gasosa; sendo esse último ainda recente e pouco estudado. Ainda assim, o grupo de Bolm desenvolveu um novo tipo de jarro que permite utilizar substratos gasosos para diversas reações, como hidroformilação de olefinas, hidrogenação e olefinação de acetanilidas (**Figura 6**) (BOLM; HERNÁNDEZ, 2019).

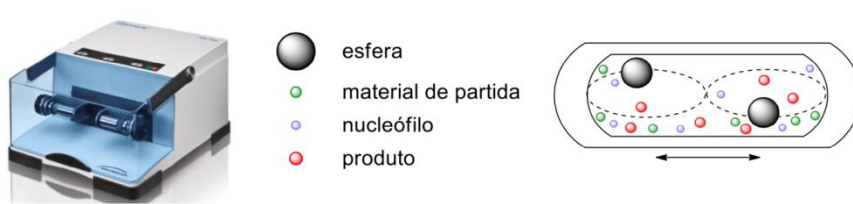
Figura 6 – Jarro adaptado para reações na fase gás.



Fonte: Adaptado de Bolm (2019, p. 9 e 12).

Em relação ao funcionamento do moinho, o equipamento utiliza o movimento das esferas para aplicar força mecânica nos reagentes. Ao utilizar um “mixer mill” os reagentes são colocados nos jarros com uma ou mais esferas, onde em seguida os jarros são postos horizontalmente e agitados na frequência desejada (**Figura 7**).

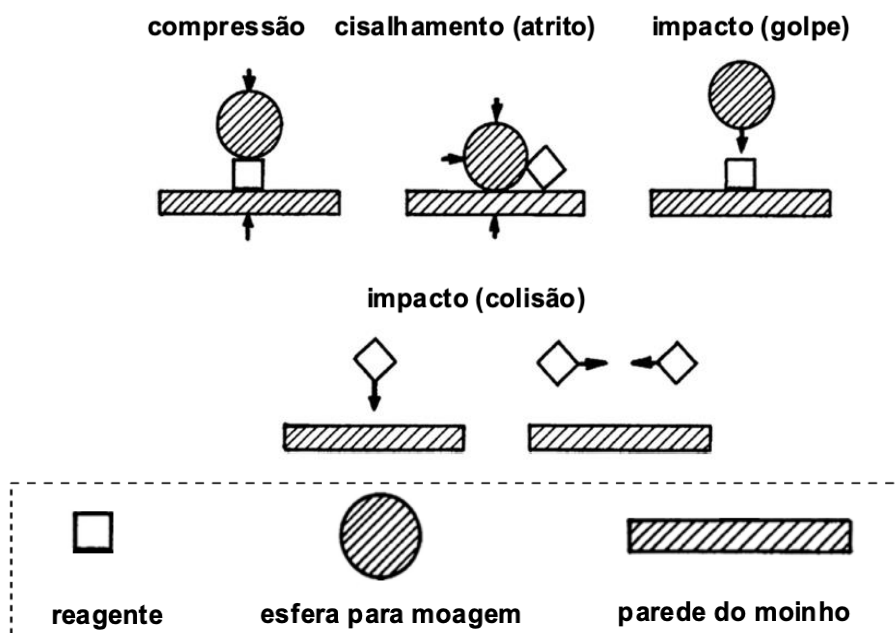
Figura 7 – Representação de agitação no moinho do tipo Mixer Mill MM200.



Fonte: Adaptado de Howard et al. (2018, p. 3081).

A energia mecânica pode ser gerada por 4 tipos de choques elásticos: compressão, cisalhamento ou atrito, impacto “do tipo golpe” e impacto “do tipo colisão” (**Figura 8**) (BALÀŽ, 2008).

Figura 8 – Principais tipos de transferência de energia mecânica.



Fonte: Adaptado de Balàž (2008, p. 107).

Métodos mecanoquímicos vêm crescendo nos últimos 10 anos, já que nesses equipamentos se pode controlar parâmetros como frequência, tempo e materiais utilizados dos jarros e esferas. Podendo-se observar o número crescente de publicações após esse ressurgimento de reações mecanoquímicas, com ampla aplicação tanto na área de orgânica, como inorgânica (MOFs, organometálico, etc.), biocatálise e polímeros (DO; FRIŠČIĆ, 2017).

1.2.1 Parâmetros de otimização

Como dito acima, há parâmetros de otimização para garantir um melhor resultado para a síntese via mecanoquímica, como serão vistos nesse tópico. Em relação ao número de parâmetros, há uma quantidade superior em relação ao método em solução, o que possibilita uma maior probabilidade de ocorrer a reação via mecanoquímica, sendo uma das vantagens atribuída a esse método.

1.2.1.1 Jarro

Os jarros podem ser feitos de diversos materiais, e com isso suas composições apresentam diferentes densidades, que podem influenciar no impacto, e conseqüentemente no resultado do método mecanoquímico, pois quanto maior a densidade, maior é a energia aplicada nos substratos.

Ao comparar os materiais comumente utilizados, pode-se organizá-los em ordem decrescente de densidade: carboneto de tungstênio > aço inox > zircônia > corindo sinterizado > ágata > teflon (politetrafluoretileno) > PMMA (polimetilmetacrilato) (MARGETIĆ; ŠTRUKIL, 2016) (**Tabela 1**).

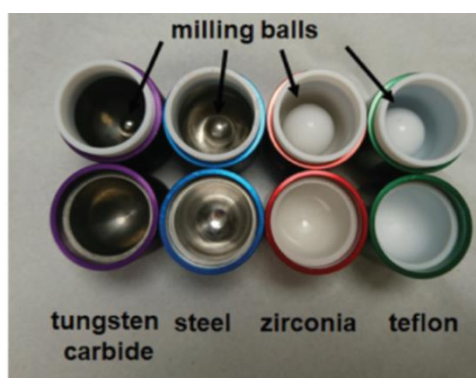
Tabela 1 – Tipos de materiais dos jarros utilizados nos moinhos com seus valores de densidade.

material do jarro	densidade (g.cm ⁻³)
Carboneto de tungstênio	14,8
Aço inox	7,8-7,9
Zircônia	5,9
Corindo sinterizado	3,9
Ágata	2,7
Teflon	2,1
PMMA	1,17-1,20

Fonte: Elaboração própria.

As imagens referentes aos jarros citados acima podem ser observados abaixo (**Figura 9**).

Figura 9 – Foto dos diferentes tipos de jarro.



Fonte: Tan e García (2019, p. 2278).

Assim, pode-se investigar o melhor material a ser aplicado na síntese do composto de interesse, com base nos dados descritos para os jarros nesse tópico.

1.2.1.2 Esferas

Os materiais que compõe as esferas são os mesmos utilizados para os jarros. Essas esferas podem ser obtidas com vários diâmetros, mas comumente são observados na literatura os de 3, 5, 7, 10 e 15 mm (MARGETIĆ; ŠTRUKIL, 2016). Quando aplicado à mecanoquímica se pode utilizar mais de uma esfera, o que influencia na energia que será transferida para os compostos durante a moagem, bem como a energia dissipada na forma de calor, quando aplicada a uma determinada frequência. Essa energia transferida ou de estresse pode ser determinada matematicamente, a partir dos valores do diâmetro da esfera (d , em metros), velocidade da esfera (v , em m.s^{-1}), densidade da esfera (ρ , em Kg.m^{-3}) e módulo de Young (E_y , em Pa, que está relacionada com a rigidez do material sólido) (Eq. 1.1) (SALLOUM, 2017).

$$\text{Energia de estresse} = d^3 \cdot v^2 \cdot \rho \cdot k^{-1}, k = f(E_y) \quad \text{Eq. 1.1}$$

A densidade, portanto, é diretamente proporcional a energia transferida ao sistema. Mas não é todo sistema de síntese que necessita do maior valor de energia, pois em excesso pode promover a formação de subprodutos ou até degradar o material de partida empregado. Sendo necessário investigar cada caso.

1.2.1.3 Frequência

Sabe-se que a energia gerada com as colisões das esferas é transformada em calor, e o grupo de Friščić mediu a temperatura do jarro, assim que terminada a reação a fim de se saber até que temperatura o jarro poderia chegar. As medidas foram feitas em uma faixa de frequência de 20 Hz a 30 Hz, e observada uma relação linear, em que a temperatura máxima atingida foi de 45 °C quando aplicado o jarro de PMMA contendo uma esfera de zircônia, com um tempo de 1 hora (**Figura 7**) (JULIEN; MALVESTITI; FRIŠČIĆ, 2017). A frequência é outro parâmetro que deve ser investigado em cada caso.

1.2.1.4 Moagem assistida por líquido

Quando os reagentes são adicionados ao jarro, o qual pode conter uma ou mais esferas e colocado para iniciar a moagem, pode-se definir esse sistema como puro ou 'neat'. Mas há a possibilidade de adicionar líquido (solvente), com o intuito de influenciar na energia cinética gerada pela agitação das esferas. Em inglês se usa a abreviação LAG para "Liquid-assisted Grinding" (moagem assistida por líquido) (TAN; GARCÍA, 2019).

Os solventes utilizados, são comumente os clássicos, como acetato de etila (AcOEt), nitrometano (CH_3NO_2) e acetonitrila (CH_3CN); e diferente do uso no sistema em solução, se utiliza uma quantidade reduzida, na faixa de 0-1 $\mu\text{L}/\text{mg}$. (FRIŠČIĆ; MOTTILLO; TITI, 2020).

Através do conceito de LAG há outros termos associados, os quais não serão detalhados, como ILAG ("Ion- and liquid-assisted grinding", ao utilizar sal (na escala de mol% combinado com LAG), IL-AG ("Ionic Liquid-Assisted grinding"), POLAG ("Polymer-assisted grinding", como polietilenoglicol) e VAG ("Vapour-assisted grinding").

A importância da moagem assistida por líquido está relacionada com a redução do tempo reacional, ou até mesmo viabilizar a reação que não ocorre de forma "neat" (FRIŠČIĆ; MOTTILLO; TITI, 2019).

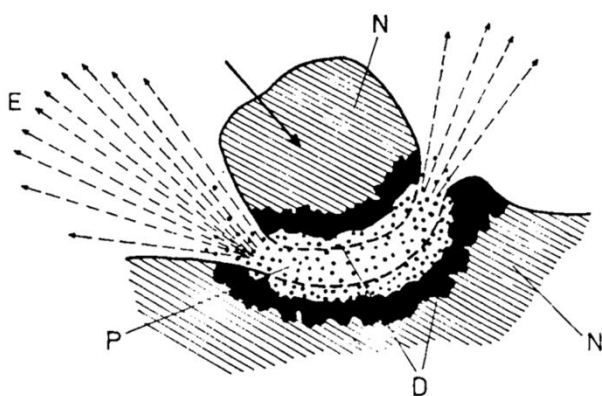
1.2.1.5 Auxiliar de moagem

Outro parâmetro importante é o sólido inerte como auxiliar de moagem, como o NaCl, comumente utilizado pelos grupos de pesquisa (TAN; GARCÍA, 2019); o que garante homogeneidade no sistema e uma melhor distribuição de energia, podendo favorecer, portanto, uma maior conversão do material de partida na síntese.

1.2.2 Reações no estado sólido

Ao se comparar o método em solução com o mecanoquímico, tem-se um sistema reacional bem descrito para o clássico, desde suas funções simples, como no uso de solventes para solubilidade dos compostos; até mesmo para o auxílio de uma etapa reacional específica, a partir de propriedades como ‘polar prótico’ ou ‘aprótico’; além de informações como ponto de ebulição, que podem ser aplicadas para uma determinada reação. Na mecanoquímica, no entanto, não é bem conhecido o que ocorre internamente durante a moagem dos compostos no estado sólido. Quando relacionado a química inorgânica, se tem o modelo de magma-plasma ou “hot-spot”, que explica a reatividade em termos microscópicos, a partir de impactos que podem atingir elevadas temperaturas ($> 1000^{\circ}\text{C}$), por um curto tempo (10 ns) (**Figura 10**) (BALÁŽ et al., 2013) (TAN; FRIŠČIĆ, 2018).

Figura 10 – Modelo de impacto dentro do jarro, denominado de magma-plasma ou “hot-spot”, com E: elétrons; N: sólido não deformado; D: camada da superfície deformada; e P: plasma.

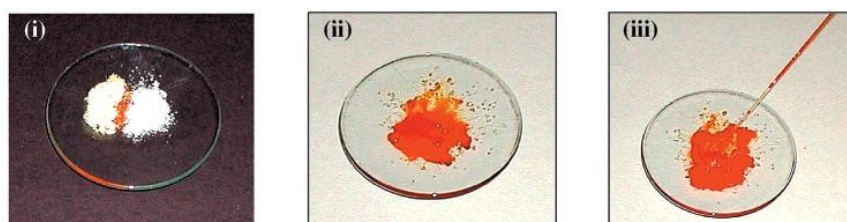


Fonte: Baláž et al (2013, p. 7574).

Todavia, esse modelo é incompatível para compostos orgânicos, os quais são sensíveis a altas temperaturas. Por outro lado, existe um modelo de mistura eutética, em que os compostos passam para o estado líquido, através da mistura de

2 ou mais compostos com elevado valor de ponto de fusão, que quando estão juntos apresentam ponto de fusão inferior aos seus respectivos valores. Como exemplo da formação dessa mistura eutética, tem-se o trabalho desenvolvido pelo grupo de Scott, que observou esse comportamento para 19 experimentos, quando aplicado para diversas reações orgânicas, como oxidação de Baeyer-Villiger, acoplamento oxidativo com naftol, bromação de aromáticos com uso de NBS e formação de azometina com uso de anilinas e benzaldeídos substituídos, onde esse último foi registrado por imagens (**Figura 11**) (ROTHENBERG et al., 2001) (TAN; FRIŠČIĆ, 2018).

Figura 11 – Exemplo de reação no estado sólido para formação de azometina, que ocorre através da formação da mistura eutética, a partir dos compostos 4-metilanilina e 2-hidroxi-3-metoxibenzaldeído. Foto retirada (i) após contato imediato dos sólidos, (ii) após 2 minutos e (iii) ilustrando a fluidez do material bruto (adaptado de Rothenberg, 2001).



Fonte: Rothenberg et al (2001, p. 8704).

Nesse experimento (**Figura 11**), foi possível observar que o contato entre os dois reagentes sólidos, forma quase instantaneamente um líquido de cor laranja, possível até de ser pipetado como ilustrado na imagem; onde o líquido fica na forma sólida após 10 minutos (não ilustrado na imagem).

Portanto, indicando ser um modelo possível para as reações, na moagem durante a reação mecanoquímica.

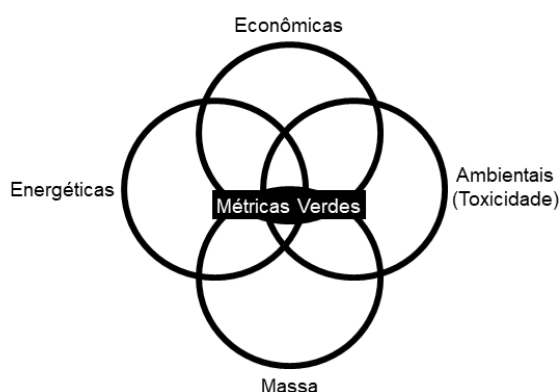
1.3 MÉTRICAS VERDES

O solvente é a principal fonte de resíduo nas indústrias farmacêuticas e química fina (SHELDON, 2017). Portanto, há um grande interesse em reduzir ou evitá-lo. Daí o interesse em aplicar o conceito de química verde, amplamente conhecido, nas sínteses. O que impulsionou o desenvolvimento de diversos métodos

alternativos (verdes) de síntese nos laboratórios, como micro-ondas, ultrassom, fotoquímico, eletroquímico e mecanoquímico (TOROK; SCHÄFER, 2021).

Esses métodos alternativos podem ser comparados com os métodos convencionais e avaliados para saber qual é mais verde, através da aplicação de métricas verdes: econômicas, ambientais, baseada em massa e energéticas (**Figura 12**).

Figura 12 – Métricas verdes: econômicas, ambientais, baseada em massa e energéticas.



Fonte: Elaboração própria.

A métrica verde é a forma de gerar um resultado numérico, podendo ser comparado entre os métodos empregados. Existem diversas ferramentas desenvolvidas e que podem ser utilizadas. Algumas com ênfase na toxicidade dos reagentes, como Algoritmo de Edwards-Lawrence ou ISIS (Inherent Safety Index), EcoScale e RSGI (Rowan-Solvent-Greeness-Index). Enquanto há métodos mais robustos que abrange massa e toxicidade: GreenStar, EATOS (Environmental Assessment Tool for Organic Synthesis), Método UTGCI e Algoritmo do Andraos (ANDRAOS, 2019).

Atualmente não há uma ferramenta que aplique todas as métricas, por estarem ainda em desenvolvimento. Portanto, o mais comum é fazer uso da métrica verde isolada. Onde a métrica baseada em massa é a mais disseminada pelos grupos de pesquisa.

A métrica verde baseada em massa contém diversos parâmetros verdes, como o fator ambiental ou “E-factor” (Environmental factor, em inglês), proposto em

1991 por Trost (SHELDON, 2017), e que está relacionado com o resíduo gerado em um processo de síntese. Além dessa métrica, há outros parâmetros verdes, como AE (economia atômica), RME (eficiência de massa da reação), MRP (parâmetro de recuperação de material), 1/SF (fator estequiométrico) e ε (rendimento); os quais podem ser comparados com os valores de outros métodos.

Quanto as formulas relacionadas a cada parametro, serão discutidas a seguir. O E_m (“E-factor” baseado em massa), por exemplo, quantifica o resíduo gerado considerando todo o processo de síntese, desde o uso de auxiliares na reação até o tratamento, como o solvente ou sílica utilizada em coluna cromatográfica (Eq. 2.1).

$$E_m = \frac{\text{massa total de resíduo}}{\text{massa do produto final}} \quad (\text{Eq. 2.1})$$

Também podendo ser expressa como a equação abaixo (Eq. 2.2).

$$E_m = \left(\frac{(\text{SF}) \left(1 + \frac{(\text{AE})\varepsilon(c + s + \omega)}{\text{mp}(\text{SF})} \right)}{(\text{AE})\varepsilon} \right) - 1 = \frac{(\text{SF}) \left(\frac{1}{\text{MRP}} \right)}{(\text{AE})\varepsilon} - 1 \quad (\text{Eq. 2.2})$$

Onde, SF (fator estequiométrico), leva em consideração o excesso de reagentes); mp (massa do produto alvo); c (massa do catalisador não recuperado); s (massa do solvente não recuperado) e ω (massa dos materiais não recuperados por reação).

Enquanto o parâmetro AE mede a razão da massa molar (MM) do produto alvo com os reagentes utilizados (Eq. 2.3).

$$\text{AE} = \frac{\text{MM}(\text{produto})}{\sum \text{MM}(\text{reagentes})} \quad (\text{Eq. 2.3})$$

O parâmetro MRP é usado apenas quando se utiliza material não recuperável, indicando que quanto mais próximo de 1 (ideal), menos resíduo do material foi gerado; e pode ser expresso conforma a equação (2.4).

$$\text{MRP} = \frac{1}{\left(1 + \frac{(\text{AE})\varepsilon(c + s + \omega)}{\text{mp}(\text{SF})}\right)} \quad (\text{Eq. 2.4})$$

O RME (Reaction Mass Efficiency, em inglês), parâmetro de eficiência de massa, se decompõe em 4 parâmetros independentes: rendimento reacional (ε), AE, inverso do fator estequiométrico (SF) e MRP, com relação direta com o parâmetro MRP (Eq. 2.5).

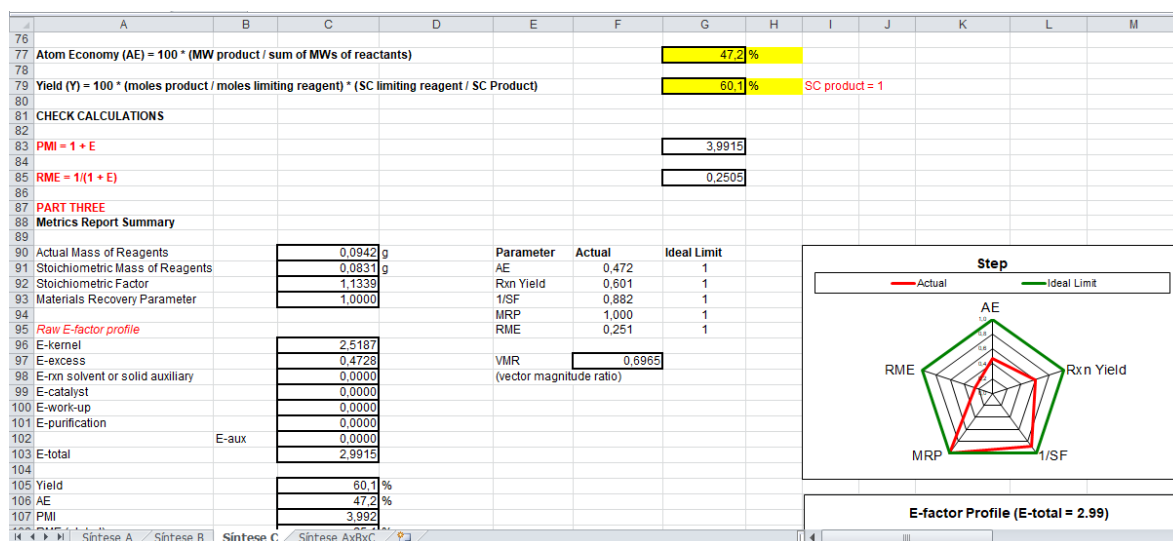
$$\text{RME} = \varepsilon(\text{AE}) \left(\frac{1}{\text{SF}} \right) (\text{MRP}) \quad (\text{Eq. 2.5})$$

O parâmetro RME (Eq. 2.6) pode ser expresso, também, com a associação das equações (2.3), (2.4) e (2.5).

$$\text{RME} = \frac{1}{1 + E_m} \quad (\text{Eq. 2.6})$$

Dentre as métricas existentes, a métrica que melhor se enquadrrou para o método desenvolvido nesse trabalho foi o "Algoritmo do Andraos", por ter relação com a massa residual gerada no final do processo. O que é uma vantagem do método mecanológico desenvolvido nesse trabalho, por não utilizar solvente. O Andraos, desenvolveu uma planilha que facilita a obtenção dos resultados das métricas verdes abordadas por ele (E_m , AE e RME) (**Figura 13**) (ANDRAOS, 2016).

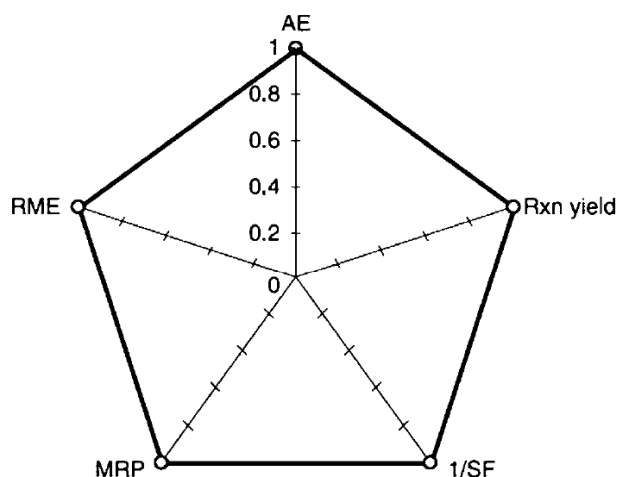
Figura 13 – Planilha de excel desenvolvida por Andraos para cálculo das métricas verdes.



Fonte: Adaptado de Andraos (2016).

A planilha fornece também um digrama na forma de pentágono, contendo informações visuais de fácil interpretação para comparação de métodos (**Figura 14**) (CALVO-FLORES, 2009).

Figura 14 – Pentágono contendo cinco parâmetros verdes distribuídos nos vértices.



Fonte: Calvo-Flores (2009).

2 SÍNTESE DE ARILTIOCIANATOS VIA MECANOQUÍMICA

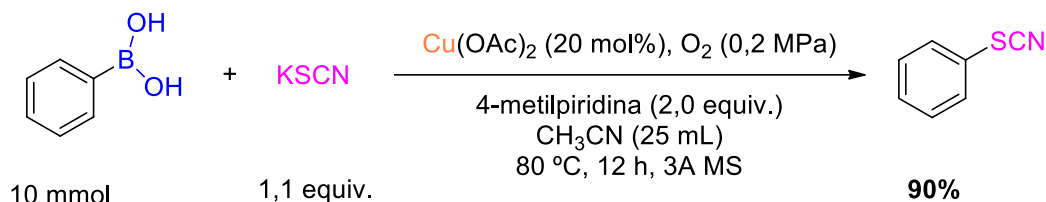
2.1 MÉTODOS DE TIOCIANAÇÃO

Na literatura é possível observar uma elevada aplicação dos ariltiocianatos, como discutido anteriormente, ainda assim, há limitações nos métodos descritos de obtenção desses compostos. A síntese de ariltiocianatos pode ser realizada por diversos métodos, um exemplo é partir de tiofenóis, que já contém enxofre em sua estrutura; sendo nesse caso necessário introduzir o grupo CN; porém, esse método não é muito utilizado, devido a elevada toxicidade do cianeto (CASTANHEIRO et al., 2014).

De modo geral, as reações de tiocianação em compostos aromáticos mais empregadas envolvem o íon tiocianato e grupos arilas contendo grupos doadores de elétrons (anilina, fenol, anisol e tioanisol) como dirigentes da reação; contudo, há um maior número de publicações referentes às anilinas. Dessa forma, foi realizado um levantamento dos métodos já empregados para as anilinas, a fim de comparação com o método desenvolvido nesse trabalho.

O grupo de Sun, por exemplo, utilizou o tiocianato de potássio e um ácido borônico aromático para obtenção do ariltiocianato correspondente, porém, com uso de um metal de transição (cobre, via acoplamento cruzado), longo tempo reacional (12 h) e sob elevada temperatura (**Esquema 5**) (SUN et al., 2013).

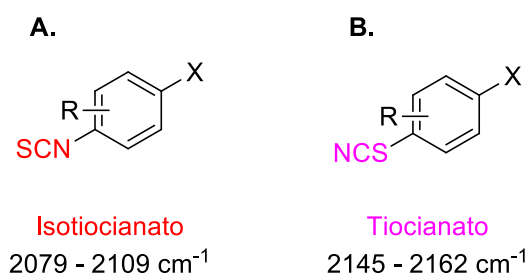
Esquema 5 – Reação de tiocianação com uso de ácido borônico aromático.



Fonte: Elaboração própria.

Porém, nas reações envolvendo o íon tiocianato há a possibilidade de formar a ligação C-N ao invés de C-S e, a técnica que confirma a reação entre C-S (Ar-SCN) ao invés da ligação C-N, pelo grupo *isotiocianato* (Ar-NCS) é a de infravermelho (PATAI, 1977). A literatura indica que a banda referente ao estiramento do grupo *isotiocianato* quando ligado ao anel aromático ocorre entre 2079 e 2109 cm^{-1} (**Figura 15, A**) (SUN et al., 2012). Já o grupo tiocianato ligado ao grupo aromático apresenta estiramento entre 2145 e 2162 cm^{-1} (**Figura 15, B**) (METE; KHOPADE; BHAT, 2017).

Figura 15 – Faixa de estiramentos para *isotiocianato* (A) e *tiocianato* (B) quando ligados ao grupo arila.

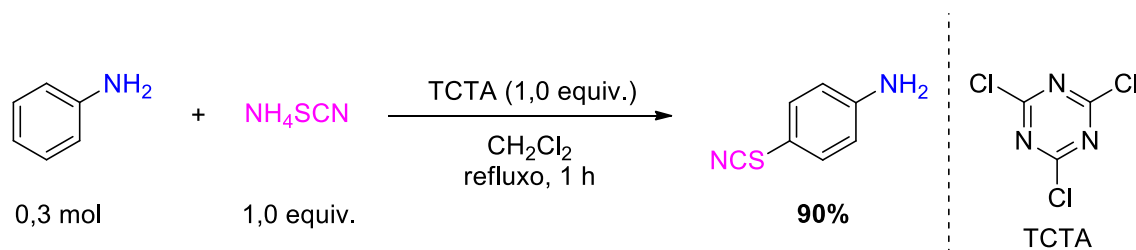


Fonte: Elaboração própria.

Agora, voltando aos métodos de tiocianação, tem-se a utilização de reagentes oxidantes, como alternativa para se evitar o uso de metais na reação.

O grupo de Rajanna, por exemplo, desenvolveu um método de tiocianação de grupos aromáticos contendo grupos dirigentes, com uso do 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (TCTA), sob refluxo (**Esquema 6**) (VENKANNA et al., 2016).

Esquema 6 – Reação de tiocianação da anilina com uso de TCTA.

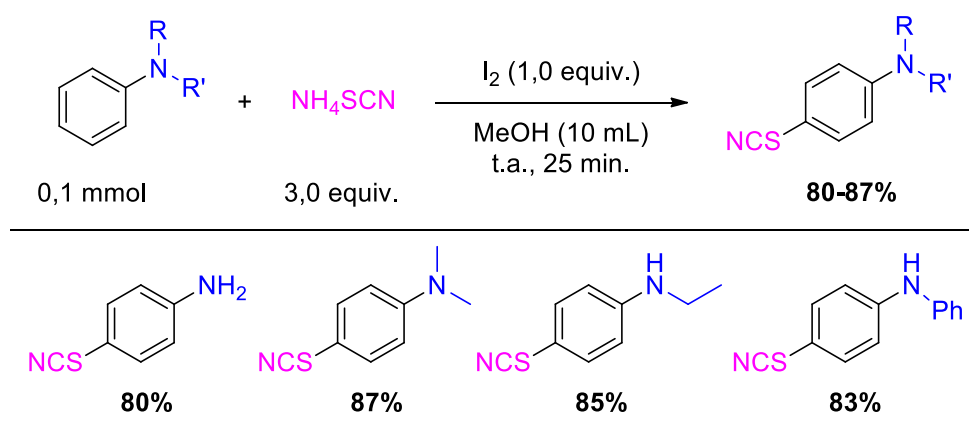


Fonte: Elaboração própria.

Nesse trabalho outros substratos, como benzeno, indol, fenol, anisol, pirrol, tiofeno, também foram testados nessas condições com bons resultados. É importante destacar que para os dois fenóis testados a tianocianação ocorreu na posição *orto*, diferentemente da anilina.

O iodo molecular também foi eficiente para as reações de tiocianação de anilinas, indóis, pirróis e oxindóis, sob condições brandas. Contudo, o método apresentou um escopo limitado para as anilinas, no caso a anilina e anilinas *N*-substituídas (**Esquema 7**) (YADAV et al., 2004).

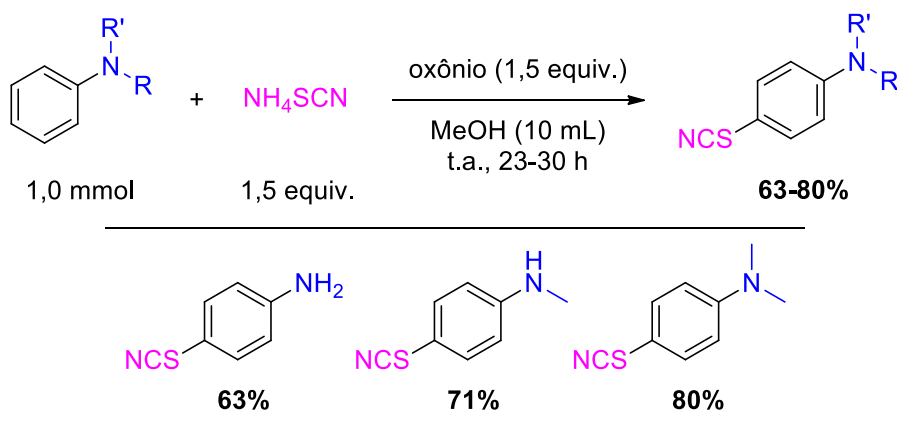
Esquema 7 – Reação de tiocianação da anilina com uso de iodo molecular.



Fonte: Elaboração própria.

O grupo de Wu utilizou oxônio como oxidante e o método desenvolvido, assim como o proposto por Yadav, apresentou um escopo limitado apenas para anilina e anilinas *N*-substituídas (**Esquema 8**) (WU et al., 2005).

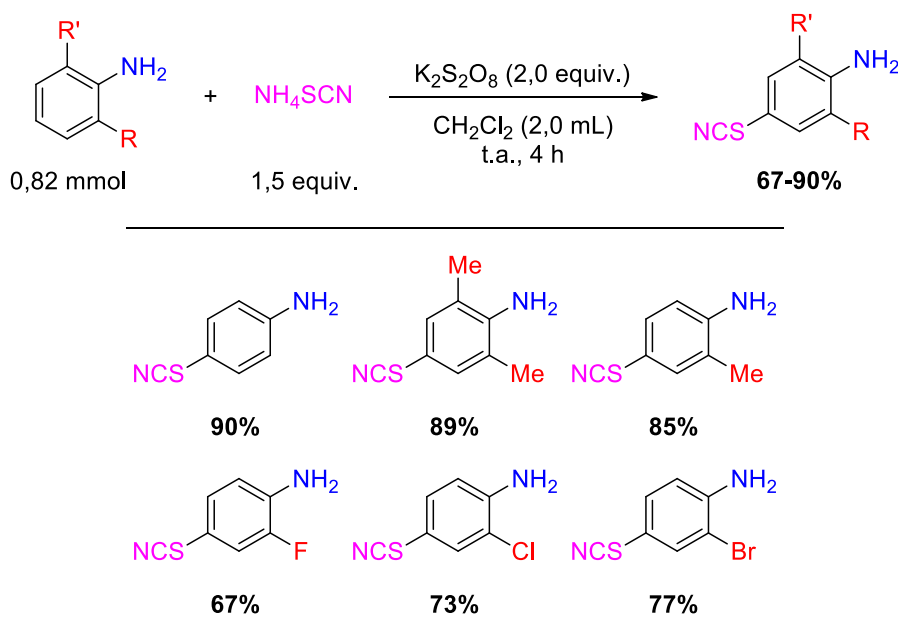
Esquema 8 – Reação de tiocianação da anilina com uso de oxônio.



Fonte: Elaboração própria.

O grupo de Bhat, no entanto, ampliou o escopo para anilinas substituídas em C2 contendo grupo metila e grupos retiradores de elétrons (F, Cl e Br), ao utilizar o persulfato de potássio como oxidante, sob condições brandas (**Esquema 9**) (METE; KHOPADE; BHAT, 2017).

Esquema 9 – Reação de tiocianação da anilina com uso de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$.

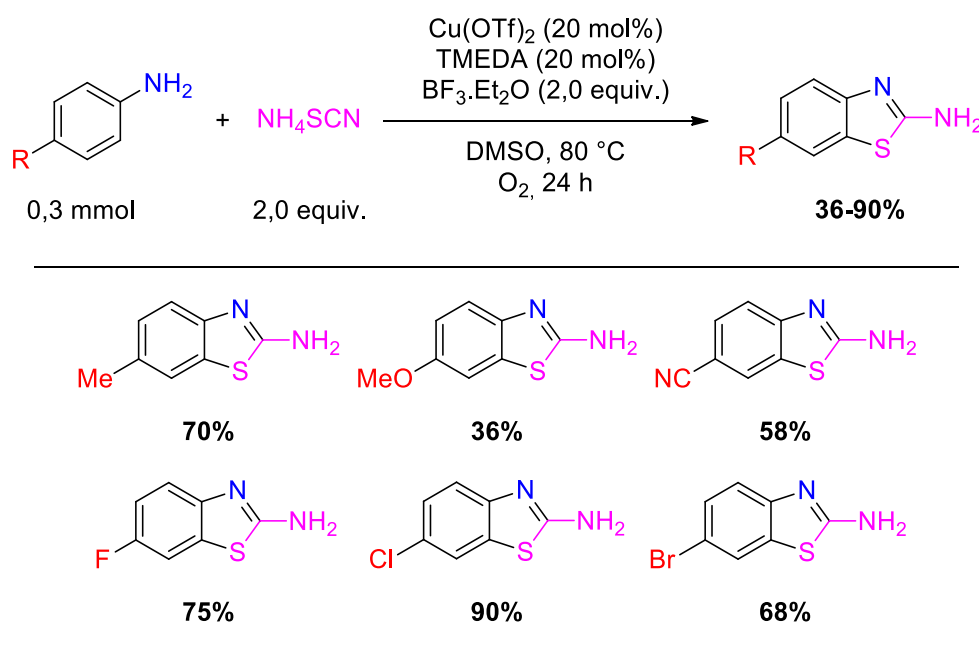


Fonte: Elaboração própria.

O grupo de Bhat ainda explorou a tiocianação para os substratos indólicos, anisóis e fenóis, os quais apresentaram rendimentos na faixa de 32-95%, sendo observado para as duas últimas classes de substratos a tiocianação exclusivamente na posição *para*.

O grupo de Jiang desenvolveu um método de tiocianação de indóis, pirróis e anilinas catalisadas por cobre, na presença de oxigênio, com rendimentos na faixa de 36 a 94%, e tempos reacionais de 12 ou 24 horas. Uma série de anilinas substituídas em C4 também foi testada, onde foi observada a tiocianação na posição C2 seguida de ciclização para formação de benzotiazol-2-amina (**Esquema 10**) (JIANG et al., 2017).

Esquema 10 – Reação de tiocianação em anilinas substituídas em C4.

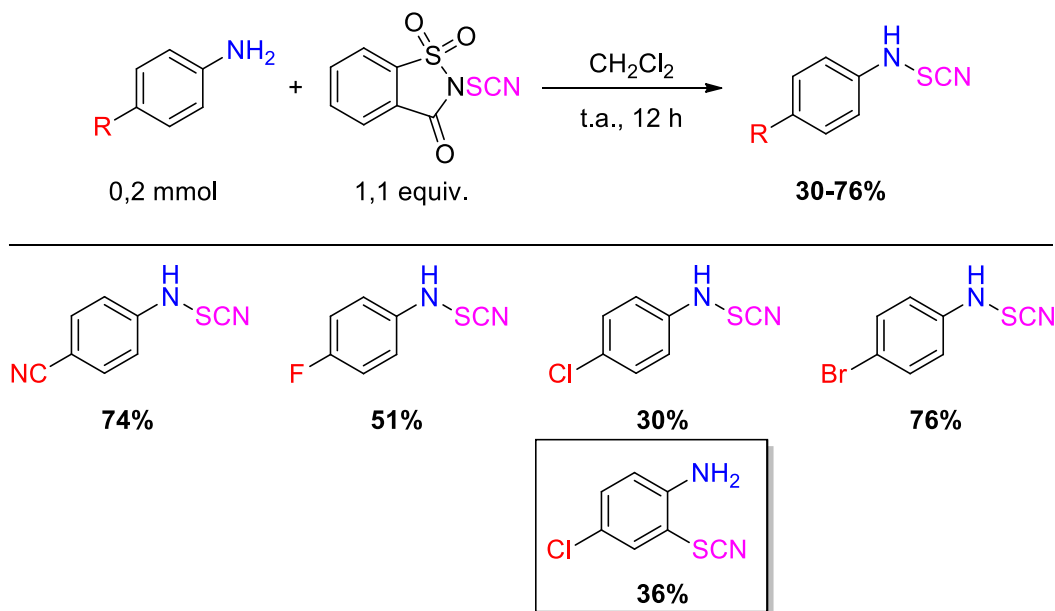


Fonte: Elaboração própria.

O grupo de Chen desenvolveu um método de tiocianação utilizando o *N*-tiocianatosacarina, reagente de tiocianação catiônico, para uma série de compostos, como indóis, oxindóis, anilinas, fenóis, cetonas aromáticas e compostos β -ceto-carbônicos, indicando uma versatilidade desse reagente (WU et al., 2018a). A reação para anilinas e fenóis foi seletiva para a tiocianação na posição *para*. Já para a tiocianação das anilinas substituídas em C4, foi observado que a substituição ocorreu no nitrogênio (**Esquema 11**), com exceção de um exemplo, em que ocorreu

mistura de produto *N*/*orto*-tiocianação (30% e 36%, respectivamente); mas não havendo formação de produto ciclizado.

Esquema 11 – Reação de tiocianação no nitrogênio da anilina com uso de *N*-tiocianatosacarina.

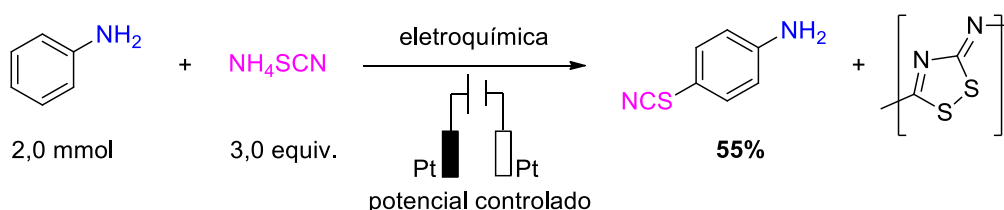


Fonte: Elaboração própria.

Algumas técnicas verdes como ultrassom, micro-ondas, eletroquímica e mecanoquímica também têm sido utilizadas nas reações de tiocianação (FRIŠČIĆ; MOTTILLO; TITI, 2020; KREYSA; OTA; SAVINELL, 2014; LEADBEATER, 2010; GALLEGU-JUAREZ; GRAFF, 2014).

O grupo de Petrosyan estudou a tiocianação eletroquímica com indóis, pirróis e a anilina, sendo observados melhores resultados para o método com potencial controlado. A reação com a anilina gerou o produto de tiocianação na posição *para* em apenas 55%, devido a formação da polimerização do tiocianogênio como subproduto (**Esquema 12**) (KOKOREKIN; SIGACHEVA; PETROSYAN, 2014).

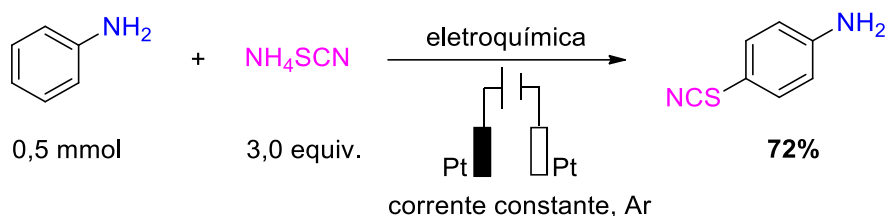
Esquema 12 – Reação de tiocianação da anilina em C4 com eletroquímica.



Fonte: Elaboração própria.

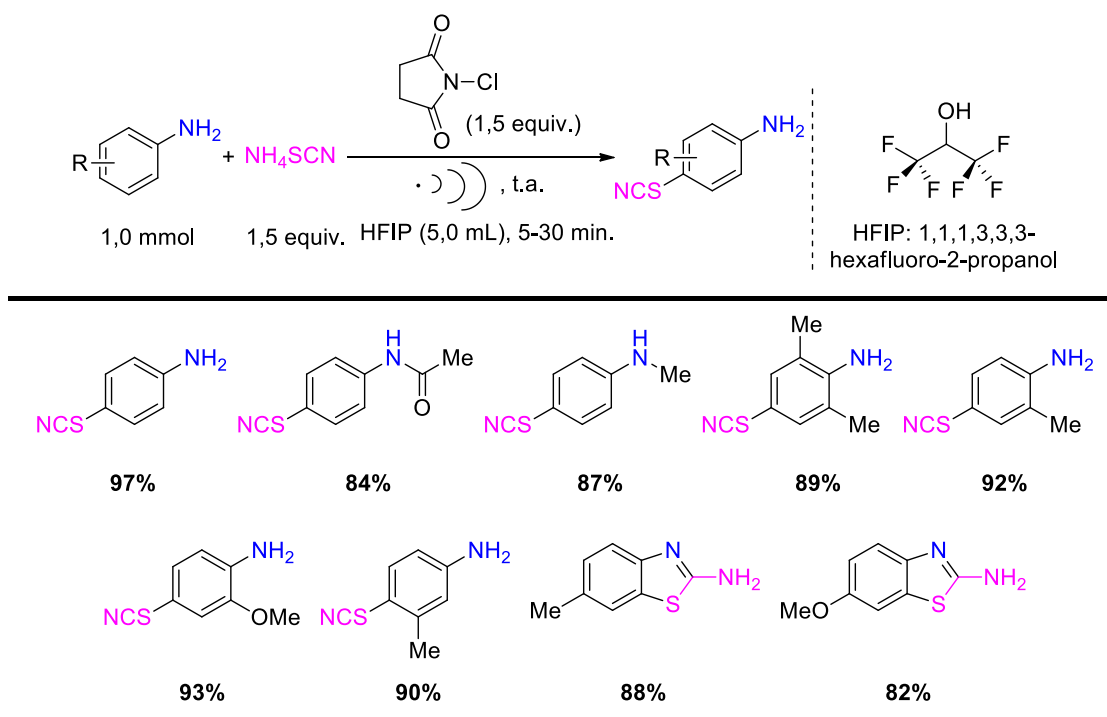
Zhang desenvolveu um método a corrente constante de tio- e selenocianação de compostos aromáticos ricos em elétrons, em particular indóis e anilinas. A anilina sofreu a tiocianação na posição *para* em um rendimento de 72% (**Esquema 13**) (ZHANG et al., 2018b).

Esquema 13 – Reação de tiocianação da anilina em C4 com eletroquímica, com uso de argônio.



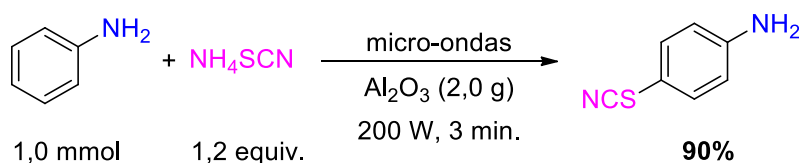
Fonte: Elaboração própria.

Diferentemente, o método com uso de ultrassom desenvolvido por Wang com *N*-clorosuccinimida (NCS) e NH_4SCN (formando a *N*-tiocianatosuccinimida *in situ*), apresentou rendimentos na faixa de 69-99% para as anilinas (WANG et al., 2018). O método também foi aplicado para as anilinas substituídas em C2, C3 e C4. Onde, os substratos substituídos em C4 formaram produtos ciclizados, proveniente da tiocianação em *orto* (**Esquema 14**).

Esquema 14 – Reação de tiocianação da anilina em C4 com ultrassom.

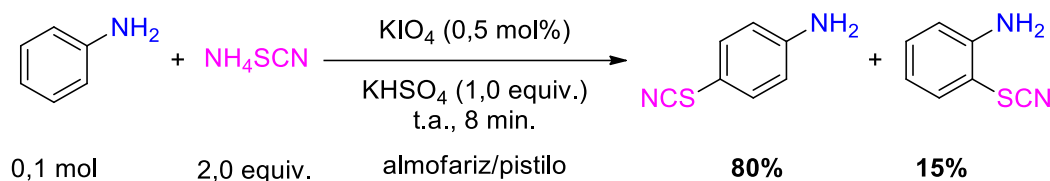
Fonte: Elaboração própria.

Métodos assistidos por micro-ondas para a reação de tiocianação na sua maioria envolvem a reação de haletos de alquila e tiocianato de potássio ou de zinco (BOUND; BETTADAIAH; SRINIVAS, 2013; JU; KUMAR; VARMA, 2006), sendo encontrado apenas o trabalho de Murthy com indóis (5 exemplos, 64-90%) e anilinas (10 exemplos, 80-90%) (MURTHY et al., 2011). Esse método sem solvente faz uso de alumina ácida e tiocianato de amônio sob irradiação de micro-ondas (100-300W) em um período que variou de 3-9 minutos (**Esquema 15**).

Esquema 15 – Reação de tiocianação da anilina em C4 com micro-ondas.

Fonte: Elaboração própria.

Por fim, o único método descrito na área de mecanoquímica foi com uso de almofariz/pistilo, o qual não garante reprodutibilidade (**Esquema 16**) (SRIRAM et al., 2016).

Esquema 16 – Reação de tiocianação com almofariz/pistilo.

Fonte: Elaboração própria.

Nesse método (**Esquema 16**) foram explorados diversos compostos, como indol, pirrol, anilina, fenol e seus derivados; no entanto, o mesmo apresentou uma baixa regiosseletividade (80:15; *para*-SCN: *orto*-SCN) para a anilina, em comparação com outros métodos descritos na literatura (JIANG et al., 2017; METE; KHOPADE; BHAT, 2017; ZHANG et al., 2018b). Na reação com o fenol, o método apresentou como produto majoritário a tiocianação na posição C2, resultado semelhante ao método em solução utilizando TCTA (VENKANNA et al., 2016).

Apesar do interesse em ariltiocianatos, ainda não se tem uma única metodologia eficiente para a tiocianação de uma variedade de classes de compostos aromáticos. Além disso, os métodos discutidos ainda apresentam limitações, como escopo limitado em termos de exemplos para cada classe de compostos, longos tempos reacionais e uso de metais de transição como catalisador.

Por isso, tem-se a necessidade de desenvolver novos métodos de tiocianação para compostos aromáticos com um amplo escopo reacional.

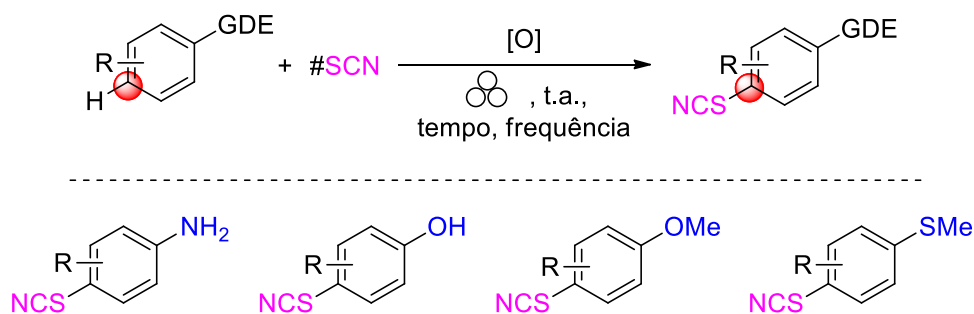
2.2 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um método verde via mecanoquímica para promover a tiocianação de compostos aromáticos.

2.2.1 Objetivo específico

Utilizar a mecanoquímica com o intuito de reduzir o uso de solvente, fazendo uso, também, de métricas verdes para verificar quão sustentável será o processo. Bem como, obter um amplo escopo reacional para diversos grupos aromáticos (**Esquema 17**).

Esquema 17 – Reação de tiocianação com substratos aromáticos (GDE = Grupo Doador de Elétrons).



Fonte: Elaboração própria.

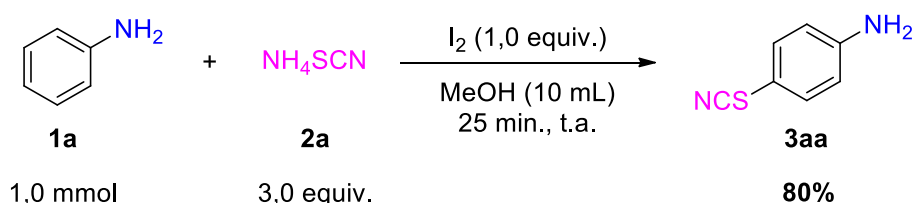
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, foi reproduzido o método de tiocianação descrito na literatura para obtenção do padrão a fim de utilizá-lo para acompanhar as reações no desenvolvimento do método de tiocianação via mecanoquímica.

2.3.1 Reprodução do método de tiocianação em solução

A anilina foi escolhida como material de partida inicial para investigação da tiocianação, por ser o substrato mais estudado. O método desenvolvido pelo grupo do Yadav, que utiliza iodo molecular, levou à 4-tiocianatoanilina em um rendimento de 80% (**3aa**) (**Esquema 18**) (YADAV et al., 2004).

Esquema 18 – Tiocianação da anilina via método convencional, utilizando iodo.



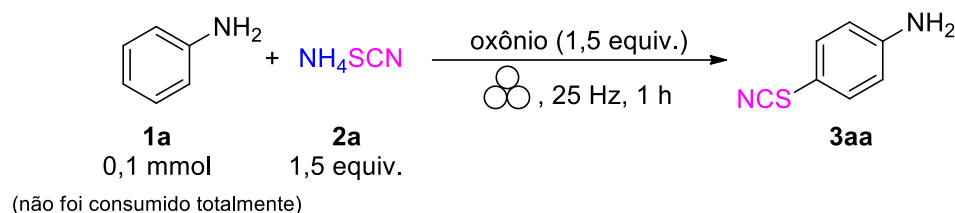
Fonte: Elaboração própria.

Porém, ao reproduzir foi obtido traço de **3aa**, sendo possível o seu isolamento e caracterização apenas após a realização de diversas reações.

2.3.2 Otimização da tiocianação via mecanoquímica

Com o padrão em mãos, a 4-tiocianatoanilina (**3aa**), foi dado início a investigação da reação de tiocianação via mecanoquímica. O teste de viabilidade por mecanoquímica foi realizado com o eppendorf (como jarro), cujo material é condicionado em um acessório com capacidade de até 5 eppendorfs que serve como um adaptador para promover reações no moinho, e permitindo realizar até 10 reações simultâneas. No eppendorf foram adicionadas 2 esferas de aço (diâmetro = 3 mm) e o oxônio (agente oxidante). Ainda foi utilizado o tiocianato de amônio como nucleófilo (NH₄SCN) e a anilina (**1a**); realizada em uma escala de 0,1 mmol do material de partida (**1a**) (**Esquema 19**).

Esquema 19 – Teste de viabilidade para formação de **3aa** via mecanoquímica com uso do tiocianato de amônio como nucleófilo e oxônio como oxidante.

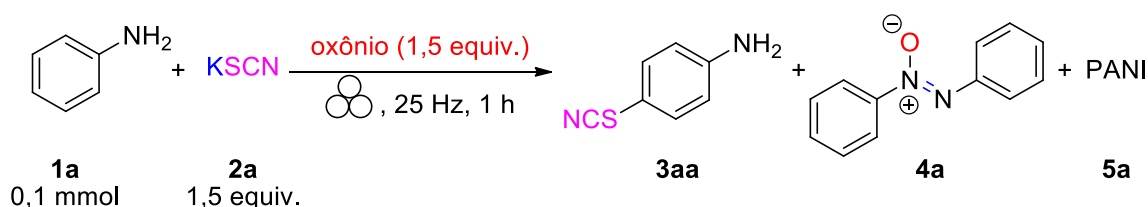


Fonte: Elaboração própria.

Foi possível observar por CCD, ao comparar com os padrões, que houve a formação de **3aa**, mesmo não consumindo completamente o material de partida (**1a**). Mostrando, assim, ser viável o seu estudo via mecanoquímica.

Foi testado também o tiocianato de potássio, que mostrou consumir de forma parcial **1a**, para formação do produto **3aa**, bem como os subprodutos azoxibenzeno (**4a**) e a polianilina ou PANI (**5a**) (**Esquema 20**). O que indicou uma influência do contra-íon nessa reação.

Esquema 20 – Teste de viabilidade para formação de **3aa** via mecanoquímica com uso do tiocianato de potássio como nucleófilo e oxônio como oxidante.

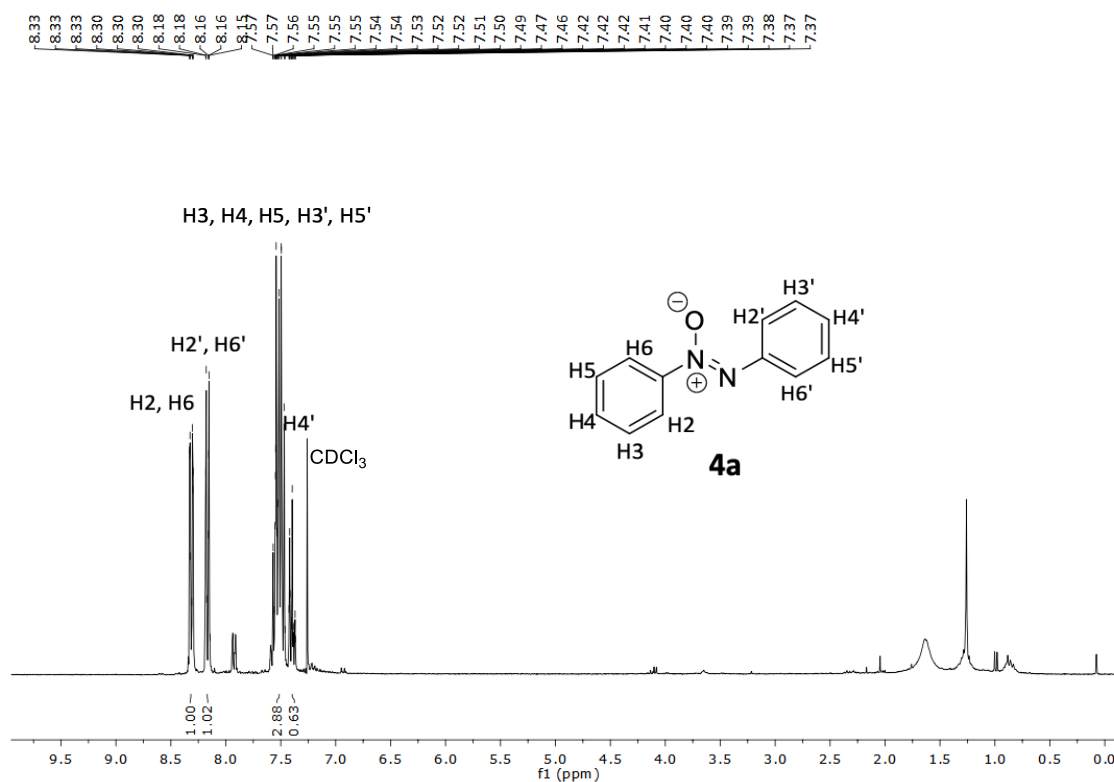


Fonte: Elaboração própria.

Em relação ao subproduto **4a** (**Esquema 20**), somente foi identificado e caracterizado após a realização de repetidas sínteses, uma vez que apenas traço foi obtido. Sendo elucidado após submetido às técnicas de RMN ^1H , ^{13}C e análises bidimensionais (COSY, HSQC e HMBC); Além dos fragmentos obtidos por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG/EM).

No espectro de RMN ^1H de **4a**, foi possível observar uma grande diferença de blindagem entre o multipeto na faixa de 7,37 e 7,57 ppm e os dois dupletos de dupletos mais desblindados entre 8,15 e 8,33; o que indica ambientes químicos distintos. (**Figura 16**).

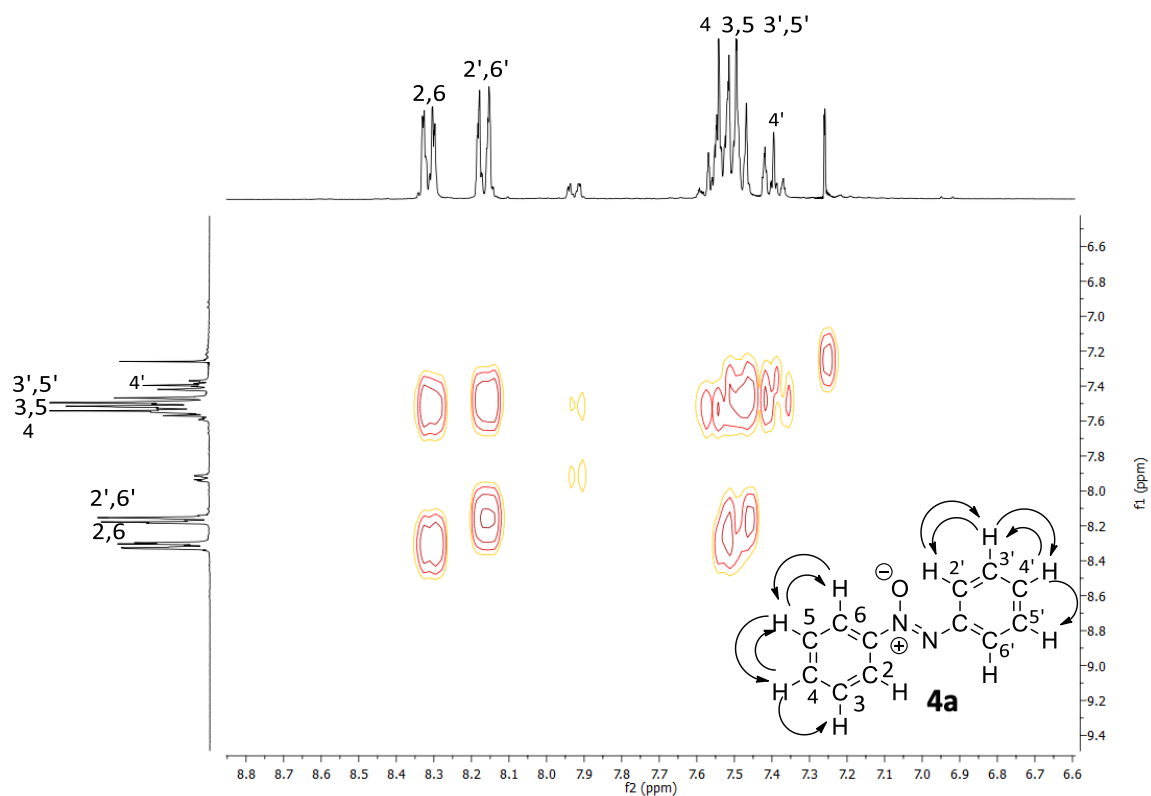
Figura 16 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **4a**.



Fonte: Elaboração própria.

Os respectivos hidrogênios (**Figura 16**) foram atribuídos através da análise bidimensional de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY) (**Figura 17**).

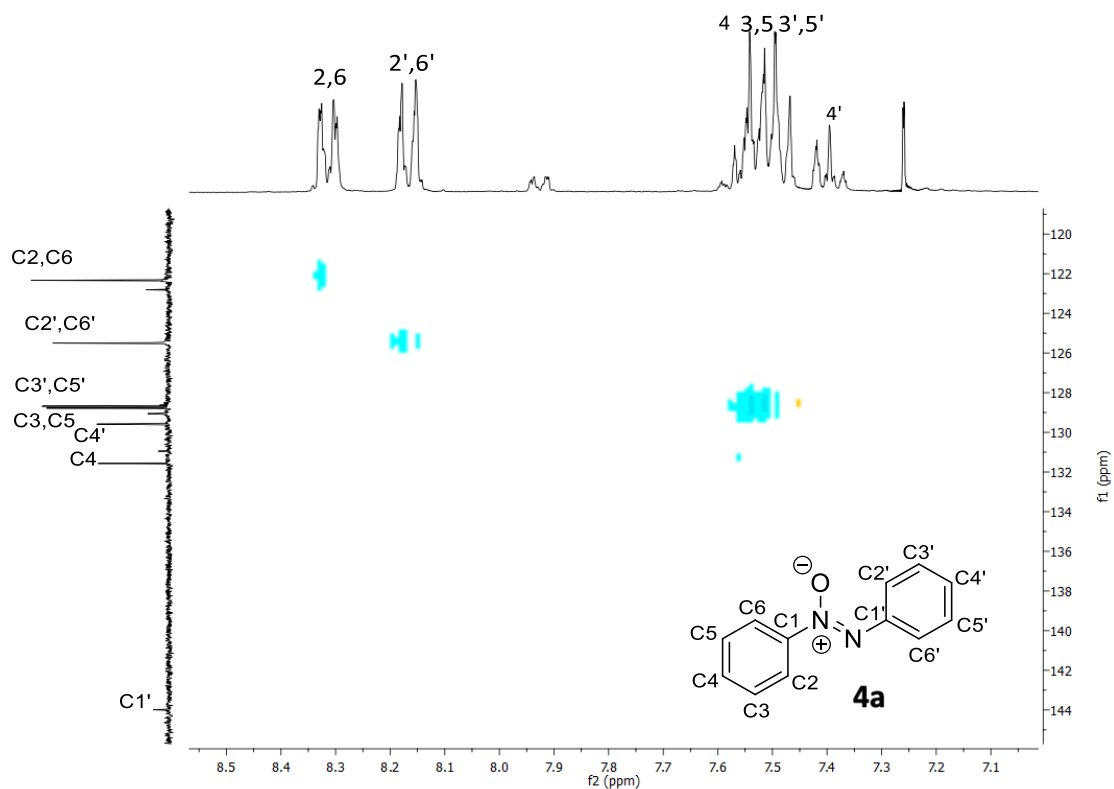
Figura 17 – Espectro de RMN bidimensional de correlação homonuclear $^1J_{H,H}$ - COSY (300 MHz, $CDCl_3$) de **4a**.



Fonte: Elaboração própria.

Os quais foram atribuídos quando analisado o espectro de RMN heteronuclear 1H - ^{13}C , para relacionar os hidrogênios com os seus respectivos carbonos (**Figura 18**).

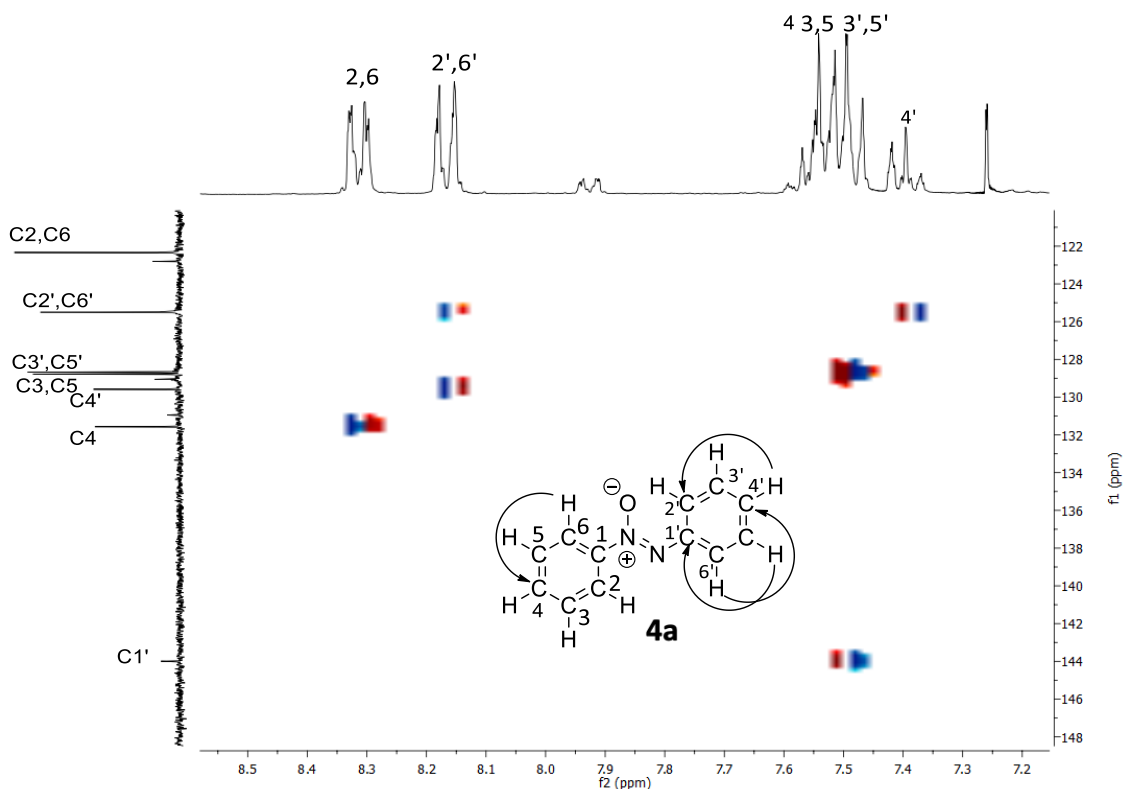
Figura 18 – Espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear $^1J_{H,C}$ - HSQC (7,0 Tesla, $CDCl_3$) de **4a**.



Fonte: Elaboração própria.

Onde os sinais foram atribuídos aos respectivos anéis de acordo com o espectro de correlação heteronuclear 1H - ^{13}C (3J) HMBC (**Figura 19**).

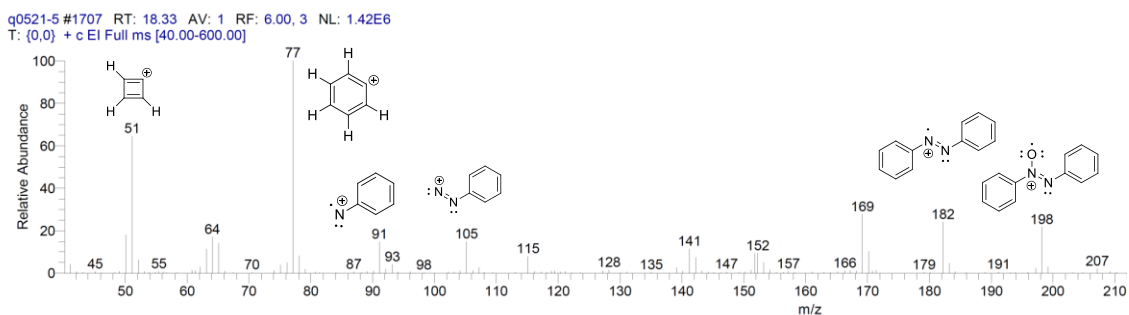
Figura 19 – Espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear $^3J_{H,C}$ - HMBC (7,0 Tesla, $CDCl_3$) de **4a**.



Fonte: Elaboração própria.

No espectro de massas, podem-se observar o pico do íon molecular ($m/z = 198$) e o fragmento do composto diazo, isto é, sem oxigênio ($m/z = 182$) (**Figura 20**).

Figura 20 – Espectro de massas de **4a**.



Fonte: Elaboração própria.

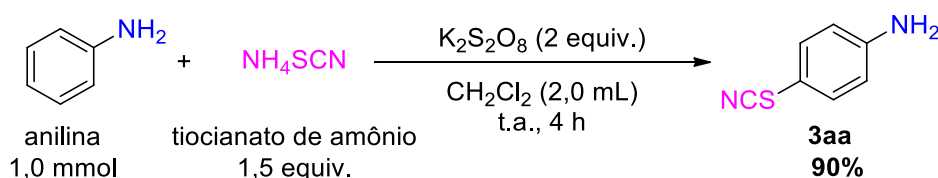
Já a polianilina (PANI, **5a**) foi determinada apenas de forma qualitativa, após haver sido observada a formação de um material de coloração verde que ficava retido no topo da coluna cromatográfica. Sendo a coloração verde a relatada na

literatura para a “esmeraldina” (variação da polianilina) na síntese da polianilina tanto pelo método em solução quanto o mecanoquímico utilizando persulfato de amônio como oxidante da reação (HUANG et al., 2005) (MOHAMED et al., 2015).

O mesmo resultado foi observado ao testar o persulfato de amônio ((NH₄)₂S₂O₈) como oxidante, ou seja, ainda foi observada a formação do azoxibenzeno (**4a**) e polianilina (**5a**) como subprodutos.

Entretanto, o método descrito de tiocianação pelo grupo de Bhat, o qual utiliza persulfato de potássio como oxidante não descreve a formação de subprodutos; indicando apenas o rendimento de 90% de um único produto (**3aa**, **Esquema 21**).

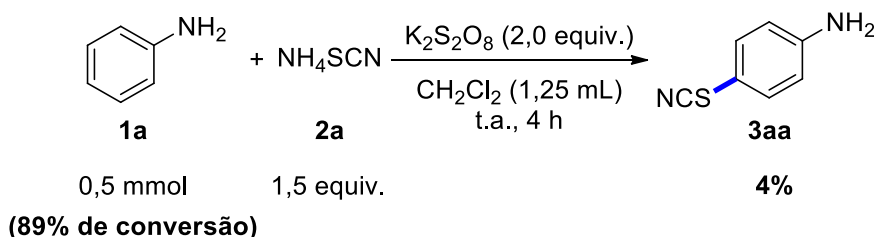
Esquema 21 – Tiocianação da anilina, através do método em solução desenvolvido pelo grupo de Bhat, com uso persulfato de potássio como oxidante.



Fonte: Elaboração própria.

Posteriormente, foi testado o método em solução, a fim de verificar se o problema de competição de reação ocorria apenas no estado sólido. No entanto, observou-se após cromatografia em coluna apenas traços da 4-tiocinatoanilina (**3aa**) e formação de polianilina, material verde no topo da coluna cromatográfica. Com o intuito de confirmar esse resultado, repetiu-se a reação e a amostra, após uma filtragem em sílica (para reter a polianilina), foi analisada por cromatografia gasosa acoplada ao detector por ionização em chama (CG-DIC, em português; ou GC-FID, em inglês) utilizando 1,2,3-trimetoxibenzene como padrão interno para quantificar os produtos gerados (**Esquema 22**).

Esquema 22 – Quantificação da reação de tiocianação de **1a** por CG-DIC, ao reproduzir o método desenvolvido pelo grupo de Bhat.



Fonte: Elaboração própria.

Os resultados do CG-DIC, como o valor da conversão de **1a** (89%, **Esquema 22**) e rendimento do produto almejado (4% de **3aa**), indicou que haveria uma competitividade na reação tanto em solução (nas condições testadas) como no estado sólido, formando majoritariamente a PANI (**5a**).

Desse modo, a otimização de parâmetros químicos (como agente oxidante e estequiometria) e parâmetros mecanoquímicos (como jarros de diferentes materiais, número e tamanho das esferas de moagem, moagem assistida por líquido, auxiliar de moagem e tempo de moagem) continuou, a fim de se evitar ou reduzir a polimerização e favorecer a tiocianação.

O tiocianato de amônio (NH_4SCN), no entanto se mostrou melhor para ser utilizado na reação, frente ao tiocianato de potássio ($KSCN$), por não formar o subproduto azobenzeno (**4a**), como observado inicialmente no teste de viabilidade.

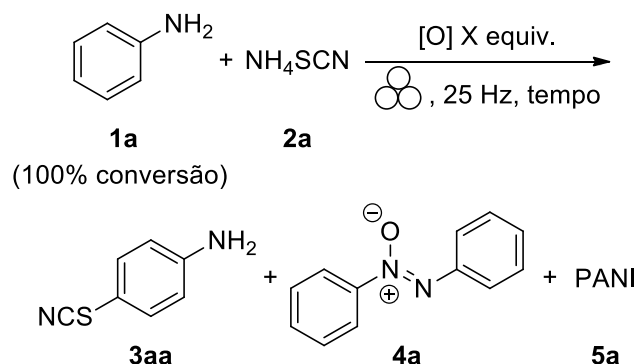
Então, foi utilizada a anilina (**1a**), tiocianato de amônio (NH_4SCN), e persulfato de amônio ($(NH_4)_2S_2O_8$), como modelos para a otimização. A escala foi de 0,5 mmol do material de partida (**1a**) e as esferas utilizadas foram de aço (diâmetro de 7 mm), com uso dos jarros de aço inox e teflon (ambos com volume de 5,0 mL).

Previamente, foi testada a reação com tempo de 1 h, mas devido as esferas ficarem retidas no fundo do jarro a partir de aproximadamente 30 minutos (observação por efeito sonoro do contato das esferas com o jarro, devido as esferas estarem fixadas no material), foi estabelecido o tempo de 30 minutos para essa etapa da otimização, com a frequência máxima do equipamento (25 Hz).

A otimização teve início com uso de jarro e esferas de aço, e com uma estequiometria de 1,5 equivalentes de **2a** (utilizada na literatura) (METE; KHOPADE;

BHAT, 2017; WU et al., 2005). Como resultado, foi observada a formação de traços de azoxibenzeno (**4a**), além da polianilina (**5a**), e o produto **3aa** em 50% (entrada 1, **Tabela 2**).

Tabela 2 – Otimização da reação de tiocianação com **1a**.



entrada	jarro	2a	$[\text{O}]$ (X equiv.)	tempo	3aa ^[a]
1	aço inox	1,5 equiv.	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,5)	30 min.	50%
2	aço inox	1,5 equiv.	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,5)	30 min.	^[b] 20%
3	teflon	1,5 equiv.	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,5)	30 min.	55% (59% ^[c])
4	teflon	2x0,5 equiv.	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2x0,5)	15/15 min.	32%

Condição reacional: **1a** (escala de 0,5 mmol), RETSCH mixer mill (MM 200), jarro (5 mL) e 2 esferas de aço inox (diâmetro: 7 mm).

O rendimento de **PANI** (**5a**) não foi calculado;

[a] Rendimento após coluna cromatográfica;

[b] MeOH (20 μL);

[c] Rendimento determinado por CG-DIC com 1,2,3-trimetoxibenzeno como padrão interno.

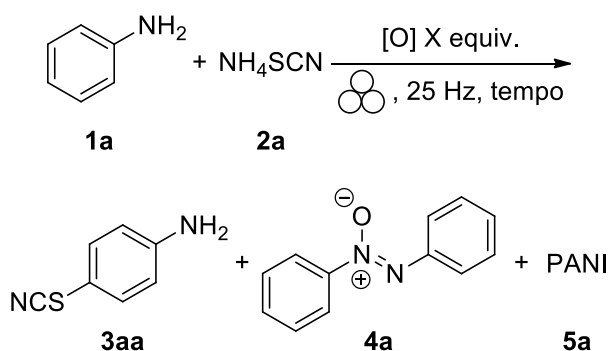
Fonte: Elaboração própria.

Posteriormente, foi utilizado metanol como LAG (liquid assisted grinding, em inglês), 20 μL , nas mesmas condições anteriores, como tentativa de se evitar a polimerização, mas não houve sucesso, pois o rendimento de **3aa** diminuiu para 20% (entrada 2, **Tabela 2**). Ao utilizar o jarro de teflon ao invés do jarro de aço, ainda nas mesmas condições, porém sem LAG, o rendimento isolado de **3aa** não teve um aumento significativo (55%, entrada 3); cujo rendimento foi obtido, também, via CG-DIC, e confirmou o resultado obtido de isolamento (59%, entrada 3), sinalizando a competição ainda entre o produto de tiocianação e a polianilina. Portanto, tentou-se realizar a reação em duas etapas, para evitar a polimerização. Como estratégia, foi utilizado 0,5 equivalente do oxidante e 0,5 equiv. do nucleófilo em cada etapa de reação com tempos de 15 minutos, com o intuito de oxidar a

anilina (**1a**) aos poucos, mas infelizmente o rendimento diminuiu (**3aa**, 32%, entrada 4).

Em seguida, outros oxidantes foram testados no método mecanoquímico. Dessa vez, as proporções do nucleófilo (NH_4SCN) foram de acordo com os métodos convencionais da literatura (SRIRAM et al., 2016; WU et al., 2005; YADAV et al., 2004). Foram mantidos constantes o jarro (aço inox, com volume de 5 mL, devido a sua maior densidade), o tempo (1 hora) e a frequência (25 Hz), sem LAG. Os rendimentos de conversão foram obtidos por CG-DIC, com auxílio do padrão interno (1,2,3-trimetoxibenzeno), ou através do isolamento por coluna cromatográfica.

Como parâmetro de comparação de rendimento, observou-se a melhor condição para o persulfato em jarro de teflon (59%, entrada 1, **Tabela 3**), cujo tempo reacional foi com 30 minutos, já discutido anteriormente. Ao utilizar o oxônio, o produto 4-tiocianatoanilina (**3aa**) foi obtido em um rendimento de 49% (entrada 2). Ao utilizar o iodo molecular (I_2) o rendimento foi mantido (47%, entrada 3), e ao utilizar periodato de sódio em presença do bissulfato de potássio, foi possível obter o produto **3aa** em 41% (entrada 4). Destacando que nesse último método foi utilizado periodato de sódio em quantidade estequiométrica, diferentemente da literatura que era catalítica (0,5 mol%), uma vez que um rendimento de 21% foi observado em condições similares a literatura (SRIRAM et al., 2016).

Tabela 3 – Otimização dos oxidantes na reação de tiocianação via mecanoquímica com **1a**.

entrada	jarro	2a	[O] (X equiv.)	tempo	conversão	3aa	4a ^[a]
1	teflon	1,5 equiv.	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (1,5)	30 min.	98%	59% ^[a]	traço
2	aço inox	1,5 equiv.	oxônio (1,5)	1 h	100%	49% ^[b]	traço
3	aço inox	3,0 equiv.	I ₂ (1,0)	1 h	82%	47% ^[a]	-
4	aço inox	1,0 equiv.	NaIO ₄ (1,5)	1 h	100%	42% ^{[a][c]}	-

Rendimento da **PANI (5a)** não foi calculado.

[a] Rendimento determinado por CG-DIC com 1,2,3-trimetoxibenzeno como padrão interno;

[b] Rendimento após coluna cromatográfica.

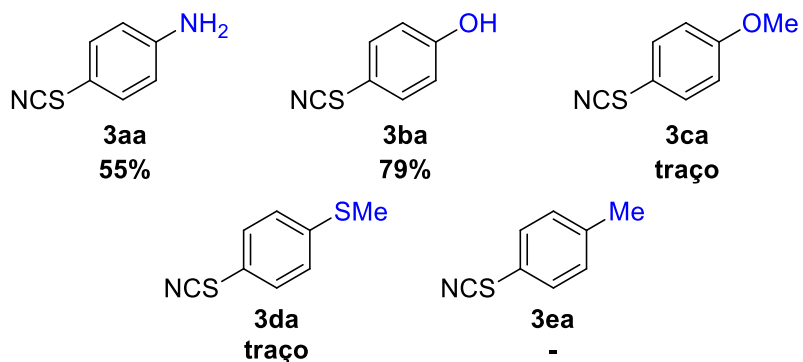
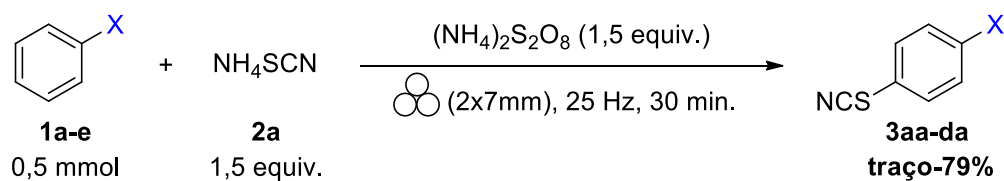
[c] Foi utilizado KHSO₄ (1,5 equiv.).

Fonte: Elaboração própria.

Como o rendimento não foi superior a 60% nas condições testadas para a anilina (**1a**), devido uma reação de competição (polimerização); foram testados outros substratos, a fim de verificar se há um baixo rendimento para os respectivos produtos de tiocianação.

Primeiro, foram testados os substratos contendo grupos doadores de elétrons (fenol, anisol, tioanisol e tolueno). O fenol apresentou rendimento de 79%. O anisol, por outro lado não foi consumido completamente e, em consequência apenas traço do produto foi formado, indicando ser um grupo dirigente fraco; assim como o tioanisol, que formou apenas traço. Já o tolueno, não reagiu, mostrando ser um substrato de baixa reatividade para essa metodologia (**Esquema 23**).

Esquema 23 – Escopo da reação dos substratos arílicos contendo grupos dirigentes doadores de elétrons.

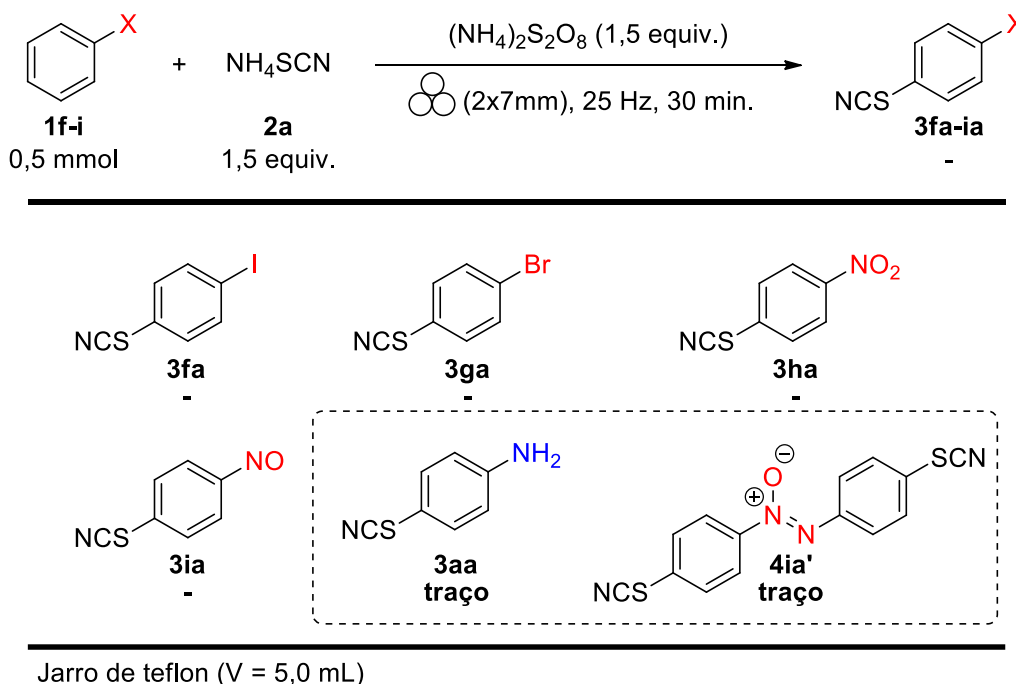


Os rendimentos foram obtidos após coluna cromatográfica.
Jarro de teflon (V = 5,0 mL)

Fonte: Elaboração própria.

Em seguida, foram testados os substratos contendo grupos dirigentes retiradores de elétrons (iodobenzeno, bromobenzeno, nitrobenzeno e nitrosobenzeno) (**Esquema 24**).

Esquema 24 – Escopo da reação de tiocianação com a melhor metodologia encontrada na otimização com o substrato anilina (**1a**).



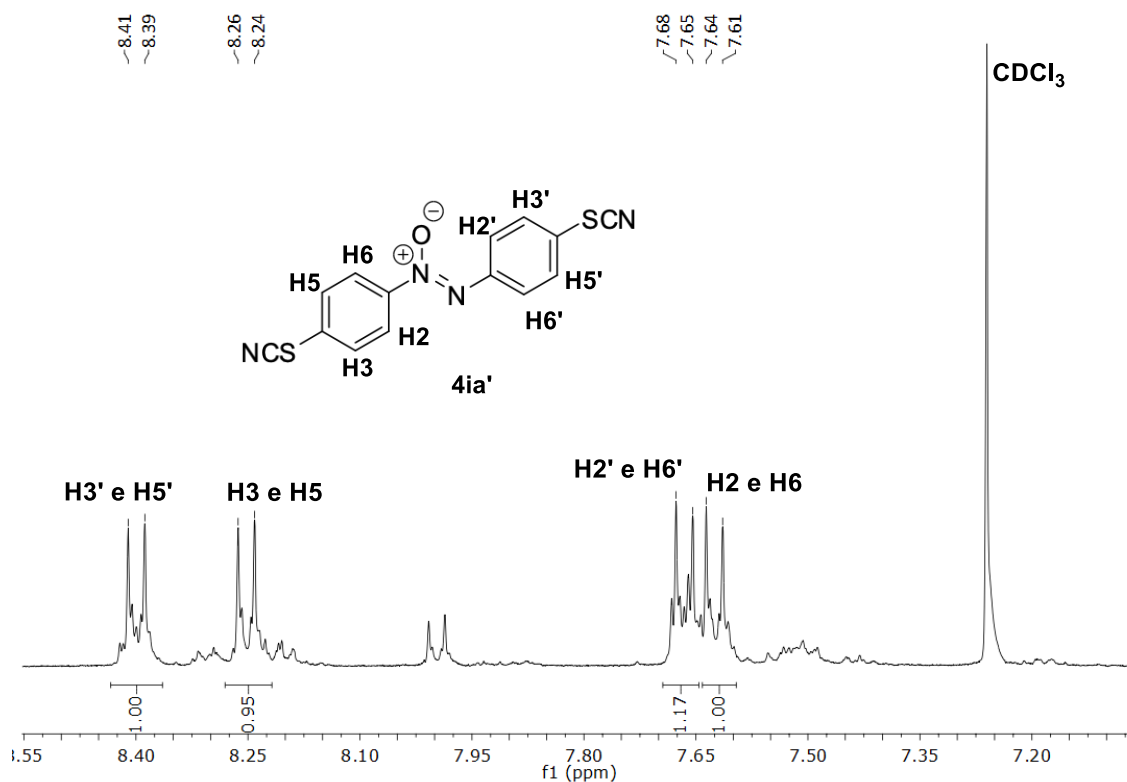
Fonte: Elaboração própria.

Diferente dos grupos doadores, todos os substratos, com exceção do nitrosobenzeno não reagiram; mostrando a baixa reatividade desses compostos, por conter substituintes que diminuem a densidade eletrônica do anel aromático, nesse método.

Já o nitrosobenzeno (**1i**), permitiu a formação de traço dos produtos (**3aa**) e o azobenzeno dissustituído com o grupo tiocianato nas posições *para* dos anéis aromáticos (**4ia'**). A formação do produto **3aa** foi confirmada por RMN ^1H devido aos dois dupletos com deslocamentos em 6,68 e 7,36 ppm; de acordo com relatado na literatura (METE; KHOPADE; BHAT, 2017).

A estrutura **4ia'** foi proposta inicialmente, devido o espectro de RMN ^1H apresentar dois dupletos entre 7,6 e 7,7 ppm, e outros dois entre 8,2 e 8,5 ppm, o que indicava, pela diferença de blindagem e multiplicidade dos sinais, um azobenzeno dissustituído com o tiocianato nas posições *para* (**Figura 21**).

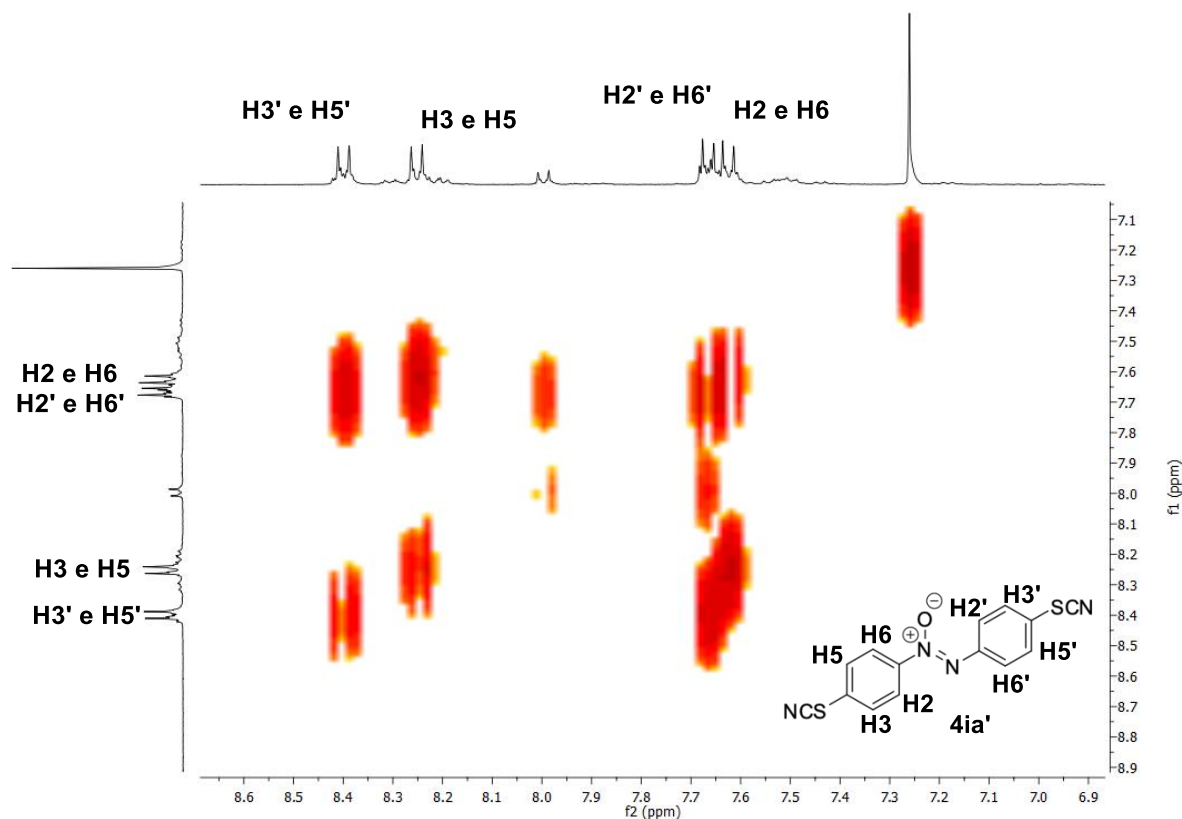
Figura 21 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **4ia'**.



Fonte: Elaboração própria.

A atribuição dos hidrogênios referentes a **4ia'**, só foi possível após análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear ^1H - ^1H (COSY) (**Figura 22**).

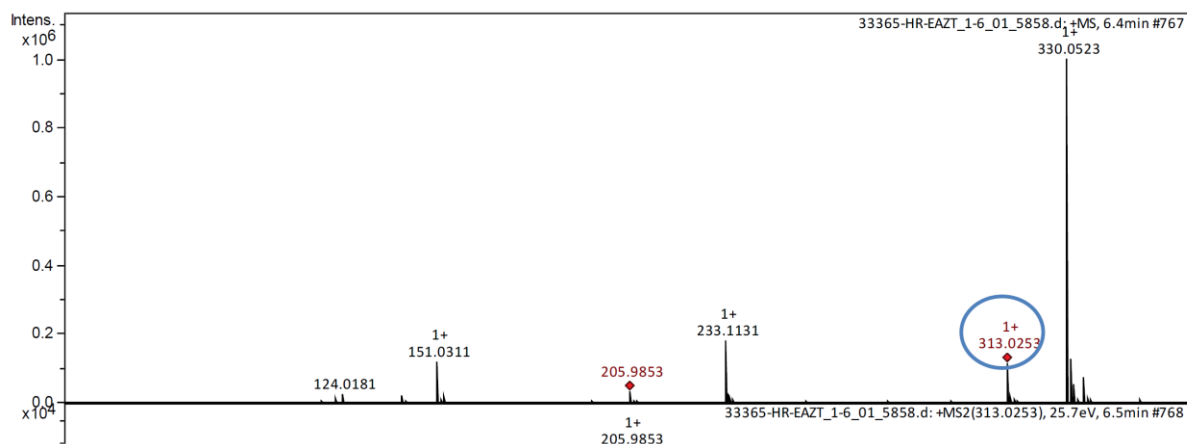
Figura 22 – Espectro de RMN bidimensional de correlação homonuclear $^1J_{H,H}$ - COSY (300 MHz, $CDCl_3$) de **4ia'**.



Fonte: Elaboração própria.

A confirmação do composto **4ia'** (inédito na literatura) foi dada pelo resultado de massa de alta resolução (valor teórico $[M+H]^+ = 313,0140$ / valor observado $[M+H]^+ = 313,0253$) (**Figura 23**).

Figura 23 – Massa de alta resolução de **4ia'**.

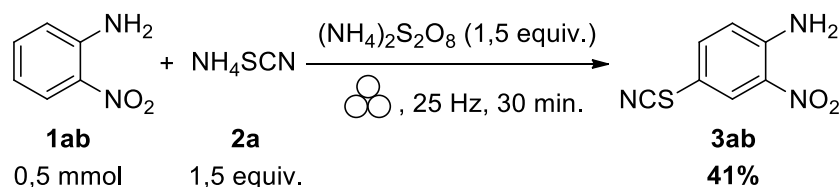


Fonte: Elaboração própria.

A formação de anilina a partir do nitrosobenzeno foi descrita por Vančik (VANČIK, 2013), em seu estudo de oxidação com compostos nitrosos para síntese de azobenzenos; onde foi observado que o pH ácido permitia a formação da anilina. Portanto, a formação do produto **3aa**, como traço, pode ser explicada pela formação da anilina que reage posteriormente com o tiocianato.

Posteriormente, foi testada a 2-nitroanilina (**1ab**), por ser menos propensa em promover a polimerização. Como resultado, ao aplicar a melhor condição utilizada para **1a**, isto é, com uso do jarro de teflon, 30 minutos, à 25 Hz, na escala de 0,5 mmol; a tiocianação da 2-nitroanilina (**1ab**) ocorreu, porém com baixa conversão, e consequentemente foi obtido um baixo rendimento de **3ab** (41%, **Esquema 25**).

Esquema 25 – Reação de tiocianação via mecanoquímica utilizando **1ab**.



Fonte: Elaboração própria.

Esse resultado indicou que não há uma reação de competição, o que possibilitaria uma melhor conversão após otimização do método. Uma vez que nessa reação **1ab** pôde ser recuperado por cromatografia.

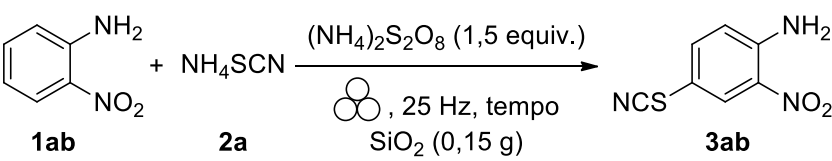
O método foi, portanto, modificado, passando a usar a sílica como auxiliar de moagem, para uma melhor homogeneização da reação e evitar a retenção do material bruto no fundo no jarro, o que dificulta a movimentação das esferas. Além de facilitar o processo de isolamento do(s) produto(s), podendo, desse modo, ser realizada a purificação por coluna logo após o término da reação, sem necessidade da extração líquido-líquido (destacando que pode ser utilizada tanto a sílica com 70-230 Mesh, como a de 230-400 Mesh). O tempo também foi aumentado, de 30 minutos para 1 hora.

Ao utilizar o jarro de aço, com uso do NH_4SCN em excesso (3,0 equiv.), 1 hora de reação, 1,5 equivalente do persulfato de amônio, e uso de sílica (300 mg, 2 vezes a massa total dos reagentes), em uma escala de 0,5 mmol; o rendimento do produto **3ab** não aumentou (37%), referente as condições anteriores (41%).

Esse resultado pode estar relacionado com o volume do jarro, como relata a literatura, que indica uma relação da energia transferida com o volume ocupado do jarro; daí pensou-se em reduzir o volume, alterando a escala da reação (HOWARD; CAO; BROWNE, 2018).

Desta forma reduziu-se a escala, para 0,2 mmol, assim como a quantidade de sílica (150 mg), mas mantendo-se o tempo de 1 hora, bem como o jarro de aço ($V = 5,0$ mL), porém com uso do NH_4SCN de forma estequiométrica (1,0 equivalente) (**Tabela 4**). O produto, agora, foi obtido com maior rendimento reacional (69%, entrada 1), quando comparado com os resultados anteriores (**41%** e **37%**), mostrando a eficiência devido ao uso do auxiliar de moagem (SiO_2), bem como a redução da ocupação do volume no jarro. Ao utilizar 1,5 equivalentes do nucleófilo, o rendimento foi melhor obtido (92%, entrada 2). Já ao utilizar o jarro de teflon ao invés do jarro de aço, o rendimento diminuiu para 72% (entrada 3), indicando que o meio de moagem também é importante (densidade do material do jarro). Ainda foi reduzido o tempo reacional para 30 minutos, onde o rendimento foi de 82% (entrada 4). Em seguida, foi realizada a reação controle, ao aplicar a método sem sílica, no qual o rendimento caiu drasticamente para 39% (entrada 5), indicando a necessidade da SiO_2 para uma melhor conversão; e por fim, foi realizada a reação sem uso do oxidante, onde não foi observada a formação de **3ab**, após análise por CCD (entrada 6).

Tabela 4 – Otimização da reação de tiocianação via mecanoquímica utilizando **1ab**.

					
entrada	jarro	2a	tempo	auxiliar de moagem	3ab ^[a]
1	aço inox	1,0 equiv.	1 h	SiO ₂	69%
2	aço inox	1,5 equiv.	1 h	SiO ₂	92%
3	teflon	1,5 equiv.	1 h	SiO ₂	72%
4	aço inox	1,5 equiv.	30 min.	SiO ₂	82%
5	aço inox	1,5 equiv.	1 h	-	39%
6	aço inox	1,5 equiv.	1 h	SiO ₂	0% ^b

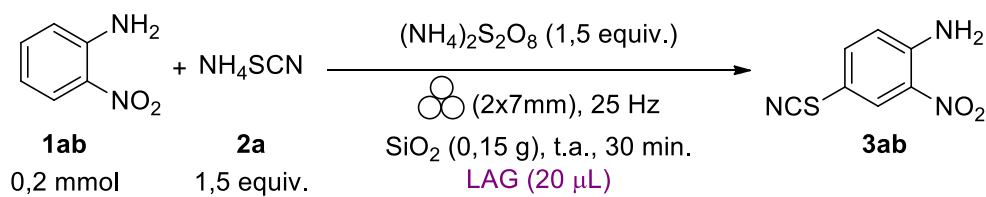
Condição reacional: **1ab** (escala de 0,2 mmol), RETSCH mixer mill (MM 200), jarro (5 mL) e 2 esferas de aço inox (diâmetro: 7 mm).

[a] Rendimento após coluna cromatográfica.

[b] Controle experimental: sem uso de (NH₄)₂S₂O₈.

Fonte: Elaboração própria.

O LAG também foi testado, com volume de 20 microlitros, em um tempo de 30 minutos para verificar sua influência no método (**Tabela 5**). Onde a reação sem LAG foi utilizada como parâmetro de comparação do rendimento de **3ab** (82%, entrada 1). Ao se utilizar água, no entanto, o rendimento foi similar a reação sem LAG (79%, entrada 2), não promovendo melhora. Diferente do acetato de etila, que diminuiu o rendimento da reação para 39% (entrada 3).

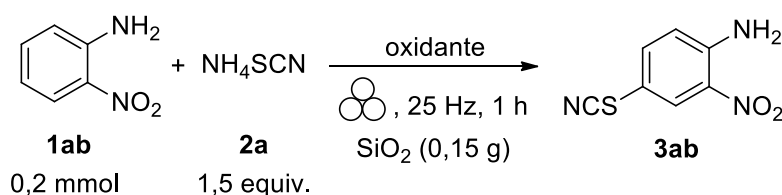
Tabela 5 – Otimização com uso de LAG utilizando **1ab**.

entrada	LAG	conversão (1ab)	3ab
1	-	86%	82%
2	H ₂ O	82%	79%
3	AcOEt	60%	39%

jarro de aço (V = 5,0 mL)

Fonte: Elaboração própria.

Por fim, foi otimizado o reagente oxidante, com base em métodos de tiocianação de compostos aromáticos relatados na literatura, como o oxônio, iodo molecular e TCTA (2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina) (VENKANNA et al., 2016; WU et al., 2005; YADAV et al., 2004) (**Tabela 6**). Com o uso do persulfato de amônio foi obtido um ótimo rendimento de **3ab** (92%, entrada 1). Ao utilizar o oxônio, no entanto, não promoveu melhora no rendimento (49%, entrada 2). Já o iodo molecular teve a conversão baixa, resultando em apenas traço de **3ab** (entrada 3). O TCTA, por outro lado, não atuou como esperado, apesar do consumo total de **1ab**; uma vez que não foi observado a formação do produto desejado (**3ab**, entrada 4) ao analisar o bruto da reação por CCD.

Tabela 6 – Otimização do reagente oxidante com **1ab**.


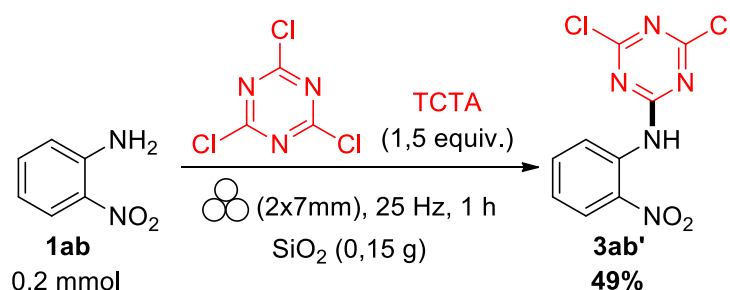
entrada	oxidante	conversão (1ab) ^[a]	3ab ^[a]
1	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	93%	92%
2	oxônio	60%	49%
3	I ₂	25%	traço
4	2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina	100%	0%

[a] Rendimento obtido após coluna cromatográfica.

Fonte: Elaboração própria.

O produto indicou ser derivado da reação entre **1ab** e o TCTA, uma vez que há relato de reação entre aminas e o TCTA, podendo, portanto, reagir via S_NAr, devido o cloro ser um ótimo grupo de saída (BLOTNY, 2006; MASALA; TADDEI, 1999).

Então, para avaliar essa possibilidade foi realizada uma reação aplicando o mesmo método, porém sem o uso do NH₄SCN (**Esquema 26**), onde foi possível observar a formação de um produto (**3ab'**), similar ao obtido anteriormente, ao compará-los por R_f na CCD, onde o produto isolado apresentou rendimento de 49%.

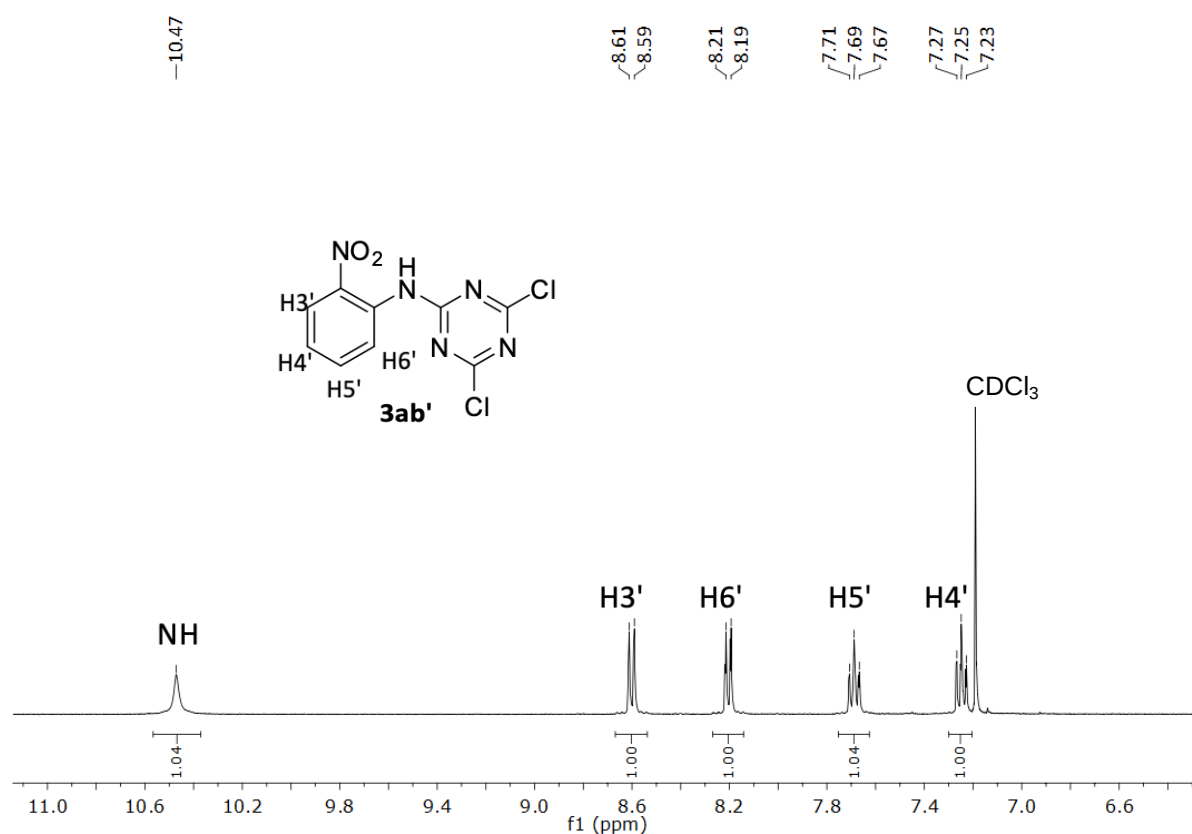
Esquema 26 – Reação controle para verificar a reação entre **1ab** e o TCTA.

Fonte: Elaboração própria.

O que foi comprovado após caracterização por RMN ¹H e ¹³C. Onde o RMN ¹H de **3ab'** evidencia que o anel aromático da 2-nitroanilina não sofreu substituição,

devido aos dois tripletos e dois dupletos; mas indicou que o nitrogênio contém um substituinte, pois há um simpleto com integração de 1 hidrogênio, além da elevada desblindagem do sinal, com valor de 10,47 ppm, devido ao grupo TCTA ligado ao nitrogênio (**Figura 24**).

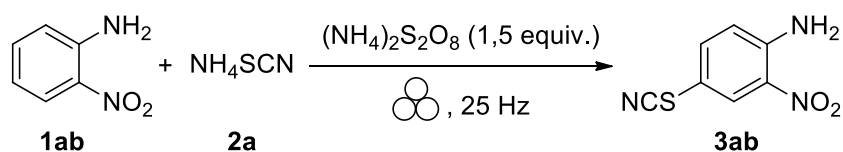
Figura 24 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3ab'**.



Fonte: Elaboração própria.

O RMN ^{13}C (Apêndice A), no entanto, apresenta 9 sinais, o que converge com o número de carbonos da estrutura proposta para **3ab'**.

A condição otimizada, portanto, foi na escala de 0,2 mmol do material de partida, em um jarro de aço inox (volume de 5,0 mL), esferas de aço inox (2 unidades), NH_4SCN (1,5 equivalentes), persulfato de amônio (1,5 equivalentes), com uso de sílica (0,15 g), tempo de 1 hora e, sob temperatura ambiente (**Tabela 7**).

Tabela 7 – Condição otimizada com **1ab** para reação de tiocianação.

1ab (escala)	jarro	2a	tempo	auxiliar de moagem
0,2 mmol	aço inox	1,5 equiv.	1 h	SiO ₂ (0,15 g)

Equipamento: RETSCH mixer mill (MM 200), jarro (5 mL)
e 2 esferas de aço inox (diâmetro: 7 mm).

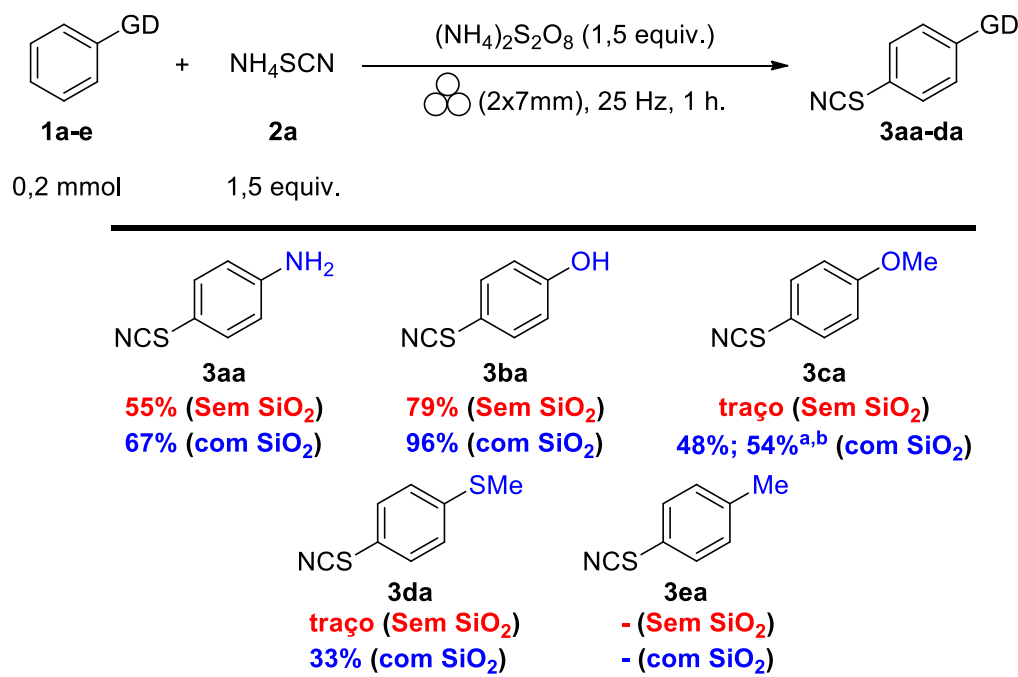
Fonte: Elaboração própria.

2.3.3 Escopo de ariltiocianatos com derivados benzênicos

Com a melhor condição em mãos, a metodologia foi aplicada para os substratos benzênicos contendo grupos dirigentes doadores e retiradores de elétrons; onde os substratos contendo GDE mostraram ser regioseletivos para a tiocianação via funcionalização C-H em C4; valendo destacar que o fenol foi o único substrato consumido totalmente nesse método.

Ao aplicar o método otimizado, os substratos contendo substituintes doadores de elétrons tiveram um aumento significativo no rendimento (**Esquema 27**). A anilina, promoveu a formação do produto **3aa** em 67% de rendimento; sendo o melhor resultado obtido para esse substrato, dentre os métodos testados até agora. O **3ba** foi obtido em 96% de rendimento. O anisol em 48%, e 54% quando submetido a um maior tempo (2 h), ou com o dobro da quantidade utilizada do NH₄SCN (3,0 equivalentes). Assim como o substrato **1da** que promoveu a formação de **3da** em um rendimento de 33%. Já ao utilizar o tolueno como substrato não foi possível promover a tiocianação por esse método.

Esquema 27 – Escopo da reação dos substratos arílicos contendo grupos dirigentes doadores de elétrons, com uso de SiO₂ (auxiliar de moagem).



Os rendimentos foram obtidos após coluna cromatográfica.

Jarro de teflon (V = 5,0 mL), 30 minutos, sem SiO₂.

Jarro de aço (V = 5,0 mL), 1 h, com SiO₂.

[a] 2 h. [b] 3,0 equiv. de NH₄SCN

Fonte: Elaboração própria.

As informações sobre os cromatogramas obtidos por CG/EM e espectros de infravermelho serão discutidas nas sessões específicas para cada grupo funcional explorado nos tópicos seguintes (anilina, fenol, anisol e tioanisol).

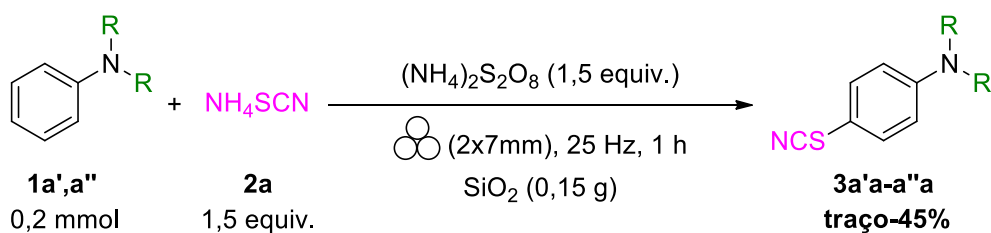
Ao comparar esses resultados com os obtidos por métodos em solução, apenas o produto derivado do fenol se mostrou similar aos relatado na literatura, em relação ao rendimento; os demais foram inferiores. Quanto aos dados obtidos, todos os substratos convergiram com a literatura, em relação as técnicas de infravermelho, CG/EM e RMN (¹H e ¹³C) (WANG et al., 2018; WU et al., 2018a). Quanto aos valores dos pontos de fusão relatados na literatura divergem sempre, chegando até mesmo a ter descrições sobre o mesmo composto como sólido por um grupo de pesquisa, enquanto o outro relata que é líquido. Nesses casos, foram referenciados os trabalhos que apresentaram semelhanças ao obtido nesse trabalho.

Contudo, há outro método da literatura para comparação; o método mecanoquímico. Nesse método, desenvolvido pelo grupo de Rajanna, via almofariz/pistilo, não houve seletividade na reação de tiocianação, isto é, havendo mistura de produtos, ao reagir com o íon tiocianato, promovendo a substituição nas posições C2 e C4 (seja para a anilina ou para o fenol). No caso da anilina, a tiocianação em C4 foi majoritária, enquanto para o fenol, mostrou ser preferencial a substituição em C2 (SRIRAM et al., 2016).

Em relação ao método aplicado, após otimizado, para os compostos: iodobenzeno, bromobenzeno, nitrobenzeno e nitrosobenzeno, ainda não foi observado o produto (apenas o material de partida). Na literatura, no entanto, foi relatado a tiocianação para os halogenetos de arila via funcionalização C-H; com exceção do nitrobenzeno (HOSSEINI-SARVARI; TAVAKOLIAN, 2008; JADHAV et al., 2001).

Contudo, há métodos de tiocianação para os compostos nitrobenzeno, bem como para os grupos arilas contendo halogênio (bromobenzeno e iodobenzeno), a partir de substratos aromáticos na forma de sais de diazônio, isto é, envolvendo outro mecanismo de reação, do tipo S_N1 no anel aromático (CLAYDEN et al., 2012; TARKHANOVA et al., 2018; ZARCHI; EBRAHIMI, 2012). Em seguida, foram investigados os derivados da anilina. Primeiramente, as anilinas substituídas no átomo de nitrogênio, as quais promoveram a tiocianação em C4. As conversões dos materiais de partida, no entanto, foram baixas, mas de fácil tratamento e isolamento.

O produto **3a'a** foi obtido com rendimento de 45% (entrada 1, **Tabela 8**), juntamente com um subproduto, o qual ainda está sendo investigado, mas de antemão há indícios com base nos fragmentos obtidos via CG/EM que sugerem uma estrutura do tipo **3a'a'** (traço, entrada 1). Ainda foi explorada a acetanilida ou *N*-fenilacetamida (**1a''**), como estratégia, a fim de evitar a polimerização da anilina com uso de um grupo de proteção; mas, infelizmente foi obtido apenas traço do produto quando analisado por CG/EM (**3a''a**, entrada 2); mostrando que o substrato **1a''** apresenta baixa reatividade.

Tabela 8 – Escopo da reação com anilinas *N*-substituídas.

entrada	material de partida	produto	rendimento ^[a]
1	 1a'	 3a'a 3a'a'	 45% traço
2	 1a''	 3a''a	 traço

Jarro (5,0 mL) e 2 esferas (diâmetro: 7 mm) de aço inox.
 [a]: Rendimento após coluna cromatográfica.

Fonte: Elaboração própria.

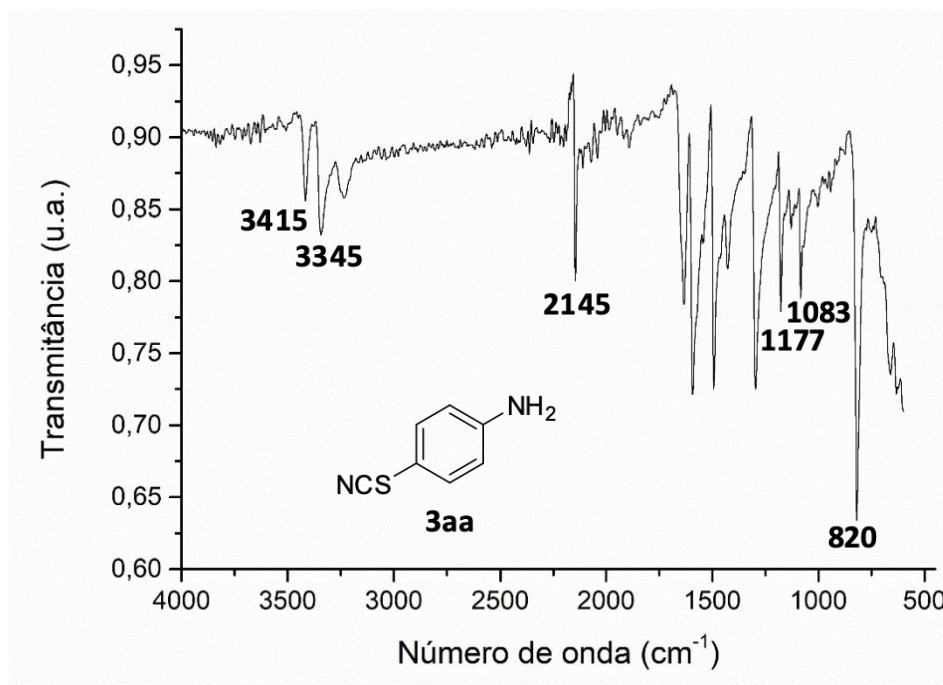
Em comparação com os métodos em solução via funcionalização C-H, os rendimentos obtidos para as anilinas substituídas no nitrogênio foram inferiores. Ainda assim, convergindo quanto à orientação em C4 do grupo tiocianato, bem como os dados de caracterização (ponto de fusão, infravermelho, RMN e CG/EM). (JIANG et al., 2017; WANG et al., 2018; WU et al., 2018a).

A respeito da ligação C-S formada com o grupo tiocianato, foi visto anteriormente que a técnica de infravermelho auxilia na caracterização da estrutura, pois um novo grupo funcional é inserido no lugar de um hidrogênio, após a ocorrência da reação.

O infravermelho do composto **3aa** mostrou um perfil comum aos outros produtos obtidos nesse tópico (fenol, anisol, tioanisol e *N,N*-dimetilaniлина), como as deformações angulares de C-H no anel, possíveis de observar no espectro através de 3 bandas entre 800-1200 cm⁻¹, para a diss substituição 1,4 no anel aromático. Além

da banda do grupo SCN, com valor acima de 2140 cm^{-1} , como esperado (**Figura 25**).

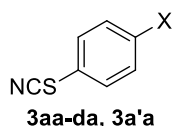
Figura 25 – Espectro de infravermelho (neat) de **3aa**.



Fonte: Elaboração própria.

De maneira similar, foram obtidos os valores das bandas referentes a cada produto de tiocianação como ilustrado abaixo (**Tabela 9**).

Tabela 9 – Estiramentos e balanços comuns em ' cm^{-1} ' dos produtos **3aa-da**, **3a'a**.



X	$\nu_{\text{C-H}}$			ν_{SCN}	ν_{X}
	(F)	(M)	(M)	(F)	
NH ₂ (3aa)	820	1083	1177	2145	3345, 3415
OH (3ba)	832	1100	1170	2161	3420
OMe (3ca)	826	1085	1107	2154	1173, 1249
SMe (3da)	806	961	1074	2155	1007, 1098
N(Me) ₂ (3a'a)	805	945	990	2145	1370

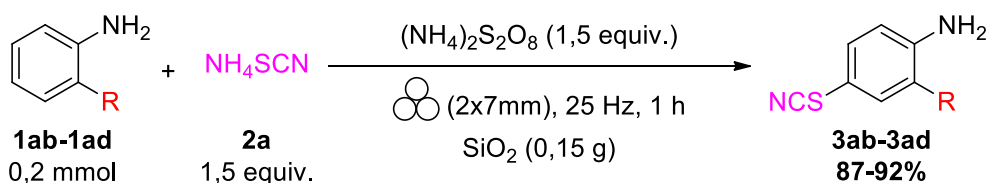
Fonte: Elaboração própria.

Em relação ao grupo funcional de cada composto aromático submetido ao método de tiocianação, cada um apresentou uma banda específica. No caso do fenol, por exemplo, há uma banda em 3420 cm^{-1} e para a anilina foram observadas as duas bandas do estiramento N-H em 3345 e 3415 cm^{-1} , estiramentos simétrico e antissimétrico, respectivamente. Já para os derivados do anisol, tioanisol e *N,N*-dimetilnilina, a observação das bandas torna-se difícil, devido a região coincidir com os estiramentos da ligação C-H do anel aromático entre $1000\text{-}1350\text{ cm}^{-1}$, (PAVIA et al., 2009; SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005).

2.3.4 Escopo de ariltiocianatos com derivados de anilinas

Posteriormente, foram investigadas as anilinas contendo substituintes nas posições C2, C3 e C4. Explorando, inicialmente, as anilinas substituídas em C2, em que a substituição do grupo SCN ocorreu de forma regiosseletiva em C4, orientada pelo grupo amino.

As reações para as anilinas substituídas em C2 promoveram excelentes conversões para GRE e grupo volumoso. Ao utilizar anilinas substituídas em C2 contendo grupo retirador de elétrons (GRE) no anel aromático (entrada 1-3, **Tabela 10**), seus derivados de tiocianação foram obtidos com rendimentos variando de 87-92% (**3ab-3ad**).

Tabela 10 – Escopo da tiocianação com anilinas substituídas com GRE em C2.

entrada	material de partida	produto	rendimento ^[a]
1			92%
2			87%
3			89%

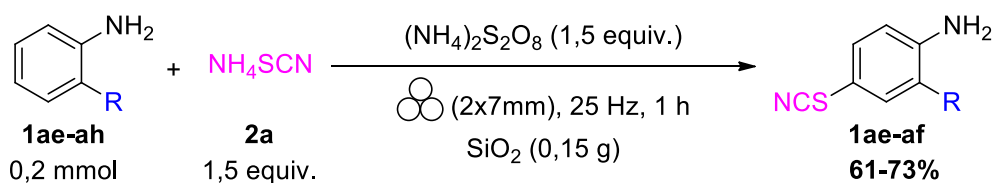
Jarro (5,0 mL) e 2 esferas (diâmetro: 7 mm) de aço inox.

[a]: Rendimento após coluna cromatográfica.

Fonte: Elaboração própria.

As anilinas com GDE, no entanto, levaram a formação de vários subprodutos, pois o substituinte em C2 compete com o grupo NH_2 na orientação da reação de tiocianação, gerando, portanto, o produto em baixo rendimento.

Logo após, foram testadas as anilinas contendo grupo volumoso (**1ae**) e grupos doadores de elétrons (GDE) em C2 (**1af-ah**, **Tabela 11**). Onde o produto desejado **3ae** foi obtido com rendimento de 73% (entrada 1), semelhante ao produto **3af** (61%, entrada 2). Diferente das reações com os substratos **1ag** e **1ah**, que mostraram a formação de diversos produtos, por cromatografia de camada delgada. Onde ambas as reações, quando investigadas pelas técnicas RMN e CG/EM não mostraram conter o produto desejado, apesar de consumido o material de partida.

Tabela 11 – Escopo da tiocianação com anilinas substituídas com grupo volumoso e GDE em C2.

entrada	material de partida	produto	rendimento ^[a]
1			73%
2			61%
3			[b]
4			[b]

Jarro (5,0 mL) e 2 esferas (diâmetro: 7 mm) de aço inox.

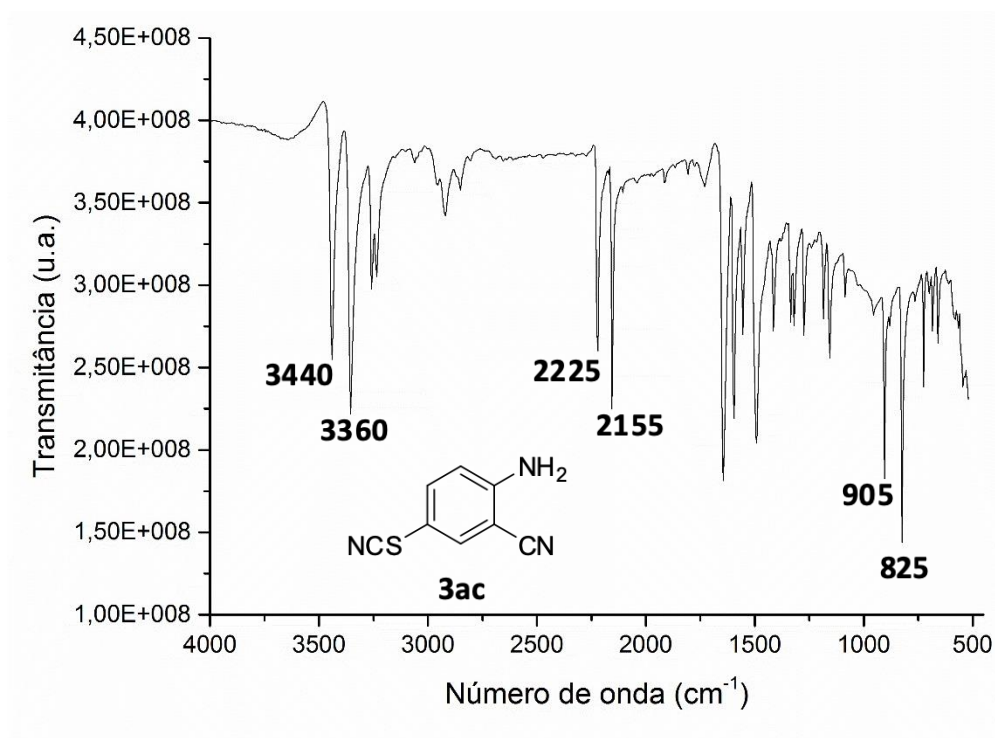
[a]: Rendimento após coluna cromatográfica;

[b]: Mistura complexa.

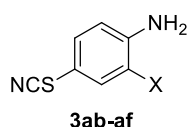
Fonte: Elaboração própria.

No entanto, ao utilizar os substratos **1ag** e **1ah** (**Tabela 11**), mostraram-se de difícil isolamento.

O espectro de infravermelho do composto **3ac** ilustra um perfil semelhante aos outros produtos de tiocianação com anilinas substituídas em C2 (**Figura 26**). Diferenciando apenas pelo grupo funcional ciano, que apresenta um estiramento em 2225 cm^{-1} .

Figura 26 – Espectro de infravermelho (neat) de **3ac**.

Os anéis aromáticos, por conter 3 substituintes (1,2,4), apresentam 2 bandas em comum de deformação angular entre 800-900 cm^{-1} , além do estiramento referente ao grupo tiocianato, com valores entre 2145-2155 cm^{-1} , como ilustrado abaixo (**Tabela 12**).

Tabela 12 – Estiramentos e balanços comuns em ' cm^{-1} ' dos produtos **3ab-af**.

X	$\nu_{\text{C-H}}$		ν_{SCN}	$\nu_{\text{C-X}}$	ν_{X}	ν_{NH_2}
	(F)	(M)	(F)			
NO_2 (3ab)	822	893	2152	-	1340, 1505	3361, 3477
CN (3ac)	825	905	2155	-	2225	3360, 3440
Cl (3ad)	825	855	2150	870	-	3300, 3430
Ph (3ae)	815	860	2150	-	-	3330, 3415
OMe (3af)	810	833	2145	-	1028	3341, 3369

Fonte: Elaboração própria.

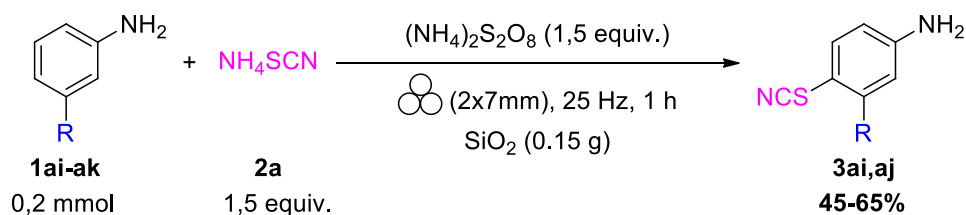
Em comparação com os métodos em solução via funcionalização C-H, as anilinas substituídas em C2 contendo GRE mostraram rendimentos similares. Quanto aos GDE há relato apenas do uso de -OMe, -Me e -*t*Bu como substituintes; no qual, as reações em solução com o grupo -OMe em C2 mostram um melhor rendimento do que o observado nesse trabalho. Em relação aos dados de caracterização (ponto de fusão, infravermelho, RMN e CG/EM), há convergência quanto aos produtos substituídos em C4.

Por fim, foi realizado um levantamento na literatura e observado que os grupos de pesquisa não exploram seus métodos de tiocianação para as anilinas substituídas por -OH e -NH₂ em C2 (JIANG et al., 2017; KHALILI, 2016; METE; KHOPADE; BHAT, 2017; WANG et al., 2018; WU et al., 2018a).

As anilinas contendo substituintes na posição C3 do anel aromático, também foram investigadas. Para esse sistema, foi observada a entrada do tiocianato em C4, tanto para GDE como GRE. Com exceção do substrato 3-hidroxianilina (**1ak**), cujo grupo -OH competiu na tiocianação.

Para esse sistema de substrato, substituído em C3, não houve total conversão dos materiais de partida, e diversos subprodutos foram formados, indicando que não houve seletividade nas reações. Resultando, portanto, em rendimentos moderados ou baixos para seus derivados.

Quando o substrato contendo GRE (3-cianoanilina, **1ai**) foi submetido à metodologia de tiocianação, o produto **3ai** foi obtido com 45% de rendimento (entrada 1, **Tabela 13**). Similarmente, também foi observado para a anilina contendo GDE (3-metilanilina, **1aj**), onde o produto **3aj** apresentou um rendimento reacional de 65% (entrada 2).

Tabela 13 – Escopo da reação com anilinas substituídas com GRE e GDE em C3.

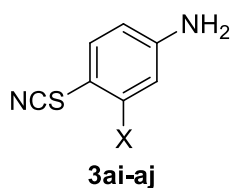
entrada	material de partida	produto	rendimento ^[a]
1	 1ai	 3ai	45%
2	 1aj	 3aj	65%
3	 1ak	 3ak'	15%
		 3ak''	traço

Jarro (5,0 mL) e 2 esferas (diâmetro: 7 mm) de aço inox.

[a]: Rendimento após coluna cromatográfica.

Fonte: Elaboração própria.

O infravermelho dos produtos **3ai** e **3aj**, por conter 3 substituintes (em C1, C3 e C4), apresentam em comum duas bandas de deformação angular, que ocorrem entre 800-900 cm⁻¹; além do grupo tiocianato, com estiramento próximo de 2150 cm⁻¹ (Tabela 14).

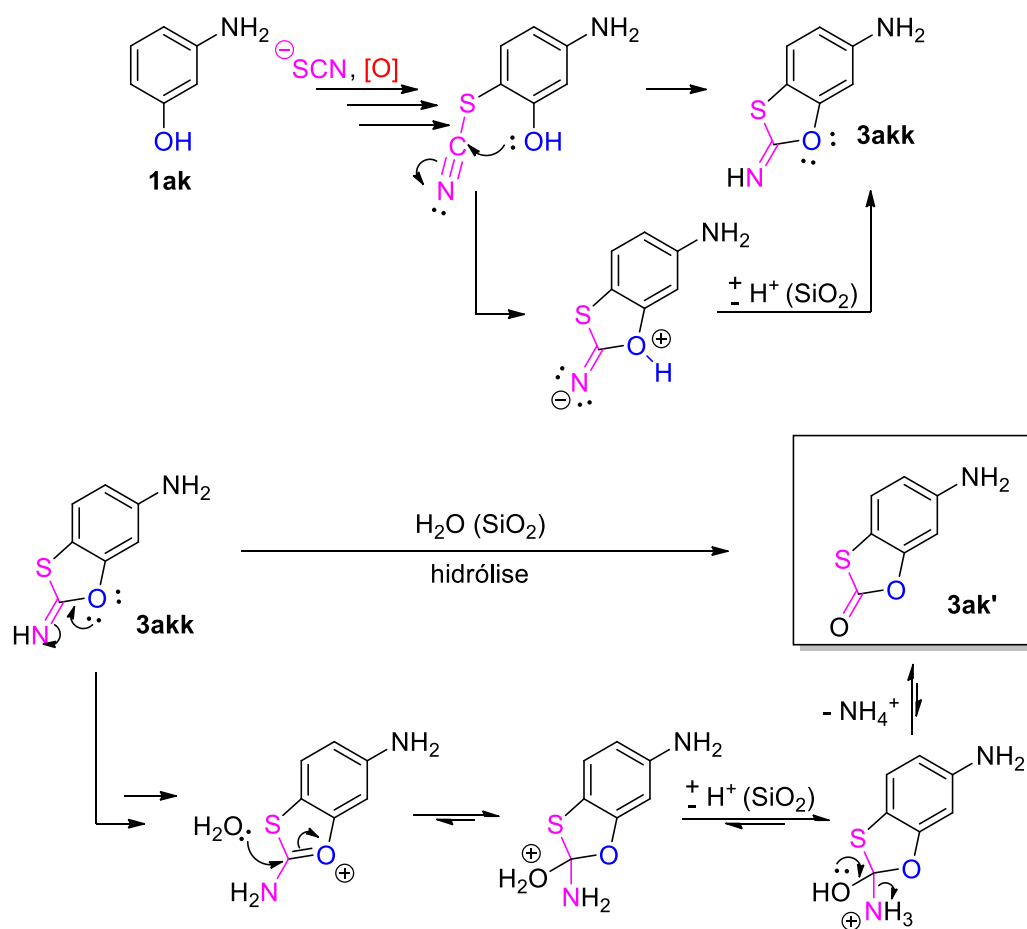
Tabela 14 – Estiramentos e balanços comuns em cm^{-1} dos produtos **3ai-aj**.

X	$\nu_{\text{C-H}}$		ν_{SCN}	ν_{X}	ν_{NH_2}
	(F)	(M)	(F)		
CN (3ai)	833	860	2162	2234	3363, 3466
Me (3aj)	815	962	2146	-	3341, 3429

Fonte: Elaboração própria.

Em relação a reação de tiocianação com a 3-hidroxianilina (**1ak**), não foi observado seletividade na tiocianação, e desse modo houve a formação de dois produtos inesperados (**3ak'** e **3ak''**, entrada 3, **Tabela 13**); uma vez que os grupos $-\text{NH}_2$ e $-\text{OH}$ podem orientar a entrada do tiocianato.

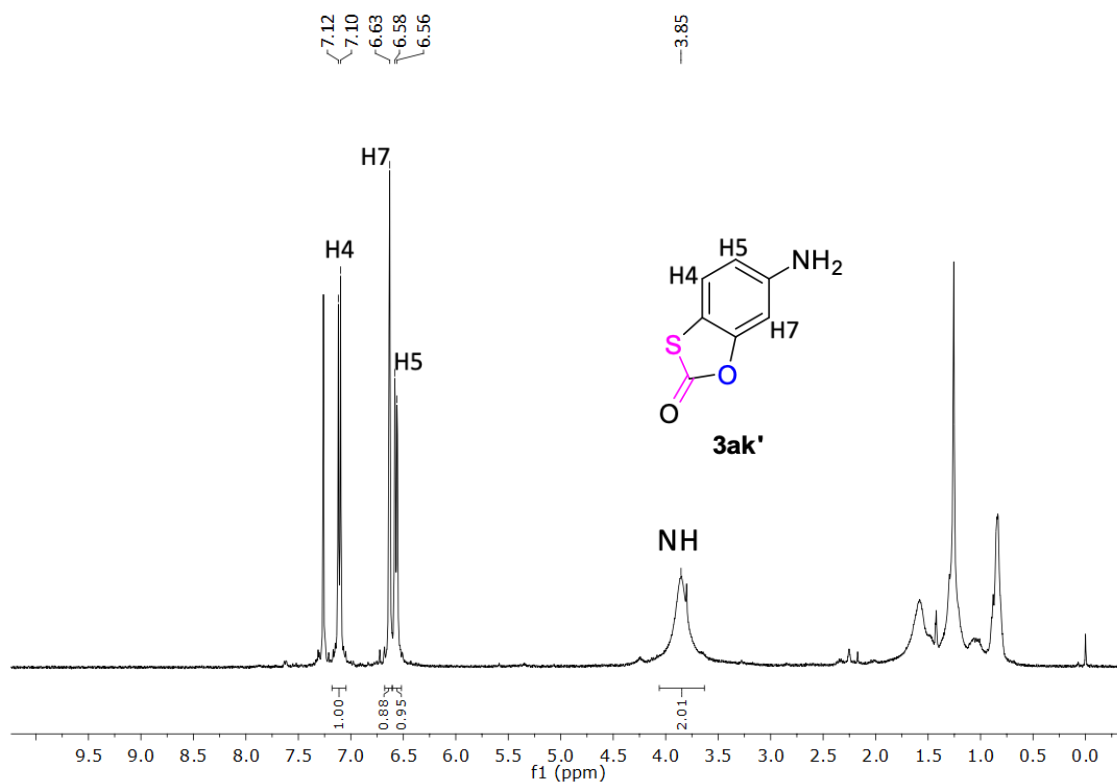
Um dos produtos oriundo da reação de tiocianação com **1ak** foi orientado pelo grupo amino, promovendo a tiocianação em C4 (adjacente ao grupo OH), que por sua vez sofre a ciclização, com o ataque do grupo hidróxido para a formação de **3akk**, que por fim é hidrolisado *in situ* para a formação da benzoxatiol-2-ona **3ak'** (**Esquema 28**).

Esquema 28 – Proposta de mecanismo para formação de **3ak'**.

Fonte: Elaboração própria.

Entre os espectros de RMN ^1H e ^{13}C , o RMN ^1H é o que melhor indica a formação de **3ak'**, por conter integração para 2 hidrogênios para o simpleto referente ao $-\text{NH}_2$, além dos 3 sinais de hidrogênio contidos no anel aromático, e a ausência do sinal do hidrogênio do grupo hidroxila, uma vez que o oxigênio formou uma nova ligação com o carbono do grupo tiocianato (**Figura 27**).

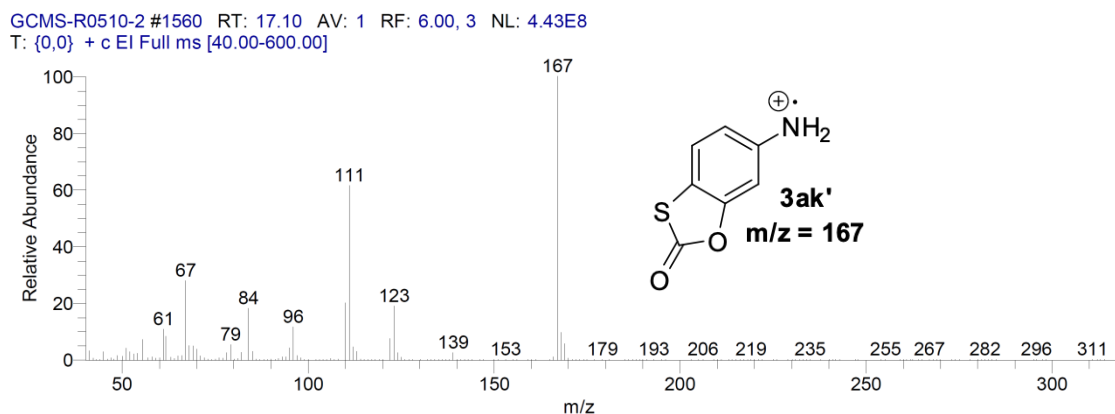
Figura 27 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3ak'**.



Fonte: Elaboração própria.

Foi obtido, ainda, os fragmentos do produto **3ak'**. Foi possível observar o fragmento do íon molecular ($m/z = 167$), que auxilia na elucidação estrutural, indicando a hidrólise, pois com o oxigênio na estrutura o valor é de 167 ao invés de 166 (caso houvesse o 'N' na estrutura) (**Figura 28**).

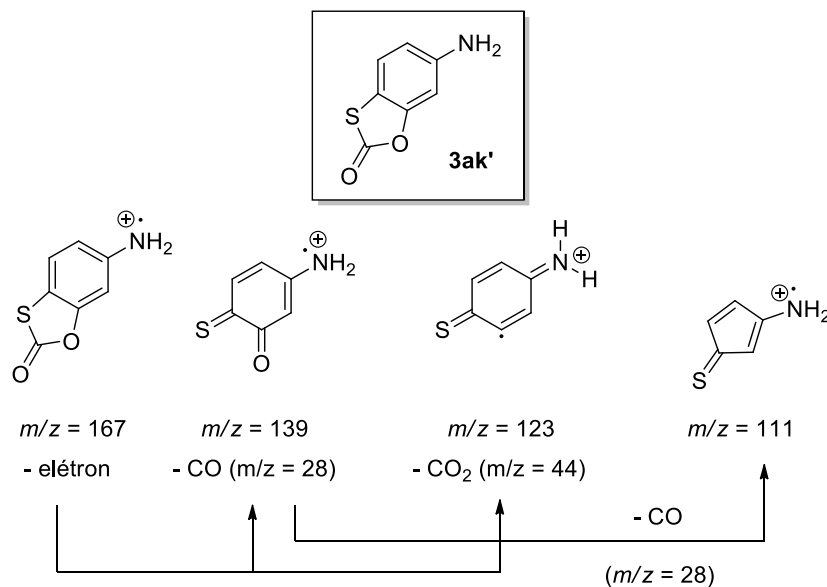
Figura 28 – Fragmentos (CG/EM) de **3ak'**.



Fonte: Elaboração própria.

Outros indícios são os fragmentos com $m/z = 111$ e 123 , pois os mesmos são oriundos de éster. A saída de duas carbonilas ($m/z = 28 \times 2$), por exemplo, geram os fragmentos 139 e 111 a partir do íon molecular ($m/z = 167$); já a perda do fragmento ($m/z = 44$, a partir da $m/z = 167$), é referente a eliminação do CO_2 , que gera o fragmento com $m/z = 123$ (**Esquema 29**).

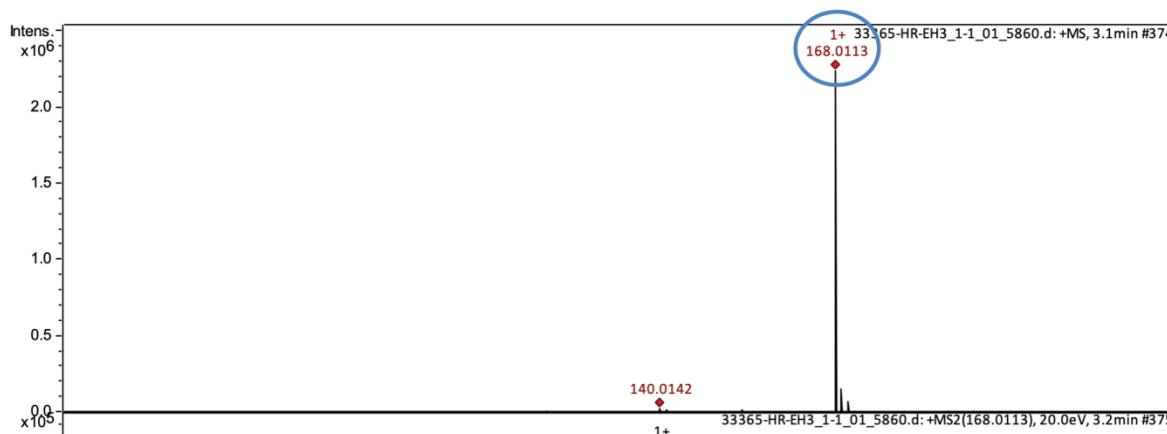
Esquema 29 – Estruturas propostas para os fragmentos obtidos no CG/EM de **3ak'**.



Fonte: Elaboração própria.

Por fim, foi obtida a massa de alta resolução ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 168,0113$, obtido / $168,0041$, calculado), o que confirmou a estrutura proposta, inédita na literatura (**Figura 29**).

Figura 29 - Massa de alta resolução de **3ak'**.

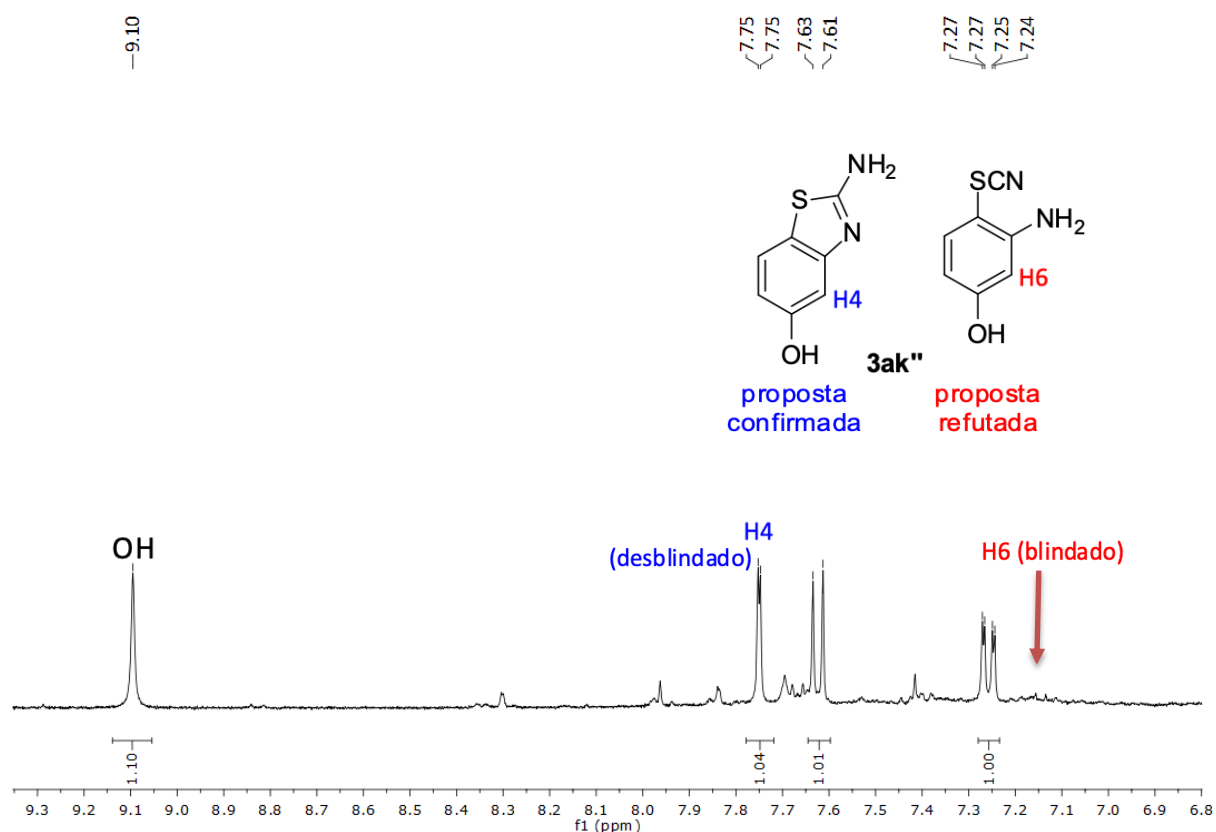


A sílica, que pode influenciar na hidrólise, foi investigada através de uma reação controle de tiocianação com o substrato **1ak** sem o auxiliar de moagem (SiO_2), e nessas condições não foi observado por CG-DIC o produto com tempo de retenção de 17,10 minutos, referente a **3ak'**.

Em relação ao produto **3ak''**, o grupo dirigente foi o grupo hidróxido, seguida da ciclização após o ataque do grupo amino ao carbono do tiocianato, gerando assim a benzotiazol-2-amina.

O espectro de RMN ^1H desse composto apresentou um simpleto em 9,10 ppm referente ao grupo hidróxido. Além disso, apresenta 3 sinais dos hidrogênios do anel aromático, dos quais o duplete em 7,75 ppm foi atribuído ao H4, bastante desblindado o que indica a formação do anel de cinco membros (5-hidroxibenzotiazol-2-amina, **3ak''**) (**Figura 30**).

Figura 30 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **3ak''**.



Fonte: Elaboração própria.

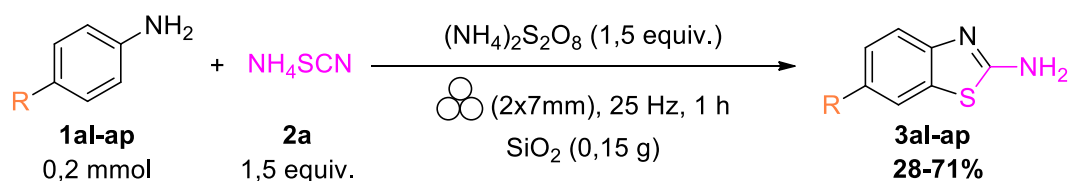
Apesar da competição na orientação do grupo tiocianato, o grupo amino mostrou ser o dirigente principal, devido o nitrogênio ser um melhor doador de elétrons que o oxigênio, como consequência de sua menor eletronegatividade.

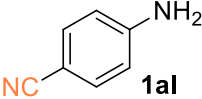
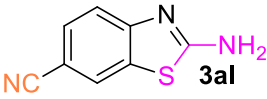
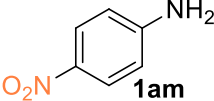
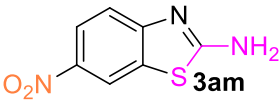
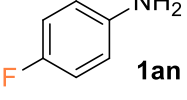
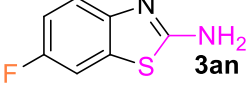
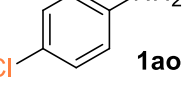
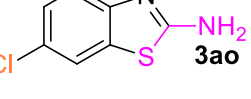
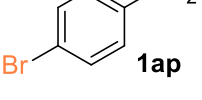
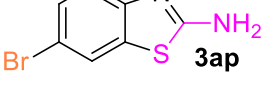
Ao comparar com os métodos em solução via funcionalização C-H em C4, pôde-se observar que o produto **3ai**, é inédito, por não haver relato de tiocianação para o substrato 3-cianoanilina; confirmado, portanto, por massa de alta resolução. O produto **3aj**, no entanto, já foi relatado, onde seus dados de caracterização (infravermelho, RMN, CG/EM e ponto de fusão) convergiram com o produto obtido nesse trabalho (JIANG et al., 2017). Já o produto **3ak'** obtido, também é inédito, o qual foi confirmado por massa de alta resolução. Enquanto o produto **3ak''** foi relatado, cujo produto foi obtido através do método de hidroxilação de benzotiazol-2-amina (NASREEN; ADAPA, 2001).

As anilinas substituídas na posição C4, subsequentemente, foram exploradas contendo GRE e GDE. Para esse sistema a tiocianação ocorreu em C2 ao grupo amino. Porém, foi observado que ocorreu também a ciclização *in situ* via ataque do grupo amino ao carbono do tiocianato para formação do benzotiazol-2-amina.

Para esses substratos, observou-se, na maioria dos casos, que as reações continham além de material de partida, o produto e pelo menos mais três subprodutos, os quais não foram elucidados, por haver formação de apenas traço. Indicando que a reação para esses substratos não é seletiva, o que resultou em rendimentos baixos ou moderados para os produtos obtidos.

A reação teve início com as anilinas contendo GRE, as quais foram obtidas com rendimentos na faixa de 28-71% (**3al-ap**, Tabela 15).

Tabela 15 – Escopo da reação com anilinas contendo GRE em C4.

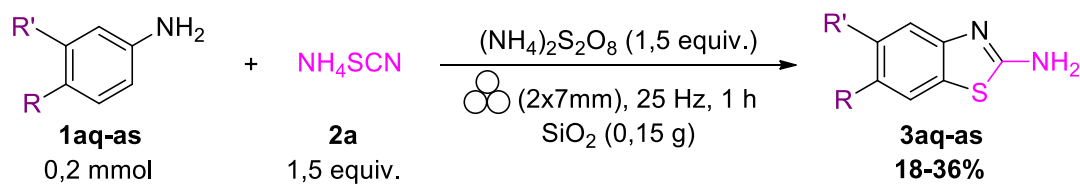
entrada	material de partida	produto	rendimento ^[a]
1	 1al	 3al	71%
2	 1am	 3am	41%
3	 1an	 3an	59%
4	 1ao	 3ao	51%
5	 1ap	 3ap	28%

Jarro (5,0 mL) e 2 esferas (diâmetro: 7 mm) de aço inox.

[a]: Rendimento após coluna cromatográfica.

Fonte: Elaboração própria.

Por outro lado, se esperava um maior rendimento quando aplicada a metodologia para as anilinas com GDE em C4, por tornar o anel aromático mais rico em elétrons. Mas, os rendimentos foram baixos. O composto **3aq**, por exemplo, apresentou 18% de rendimento (entrada 1, **Tabela 16**). Já o substrato **1ar** não reagiu como esperado para formação de **3ar** (entrada 2); por CCD foram observados diversos produtos, possivelmente oriundo da competição de orientação do grupo hidróxido presente também no anel aromático.

Tabela 16 – Escopo da reação com anilinas substituídas com GDE em C4 e C3/C4.

entrada	material de partida	produto	rendimento ^[a]
1	1aq	3aq	18%
2	1ar	3ar	[b]
3	1as	3as' 3as''	36%

Jarro (5,0 mL) e 2 esferas (diâmetro: 7 mm) de aço inox.

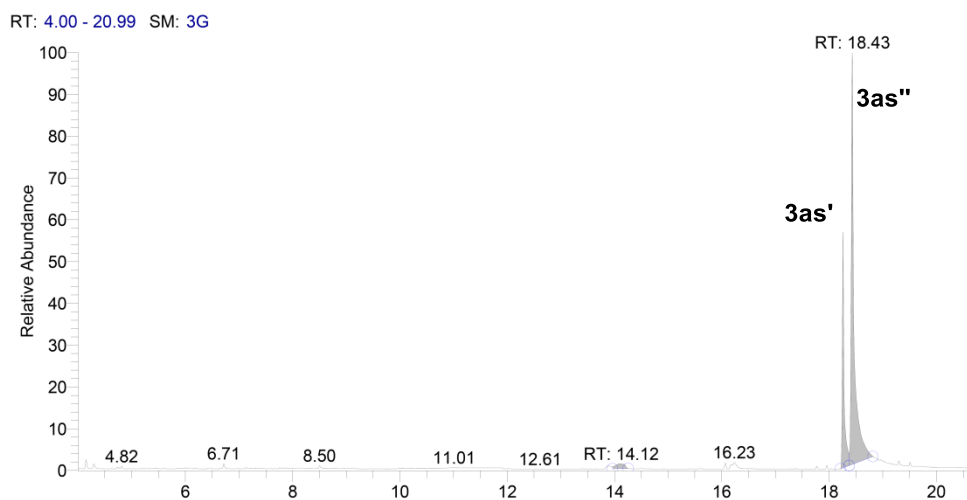
[a]: Rendimento após coluna cromatográfica;

[b]: Mistura complexa.

Fonte: Elaboração própria.

Enquanto o substrato **1as** gerou dois produtos de tiocianação **3as'** e **3as''**, os quais não foram possíveis de isolar, devido a semelhança de polaridade, sendo obtidos como mistura (36% de rendimento). Sendo possível observá-los, apenas, quando analisado o cromatograma obtido por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG/EM) (**Figura 31**).

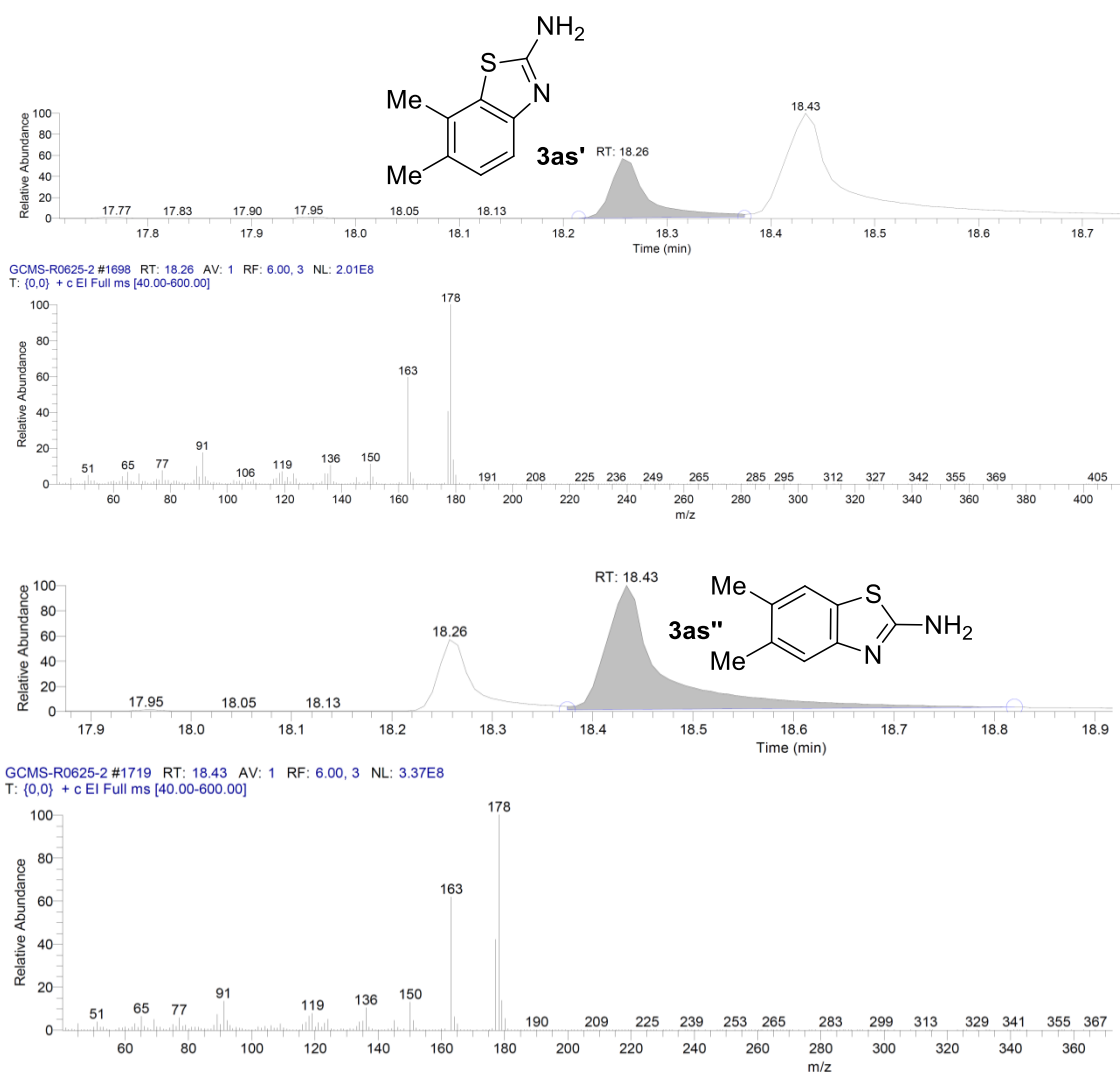
Figura 31 – Cromatograma da mistura obtida da tiocianação do composto **1as**.



Fonte: Elaboração própria.

Os compostos com tempo de retenção em 18,26 min. e 18,43 min. Apresentaram uma proporção de 1:3 (**3as'**:**3as''**, **Figura 31**) e foram propostos devido a semelhança na polaridade, bem como o valor idêntico do íon molecular ($m/z = 178$) (**Figura 32**).

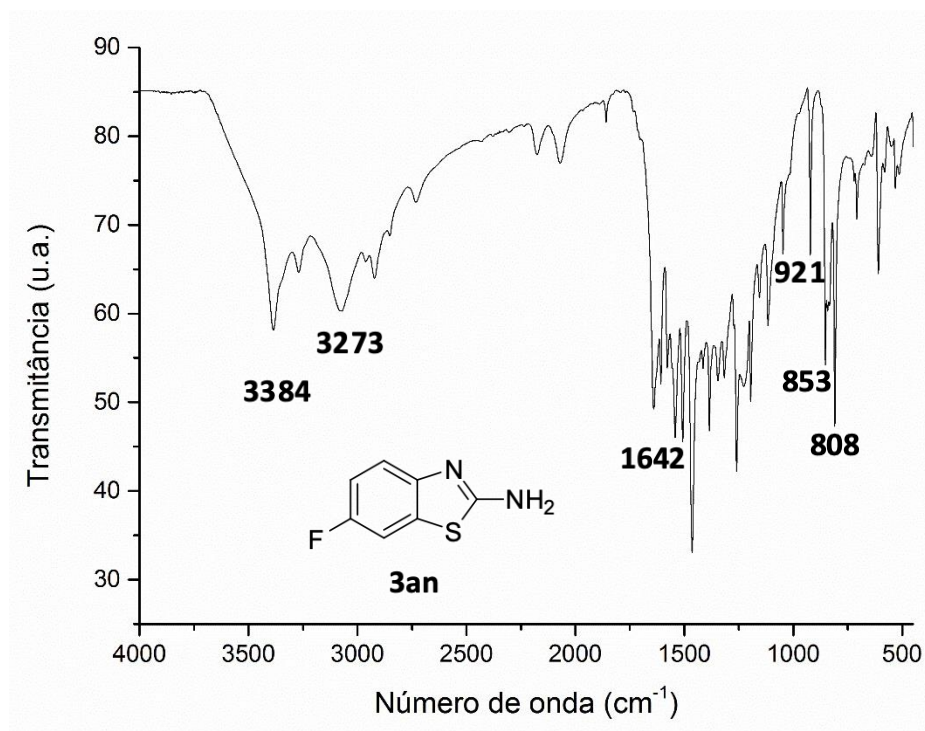
Figura 32 – Fragmentos das estruturas **3as'** e **3as''**.



Fonte: Elaboração própria.

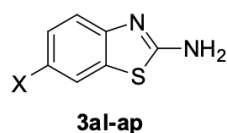
Descartando, portanto, a possibilidade de ser o produto de hidrólise, pois teria o valor do íon molecular com acréscimo em 1 unidade ($m/z = 179$).

O espectro de infravermelho de **3an** foi escolhido como modelo para comparação com os demais compostos obtidos (**3al,am**; **3ap,aq**). Evidenciando a estrutura cíclica, proposta, uma vez que o espectro não contém o estiramento referente ao grupo tiocianato na região entre 2145-2165 cm^{-1} . Mas sim um estiramento em 1642 cm^{-1} , evidenciando a ligação C=N (imina), do composto cíclico obtido (**Figura 33**).

Figura 33 – Espectro de infravermelho (neat) de **3an**.

Fonte: Elaboração própria.

Em relação aos valores dos estiramentos contidos nos espectros de IV das benzotiazol-2-aminas, tem-se 3 bandas entre 800-950 cm^{-1} das deformações angulares no anel; o estiramento próximo de 1640 cm^{-1} da ligação C=N (imina); e os estiramentos simétrico e antissimétrico do grupo amino (**Tabela 17**).

Tabela 17 – Estiramentos e balanços comuns em ' cm^{-1} ' dos produtos **3al-an**; **3ap-aq**.

X	$\nu_{\text{C-H}}$		$\nu_{\text{R-X}}$	ν_{X}	$\nu_{\text{C=N}}$	ν_{NH_2}
	(F)	(M)	(F)			
CN (3al)	820	877	-	2224	1633	3319, 3483
NO_2 (3am)	747	821	-	1327, 1515	1635	3286, 3402
F (3an)	808	853	921	-	1642	3273, 3384
Cl (3ao)						
Br (3ap)	809	887	861	-	1631	3270, 3453
OMe (3aq)	806	846	1053	-	1641	3294, 3387

Fonte: Elaboração própria.

Por fim, foi feita a comparação dos resultados obtidos com os dois métodos de tiocianação via funcionalização C-H para as anilinas substituídas em C4, os quais obtiveram benzotiazol-2-aminas como produto (JIANG et al., 2017; WANG et al., 2018). O substrato contendo o substituinte 4-CN apresentou um resultado melhor que o relatado pelo grupo de Jiang. Enquanto os substratos contendo os substituintes: 4-nitro, 4-flúor, 4-cloro e 4-Br apresentaram rendimentos inferiores ao grupo de Jiang. Já o substrato contendo o substituinte 4-OMe se mostrou similar ao grupo de Jiang e inferior ao grupo de Wang. Onde todos os dados de caracterização (infravermelho, RMN e CG/EM) convergiram; com exceção do ponto de fusão, em que não há uniformidade registrada pelos grupos de pesquisa para uma mesma estrutura. Quanto as condições reacionais, o grupo de Jiang desenvolveu a reação sob ambiente inerte, com uso de metal (cobre), utilizando solvente DMSO, elevada temperatura (100 °C) e um elevado tempo reacional (24 h) (JIANG et al., 2017); enquanto que o método desenvolvido pelo grupo de Wang foi aplicado apenas para 2 substratos (4-metilanilina e 4-metoxianilina), ou seja, um escopo limitado. O que indica que o método desenvolvido nesse trabalho, apresenta a vantagem se obter as benzotiazol-2-aminas (6 exemplos), sob condições brandas, além de um tempo reacional curto, e de fácil tratamento e isolamento; pois apesar de haver subprodutos formados, os produtos desejados apresentam, na maioria dos casos, maior polaridade; o que facilita no isolamento.

2.3.5 Escopo de ariltiocianatos derivados de fenóis e naftol

Após explorar a tiocianação com as anilinas, foi expandido o escopo para os fenóis, uma vez que o resultado prévio de tiocianação de **1ba** promoveu a formação de **3ba** com o rendimento de **96%**, nos incentivando a explorar seus derivados contendo substituintes com GDE e GRE.

As reações de tiocianação com fenóis substituídos em C2 promoveram seletivamente a substituição em C4, e funcionou de forma eficiente para os substratos contendo GDE. Enquanto que ocorreu de forma inversa para os GRE, pois houve baixas conversões. Somado a isso, as reações mostraram ser de fácil tratamento e isolamento.

Inicialmente foram testados os fenóis contendo GRE, os quais geraram os respectivos produtos com baixo rendimento (8% e 34%, **3bb** e **3bc**, respectivamente) (**Tabela 18**).

Tabela 18 – Escopo da reação com fenóis contendo GRE em C2.

1bb-bc 0,2 mmol	2a 1,5 equiv.	3bb-bc 15-47%	
entrada	material de partida	produto	rendimento ^[a]
1			8.0% 15% ^[b]
2			34% 47% ^[b]

Jarro (5,0 mL) e 2 esferas (diâmetro: 7 mm) de aço inox.

[a]: Rendimento após coluna cromatográfica.

[b]: Aplicação do método B: 2x45 min., 2xNH₄SCN (1,5 + 1,0 equiv.), 2x(NH₄)₂S₂O₈ (1,5 + 1,0 equiv.).

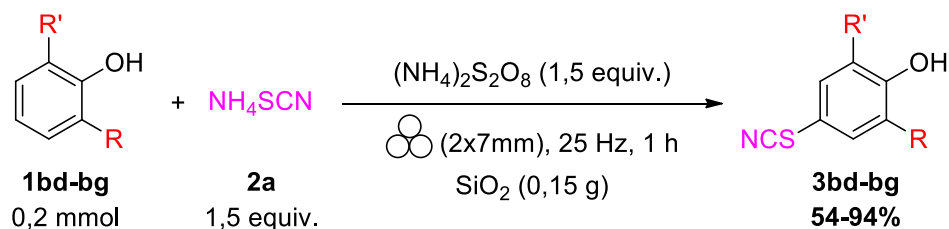
Fonte: Elaboração própria.

Em seguida, os substratos **1bb** e **1bc** foram submetidos a uma adaptação do método, ao realizar a tiocianação (ainda com sílica como auxiliar de moagem, e sem LAG) em duas etapas de 45 minutos, cada, com uso de 1,5 equivalente do tiocianato de amônio e do persulfato de amônio, na primeira etapa. Adicionando, em seguida, mais 1,0 equivalente de ambos os reagentes (NH₄SCN e ((NH₄)₂S₂O₈), na última etapa de moagem, com o intuito de obter uma maior conversão (denominado de método B). No entanto, o rendimento obtido se manteve baixo para **3bb** (15%, entrada 1, **Tabela 18**), diferente de **3bc**, que foi obtido um aumento significativo no rendimento (47%, entrada 2).

Em seguida foram explorados os fenóis substituídos em C2, contendo GDE, os quais foram obtidos com rendimentos variando de 58-94%, (entradas 1-3, **Tabela 19**). Onde, o fenol dissustituído em C2/C6 (**1bg**) também foi testado e obtido o

produto em 54% de rendimento (**3bg**, entrada 4). Não havendo, portanto, a necessidade de utilizar o método B para obtenção de melhores rendimentos.

Tabela 19 – Escopo da reação com fenóis substituídos com GDE em C2/C6.



entrada	material de partida	produto	rendimento ^[a]
1			94%
2			70%
3			58%
4			54%

Jarro (5,0 mL) e 2 esferas (diâmetro: 7 mm) de aço inox.
[a]: Rendimento após coluna cromatográfica.

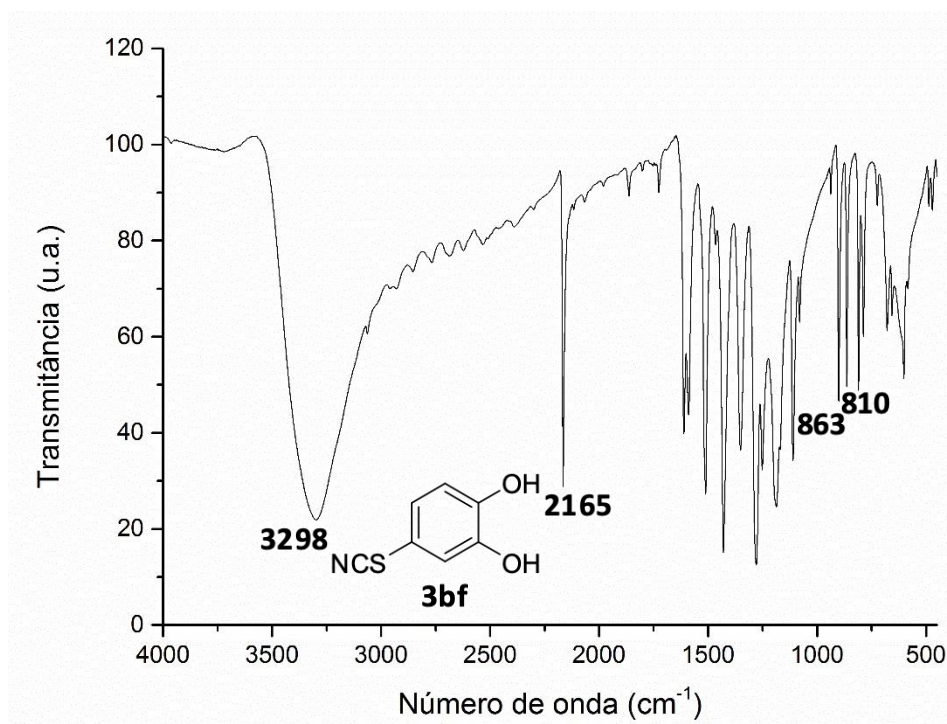
Fonte: Elaboração própria.

Os substratos **1bf** e **1bg**, quando analisados por CCD, foram observados com 100% de conversão. Porém, os produtos de tiocianação foram obtidos com baixo rendimento. Isso indica que esses substratos podem estar se degradando quando submetidos a oxidantes fortes, como o persulfato de amônio, como relata a literatura (FORSEY, 2004).

Como modelo, foi representado o espectro de infravermelho de **3bf** (**Figura 34**), por ilustrar o perfil similar para esses compostos; e como se pode observar, há

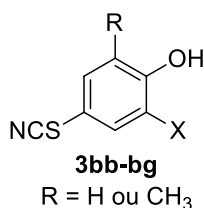
o estiramento do grupo SCN entre 2145-2165 cm^{-1} , confirmando assim a reação de tiocianação; além da banda referente ao grupo OH do fenol (3298 cm^{-1}), bem como as deformações angulares (810 e 863 cm^{-1}) devido o anel aromático conter 3 substituintes nas posições específicas C1, C2 e C4.

Figura 34 – Espectro de infravermelho (KBr) de **3bf**.



Fonte: Elaboração própria.

Os valores semelhantes das bandas foram organizados, como ilustrado abaixo (**Tabela 20**).

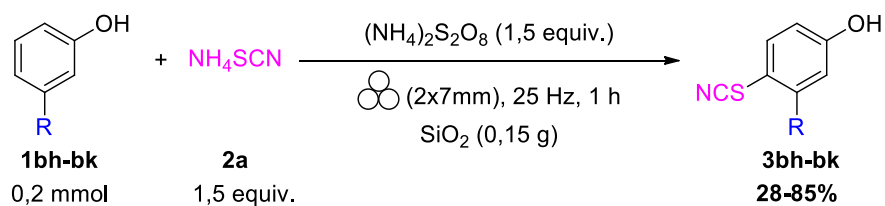
Tabela 20 – Estiramentos e balanços comuns em 'cm⁻¹' dos compostos **3bb-bg**.

X	ν _{C-H}		ν _{SCN}	ν _X	ν _{OH}
	(F)	(M)	(F)		
NO ₂ (3bb)	848	892	2156	1253, 1521	3266
CHO (3bc)	845	900	2155	1675	3300
Me (3bd)	816	884	2161	-	3373
OMe (3be)	806	926	2160	1028	3356
OH (3bf)	810	863	2165	3298	3298
2,6-(Me) ₂ (3bg)	-	-	2155	-	3453

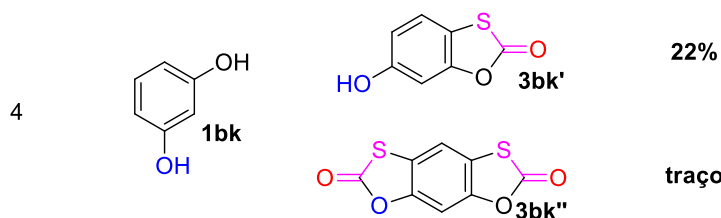
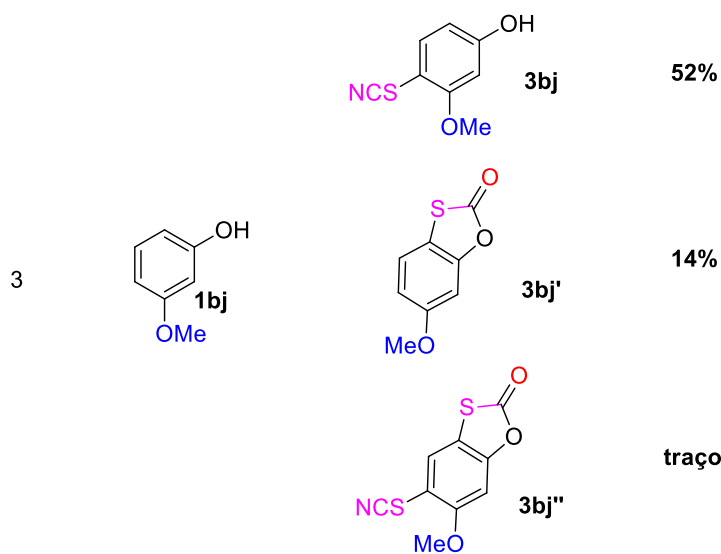
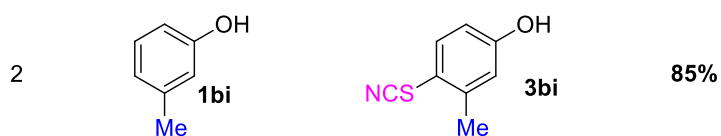
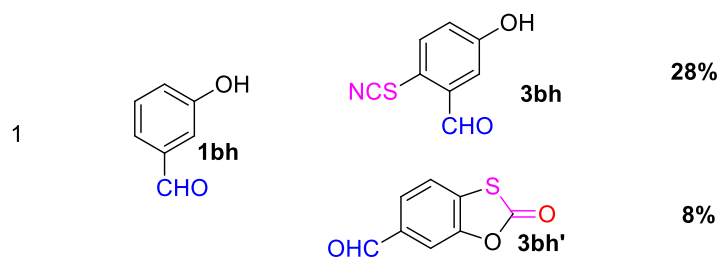
Fonte: Elaboração própria.

Ao comparar o método empregado nesse trabalho com os métodos em solução via funcionalização C-H, tem-se um perfil similar no que se refere aos melhores rendimentos observados para os fenóis substituídos com grupos GDE frente aos GRE. Quanto aos produtos obtidos, todos convergiram com os resultados de caracterização da literatura (infravermelho, RMN, CG/EM e ponto de fusão) (NIKOO FAR; GORJI, 2016; WU et al., 2018a). Com exceção do produto de tiocianação do 2-nitrofenol (**1bb**), cujo derivado **3bb** é inédito, o qual foi confirmado com a massa de alta resolução (Apêndice B). Destacando que já houve a tentativa de síntese desse composto (**3bb**) em solução, pelo grupo de Mete, mas não foi possível obtê-lo (METE; KHOPADE; BHAT, 2017).

Posteriormente, os fenóis substituídos em C3 foram testados (**Tabela 21**).

Tabela 21 – Escopo da reação com fenóis substituídos com GRE e GDE em C3.

entrada	material de partida	produto	rendimento ^[a]
---------	---------------------	---------	---------------------------



Jarro (5,0 mL) e 2 esferas (diâmetro: 7 mm) de aço inox.
 [a]: Rendimento após coluna cromatográfica.

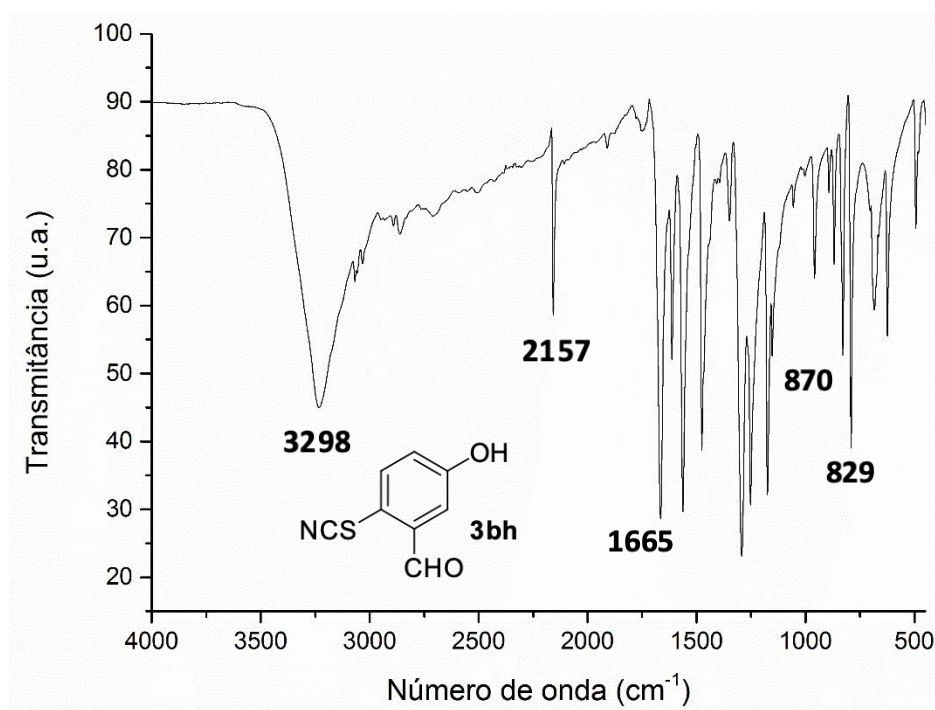
Fonte: Elaboração própria.

Os substratos incluem substituintes com GRE e GDE, os quais promoveram a substituição em C4, apresentando baixa conversão para GRE, frente aos GDE; e podendo ser isolado alguns subprodutos, no caso das reações com **1bh**, **1bj** e **1bk** os subprodutos isolados foram elucidados como benzoxatiol-2-onas, obtidos através da hidrólise das benzoxatiol-2-iminas; já o substrato **1bi** mostrou ser seletivo para a formação de **3bi** (Tabela 21).

Nesse sistema de substrato, foi possível observar que o grupo substituinte influencia na reação. O substrato com GRE em C3 (**1bh**), quando aplicado ao método de tiocianação formou o produto **3bh** com 28% de rendimento (entrada 1, Tabela 21). Enquanto os fenóis substituídos com GDE, especificamente CH₃ e OCH₃, levaram aos produtos esperados com 85% e 52% de rendimento (**3bi** e **3bj** respectivamente).

O espectro de infravermelho do composto **3bh** foi similar aos compostos **3bi** e **3bj** (Figura 35), diferenciado apenas pela banda em 1665 cm⁻¹ referente à carbonila do aldeído.

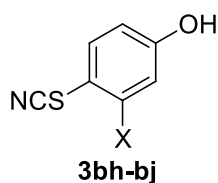
Figura 35 – Espectro de infravermelho (KBr) de **3bh**.



Fonte: Elaboração própria.

Nos espectros, têm-se em comum as deformações angulares, originando, portanto, 2 bandas entre 800-900 cm^{-1} , o estiramento SCN entre 2145-2165 cm^{-1} e a banda da hidroxila, pertencente ao grupo fenol próximo de 3200 cm^{-1} ; como ilustrados na tabela abaixo (**Tabela 22**).

Tabela 22 – Estiramentos e balanços comuns em ' cm^{-1} ' dos compostos **3bh-bj**.

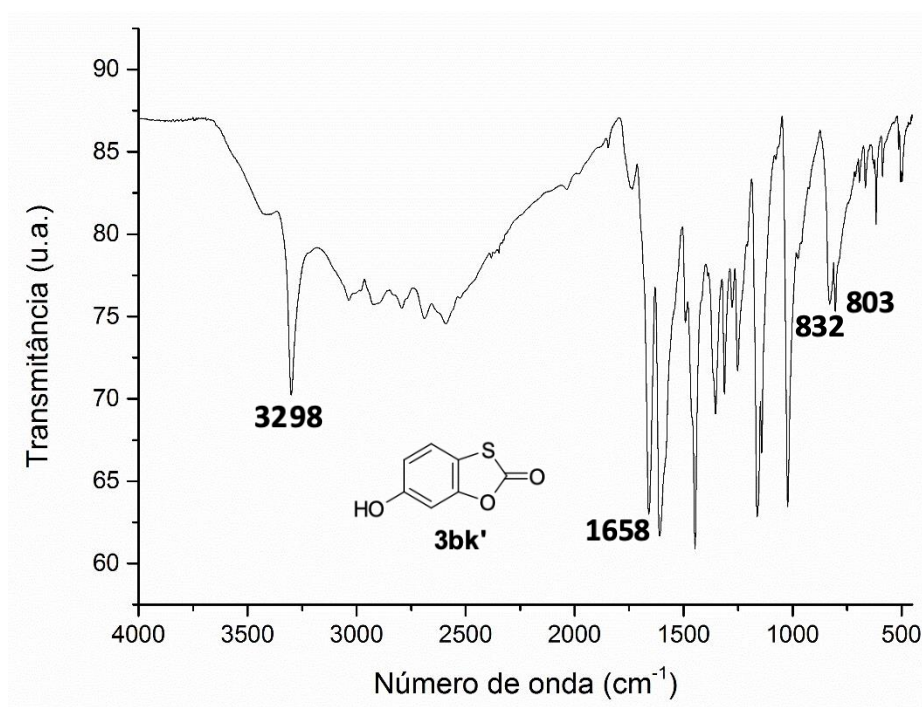


X	$\nu_{\text{C-H}}$		ν_{SCN}	ν_{X}	ν_{OH}
	(F)	(M)	(F)		
CHO (3bh)	829	870	2157	1665	3232
Me (3bi)	815	883	2160	-	3337
OMe (3bj)	792	852	2155	1201	3361

Fonte: Elaboração própria.

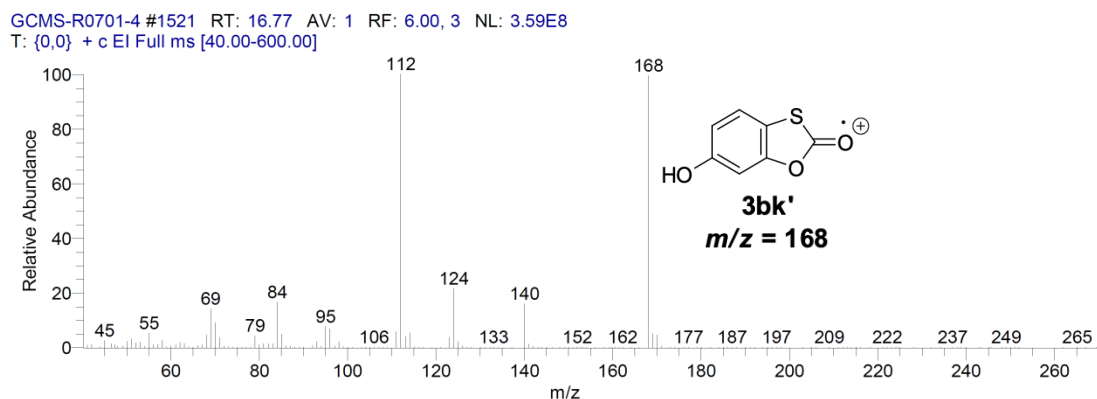
Com exceção do substrato **1bi** (3-metilfenol), todos os outros promoveram a formação de subprodutos (**1bh**, **1bj** e **1bk**). O 3-metoxifenol (**1bj**), por exemplo, formou dois subprodutos: i) **3bj'** (14%, **Tabela 21**, confirmado por CG/EM e infravermelho; além do ponto de fusão, que está de acordo com a literatura) (TRAXLER, 1979); e ii) **3bj''** (obtido como traço, **Tabela 21**, proposto com base nos dados de infravermelho, apenas). Enquanto que o 3-hidroxifenol (**1bk**) formou majoritariamente o 6-hidroxibenzo[d][1,3]oxatíol-2-ona (**3bk'**) em 22%; além do subproduto **3bk''**, que é formado a partir de uma segunda tiocianação, seguido de ciclização e hidrólise.

O infravermelho do composto isolado (**3bk'**) pode ser confirmado devido as bandas de estiramento C=O de éster (1658 cm^{-1}), e a banda OH (3298 cm^{-1}). Além da ausência da banda próximo de 2150 cm^{-1} indicar que não há o grupo SCN (**Figura 36**).

Figura 36 – Espectro de infravermelho (KBr) de **3bk'**.

Fonte: Elaboração própria.

Os picos presentes no espectro de massas corroboram com a estrutura proposta de **3bk'**, pois o fragmento que corresponde ao pico de razão $m/z = 168$ refere-se ao íon molecular; enquanto o pico com $m/z = 140$ se refere a saída de uma carbonila ($m/z = 28$), e o pico com $m/z = 124$ corresponde a saída de CO_2 ($m/z = 44$), característico de éster. Já o fragmento de $m/z = 112$ equivale a saída de duas carbonilas ('C=O': $m/z = 28 \times 2 = 56$) do íon molecular (**Figura 37**).

Figura 37 – Espectro de massas de **3bk'**.

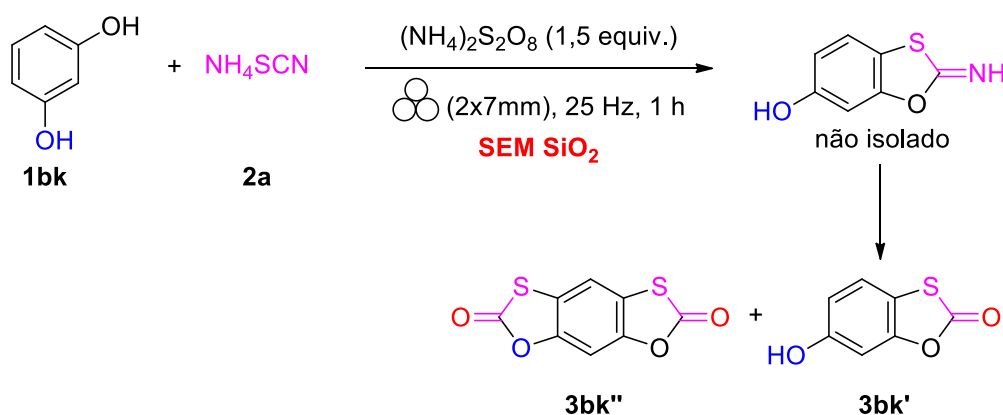
Fonte: Elaboração própria.

O composto **3bk'** também foi submetido a ponto de fusão, para comparação com a literatura, obtendo-se a faixa de 145-147 °C; um pouco abaixo que o apresentado pela literatura (158 °C) (DASH et al., 2011). Mas, com o complemento das técnicas de infravermelho, CG/EM e RMN, pôde-se propor que a estrutura do produto obtido da reação com **1bk** é a 6-hidroxibenzo[d][1,3]oxatíol-2-ona (**3bk'**).

As benzoxatíol-2-onas (produtos da hidrólise após duas etapas consecutivas de tiocianação e ciclização) podem ser obtidas através da hidrólise da benzoxatíol-2-iminas (BRESLOW; HERMAN, 1966). Portanto, foi investigada a formação desses produtos, a fim de descobrir se a sílica (SiO₂), utilizada como auxiliar de moagem, influencia na formação desses ésteres através da ciclização e hidrólise *in situ*.

A fim de realizar a reação controle, foi utilizado o substrato **1bk**, para representar o grupo de fenóis substituídos em C3. O qual foi submetido ao mesmo procedimento de síntese, porém sem uso do auxiliar de moagem (SiO₂) (**Esquema 30**).

Esquema 30 – Controle reacional da sílica como promotor da hidrólise.



Fonte: Elaboração própria.

A análise por CCD da amostra sem tratamento apresentou material de partida e vários subprodutos, mas não foi possível observar **3bk'**. No entanto, após a extração líquido-líquido (AcOEt/H₂O), foi possível observar via CCD o surgimento de um novo composto, com R_f igual ao produto isolado (**3bk'**).

Indicando dessa forma, que o produto foi formado no meio aquoso quando submetido a extração líquido-líquido; e para esclarecer a formação do produto em questão, o material bruto da reação foi injetado no CG/EM para comparação do

tempo de retenção com o produto já isolado (**3bk'**), o que foi confirmado, pois continha o pico com tempo de 16,78, o qual mostrou $m/z = 168$, referente ao pico do íon molecular para **3bk'** (não anexado). O subproduto **3bk''** também foi observado. No cromatograma ainda foi possível identificar produtos além do **3bk'**, como o material de partida (**1bk**) em 11,44 min., o subproduto **3bk''** em 19,95 min., e um novo produto em 13,70 minutos, com fragmento $m/z = 142$, mas que ainda será investigado (não observado na mesma reação, usando sílica).

Por fim, foram comparados os dados obtidos com os da literatura que ocorrem sob solução, os quais ocorrem também via funcionalização C-H. Contudo, foi observado que os fenóis substituídos em C3 são pouco explorados, pois contém apenas 2 exemplos com GDE, especificamente -Me e -OMe; e 1 exemplo com o GRE, o grupo ciano (-CN) (METE; KHOPADE; BHAT, 2017; NIKOOFAR; GORJI, 2016; WANG et al., 2018; WU et al., 2018a). Dessa forma, o produto **3bh** obtido é inédito, além de auxiliar na avaliação do efeito do grupo substituinte. Os dados de infravermelho e CG/EM do produto **3bi** estão de acordo com a literatura; com exceção do ponto de fusão que apresentou um valor menor que o descrito (NIKOOFAR; GORJI, 2016; WU et al., 2018a). A seletividade de tiocianação na posição *para* com esses substratos também está de acordo com observado por Wu.

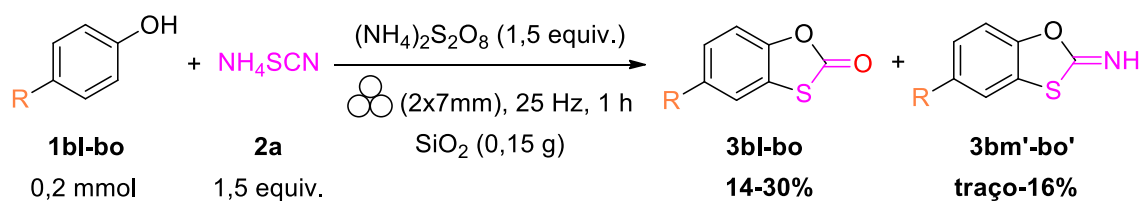
Já o substrato contendo o substituinte 3-OMe (**1bj**) não mostrou ser seletivo, o que divergiu dos resultados obtidos por métodos clássicos (WANG et al., 2018). O 3-hidroxifenol (**1bk**), no entanto, não é relatado como substrato na reação de tiocianação.

Posteriormente, foram explorados os fenóis substituídos em C4 (**Tabela 23**), contendo GDE e GRE. Para esses substratos, a literatura indica, apenas, a formação dos produtos de tiocianação em C2 ou dos produtos cíclicos (benzoxatiol-2-imina, obtido *in situ*, após ataque do grupo -OH ao grupo -SCN (NIKOOFAR; GORJI, 2016; WANG et al., 2018). No método utilizado nesse trabalho, no entanto, não foi possível observar o produto contendo o grupo -SCN em sua estrutura; mas sim o produto cíclico (imina), além dos produtos de hidrólise gerados *in situ*, para formação de benzoxatiol-2-onas, os quais foram os produtos majoritários. Somado a isso, as reações ocorreram com baixa conversão do material de partida. Resultando, portanto, em baixos rendimentos reacionais.

Quando utilizado o fenol contendo o substituinte retirador de elétron (4-CHO, **1bl**), não foi observada a formação da 5-formilbenzoxatiol-2-imina, e, portanto, sendo exceção em relação aos outros fenóis substituídos em C4, pois houve a formação de um produto inesperado: 5-formilbenzoxatiol-2-ona (**3bl**, 14%, entrada 1, **Tabela 23**).

Quando utilizado os fenóis contendo GDE, a ciclização também foi observada, mas havendo mistura de produtos. Os substratos 4-metoxifenol (**1bm**) e 4-metilfenol (**1bn**) formaram majoritariamente o produto de hidrólise **3bm** (entrada 2, **Tabela 23**) e **3bn** (entrada 3), com rendimentos de 30% e 23%, respectivamente. Contudo, houve a formação de benzoxatiol-2-imina como subproduto, obtido, também, com baixo rendimento (**3bm'**, 16%) e (**3bn'**, traço).

O substrato 2,4-dimetilfenol (**1bo**) também foi testado, sendo observado a formação do produto de hidrólise em 18% de rendimento (**3bo**, entrada 4, **Tabela 23**), e do subproduto 5,7-dimetilbenzo[d][1,3]oxatiol-2-imina em 8,0%, (entrada 4); similar aos fenóis contendo GDE em C4.

Tabela 23 – Escopo da reação com fenóis substituídos com GRE e GDE em C4/C2.

entrada	material de partida	produto	rendimento ^[a]
1	 OHC-1bl	 OHC-3bl	14% 14% ^[b]
2	 MeO-1bm	 MeO-3bm MeO-3bm'	30% 16%
3	 Me-1bn	 Me-3bn Me-3bn'	23% traço
4	 Me-1bo	 Me-3bo Me-3bo' Me-3bo''	18% 8,0% traço

Jarro (5,0 mL) e 2 esferas (diâmetro: 7 mm) de aço inox.

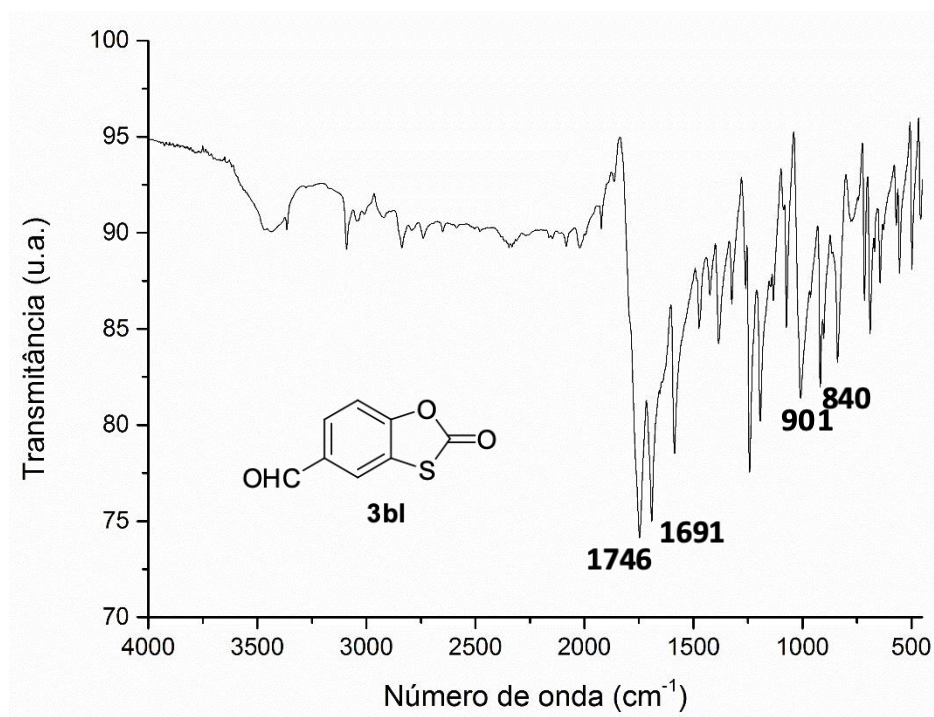
[a] rendimento após coluna cromatográfica.

[b] aplicando o método B.

Fonte: Elaboração própria.

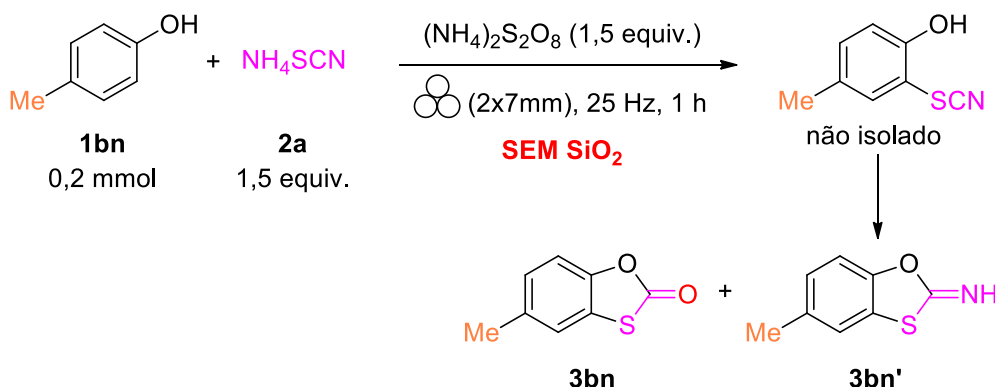
As benzoxatiol-2-onas, quando analisadas por infravermelho fornecem informações da carbonila de éster em 1746 cm^{-1} e a ausência das bandas de SCN (próximo de 2150 cm^{-1}) e do grupo NH (próximo de 3400 cm^{-1}), como observado para **3bl** (Figura 38).

Figura 38 – Espectro de infravermelho (KBr) de **3bl**.



Os subprodutos benzoxatiol-2-iminas foram identificados, apenas, por CG/EM, através do íon molecular obtido, que apresentam uma unidade de carga/massa menor que as benzoxatiol-2-onas.

Em relação a formação dos produtos de hidrólise, isto é, as benzoxatiol-2-onas, foi realizado um experimento controle através da reação com *p*-cresol (**1bn**), como modelo para os fenóis substituídos em C4, para investigar a obtenção de **3bn**, sem o uso da sílica (SiO_2) (**Esquema 31**).

Esquema 31 – Controle reacional da sílica como auxiliar de moagem.

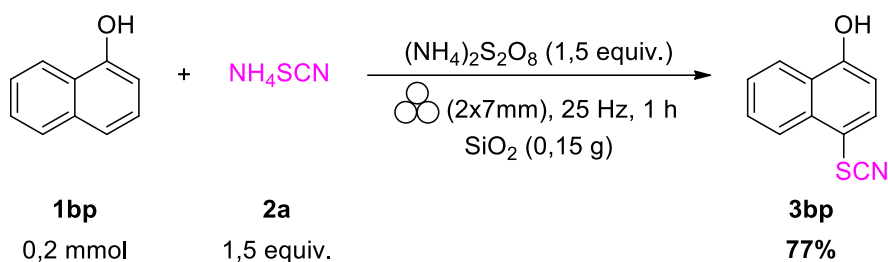
Fonte: Elaboração própria.

Ao analisar o bruto da reação por CG/EM, após extração líquido-líquido ($\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$), foi observada a formação de ambos os produtos (**3bn**, 23%) e (**3bn'**, traço), porém em proporções similares, de acordo com a área no cromatograma (não anexado).

Diferentemente do obtido com SiO_2 , onde o produto de hidrólise foi majoritário, e ainda houve baixa conversão do material de partida (**1bn**). Indicando que a metodologia sem uso de sílica pode ser melhor para esses substratos. Uma vez que o cromatograma mostra o material de partida com ótima conversão.

Ao fazer o levantamento sobre a reação de tiocianação via funcionalização C-H para os fenóis substituídos em C4, não foi encontrado relatos. Porém, foi encontrado outro método para a obtenção das benzoxatiol-2-onas, que ocorre via acoplamento cruzado intramolecular a partir dos aril O-tiocarbamatos (ZHAO et al., 2014). Isso, entretanto, impossibilita a comparação entre os métodos, mas ainda assim permite a comparação dos dados de caracterização (infravermelho, RMN, CG/EM), os quais convergiram; apesar dos pontos de fusão não terem sido relatados. Referente ao composto **3bl**, oriundo do 4-hidróxibenzaldeído (**1bl**), foi obtido como inédito na literatura, sendo a estrutura confirmada por massa de alta resolução (não anexado). Destacando que a reação se mostrou de fácil isolamento.

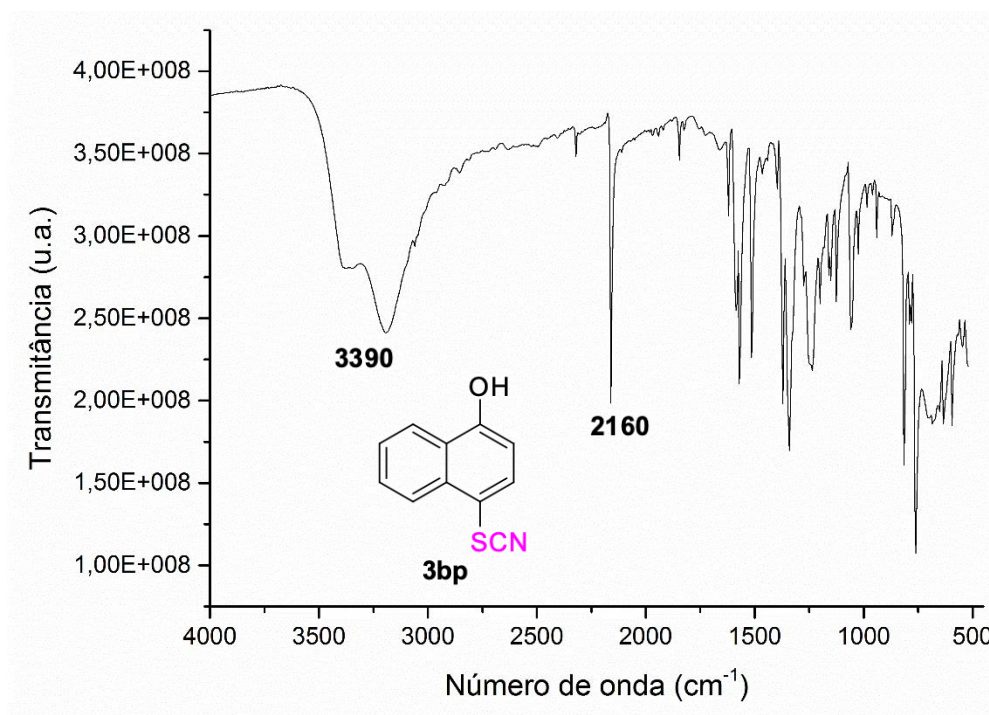
O 1-naftol (**1bp**), também foi aplicado à metodologia desenvolvida, apresentando alta conversão e seletividade; o qual promoveu um bom rendimento de **3bp** (77%), resultando na tiocianação em C4 (**Esquema 32**).

Esquema 32 – Reação de tiocinação com **1bp**.

Fonte: Elaboração própria.

O resultado da tiocinação de **1bp** se mostrou similar ao obtido em solução, tanto referente ao rendimento como à posição em que o tiocianato foi substituído (C4) (NIKOO FAR; GORJI, 2016); além de ser um produto de fácil isolamento.

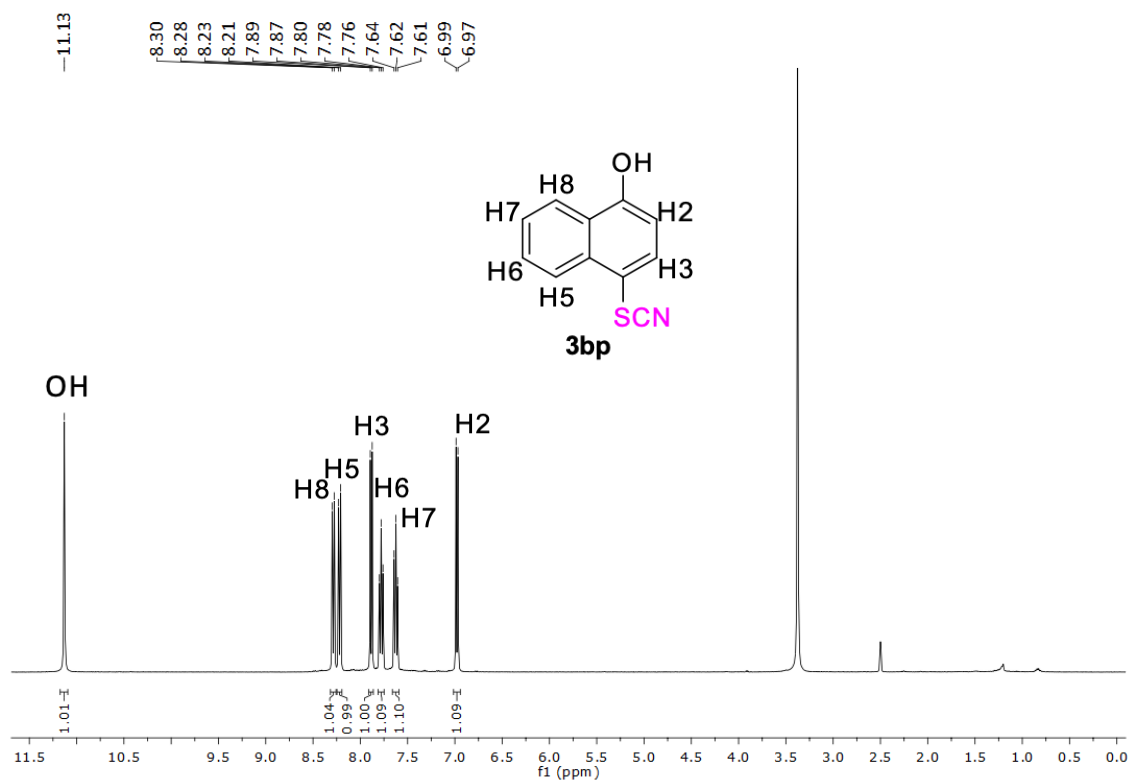
A análise de infravermelho confirmou a ocorrência da reação devido a banda de estiramento característica do grupo SCN (2160 cm^{-1}) (**Figura 39**).

Figura 39 – Espectro de infravermelho (neat) de **3bp**.

Fonte: Elaboração própria.

Enquanto o espectro de RMN ^1H de **3bp** nos forneceu a informação de que o grupo SCN está em C4, devido os dois dupletos: H2 e H3 (**Figura 40**).

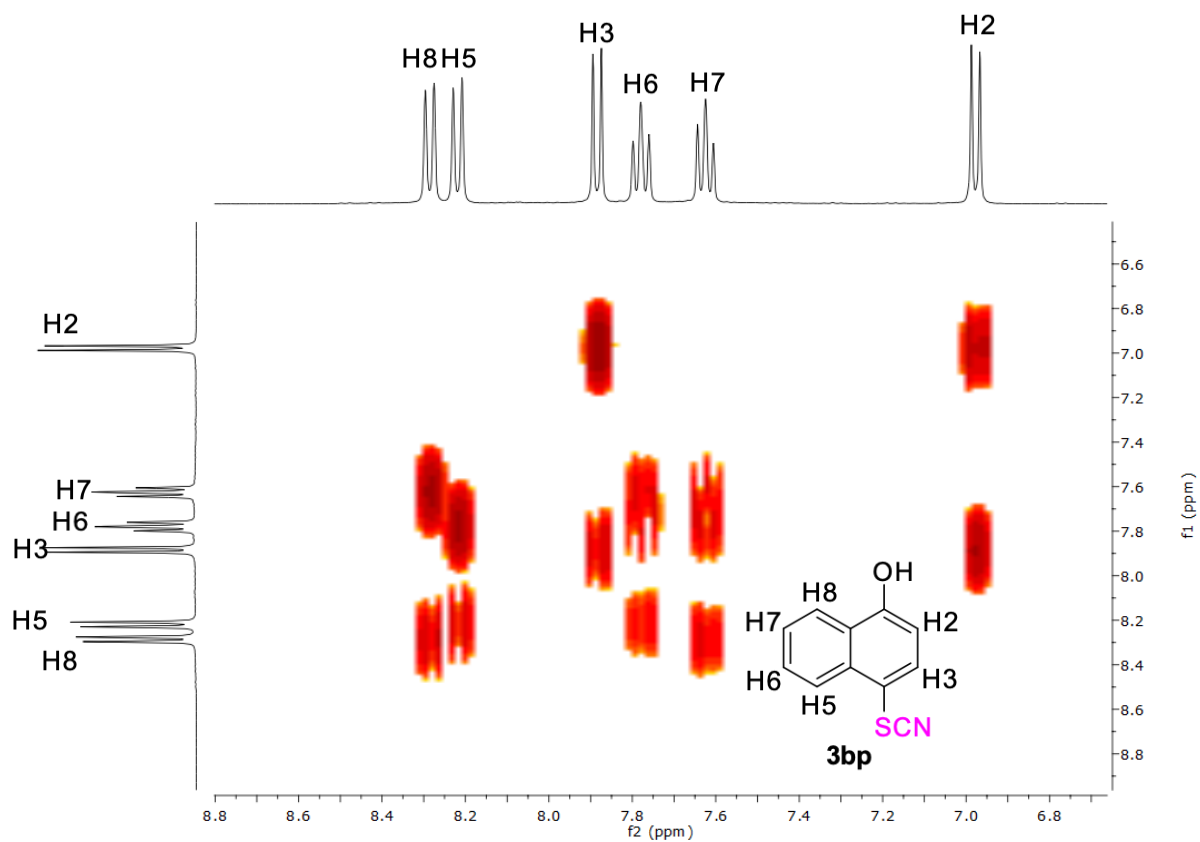
Figura 40 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) de **3bp**.



Fonte: Elaboração própria.

Os dupletos H2 e H3 acoplam, o que é possível observar no RMN bidimensional COSY (**Figura 41**).

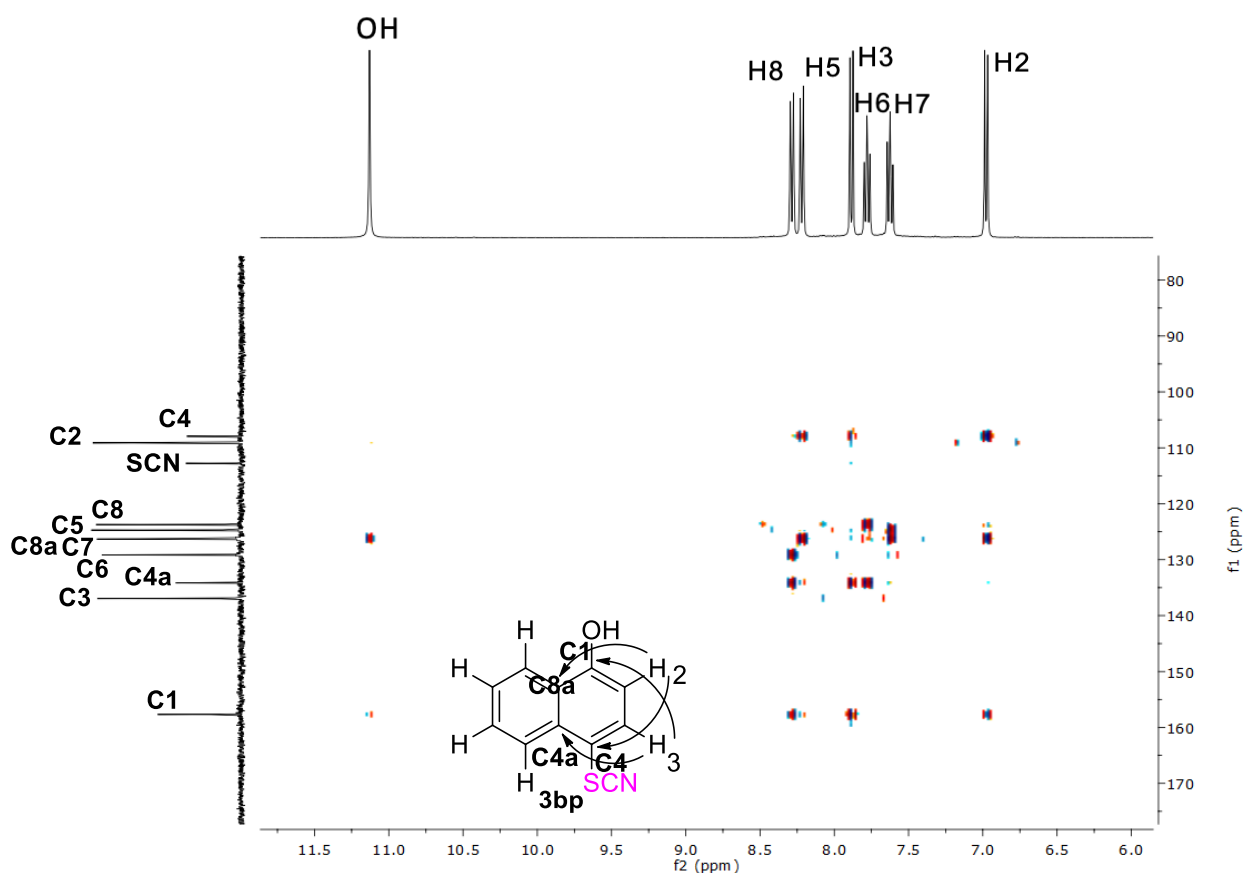
Figura 41 – Espectro de RMN bidimensional de correlação homonuclear $^1J_{H,H}$ - COSY (9 Tesla, $CDCl_3$) de **3bp**.



Fonte: Elaboração própria.

Mas apenas com o espectro HMBC foi possível observar que o substituinte SCN está em C4, e que os dupletos são referentes aos hidrogênios H2 e H3 como atribuídos na estrutura de **3bp** (Figura 42).

Figura 42 – Espectro de RMN bidimensional de correlação heteronuclear $^3J_{H,C}$ - HMBC (9 Tesla, $CDCl_3$) de **3bp**.

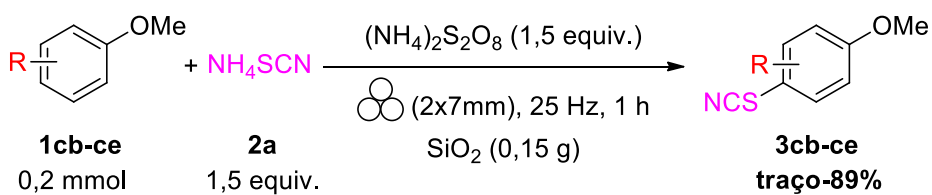


Fonte: Elaboração própria.

2.3.6 Escopo de ariltiocianatos com derivados de anisóis

O escopo da reação ainda foi ampliado para os éteres aromáticos, os quais foram investigados contendo GDE e GRE. No caso do substrato contendo substituintes retiradores de elétrons em C3, não apresentaram alta conversão; diferentemente dos anisóis contendo GDE, o que resultou em altos rendimentos reacionais.

Inicialmente foi testado o 3-bromoanisol (**1cb**) ao método de tiocianação, o qual mostrou reagir e formar a ligação C-S após a substituição na posição oposta ao grupo metóxido (em C4) e formar o produto desejado (**3bc**), que é inédito na literatura, porém em apenas traço (entrada 1, **Tabela 24**). Já o 3-formilanisol (**3bd**) não reagiu sob as condições testadas (entrada 2). No entanto, quando os dois substratos contendo GDE foram testados, houve a formação dos produtos **3cd**, em 89% de rendimento (entrada 3), e **3ce** em 58% de rendimento (entrada 4).

Tabela 24 – Escopo da reação com anisóis substituídos com GRE e GDE.

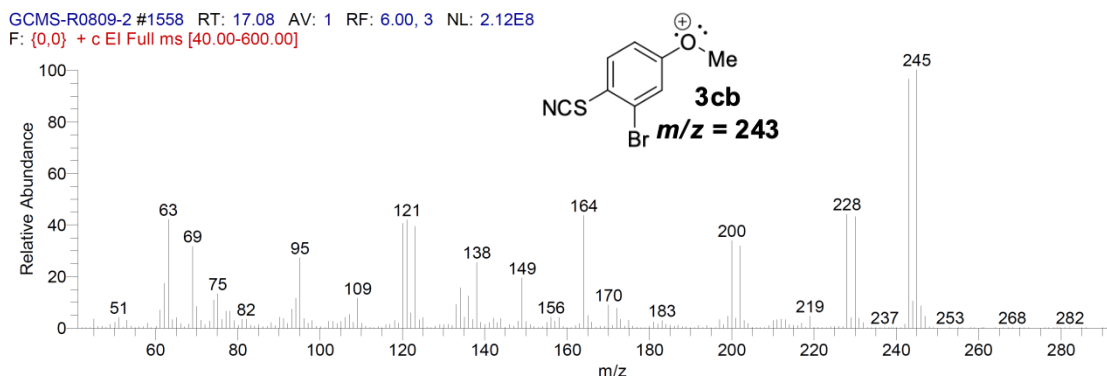
entrada	material de partida	produto	rendimento ^[a]
1	 1cb	 3cb	traço
2	 1cc	 3cc	-
3	 1cd	 3cd	89%
4	 1ce	 3ce	58%

Jarro (5,0 mL) e 2 esferas (diâmetro: 7 mm) de aço inox.

[a] rendimento após coluna cromatográfica.

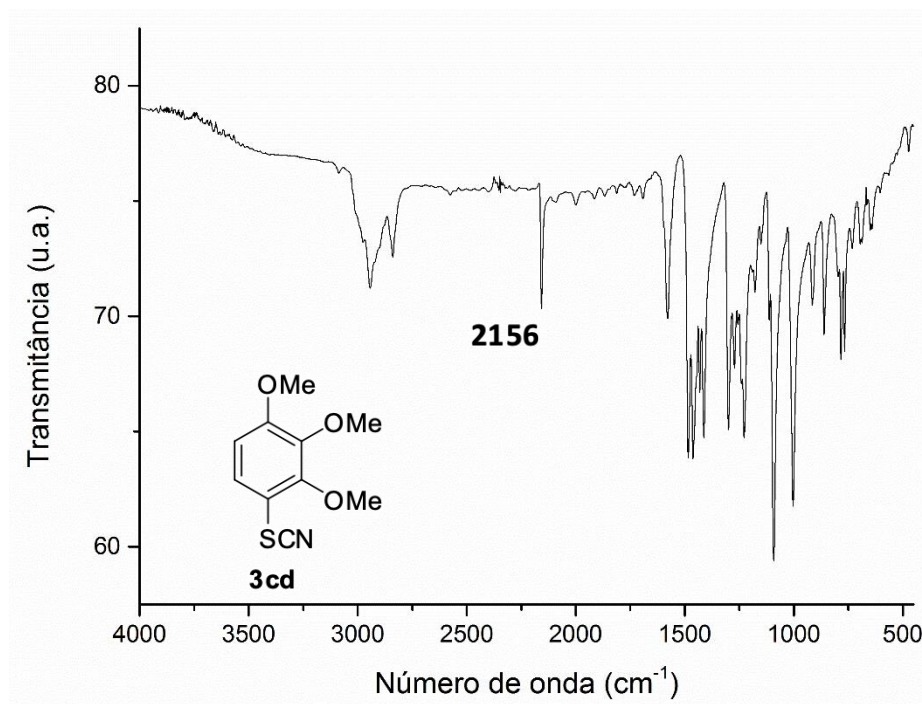
Fonte: Elaboração própria.

A formação do composto **3cb** foi proposta a partir do CG/EM, onde foi possível identificar o fragmento do íon molecular ($m/z = 243$ e o pico com $M+2$ contendo $m/z = 245$, característico de composto que contém bromo em sua estrutura) (**Figura 43**).

Figura 43 – Espectro de massas de **3cb**.

Fonte: Elaboração própria.

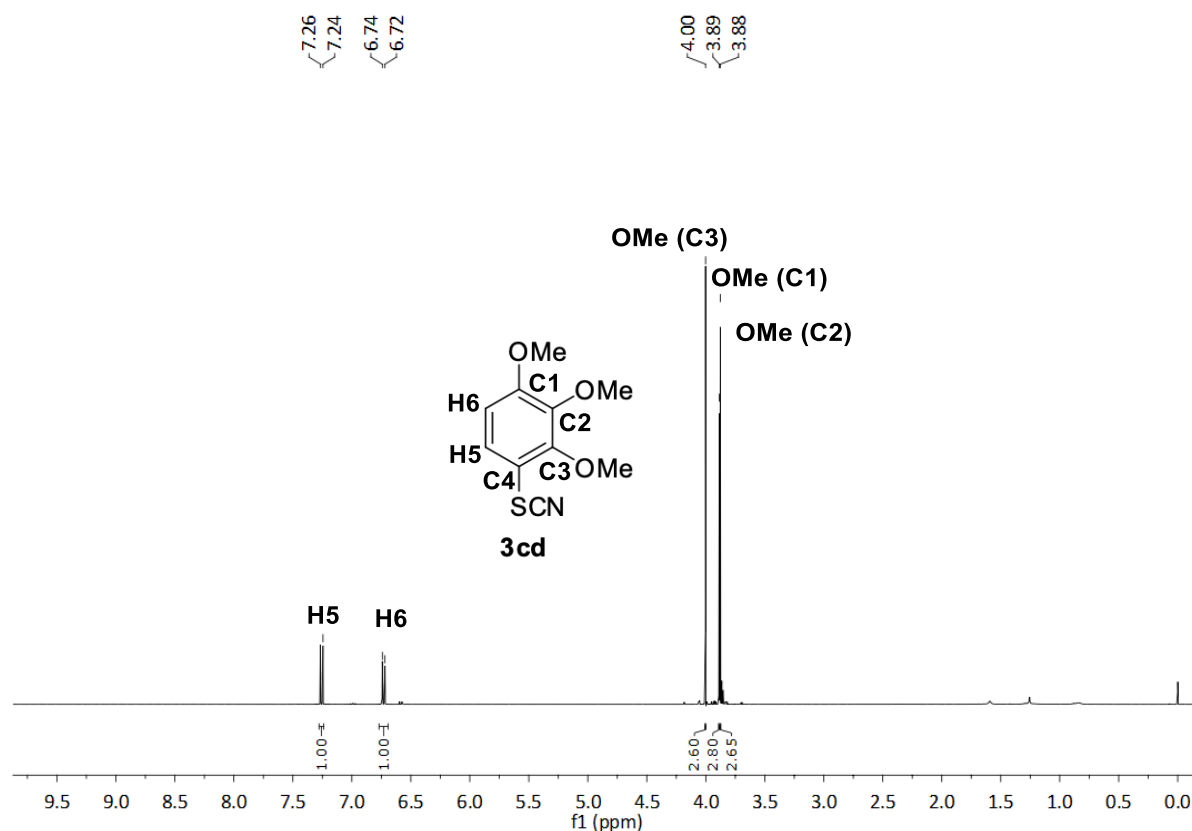
Os compostos **3cd** e **3ce** foram elucidados, através das técnicas de IV, CG/EM e RMN (^1H e ^{13}C). O espectro de IV do composto **3cd** confirma que ocorreu a reação de tiocianação, devido a banda referente ao grupo SCN em 2156 cm^{-1} (**Figura 44**).

Figura 44 – Espectro de infravermelho (KBr) de **3cd**.

Fonte: Elaboração própria.

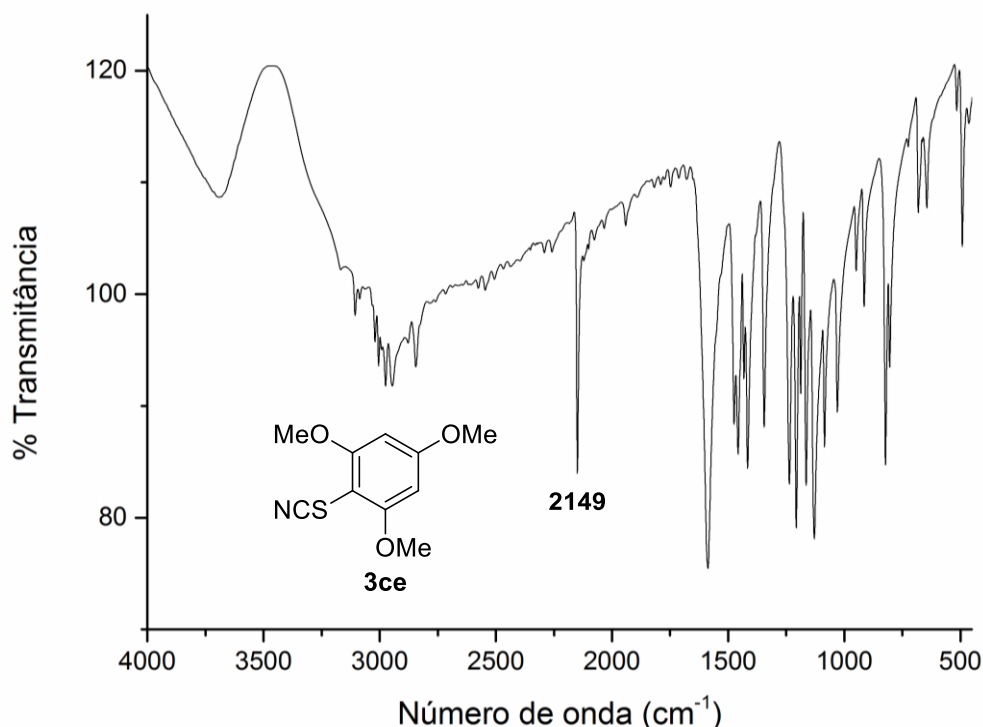
O grupo SCN foi orientado na posição C4, como pôde ser observado pelo espectro de RMN ^1H , devido os dois sinais apresentarem a multiplicidade do tipo duplete, bem como o valor de $J = 8\text{ Hz}$ (**Figura 45**).

Figura 45 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **3cd**.



Fonte: Elaboração própria.

A confirmação do composto **3ce** também foi possível através da técnica de infravermelho, quando observada a banda em 2149 cm^{-1} (**Figura 46**).

Figura 46 – Espectro de infravermelho (KBr) de **3ce**.

Fonte: Elaboração própria.

Ao comparar esses resultados de tiocianação dos anisóis substituídos com os métodos em solução da literatura, não há relato do uso do substrato 1,2,3-trimetoxibenzeno, e, portanto, o composto **3cd** é inédito, sendo comprovado por massa de alta resolução. Quanto ao substrato 1,3,5-trimetoxibenzeno, o rendimento obtido nesse trabalho para **3ce** mostrou ser inferior ao relatado, e apesar de convergir os dados de caracterização de RMN e infravermelho, o ponto de fusão apresentou valor de 40 °C a mais que o descrito (METE; KHOPADE; BHAT, 2017).

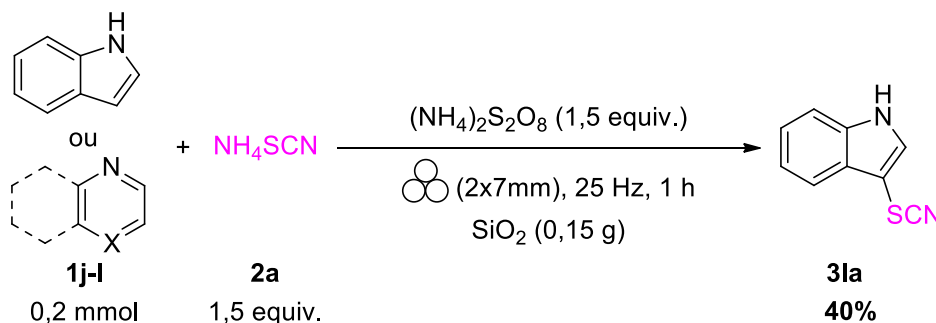
2.3.7 Escopo de tiocianação com derivados de *N*-heteroaromáticos

Com base nos resultados de tiocianação para os compostos aromáticos (anilinas, fenóis, anisóis e tioanisol), o método também foi testado para os compostos *N*-heteroaromáticos: piridina (**1j**), quinoxalina (**1k**) e indol (**1l**) (**Tabela 25**).

Entretanto, os substratos **1j** e **1k** não reagiram nessas condições (entradas 1 e 2, respectivamente, **Tabela 25**). Por outro lado, foi observada a reação de

tiocianação do indol (**1l**) em 40% de rendimento (entrada 3), com consumo parcial do material de partida.

Tabela 25 – Escopo da reação com *N*-heteroaromáticos.



entrada	material de partida	produto	rendimento ^[a]
1	1j	não houve reação	-
2	1k	não houve reação	-
3	1l	3la	40%

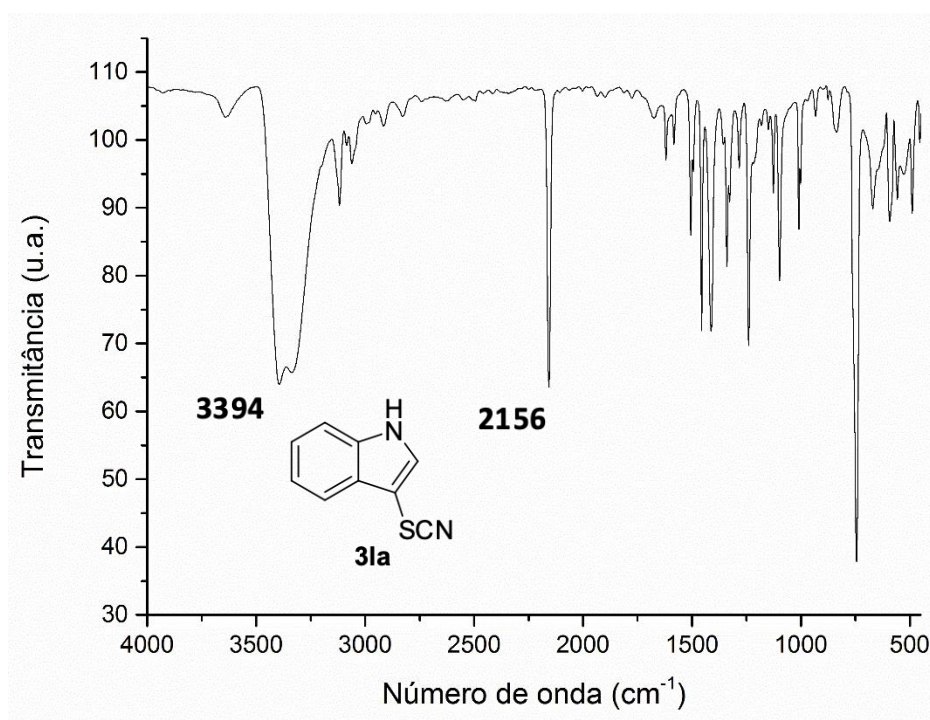
Jarro (5,0 mL) e 2 esferas (diâmetro: 7 mm) de aço inox.

[a] Rendimento após coluna cromatográfica.

Fonte: Elaboração própria.

Para caracterização de **3la**, foram realizadas as técnicas de infravermelho, RMN (^1H e ^{13}C) e CG/EM.

Através do infravermelho foi possível observar a banda referente ao grupo SCN, em 2156 cm^{-1} e, portanto, confirmando a reação de tiocianação (**Figura 47**). Além da banda referente ao NH pertencente a estrutura do indol (3394 cm^{-1}).

Figura 47 – Espectro de infravermelho (KBr) de **3la**.

Fonte: Elaboração própria.

Os espectros de RMN (Apêndice A) são condizentes com os espectros relatados na literatura (JIANG et al., 2017; METE; KHOPADE; BHAT, 2017). No cromatograma (CG/EM, não anexado) de **3la** foi possível observar o pico do íon molecular ($m/z = 174$), e os fragmentos característicos da estrutura ($m/z = 148$, 142, 130 e 121).

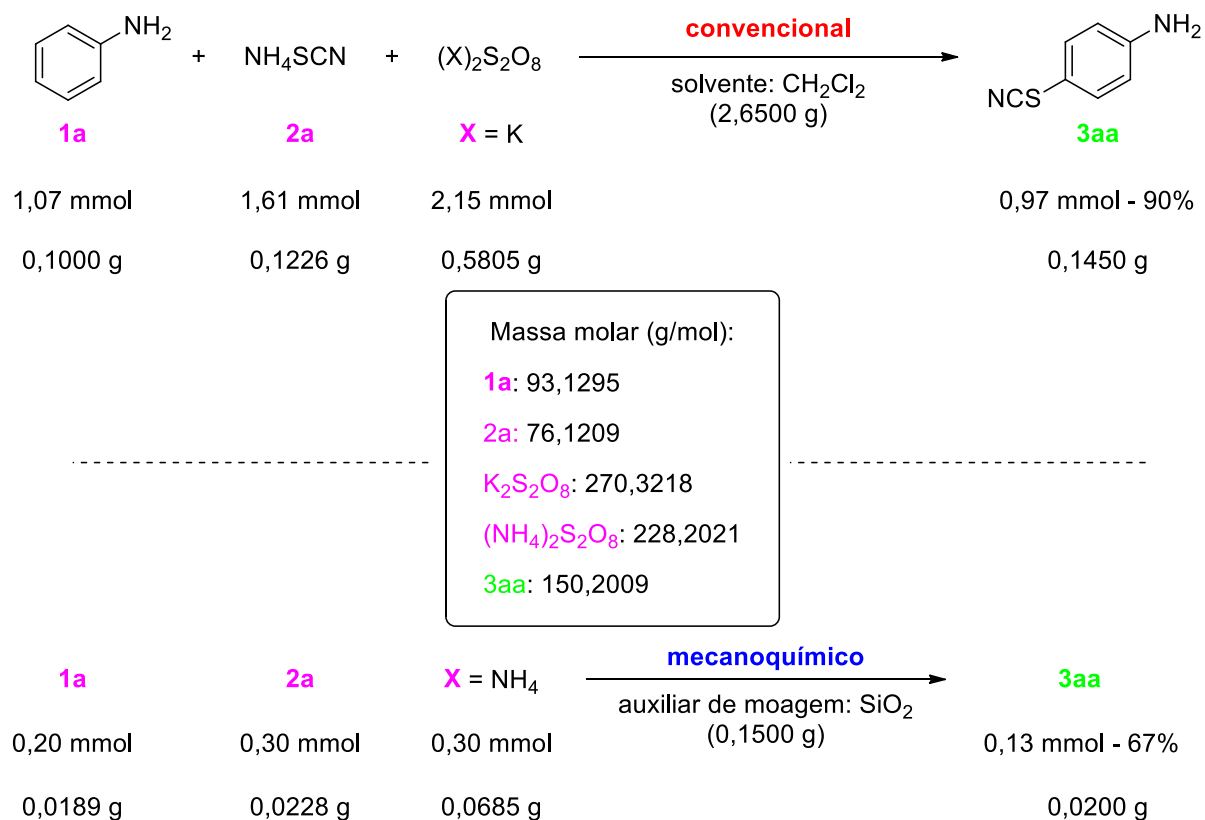
Os métodos em solução, no entanto, mostraram ser melhores que o observado aqui, quando aplicado ao substrato indol (**1I**), uma vez que o grupo tiocianato também é substituído em C3, condizendo com o observado nesse trabalho. Enquanto que os substratos heteroaromáticos diferente do indol mostraram não reagir nos métodos de tiocianação desenvolvidos (JIANG et al., 2017; METE; KHOPADE; BHAT, 2017). Contudo, o produto **3la** se mostrou de fácil isolamento.

2.3.8 Métricas verdes

Conhecendo os parâmetros e expressões para cálculo das métricas, foi escolhida a reação modelo comum aos dois métodos para formação do produto de tiocianação. O substrato escolhido para comparação foi a anilina, mesmo o produto

de tiocianação correspondente para o método em solução apresentando um maior rendimento (90%), quando comparado ao mecanoquímico (67%) (**Esquema 33**).

Esquema 33 – Reação escolhida para comparação das métricas verdes.



Fonte: Elaboração própria.

O método em solução utilizado para comparação foi o de Mete e colaboradores, que utiliza o mesmo íon tiocianato e agente oxidante (persulfato de amônio), diferenciando apenas por fazer uso de solvente (METE; KHOPADE; BHAT, 2017).

O cálculo da métrica verde deve conter idealmente informações sobre a etapa reacional e a etapa de purificação. No entanto, ainda não é comum conter informações detalhadas da etapa de isolamento nos materiais suplementares, o que inviabiliza esse cálculo completo. Na literatura, há casos em que se utiliza apenas as informações da etapa reacional (TONIOLO; ARICÒ; TUNDO, 2014) (WAIBEL et al., 2020). O que foi utilizado, também, neste trabalho.

Como descrito no esquema 31, os dados de massa e massa molar dos reagentes e produto; são necessários para o cálculo dos parâmetros verdes. Após informado esses dados na planilha desenvolvida por Andraos (Apêndice D), se tem o resultado dos parâmetros (**Tabela 26**).

Tabela 26 – Valores dos parâmetros verdes da reação de tiocianacao com anilina (**1a**) via mecanoquímica (MC) e convencional (CV).

Método	AE	Rendimento	1/SF	MRP	RME	E_m	Ref.
MC	0,38	0,67	0,72	0,42	0,08	12,0	Este trabalho
CV	0,34	0,90	0,59	0,23	0,04	22,8	Mete, 2017

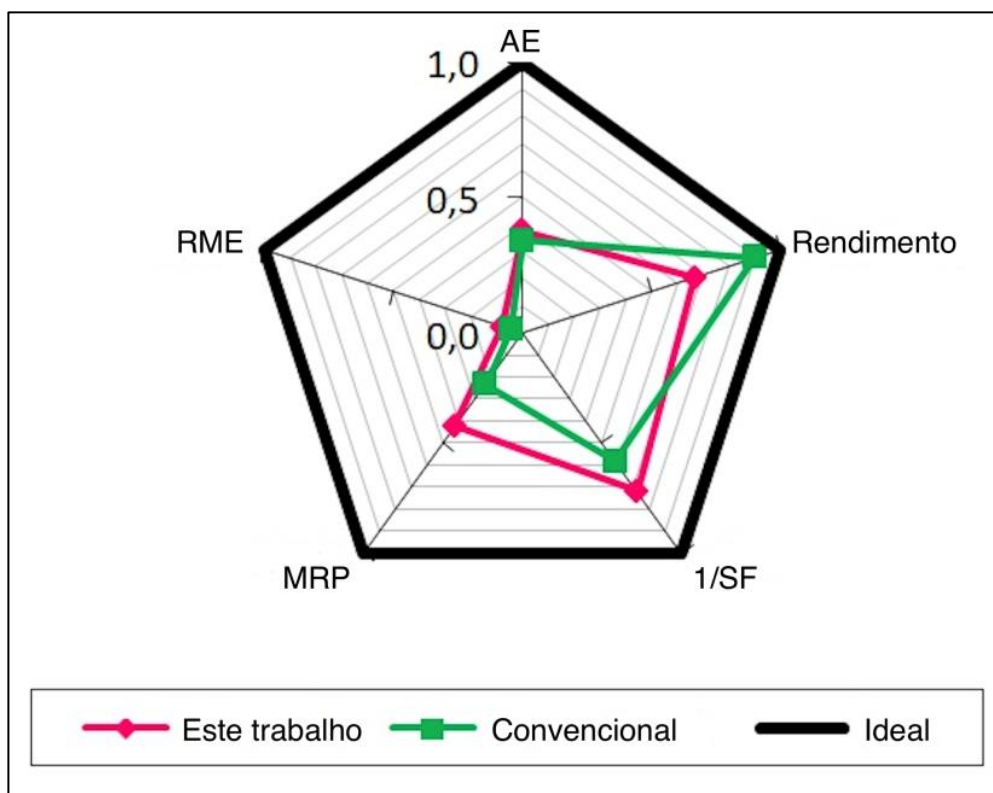
Fonte: Elaboração própria.

Analisando, temos que apesar do rendimento do método mecanoquímico ter sido inferior ao do método em solução, e o valor da eficiência atômica (AE) ser próximo, por fazer uso de substratos similares, com exceção do persulfato. Porém, o método mecanoquímico se mostrou superior nos demais parâmetros: 1/SF, MRP, RME e E_m , onde 'zero' o valor ideal para termo de fator ambiental (E_m).

Esse resultado mostra a importância de se evitar a utilização de solvente na reação, o que resulta em uma menor quantidade de resíduo gerada ou valor de E_m . Bem como reduzir a quantidade do agente oxidante, que influenciou em todos os outros parâmetros.

A planilha do Andraos fornece, ainda, uma informação visual de simples interpretação, que é um pentágono cujos vértices são AE, Rendimento, 1/SF, MRP e RME, em que o valor máximo é 1 (ANDRAOS, 2016; ANDRAOS; SAYED, 2007). Abaixo, encontra-se o diagrama da comparação entre os métodos mecanoquímico e convencional (**Figura 48**).

Figura 48 - Diagrama de Andraos para comparação dos métodos mecanoquímico e convencional.



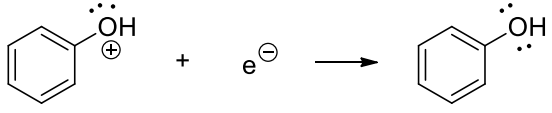
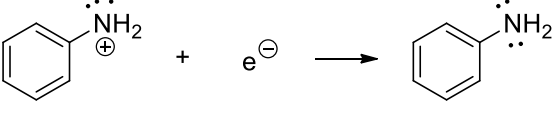
Fonte: Elaboração própria.

2.3.9 Considerações mecanísticas

Para a proposta mecanística, inicialmente, se pensou nos compostos químicos que poderiam participar da reação, isso inclui o íon tiocianato (SCN^-) ou o tiocianogênio $(\text{SCN})_2$, um substrato aromático (anilina, por exemplo) e, o íon persulfato ($\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$) que sob condições brandas térmica, fotoquímica ou redox gera o ânion radical ($\text{SO}_4^{\cdot-}$) que atua como um agente oxidante (MINISCI; CITTERIO; GIORDANO, 1983).

Posteriormente, foi feito um levantamento dos valores de potenciais-padrão de redução (E°_{red}) para esses compostos, a partir das espécies na forma de radical ou cátion radical, os quais envolvem a transferência de um ou dois elétrons, através do eletrodo padrão de hidrogênio (EPH) como referência (**Tabela 27**) (CHANDLER; DAY, 2015; METE; KHOPADE; BHAT, 2017; PAVITT; BYLASKA; TRATNYEK, 2017) (KOKOREKIN; SIGACHEVA; PETROSYAN, 2014).

Tabela 27 – Valores de potenciais-padrão de redução de espécies estudadas nesse trabalho.

Semi-reação	Potencial de redução	Referência
	$E^{\circ}_{\text{red}} = - 0,874 \text{ V}$	Pavitt, 2017
	$E^{\circ}_{\text{red}} = - 0,866 \text{ V}$	Pavitt, 2017
$(\text{SCN})_2 + 2\text{e}^{-} \longrightarrow 2:\text{SCN}^{-}$	$E^{\circ}_{\text{red}} = + 0,64 \text{ V}$	Kokorekin, 2014
$\cdot\text{SCN} + \text{e}^{-} \longrightarrow :\text{SCN}^{-}$	$E^{\circ}_{\text{red}} = + 1,6 \text{ V}$	Chandler, 2015
$\text{S}_2\text{O}_8^{2-} + 2\text{e}^{-} \longrightarrow 2\text{SO}_4^{2-}$	$E^{\circ}_{\text{red}} = + 2,01 \text{ V}$	Minisci, 1983
$\cdot\text{SO}_4^{-} + \text{e}^{-} \longrightarrow \text{SO}_4^{2-}$	$E^{\circ}_{\text{red}} = + 2,6 \text{ V}$	Mete, 2017

Eletrodo Padrão de Hidrogênio (EPH) como referência.

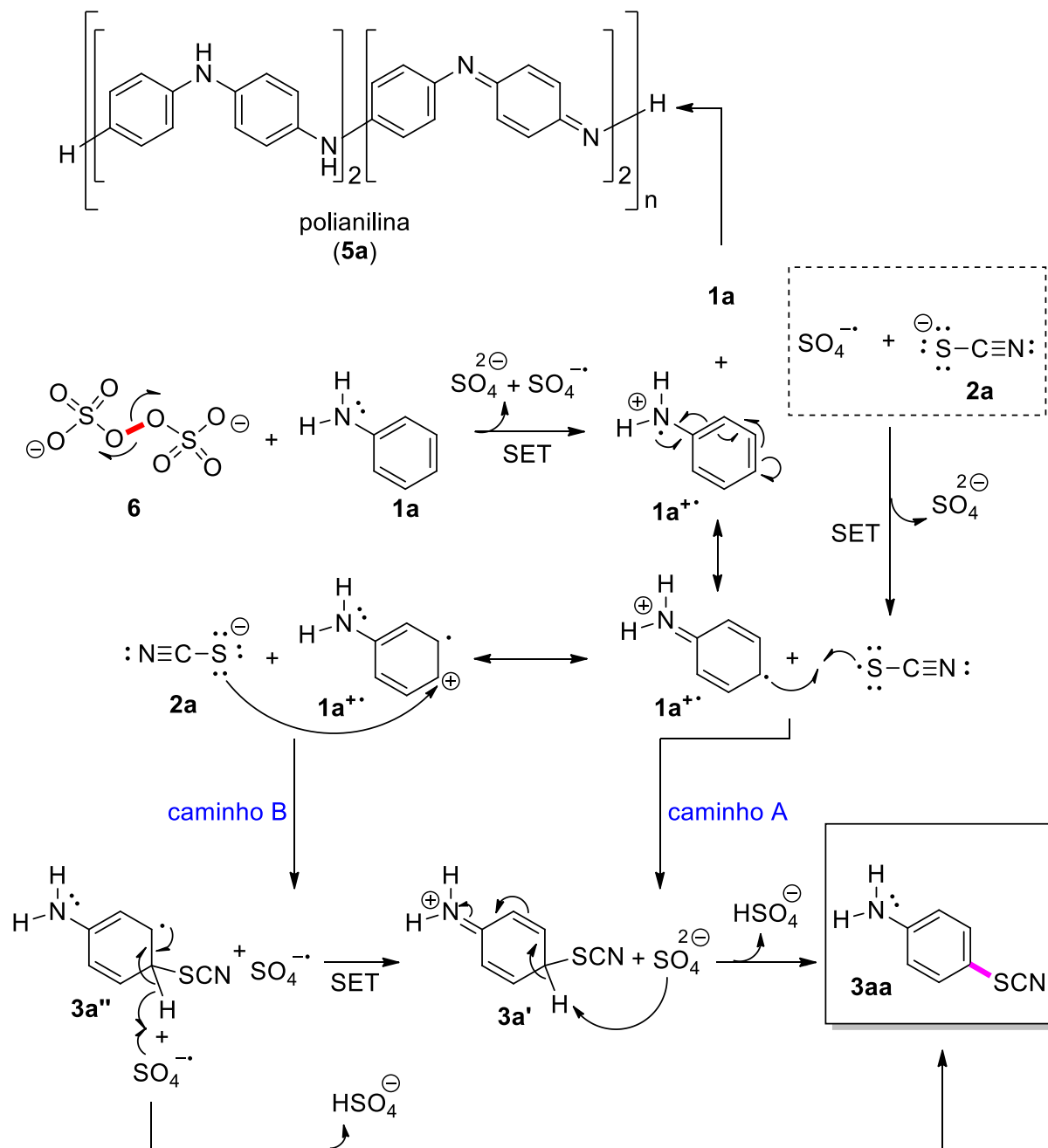
Fonte: Elaboração própria.

Os mecanismos da tiocianação em solução descritos na literatura para métodos que envolvem funcionalização C-H, também foram considerados. São relatados apenas dois, e ambos propõem a formação de radicais. O mecanismo proposto por Jiang tem início com a formação de um radical no íon tiocianato, ao reagir com o cobre (II), que reage com o composto aromático neutro, e após algumas etapas forma o produto de tiocianação. Enquanto que o mecanismo proposto por Bhat se inicia com a formação de um cátion radical no fenol, após o íon persulfato oxidá-lo; onde em seguida ocorre o ataque do íon tiocianato, e chega ao produto desejado após algumas etapas (JIANG et al., 2017; METE; KHOPADE; BHAT, 2017).

Os valores de potencial padrão de redução listados (**Tabela 27**) indicam que tanto o íon persulfato como o ânion radical sulfato (derivado do íon persulfato) podem oxidar o fenol e a anilina, o que não foi considerado pelo grupo de Jiang (JIANG et al., 2017), devido os compostos aromáticos reagirem na forma neutra. O íon tiocianato, por sua vez não deve ser oxidado preferencialmente frente aos substratos aromáticos, devido a grande diferença de potencial relatada.

O grupo de Jonsson, contudo, observou que os cátions radicais exibem maior dependência do solvente, ao medir via voltametria cíclica o potencial de redução para transferência de um elétron de cátions radicais, cátions e radicais neutros em diferentes solventes. Os resultados também indicaram que a variação na entropia de solvatação específica é importante para os efeitos do solvente nas propriedades redox. Apesar disso, se considerou os dados de potencial padrão em solução, mesmo o método mecanoquímica realizado ocorra sem o uso de solvente, para uma primeira análise (SVITH et al., 2004).

Portanto, com base nessas informações, foram descritos dois caminhos de mecanismo. Mas com o início em comum, sendo a oxidação do substrato aromático, nesse caso a anilina, para formação de seu derivado na forma de cátion-radical (**1a⁺**), a partir do íon persulfato ($S_2O_8^{2-}$, **6**), como indicado pela literatura, por ser bastante utilizado para a reação de polimerização da anilina (BOCCHINI et al., 2013; CIRIC-MARJANOVIC, 2013); onde consequentemente, o íon sulfato e o ânion radical sulfato são formados, oriundos da redução do íon persulfato (**Esquema 34**).

Esquema 34 – Mecanismos possíveis para a formação da 4-tiocianatoanilina (**3aa**) e PANI (**5a**).

Fonte: Elaboração própria.

Na etapa seguinte, por haver a competição entre a reação de tiocianação e polimerização, o polímero **5a** pode ser formado pela reação do cátion-radical (**1a^{+•}**) com a anilina (**1a**) (**Esquema 34**). Entretanto, o produto de tiocianação é formado quando o íon tiocianato ataca o carbono C4 do anel aromático de **1a^{+•}**, o que pode ocorrer via radicalar (caminho A) ou iônica (caminho B). No caminho A, há a formação do intermediário **3a'**, em que um íon sulfato abstrai o hidrogênio contido em C4, para restaurar a aromaticidade, resultando na formação de **3aa**. No caminho

B, ocorre a formação do radical **3a''**, e em seguida a oxidação pelo sulfato na forma de ânion radical, formando o cátion **3a'**, cuja etapa mecanística é em comum com o caminho A, isto é, ocorrendo a abstração de próton através do íon sulfato para restaurar a aromaticidade e formar **3aa**.

O mecanismo para formação do azoxibenzeno segue outro caminho, pois necessita de outros derivados: o nitrosobenzeno e a *N*-fenilhidroxilamina, também oriundos da oxidação da anilina. Essa oxidação já é descrita na literatura (**Esquema 35**) (CIRIC-MARJANOVIC, 2013).

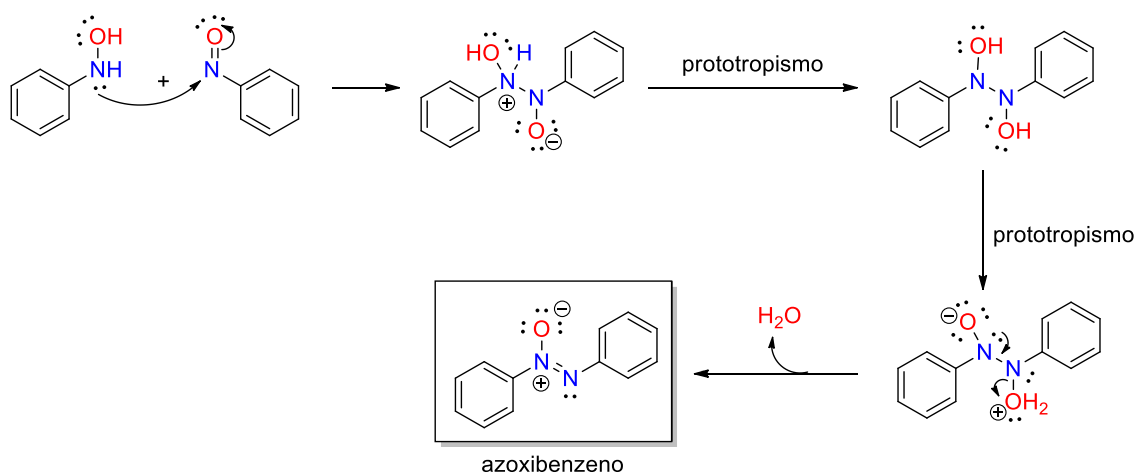
Esquema 35 – Reação de oxidação da anilina para formação da *N*-fenilhidroxilamina e nitrosobenzeno.



Fonte: Elaboração própria.

O mecanismo para formação do azoxibenzeno tem início pelo ataque nucleofílico do nitrogênio da hidroxilamina ao nitrogênio do nitrosobenzeno, seguindo com dois prototropismo, e finalizando com a eliminação da água (**Esquema 36**).

Esquema 36 – Mecanismo para formação do azoxibenzeno a partir da *N*-fenilhidroxilamina e nitrosobenzeno.

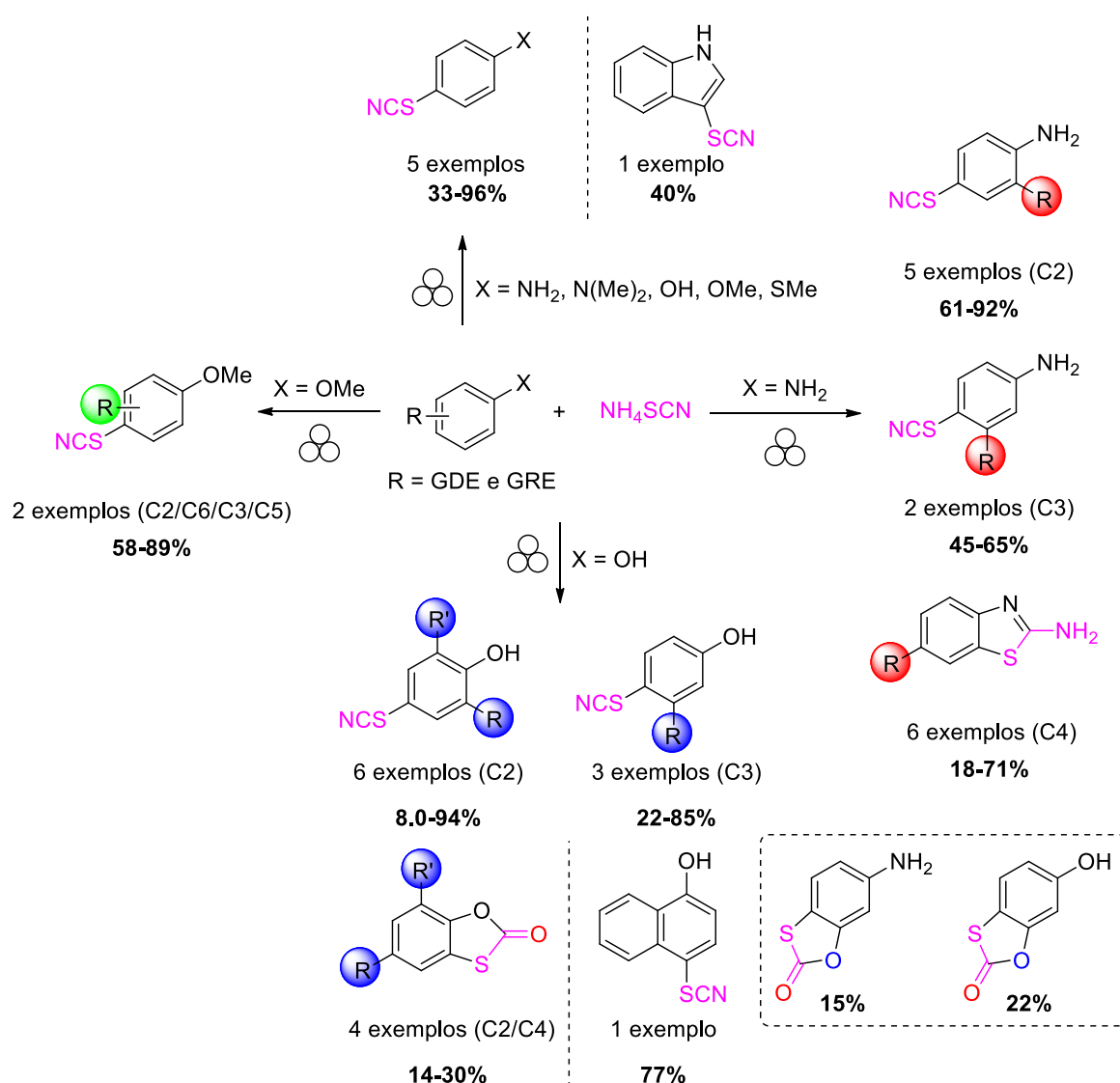


Fonte: Elaboração própria.

2.4 CONCLUSÕES

Em suma, foi desenvolvido o método de tiocianação via mecanoquímica com um amplo escopo reacional de compostos aromáticos (anilinas, fenóis, anisóis, tioanisol e indol), resultando em um total de 37 exemplos (com rendimentos variando de 14-96%) (**Esquema 37**). Os quais foram submetidos a uma metodologia sem uso de solvente, sob condições brandas, sem uso de metal e em um curto tempo reacional (1 – 1,5 horas) e purificação sem a etapa de extração líquido-líquido. Onde diversos grupos funcionais sensíveis foram mantidos intactos sob as condições aplicadas, como nitro, aldeído e nitrila.

Esquema 37 – Escopo geral de ariltiocianatos obtido via mecanoquímica.



Fonte: Elaboração própria.

Os substratos substituídos em C4 levaram a formação de compostos cíclicos, como no caso das anilinas, que levaram a formação das benzotiozol-2-aminas, também obtidas por método em solução catalisado por cobre (II), como descrito pelo grupo do Jiang (JIANG et al., 2017). Diferentemente dos fenóis substituídos em C4, que levaram à formação das benzoxatiol-2-onas, não descritas na literatura a partir de fenóis via funcionalização C-H, mas de O-tiocarbamatos como material de partida, via acoplamento cruzado intramolecular (ZHAO et al., 2014).

Os compostos aromáticos contendo grupos dirigentes (GD) retiradores de elétrons, tais como: nitrobenzeno, bromobenzeno e iodobenzeno, não formaram os ariltiocianatos correspondentes.

Destacando que o método de tiocianação desenvolvido apresentou bons resultados para as anilinas contendo GRE em C2 e para fenóis contendo GDE em C2, resultado inesperado para essas anilinas, uma vez que tanto os grupos retiradores como os doadores de elétrons favorecem essas reações, nos métodos em solução descritos na literatura (JIANG et al., 2017; KHALILI, 2016; METE; KHOPADE; BHAT, 2017). Mostrando, portanto, que o método mecanoquímico sem solvente influência na reatividade dos substratos.

Quanto a vantagem do método, tem-se o amplo escopo obtido (37 exemplos), equivalente a mais de 10 métodos descritos. Destacando que o produto de tiocianação do 2-nitrofenol (**1bb**), o **3bb** não foi possível de ser obtido pelo método em solução (METE; KHOPADE; BHAT, 2017); mas sim pelo mecanoquímico em baixo rendimento. Valendo destacar também que foram obtidos 7 compostos inéditos na literatura (**3ai**, **3ak'**, **3bb**, **3bh**, **3bl**, **3cd**, **3ia'**).

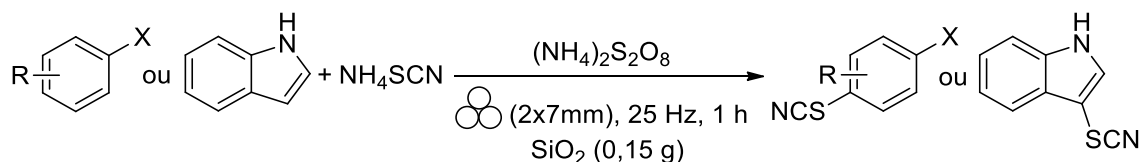
Como desvantagem, muitos produtos apresentaram rendimentos baixos ou moderados, e em alguns casos não houve regioseletividade quando dois grupos dirigentes estavam presentes. Na literatura é observado métodos de tiocianação em solução via funcionalização C-H com excelentes rendimentos e regioseletividade mas com um escopo reacional limitado de 3-5 exemplos em média para uma dada classe de substrato.

A análise de parâmetros verdes foi feita para o método mecanoquímico, e quando comparada com um método convencional mostrou ser mais sustentável.

2.5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

2.5.4 Método A: procedimento geral para tiocianação de compostos aromáticos e heteroaromáticos

Esquema 38 – Método A de tiocianação.

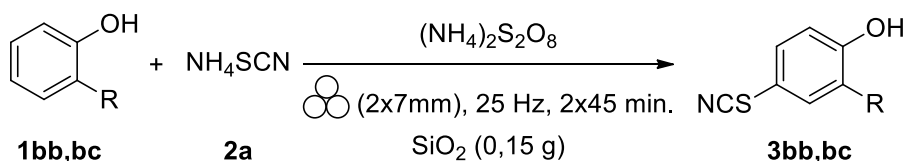


Fonte: Elaboração própria.

O composto aromático ou indol (0,2 mmol) foi adicionado ao jarro de aço inox ($V = 5,0 \text{ mL}$) contendo 2 esferas (diâmetro = 7 mm; 1,3 g, também de aço inox) e 0,15 g de Sílica (SiO_2 ; 230-400 mesh ou 70-230 mesh), onde foram fechados e postos no moinho para serem homogeneizados; com frequência de 25 Hz durante 2,0 minutos. Após esse período, foram adicionados o tiocianato de amônio (1,5 equiv.; 0,3 mmol; 0,023 g) e persulfato de amônio (1,5 equiv.; 0,3 mmol; 0,068 g), e submetidos a mais 1,0 h de moagem, à 25 Hz (**Esquema 38**). Após o término da moagem, o material bruto foi transferido do jarro para um becker, onde em seguida, o material bruto foi adicionado à coluna cromatográfica para purificação, com uso de Hexano/acetato de etila (100:0 – 50:50) de modo gradiente para quase todos os compostos; com exceção dos derivados da anilina contendo substituintes na posição C4, os quais foram purificados em coluna cromatográfica com uso de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (98:2 – 90:10) de modo gradiente.

2.5.5 Método B: procedimento geral para tiocianação de fenóis contendo GRE em C-2

Esquema 39: Método B de tiocianação.

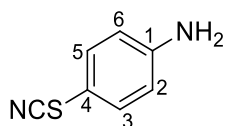


Fonte: Elaboração própria.

O fenol substituído em C2 (0,2 mmol) foi adicionado ao jarro de aço inox ($V = 5,0$ mL) contendo 2 esferas de aço inox (diâmetro = 7 mm; 1,3 g) e 0,15 g de Sílica (SiO_2 ; 230-400 mesh ou 70-230 mesh), onde foram fechados e postos no moinho para serem homogeneizados; com frequência de 25 Hz durante 2,0 minutos. Após esse período, foram adicionados o tiocianato de amônio (1,5 equiv.; 0,3 mmol; 0,023 g) e persulfato de amônio (1,5 equiv.; 0,3 mmol; 0,068 g), e submetidos a mais 45 min. de moagem, à 25 Hz. Em seguida, foram adicionados o tiocianato de amônio (1,0 equiv.; 0,2 mmol; 0,015 g) e persulfato de amônio (1,0 equiv.; 0,2 mmol; 0,046 g) à mistura e colocados no moinho por mais 45 minutos sob 25 Hz de frequência (**Esquema 39**). Após o término da moagem, o material bruto foi transferido do jarro para um becker, onde em seguida, o material bruto foi adicionado à coluna cromatográfica para purificação, com uso de Hexano/acetato de etila (100:0 – 50:50) de modo gradiente.

2.5.6 Dados de caracterização

2.5.6.1 Anilinas

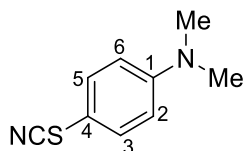


3aa

4-tiocianatoanilina (3aa) (METE; KHOPADE; BHAT, 2017; WU et al., 2018a).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1a** (0,2 mmol; 18,5 μ L) para obtenção do produto **3aa** com 67% de rendimento (20 mg).

Sólido marrom, p.f.: 52-54 °C (lit. 67-69 °C). R_f = 0,22 (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,96 (s, 2H, NH); 6,67 ($\text{H}_{2,6}$: d, J = 8 Hz, 2H); 7,35 ($\text{H}_{3,5}$: d, J = 8 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 109,6 (C_4); 112,3 (SCN); 116 ($\text{C}_{2,6}$); 134,4 ($\text{C}_{3,5}$); 148,8 (C_1). IV (neat): 820; 1083; 1177; 2145 (SCN, lit. 2147 cm^{-1}); 3345; 3415 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 150 [M^+]; 124; 118; 58.

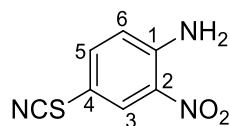


3a'a

N,N-dimetil-4-tiocianatoanilina (3a'a) (JIANG et al., 2017; WU et al., 2018a).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1a'** (0,2 mmol; 25 μ L) para obtenção do produto **3a'a** com 45% de rendimento (16 mg).

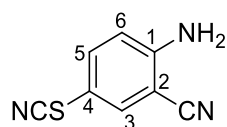
Sólido branco, p.f.: 66-68 °C (lit. 67-68 °C). R_f = 0,58 (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,00 (s, 6H, CH_3); 6,69 ($\text{H}_{2,6}$: d, J = 8 Hz, 2H), 7,42 ($\text{H}_{3,5}$: d, J = 8 Hz, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 40,2 (CH_3); 106,8 (C_4); 112,5 (SCN); 113,3 ($\text{C}_{2,6}$); 134,4 ($\text{C}_{3,5}$); 151,5 (C_1). IV (neat): 805; 945; 990; 1370; 2145 (lit. 2145 cm^{-1}) cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 178 [M^+]; 152; 145; 136; 118; 104; 88; 104; 88; 81; 69.

**3ab**

2-nitro-4-tiocianatoanilina (3ab) (STELLA; RAJAM; VENKATRAMAN, 2012).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1ab** (0,2 mmol; 27,6 mg) para obtenção do produto **3ab** com 92% de rendimento (36 mg).

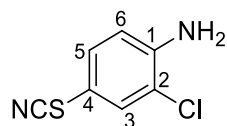
Sólido amarelo, p.f.: 108-110 °C (lit. 115-116 °C). $R_f = 0,17$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,38 (s, 2H, NH); 6,91 (H_6 : d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,56 (H_5 : dd, $J = 8$ Hz e 4 Hz, 1H); 8,40 (H_3 : d, $J = 4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 109,6 (C_4); 110,7 (SCN); 120,8 (C_6); 131,3 (C_3); 138,8 (C_5); 145,7 (C_1). IV (neat): 822; 893; 1340; 1505; 2152 (SCN, lit. 2170 cm^{-1}); 3361; 3477 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 195 [M^+]; 169; 149; 137; 122; 105.

**3ac**

2-ciano-4-tiocianatoanilina (3ac) (JIANG et al., 2017; KHOSRAVI; NASERIFAR, 2018).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1ac** (0,2 mmol; 24 mg) para obtenção do produto **3ac** com 87% de rendimento (30 mg).

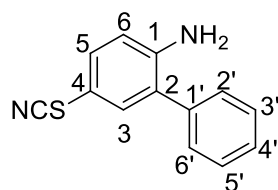
Sólido amarelo, p.f.: 113-115 °C (lit. 126-127 °C). $R_f = 0,29$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,80 (s, 2H, NH); 6,81 (H_6 : d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,53 (H_5 : dd, $J = 8$ Hz e 4 Hz, 1H); 7,63 (H_3 : d, $J = 4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 97,3 (C_2); 110,3 (C_4); 110,9 (SCN); 115,7 (CN); 116,7 (C_6); 137,1 (C_3); 138,2 (C_5); 151,2 (C_1). IV (neat): 825; 905; 2155 (lit. 2156 cm^{-1}); 2225 (lit. 2222); 3360; 3440 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 175 [M^+]; 148; 121; 105; 90; 78; 63; 52.

**3ad**

2-cloro-4-tiocianatoanilina (3ad) (JIANG et al., 2017; METE; KHOPADE; BHAT, 2017).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1ad** (0,2 mmol, 21 μ L) para obtenção do produto **3ad** com 89% de rendimento (33 mg).

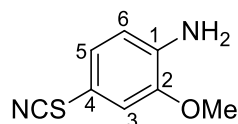
Sólido amarelo, p.f.: 45-47 °C (lit. 51-52 °C). R_f = 0,35 (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,15 (s, 2H, NH); 6,70 (H_6 : d, J = 8 Hz, 1H); 7,21 (H_5 : dd, J = 8 Hz e 4 Hz, 1H); 7,42 (H_3 : d, J = 4 Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 110,1 (C_4); 111,5 (SCN); 116,4 (C_6); 119,7 (C_2); 132,6 (C_5); 133,7 (C_3); 145,2 (C_1). IV (neat): 825; 855; 870; 2150 (lit. 2157 cm^{-1}); 3300; 3430 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 184 [M^+]; 158; 152; 149; 122; 105; 90; 78.

**3ae**

2-fenil-4-tiocianatoanilina (3ae) (ZARCHI; BANIHASHEMI, 2016).

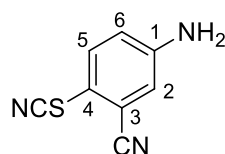
Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1ae** (0,2 mmol; 34 mg) para obtenção do produto **3ae** com 73% de rendimento (33 mg).

Sólido marrom, p.f.: 56-58 °C. R_f = 0,50 (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,79 (H_3 : d, J = 4 Hz, 1H); 7,34-7,47 ($\text{H}_{4,6,1',2,3,4',5'}$, m, 7H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 110,1 (SCN); 112,2 (C_5); 116,8 (C_3); 128 (C_4); 128,8 ($\text{C}_{2',6'}$); 129,1 ($\text{C}_{3',5'}$); 133,2 (C_6); 135 (C_4); 137,5 ($\text{C}_{1'}$); 145,6 (C_1). IV (neat): 815, 860, 2150 (lit. 2153 cm^{-1}), 3330, 3415 cm^{-1} .

**3af****2-metoxi-4-tiocianatoanilina (3af) (KHALILI, 2016).**

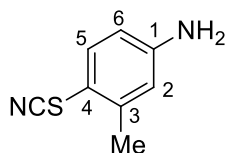
Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1af** (0,2 mmol; 23 μ L) para obtenção do produto **3af** com 61% de rendimento (22 mg).

Sólido amarelo, p.f.: 44-46 °C (lit. 50-52 °C). R_f = 0,33 (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,88 (s, 3H, CH_3); 6,67 (H_6 : d, J = 8 Hz, 1H); 6,95 (H_3 : d, J = 4 Hz, 1H); 7,02 (H_5 : dd, J = 8 Hz e 4 Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 55,7 (CH_3); 109 (C_4); 112,3 (SCN); 114,5 (C_3); 114,9 (C_6); 126,7 (C_5); 138,9 (C_1); 147,6 (C_2). IV (neat): 810; 833; 1028; 2145 (SCN); 3341, 3369 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 180 [M^+]; 165; 154; 137; 122; 110; 93; 78.

**3ai****3-ciano-4-tiocianatoanilina (3ai).**

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1ai** (0,2 mmol; 24 mg) para obtenção do produto **3ai** com 45% de rendimento (16 mg).

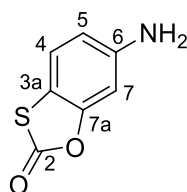
Sólido amarelo, p.f.: 108-110 °C. R_f = 0,59 (CHCl_3 :MeOH 10:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,26 (s, 2 H, NH_2); 6,87 (H_6 : dd, J = 8 Hz e 4 Hz, 1H); 7,00 (H_2 : s, 1H); 7,55 (H_5 : d, J = 8 Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 109,9 (SCN); 112 (C_4); 115,8 (C_5); 118,4 (C_3); 119,5 (C_6); 130 (CN); 136,3 (C_2); 149,2 (C_1). IV (KBr): 833, 860, 2163 (SCN), 2234 (CN), 3363, 3466 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 175 [M^+]; 148; 143; 131; 121; 116; 105; 99; 90; 78; 63. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 176,0204; encontrado 176,0279.

**3aj**

3-metil-4-tiocianatoanilina (3aj) (KHALILI, 2016).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1aj** (0,2 mmol; 22 μ L) para obtenção do produto **3aj** com 65% de rendimento (21 mg).

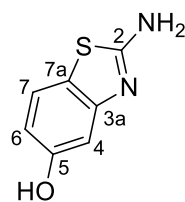
Sólido marrom, p.f.: 82-84 °C (lit. 81-83 °C). $R_f = 0,21$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,45 (s, 3 H, CH_3); 3,81 (s, 2 H, NH_2); 6,50 (H_6 : dd, $J = 8$ Hz e 4 Hz, 1H); 6,59 (H_2 : d, $J = 4$ Hz, 1H); 7,36 (H_5 : d, $J = 8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 20,9 (CH_3); 109,1 (C_4); 111,9 (SCN); 113,7 (C_6); 136,2; 117,2 (C_2); 136,2 (C_5); 149,3 (C_1). IR (KBr): 815, 862, 2146 (SCN), 3341, 3429 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 164 [M^+], 149, 131, 119, 104, 94, 77.

**3ak'**

6-aminobenzo[d][1,3]oxatior-2-ona (3ak').

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1ak** (0,2 mmol; 21,8 mg) para obtenção do produto **3ak'** com 15% de rendimento (5,0 mg).

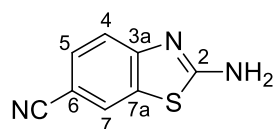
Sólido marrom, p.f.: 100-102 °C. $R_f = 0,61$ (CHCl_3 :MeOH 10:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,85 (s, 2 H, NH); 6,57 (H_5 : d, $J = 8$ Hz, 1H); 6,63 (H_7 : s, 1H); 7,11 (H_4 : d, $J = 8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 98,9 (C_7); 110,5 (C_{3a}); 112,4 (C_5); 122,7 (C_4); 146,7 (C_6); 149,2 (C_{7a}); 170 (C_2). IV (neat): 644; 821; 963; 1013; 1100; 1173; 1317; 1603; 1735; 3356; 3465 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 167 [M^+]; 139; 123; 111; 96; 84; 79; 67; 61. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 168,0041; encontrado 168,0113.

**3ak''**

5-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-amina (3ak'') (NASREEN; ADAPA, 2001).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1ak** (0,2 mmol; 21,8 mg) para obtenção do produto **3ak''** como traço (2,0 mg).

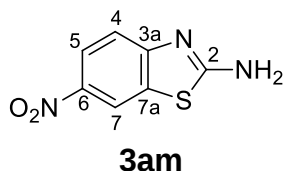
Sólido marrom. $R_f = 0,50$ (CHCl_3 :MeOH 10:1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,26 (H_6 : dd, $J = 8$ Hz e 4 Hz, 1H); 7,62 (H_7 : d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,75 (H_4 : s, $J = 4$ Hz, 1H); 9,10 (s, 1H, OH).

**3al**

6-ciano-1,3-benzotiazol-2-amina (3al) (JIANG et al., 2017).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1al** (0,2 mmol; 23,6 mg) para obtenção do produto **3al** com 71% de rendimento (25 mg).

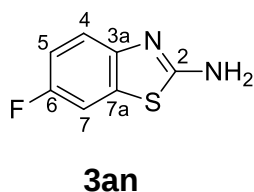
Sólido amarelo, p.f.: 185-187 °C (lit. 204-206 °C). $R_f = 0,50$ (CHCl_3 :MeOH 10:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5,62 (s, 2H, NH); 7,54-7,59 ($\text{H}_{4,5}$: m, 2H); 7,88 (H_7 : s, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 105,2 (C_6); 119,2 (CN); 119,5 (C_4); 125,1 (C_7); 130 (C_5); 132,2 (C_{7a}); 155,4 (C_{3a}); 168,6 (C_2). IV (KBr): 820; 877; 1633; 2224; 3318; 3483 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 175 [M^+], 148, 121, 96, 69.



6-nitro-1,3-benzotiazol-2-amina (3am) (TELVEKAR; BACHHAV; BAIRWA, 2012).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1am** (0,2 mmol; 27,6 mg) para obtenção do produto **3am** com 41% de rendimento (16 mg).

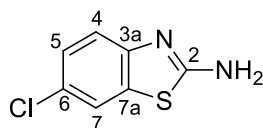
Sólido amarelo, p.f.: 223-225 °C (lit. 245-247 °C). $R_f = 0,38$ (CHCl₃:MeOH 10:1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,41 (H₄: d, $J = 8$ Hz, 1H); 8,09 (H₅: dd, $J = 8$ Hz e 4 Hz, 1H); 8,23 (s, 2H, NH); 8,67 (H₇: d, $J = 4$ Hz, 1H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ 116,8 (C₄); 117,7 (C₇); 122 (C₅); 131,6 (C_{7a}); 140,7 (C₆); 158,5 (C_{3a}); 171,7 (C₂). IV (KBr): 747; 821; 1327; 1515; 1635; 3286; 3402 cm⁻¹.



6-fluor-1,3-benzotiazol-2-amina (3an) (JIANG et al., 2017).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1an** (0,2 mmol, 19 µL) para obtenção do produto **3an** com 59% de rendimento (20 mg).

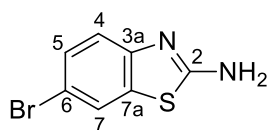
Sólido verde, p.f.: 153-155 °C (lit. 183-184 °C). $R_f = 0,44$ (CHCl₃:MeOH 10:1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,03 (H₅: td, $J = 8$ Hz, 1H); 7,29 (H₄: dd, $J = 8$ Hz e 4 Hz, 1H); 7,45 (s, 2H, NH); 7,57 (H₇: dd, $J = 8$ Hz, 1H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆): δ 107,7 (C₇: d, $J = 27,3$ Hz); 112,6 (C₅: d, $J = 24,2$ Hz); 118 (C₄: d, $J = 8,1$ Hz); 131,8 (C_{7a}: d, $J = 11,1$ Hz); 149,3 (C_{3a}); 157 (C₆: d, $J = 236,3$ Hz); 166,3 (C₂). IV (neat): 808; 853; 921; 1642; 3273; 3384 cm⁻¹. CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 168 [M⁺]; 141; 114, 84, 69, 57.

**3ao**

6-cloro-1,3-benzotiazol-2-amina (3ao) (JIANG et al., 2017).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1ao** (0,2 mmol; 26 mg) para obtenção do produto **3ao** com 51% de rendimento (19 mg).

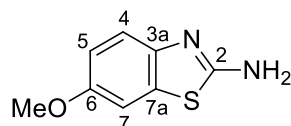
Sólido marrom, p.f.: 158-160 °C (lit. 200-201 °C). $R_f = 0,45$ (CHCl_3 :MeOH 10:1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,22 (H_5 : d, $J = 8$ Hz, 1 H); 7,30 (H_4 : d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,66 (s, 2H, NH); 7,77 (H_7 : s, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6): δ 118,4 (C_4); 120,5 (C_7); 124,5 (C_{7a}); 125,5 (C_5); 132,3 (C_6); 151,2 (C_{3a}); 167,1 (C_2). CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 184 [M^+]; 157; 149; 130; 122; 95; 63.

**3ap**

6-bromo-1,3-benzotiazol-2-amina (3ap) (JIANG et al., 2017).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1ap** (0,2 mmol; 34 mg) para obtenção do produto **3ap** com 28% de rendimento (13 mg).

Sólido marrom, p.f.: 179-181 °C (lit. 214-215 °C). $R_f = 0,38$ (CHCl_3 :MeOH 10:1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,24 (H_4 : d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,33 (H_5 : dd, $J = 8$ Hz e 4 Hz, 1 H); 7,59 (s, 2H, NH); 7,88 (H_7 : d, $J = 4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6): δ 112 (C_6); 119 (C_4); 123,2 (C_7); 128,2 (C_5); 133,1 (C_{7a}); 152 (C_{3a}); 167.1 (C_2). IV (KBr): 809, 887, 861, 1631, 3270, 3453 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 230; 228 [M^+]; 203; 176; 149; 122; 107; 95; 74; 69; 63.

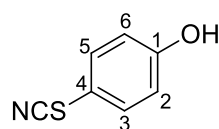
**3aq**

6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-amina (3aq) (JIANG et al., 2017).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1aq** (0,2 mmol; 25 mg) para obtenção do produto **3aq** com 18% de rendimento (7,0 mg).

Sólido preto, p.f.: 130-132 °C (lit. 158-159 °C). $R_f = 0,44$ (CHCl_3 :MeOH 10:1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3,73 (s, 3H, CH_3); 6,81 (H_5 : d, $J = 8$ Hz, 1 H); 7,23 (H_4 : d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,30 (s, 2H, NH); 7,30 (H_7 : s, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6): δ 55,5 (CH_3); 105,6 (C_7); 112,9 (C_5); 117,9 (C_4); 131,6 (C_{7a}), 146,2 (C_{3a}); 154,3 (C_6); 164,8 (C_2). IV (neat): 806; 846; 1053; 1641; 3294; 3387 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 180 [M^+]; 165; 149; 137; 110; 80; 69.

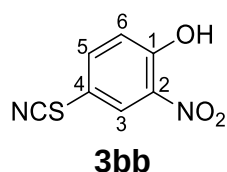
2.5.6.2 Fenóis

**3ba**

4-tiocianatofenol (3ba) (METE; KHOPADE; BHAT, 2017).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1b** (0,2 mmol; 19 mg) para obtenção do produto **3ba** com 96% de rendimento (29 mg).

Sólido branco, p.f.: 46-48 °C (lit. 51-53 °C). $R_f = 0,47$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5,89 (s, 1H, OH); 6,88 ($\text{H}_{2,6}$: d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,44 ($\text{H}_{3,5}$: d, $J = 8$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 112,1 (C_4); 113,4 (SCN); 117,4 ($\text{C}_{2,6}$); 134,2 ($\text{C}_{3,5}$); 157,9 (C_1). IV (neat): 832; 1100; 1170; 2161 (SCN, lit. 2160 cm^{-1}); 3420 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 151 [M^+]; 122; 96; 81; 70; 65.

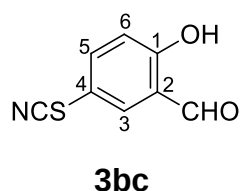


2-nitro-4-tiocianatofenol (**3bb**).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bb** (0,2 mmol; 27,8 mg) para obtenção do produto **3bb** com 8,0% de rendimento (3,0 mg).

Seguindo o procedimento geral B: foi utilizado **1bb** (0,2 mmol; 27,8 mg) para obtenção do produto **3bb** com 15% de rendimento (6,0 mg).

Sólido amarelo, pf.: 72-73 °C. $R_f = 0,38$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,30 (H_6 : d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,79 (H_5 : dd, $J = 8$ Hz e 4 Hz, 1H); 8,37 (H_3 : d, $J = 4$ Hz, 1H); 10,71 (s, 1H, OH). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 109,6 (SCN); 115,2 (C_4); 122,6 (C_6); 128,5 (C_3); 133,9 (C_2); 139,9 (C_5); 156,2 (C_1). IV (KBr): 848; 892; 1253; 1523; 1570; 1619; 2156 (SCN); 3266 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 196 [M^+], 179, 169, 150, 138, 123, 95, 79, 63, 45. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 196,9943; encontrado 197,0028.



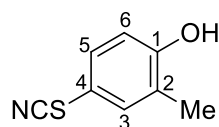
2-formil-4-tiocianatofenol (**3bc**) (METE; KHOPADE; BHAT, 2017).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bc** (0,2 mmol; 21 μL) para obtenção do produto **3bc** com 34% de rendimento (12 mg).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bc** (0,2 mmol; 21 μL) para obtenção do produto **3bc** com 47% de rendimento (17 mg).

Sólido branco, p.f.: 89-90 °C (lit. 94-97 °C). $R_f = 0,41$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,08 (H_6 : d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,70 (H_5 : dd, $J = 8$ Hz e 4 Hz, 1H); 7,83 (H_3 : d, $J = 4$ Hz, 1H); 9,90 (s, 1H, OH); 11,21 (s, 1H, CHO). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 110,5 (SCN); 113,8 (C_4); 120,3 (C_6); 121,5 (C_2); 137,5 (C_3); 140 (C_5); 163

(C₁), 195,3 (CHO). IV (neat): 845; 900; 1675 (lit. 1652 cm⁻¹); 2155 (2150 cm⁻¹)¹; 3300 cm⁻¹. CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 179 [M⁺]; 161; 151; 133; 123; 107; 96.

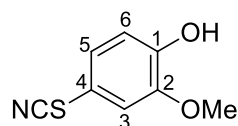


3bd

2-metil-4-tiocianatofenol (3bd) (METE; KHOPADE; BHAT, 2017; WU et al., 2018a).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bd** (0,2 mmol; 21 µL) para obtenção do produto **3bd** com 94% de rendimento (31 mg).

Sólido amarelo, p.f.: 64-66 °C (lit. 73-75 °C). R_f = 0,39 (Hex:AcOEt 3:1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,22 (s, 3H, CH₃); 6,65 (s, 1H, OH); 6,79 (H₆: d, J = 8 Hz, 1H); 7,23 (H₅: dd, J = 8 Hz e 4 Hz, 1H); 7,31 (H₃: d, J = 4 Hz, 1H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 15,7 (CH₃); 112,2 (C₄); 112,6 (SCN); 116,6 (C₆); 127,1 (C₂); 131,4 (C₅); 135 (C₃); 156,5 (C₁). IV (KBr): 816; 884; 2161 (lit. 2154 cm⁻¹); 3373 cm⁻¹. CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 165 [M⁺]; 146; 137; 122; 107; 77.

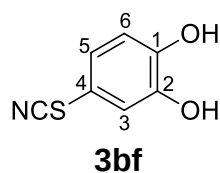


3be

2-metoxi-4-tiocianatofenol (3be) (WANG et al., 2018).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1be** (0,2 mmol; 22 µL) para obtenção do produto **3be** com 70% de rendimento (26 mg).

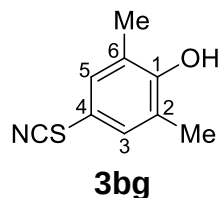
Sólido branco, p.f.: 99-101 °C. R_f = 0.33 (Hex:AcOEt 3:1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,93 (s, 3H, CH₃); 5,88 (s, 1H, OH); 6,95 (H₆: d, J = 8 Hz, 1H); 7,05 (H₃: d, J = 4 Hz, 1H); 7,10 (H₅: dd, J = 8 Hz e 4 Hz, 1H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 56,2 (CH₃); 111,6 (SCN); 113 (C₄); 114,4 (C₃); 115,8 (C₆); 126,2 (C₅); 147,5 (C₂); 147,8 (C₁). IV (KBr): 806; 926; 1028; 2160 (SCN); 3356 cm⁻¹. CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 181 [M⁺]; 166; 155; 138; 123; 111; 95; 79; 69.



4-thiocianatobenzeno-1,2-diol (3bf) (METE; KHOPADE; BHAT, 2017).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bf** (0,2 mmol, 22 mg) para obtenção do produto **3bf** com 58% de rendimento (19,5 mg).

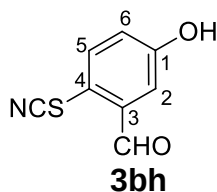
Sólido bege, p.f.: 140-142 °C (lit. 138-141 °C). $R_f = 0,38$ (CHCl_3 :MeOH 10:1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,84 (H_6 : d, $J = 8$ Hz, 1H); 6,94 (H_5 : dd, $J = 8$ Hz e 4 Hz, 1H); 7,00 (H_3 : d, $J = 4$ Hz, 1H); 9,55 (s, 2H, OH). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6): δ 110,9 (C_4); 112,5 (SCN); 117 (C_6); 118,9 (C_3); 123,9 (C_5); 146,8 (C_2); 147,9 (C_1). IV (KBr): 810; 863; 2165 (lit. 2161 cm^{-1}); 3298 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 167 [M^+]; 141; 134; 121; 111; 95.



2,6-dimetil-4-tiocianatofenol (3bg) (METE; KHOPADE; BHAT, 2017).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bg** (0,2 mmol; 24 mg) para obtenção do produto **3bg** com 54% de rendimento (19 mg).

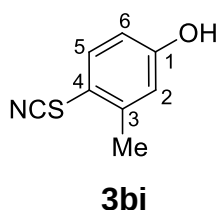
Sólido marrom, p.f.: 97-99 °C (lit. 103-106 °C). $R_f = 0,55$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,24 (s, 6H, CH_3); 5,07 (s, 1H, OH); 7,20 ($\text{H}_{3,6}$: s, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 15,8 (CH_3); 112,1 (SCN); 112,6 (C_4); 125,5 ($\text{C}_{2,6}$); 132,4 ($\text{C}_{3,5}$); 154,2 (C_1). IV (neat): 2155 (2157 cm^{-1}); 3453 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 179 [M^+]; 164; 146; 136; 121; 91; 77.



3-formil-4-tiocianatofenol (**3bh**).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bh** (0,2 mmol, 24 mg) para obtenção do produto **3bh** com 28% de rendimento (10 mg).

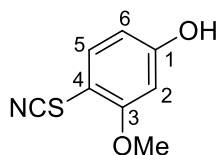
Sólido amarelo claro, p.f.: 180-182 °C. $R_f = 0,17$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,27 (H_6 : dd, $J = 8$ Hz e 4 Hz, 1H); 7,52 (H_2 : d, $J = 4$ Hz 1H); 7,62 (H_5 : d, $J = 8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6): δ 111,6 (SCN); 114,6 (C_4); 122,2 (C_2); 122,8 (C_6); 130,1 (C_5); 133,6 (C_1); 158 (C_3); 193,3 (CHO). IV (KBr): 829, 870, 1665, 2157, 3232 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 180 [M^+], 152, 135, 124, 107, 96, 69, 63.



3-metil-4-tiocianatofenol (3bi) (METE; KHOPADE; BHAT, 2017; WANG et al., 2018).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bi** (0,2 mmol; 21 μL) para obtenção do produto **3bi** com 85% de rendimento (28 mg).

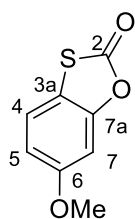
Sólido bege, p.f.: 67-69 °C (lit. 75-78 °C). $R_f = 0,33$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,47 (s, 3H, CH_3); 6,08 (s, 1H, OH); 6,71 (H_6 : dd, $J = 8$ Hz e 4 Hz, 1H); 6,79 (H_2 : d, $J = 4$ Hz, 1H); 7,46 (H_5 : d, $J = 8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 20,9 (CH_3); 111,8 (SCN); 112,6 (C_4); 114,9 (C_6); 118,5 (C_2); 136 (C_5); 143,2 (C_3); 158,4 (C_1). IV (KBr): 815, 883, 2160 (lit. 2159 cm^{-1})¹, 3337 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 165 [M^+], 146, 137, 121, 110, 94, 77, 69.

**3bj**

3-metoxi-4-tiocianatofenol (3bj) (WANG et al., 2018).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bj** (0,2 mmol; 22 μ L) para obtenção do produto **3bj** com 52% de rendimento (19 mg).

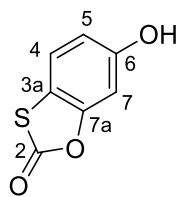
Sólido amarelo, p.f.: 139-141 °C. R_f = 0,53 (AcOEt:Hex 7:3). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,86 (s, 3H, CH₃); 6,49 (H₆: dd, J = 8 Hz e 4 Hz, 1H); 6,57 (H₂: d, J = 4 Hz, 1H); 7,40 (H₅: d, J = 8 Hz, 1H); 10,23 (s, 1H, OH). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6): δ 56,2 (CH₃); 98,6 (C₄); 100,4 (C₂); 109 (C₆); 111,9 (SCN); 135 (C₅); 159,4 (C₃); 161,8 (C₁). IV (KBr): 792; 852; 1201; 2155; 3361.

**3bj'**

6-metoxibenzo[d][1,3]oxatol-2-ona (3bj') (TRAXLER, 1979).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bj** (0,2 mmol; 22 μ L) para obtenção do produto **3bj'** com 14% (5,2 mg).

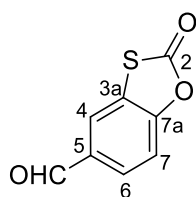
Sólido branco, p.f.: 59-61 °C (lit. 61-62 °C). R_f = 0,66 (AcOEt:Hex 3:1). IV (KBr): 786; 870; 1731 (lit. 1725 cm^{-1}). CG/EM (EI, 70 eV): m/z (%) = 182 [M^+], 126, 123, 111, 95.

**3bk'**

6-hidroxi benzo[d][1,3]oxatiol-2-ona (3bk') (DASH et al., 2011).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bk** (0,2 mmol; 22 mg) para obtenção do produto **3bk'** com 22% de rendimento (7,5 mg).

Sólido laranja, p.f.: 138-140 °C (lit. 158 °C). $R_f = 0,29$ (CHCl_3 :MeOH 10:1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,76 (H_5 : dd, $J = 8$ Hz e 4 Hz, 1H); 6,86 (H_7 : d, $J = 4$ Hz, 1H); 7,49 (H_4 : d, $J = 8$ Hz, 1H); 10,04 (s, 1H, OH). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6): δ 99,6 (C_7); 110,7 (C_{3a}); 113,1 (C_5); 123,7 (C_4); 148,4 (C_6); 157,6 (C_{7a}); 169,9 (C_2). IV (KBr): 803, 832, 1658, 3298 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 168 [M^+], 140, 124, 112, 95, 84.

**3bl**

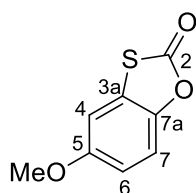
5-formilbenzo[d][1,3]oxatiol-2-ona (3bl).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bl** (0,2 mmol; 24 mg) para obtenção do produto **3bl** com 14% de rendimento (5,0 mg).

Seguindo o procedimento geral B: foi utilizado **1bl** (0,2 mmol; 24 mg) para obtenção do produto **3bl** com 14% de rendimento (5,0 mg).

Sólido branco, p.f.: 116-118 °C. $R_f = 0,39$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,46 (H_7 : d, $J = 12$ Hz, 1H); 7,88 (H_6 : dd, $J = 8$ Hz e 4 Hz, 1H); 8,00 (H_4 : d, $J = 4$ Hz, 1H); 9,98 (s, 1H, OH). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 112,5 (C_7); 123,4 (C_4); 124,7 (C_{3a}); 130,2 (C_6); 133,8 (C_5); 151,9 (C_{7a}); 167,5 (C_2) 189,6 (CHO). IV (KBr): 840; 901; 1691; 1746 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180 [M^+]; 152; 135; 124;

107; 96; 79; 69; 51. HRMS (ESI) m/z calculado para $C_8H_4O_3S$ $[M+H]^+$, 180,9881; encontrado 180,9931.

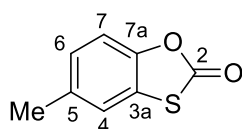


3bm

5-metoxibenzo[d][1,3]oxatior-2-ona (3bm) (ZHAO et al., 2014).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bm** (0,2 mmol; 25 mg) para obtenção do produto **3bm** com 30% de rendimento (11 mg).

Sólido branco, p.f.: 66-68 °C. R_f = 0,64 (Hex:AcOEt 3:1). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,81 (s, 3H, CH_3); 6,84 (H_6 : dd, J = 8 Hz e 4 Hz, 1H); 6,92 (H_4 : d, J = 4 Hz, 1H); 7,18 (H_7 : d, J = 8 Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ 55,9 (CH_3); 107,3 (C_4); 112,5 (C_7); 113,5 (C_6); 123,9 (C_{3a}); 142,2 (C_{7a}); 157,1 (C_5); 168,9 (C_2). IV (KBr): 803; 867; 1025; 1734 (lit. 1734 cm^{-1}) cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 182 [M^+]; 154; 139; 126; 111; 97; 85.

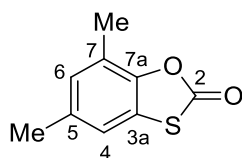


3bn

5-metilbenzo[d][1,3]oxatior-2-ona (3bn) (ZHAO et al., 2014).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bn** (0,2 mmol; 22 mg) para obtenção do produto **3bn** com 23% de rendimento (7,5 mg).

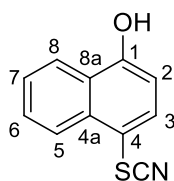
Sólido branco, p.f.: 80-82 °C. R_f = 0.68 (Hex:AcOEt 3:1). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,38 (s, 3H, CH_3); 7,10-7,12 (H_6 : m, 1H); 7,16 (H_7 : d, J = 8 Hz, 1H); 7,19-7,20 (H_4 : m, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): δ 21,1 (CH_3); 111,6 (C_7); 122,4 (C_4); 122,8 (C_{3a}); 128,1 (C_6); 135,2 (C_5); 146,2 (C_{7a}); 169 (C_2). IV (KBr): 811; 883; 1743 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 166 [M^+], 138, 121, 110, 84.

**3bo**

5,7-dimetilbenzo[d][1,3]oxatiol-2-ona (3bo) (ZHAO et al., 2014).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bo** (0,2 mmol; 24 μ L) para obtenção do produto **3bo** com 18% de rendimento (6,5 mg).

Sólido amarelo, p.f.: 64-65 °C. R_f = 0.70 (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,32 (s, 3H, $\text{CH}_3(5)$); 2,34 (s, 3H, $\text{CH}_3(7)$); 6,92 (H_6 : s, 1H); 7,00 (H_4 : s, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 15,7 ($\text{CH}_3(7)$); 21 ($\text{CH}_3(5)$); 119,7 (C_4); 122,1 (C_7); 122,3 (C_5); 129,7 (C_6); 134,8 (C_{3a}); 144,8 (C_{7a}); 169,2 (C_2). IV (KBr): 1728; 1756 cm^{-1} . 1 . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 180 [M^+], 152, 135, 124, 109, 97, 91, 77, 65.

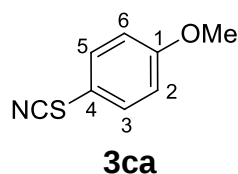
**3bp**

4-tiocianatonaftalen-1-ol (3bp) (NIKOO FAR; GORJI, 2016).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1bp** (0,2 mmol; 29 mg) para obtenção do produto **3bp** com 77% de rendimento (31 mg).

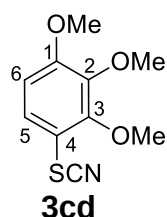
Sólido vermelho escuro, p.f.: 93-95 °C. R_f = 0.39 (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,98 (H_2 : d, J = 8 Hz, 1H); 7,63 (H_7 : t, J = 8 Hz, 1H); 7,78 (H_6 : d, J = 8 Hz, 1H); 7,88 (H_3 : d, J = 8 Hz, 1H); 8,22 (H_5 : d, J = 8 Hz, 1H); 8,29 (H_8 : d, J = 8 Hz, 1H); 11,13 (s, 1H, OH). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6): δ 107,9 (C_4); 109,1 (C_2); 112,8 (SCN); 123,7 (C_8); 124,7 (C_5); 126,2 (C_{8a}); 126,3 (C_7); 129,2 (C_6); 134,2 (C_{4a}); 137 (C_3); 157,7 (C_1). IV (neat): 2160 (SCN); 3390 cm^{-1} .

2.5.6.3 Anisóis

**1-metoxi-4-tiocianatobenzeno (3ca)** (ZHU; CHANG; SHI, 2015).

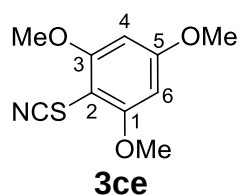
Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1c** (0,2 mmol; 22 μ L) para obtenção do produto **3ca** com 48% de rendimento (16 mg).

Óleo incolor, $R_f = 0,77$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,83 (s, 3H, CH_3); 6,95 ($\text{H}_{2,6}$: d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,51 ($\text{H}_{3,5}$: d, $J = 8$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 55,5 (CH_3); 111,6 (SCN); 113,8 (C_4); 115,8 ($\text{C}_{2,6}$); 133,8 ($\text{C}_{3,5}$); 161,3 (C_1). IV (KBr): 824; 1025; 1173; 1249; 1494; 1590; 2154; 2926 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 165 [M^+]; 150; 134; 122; 104; 95; 90; 78.

**1,2,3-trimethoxi-4-tiocianatobenzeno (3cd).**

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1cd** (0,2 mmol; 34 mg) para obtenção do produto **3cd** com 89% de rendimento (40 mg).

Óleo incolor, $R_f = 0,47$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,88 (s, 3H, $\text{CH}_3(2)$); 3,89 (s, 3H, $\text{CH}_3(1)$); 4,00 (s, 3H, $\text{CH}_3(3)$); 6,73 (H_6 : d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,25 (H_5 : d, $J = 8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 56,2 ($\text{CH}_3(2)$); 61 ($\text{CH}_3(1)$); 61,3 ($\text{CH}_3(3)$); 108,4 (C_6); 109,5 (C_4); 111,1 (SCN); 125,4 (C_5); 142,8 (C_2); 151,7 (C_3); 155,4 (C_1). IV (KBr): 766, 783, 862, 2156 (SCN), 2837, 2946 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 225 [M^+]; 211; 195; 182; 167; 153; 139; 127; 110. HRMS (ESI) m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 226,0460; encontrado 226,0541.

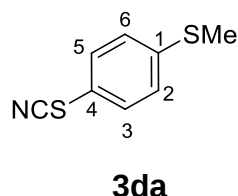


1,3,5-trimetoxi-2-tiocianatobenzeno (3ce) (METE; KHOPADE; BHAT, 2017).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1ce** (0,2 mmol; 34 mg) para obtenção do produto **3ce** com 58% de rendimento (26 mg).

Sólido branco, p.f.: 150-152 °C (lit. 106-108 °C). $R_f = 0,38$ (Hex:AcOEt 3:1). δ 3,84 (s, 3H, CH₃(1)); 3,92 (s, 3H, CH₃(3,5)); 6,16 (H_{2,6}: s, 1H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 55,6 (CH₃(1)); 56,3 (CH₃(3,5)); 89,8 (C₄); 91,3 (C_{2,6}); 111,8 (SCN); 161,4 (C_{3,5}); 164,2 (C₁). IR (KBr): 822, 1344, 1417, 1457, 1475, 1585, 2149 (SCN, lit. 2187 cm⁻¹)¹, 2846, 2944, 3106 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 225 [M⁺], 210, 192, 179, 162, 150, 141, 125, 111.

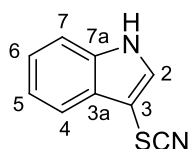
2.5.6.4 Outras classes de compostos



Metil(4-tiocianatofenil)sulfano (3da) (EXNER et al., 2017; FREI et al., 2015).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1d** (0,2 mmol; 24 µL) para obtenção do produto **3da** com 33% de rendimento (12 mg).

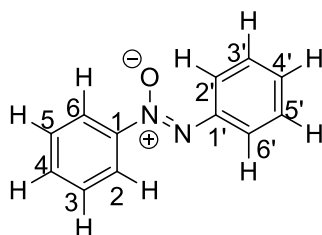
Óleo incolor, $R_f = 0,63$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,43 (s, 3H, CH₃); 7,20 (H_{2,6}: d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,38 (H_{3,5}: d, $J = 8$ Hz, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 15,3 (CH₃); 110,7 (SCN); 119,4 (C₄); 127,4 (C_{2,6}); 131,2 (C_{3,5}); 142,1 (C₁). IR (CHCl₃): 807; 960; 1009; 1075; 1097; 1186; 1391; 1431; 1474; 1574; 1722; 2155 (SCN); 2923 cm⁻¹. CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 181 [M⁺]; 166; 155; 135; 122.

**3la**

3-tiocianato-1H-indol (3la) (METE; KHOPADE; BHAT, 2017).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1I** (0,2 mmol; 23,4 mg) para obtenção do produto **3la** com 40% (14 mg).

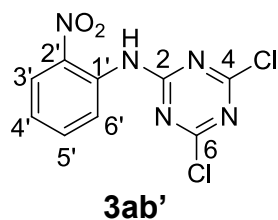
Óleo marrom. $R_f = 0,33$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,21-7,25 ($\text{H}_{5,6}$: m, 2H); 7,32-7,37 (H_7 : m, 1H); 7,40 (H_2 : d, $J = 4$ Hz, 1H); 7,70-7,74 (H_4 : m, 1H); 8,68 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 92,2 (C3); 111,9 (C7); 112,1 (SCN); 118,7 (C5); 121,9 (C6); 123,8 (C4); 127,6 (C_{3a}); 130,9 (C2); 136 (C_{7a}). IV (KBr): 743; 1239; 1456; 2156 (SCN, lit. 2155 cm^{-1}); 3119; 3395 cm^{-1} . CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 174 [M^+]; 142; 120; 89; 77.

**4a**

Óxido (Z)-difenildiazeno (4a) (TRIPOTEAU et al., 2013).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1a** (0,2 mmol; 18,5 μL) para obtenção do produto **4a** como traço.

Óleo laranja, $R_f = 0,7$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,42 ($\text{H}_{4'}$: m, 1H); 7,46-7,57 ($\text{H}_{3',5',3,5,4}$: m, 5H); 8,14-8,18 ($\text{H}_{2',6'}$: m, 2H); 8,30-8,33 ($\text{H}_{2,6}$: m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 122,3 ($\text{C}_{2,6}$); 125,5 ($\text{C}_{2',6'}$); 128,7 ($\text{C}_{3',5'}$); 128,8 ($\text{C}_{3,5}$); 129,6 ($\text{C}_{4'}$); 131,6 (C_4); 144 ($\text{C}_{1'}$). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 198 [M^+], 182, 169, 152, 141, 115, 105, 91, 77, 64, 51.



4,6-dicloro-N-(2'-nitrofenil)-1,3,5-triazin-2-amina (3ab') (DESAI et al., 2008).

Seguindo o procedimento geral A: foi utilizado **1ab** (0,2 mmol; 27,6 mg), porém sem uso de **2a**, para obtenção de **3ab'** com 49% de rendimento (28 mg).

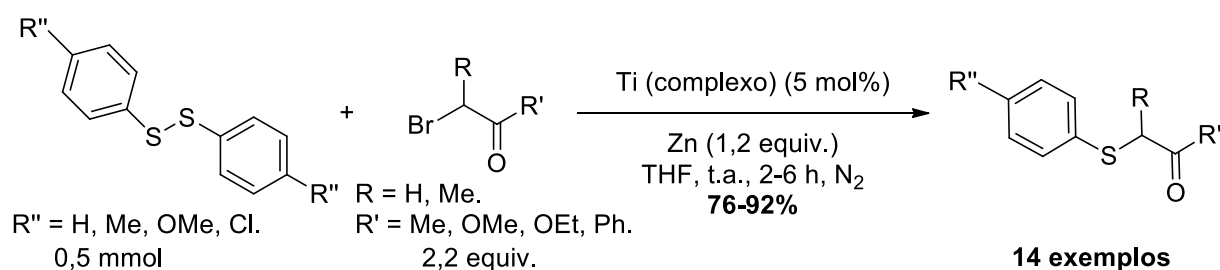
Sólido amarelo, p.f.: 191-193 °C (lit. 320 °C). $R_f = 0.5$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,25-7,27 ($\text{H}_{4'}$: m, 1H); 7,67-7,71 ($\text{H}_{5'}$: m, 1H); 8,20 ($\text{H}_{6'}$: d, $J = 8$ Hz, 1H); 8,60 ($\text{H}_{3'}$: d, $J = 8$ Hz, 1H); 10,47 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 123,1 ($\text{C}_{6'}$); 124,7 ($\text{C}_{4'}$); 126,2 ($\text{C}_{3'}$); 132,7 ($\text{C}_{5'}$); 135,6 (C_2); 137,9 ($\text{C}_{1'}$); 156,5 (C_4); 164,3 (C_6); 161,2 (C_2). IV (neat): 1139-1293; 1491; 1598; 3278; 3430 cm^{-1} .

3 SÍNTESE DE CARBONILAS ALFA-SULFENÍLICAS VIA MECANOQUÍMICA

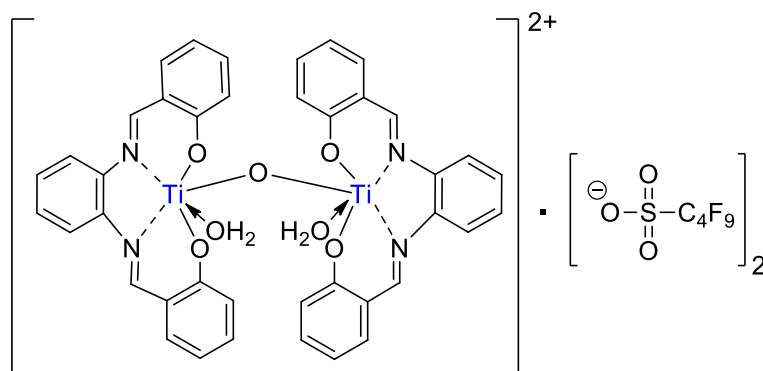
3.1 MÉTODOS PARA A SÍNTESE DE CARBONILAS ALFA-SULFENÍLICAS

Apesar da ampla aplicabilidade dos compostos alfa-tiocarbonilados, o escopo descrito na literatura ainda é limitado, mesmo com a grande variedade de métodos empregados. Wang e colaboradores, por exemplo, desenvolveram um método com uso de diferentes dissulfetos, mas com pouca variedade de compostos alfa-bromo-carbonílicos (2 ésteres e 2 cetonas), para a obtenção de compostos alfa-sulfenílicos (WANG et al., 2020) (**Esquema 40**).

Esquema 40 – Síntese de tioéter com alfa-halo carbonilas e dissulfetos.

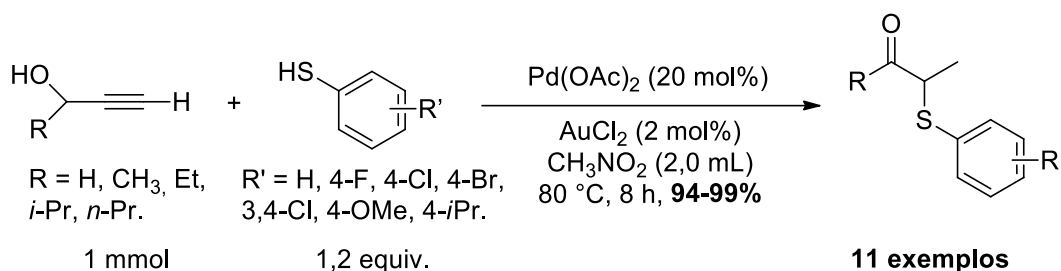


complexo:



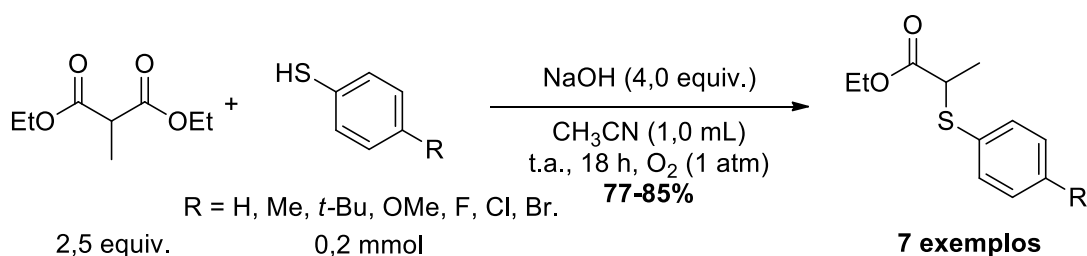
Fonte: Elaboração própria.

O grupo de Samec (BISWAS; WATILE; SAMEC, 2014), desenvolveu um método empregando álcoois propagílicos e tiofenol, mas com limitação em formar apenas cetonas e aldeído alfa-substituídos contendo o grupo tiofenol no carbono secundário (**Esquema 41**).

Esquema 41 – Síntese de carbonilas α -sulfenílicas a partir de álcoois propargílicos e tiofenóis.

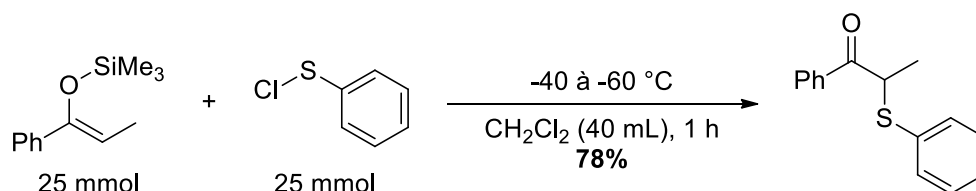
Fonte: Elaboração própria.

No método desenvolvido por Jiang e colaboradores (JIANG et al., 2018), os produtos formados foram exclusivamente alfa-sulfenilados secundários, oriundos dos substratos dicarbonílicos metilados em C2 (**Esquema 42**).

Esquema 42 – Uso de compostos dicarbonílicos e tiofenóis para síntese de tioéteres.

Fonte: Elaboração própria.

Um exemplo de formação de carbonila alfa-sulfenilada através do enolato. Foi descrito pelo grupo de Murai (MURAI et al., 1972), ao utilizar uma espécie eletrofílica de enxofre, juntamente com enolato na forma de um éter enólico de silício (**Esquema 43**).

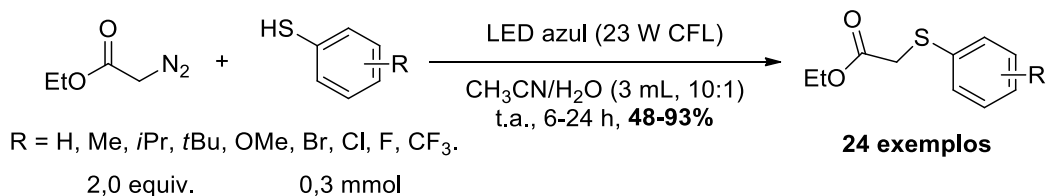
Esquema 43 – Formação de ligação C-S entre enolato e tiofenol ativado como eletrófilo.

Fonte: Elaboração própria.

O grupo de Huo (YANG et al., 2020), limitou-se à formação do tioéter no carbono primário de ésteres, não expandindo para outros substratos carbonílicos,

apesar do grande número de exemplos obtidos no método desenvolvido via reação radicalar, envolvendo carbeno e o radical tiil (**Esquema 44**).

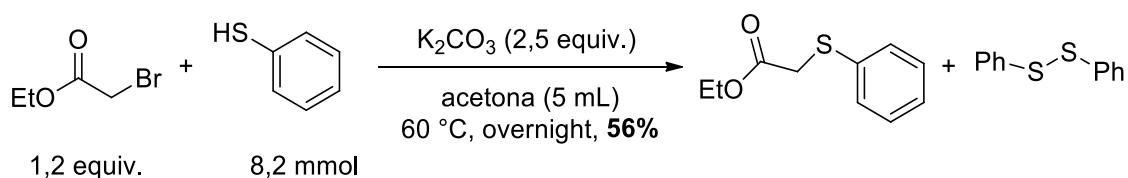
Esquema 44 – Síntese de tioéter com alfa-diazoéster e tiofenóis.



Fonte: Elaboração própria.

Quando observadas as reações de substituição do tipo S_N2 com carbonilas alfa-halogenadas e tiofenóis, por métodos convencionais, é relatada a formação de dissulfeto como subproduto da reação. Como exemplo, tem-se a reação desenvolvida por Linciano e colaboradores, que descrevem uma tentativa de evitar a formação de dissulfeto com uso de acetona. Mas não há detalhes da escolha do solvente (**Esquema 45**) (LINCIANO et al., 2021).

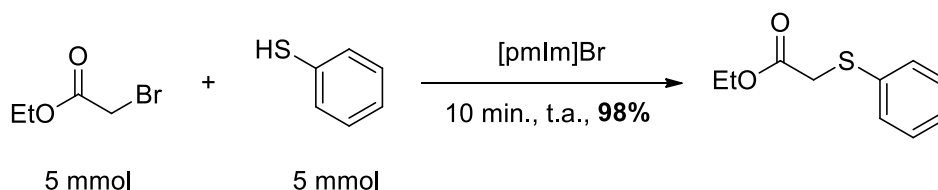
Esquema 45 – Síntese de tioéter com 2-bromoacetato de etila e tiofenol via método convencional solvente.



Fonte: Elaboração própria.

A formação do dissulfeto, por outro lado, não foi mencionada pelo grupo de Jana (RANU; JANA, 2005), que também ocorreu de forma convencional, porém com uso de líquido iônico como solvente e base da reação. Ainda assim, há apenas um exemplo para o éster alfa-halogenado, dentre os diversos substratos testados (35 haletos de alquila) (**Esquema 46**).

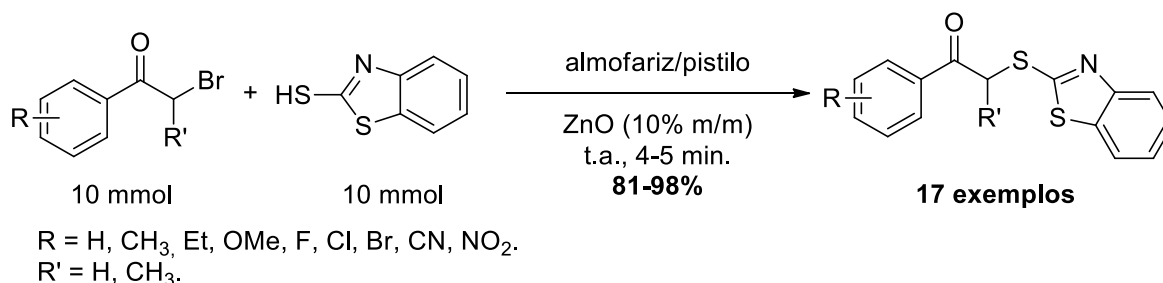
Esquema 46 – Síntese de tioéter a partir do alfa-bromoéster e o tiofenol via método convencional utilizando líquido iônico como solvente.



Fonte: Elaboração própria.

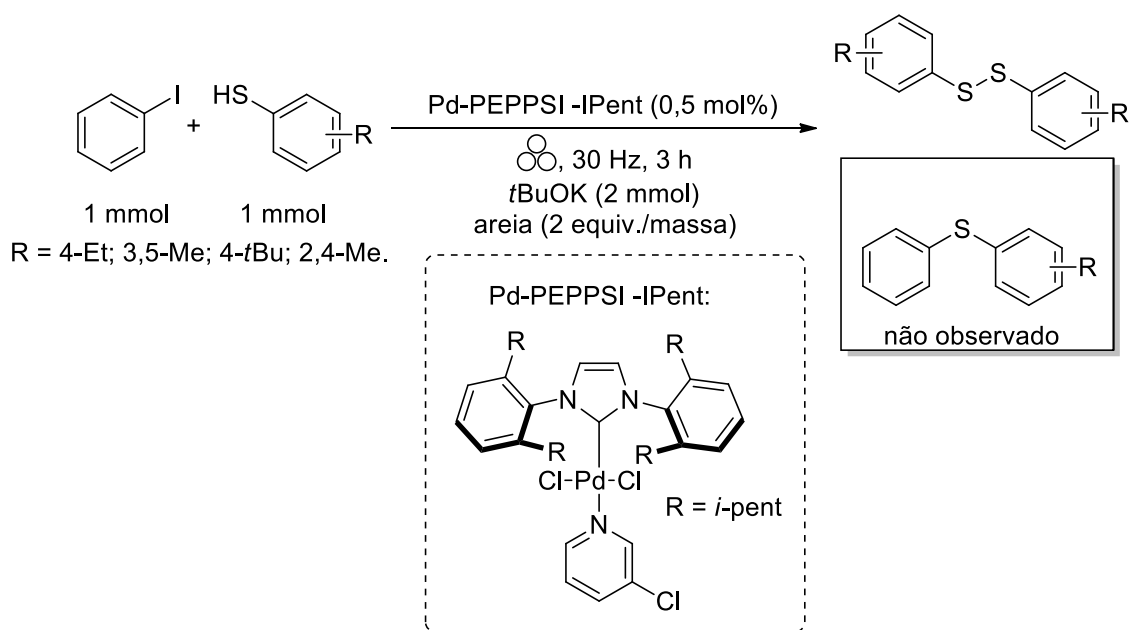
Quanto ao método mecanoquímico, o grupo do Reddy (MOHINUDDIN; REDDY, 2017) foi o primeiro a desenvolver um trabalho para síntese de compostos alfa-sulfenilados. Foram obtidos rendimentos superiores a 80% (17 exemplos), e foi utilizado almofariz/pistilo para as reações. Os substratos utilizados foram: 2-bromoacetofenonas (reagentes sólidos) e 2-mercaptobenzotiazol (reagente sólido), com uso de óxido de zinco como catalisador, e a reação ocorreu via S_N2 (**Esquema 47**). Destacando que não foi relatada a formação de dissulfeto.

Esquema 47 – Síntese de tioéteres com alfa-bromocetonas e 2-mercaptobenzotiazol via método mecanoquímica com uso de almofariz/pistilo.



Fonte: Elaboração própria.

No entanto, no método mecanoquímico desenvolvido pelo grupo de Browne (JONES et al., 2020), para formação de ligação $C_{(sp^2)}-S$ via reação de acoplamento com compostos aromáticos (tiofenóis e iodobenzeno), cujos rendimentos variaram entre 43-94%, 4 tiofenóis utilizados formaram exclusivamente o dissulfeto, dentre os 26 testados, sendo eles: 4-Et, 3,5-Me, 4-tBu, 2,4-Me (**Esquema 48**).

Esquema 48 – Formação de dissulfeto como subproduto na reação de acoplamento C-C.

Fonte: Elaboração própria.

Com essa problemática na síntese, em relação aos 4 tiofenóis testados, o grupo de Browne (JONES et al., 2020) adaptou o método para sanar esses casos, utilizando zinco para propiciar a quebra da ligação S-S e tornar o tiofenol livre para acoplar. Então, para esses nucleófilos, a reação passou a ocorrer em três etapas: i) formação de dissulfeto; ii) redução; e iii) acoplamento C-S, todas via mecanoquímica. Valendo destacar que, a primeira etapa (formação do dissulfeto), ocorreu por uma metodologia simples, utilizando apenas o tiofenol como material de partida e uma esfera de aço para moagem, sendo ar do meio, o agente oxidante. Isso mostra a facilidade de oxidação de alguns tiofenóis via mecanoquímica no equipamento utilizado, que foi no moinho do tipo mixer mill (Retsch MM400), jarro de aço (15 mL) e 1 esfera de aço (3 g) à uma frequência de 30 Hz por 30 minutos.

Portanto, como observado nos métodos descritos acima, para síntese de carbonilas alfa-sulfenílicas, ainda há limitações. Sendo necessário o desenvolvimento de um método mais abrangente.

3.2 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um método verde de formação de ligação C-S a partir de compostos alfa-halocarbonilados e tiofenóis.

3.2.1 Objetivo específico

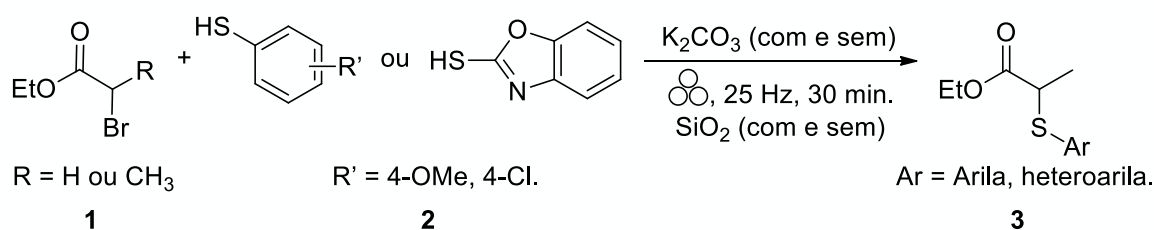
Promover a reação entre compostos alfa-halocarbonilas (ésteres e cetonas) e tiofenóis via método mecanoquímico para obtenção de tioéteres.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1 Otimização para obtenção de carbonilas alfa-sulfenílicas

A fim de obter carbonilas alfa-sulfenílicas, foram feitos alguns testes prévios, antes da otimização. Inicialmente foram explorados dois substratos carbonílicos (**1**, 2-bromoacetato de etila e 2-bromopropanoato de etila); com alguns nucleófilos (**2**) em quantidades equimolares: 4-metoxitiofenol (líquido), 4-clorotiofenol (sólido) e benzo[d]oxazol-2-tiol (sólido); com e sem sílica; na presença e ausência de base; com dois tipos de jarros (Teflon e aço inox) e esferas (ZrO₂ e aço inox) (**Esquema 49**).

Esquema 49 - Testes prévios para formação de ligação C-S em alfabromo ésteres utilizando tiofenóis, antes da otimização.



Fonte: elaboração própria.

As reações foram acompanhadas por CCD e purificadas por coluna cromatográfica após o término da reação (30 min.) (**Esquema 49**). No caso da reação entre o 2-bromoacetato de etila com a 4-metotiofenol, foi observado por CCD a total conversão do material de partida. Contudo, o produto majoritário foi isolado apenas como traço, indicando que estava se decompondo através do método de isolamento empregado. Esse, resultado, no entanto, não condizia com o balanço de massa esperado, uma vez que foi observado total conversão do material de partida. Os outros nucleófilos também foram testados, e comportamento similar foi observado.

Por outro lado, quando foi realizada a reação entre o 2-bromopropanoato de etila com tiofenóis, foi possível isolar os produtos correspondentes através de coluna cromatográfica com rendimentos acima de 50%. Mostrando não haver problemas no isolamento para esse tipo de substrato.

Um destaque importante deve-se aos nucleófilos. Sabendo-se da possibilidade de oxidação dos tiofenóis, todos foram submetidos a análise por GC-FID, mas apenas o 4-metóxitiofenol continha o dissulfeto correspondente, em pequena proporção (98:2, tiofenol/dissulfeto), indicando ainda um bom grau de pureza. Enquanto o substrato benzo[d]oxazol-2-tiol, mostrou ser de difícil oxidação; até mesmo quando aplicado a um método específico para formação de dissulfeto, desenvolvido pelo grupo de Ranu (CHATTERJEE; RANU, 2013), ao utilizar alumina neutra com tiofenóis via mecanoquímica. Onde foi observada a formação de apenas traço do dissulfeto.

A base se mostrou essencial nesses testes. Enquanto que os diferentes materiais dos jarros não mostraram influenciar.

A partir dessas informações preliminares, foi dado início a otimização da reação com uso do bromoacetato de etila (**1a**), em quantidade estequiométrica, e **2b**, utilizando jarro de teflon e esferas de zircônia. O rendimento obtido foi de 70% (entrada 1, **Tabela 28**), sendo ainda observado traços do dissulfeto, quando analisada a conversão relativa por CG-DIC.

Tabela 28 – Otimização da reação para formação do tioéter via mecanoquímica.

entrada ^a	1a	tempo	3b/4b (GC)	rendimento (bruto)
1	1,0 equiv.	30 min.	99,8/0,2	70%
2	1,25 equiv.	30 min.	100/0	87%
3	0,5/0,5 equiv.	15/15 min.	100/0	81%
4 ^d	1,25 equiv.	15 min.	99/1	84%
5 ^{b,d}	1,25 equiv.	15 min.	99/1	88%
6 ^c	1,25 equiv.	30 min.	0/0	0%

[a]: Condição: 0,2 mmol (**2a**). Jarro de teflon (V = 5 mL), duas esferas de ZrO₂ (d = 7 mm). [b]: Jarro de aço (V = 5 mL), duas esferas de aço (d = 7 mm). [c] Sem base. [d] contém **1a** (traço).

Fonte: Elaboração própria.

O rendimento analisado foi do bruto da reação (**Tabela 28**), obtido da extração líquido-líquido (AcOEt/H₂O), após rotaevaporação da fase orgânica. Já o resultado da conversão foi obtido por CG-DIC.

No CG-DIC não foi observado o nucleófilo, decorrente da extração líquido-líquido, em que o tiofenol está na forma desprotonada, e, portanto, na fase aquosa. Assim como o material de partida que é evaporado durante o processo de rotaevaporação.

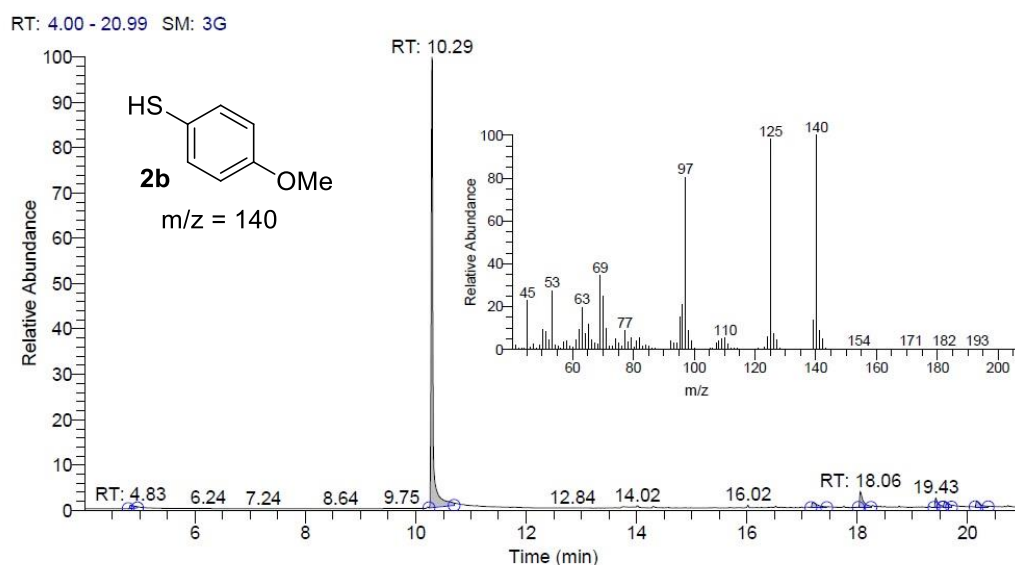
Na entrada 2 (**Tabela 28**), foi levada em consideração uma problemática observada nos testes prévios ao utilizar o substrato **1a** que por ser volátil, sofre perdas durante a reação, uma vez que o jarro não é hermeticamente fechado. E, portanto, foi aumentada a estequiometria de **1a** em 25%, o que resultou em um

aumento no rendimento da reação de 70% para 87%. O excesso de **1a** foi removido no processo de rotaevaporação, como mencionado anteriormente.

Quando **1a** foi utilizado em quantidade estequiométrica, o rendimento foi inferior ao uso em excesso (81%, entrada 3, **Tabela 28**). Quando o tempo da reação foi reduzido de 30 minutos para 15 minutos, o rendimento foi de 84%, ainda havendo material de partida quando analisado por CG-DIC (entrada 4). Ao utilizar o jarro e esferas de aço inox, e tempo reacional de 15 minutos, o rendimento foi de 88% (entrada 5), mas contendo traços do material de partida (**1a**).

Também, foi realizada a reação sem uso de base (entrada 6, **Tabela 28**), contendo apenas **1a** e **2b**, onde foi observado apenas o nucleófilo por CG-EM (**Figura 49**). Confirmando que a base desprotona o nucleófilo e o torna solúvel na fase aquosa, e por isso não foi detectado no CG-DIC, pois o bruto da reação analisado se remete a fase orgânica.

Figura 49 – Cromatograma e espectro de massas obtidos por CG/EM do bruto da reação entre **1a** e **2b** na otimização sem uso de base.



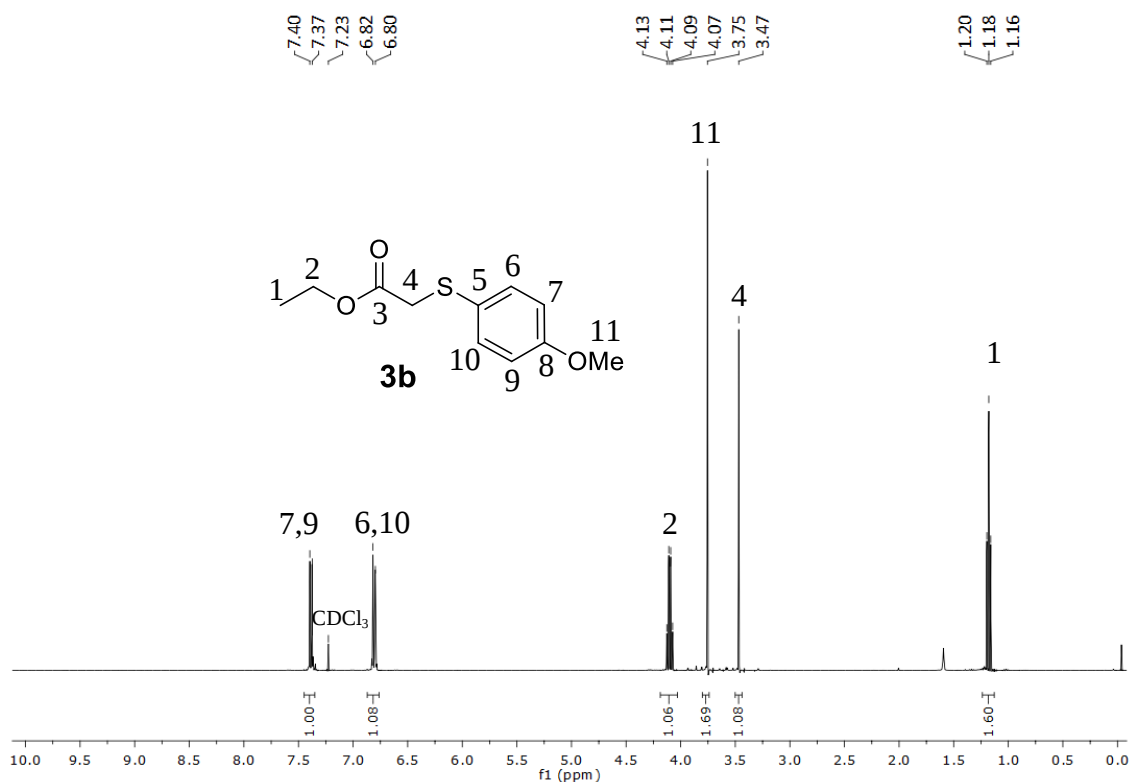
Fonte: Elaboração própria.

Na otimização estudada, a entrada 2 (**Tabela 28**) apresentou a melhor condição para obtenção do tioéter, utilizando o composto carbonílico em excesso (1,25 equiv.) em relação ao tiofenol, no jarro de teflon com 2 esferas de zircônia, em

um tempo de 30 min. Ressaltando que todas as reações da etapa de otimização foram realizadas em triplicata.

O RMN ^1H do bruto da reação para formação de **3b** indicou a formação do produto puro (**Figura 50**).

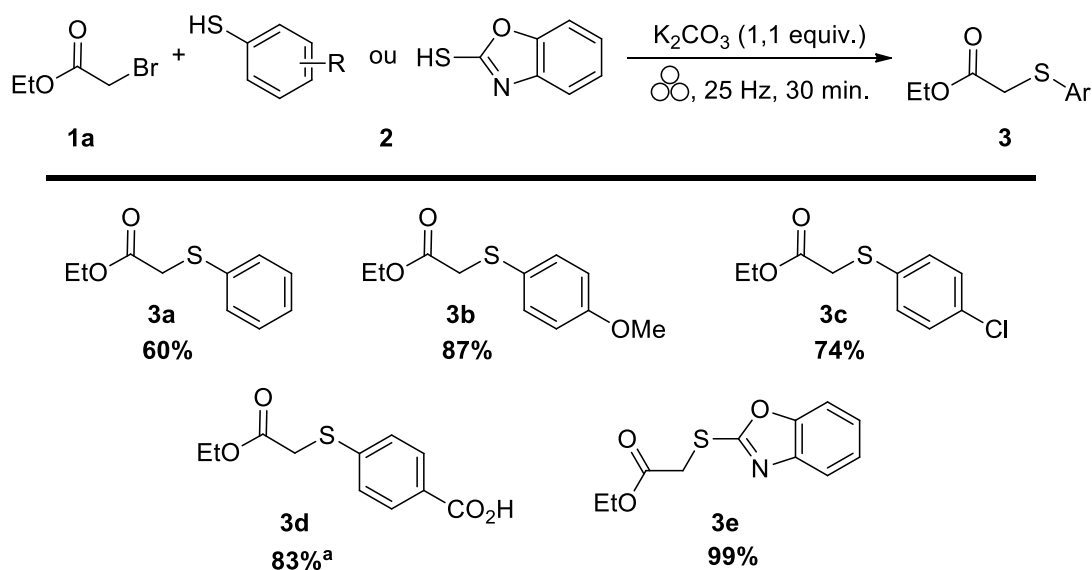
Figura 50 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3b** obtido do bruto da reação após tratamento via extração líquido-líquido.



Fonte: Elaboração própria.

3.3.2 Escopo de carbonilas alfa-sulfenílicas

Após a otimização, foi dado início ao escopo reacional utilizando o 2-bromoacetato de etila (**1a**, **Esquema 50**).

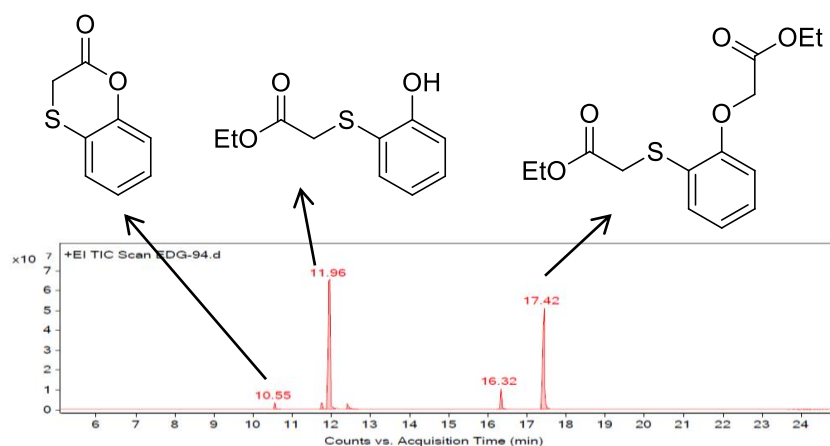
Esquema 50 – Escopo da reação de tioéteres primários com 2-bromoacetato de etila (**1a**).

Condição: **1** (1,25 equiv.); **2** (0,2 mmol); jarro de teflon (5,0 mL) e duas esferas de ZrO_2 (7 mm). [a]: K_2CO_3 (2,2 equiv.).

Fonte: Elaboração própria.

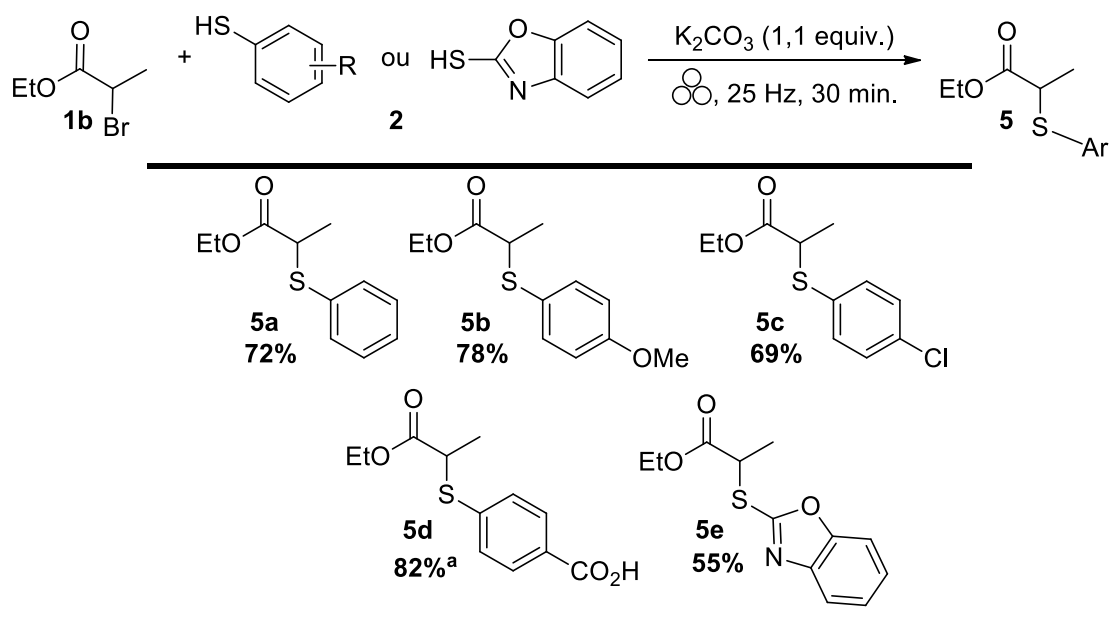
Quando **2a** foi utilizado, o produto correspondente (**3a**) foi obtido em um rendimento de 60% (**Esquema 50**). Quando os tiofenóis contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons na posição *para* foram utilizados, os rendimentos para os compostos **3b**, **3c** e **3d** variaram de 74-87%, enquanto o melhor rendimento foi observado para o derivado do benzo[d]oxazol-2-tiol (**3e**, 99%).

Quando foram testados os nucleófilos 2-mercaptofenol e 2-mercaptoanilina, não foi observada a seletividade. No cromatograma do bruto da reação entre o 2-mercaptofenol e o 2-bromoacetato de etila, pode-se observar o pico referente ao produto de interesse (substituição através do enxofre), com tempo de retenção de 11,96 min., mas também outros 3 picos, sendo o sinal com tempo de retenção 17,4 min., atribuído ao produto de diss substituição pelo enxofre e oxigênio ($m/z = 298$), e o sinal em 10,5 min. Atribuído ao produto de ciclização ($m/z = 166$). Não foi possível identificar a estrutura referente ao pico com tempo de retenção de 16,32 min. (**Figura 51**).

Figura 51 – Cromatograma da reação com 2-mercaptotiofenol e bromoacetato de etila (**1a**).

Fonte: Elaboração própria.

Ao utilizar o alfa-bromoéster secundário (**1b**), os rendimentos dos produtos oriundos de tiofenóis contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons, bem como o heteroaromático, variaram de 55-82% (**5a-e**, **Esquema 51**).

Esquema 51 – Escopo para formação de tioéteres secundários (**5**).

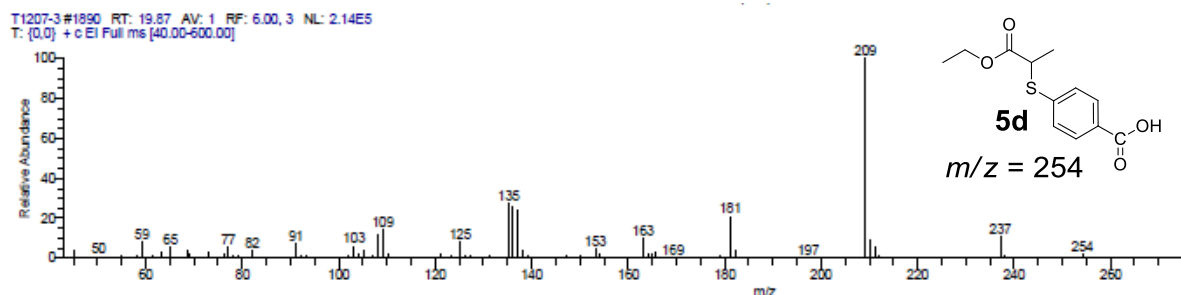
Condição: **1** (1,25 equiv.); **2** (0,2 mmol); jarro de teflon (5,0 mL) e duas esferas de ZrO_2 (7 mm). [a]: K_2CO_3 (2,2 equiv.).

Fonte: Elaboração própria.

Para caracterização, o composto **5d** foi escolhido por ser um composto com estrutura mais complexa, por conter um ácido carboxílico. O CG/EM indicou a

formação do composto **5d**, devido a presença do íon molecular no espectro de massas (**Figura 52**).

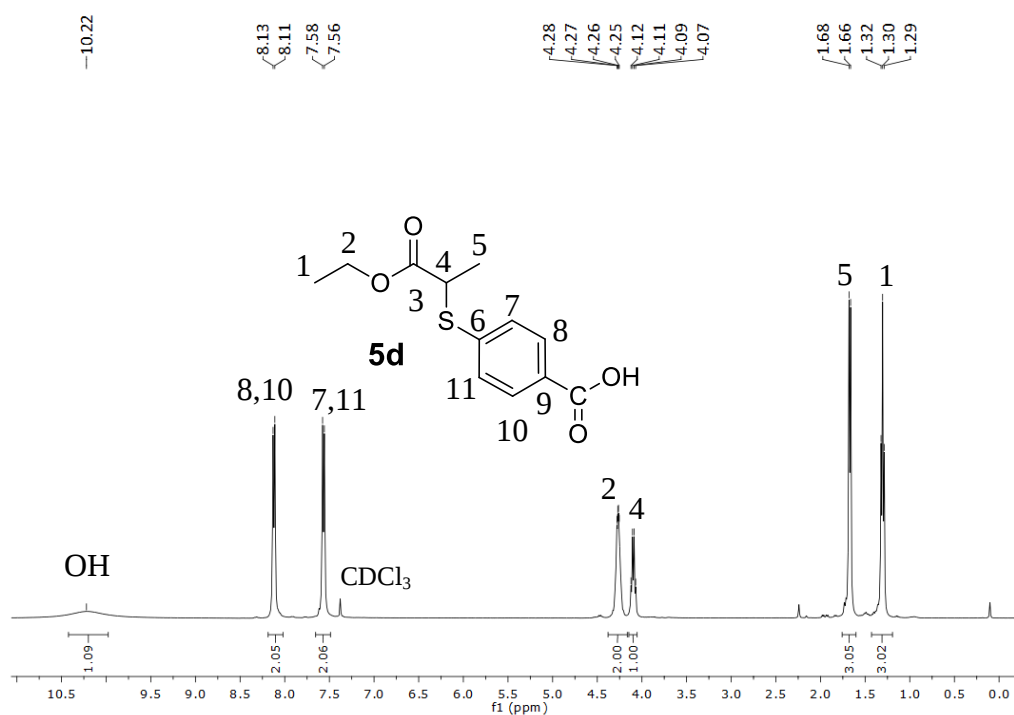
Figura 52 – Espectro de massas de **5d**.



Fonte: Elaboração própria.

A partir da análise do espectro de RMN ^1H , pode-se observar o deslocamento do grupo OH do ácido carboxílico em 10,22 ppm, indicado também pelo formato largo do sinal. Além disso, contém os 7 sinais de ^1H esperados para a estrutura **5d**, bem como as multiplicidades: tripleto em 1,30 ppm (H_1), 2 quartetos em 4,10 ppm (H_4) e 4,26 ppm (H_5) e 3 dupletos (1 sinal em 1,67 ppm (H_5) e 2 sinais acima de 7,0 ppm $\text{H}_{7,11}$ e $\text{H}_{8,10}$)), bem como o singlete do grupo OH em 10,22 ppm (**Figura 53**).

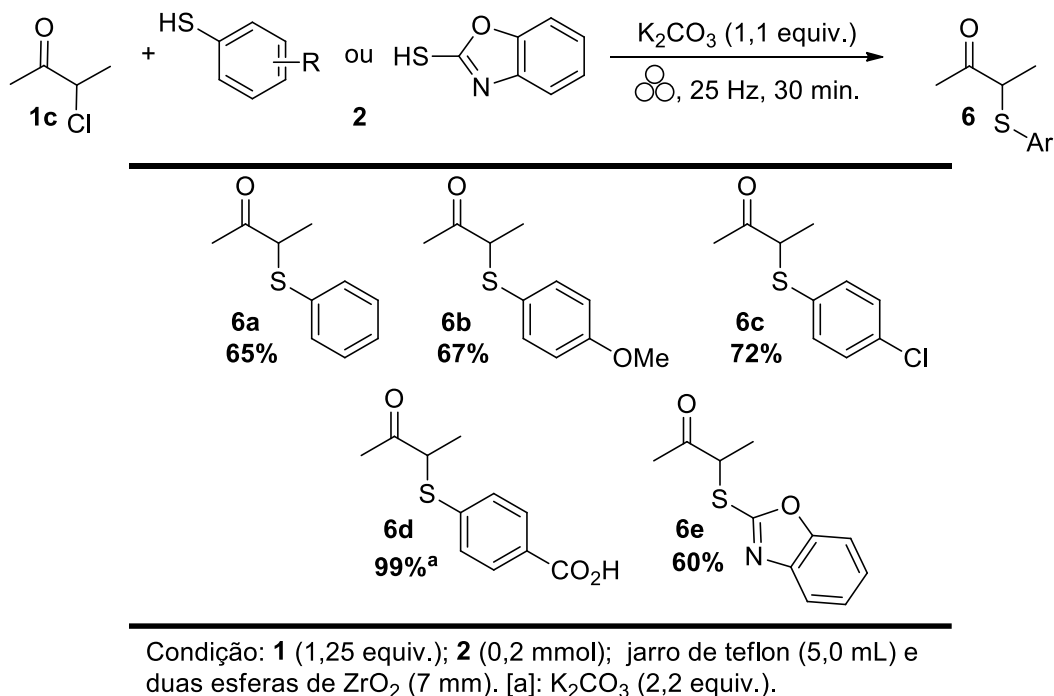
Figura 53 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5d**.



Fonte: Elaboração própria.

A reação de tiofenóis utilizando a cetona como substrato (**1c**), levou aos produtos desejados em rendimentos que variaram de 65-99% (**Esquema 52**).

Esquema 52 – Escopo da reação de tioéteres com 3-clorobutan-2-ona (**1c**).

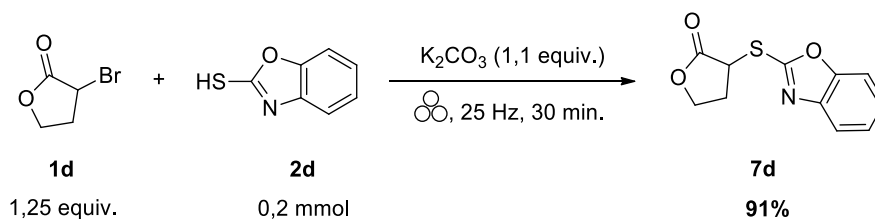


Fonte: Elaboração própria.

Comparando os rendimentos dos substratos testados (**1a**, **1b** e **1c**) para formação do tioéter, não houve uma linearidade quanto a reatividade. Importante citar, também, que estados físicos diferentes não influenciaram na reatividade dos nucleófilos, como no caso dos tiofenóis **2a** e **2b** (líquidos).

Por fim, ainda foi realizado um teste com o substrato β-lactona (**1d**), em que o benzo[d]oxazol-2-tiol (**2d**) foi utilizado como nucleófilo, onde a reação mostrou ser promissora, com rendimento de 91% (**7d**, **Esquema 53**).

Esquema 53 - Reação entre **1d** e **2d** para formação de **7d**.



Fonte: Elaboração própria.

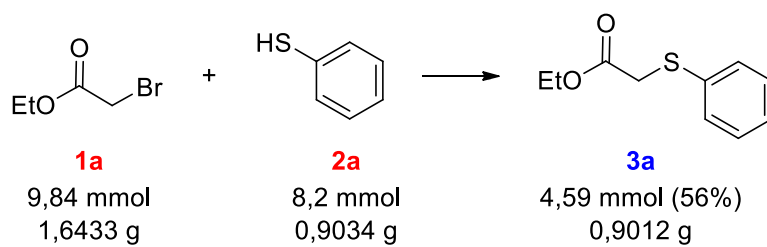
Analisando os procedimentos experimentais de workup e purificação das metodologias para obtenção das carbonilas alfa-sulfeniladas, a maioria utiliza a coluna cromatográfica para obtenção do produto almejado (WANG et al., 2020) (BISWAS; WATILE; SAMEC, 2014) (JIANG et al., 2018) (YANG et al., 2020) (RANU; JANA, 2005), que é o procedimento que gera mais resíduo e, portanto, menos amigável ao meio ambiente do que a recristalização (MOHINUDDIN; REDDY, 2017), e a destilação (MURAI et al., 1972).

Na literatura, são relatados procedimentos de purificação sem a utilização de coluna cromatografica, para reações mecanoquímicas, seja por extração líquido-líquido (CANALE et al., 2020) ou lavagem (DALIDOVICH et al., 2020). Podendo, portanto, ser desenvolvido nesse trabalho um procedimento verde de tratamento da reação, além da síntese.

Como o método desenvolvido neste trabalho ocorreu sem uso de solvente, e o procedimento de tratamento não faz uso de coluna cromatográfica, foi avaliado o quão sustentável é, com uso de métricas verdes, e comparado com os métodos já descritos para obtenção de carbonilas alfa-sulfeniladas.

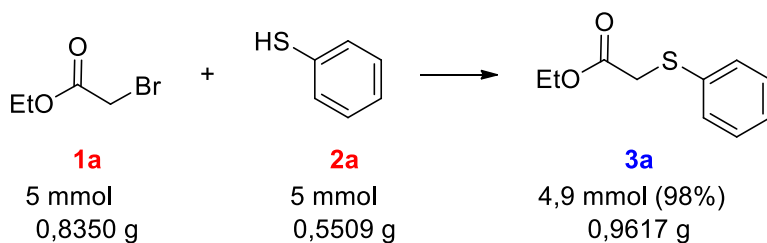
3.3.3 Métricas verdes

Para o cálculo das métricas verdes e análise comparativa dos dados, foram escolhidos dois métodos sintéticos já descritos na literatura, os quais continham substratos similares (**1a** e **2a**) para formação de um mesmo produto (**3a**) (**Esquema 54**). Na síntese A (grupo de Linciano) foi utilizado o método convencional com solvente (LINCIANO et al., 2021), enquanto na síntese B (grupo de Ranu) foi feito o uso de líquido iônico (RANU; JANA, 2005). A síntese C é referente ao método desenvolvido neste trabalho.

Esquema 54 – Reação escolhida para cálculo das métricas verdes.**Síntese A:** K_2CO_3 : 20,5 mmol (2,8332 g)

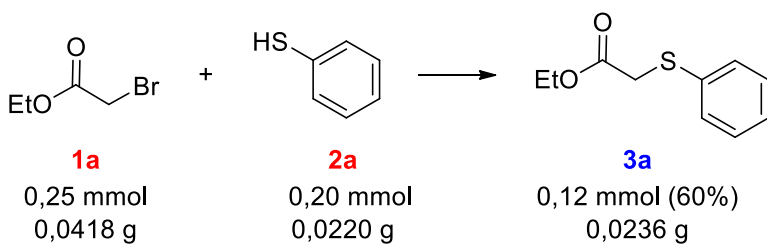
acetona: 5 mL (3,9200 g)

Massa molar (g/mol):

1a: 167,0000**2a**: 110,1700**base**: 138,2050**3a**: 196,2600**Síntese B:**

pmlm: (1,0000 g)

Massa molar (g/mol):

1a: 167,0000**2a**: 110,1700**3a**: 196,2600**Síntese C:** K_2CO_3 : 0,22 mmol (0,0304 g)

Massa molar (g/mol):

1a: 167,0000**2a**: 110,1700**base**: 138,2050**3a**: 196,2600

Fonte: Elaboração própria.

No esquema acima (**Esquema 54**), foram colocados os dados de massa molar dos substratos e produto, assim como a massa dos reagentes, pois são os valores necessários para o cálculo dos parâmetros verdes.

Os dados são colocados em uma planilha de Excel (Apêndice E), desenvolvida por Andraos, e os resultados são gerados. O valor máximo para cada

parâmetro é 1, com exceção do E_m (E-factor baseado na massa) que tem valor ideal de zero.

Na tabela abaixo (**Tabela 29**), pode-se comparar os valores de cada parâmetro calculado com a planilha desenvolvida por Andraos (ANDRAOS, 2016). Para o cálculo de AE, é feita a razão da massa molar do produto desejado com o somatório da massa molar dos reagentes (substratos e base), por isso os valores das sínteses A e C são iguais. Já o parâmetro MRP se refere ao resíduo de material não recuperado formado, onde se tem valores diferente de 1 para as sínteses A e B, por ocorrerem com uso de solvente não recuperável, e valor igual a 1 para o método mecanoquímico (síntese C), por não fazer uso de solvente ou auxiliares na reação.

Tabela 29 - Resultados das métricas verdes das sínteses A, B e C em comparação com o ideal.

-	AE	Rend.	1/SF	MRP	RME	E_m	Ref.	Método
Síntese A	0,47	0,56	0,63	0,58	0,097	9,32	Linciano, 2021	Solvente (Bulk)
Síntese B	0,71	0,98	1,00	0,58	0,403	1,48	Ranu, 2005	Líquido iônico
Síntese C	0,47	0,6	0,88	1,00	0,251	2,99	Este trabalho	Mecanoquímico
Ideal	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0	-	-

Fonte: Elaboração própria.

A expressão matemática para MRP permite um melhor entendimento dos resultados gerados na planilha de Andraos, pois os termos c , s e ω , referentes a massa de catalisador, solvente e materiais não recuperados, respectivamente, influenciam no valor de MRP (Eq. 2.4).

$$MRP = \frac{1}{\left(1 + \frac{(AE)\varepsilon(c + s + \omega)}{mp(SF)}\right)} \quad (Eq. 2.4)$$

Ressaltando que para o cálculo de MRP na síntese B, foi incluso o valor do incremento “s”, por envolver apenas a etapa sintética. Do contrário, não entraria no

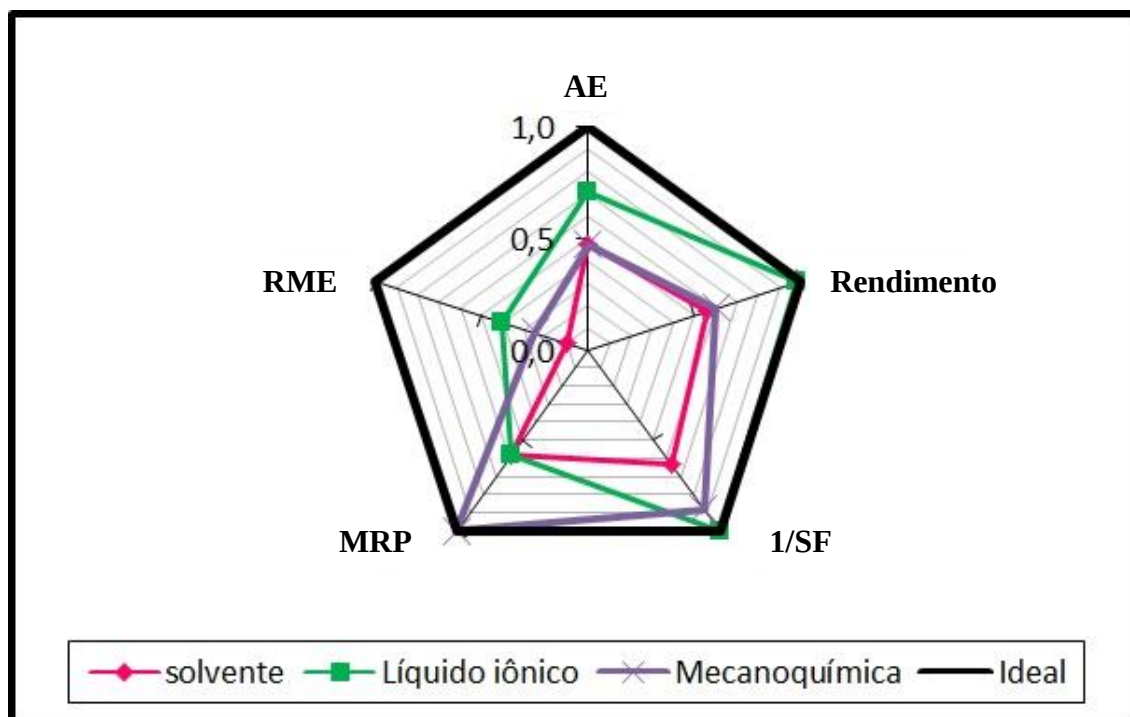
cálculo, caso o processo completo (síntese e purificação) fosse considerado, uma vez que o líquido iônico seria recuperado no final do processo.

O RME já considera a massa de todos os reagentes, incluindo o solvente, diferente de AE; portanto, apresentou maior valor para a síntese B (40%), comparado à síntese A (aproximadamente 10%) e síntese C (25%). O E_m contabiliza o rejeito gerado na reação, e seu cálculo é feito com a razão entre a massa de rejeito (massa total de entrada dos substratos e solvente) e a massa do produto alvo isolado.

O fator estequiométrico é calculado pela razão da massa total dos substratos adicionados com a massa estequiométrica. Enquanto que o cálculo para o rendimento pode ser a razão do número de mols obtido do produto isolado pelo número de mols limitante, multiplicado por 100.

O resultado obtido pode ainda ser observado na forma de diagrama (**Figura 54**), gerado na planilha de Excel do Andraos, após preenchimento dos dados. É possível observar no diagrama que a reação convencional com líquido iônico (linha de cor verde) atinge os maiores valores, com exceção do parâmetro MRP, mas ainda assim como o melhor resultado. O método mecanoquímico está representado pela linha roxa, e o método com uso de solvente (linha de cor rosa).

Figura 54 - Diagrama para comparação dos valores das métricas verdes AE, rendimento, 1/SF, MRP e RME das sínteses A (solvente), B (líquido iônico) e C (mecanoquímica).

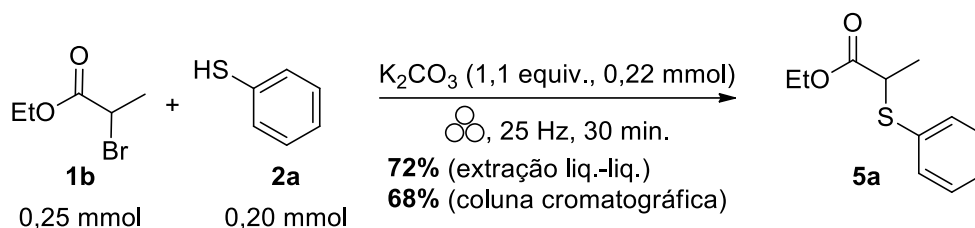


Fonte: Elaboração própria.

Posteriormente, foi realizado o cálculo do valor de E_m para dois processos completos, ambos via mecanoquímica com uso do método otimizado nesse trabalho, porém, agora, incluindo a etapa de purificação.

Nesse estudo comparativo para o mesmo método de síntese, a obtenção de **5a** foi escolhida de forma aleatória, sob a condição otimizada: **1b** (0,25 mmol), **2a** (0,2 mmol) e 0,22 mmol da base. Para essa reação, foram utilizados dois procedimentos de tratamento de reação: 1) extração líquido-líquido; e 2) coluna cromatográfica. No procedimento de extração líquido-líquido, foi adicionado acetato de etila (3 x 5,0 mL) para extração da reação após o término da reação (**Esquema 55**), onde a extração foi feita com $H_2O/AcOEt$ totalizando em 15 mL de acetato de etila e 4,0 mL de água. Por fim, foi obtido o produto puro após rotaevaporado.

Esquema 55 – Comparação de pureza de métodos de tratamento (extração líquido-líquido e coluna cromatográfica) com **1b** e **2a** para formação de **5a**.



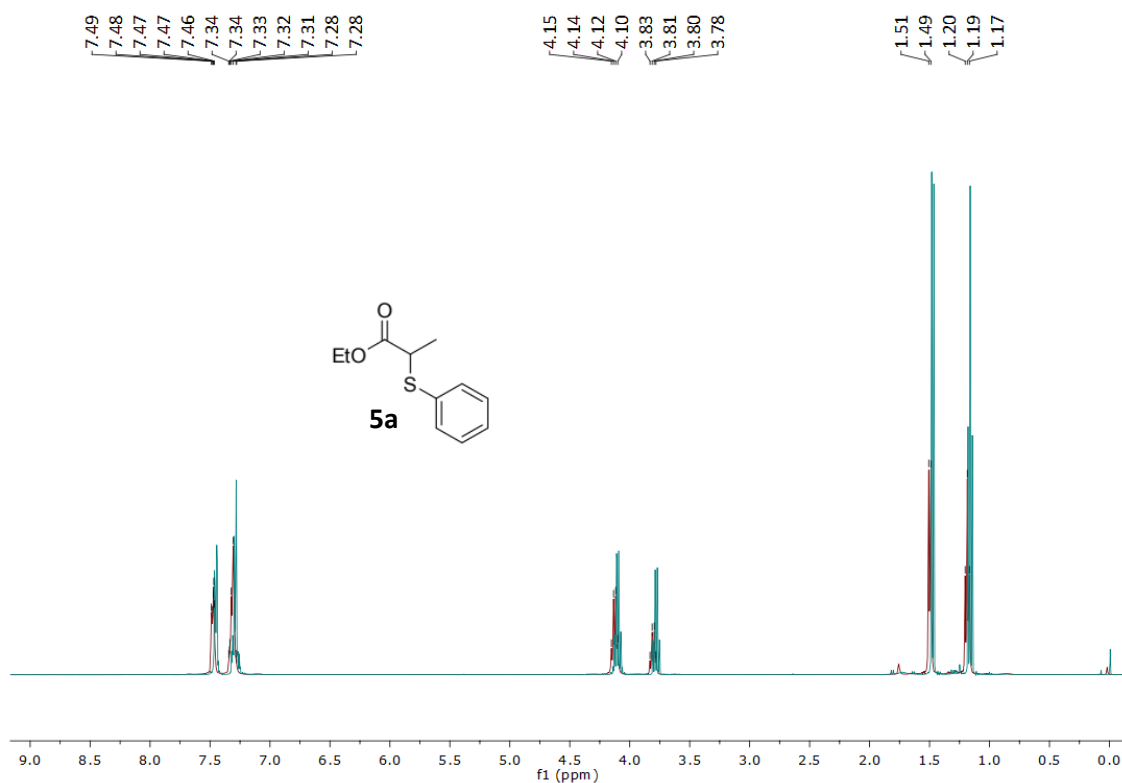
Fonte: Elaboração própria.

No procedimento por coluna cromatográfica, foi adicionado sílica ao jarro (250 mg), após o término da reação, onde todo o material (sílica e bruto da reação) foi adicionado à coluna cromatográfica (1,5 x 15 cm, contendo aproximadamente 4,0 g de sílica), sem realizar workup prévio; como já realizado por nosso grupo de pesquisa (LIMA FILHO; MALVESTITI, 2020), permitindo obter o produto alvo, com uma quantidade total de solvente utilizada de 86 mL (hexano (66 mL) e CHCl_3 (20 mL)), via coluna gradiente.

Esse estudo foi realizado para comparar os procedimentos distintos de purificação na síntese mecanoquímica deste trabalho, e principalmente quantificar o por métrica verde o método de isolamento por coluna cromatográfica que é um sistema que utiliza um grande volume de solvente.

Inspirado no trabalho de Waibel e colaboradores (WAIBEL et al., 2020), em que sobrepuseram espectros de RMN do produto isolado e do produto após filtração para provar que o processo de filtração garante a formação do produto com um bom nível de pureza. Foi realizado nesse trabalho uma comparação de espectros dos produtos obtidos por extração líquido-líquido (em azul) e coluna cromatográfica (em vermelho), que mostraram ser similares (**Figura 55**).

Figura 55 – Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5a** após extração líquido-líquido (em azul), e após coluna cromatográfica (em vermelho), ambos em CDCl_3 .

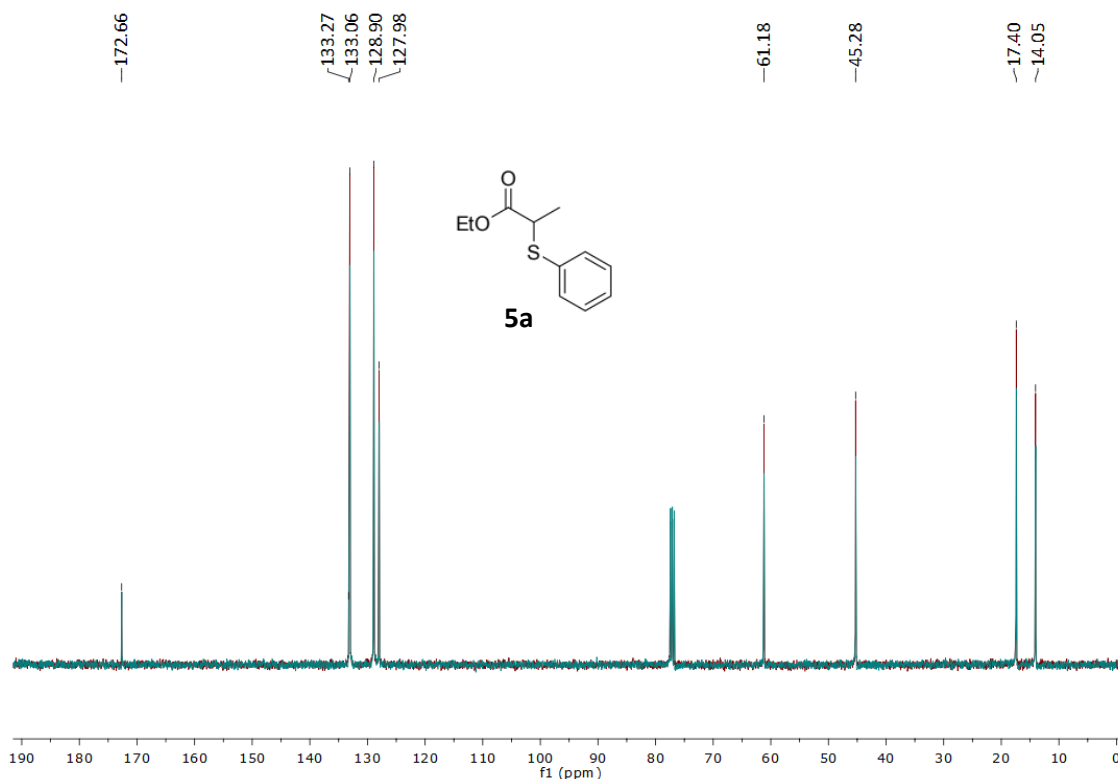


Fonte: Elaboração própria.

Indicando que pureza do produto através da extração líquido-líquido foi equivalente ao isolado por coluna cromatográfica, quando comparado os espectros de RMN ^1H .

O mesmo pode ser observado no espectro de RMN ^{13}C . Em azul está o espectro do produto obtido por extração líquido-líquido, e em vermelho o da reação isolado por coluna cromatográfica (**Figura 56**).

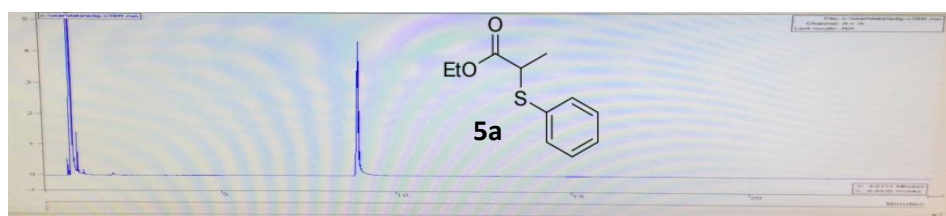
Figura 56 – Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **5a** após extração líquido-líquido (em azul), e após coluna cromatográfica (em vermelho), ambos em CDCl_3 .



Fonte: Elaboração própria.

Contudo, o limite de detecção da técnica de RMN é baixo, cerca de 1.10^{-6} g.mL $^{-1}$ (WEBB, 2012). Portanto, a amostra bruta, obtida após o procedimento de extração líquido-líquido e rotaevaporação, foi injetada no CG-DIC (**Figura 57**), cujo detector apresenta maior sensibilidade, aproximadamente 1.10^{-13} g.mL $^{-1}$ (SKOOG; HOLLER; CROUCH, 2007).

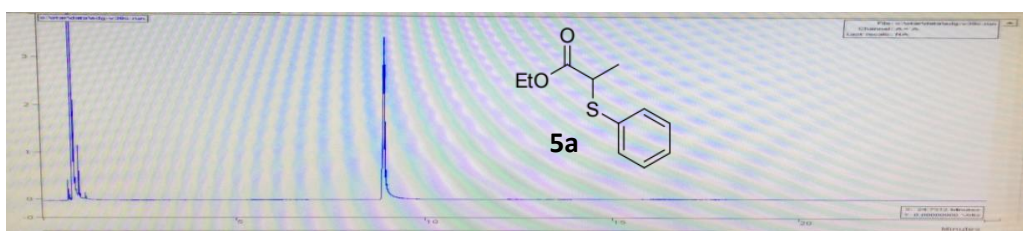
Figura 57 – Cromatograma via CG-DIC do bruto da reação para formação de **5a** após o procedimento de extração líquido-líquido.



Fonte: Elaboração própria.

A partir dos dados de RMN e CG-DIC, foi possível observar que a amostra bruta obtida por extração líquido-líquido e o produto isolado por coluna cromatográfica são similares em pureza (**Figura 58**).

Figura 58 – Cromatograma via CG-DIC de **5a** após isolamento por coluna cromatográfica.

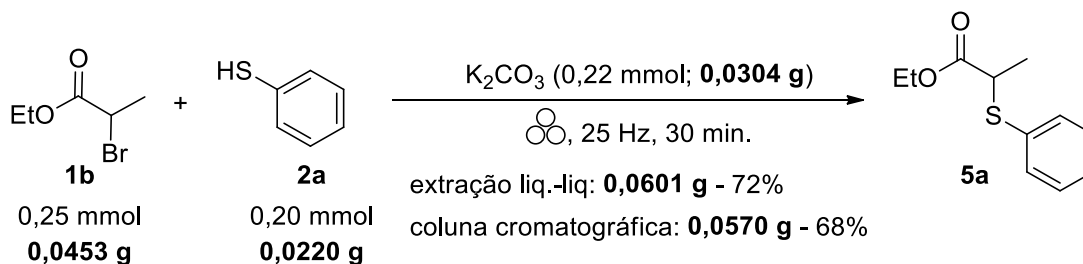


Fonte: Elaboração própria.

Indicando, portanto, a viabilidade do método para uma síntese sem necessidade de purificação por cromatografia. O que em relação à química verde, apresenta a vantagem de evitar a formação de uma grande quantidade de resíduo em um processo sintético.

O cálculo de E_m , foi realizado com base na síntese abaixo (**Esquema 56**), utilizando os substratos **1b** e **2a** para formação de **5a**, que foram obtidos com rendimentos similares apesar da utilização de métodos diferentes de tratamento.

Esquema 56 – Reação escolhida para o cálculo de E_m .



Fonte: Elaboração própria.

Nesse cálculo de E_m , leva em consideração a massa do rejeito, equivalente a massa de todos os reagentes de entrada na síntese (substratos **1b**, **2a** e **base**: 0,0977 g); a massa dos solventes utilizados (AcOEt para a extração líquido líquido = 15 mL e Hexano/ CHCl_3 para a coluna cromatográfica = 86 mL), assim como a sílica (4,25 g); além da massa do produto de interesse (0,0601 g ou 0,0570 g) (equação 2.1).

$$E_m = \frac{\text{massa do rejeito}}{\text{massa do produto}} \quad (\text{Eq. 2.1})$$

O E_m ou “E-factor” (em inglês, que significa “Environmental Impact Factor”) é um parâmetro da química verde que serve para comparação e consequentemente

avaliar a quantidade de rejeito gerado de um método de síntese empregado, cujo valor ideal é “zero”.

Como resultado, foi observado que o tratamento por coluna cromatográfica gera uma quantidade de resíduo 6 vezes maior ($E_m = 1585$) que a extração líquido-líquido ($E_m = 251$).

3.4 CONCLUSÕES

Foi possível obter por síntese mecanoquímica os tioéteres de forma eficiente, a partir de compostos alfa-halocarbonílicos (ésteres e cetona) e tiofenóis, resultando em um total de 16 exemplos, com tempo reacional de 30 minutos, cujo tempo está na média dos trabalhos descritos. Considerado como um método verde, após o cálculo das métricas, por promover a reação sem uso de qualquer aditivo (solvente ou auxiliar de moagem), e fornecer os produtos puros utilizando como tratamento a extração líquido-líquido, ao invés da coluna cromatográfica. O que foi mostrado pelo cálculo de E_m para o método mecanoquímico tratado pelas duas formas.

Como desvantagem do método desenvolvido, não foi possível utilizar nucleófilos contendo mais de um sítio reativo, como no caso das estruturas: 2-mercaptofenol e 2-mercaptoanilina, por não ser um método seletivo de substituição.

Os resultados obtidos neste trabalho, quanto ao produto formado, divergem dos obtidos pelos grupos de Franchini (LINCIANO et al., 2021) e Browne (JONES et al., 2020), que relataram a formação do dissulfeto, a partir dos tiofenóis, via convencional ou mecanoquímica, respectivamente. Destacando que o trabalho de Linciano e colaboradores relatou a formação de dissulfeto, a partir de um nucleófilo em comum (tiofenol), em solução. Enquanto o trabalho de Browne cita o caso de formação de dissulfetos para tiofenóis diferentes dos testados nesse trabalho: 4-Et, 3,5-Me, 4-*t*Bu, 2,4-Me (JONES et al., 2020).

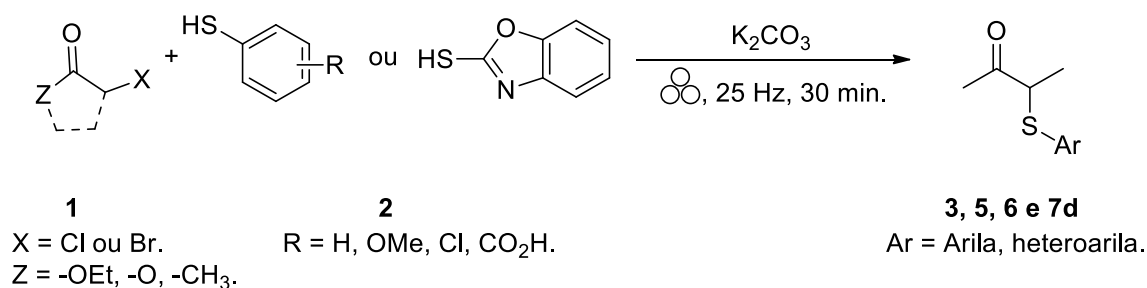
3.5 PERSPECTIVAS

Expandir o escopo reacional com uso de diferentes carbonilas alfa-halogenadas (éster, cetonas e lactonas) e nucleófilos (tiofenóis).

3.6 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.6.1 Método para obtenção de 3, 5, 6 e 7d

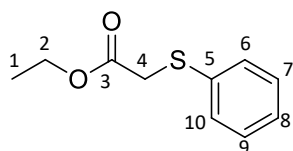
Esquema 57 – Método desenvolvido para obtenção de carbonilas alfa-sulfenílicas.



Fonte: Elaboração própria.

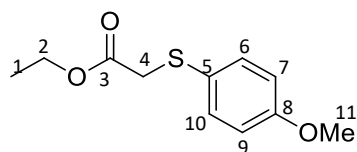
O composto carbonílico alfa-halogenado apropriado (**1**, 0,25 mmol) foi adicionado ao jarro (V = 5,0 mL) de Teflon contendo 2 esferas de zircônia (diâmetro = 7 mm; 1,1 g), seguido da adição do tiol (**2**, 0,20 mmol) e da base (K₂CO₃, 0,22 mmol) (**Esquema 57**). Em seguida, o jarro foi fechado e colocado no moinho; com frequência de 25 Hz durante 30 minutos. Após esse período, foram adicionados à um tubo de ensaio para extração líquido-líquido. Utilizando acetato de etila (3 x 5 mL) para 4 mL de água. O solvente foi removido em um rotaevaporador para obtenção do produto puro (**3**, **5**, **6** ou **7e**). Para os produtos derivados do ácido (**3d**, **5d** e **6d**), foi adicionado HCl (1 M) na fase aquosa para atingir pH = 3, onde a fase acetato foi retirada e rotaevaporada para obtenção do produto puro.

3.6.2 Dados de caracterização



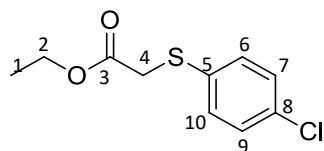
2-(feniltio)acetato de etila (**3a**) (YANG et al., 2020).

Óleo amarelo claro (0,0237 g, 60%). $R_f = 0,53$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,22 (H₁: t, J = 8 Hz, 3H); 3,63 (H₄: s, 2H); 4,16 (H₂: q, 8 Hz, 2H); 7,21-7,24 (H₈: m, 1H); 7,27-7,31 (H_{7,9}: m, 2H); 7,39-7,42 (H_{6,10}: m, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 14,0 (C₁); 36,7 (C₄); 61,5 (C₂); 126,9 (C₈); 129,0 (C_{7,9}); 130,0 (C_{6,10}); 134,9 (C₅); 169,6 (C₃). CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 196 [M⁺]; 123; 109; 91; 79; 77; 65.



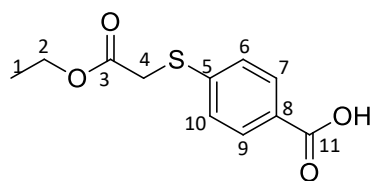
2-((4-metóxiifenil)tio)acetato de etila (**3b**) (YANG et al., 2020).

Óleo incolor (0,0394 g, 87%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,21 (H_1 : t, $J = 8$ Hz, 3H); 3,50 (H_4 : s, 2H); 3,79 (H_{11} : s, 3H); 4,13 (H_2 : q, $J = 8$ Hz, 2H); 6,84 ($\text{H}_{6,10}$: d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,42 ($\text{H}_{7,9}$: d, $J = 8$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (C_1); 38,7 (C_4); 55,3 (C_{11}); 61,35 (C_2); 114,6 ($\text{C}_{7,9}$); 132,7 (C_5); 134,2 ($\text{C}_{6,10}$); 159,7 (C_8); 169,9 (C_3).



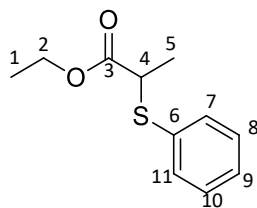
2-((4-clorofenil)tio)acetato de etila (**3c**) (RÖSKE; ALT; PLIETKER, 2019).

Óleo incolor (0,0344 g, 74%). $R_f = 0,26$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,19 (H_1 : t, $J = 8$ Hz, 3H); 3,58 (H_4 : s, 2H); 4,13 (H_2 : q, 8 Hz, 2H); 7,23 ($\text{H}_{6,10}$: d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,32 ($\text{H}_{7,9}$: d, $J = 8$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (C_1); 36,8 (C_4); 61,6 (C_2); 129,1 ($\text{C}_{7,9}$); 131,4 ($\text{C}_{6,10}$); 133,1 (C_8); 133,5 (C_5); 169,4 (C_3). CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 230 [M^+]; 204; 185; 169; 156; 137; 131; 120; 112; 105; 86; 73.



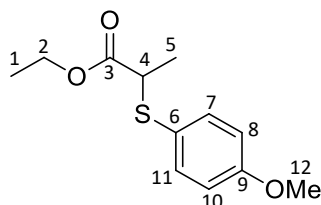
Ácido 4-((2-etóxi-2-oxoetil)tio)benzóico (**3d**) (LINCIANO et al., 2021).

Sólido branco (0,0399 g, 83%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,25 (H_1 : t, $J = 8$ Hz, 3H); 3,75 (H_4 : s, 2H); 4,20 (H_2 : q, 8 Hz, 2H); 7,39 ($\text{H}_{6,10}$: d, $J = 8$ Hz, 2H); 8,01 ($\text{H}_{7,9}$: d, $J = 8$ Hz, 2H); 8,31 (s, OH). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 14 (C_1); 34,8 (C_4); 61,9 (C_2); 125,9 (C_8); 126,8 ($\text{C}_{6,10}$); 130,5 ($\text{C}_{7,9}$); 143,3 (C_5); 169 (C_3); 171 (C_{11}).



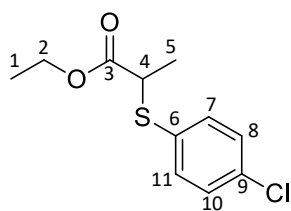
2-(feniltio)propanoato de etila (**5a**) (RÖSKE; ALT; PLIETKER, 2019).

Óleo amarelo claro (0,0301 g, 72%). $R_f = 0,53$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,16 (H_1 : t, $J = 8$ Hz, 3H); 1,47 (H_5 : d, $J = 8$ Hz, 3H); 3,78 (H_4 : q, 8 Hz, 1H); 7,24 (H_2 : q, 8 Hz, 2H); 7,26-7,32 ($\text{H}_{8,9,10}$: m, 3H); 7,43-7,46 ($\text{H}_{7,11}$: m, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 14 (C_1); 17,4 (C_5); 45,3 (C_4); 61,2 (C_2); 128 (C_9); 128,9 ($\text{C}_{8,10}$); 133 ($\text{C}_{7,11}$); 133,2 (C_6); 172,6 (C_3).



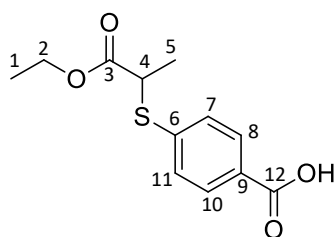
2-((4-metóxfenil)tio)propanoato de etila (**5b**) (JIANG et al., 2018).

Óleo incolor (0,0375 g, 78%). $R_f = 0,24$ (Hex: CHCl_3 2:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,16 (H_1 : t, $J = 8$ Hz, 3H); 1,38 (H_5 : d, $J = 8$ Hz, 3H); 3,59 (H_4 : q, $J = 8$ Hz, 1H); 3,76 (H_{12} : q, $J = 8$ Hz, 2H); 4,07 (H_2 : q, $J = 8$ Hz, 2H); 6,81 ($\text{H}_{7,11}$: d, $J = 8$ Hz, 2H); 6,81 ($\text{H}_{8,10}$: d, $J = 8$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (C_1); 17,1 (C_5); 45,9 (C_4); 55,3 (C_{12}); 61 (C_2); 114,4 ($\text{C}_{8,10}$); 123 (C_6); 136,5 ($\text{C}_{7,11}$); 160,2 (C_9); 172,7 (C_3). IV (neat): 641; 829; 1025; 1172; 1243; 1494; 1726; 2836; 2938; 2977 cm^{-1} .



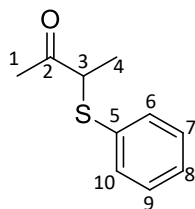
2-((4-clorofenil)tio)propanoato de etila (**5c**) (JIANG et al., 2018).

Óleo incolor (0,034 g, 69%). $R_f = 0,28$ (Hex:CHCl₃ 2:1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,17 (H₁: t, $J = 8$ Hz, 3H); 1,45 (H₅: d, $J = 8$ Hz, 3H); 3,73 (H₄: q, $J = 8$ Hz, 1H); 4,10 (H₂: q, $J = 8$ Hz, 2H); 7,26 (H_{7,11}: d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,37 (H_{8,10}: d, $J = 8$ Hz, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 14 (C₁); 17,2 (C₅); 45,3 (C₄); 61,2 (C₂); 129 (C_{8,10}); 131,7 (C₉); 134,3 (C₆); 134,4 (C_{7,11}); 172,3 (C₃). CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 244 [M⁺]; 171; 143; 136; 108; 91.



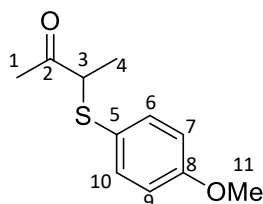
Ácido 4-((1-etóxi-1-oxopropan-2-ila)tio)benzóico (**5d**).

Sólido branco (0,0418 g, 82%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,30 (H₁: t, $J = 8$ Hz, 3H); 1,67 (H₅: d, $J = 8$ Hz, 3H); 4,10 (H₄: q, $J = 8$ Hz, 1H); 4,26 (H₂: d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,57 (H_{7,11}: d, $J = 8$ Hz, 2H); 8,12 (H_{8,10}: d, $J = 8$ Hz, 2H); 10,22 (s, OH). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 14,2 (C₁); 17,5 (C₅); 44 (C₄); 61,7 (C₂); 127,5 (C₉); 129,4 (C_{7,11}); 130,7 (C_{8,10}); 142,4 (C₆); 171,8 (C₁₂); 172,4 (C₃). CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 254 [M⁺]; 237; 209; 181; 163; 153; 135; 125.



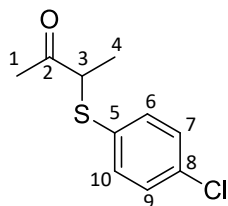
3-(feniltio)butan-2-ona (**6a**) (BISWAS; WATILE; SAMEC, 2014).

Óleo amarelo (0,0233 g, 65%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (H_4 : d, $J = 8$ Hz, 3H); 2,29 (H_1 : s, 3H); 3,78 (H_3 : q, 8 Hz, 1H); 7,21-7,24 ($\text{H}_{6,7,8,9,10}$: m, 5H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 16,2 (C_4); 26,4 (C_1); 52,1 (C_3); 127,5 (C_8); 128,1 (C_5); 129,1 ($\text{C}_{7,9}$); 132,7 ($\text{C}_{6,10}$); 205,7 (C_2).



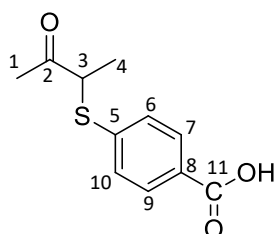
3-((4-metóxfenil)tio)butan-2-ona (**6b**) (BISWAS; WATILE; SAMEC, 2014).

Óleo marrom claro (0,0281 g, 67%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,34 (H_4 : d, $J = 8$ Hz, 3H); 2,29 (H_1 : s, 3H); 3,61 (H_3 : q, $J = 8$ Hz, 1H); 3,79 (H_{11} : s, 3H); 6,84 ($\text{H}_{6,10}$: d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,33 ($\text{H}_{7,9}$: d, $J = 8$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 15,8 (C_4); 26,8 (C_1); 52,7 (C_{11}); 55,3 (C_3); 114,7 ($\text{C}_{7,9}$); 122,2 (C_5); 136,3 ($\text{C}_{6,10}$); 160,3 (C_8); 205,3 (C_2).



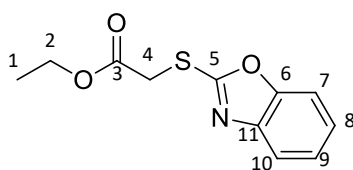
3-((4-clorofenil)tio)butan-2-ona (**6c**) (BISWAS; WATILE; SAMEC, 2014).

Óleo amarelo (0,0309 g, 72%). $R_f = 0,3$ (Hex:CHCl₃ 2:1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,39 (H₄: d, $J = 8$ Hz, 3H); 2,27 (H₁: s, 3H); 3,73 (H₃: q, $J = 8$ Hz, 1H); 7,28 (H_{6,7,9,10}: m, 4H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 15,5 (C₄); 25,9 (C₁); 51,6 (C₃); 128,8 (C_{7,9}); 130,5 (C₈); 133,7 (C_{6,10}); 134 (C₅); 204,8 (C₂). CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 214 [M⁺]; 171; 143; 108.



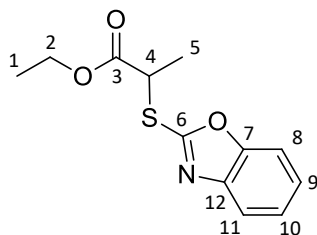
Ácido 4-((3-oxobutan-2-ila)tio)benzóico (**6d**).

Sólido branco (0,0444 g, 99%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (H₄: d, $J = 8$ Hz, 3H); 2,26 (H₁: s, 3H); 3,92 (H₃: q, $J = 8$ Hz, 1H); 7,36 (H_{6,10}: d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,97 (H_{7,9}: d, $J = 8$ Hz, 2H); 8,64 (s, OH). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 16,2 (C₄); 20,8 (C₁); 25,7 (C₃); 127,6 (C₈); 129,2 (C_{6,10}); 130,7 (C_{7,9}); 141,6 (C₅); 171,3 (C₁₁); 205,8 (C₂).



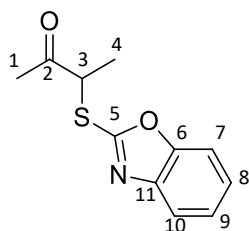
2-(benzo[d]oxazol-2-iltio)acetato de etila (**7a**) (YANG et al., 2020).

Óleo laranja (0,0468 g, 99%). $R_f = 0,65$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,23 (H₁: t, $J = 8$ Hz, 2H); 4,08 (H₄: s, 2H); 4,20 (H₂: q, 8 Hz, 2H); 7,16-7,24 (H_{8,9}: m, 2H); 7,36-7,39 (H₁₀: m, 1H); 7,53-7,55 (H₇: m, 1H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (C₁); 34,2 (C₄); 62,1 (C₂); 110 (C₁₀); 118,6 (C₇); 124 (C₉); 124,3 (C₈); 141,7 (C₆); 152 (C₁₁); 163,3 (C₅); 167,8 (C₃). IV (neat): 740; 806; 1024; 1095; 1130; 1175; 1237; 1299; 1367; 1453; 1503; 1734; 2906; 2937; 2983 cm⁻¹.



2-(benzo[d]oxazol-2-iltio)acetato de etila (**7b**).

Sólido marrom (0,0277 g, 55%). $R_f = 0,6$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,22 (H_1 : t, $J = 8$ Hz, 3H); 1,71 (H_5 : d, $J = 8$ Hz, 3H); 4,16-4,24 (H_2 : q, $J = 8$ Hz, 2H); 4,58 (H_4 : q, $J = 8$ Hz, 1H); 7,18-7,26 ($\text{H}_{9,10}$: m, 2H); 7,39-7,41 (H_8 : m, 1H); 7,56-7,58 (H_{11} : m, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 14 (C_1); 18,3 (C_5); 44,4 (C_4); 62 (C_2); 109,9 (C_8); 118,6 (C_{11}); 124,2 (C_9); 124,4 (C_{10}); 141,7 (C_{12}); 151,8 (C_7); 162,9 (C_6); 171,2 (C_3).



3-(benzo[d]oxazol-2-iltio)dihidrofuran-2(3H)-ona (**7d**).

Óleo incolor (0,0267 g, 60%). $R_f = 0,58$ (Hex:AcOEt 3:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,63 (H_4 : d, $J = 8$ Hz, 3H); 2,38 (H_1 : s, 3H); 4,63 (H_3 : q, $J = 8$ Hz, 1H); 7,21-7,28 ($\text{H}_{8,9}$: m, 2H); 7,41 (H_7 : d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,57 (H_{10} : d, $J = 8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 16,9 (C_4); 27,3 (C_1); 51 (C_3); 110 (C_7); 118,6 (C_{10}); 124,2 (C_8); 124,4 (C_9); 141,6 (C_{11}); 151,9 (C_6); 163,2 (C_5); 204,7 (C_2). CG/EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 221 [M^+]; 179; 164; 151; 146; 122; 117; 91; 77.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os experimentos foram realizados no equipamento de moagem MM200 da marca Retsch (Haan, Germany) que possui frequência máxima de 25 Hz. Os jarros utilizados foram de teflon e aço, ambos com volume de 5,0 mL. As esferas utilizadas continham diâmetro de 3 mm (0,11 g) e 7 mm (1,3 g – aço inox; 1,1 g - zircônia).

Todos os compostos do capítulo 1 foram caracterizados por RMN ^1H , ^{13}C , e análises bidimensionais COSY, HSQC e HMBC; ponto de fusão, infravermelho (IV), CG/EM e comparados com os valores da literatura. Todos os compostos inéditos, além de caracterizados pelos métodos citados acima, foram submetidos a massa de alta resolução. Já os compostos referentes ao capítulo 2, foram caracterizados por RMN ^1H , ^{13}C , CG/EM e em alguns casos foram obtidos espectros de infravermelho (IV). Todos os compostos foram comparados com os valores da literatura, quando descrito.

O cálculo de rendimento para os compostos aromáticos, utilizando CG-DIC, teve uso do 1,2,3-trimetoxibenzeno como padrão interno, para obtenção do fator de correção e confiabilidade nos resultados, onde foram feitos testes de precisão e exatidão ao aplicar um composto com uma quantidade conhecida (resultando em 95% de confiança), antes de aplicar para as reações de tiocianação estudadas nesse trabalho.

4.2 REAGENTES

Hexano, ciclohexano, acetato de etila, diclorometano, clorofórmio e metanol foram obtidos de fontes comerciais (Dinâmica, Moderna, Cinética e Neon), onde apenas o hexano foi destilado previamente para uso. As placas de CCD utilizadas foram da Macherey-Nagel (com absorção no UV em 254 nm). As sílicas utilizadas para coluna cromatográfica e auxiliar de moagem foram sílica gel 230-400 Mesh (Merck) e 70-230 Mesh (Sigma-Aldrich).

4.3 EQUIPAMENTOS

As medidas das temperaturas de ponto de fusão dos compostos sintetizados foram realizadas no Laboratório de Síntese Orgânica e Medicinal (LSOM), departamento de Química Fundamental da UFPE, no aparelho MEL-TEMP.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram adquiridos nos equipamentos Varian Unity Plus 300 MHz e Varian UNMRS 400 MHz, ambos instalados no departamento de Química Fundamental da UFPE. Os espectros de RMN foram adquiridos e processados no programa Mestre Nova. A unidade do deslocamento químico (δ) é em parte por milhão (ppm). Todas as análises de RMN foram realizadas utilizando CDCl_3 ($\delta\text{H} = 7,26$ ppm and $\delta\text{C} = 77$ ppm) ou DMSO-d_6 ($\delta\text{H} = 2,5$ ppm e $\delta\text{C} = 40$ ppm) como solvente.

Os espectros de infravermelho foram obtidos no espectrômetro Bruker, modelo FT-IR VERTEX 70 (LAMMEN-ECT-UFRN); no espectrômetro Perkin Elmer Spectrum 400 (LAC-LITPEG-UFPE), no espectrômetro BRUKER IFS66 (departamento de Química Fundamental, UFPE) e FTIR TRACER 100 (Shimadzu, UFRPE).

O cromatógrafo gasoso acoplado ao detector de ionização por chama (CG-DIC), utilizado para análise qualitativa e quantitativa dos compostos aromáticos (Capítulo 1), foi do departamento de Química Fundamental (UFPE); com rampa de temperatura utilizada nas seguintes condições: $T_i = 60$ °C, $t_i = 0$ min., taxa de 10 °C/min., $T_f = 220$ °C e $t_f = 0$ min., onde foi utilizado o 1,2,3-trimetoxibenzene como padrão interno para obtenção de rendimentos (0,05 M, em acetato de etila), cujo o fator resposta para a anilina (**1a**) e 4-tiocianatoanilina (**3aa**) foram obtidos de acordo com a equação (4.1).

$$\text{Fator resposta} = \frac{\text{área}_{\text{padrão interno}} \cdot n_{\text{composto alvo}}}{n_{\text{padrão interno}} \cdot \text{área}_{\text{composto alvo}}} \quad (\text{Eq. 4.1})$$

O valor do fator resposta para a anilina (**1a**) foi de 1,0975; e para a 4-tiocianatoanilina (**3aa**) foi 1,0993; obtidos separadamente após injetar em triplicata uma quantidade conhecida de **1a** e **3aa** junto do padrão interno no CG-DIC e, feito a média dos valores.

Após a obtenção do valor de fator resposta de **1a** e **3aa**, foi utilizada a equação (4.2) para obtenção do valor em mols para quantificar o composto desejado.

$$n_{\text{composto alvo}} = \frac{n_{\text{padrão interno}} \cdot \text{área}_{\text{composto alvo}} \cdot \text{fator resposta}}{\text{área}_{\text{padrão interno}}} \quad (\text{Eq. 4.2})$$

O CG-DIC utilizado para analisar a pureza, tempo de retenção e conversão relativa dos substratos (Capítulo 2), foi do departamento de química fundamental, no aparelho CP-3380 VARIAN, em que a rampa utilizada foi com $T_i = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t_i = 0\text{ min.}$, taxa de $10\text{ }^{\circ}\text{C/min.}$, $T_f = 220\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $t_f = 9\text{ min.}$, totalizando em um tempo de 25 minutos.

Os fragmentos foram obtidos no cromatógrafo gasoso acoplado ao espectrômetro de massas (CG/EM), no aparelho Thermo Scientific Quadrupole (Trace 1300 - ISQ) e Agilent (5977B GC/MSD), ambos do departamento de Química Fundamental (UFPE); cuja rampa de temperatura utilizada continha as seguintes condições: $T_i = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t_i = 4\text{ min.}$, taxa de $10\text{ }^{\circ}\text{C/min.}$, $T_f = 240\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $t_f = 0\text{ min.}$

A obtenção da massa de alta resolução foi feita no cromatógrafo líquido de alta eficiência acoplado ao espectrômetro de massas do tipo quadrupolo e tempo de voo (HPLC-QTOF, em inglês), no aparelho MAXIS 3G – Bruker Daltonics, na Central Analítica da USP; nas seguintes condições, fluxo: $1,0\text{ mL/min.}$, temperatura do forno: $35\text{ }^{\circ}\text{C}$, coluna: Supelco Ascentis ($250 \times 4,6\text{ mm}$), modo isocrático: $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (80:20), 20 minutos.

REFERÊNCIAS

- ANDRAOS, J. Critical Evaluation of Published Algorithms for Determining Material Efficiency Green Metrics of Chemical Reactions and Synthesis Plans. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 4, n. 4, p. 1917–1933, 2016.
- ANDRAOS, J. **Synthesis Green Metrics: Problems, exercises and solutions**. 1. ed. Boca Raton: CRC Press, 2019.
- ANDRAOS, J.; SAYED, M. On the use of “green” metrics in the undergraduate organic chemistry lecture and lab. to assess the mass efficiency of organic reactions. **Journal of Chemical Education**, v. 84, n. 6, p. 1004–1010, 2007.
- AVENIENTE, M. et al. Structure-activity relationship of antileishmanials neolignan analogues. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 23, p. 7337–7343, 2007.
- BALÁŽ, P. et al. Hallmarks of mechanochemistry: From nanoparticles to technology. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 18, p. 7571–7637, 2013.
- BALÁZ, P. **Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering**. 1. ed. Berlin: Springer, 2008.
- BISWAS, S.; WATILE, R. A.; SAMEC, J. S. M. Tandem Pd/Au-catalyzed route to α -sulfenylated carbonyl compounds from terminal propargylic alcohols and thiols. **Chemistry - A European Journal**, v. 20, n. 8, p. 2159–2163, 2014.
- BLOTNY, G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 62, n. 41, p. 9507–9522, 2006.
- BOCCHINI, S. et al. Synthesis of polyaniline-based inks, doping thereof and test device printing towards electronic applications. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 1, n. 33, p. 5101–5109, 2013.
- BOLM, C.; HERNÁNDEZ, J. G. Mechanochemistry of Gaseous Reactants. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 58, n. 11, p. 3285–3299, 2019.
- BOUND, D. J.; BETTADAIAH, B. K.; SRINIVAS, P. Microwave-assisted synthesis of alkyl thiocyanates. **Synthetic Communications**, v. 43, n. 8, p. 1138–1144, 2013.
- BRESLOW, D. S.; HERMAN, S. **Multi-sulfur and sulfur and oxygen five- and SIX-**

MEMBERED HETEROCYCLES PART ONE. 1. ed. New York: Wiley-Interscience, 1966.

CALVO-FLORES, F. G. Sustainable Chemistry Metrics. **ChemSusChem**, v. 2, n. 10, 905-919, 2009.

CANALE, V. et al. Sustainable Synthesis of a Potent and Selective 5-HT₇ Receptor Antagonist Using a Mechanochemical Approach. **Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 16, p. 10958–10965, 2020.

CASTANHEIRO, T. et al. Practical access to aromatic thiocyanates by CuCN-mediated direct aerobic oxidative cyanation of thiophenols and diaryl disulfides. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014, n. 35, p. 7814–7817, 2014.

CHAND, S. et al. Eosin-Y-Catalyzed Photoredox C–S Bond Formation: Easy Access to Thioethers. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 14, n. 24, p. 4712–4716, 2019.

CHANDLER, J. D.; DAY, B. J. Biochemical mechanisms and therapeutic potential of pseudohalide thiocyanate in human health. **Free Radical Research**, v. 49, n. 6, p. 695–710, 2015.

CHATTERJEE, T.; RANU, B. C. Aerobic oxidation of thiols to disulfides under ball-milling in the absence of any catalyst, solvent, or base. **RSC Advances**, v. 3, n. 27, p. 10680–10686, 2013.

CHEN, J. et al. Copper-catalyzed C5-selective thio/selenocyanation of 8-aminoquinolines. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 4, n. 1, p. 130–134, 2017.

CIRIC-MARJANOVIC, G. Recent advances in polyaniline research: Polymerization mechanisms, structural aspects, properties and applications. **Synthetic Metals**, v. 177, n. 3, p. 1–47, 2013.

CLAYDEN, J. et al. **Organic Chemistry**. 2. ed. [s.l: s.n.].

CURIE, M. Pierre Currie. Translated by Charlotte and Vernon Kellogg. With an introduction by Mrs. William Brown Meloney and autobiographical notes by Marie Curie. Macmillan: New York, 1923.

DALIDOVICH, T. et al. Mechanochemical Synthesis of Amides with Uronium-Based

Coupling Reagents: A Method for Hexa-amidation of Biotin[6]uril. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 8, n. 41, p. 15703–15715, 2020.

DANOUN, G. et al. Sandmeyer trifluoromethylthiolation of arenediazonium salts with sodium thiocyanate and Ruppert-Prakash reagent. **Chemical Science**, v. 5, n. 4, p. 1312–1316, 2014.

DASH, R. C. et al. Benzo[d][1,3] oxathiols: Synthesis and biological evaluation as potential atypical antipsychotic agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 20, n. 1, p. 29–35, 2011.

DESAI, R. M. et al. Simple and efficient synthetic routes to bioactive s-triazinyl dithiocarbamate derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 17, n. 8, p. 495–506, 2008.

DO, J. L.; FRIŠČIĆ, T. Chemistry 20: Developing a New, Solvent-Free System of Chemical Synthesis Based on Mechanochemistry. **Synlett**, v. 28, n. 16, p. 2066–2092, 2017.

EXNER, B. et al. Synthesis of perfluoroalkyl thioethers from aromatic thiocyanates by iron-catalysed decarboxylative perfluoroalkylation. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 198, p. 89–93, 2017.

FORSEY, S. P. **In situ Chemical Oxidation of Creosote/Coal Tar Residuals: Experimental and Numerical Investigation**. 2004. Tese (Doutorado) - Universidade de Waterloo, 2004.

FREI, R. et al. General and practical formation of thiocyanates from thiols. **Chemistry - A European Journal**, v. 21, n. 6, p. 2662–2668, 2015.

FRIŠČIĆ, T.; MOTTILLO, C.; TITI, H. M. Mechanochemistry for Synthesis. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 59, n. 3, p. 1018-1029, 2020.

GALLEGO-JUAREZ, J. A.; GRAFF, K. F. **Power Ultrasonics: Applications of High-Intensity Ultrasound**. 1. ed. Oxford: Woodhead Publishing, 2014.

GRIECO, P. A.; YOKOYAMA, Y.; WILLIAMS, E. Aryl Selenocyanates and Aryl Thiocyanates: Reagents for the Preparation of Activated Esters. **Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 6, p. 1283–1285, 1978.

HAMADA, Y. .; MATSUOKA, H.; FUKATSU, H. NII-Electronic Library Service.
journal of the Pharmaceutical Society of Japan, v. 91, p. 565-570, 1971.

HORIE, K. et al. Definitions of terms relating to reactions of polymers and to functional polymeric materials: (IUPAC Recommendations 2003). **Pure and Applied Chemistry**, v. 76, n. 4, p. 889–906, 2004.

HOSSEINI-SARVARI, M.; TAVAKOLIAN, M. Synthesis of aryl thiocyanates using $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{MeSO } 3\text{H}$ (AMA) as a novel heterogeneous system. **Journal of Chemical Research**, n. 6, p. 318–321, 2008.

HOWARD, J. L.; CAO, Q.; BROWNE, D. L. Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: What can it offer? **Chemical Science**, v. 9, n. 12, p. 3080–3094, 2018.

HUANG, J. et al. Mechanochemical route to the conducting polymer polyaniline. **Macromolecules**, v. 38, n. 2, p. 317–321, 2005.

ILARDI, E. A.; VITAKU, E.; NJARDARSON, J. T. Data-mining for sulfur and fluorine: An evaluation of pharmaceuticals to reveal opportunities for drug design and discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 7, p. 2832–2842, 2014.

JADHAV, V. K. et al. Synthetic communications: An international journal for rapid communication of synthetic organic chemistry. **Synthetic Communications**, v. 31, n. 19, p. 3041–3045, 2001.

JIANG, H. et al. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Regioselective Thiocyanation of Aromatics and Heteroaromatics. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 18, p. 9312–9320, 2017.

JIANG, Y. et al. Direct access to α -sulfenylated amides/esters: Via sequential oxidative sulfenylation and C-C bond cleavage of 3-oxobutyric amides/esters. **Chemical Communications**, v. 54, n. 7, p. 802–805, 2018.

JONES, A. C. et al. A Robust Pd-Catalyzed C-S Cross-Coupling Process Enabled by Ball-Milling. **Organic Letters**, v. 22, n. 19, p. 7433–7438, 2020.

JU, Y.; KUMAR, D.; VARMA, R. S. Revisiting nucleophilic substitution reactions: Microwave-assisted synthesis of azides, thiocyanates, and sulfones in an aqueous

medium. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 17, p. 6697–6700, 2006.

JULIEN, P. A.; MALVESTITI, I.; FRIŠČIĆ, T. The effect of milling frequency on a mechanochemical organic reaction monitored by in situ Raman spectroscopy.

Beilstein Journal of Organic Chemistry, v. 13, p. 2160–2168, 2017.

KAZMIERCZAK, J. C. et al. Selective synthesis of α -organylthio esters and α -organylthio ketones from β -keto esters and sodium S-organyl sulfurothioates under basic conditions. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 17, p. 234–244, 2021.

KELLY, T. R.; KIM, M. H.; CURTIS, A. D. M. Structure Correction and Synthesis of the Naturally Occurring Benzothiazinone BMY 40662. **Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 21, p. 5855–5857, 1993.

KHALILI, D. Graphene oxide: A promising carbocatalyst for the regioselective thiocyanation of aromatic amines, phenols, anisols and enolizable ketones by hydrogen peroxide/KSCN in water. **New Journal of Chemistry**, v. 40, n. 3, p. 2547–2553, 2016.

KHOSRAVI, K.; NASERIFAR, S. 1,1,2,2-Tetrahydroperoxy-1,2-Diphenylethane: An efficient and high oxygen content oxidant in various oxidative reactions.

Tetrahedron, v. 74, n. 45, p. 6584–6592, 2018.

KOKOREKIN, V. A.; SIGACHEVA, V. L.; PETROSYAN, V. A. New data on heteroarene thiocyanation by anodic oxidation of NH_4SCN . the processes of electroinduced nucleophilic aromatic substitution of hydrogen. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 31, p. 4306–4309, 2014.

KREYSA, G.; OTA, K.-I.; SAVINELL, R. F. **Encyclopedia of Applied Electrochemistry**. 1. ed. Berlin: Springer, 2014.

LEADBEATER, N. E. **Microwave Heating as a Tool for Sustainable Chemistry**. 1. ed. Boca Raton: CRC Press, 2010.

LI, G. et al. Photocatalyst-Free Regioselective C-H Thiocyanation of 4-Anilinocoumarins under Visible Light. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 7, n. 16, p. 14009–14015, 2019.

LIMA FILHO, E. DE O.; MALVESTITI, I. Mechanochemical Thiocyanation of Aryl

Compounds via C-H Functionalization. **ACS Omega**, v. 5, n. 51, p. 33329–33339, 2020.

LINCIANO, P. et al. Investigation of the effect of different linker chemotypes on the inhibition of histone deacetylases (HDACs). **Bioorganic Chemistry**, v. 106, p. 104462, 2021.

MARGETIĆ, D.; ŠTRUKIL, V. **Mechanochemical Organic Synthesis**. 1. ed. Londres: Elsevier, 2016.

MASALA, S.; TADDEI, M. Solid-supported chloro[1,3,5]triazine. A versatile new synthetic auxiliary for the synthesis of amide libraries. **Organic Letters**, v. 1, n. 9, p. 1355–1357, 1999.

METE, T. B.; KHOPADE, T. M.; BHAT, R. G. Transition-metal-free regioselective thiocyanation of phenols, anilines and heterocycles. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 5, p. 415–418, 2017.

MINISCI, F.; CITTERIO, A.; GIORDANO, C. Electron-transfer processes: peroxydisulfate, a useful and versatile reagent in organic chemistry. **Accounts of Chemical Research**, v. 16, n. 1, p. 27–32, 1983.

MOHAMED, M. H. et al. Investigation of templated and supported polyaniline adsorbent materials. **RSC Advances**, v. 5, n. 9, p. 6976–6984, 2015.

MOHINUDDIN, P. M. K. .; REDDY, N. C. G. Zinc oxide catalyzed solvent-free mechanochemical route for C-S bond construction: A sustainable process. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 28, n. 8, p. 1207–1214, 2017.

MOMO, P. B. et al. Enantioselective S–H Insertion Reactions of α -Carbonyl Sulfoxonium Ylides. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 59, n. 36, p. 15554–15559, 2020.

MURAI, S. . et al. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 12, p. 741–741, 1972.

MURTHY, Y. L. N. et al. Microwave-assisted neat reaction technology for regioselective thiocyanation of substituted anilines and indoles in solid media.

Journal of the Iranian Chemical Society, v. 8, n. 1, p. 292–297, 2011.

NASREEN, A.; ADAPA, S. R. An efficient facile and selective hydroxylation of nitrogen heterocycles. **Heterocyclic Communications**, v. 7, n. 5, p. 501–506, 2001.

NIKOOFAR, K.; GORJI, S. Oxidant-free thiocyanation of phenols and carbonyl compounds under solvent-free conditions by $\text{AlCl}_3/\text{NH}_4\text{SCN}$. **Journal of Sulfur Chemistry**, v. 37, n. 1, p. 80–88, 2016.

PATAI, S. The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives. **The Chemistry of Cyanates and their Thio Derivatives**, v. 2, p. 1–700, 1977.

PAVIA, D. L. et al. **Introduction to Spectroscopy**. 4. ed. Bellingham: Cengage Learning, 2008.

PAVITT, A. S.; BYLASKA, E. J.; TRATNYEK, P. G. Oxidation potentials of phenols and anilines: correlation analysis of electrochemical and theoretical values. **Environmental science. Processes & impacts**, v. 19, n. 3, p. 339–349, 2017.

PAWLICZEK, M.; GARVE, L. K. B.; WERZ, D. B. Activation of aryl thiocyanates followed by aryne insertion: Access to 1,2-thiobenzonitriles. **Organic Letters**, v. 17, n. 7, p. 1716–1719, 2015.

RANU, B. C.; JANA, R. Ionic liquid as catalyst and reaction medium: A simple, convenient and green procedure for the synthesis of thioethers, thioesters and dithianes using an inexpensive ionic liquid, $[\text{pmlm}]\text{Br}$. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 347, n. 14, p. 1811–1818, 2005.

RIGHTMIRE, N. R.; HANUSA, T. P. Advances in organometallic synthesis with mechanochemical methods. **Dalton Transactions**, v. 45, n. 6, p. 2352–2362, 2016.

RÖSKE, A.; ALT, I.; PLIETKER, B. Scope and Limitations of $\text{TBA}[\text{Fe}]$ -Catalyzed Carbene Transfer to X–H-bonds – Indication of a Mechanistic Dichotomy. **ChemCatChem**, v. 11, n. 21, p. 5260–5263, 2019.

ROTHENBERG, G. et al. Understanding solid/solid organic reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 36, p. 8701–8708, 2001.

SALLOUM, S. **Green and Low Cost Mechanochemical Synthesis of 3, 3', 5, 5' -**

Azobenzene Tetracarboxylic Acid. 2017. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Windsor, 2017.

SEGALOVICH-GERENDASH, G. et al. Imposing Latency in Ruthenium Sulfoxide-Chelated Benzylidenes: Expanding Opportunities for Thermal and Photoactivation in Olefin Metathesis. **ACS Catalysis**, v. 10, n. 8, p. 4827–4834, 2020.

SHELDON, R. A. The: *E* factor 25 years on: The rise of green chemistry and sustainability. **Green Chemistry**, v. 19, n. 1, p. 18–43, 2017.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 7. ed. New York: John Wiley & Sons, 2005.

SKOOG, D. A. .; HOLLER, F. J. .; CROUCH, S. R. **Principles of Instrumental Analysis**. 6. ed. Boston: Thomson Brooks/Cole, 2006.

SRIRAM, Y. H. et al. An efficient grindstone technique for electrophilic thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds using thiocyanate in presence of ICl/KHSO₄ and KIO₄/KHSO₄. **Rasayan Journal of Chemistry**, v. 9, n. 4, p. 769–778, 2016.

STELLA, P. C. R.; RAJAM, S.; VENKATRAMAN, B. R. Characterization and anti-microbial evaluation of newly synthesized imidazole derivatives. **International Journal of ChemTech Research**, v. 4, n. 4, p. 1447–1450, 2012.

ŠTRUKIL, V. Mechanochemical Organic Synthesis: The Art of Making Chemistry Green. **Synlett**, v. 29, n. 10, p. 1281–1288, 2018.

SUN, N. et al. A general and facile one-pot process of isothiocyanates from amines under aqueous conditions. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 8, p. 61–70, 2012.

SUN, N. et al. Synthesis of aryl thiocyanates via copper-catalyzed aerobic oxidative cross-coupling between arylboronic acids and KSCN. **Synlett**, v. 24, n. 11, p. 1443–1447, 2013.

SVITH, H. et al. On the nature of solvent effects on redox properties. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, n. 21, p. 4805–4811, 2004.

TAN, D.; FRIŠČIĆ, T. Mechanochemistry for Organic Chemists: An Update. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2018, n. 1, p. 18–33, 2018.

TAN, D.; GARCÍA, F. Main group mechanochemistry: from curiosity to established protocols. **Chemical Society Reviews**, v. 48, n. 8, p. 2274–2292, 2019.

TARKHANOVA, I. G. et al. Highly efficient Sandmeyer reaction on immobilized CuI/CuII-based catalysts. **Mendeleev Communications**, v. 28, n. 3, p. 261–263, 2018.

TELVEKAR, V. N.; BACHHAV, H. M.; BAIRWA, V. K. A novel system for the synthesis of 2-aminobenzthiazoles using sodium dichloroiodate. **Synlett**, v. 23, n. 15, p. 2219–2222, 2012.

TONIOLO, S.; ARICÒ, F.; TUNDO, P. A comparative environmental assessment for the synthesis of 1,3-oxazin-2-one by metrics: Greenness evaluation and blind spots. **ACS Sustainable Chemistry and Engineering**, v. 2, n. 4, p. 1056–1062, 2014.

TOROK, B. ; SCHÄFER, C. **Nontraditional Activation Methods in Green and Sustainable Applications**. 1. ed. Londres: Elsevier, 2021.

TRAXLER, J. T. A novel synthesis of 2H-1, 3-benzoxathiol-2-ones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 44, n. 26, p. 4971–4973, 1979.

TRIPOTEAU, F. et al. A novel, efficient synthesis of *N*-aryl pyrroles via reaction of 1-boronodienes with aryl nitroso compounds. **Chemical Communications**, v. 49, n. 47, p. 5414–5416, 2013.

VAGHASIYA, B. K. et al. Oxidative cyanide-free cyanation on arylboronic acid derivatives using aryl/heteroaryl thiocyanate using novel IL-PdCl₄ catalyst under mild condition. **Journal of Sulfur Chemistry**, v. 39, n. 5, p. 507–515, 2018.

VANČIK, H. **Aromatic C-nitroso Compounds**. 1. ed. Zagreb: Springer Netherlands, 2013.

VENKANNA, P. et al. An efficient method for thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds using cyanuric chloride and ammonium thiocyanate under conventional and nonconventional conditions. **Synlett**, v. 27, n. 2, p. 237–240, 2016.

- WAIBEL, K. A. et al. A more sustainable and highly practicable synthesis of aliphatic isocyanides. **Green Chemistry**, v. 22, n. 3, p. 933–941, 2020.
- WANG, L. et al. Air-stable binuclear Titanium(IV) salophen perfluorobutanesulfonate with zinc power catalytic system and its application to C–S and C–Se bond formation. **Tetrahedron**, v. 76, n. 4, p. 130750, 2020.
- WANG, Z. et al. Rapid and efficient thiocyanation of phenols, indoles, and anilines in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol under ultrasound irradiation. **Synthetic Communications**, v. 48, n. 1, p. 76–84, 2018.
- WEBB, A. Increasing the sensitivity of magnetic resonance spectroscopy and imaging. **Analytical Chemistry**, v. 84, n. 1, p. 9–16, 2012.
- WEI, Z.; KOZIKOWSKI, A. P. A Short and Efficient Synthesis of the for the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor δ . n. 9, p. 9116–9118, 2003.
- WU, D. et al. *N*-Thiocyanatosaccharin: A “sweet” Electrophilic Thiocyanation Reagent and the Synthetic Applications. **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 3, p. 1576–1583, 2018a.
- WU, G. et al. Regioselective thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds using ammonium thiocyanate and oxone. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 35, p. 5831–5834, 2005.
- WU, X. et al. Intramolecular [2 + 2] Cycloadditions of Alkyl(phenylthio)ketenes: Total Synthesis of (+)-Sphaerodiol. **Organic Letters**, v. 20, n. 7, p. 1871–1874, 2018b.
- XIE, P. et al. Water-promoted C-S bond formation reactions. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 1–8, 2018.
- YADAV, J. S. et al. Iodine/MeOH: A novel and efficient reagent system for thiocyanation of aromatics and heteroaromatics. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 14, p. 2951–2954, 2004.
- YANG, J. et al. Catalyst-free, visible-light-promoted S-H insertion reaction between thiols and α -diazooesters. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 18, n. 46, p. 9494–9498, 2020.

ZARCHI, M. A. K.; BANIHASHEMI, R. An efficient and regioselective thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds using cross-linked poly (4-vinylpyridine)-supported thiocyanate as a versatile reagent and potassium peroxydisulfate as a strong oxidizing agent. **Journal of Sulfur Chemistry**, v. 35, n. 4, p. 458–469, 2014.

ZARCHI, M. A. K.; BANIHASHEMI, R. Thiocyanation of aromatic and heteroaromatic compounds using polymer-supported thiocyanate ion as the versatile reagent and ceric ammonium nitrate as the versatile single-electron oxidant. **Journal of Sulfur Chemistry**, v. 37, n. 3, p. 282–295, 2016.

ZARCHI, M. A. K.; EBRAHIMI, N. An efficient and simple method for diazotization-thiocyanation of aryl amine using cross-linked poly (4-vinylpyridine) supported thiocyanate ion. **Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements**, v. 187, n. 10, p. 1226–1235, 2012.

ZHANG, T. et al. Cyclization of 2-Biphenylthiols to Dibenzothiophenes under PdCl₂/DMSO Catalysis. **Organic Letters**, v. 20, n. 17, p. 5439–5443, 2018a.

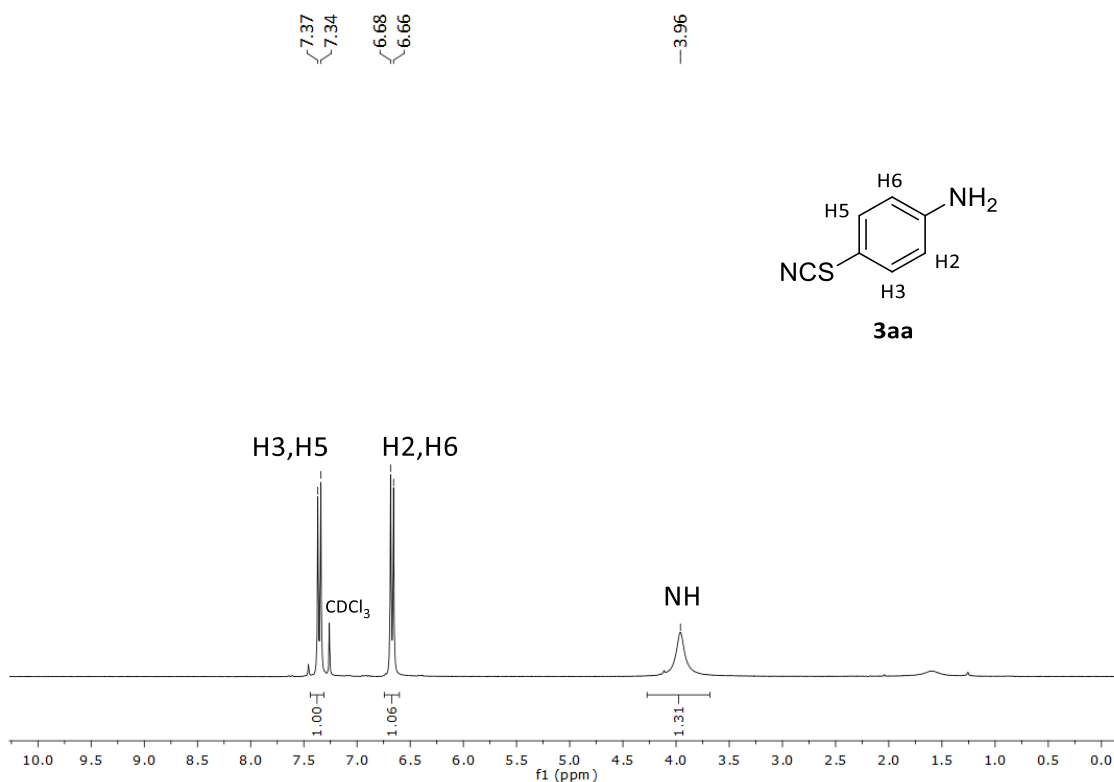
ZHANG, X. et al. A low-cost electrochemical thio- and selenocyanation strategy for electron-rich arenes under catalyst- and oxidant-free conditions. **RSC Advances**, v. 8, n. 39, p. 22042–22045, 2018b.

ZHAO, Y. et al. Palladium-catalyzed intramolecular oxidative C-H sulfuration of aryl thiocarbamates. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 356, n. 11–12, p. 2471–2476, 2014.

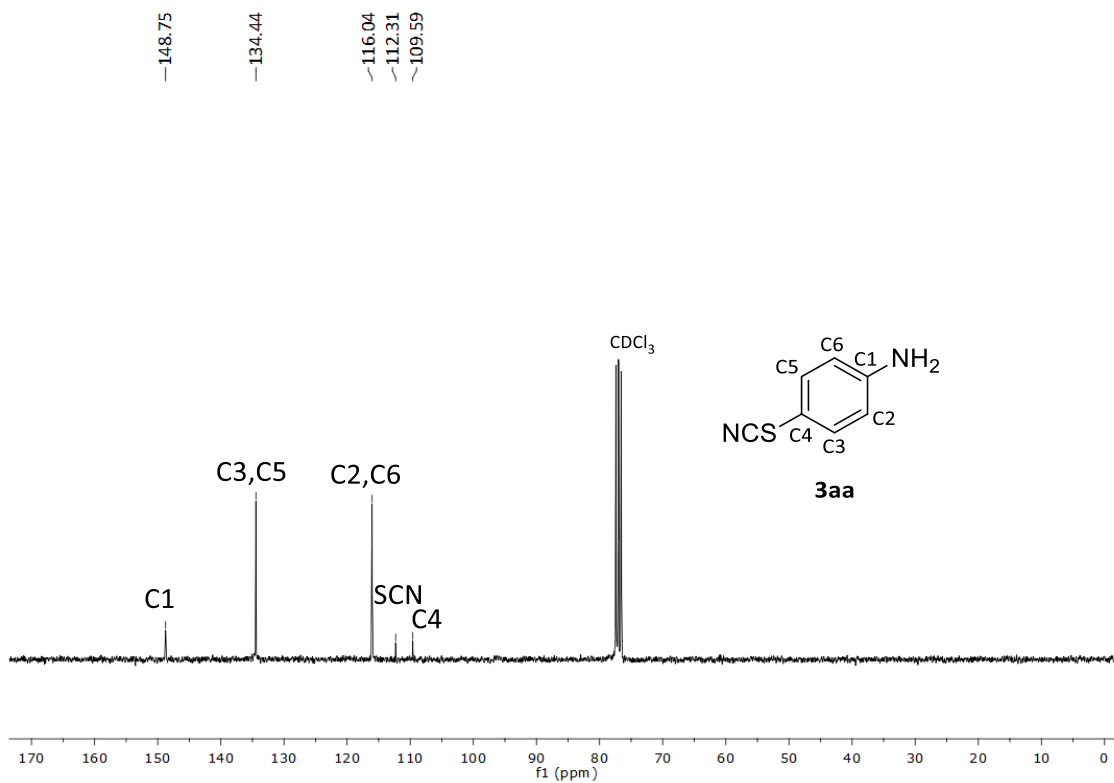
ZHU, D.; CHANG, D.; SHI, L. Transition-metal-free cross-coupling of thioethers with aryl(cyano)iodonium triflates: A facile and efficient method for the one-pot synthesis of thiocyanates. **Chemical Communications**, v. 51, n. 33, p. 7180–7183, 2015.

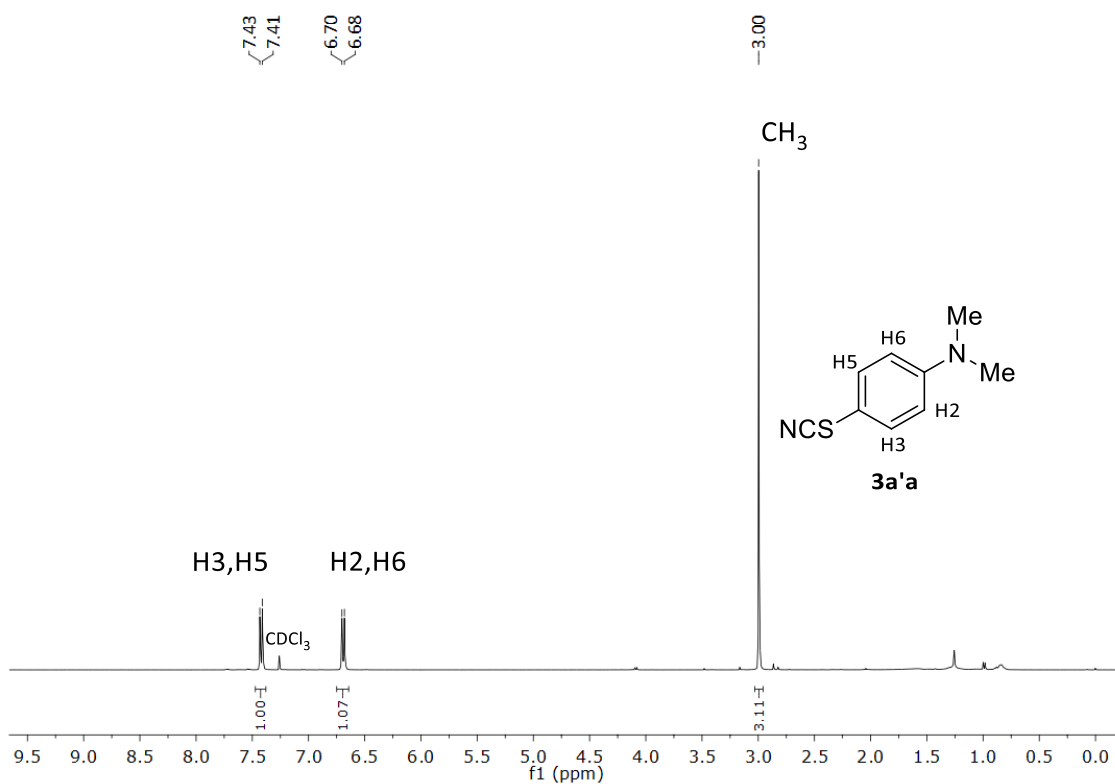
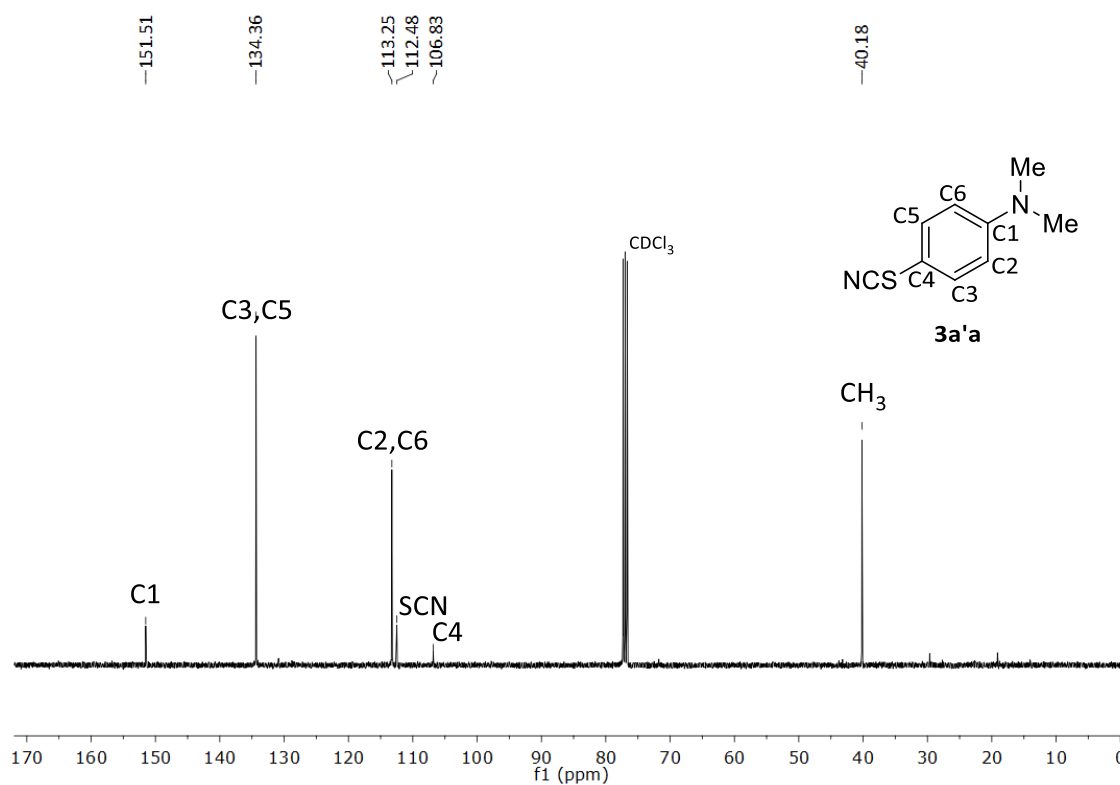
APÊNDICE A – ESPECTROS DOS ARILTIOCIANATOS

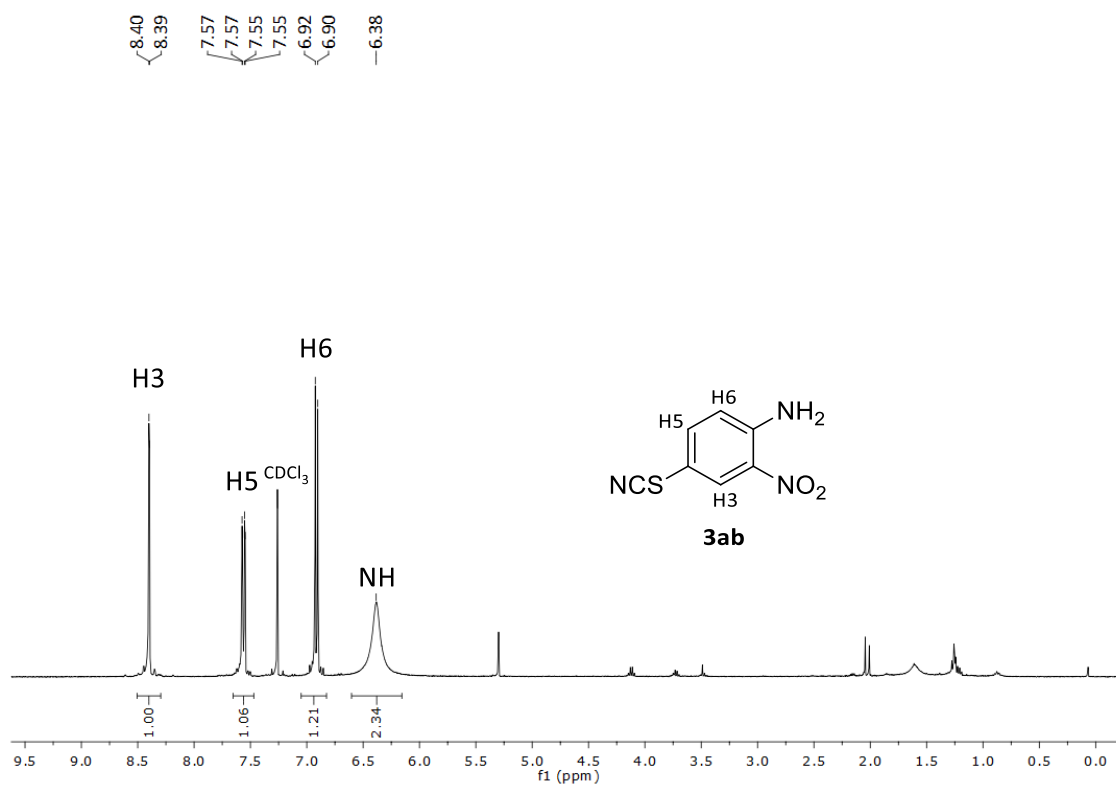
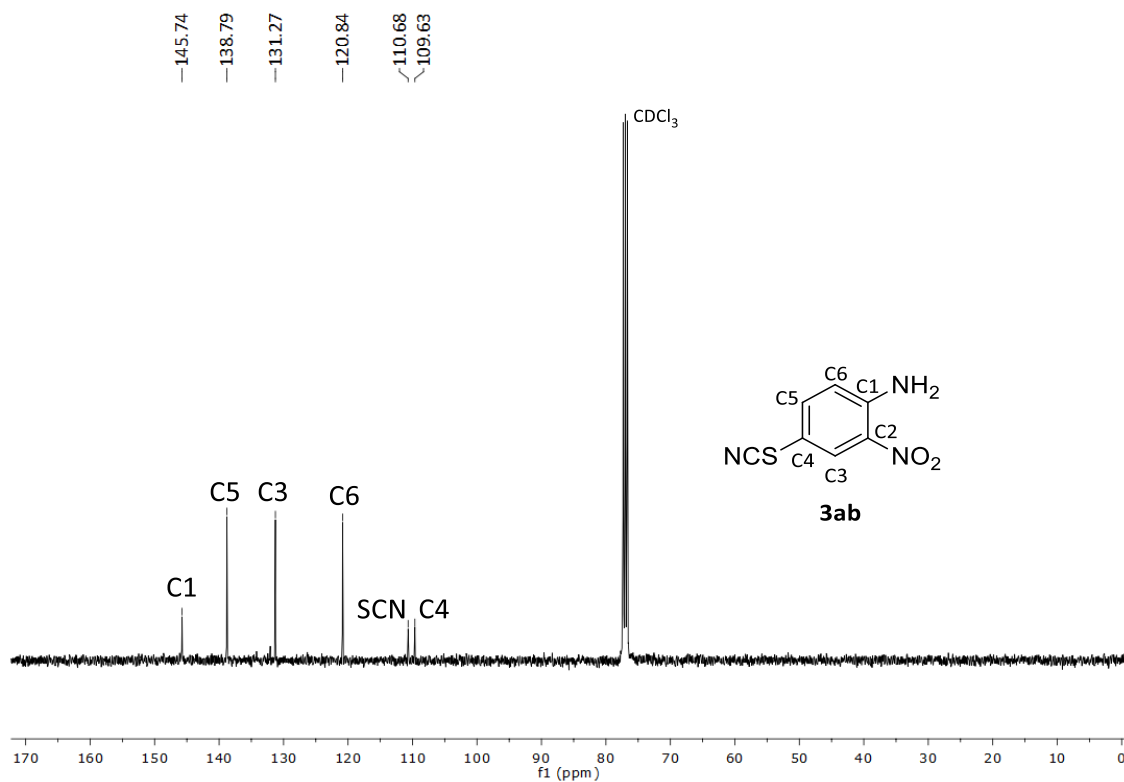
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **3aa**.

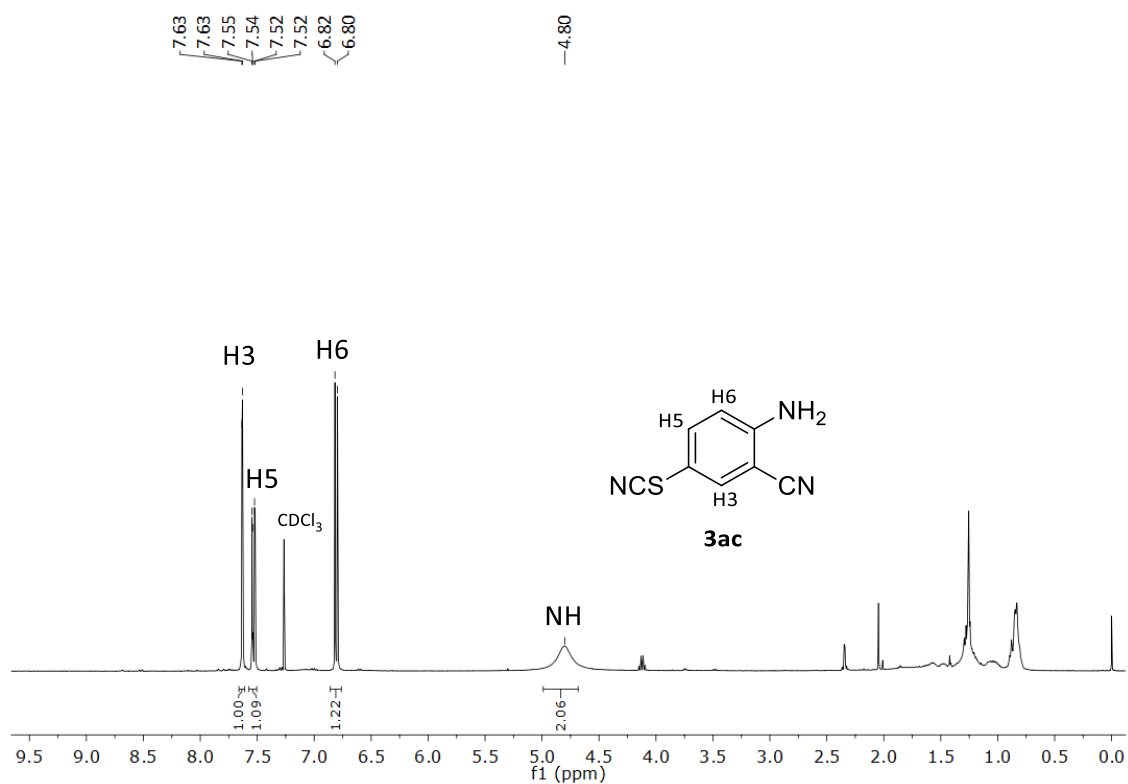
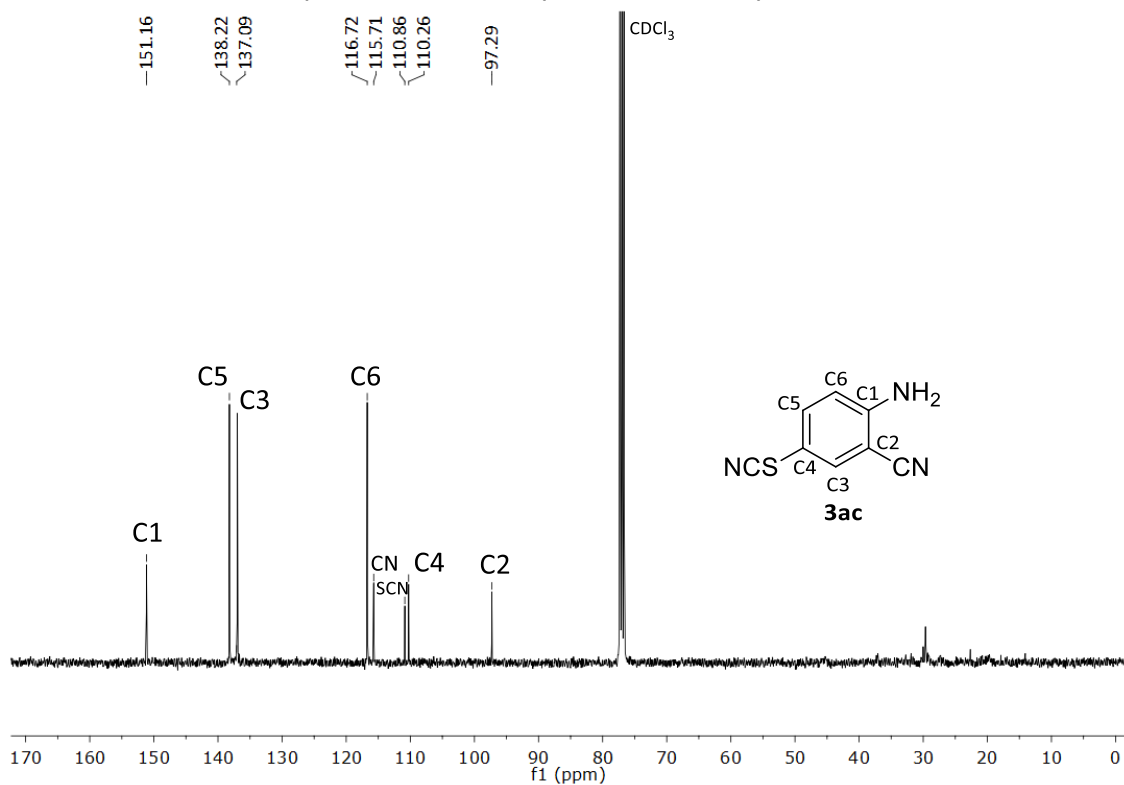


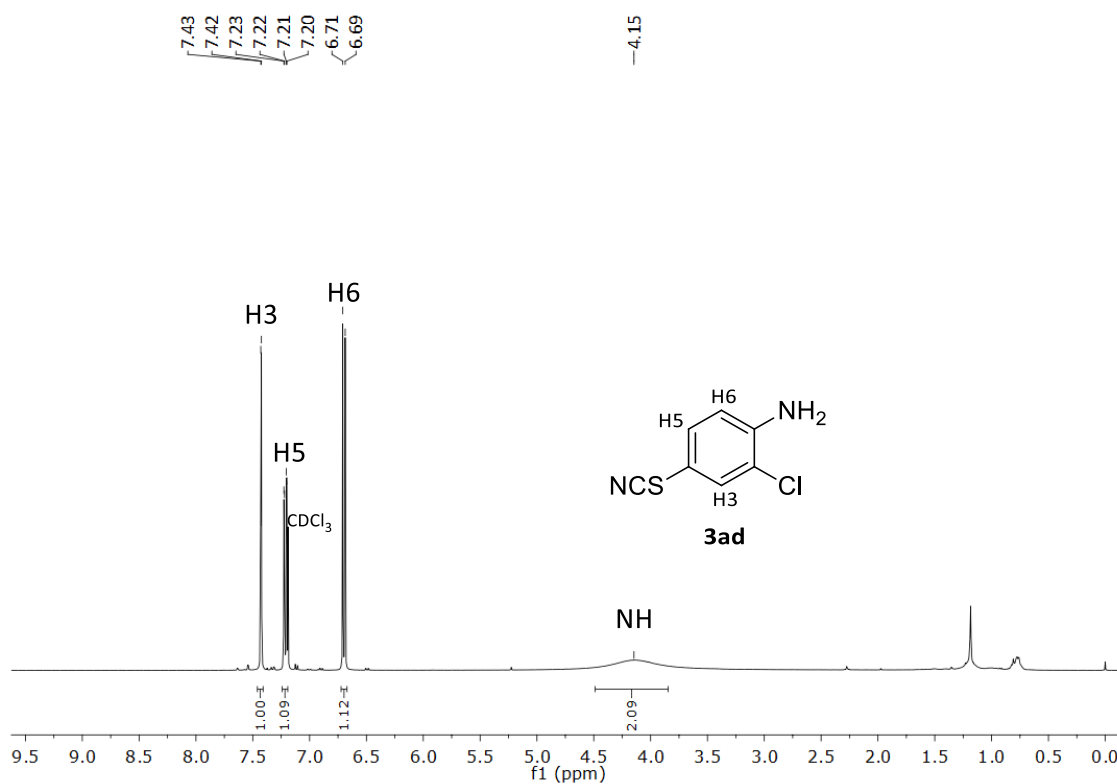
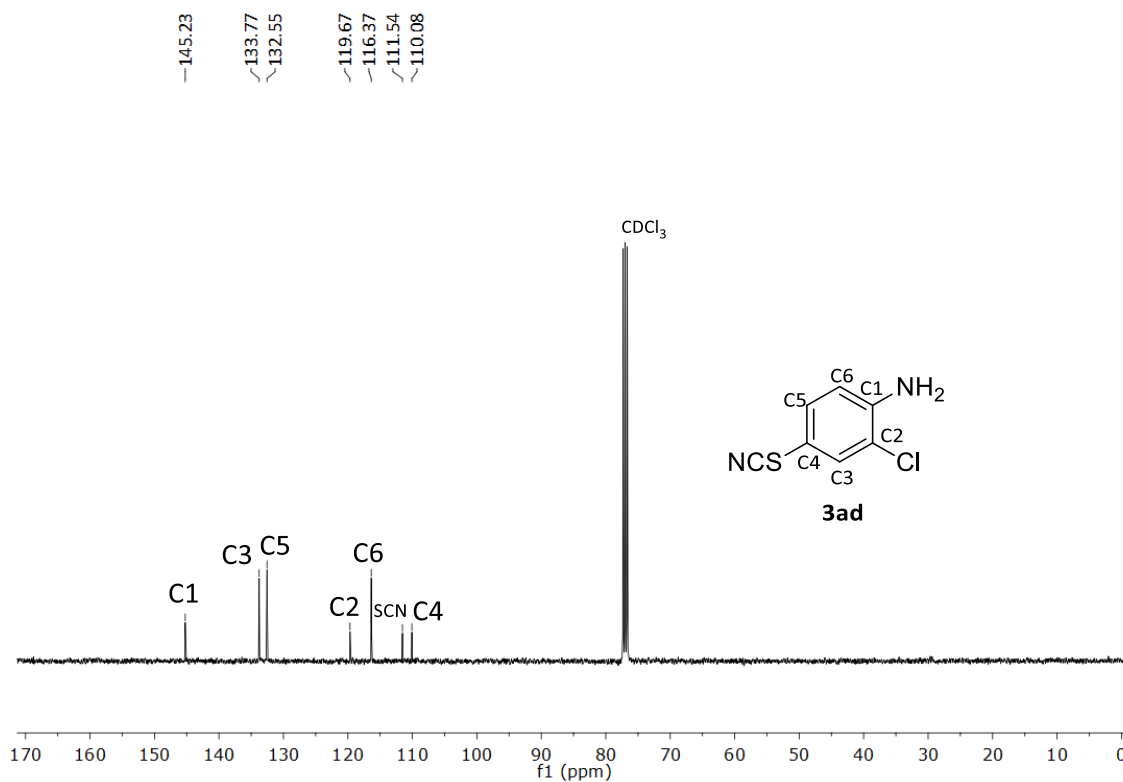
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **3aa**.

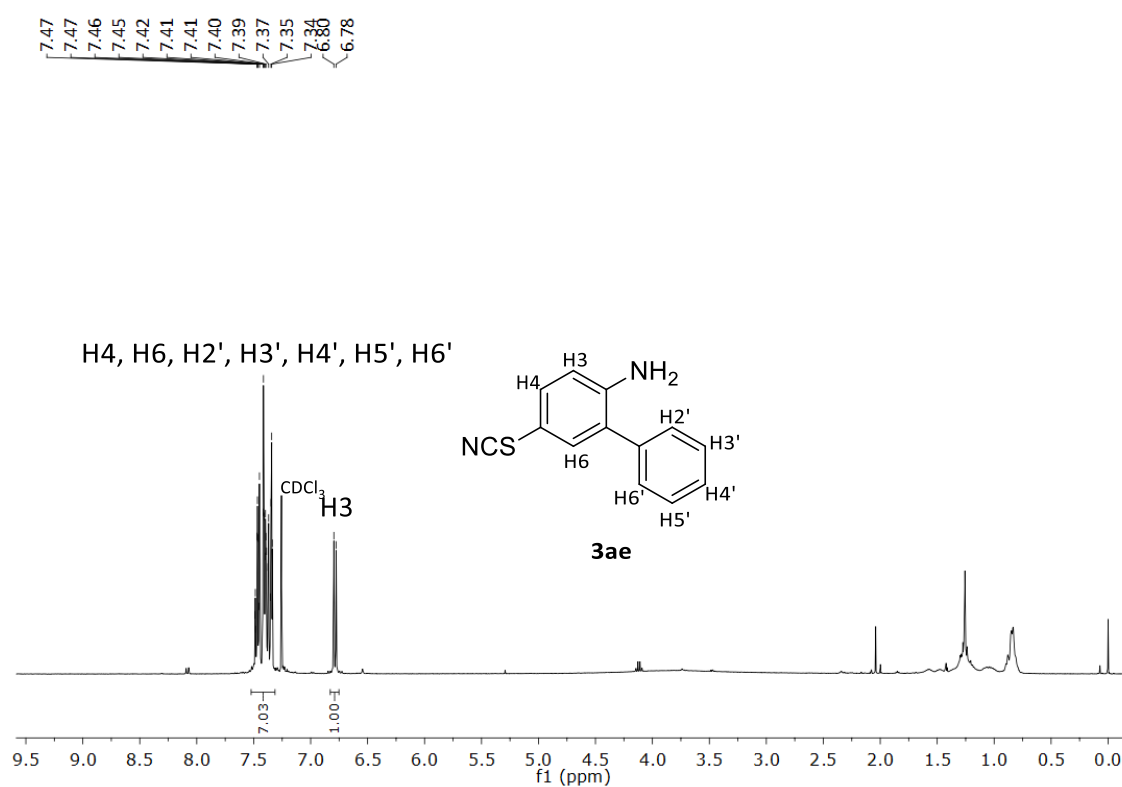
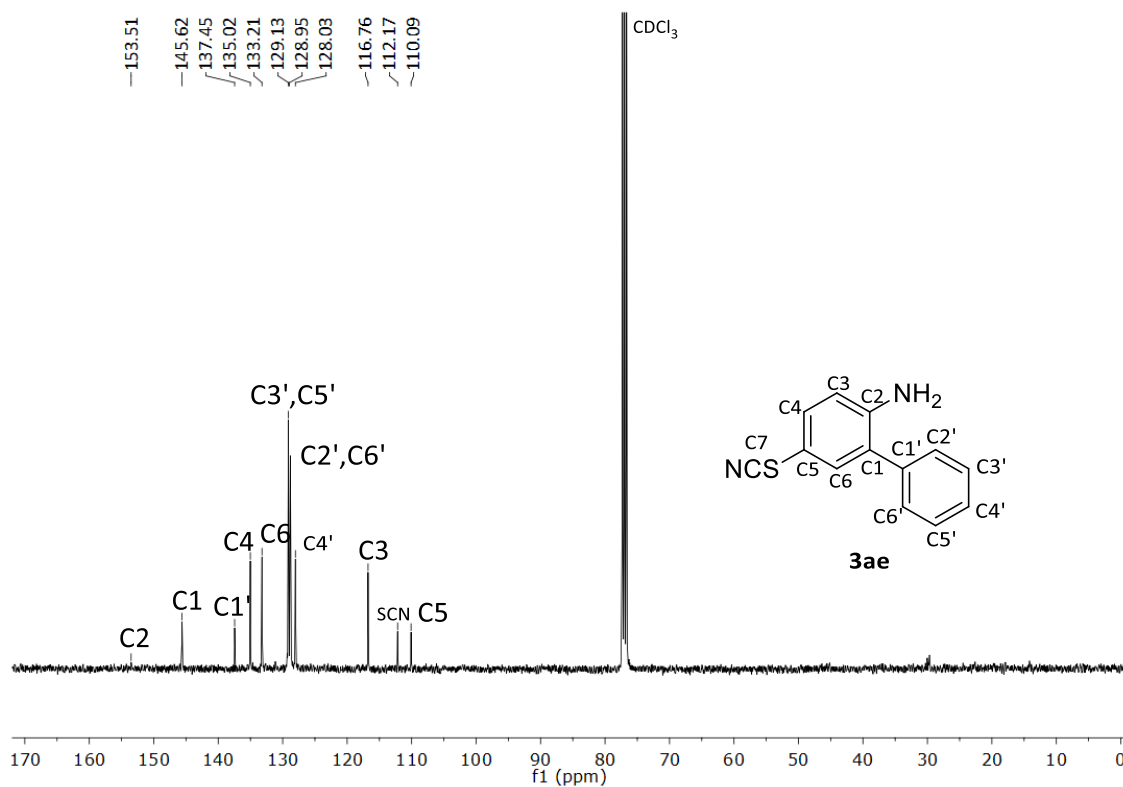


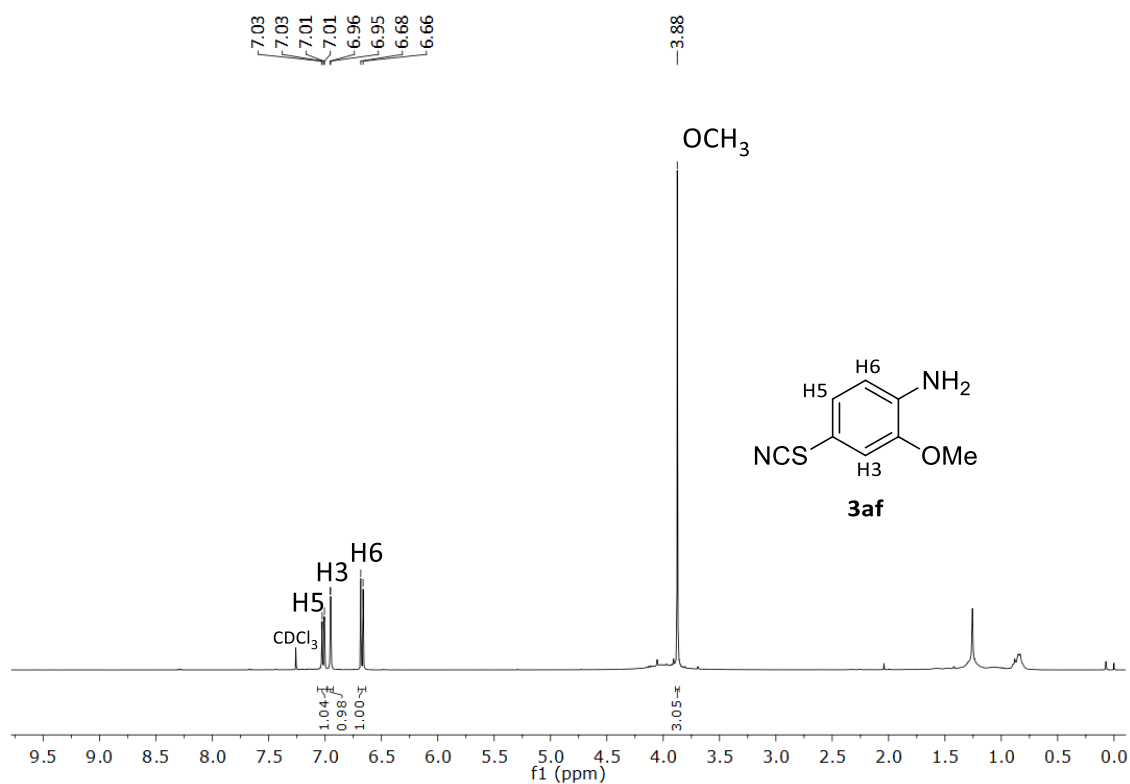
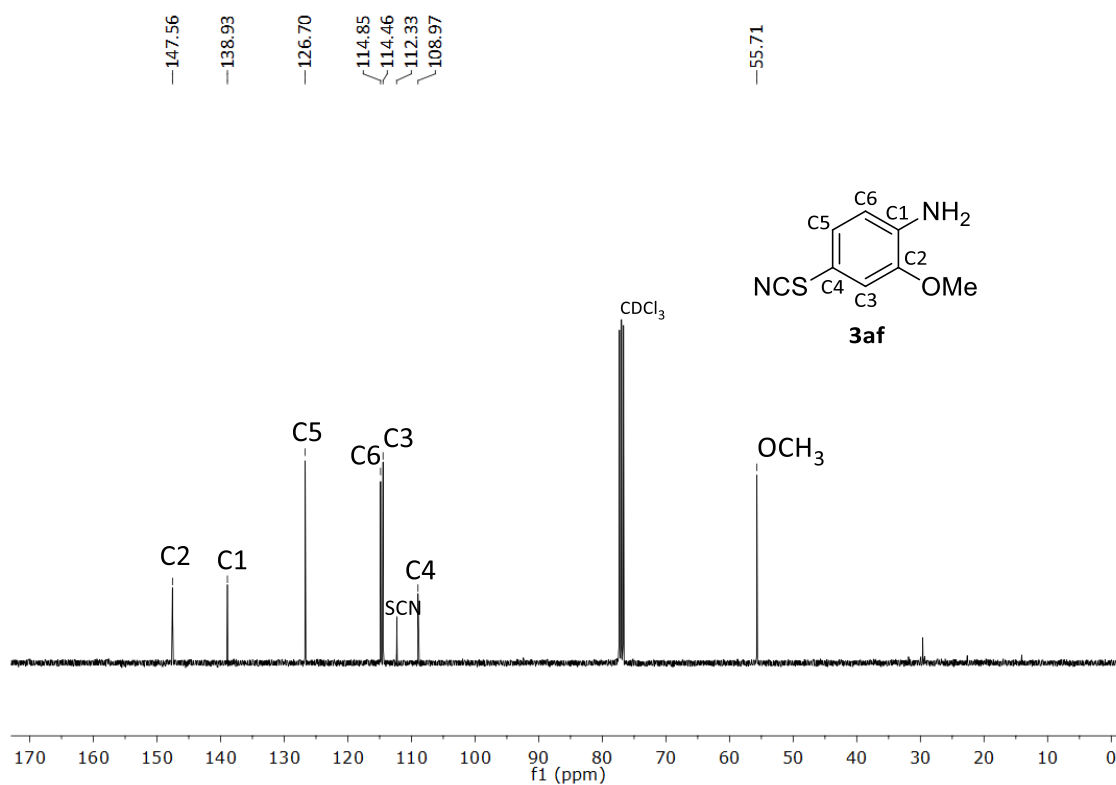
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3a'a**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3a'a**.

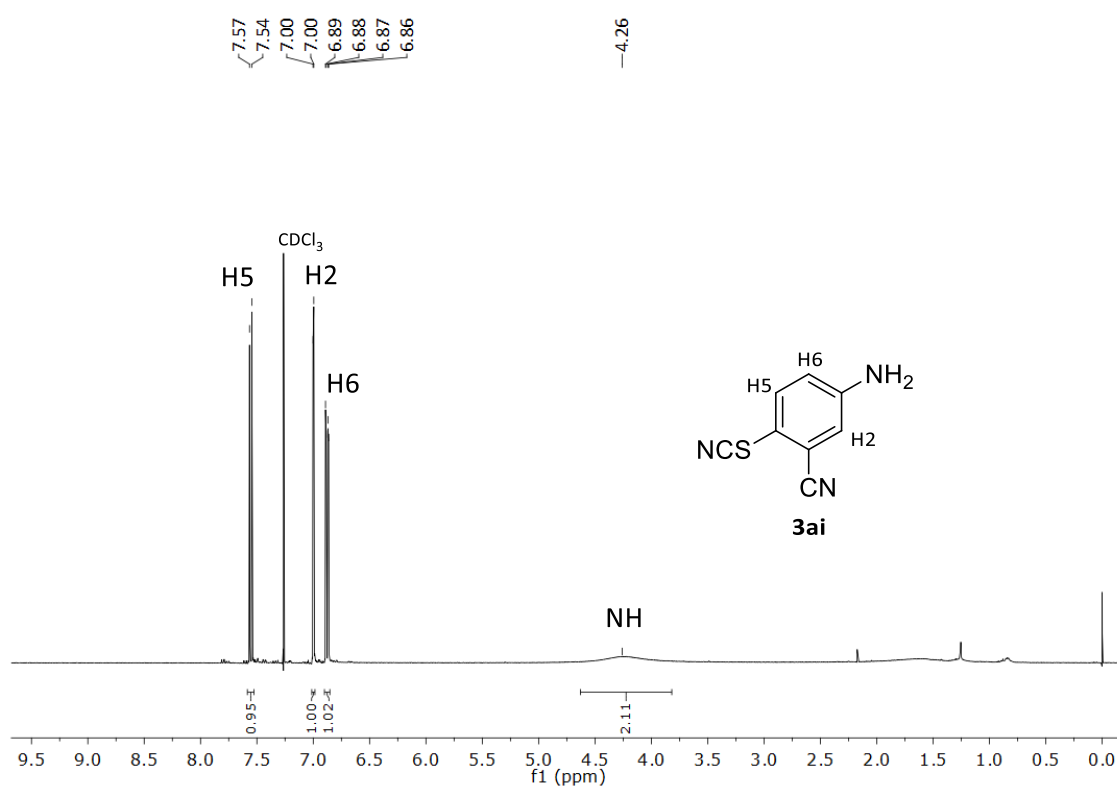
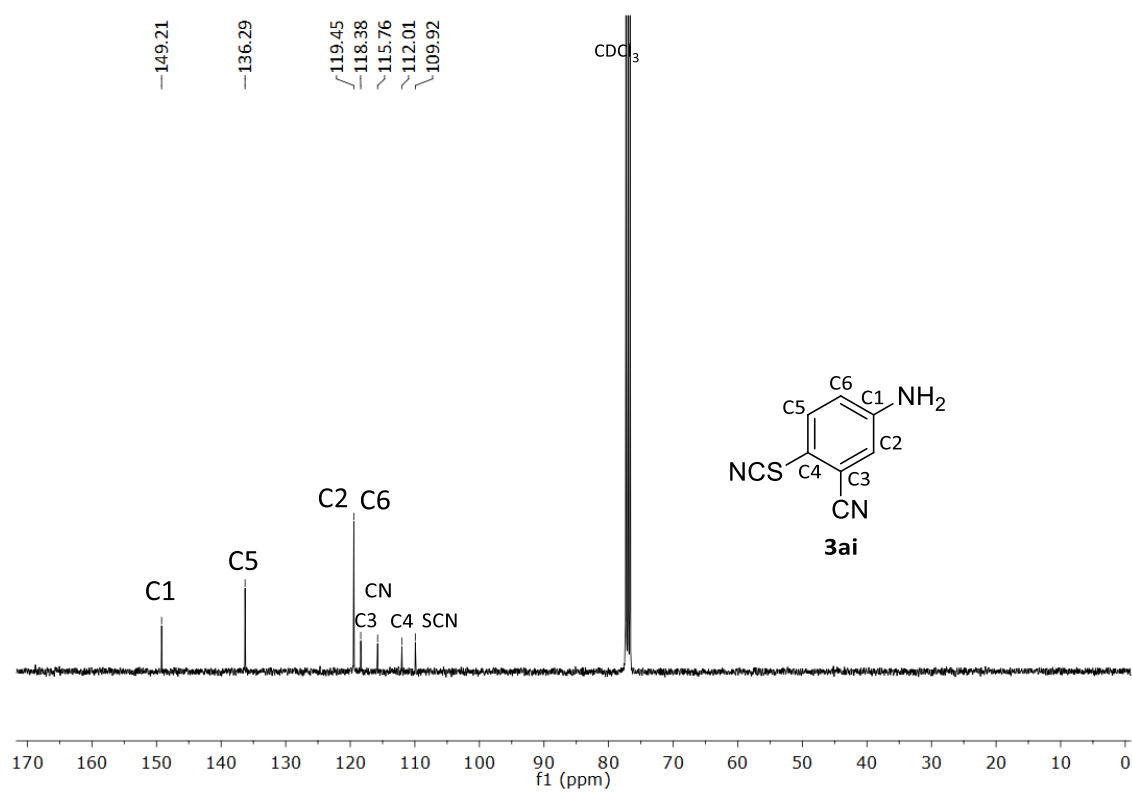
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3ab**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3ab**.

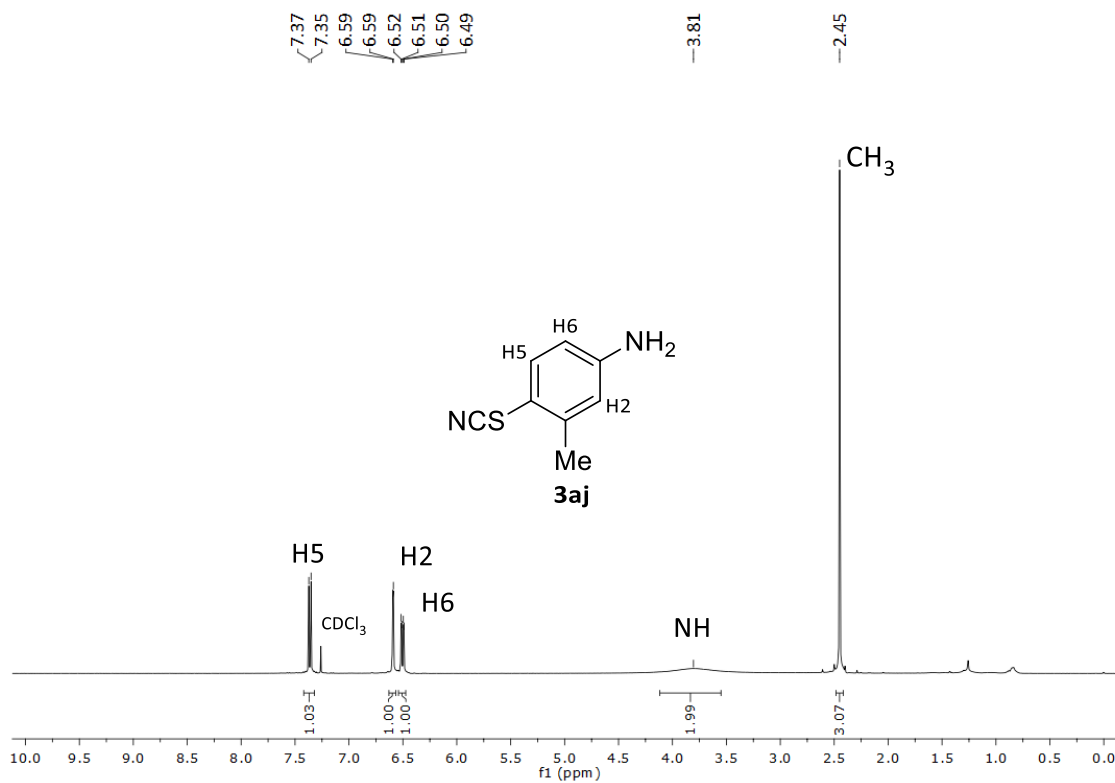
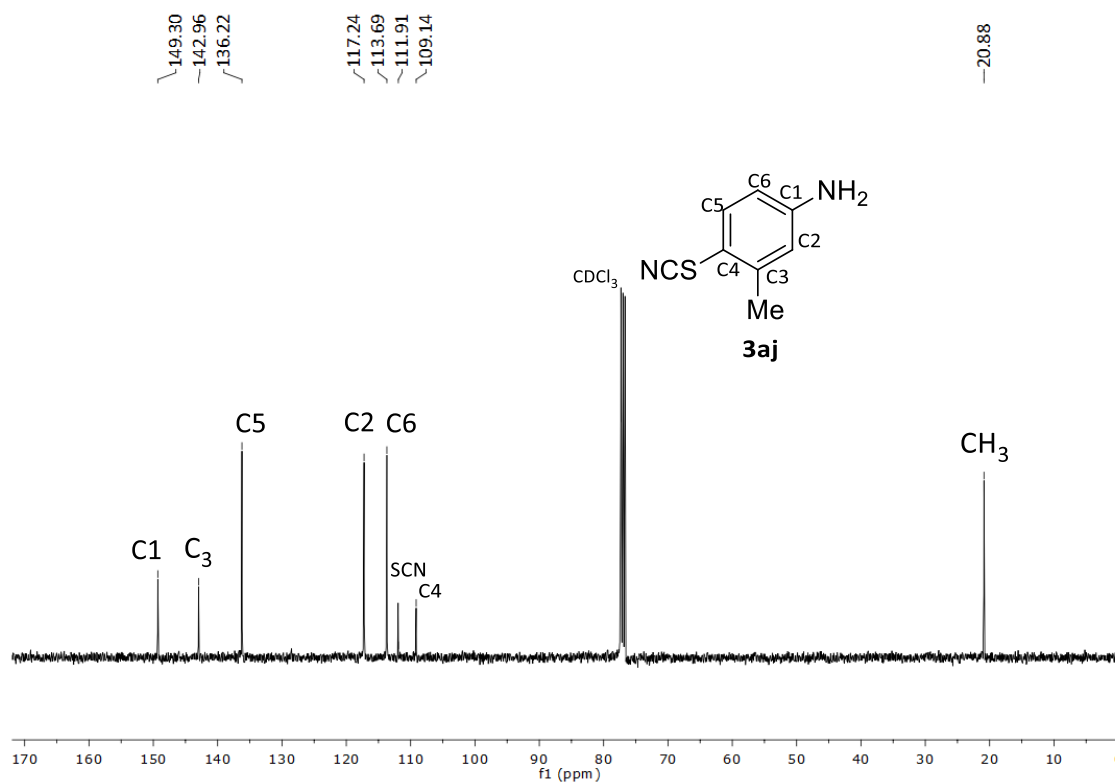
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3ac**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3ac**.

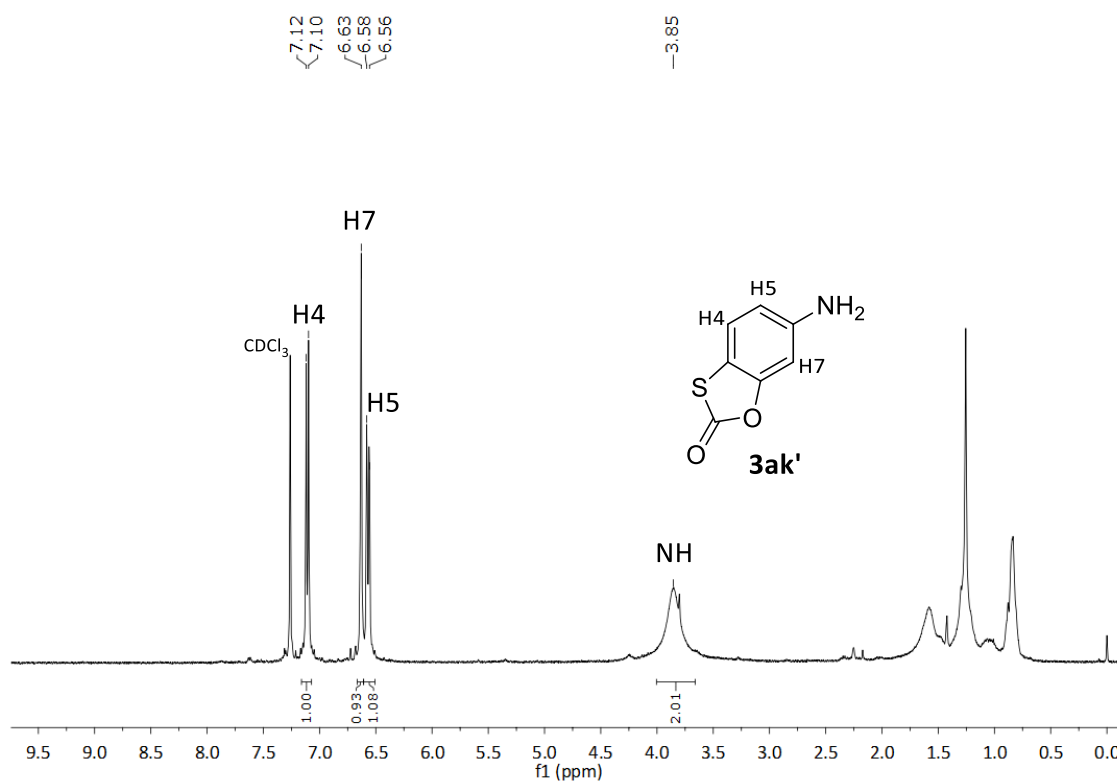
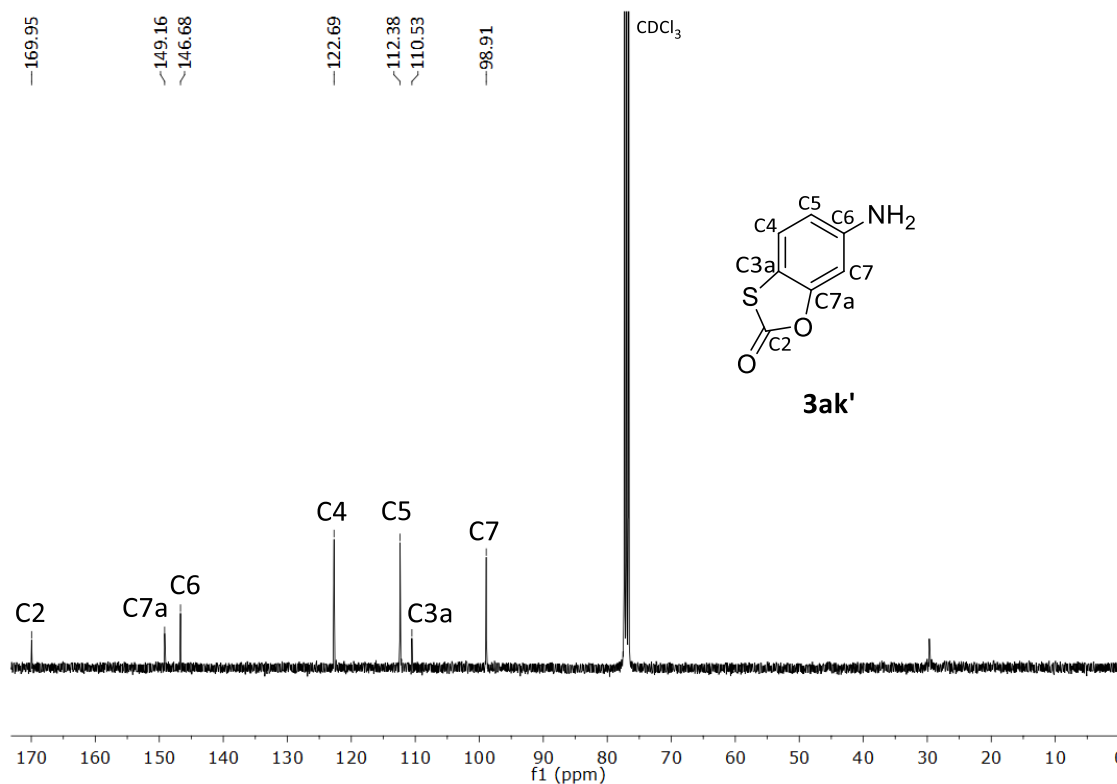
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3ad**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3ad**.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3ae**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3ae**.

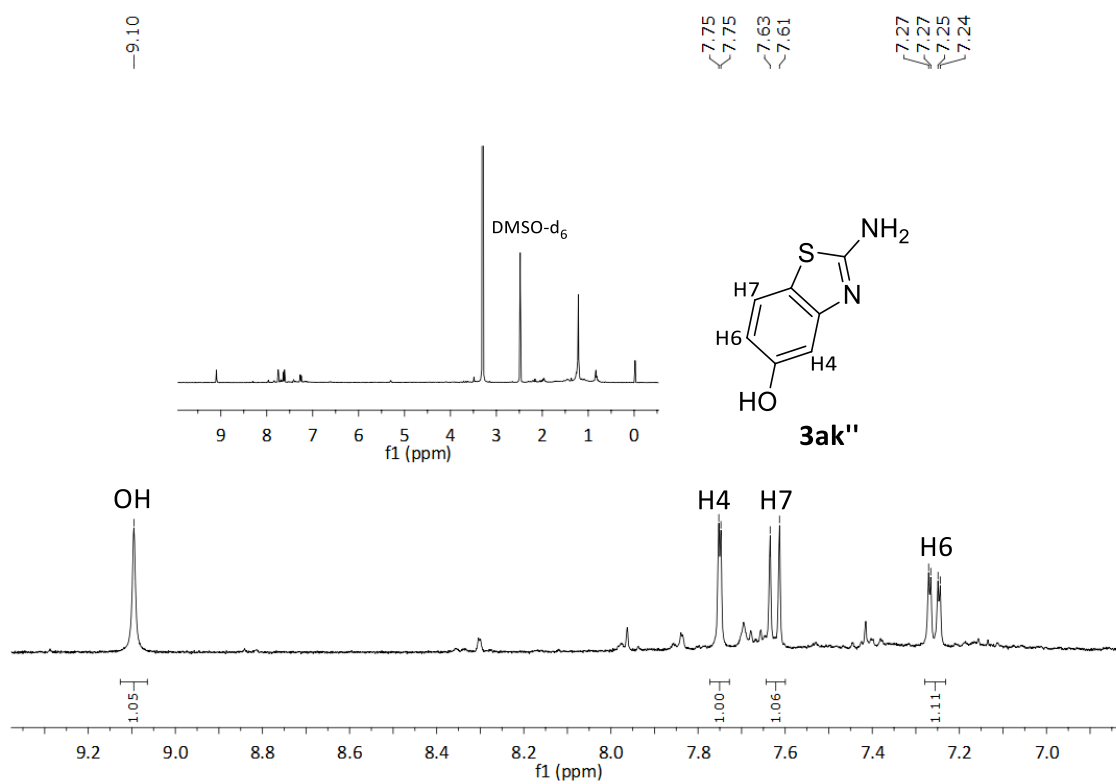
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3af**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3af**.

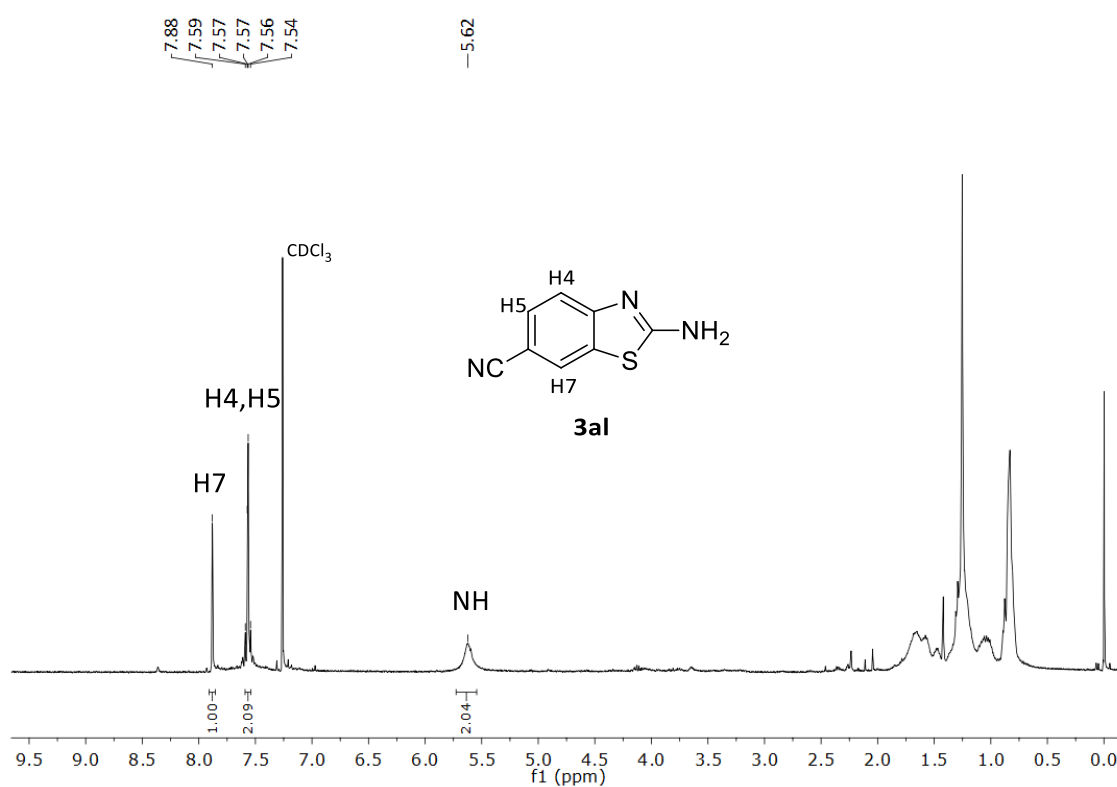
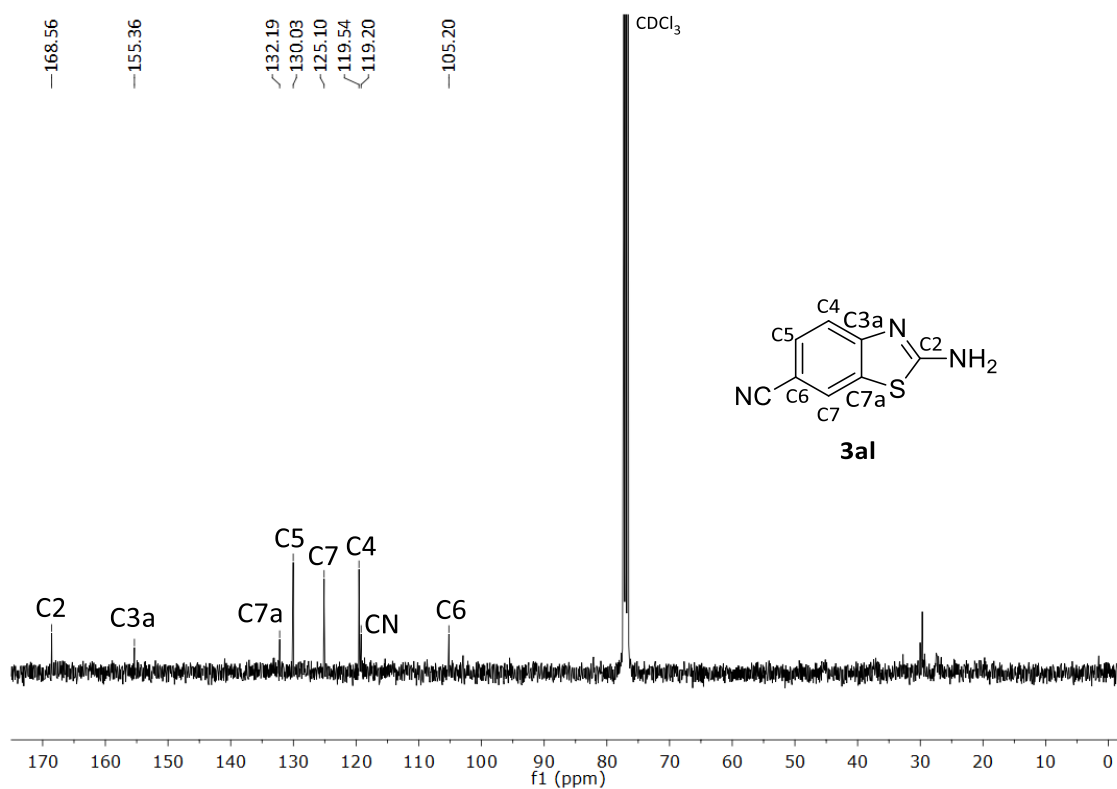
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3ai**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3ai**.

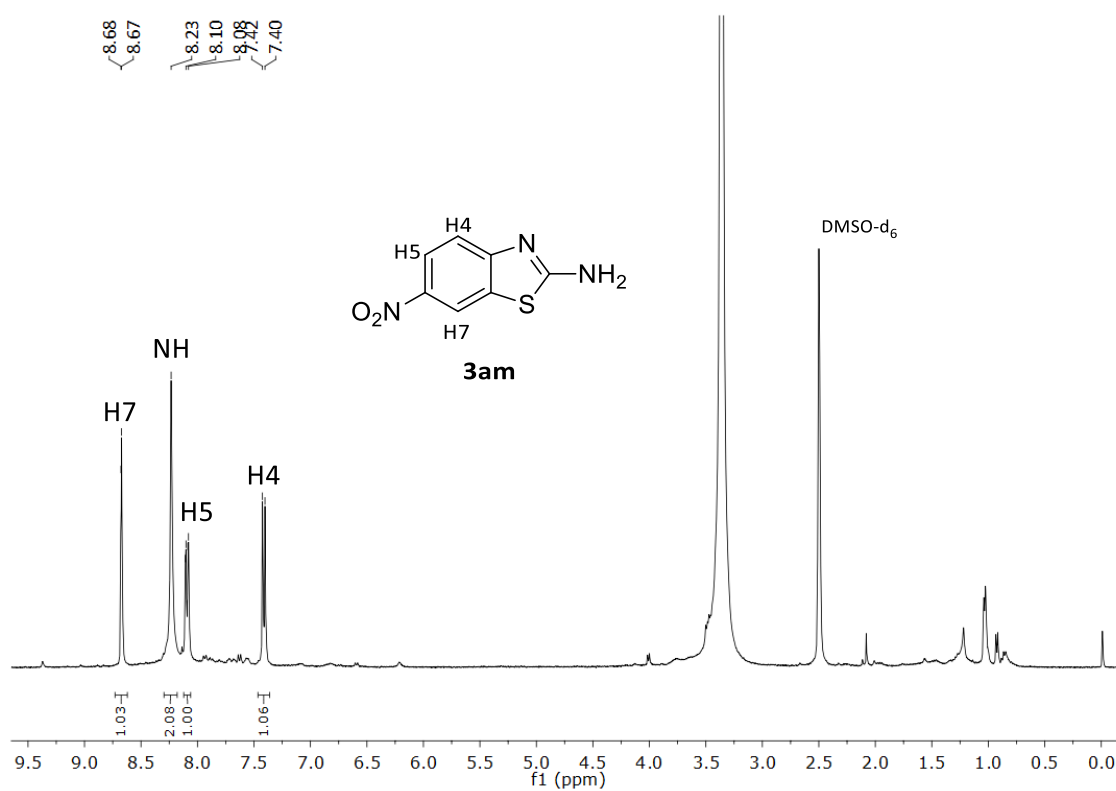
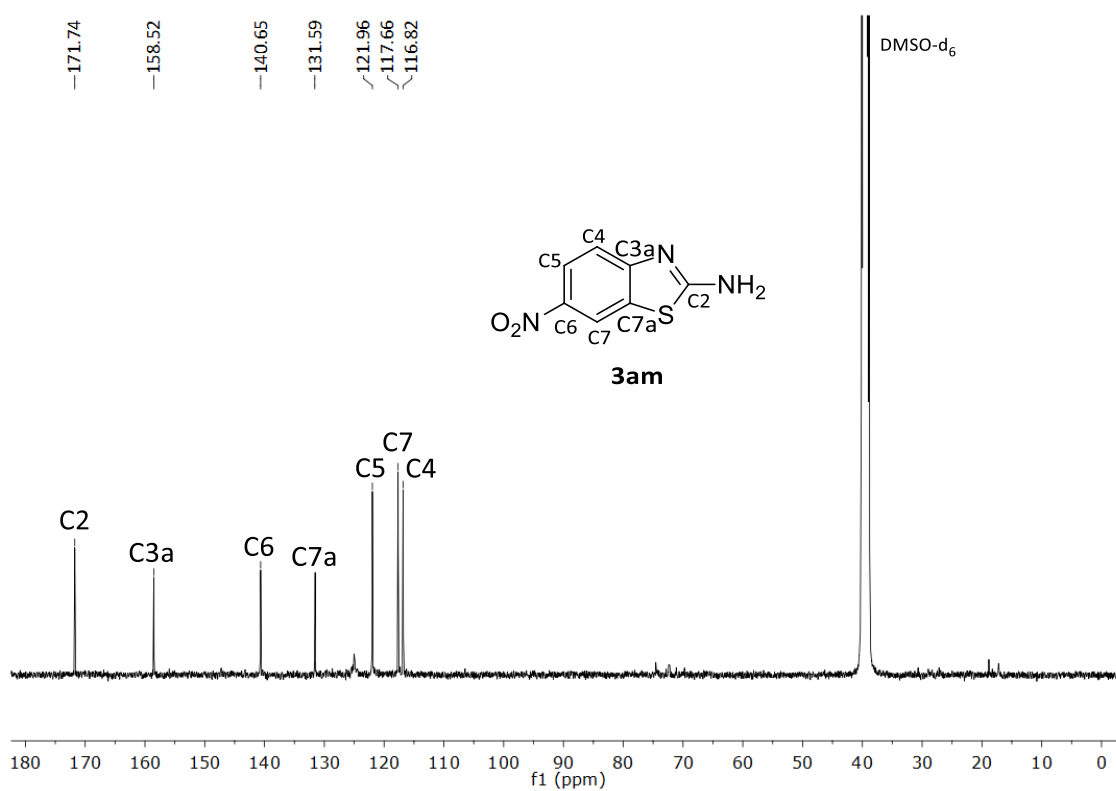
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3aj**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3aj**.

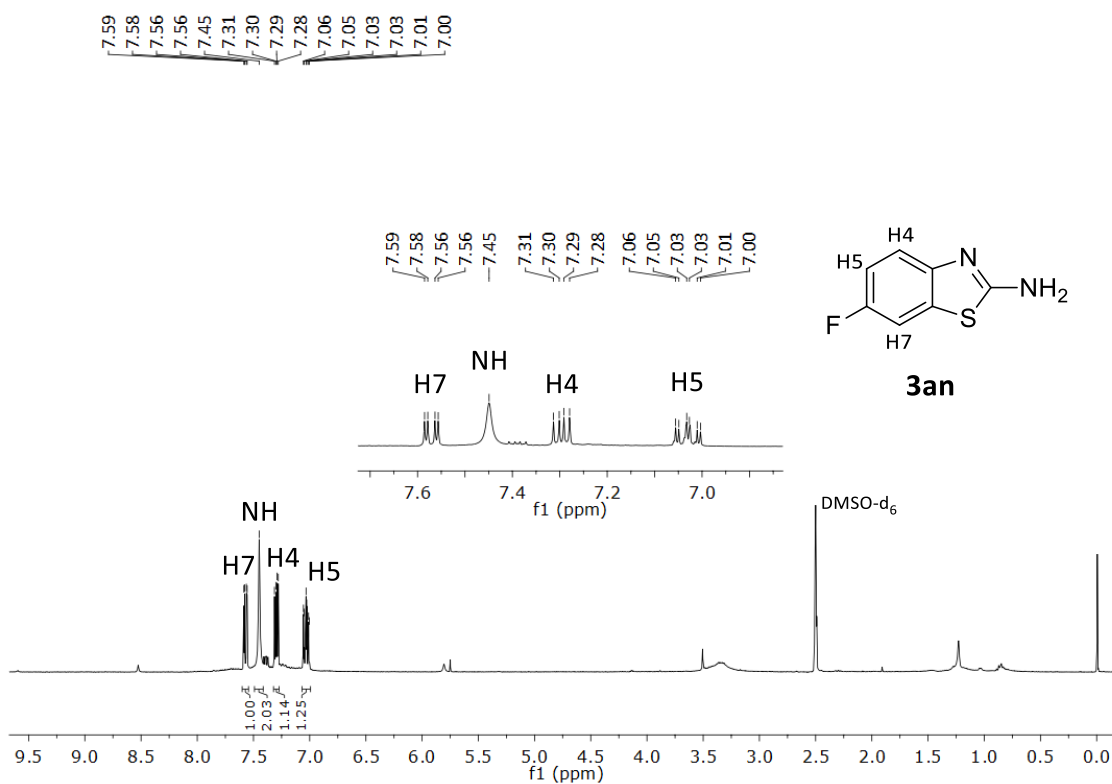
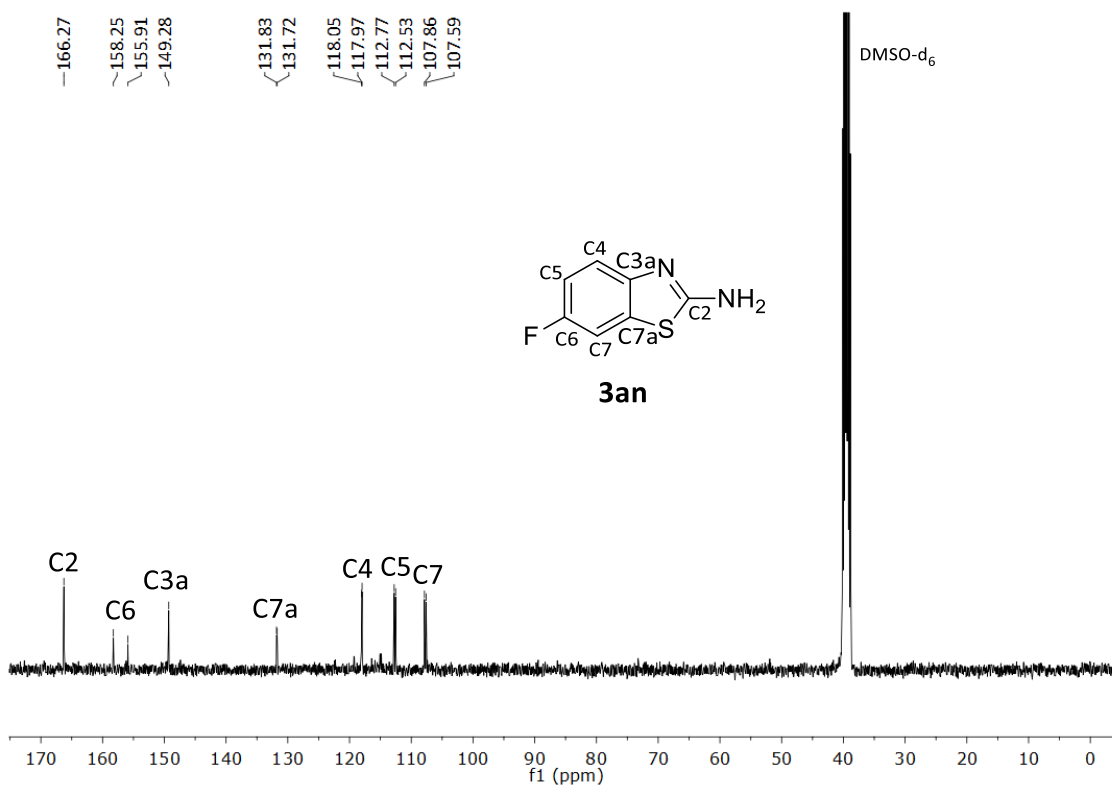
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3ak'**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3ak'**.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **3ak''**.



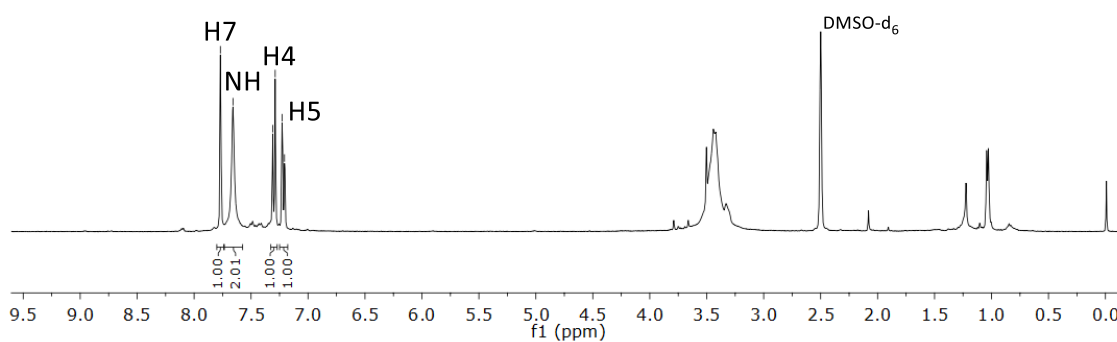
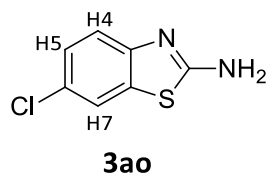
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3al**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3al**.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **3am**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) de **3am**.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **3an**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) de **3an**.

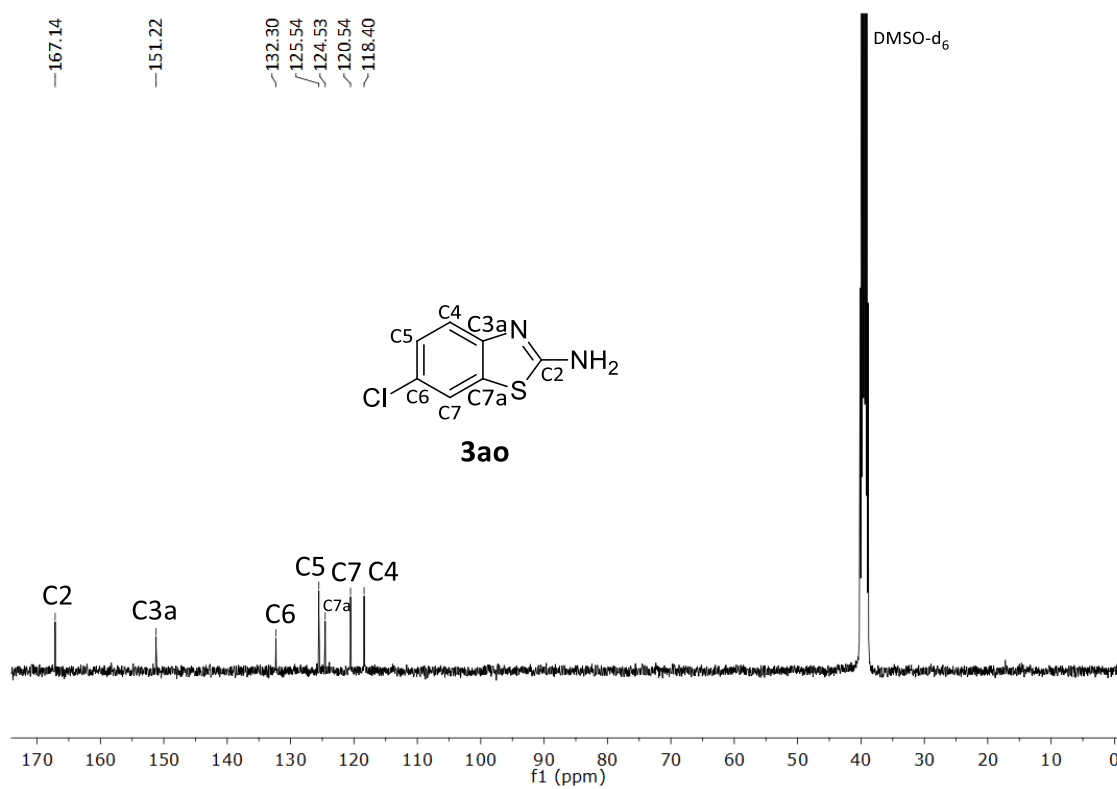
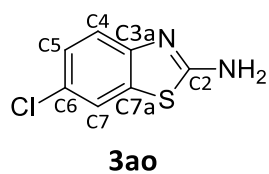
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **3ao**.

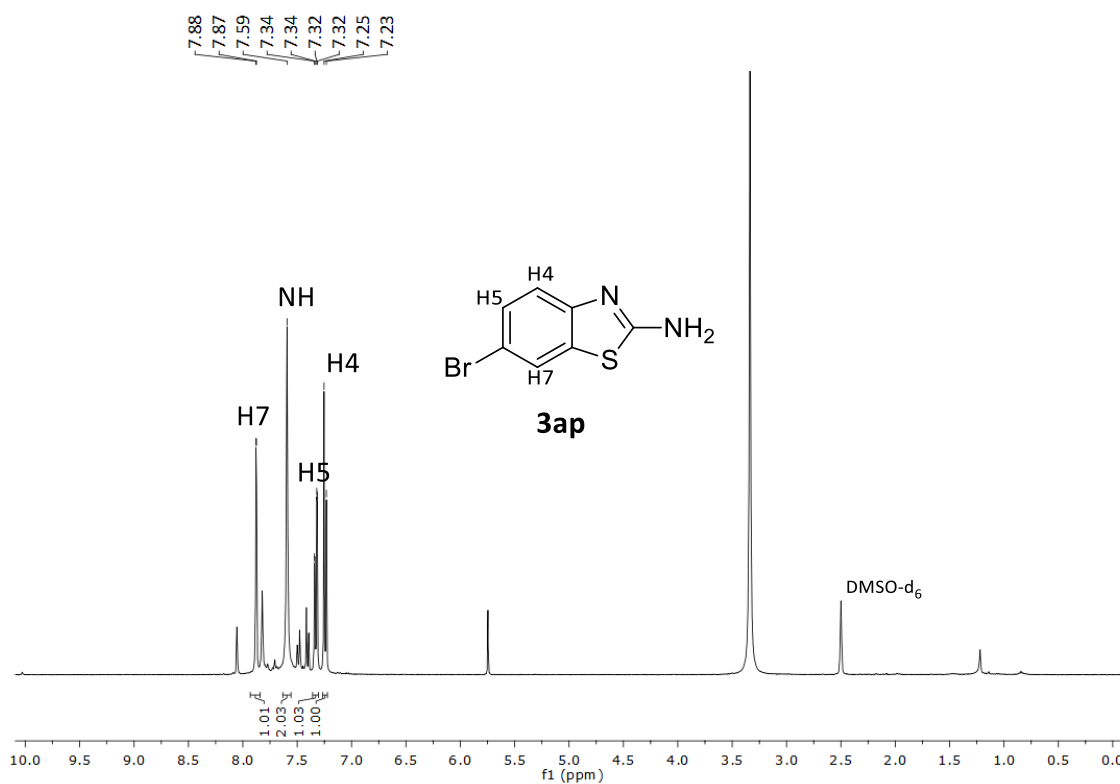
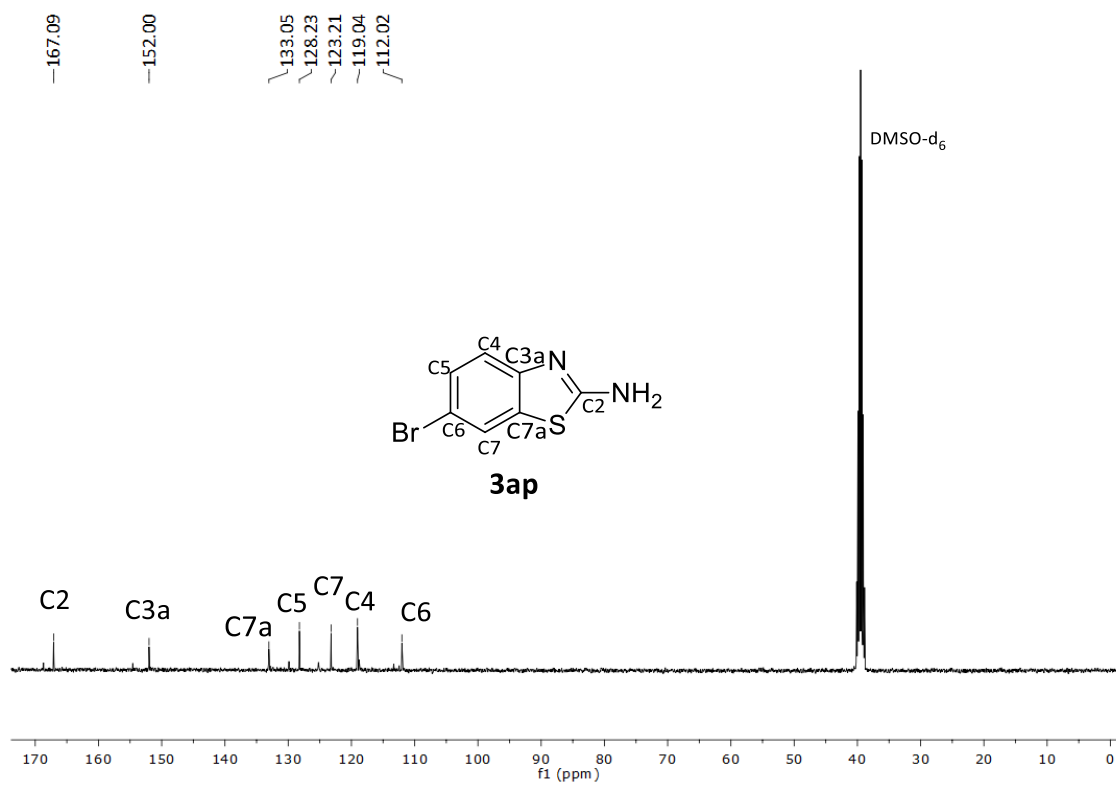
7.77
7.66
7.31
7.29
7.23
7.21

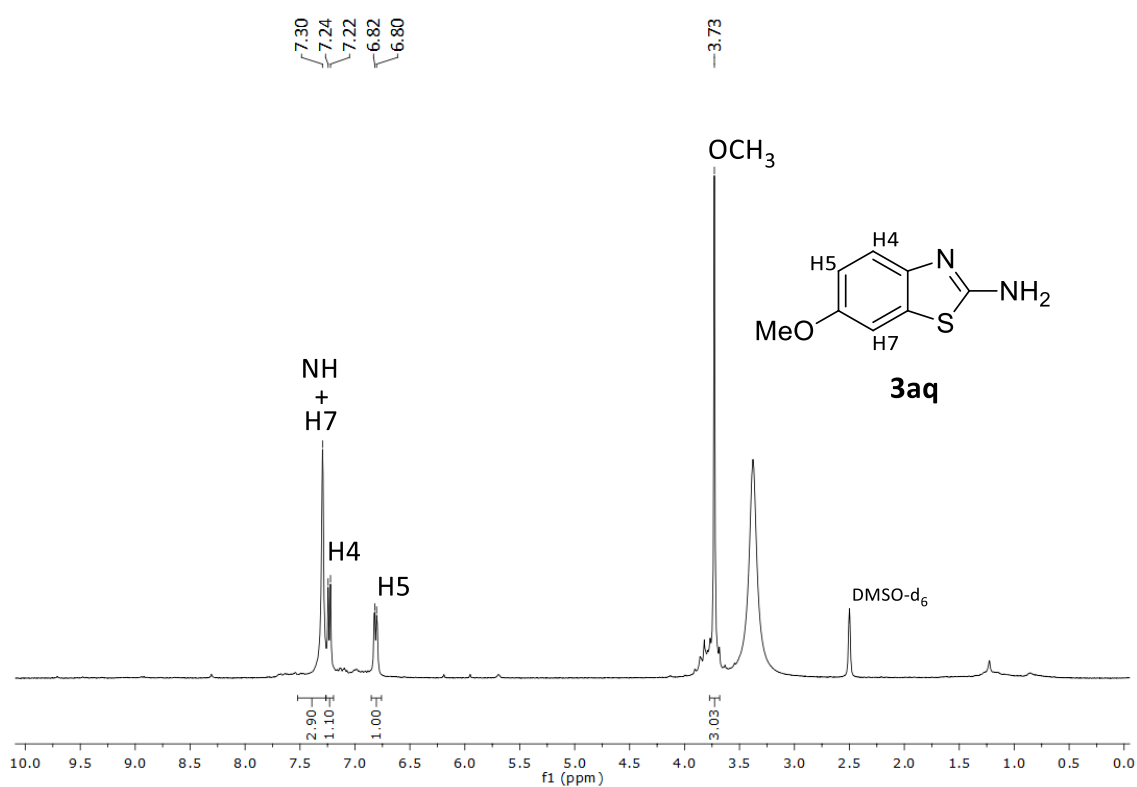
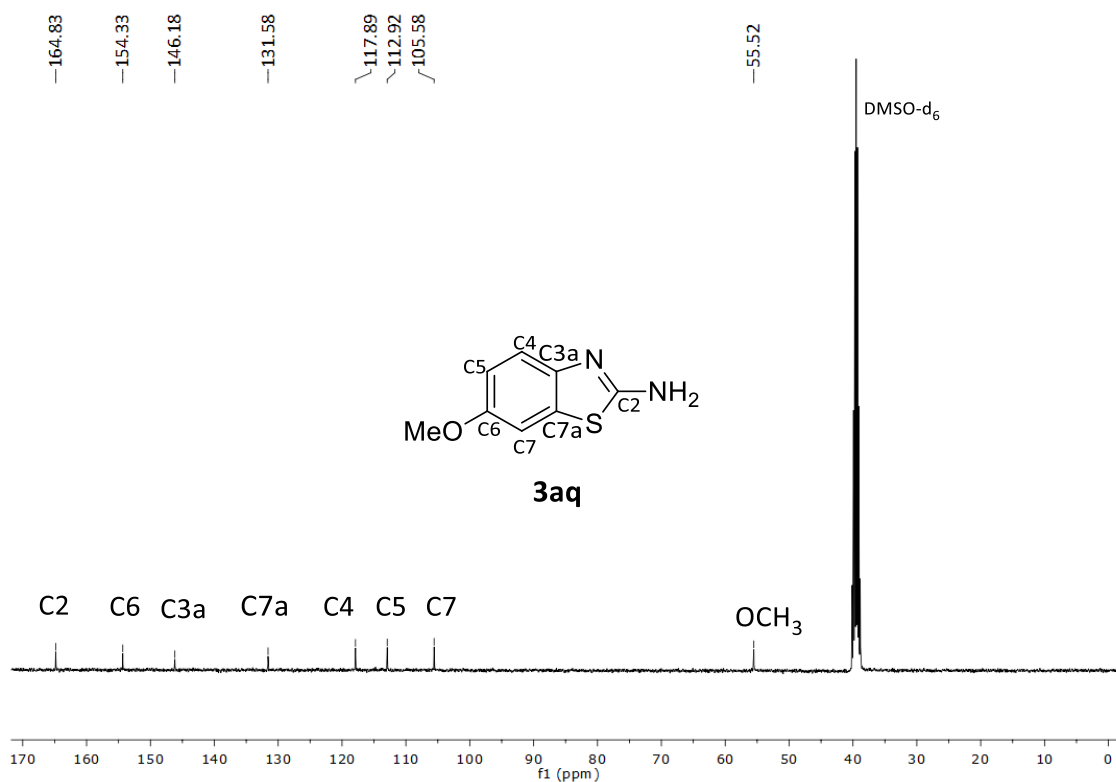


Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) de **3ao**.

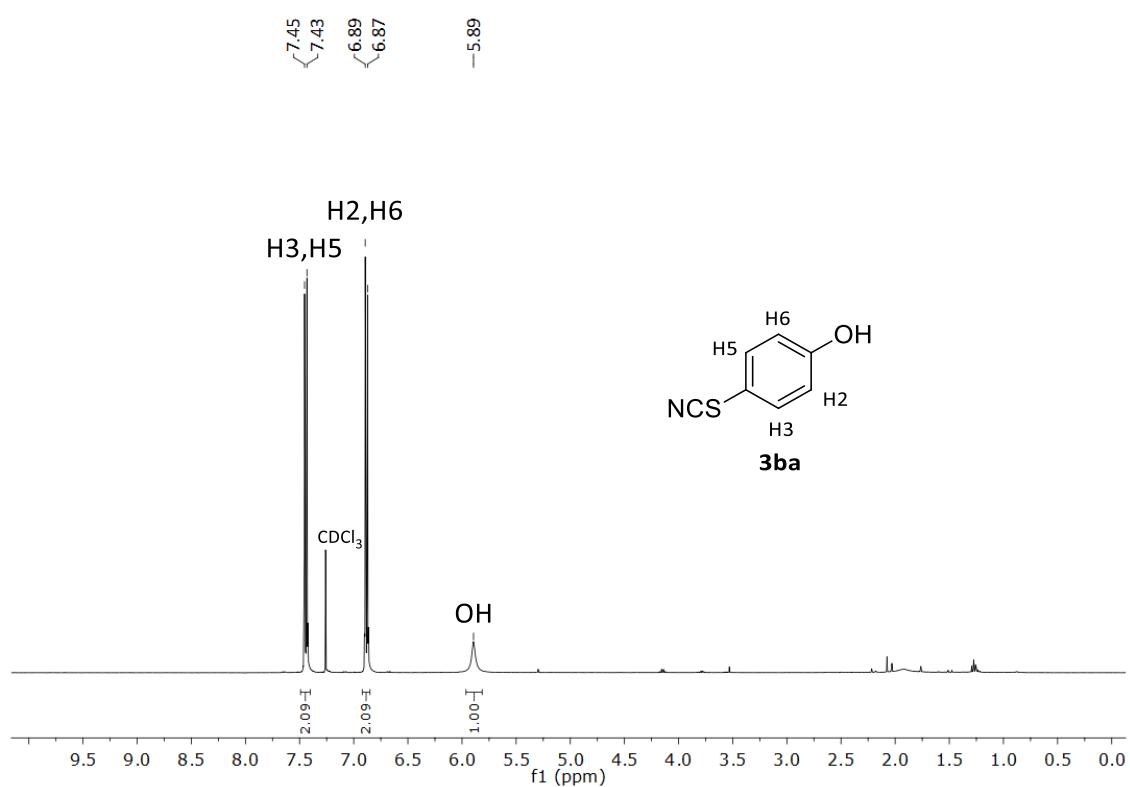
167.14
151.22
132.30
125.54
124.53
120.54
118.40



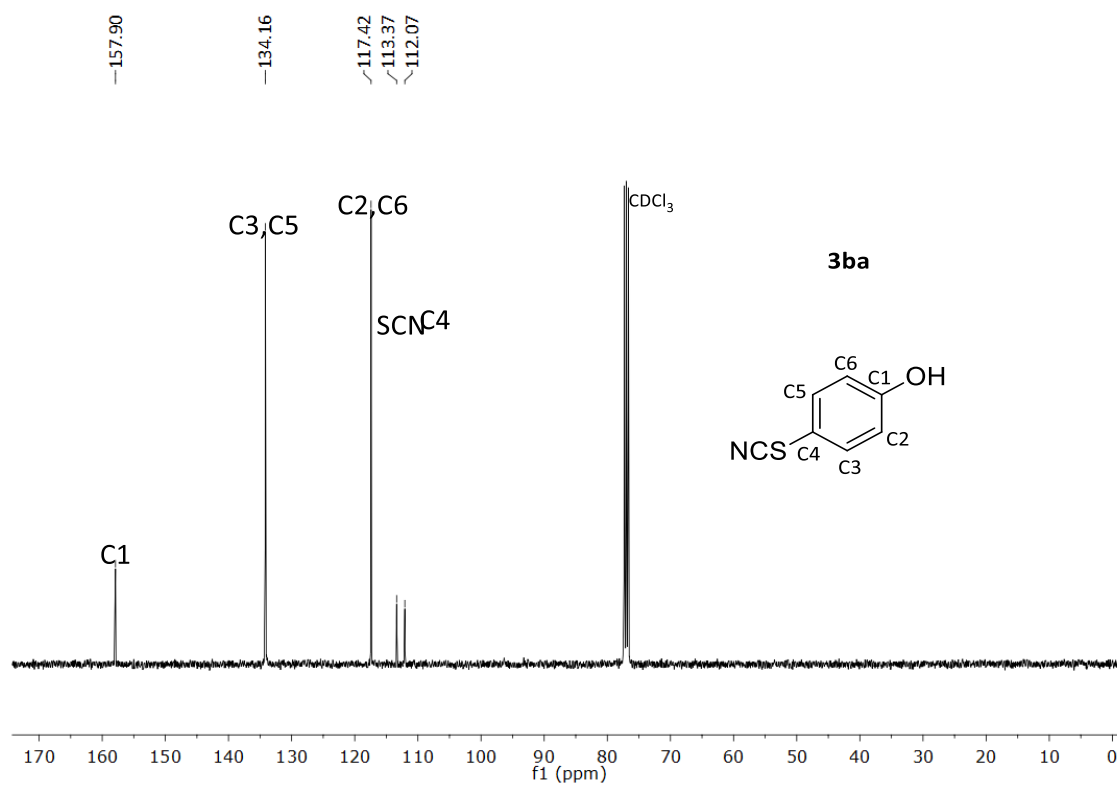
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **3ap**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) de **3ap**.

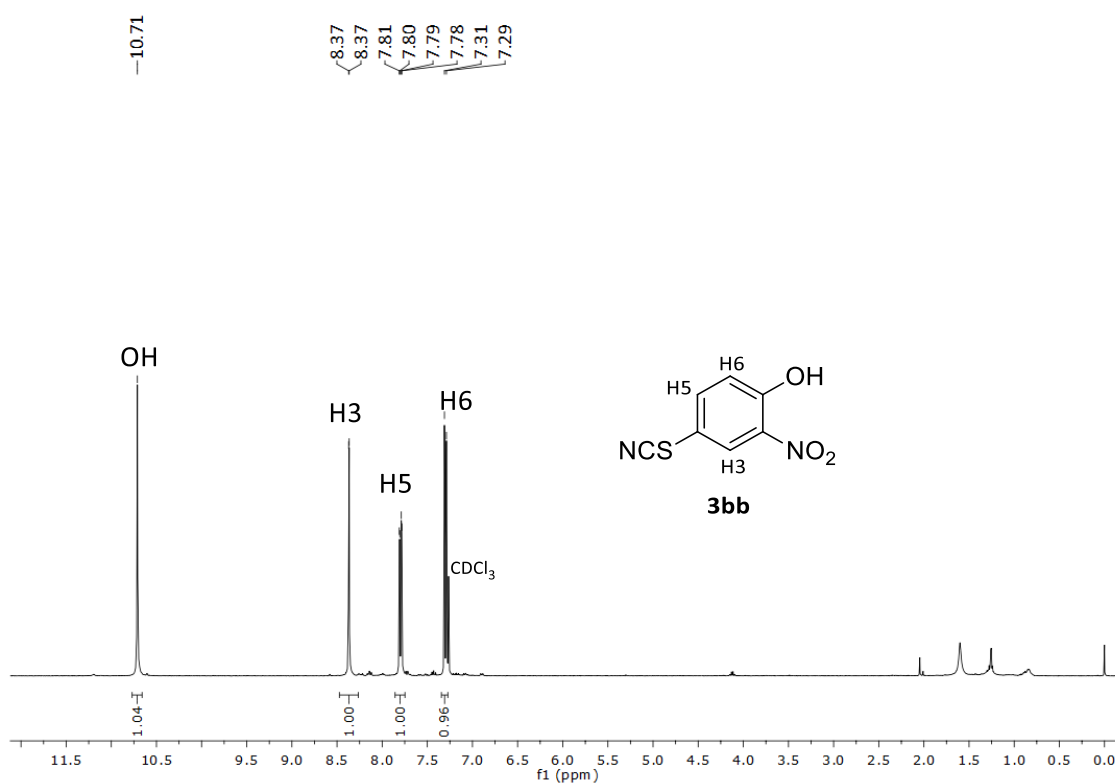
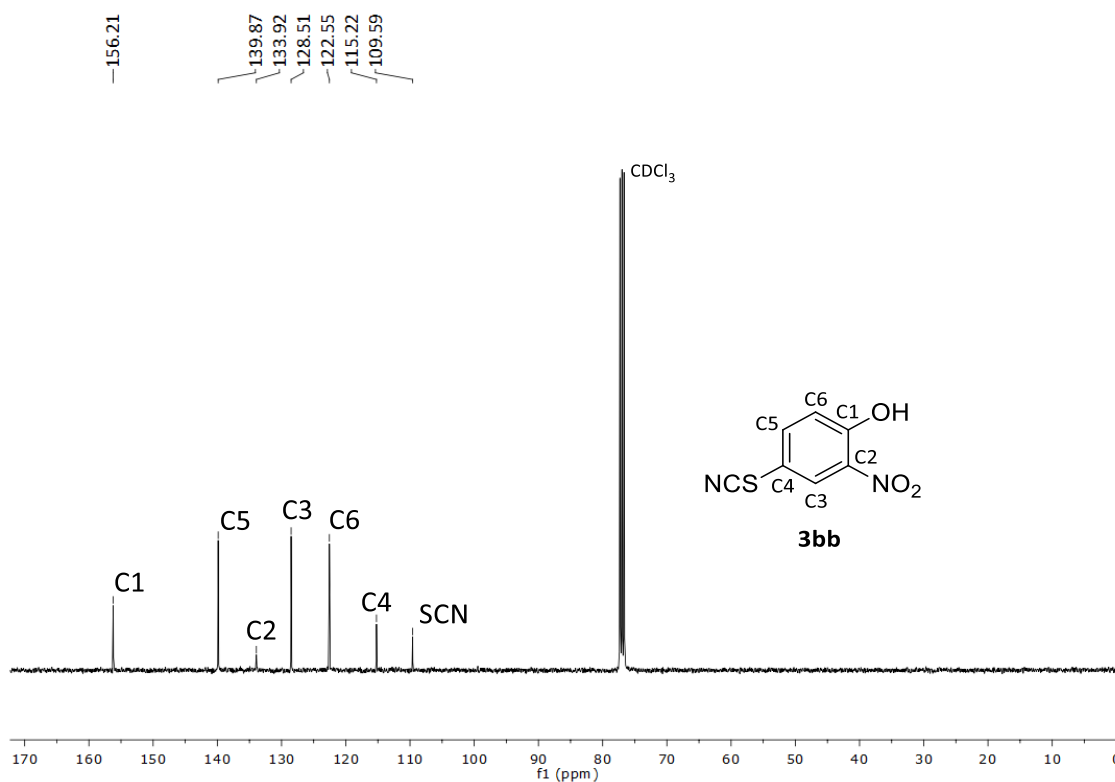
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **3aq**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) de **3aq**.

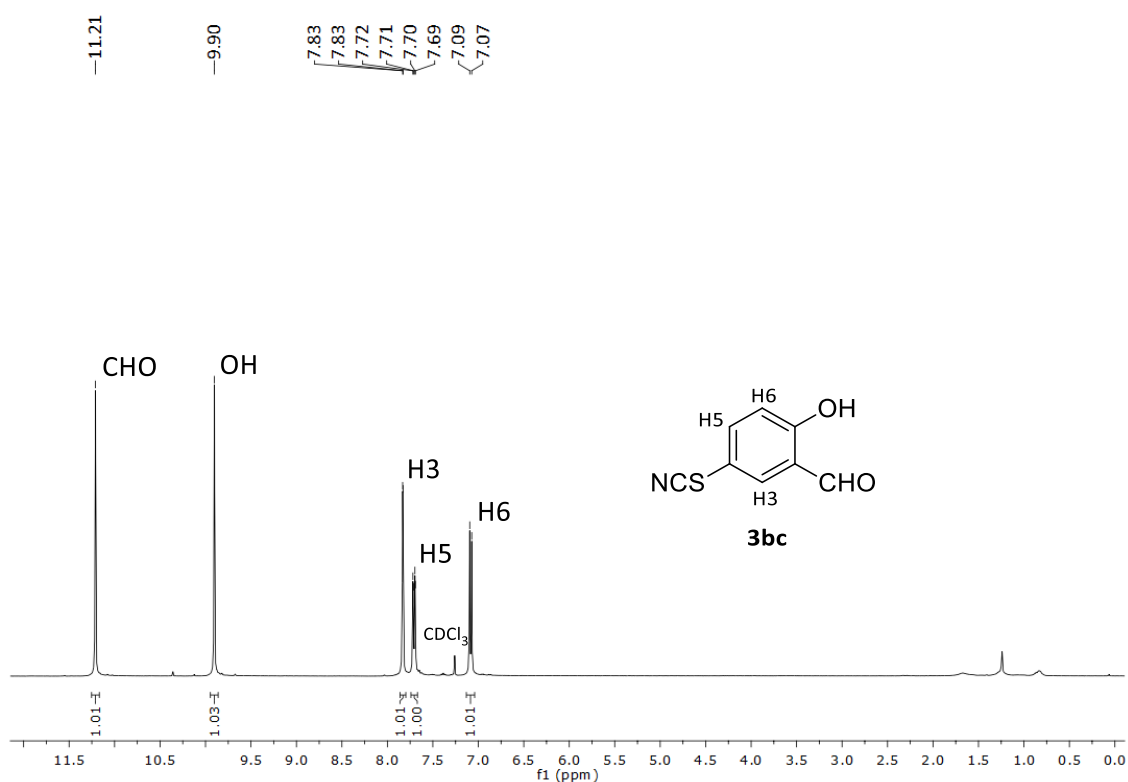
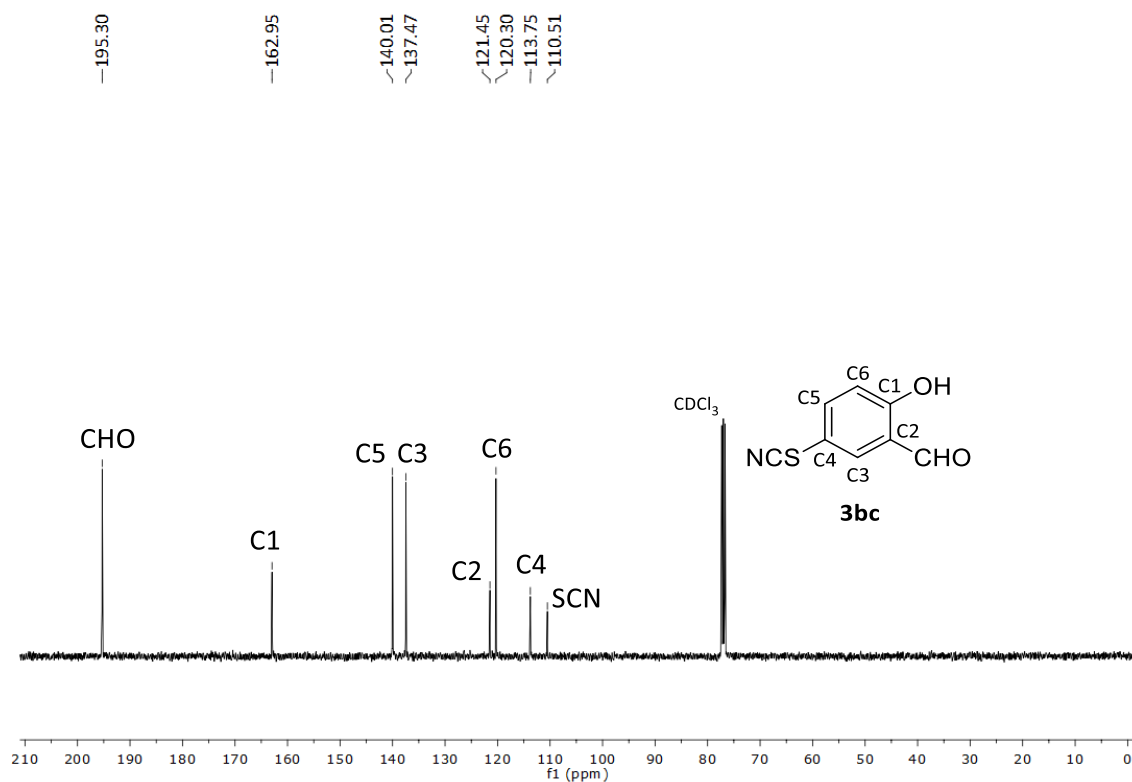
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3ba**.

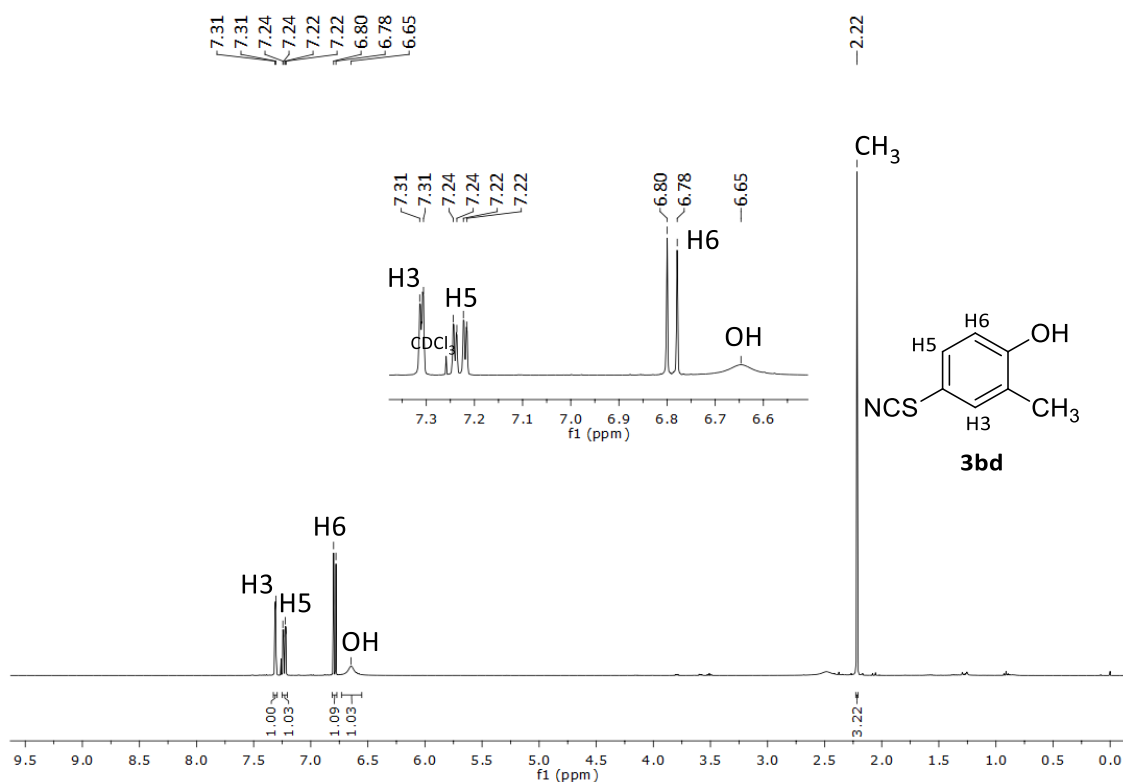
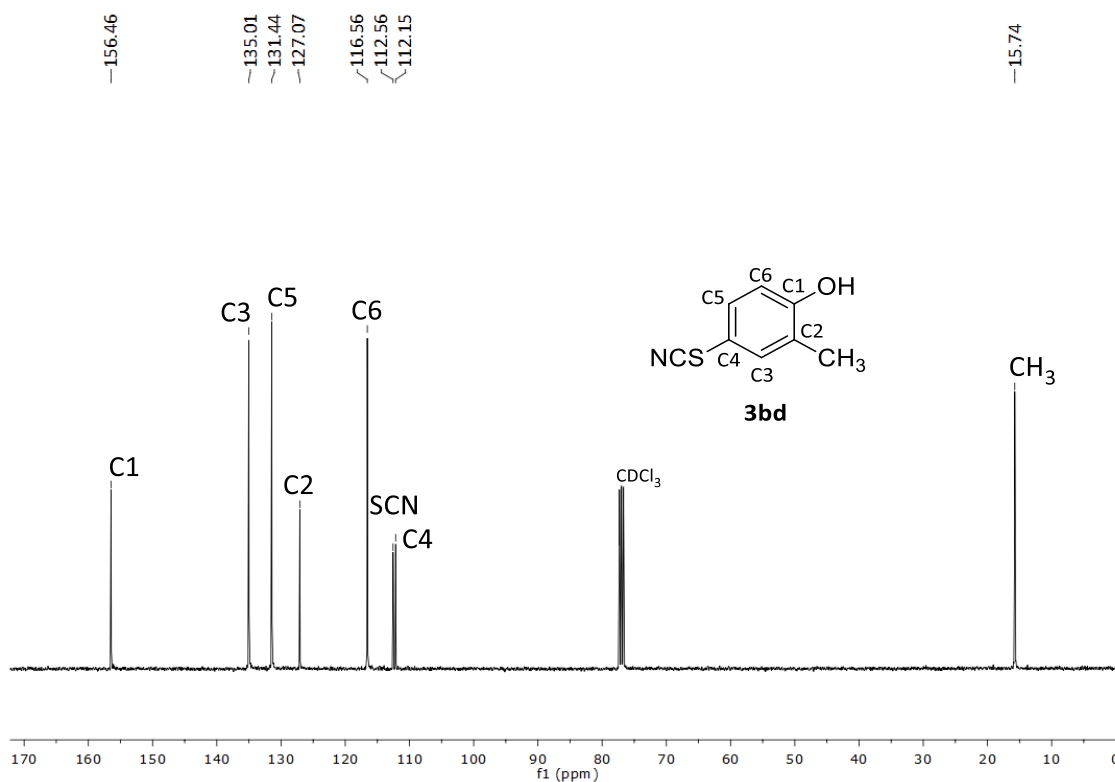


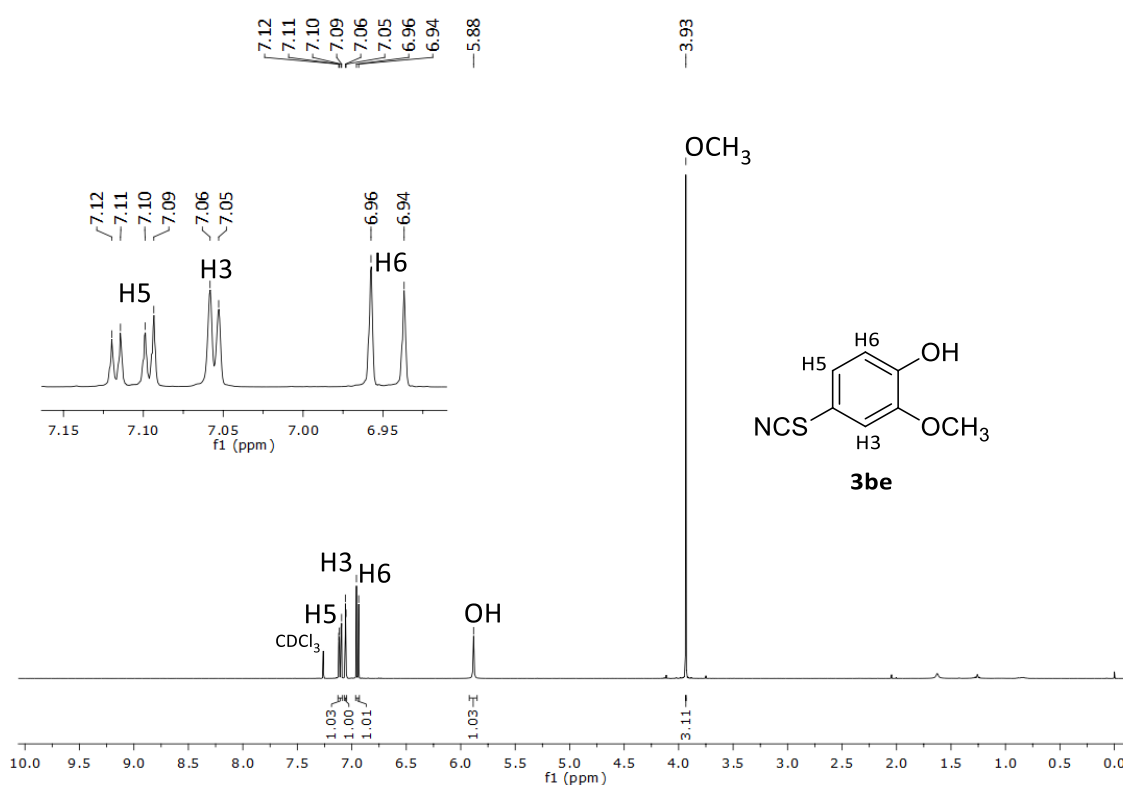
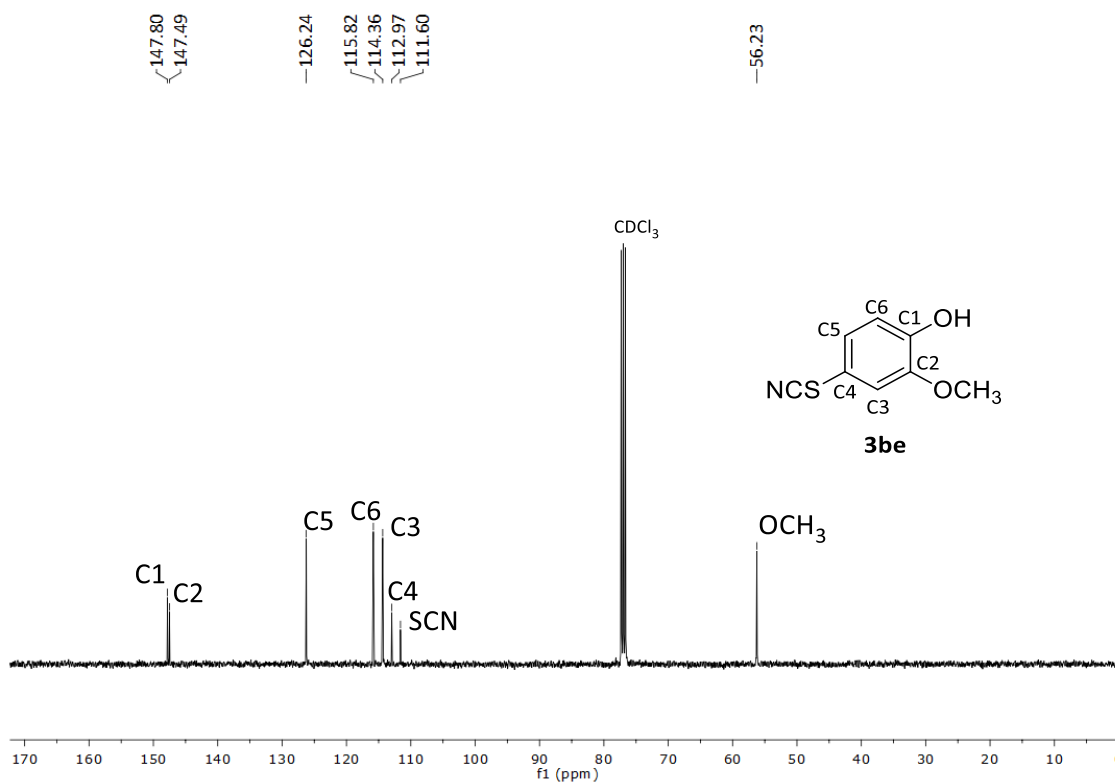
Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3ba**.

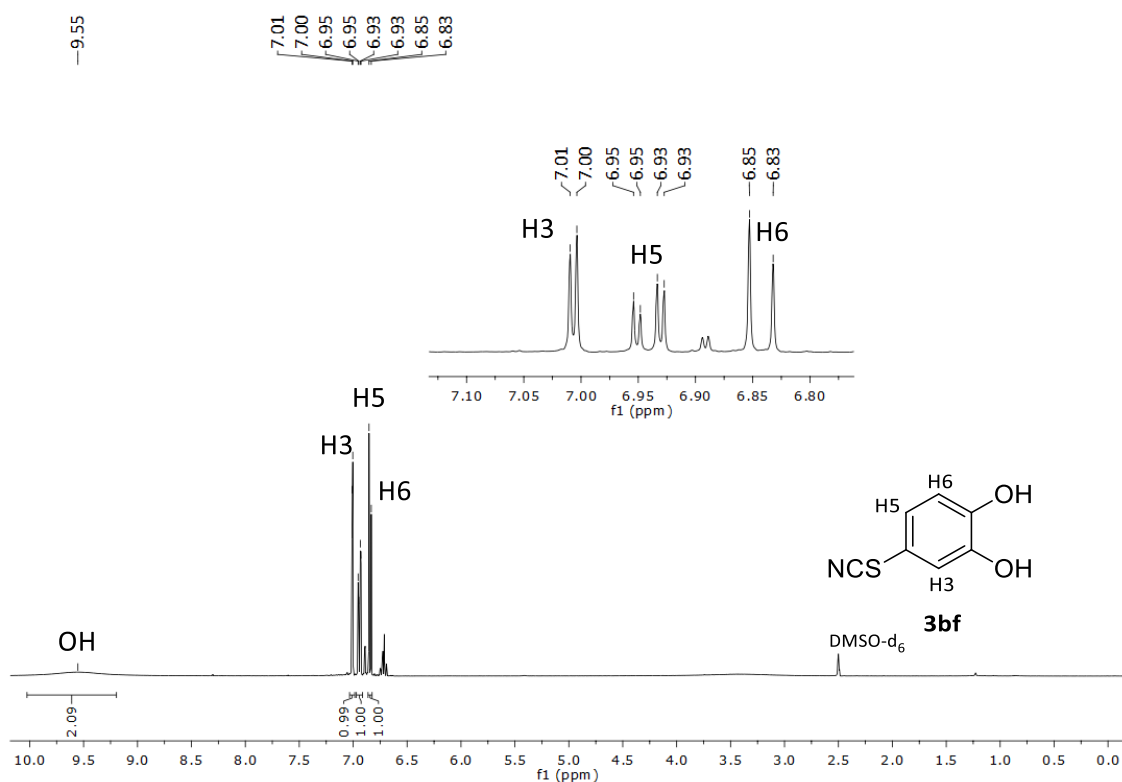
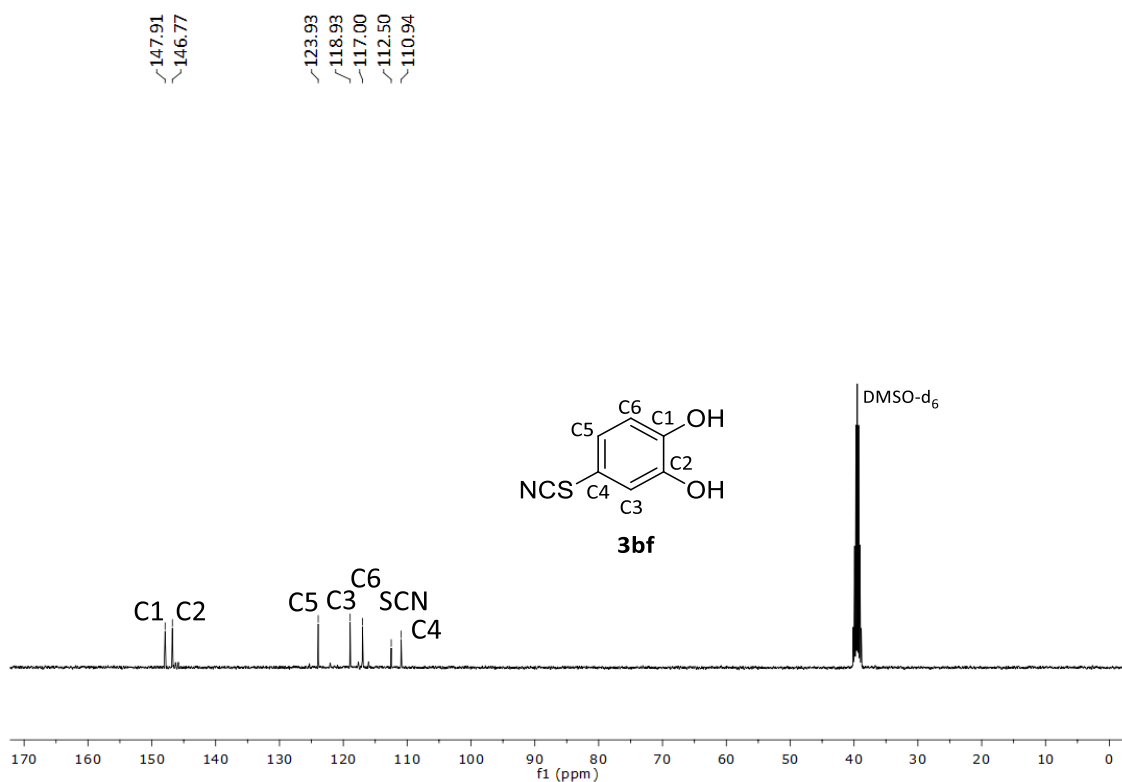


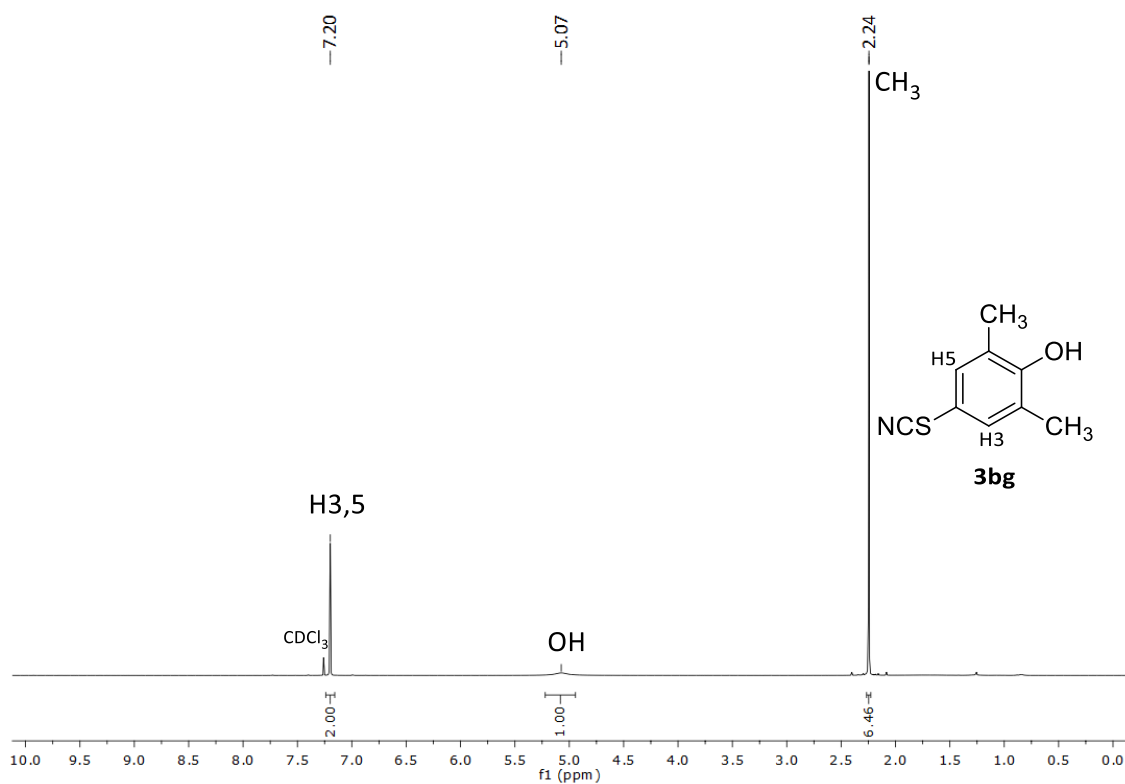
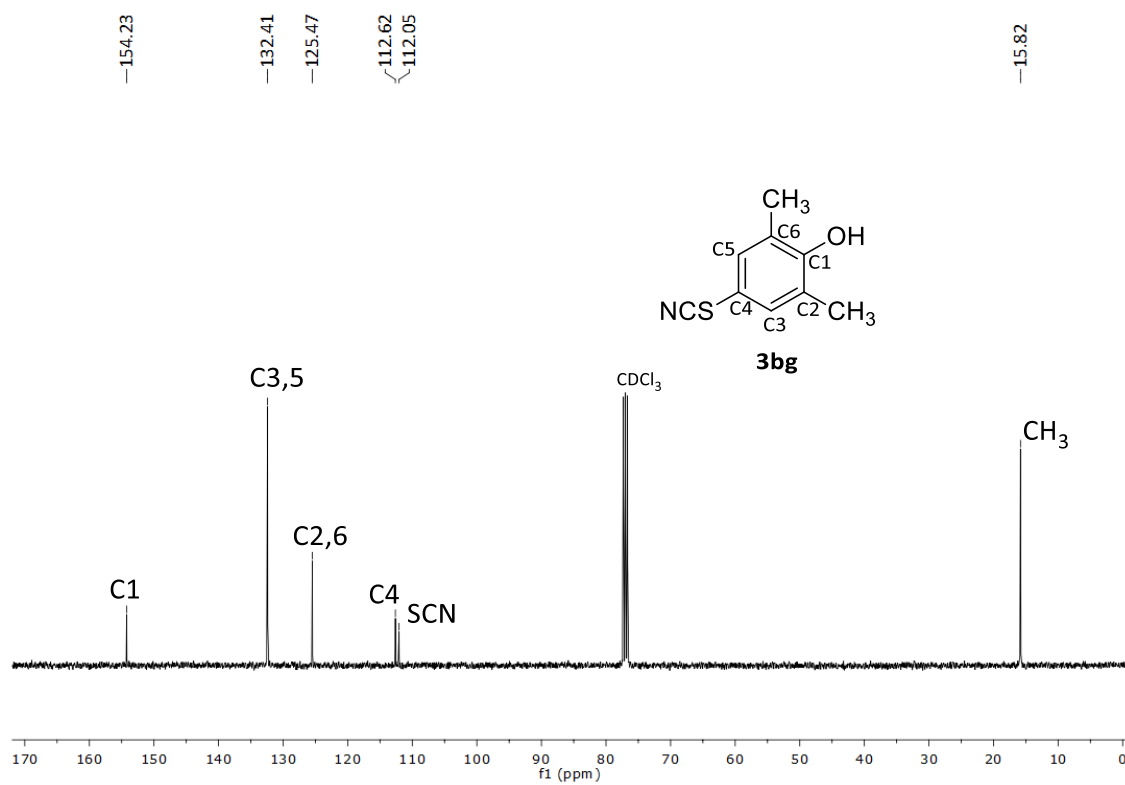
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3bb**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3bb**.

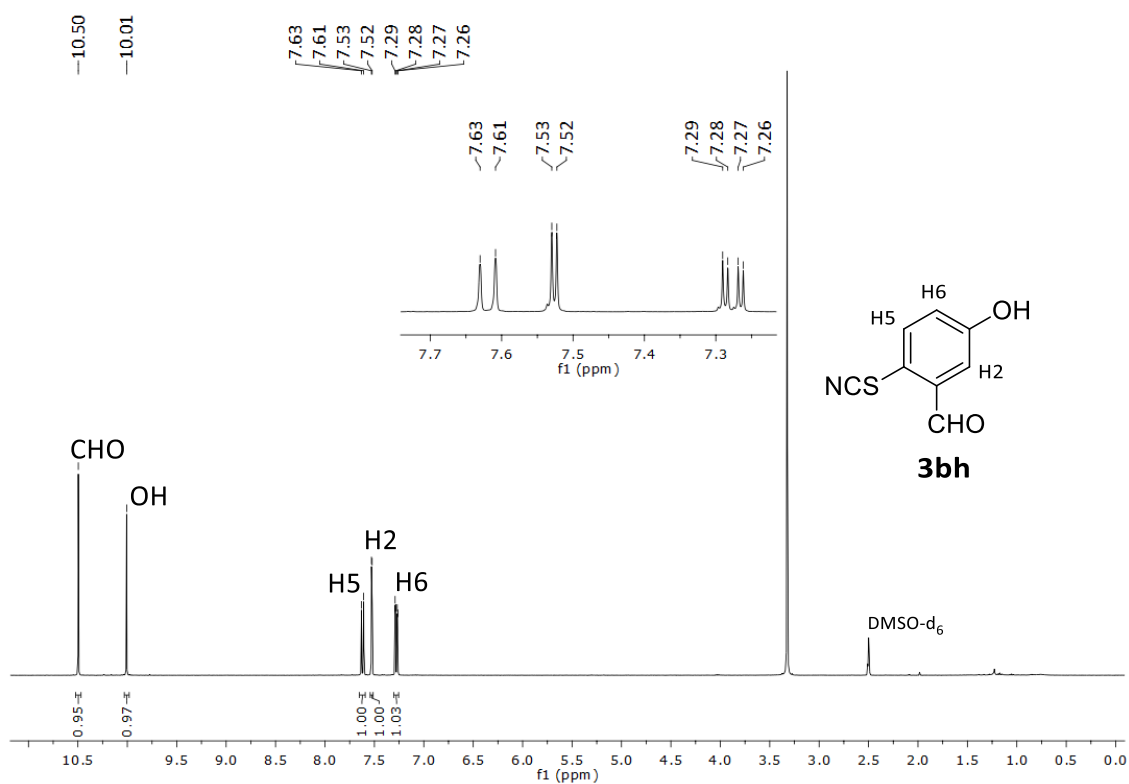
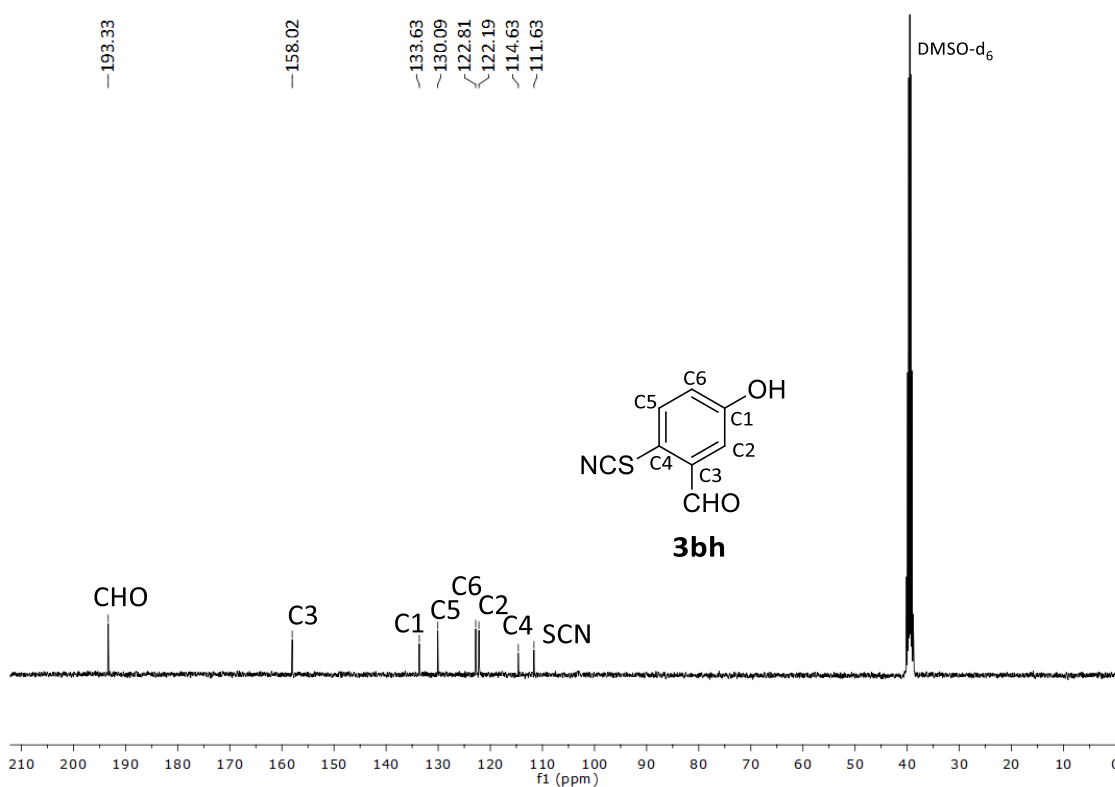
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3bc**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3bc**.

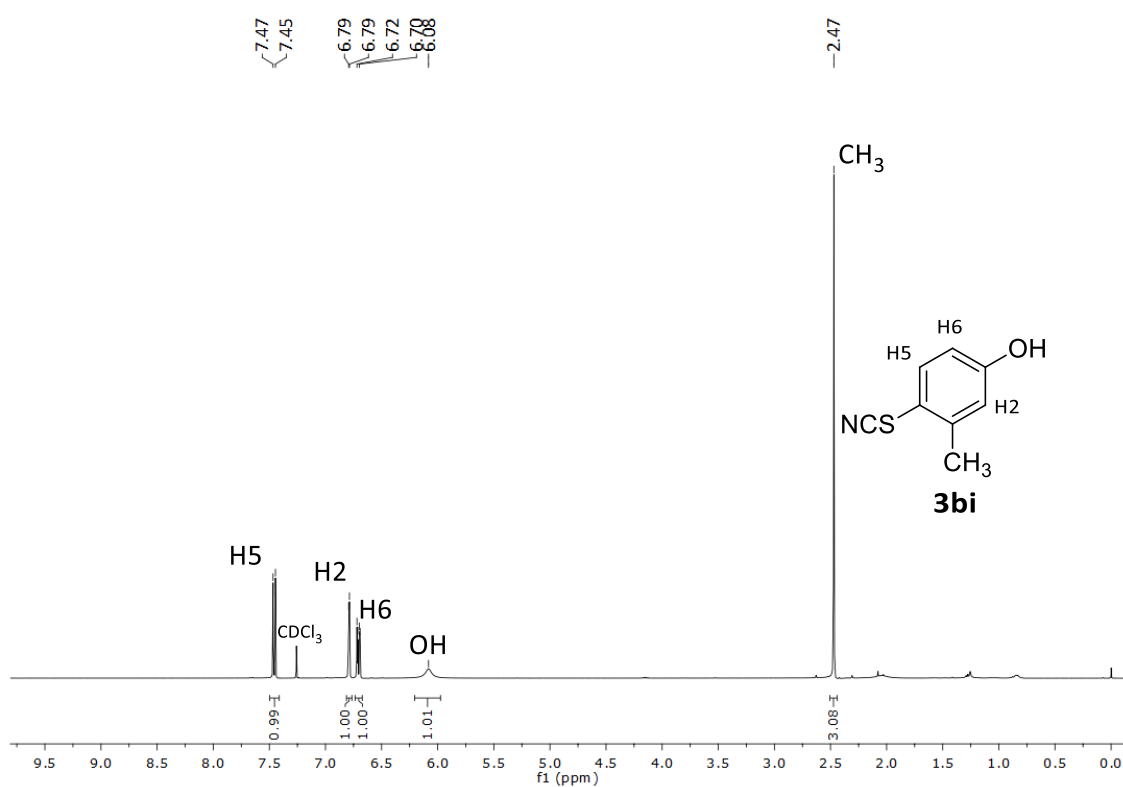
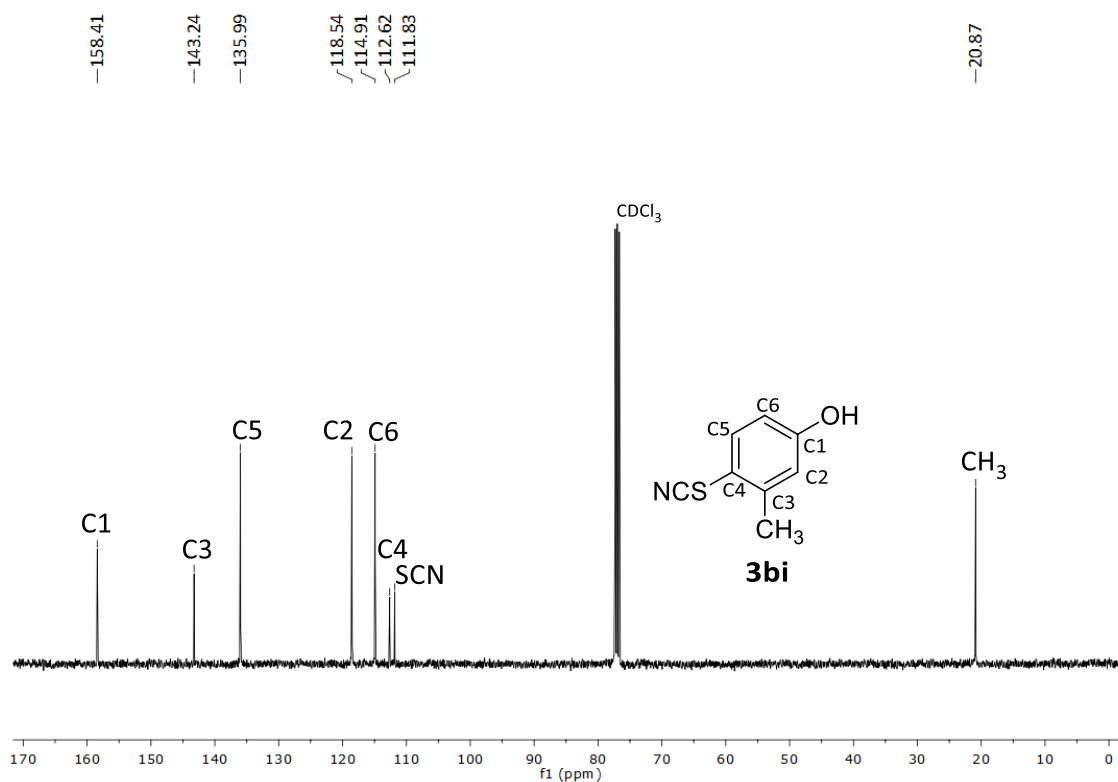
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3bd**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3bd**.

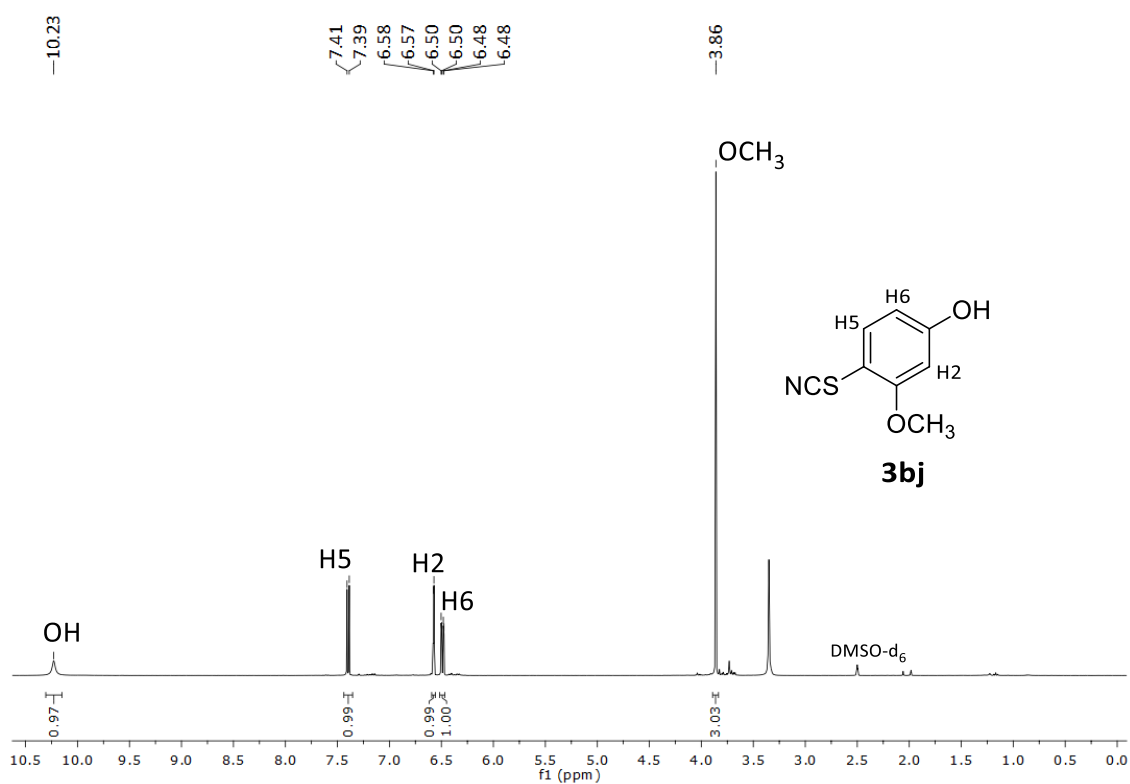
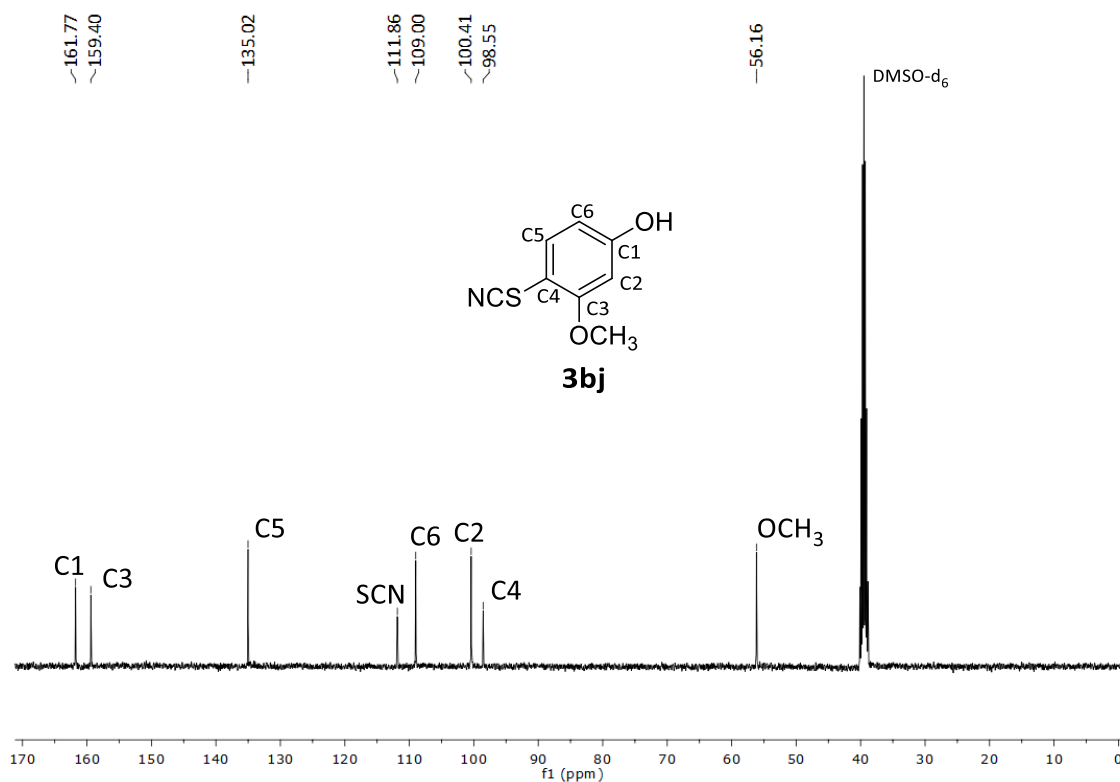
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3be**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3be**.

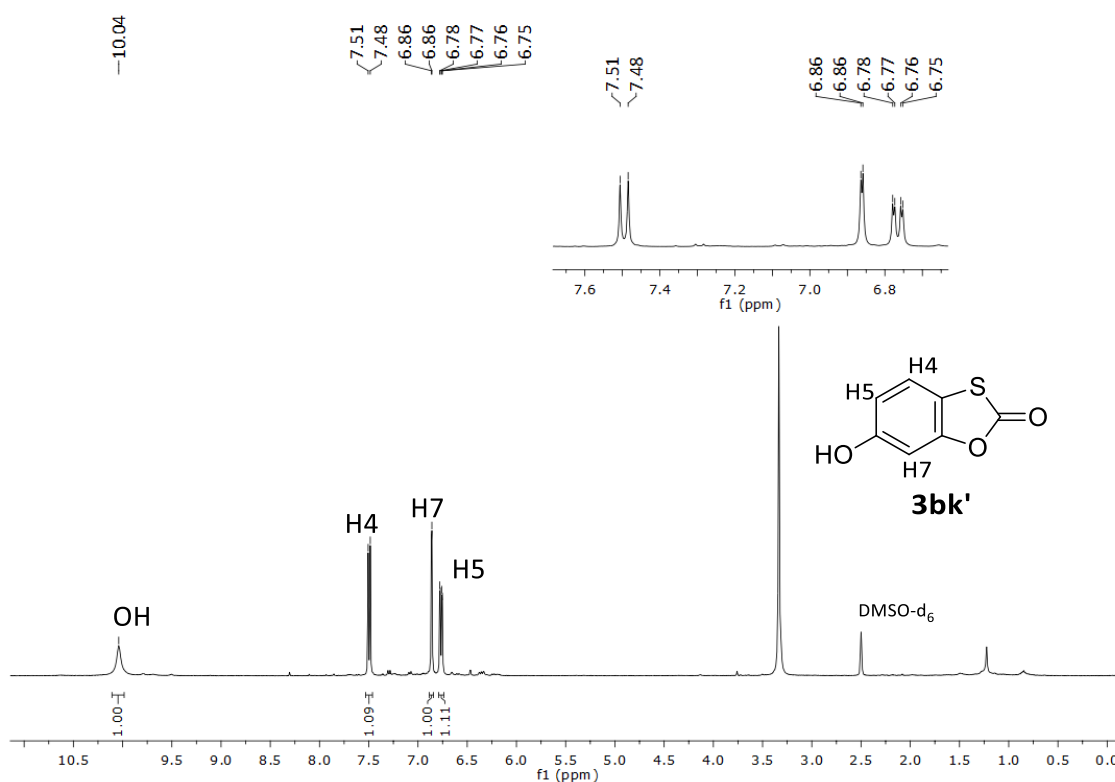
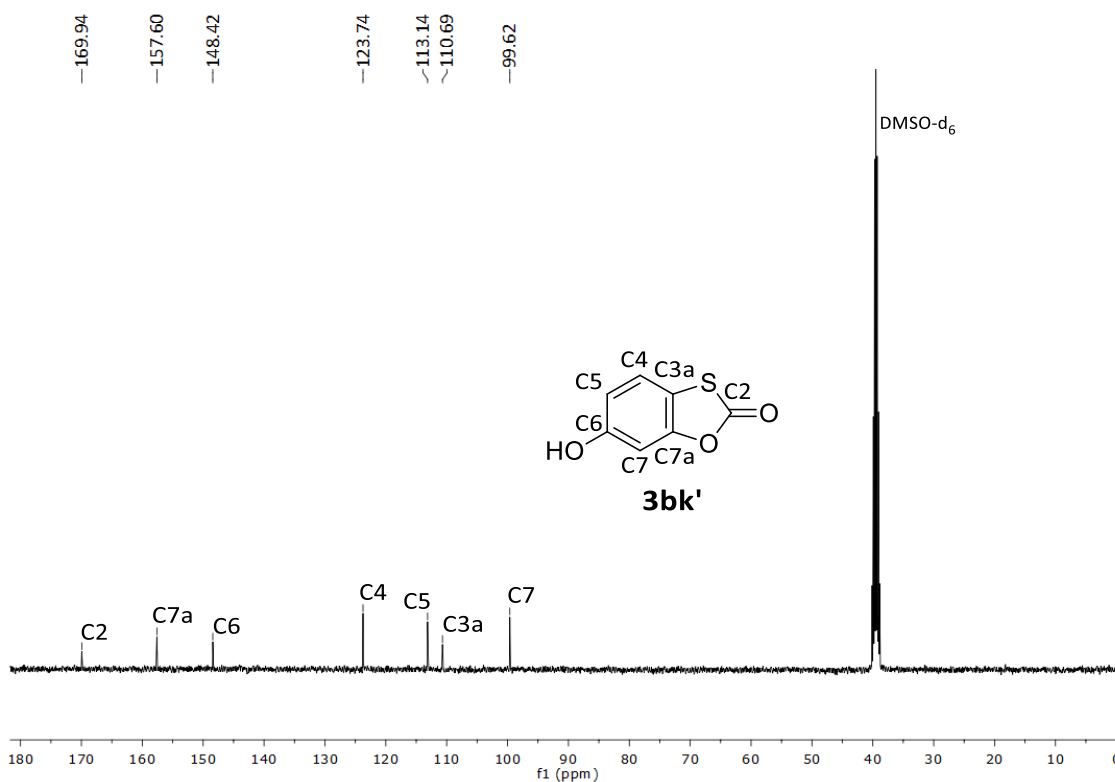
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **3bf**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) de **3bf**.

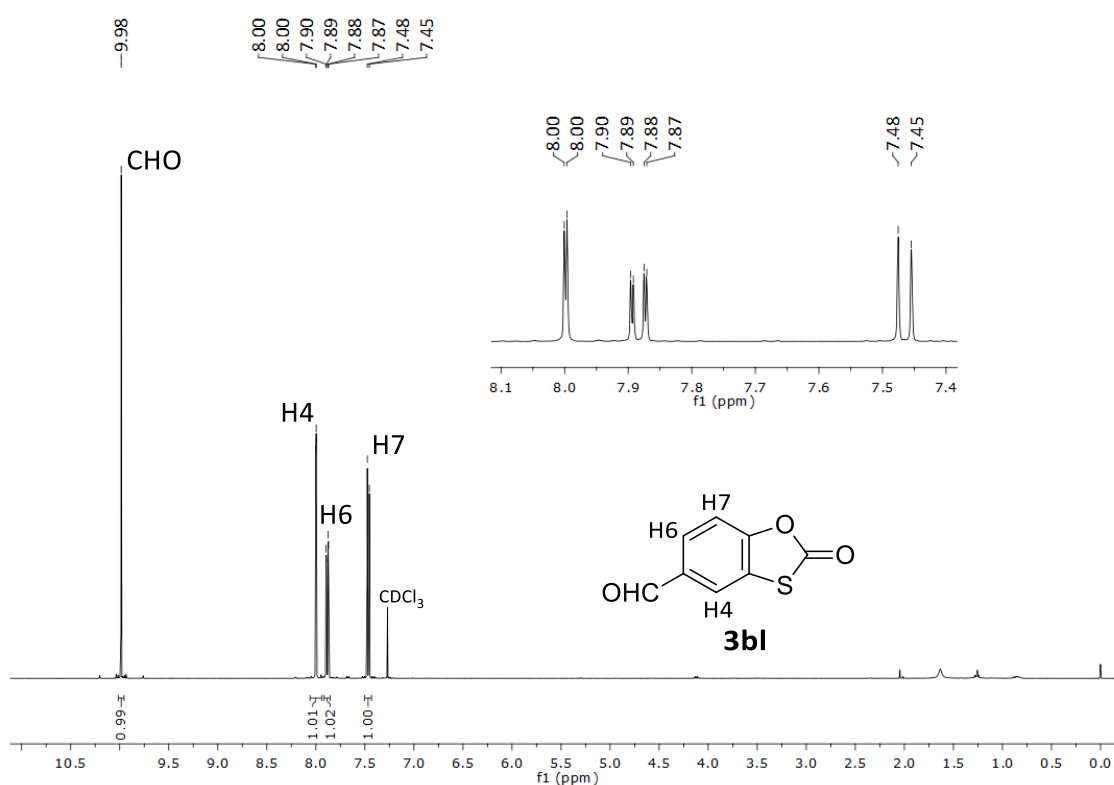
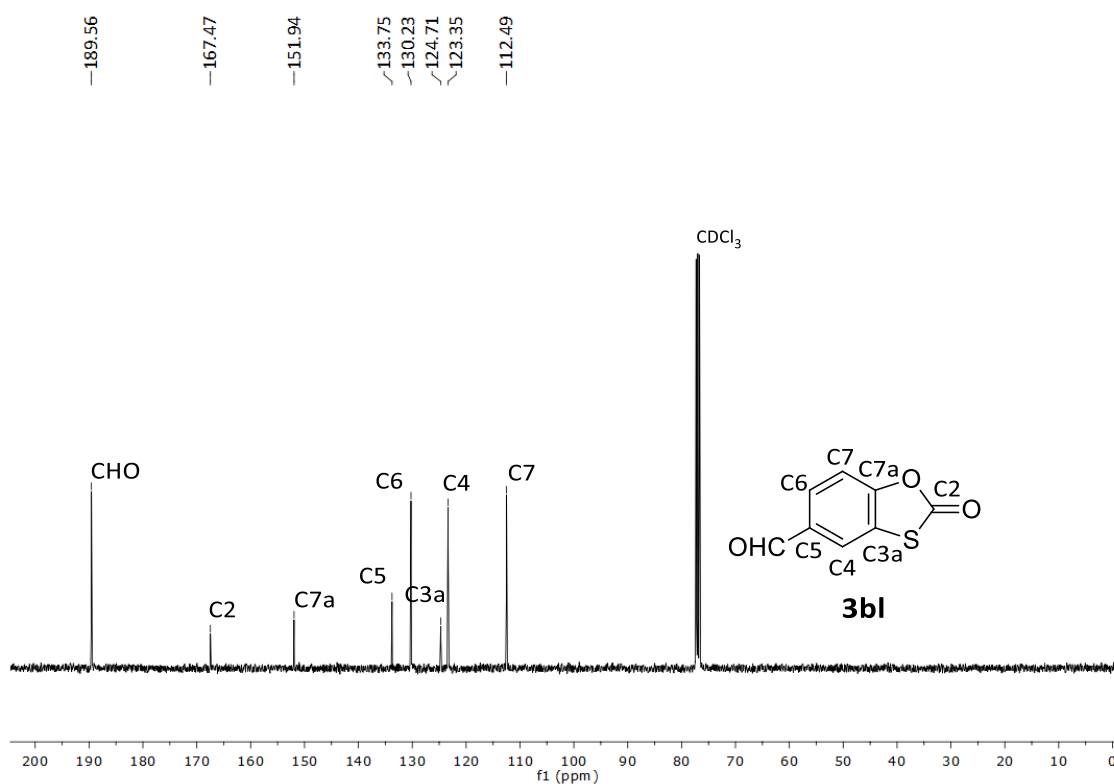
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3bg**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3bg**.

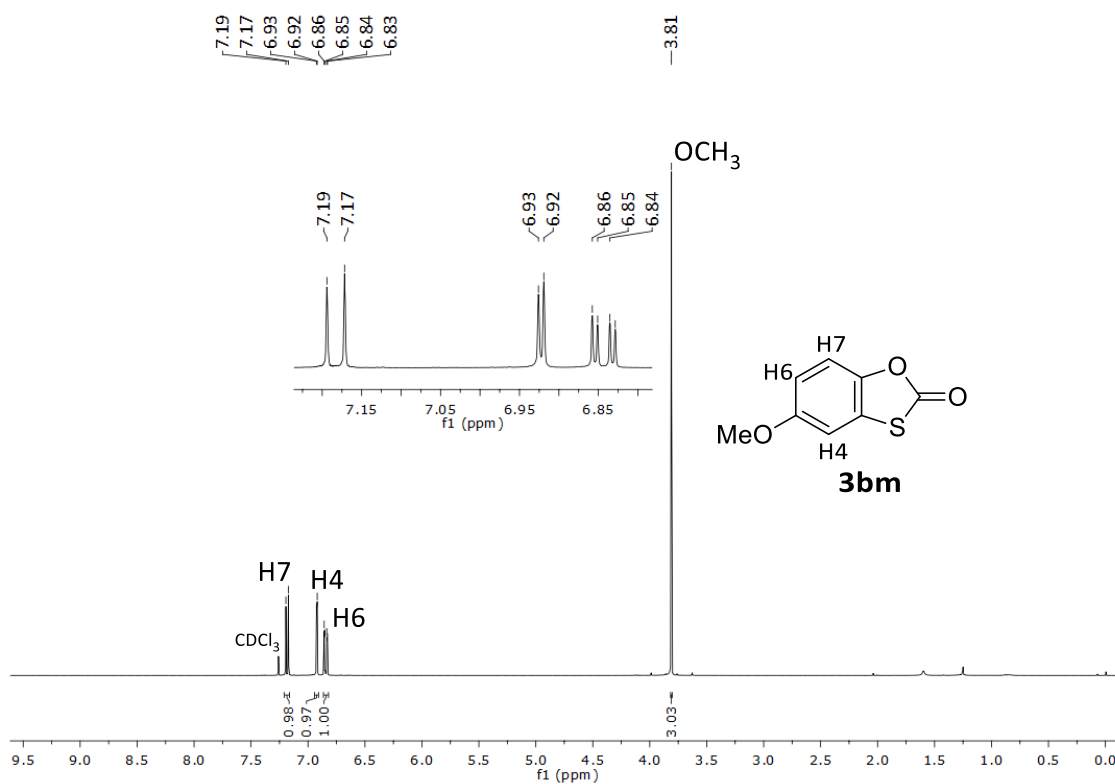
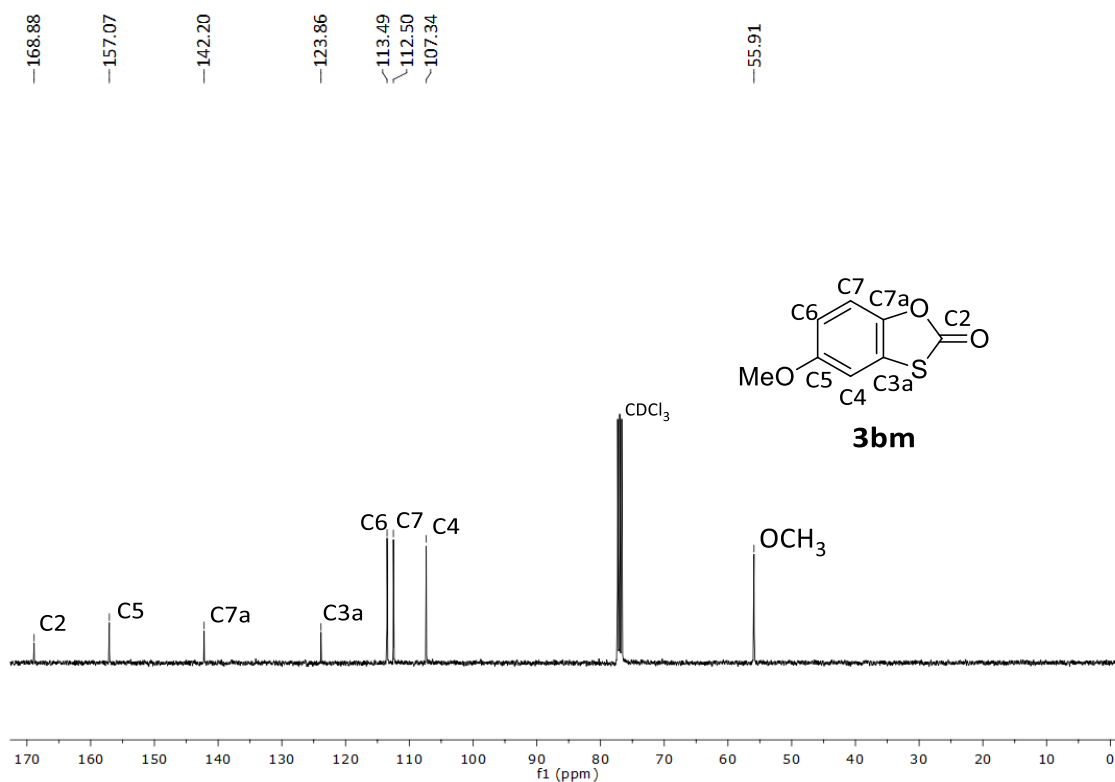
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **3bh**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) de **3bh**.

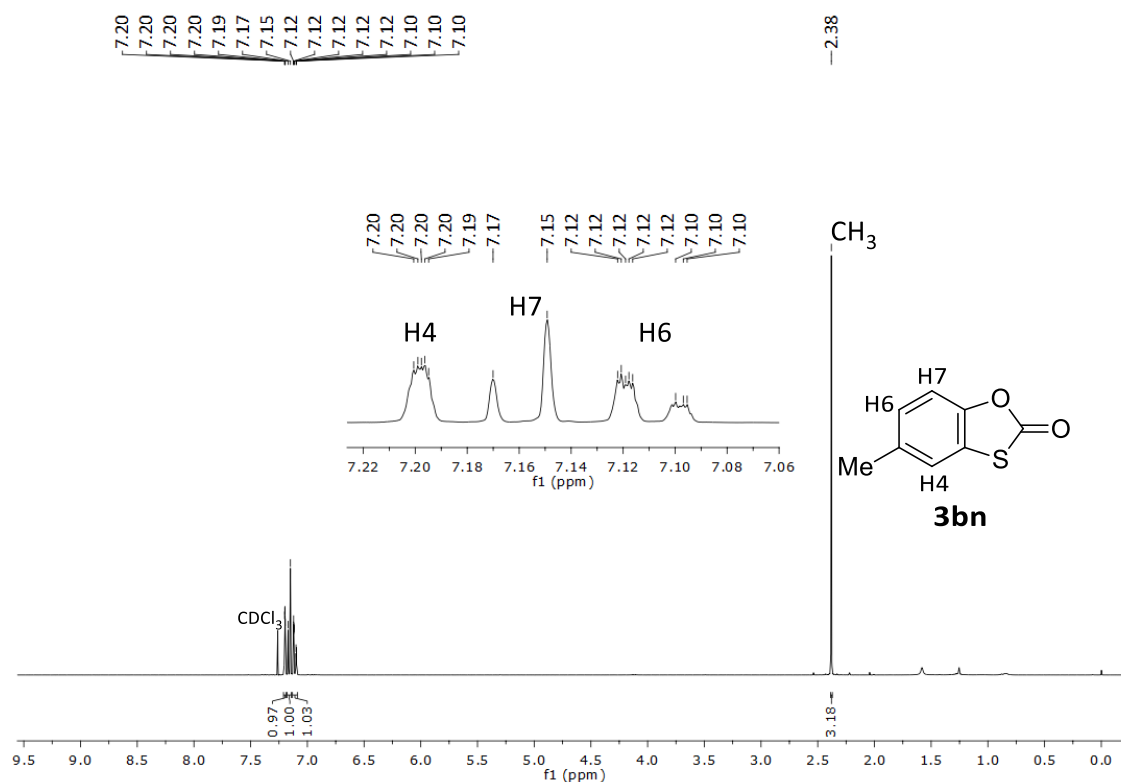
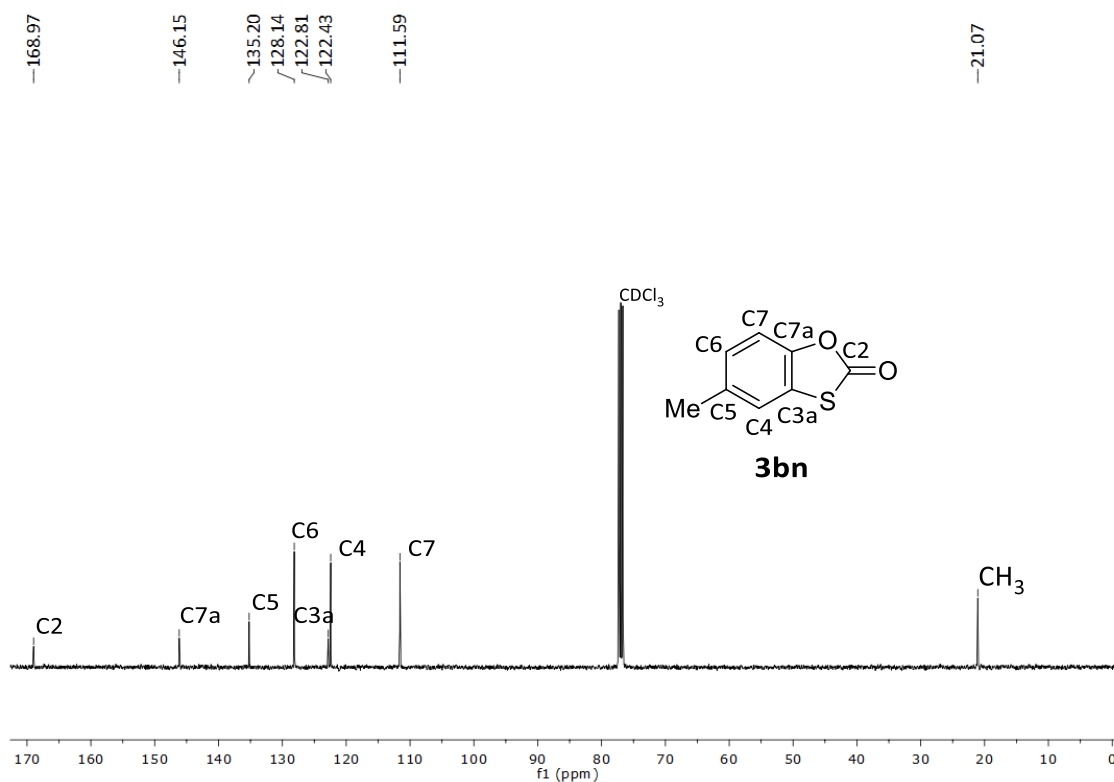
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3bi**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3bi**.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **3bj**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) de **3bj**.

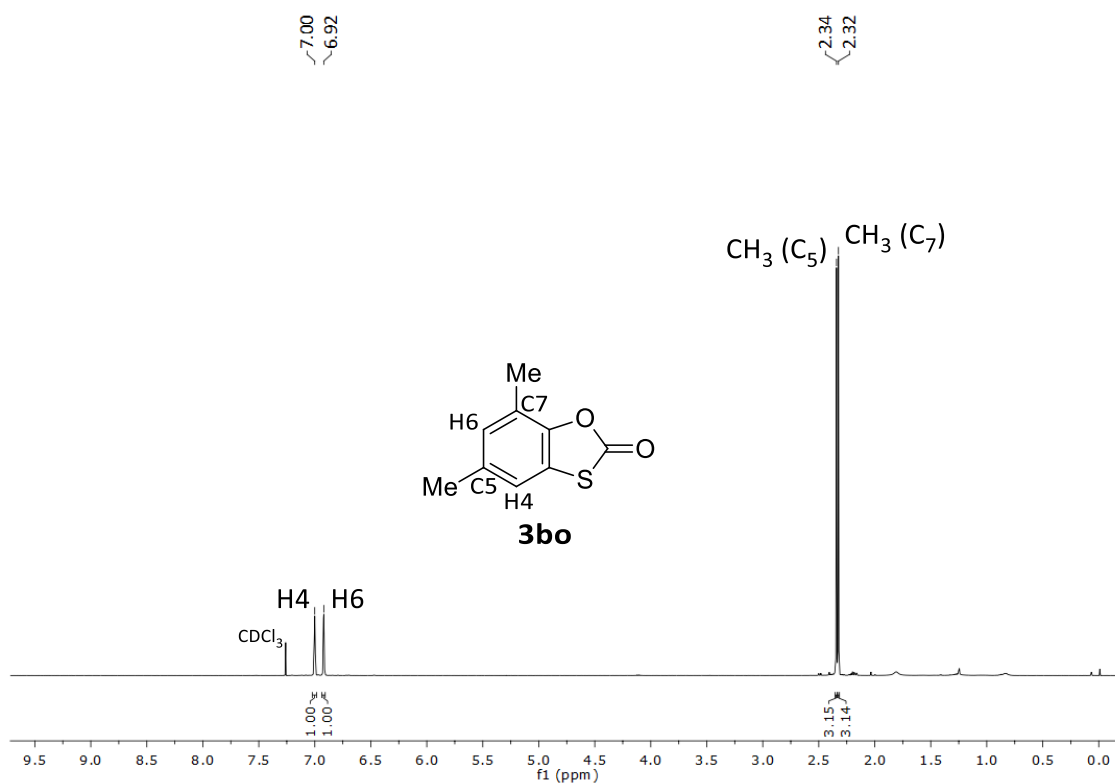
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **3bk'**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) de **3bk'**.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3bl**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3bl**.

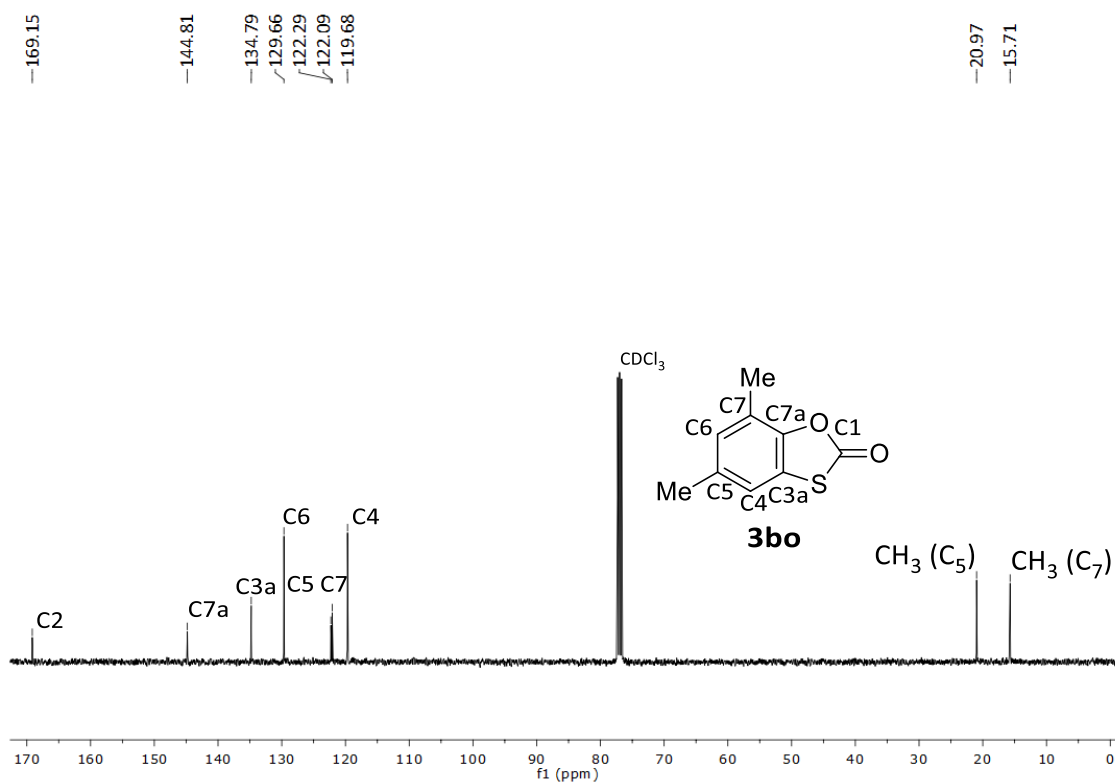
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3bm**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3bm**.

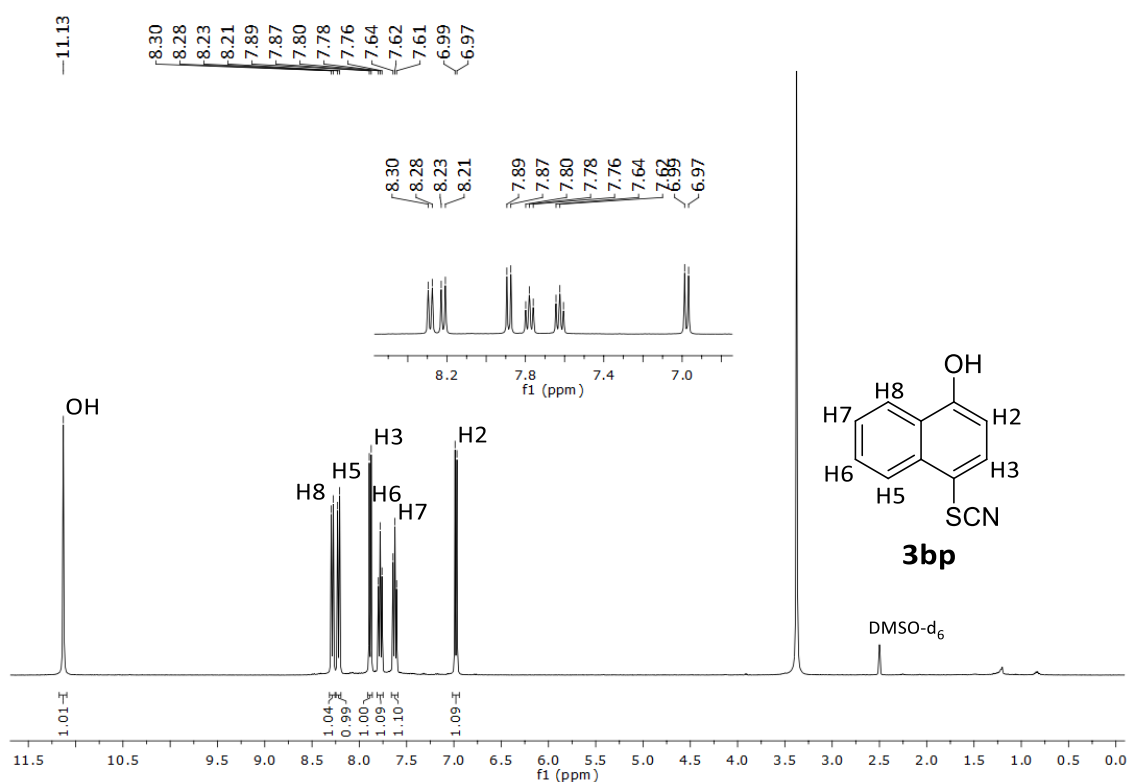
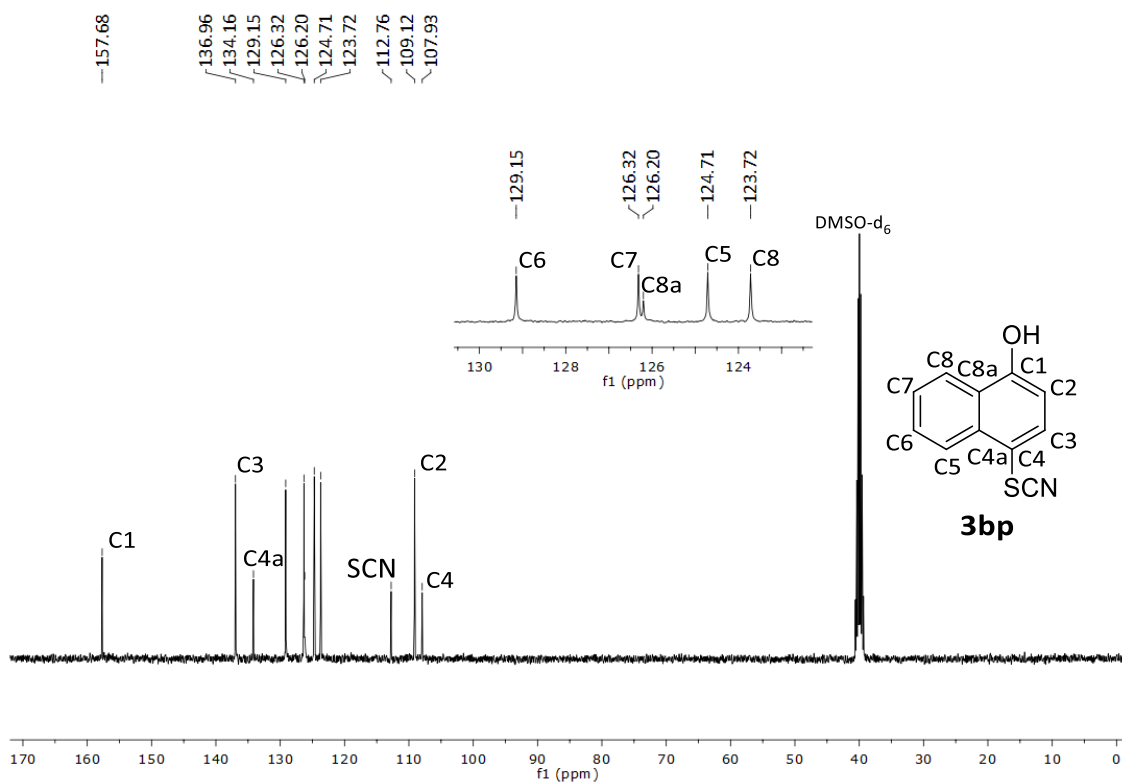
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3bn**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3bn**.

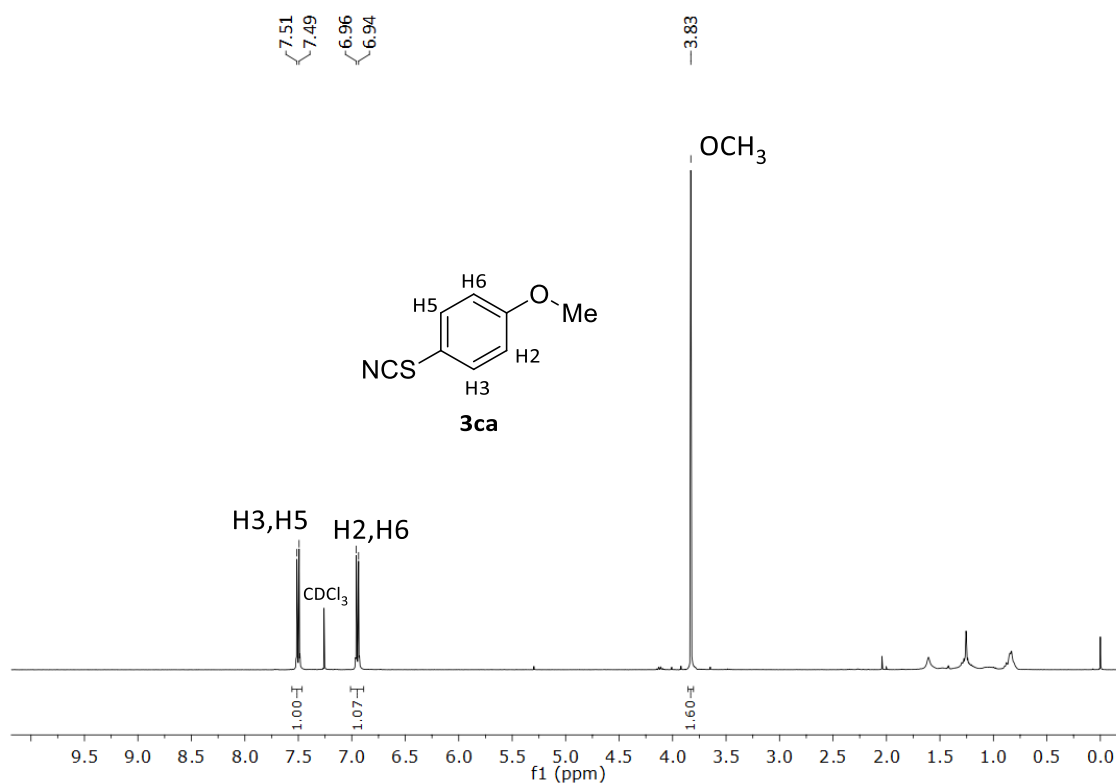
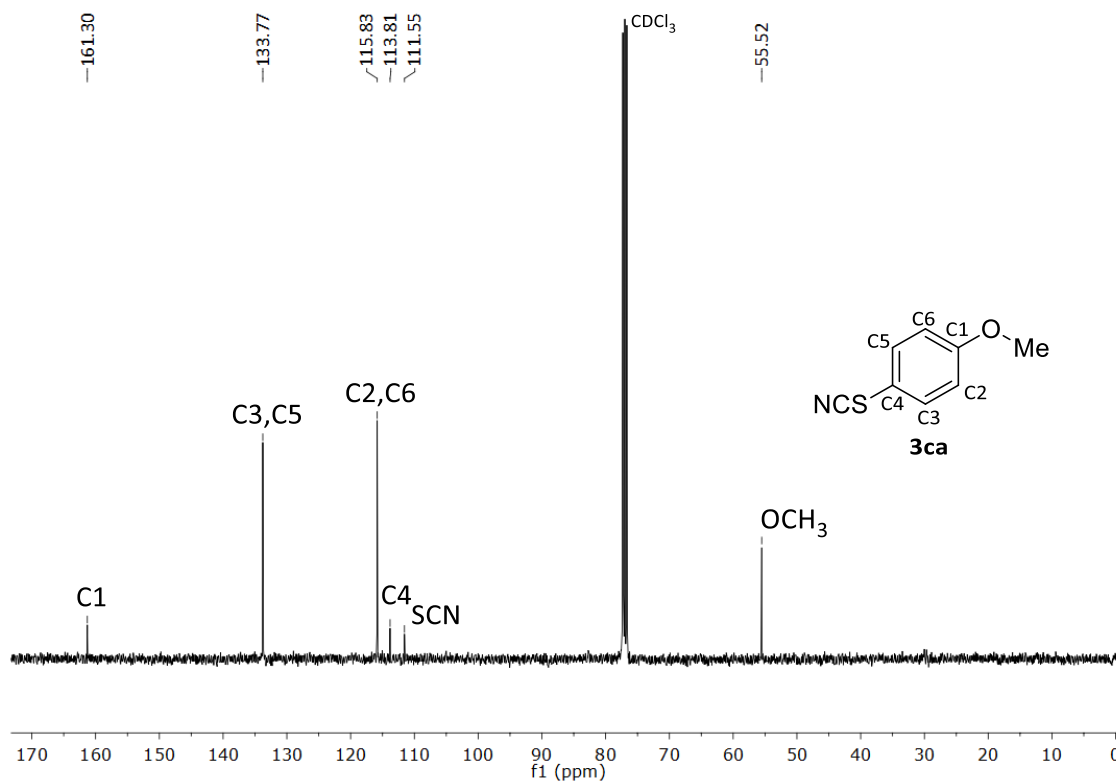
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3bo**.



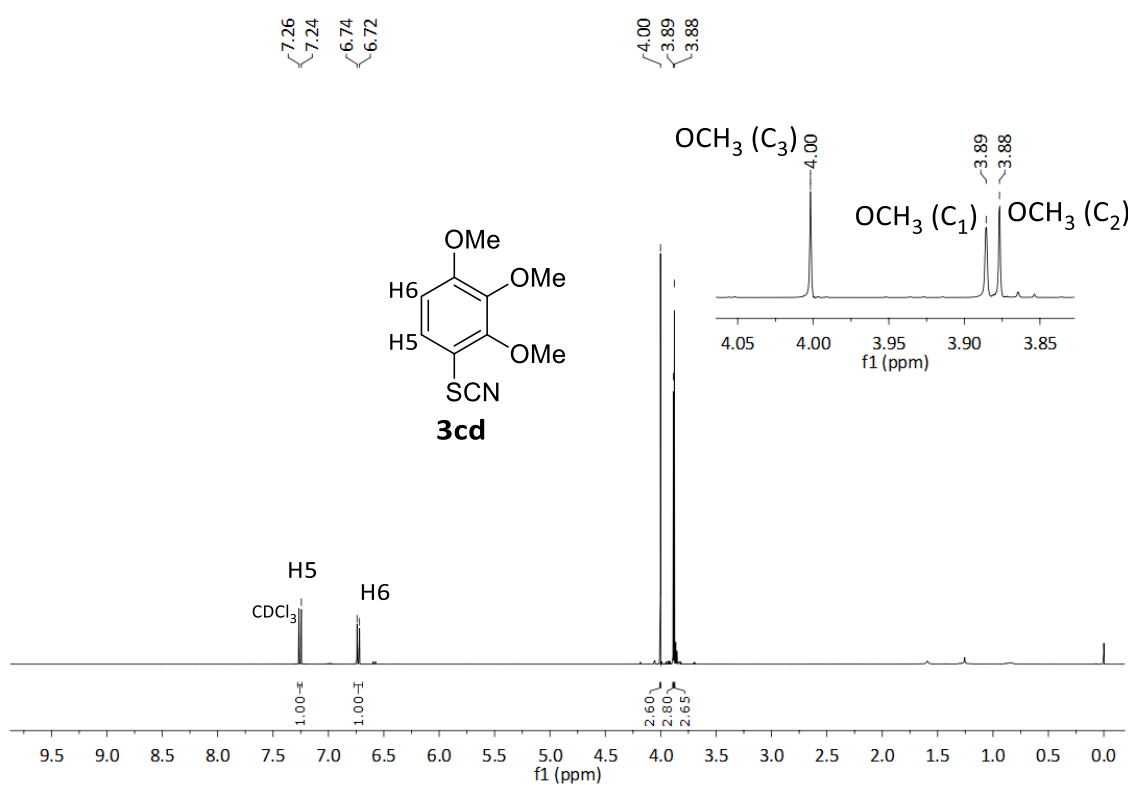
Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3bo**.



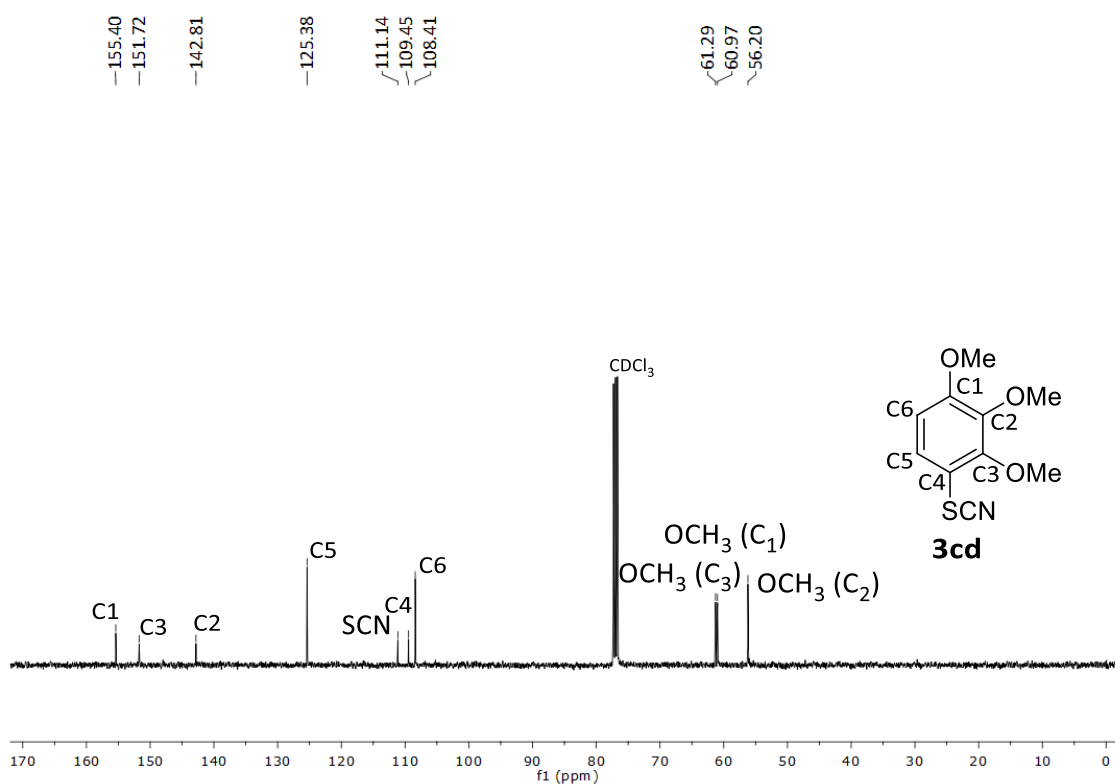
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **3bp**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) de **3bp**.

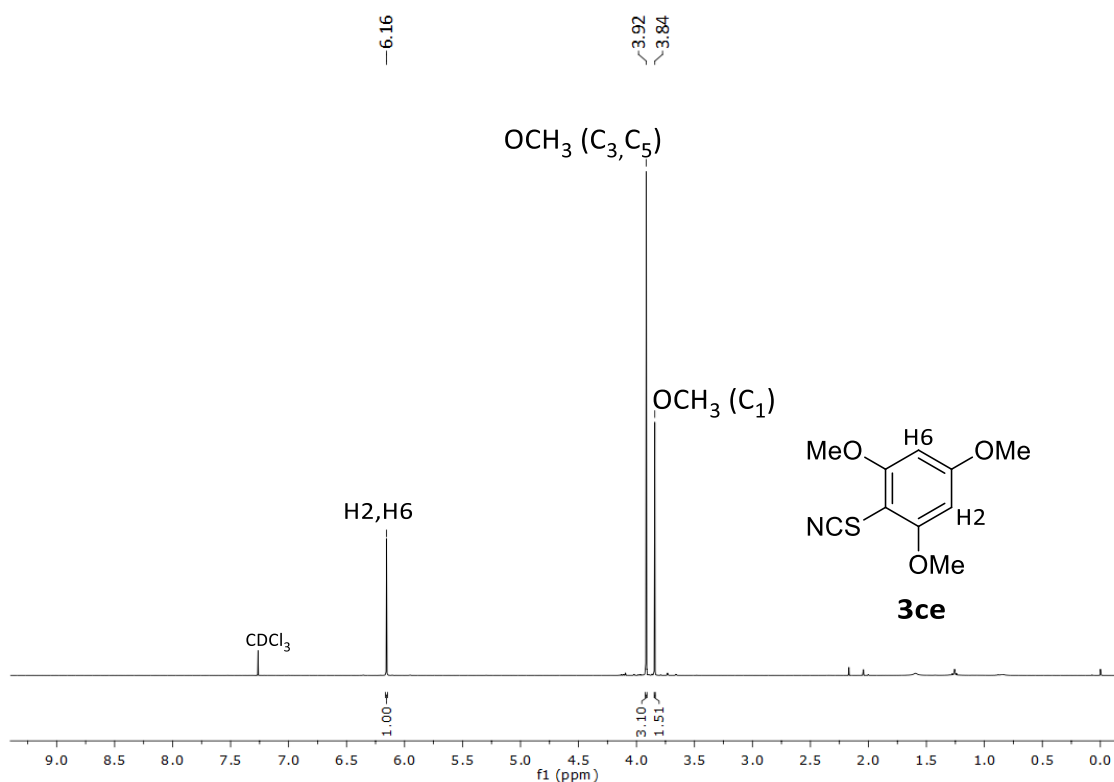
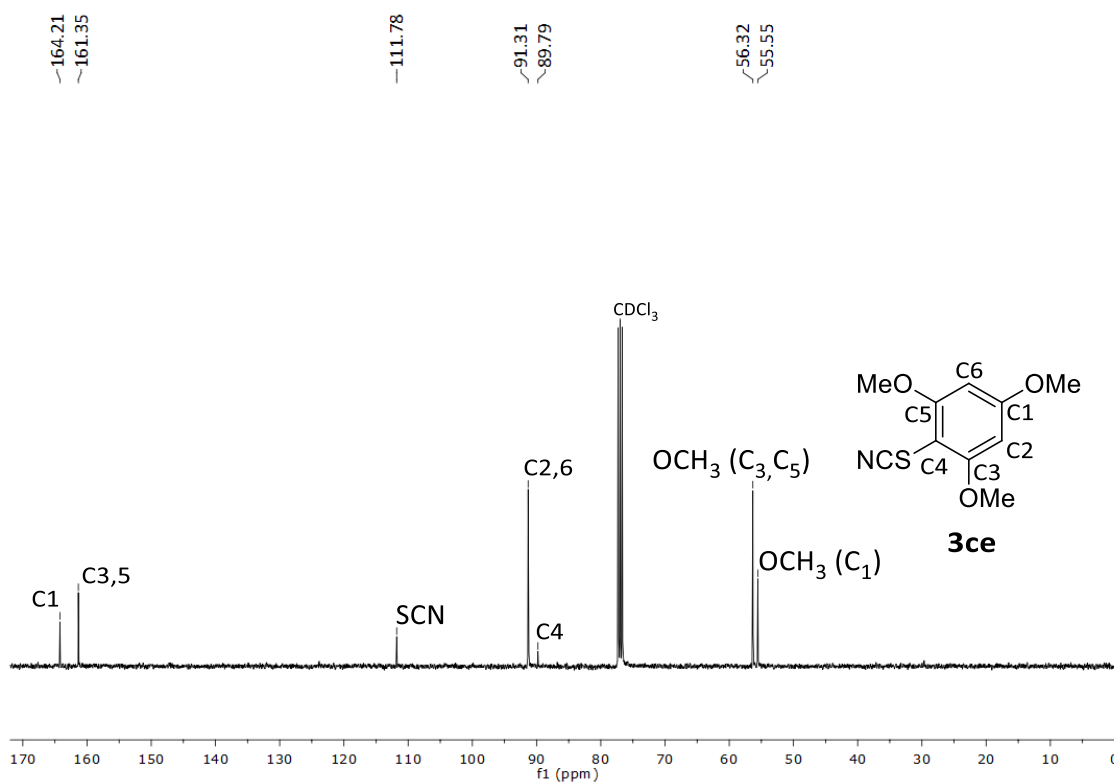
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3ca**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3ca**.

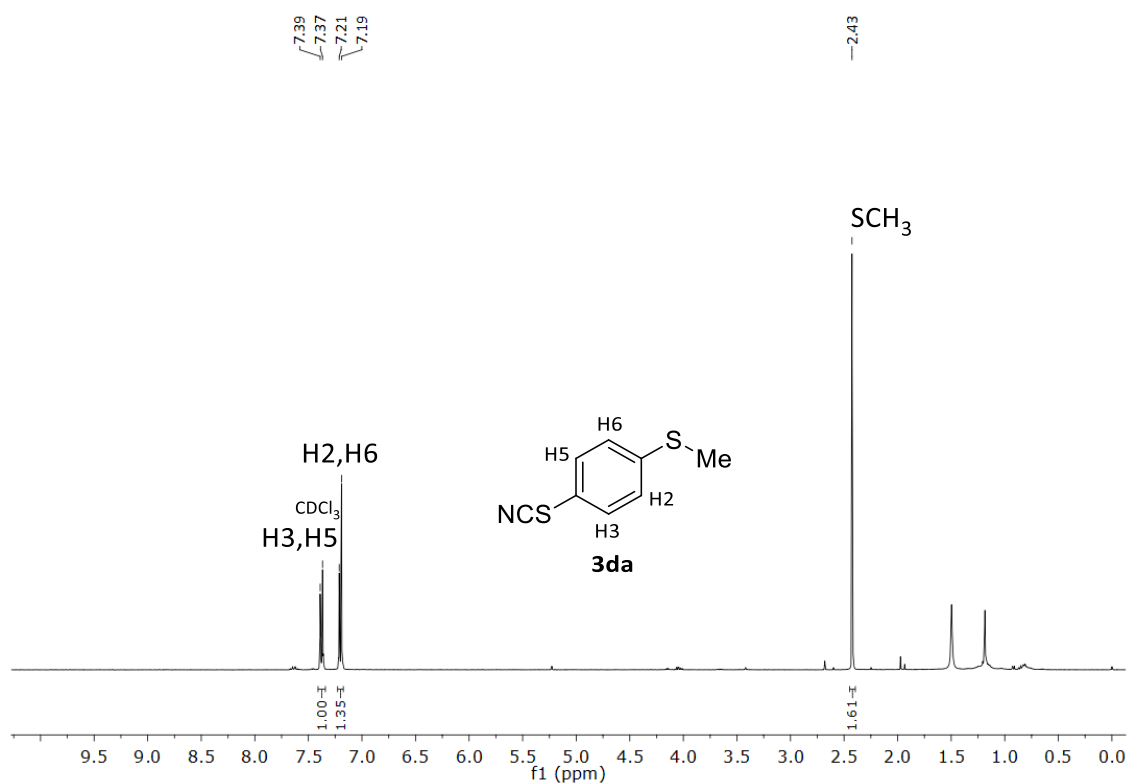
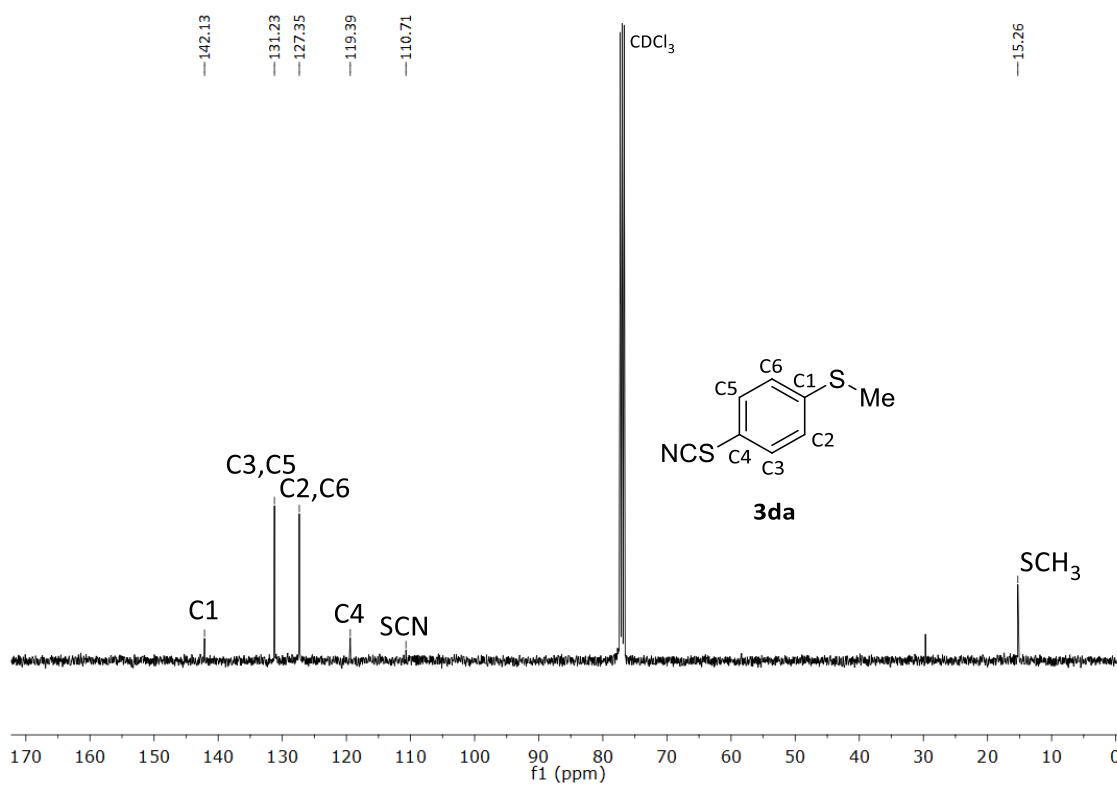
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3cd**.

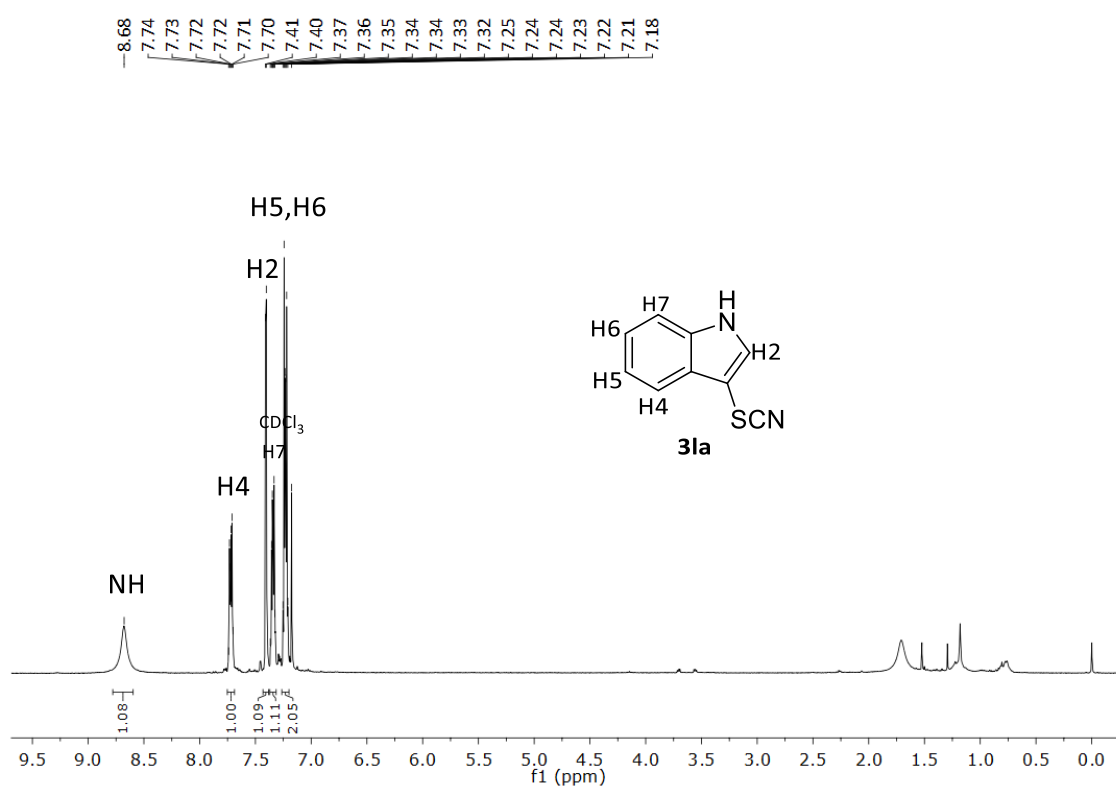
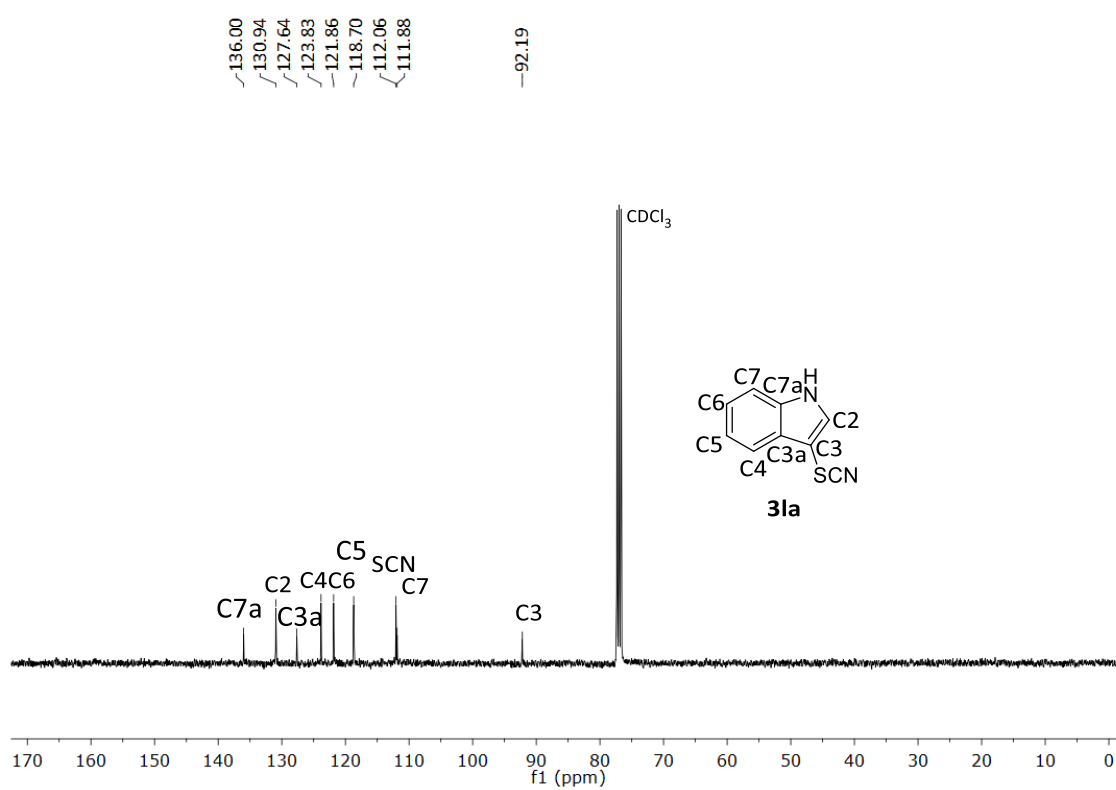


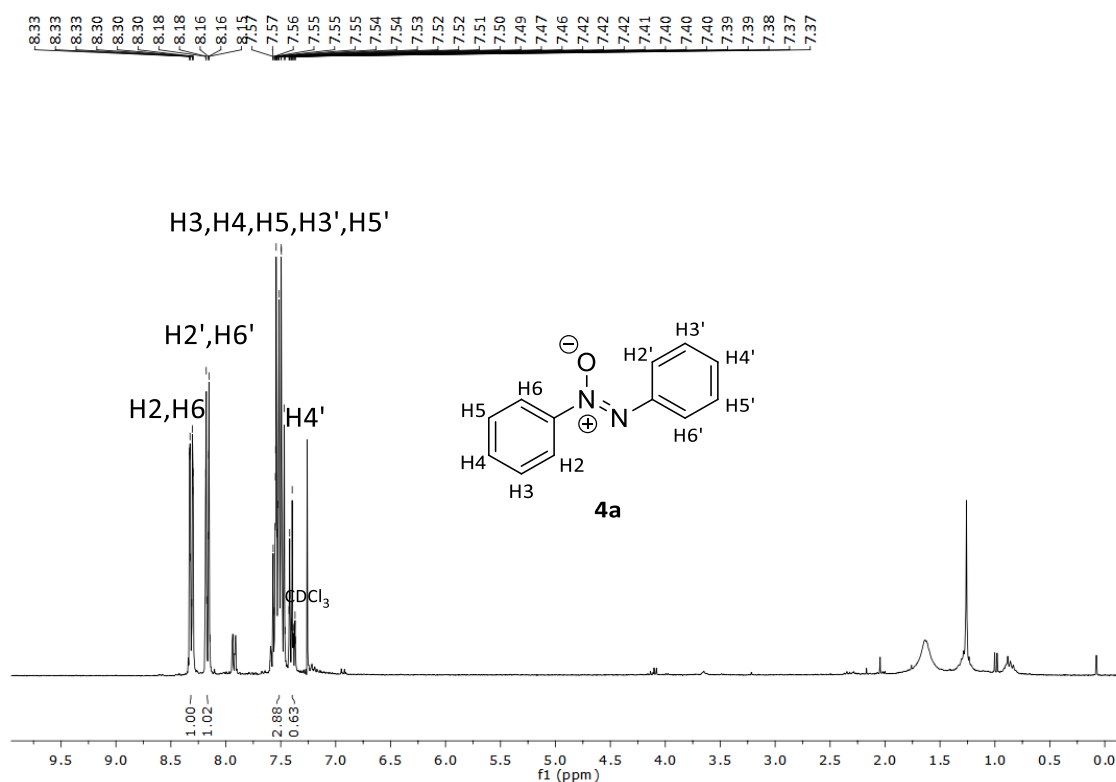
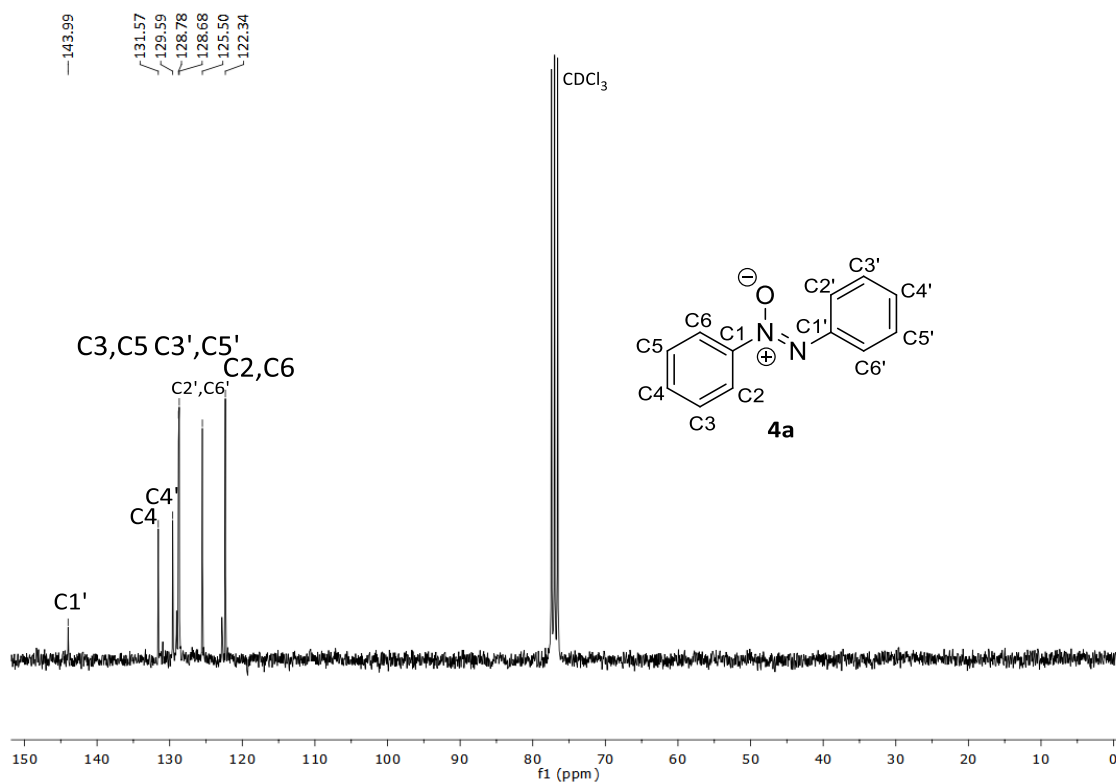
Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3cd**.

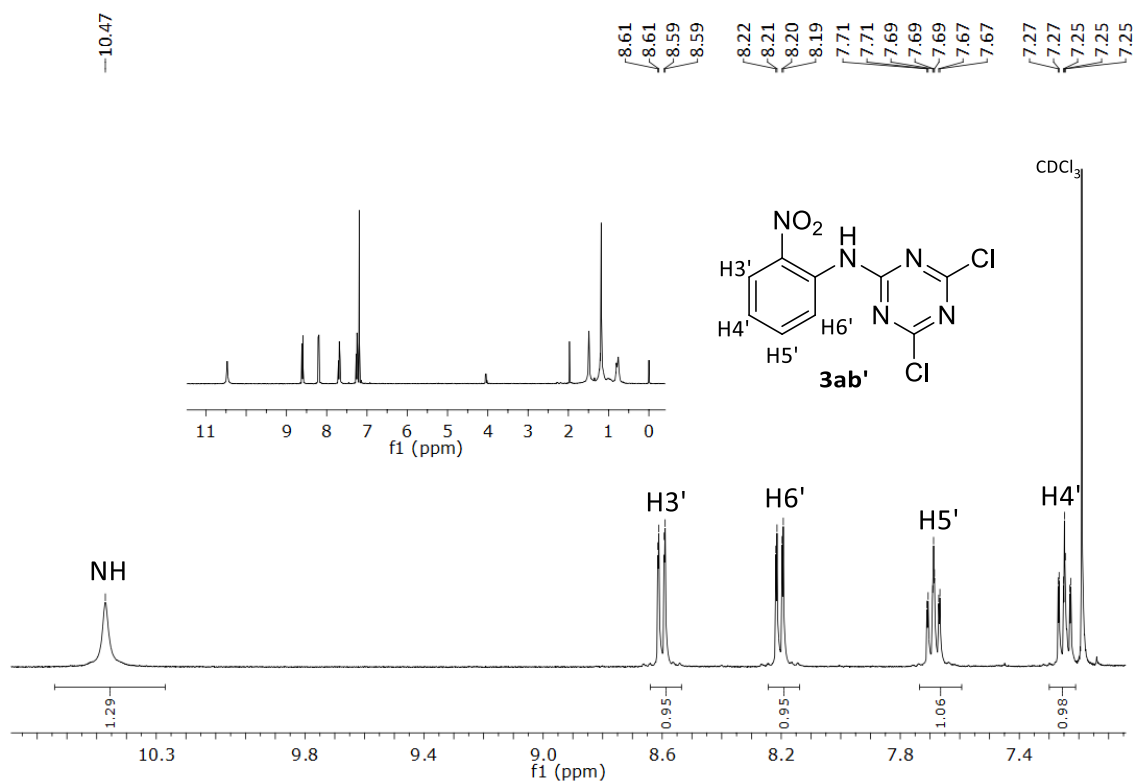
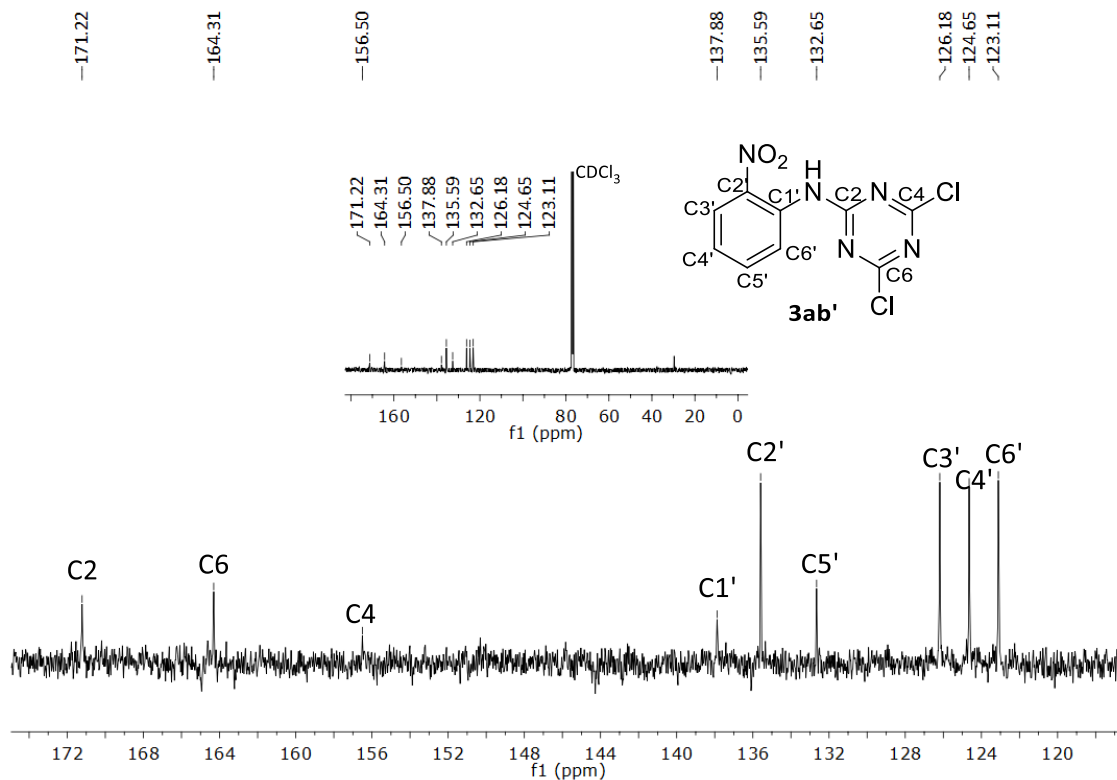


Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3ce**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3ce**.

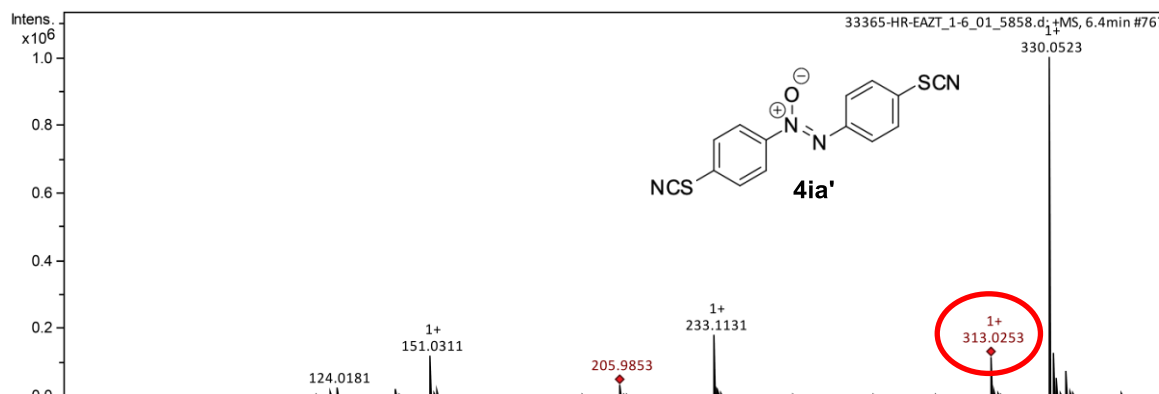
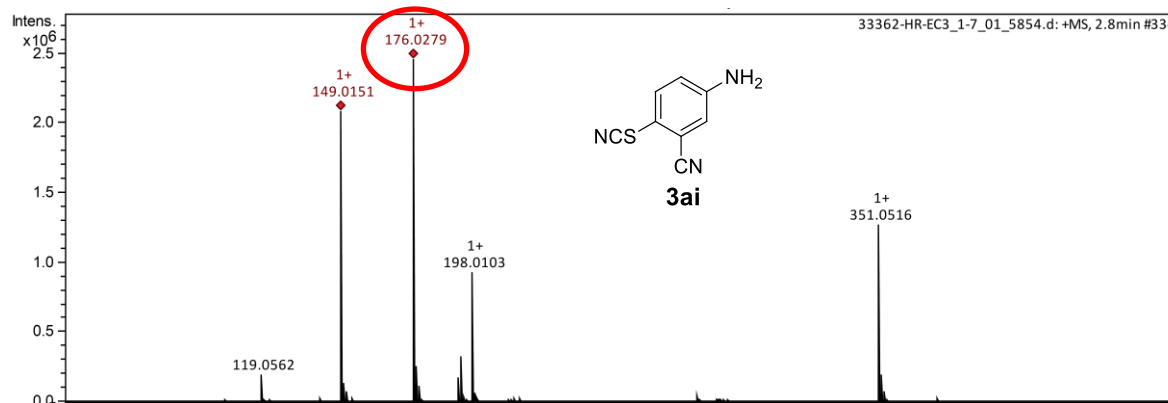
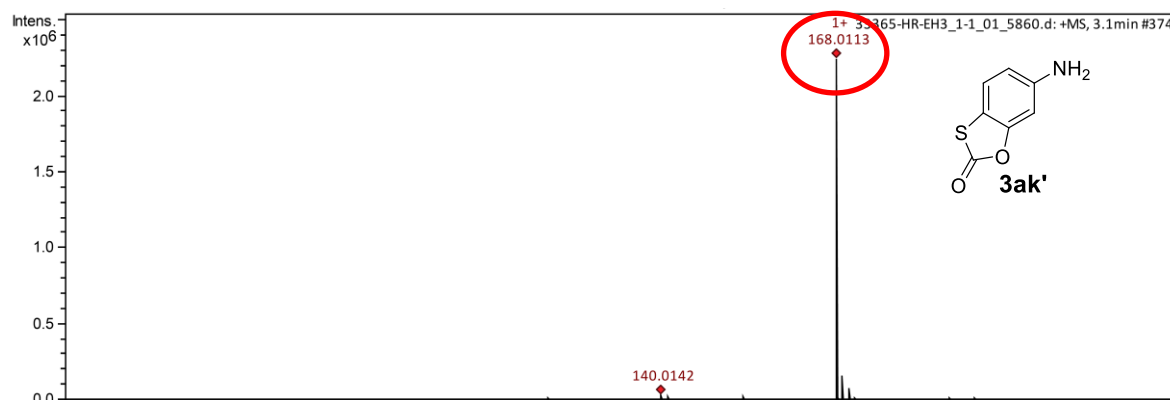
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3da**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3da**.

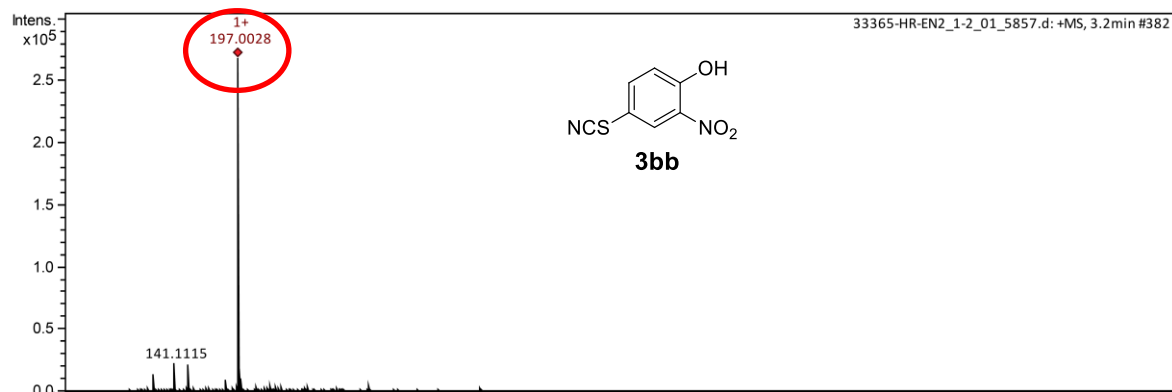
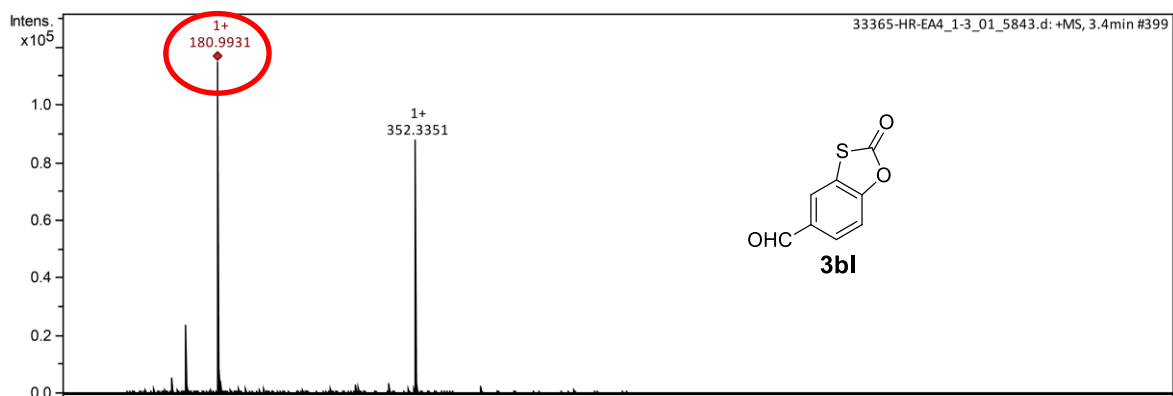
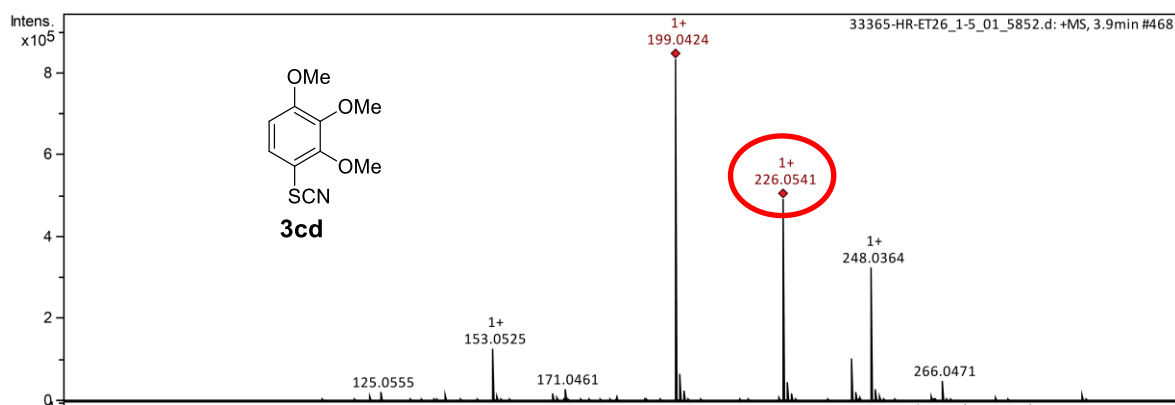
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3la**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3la**.

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **4a**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **4a**.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3ab'**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3ab'**.

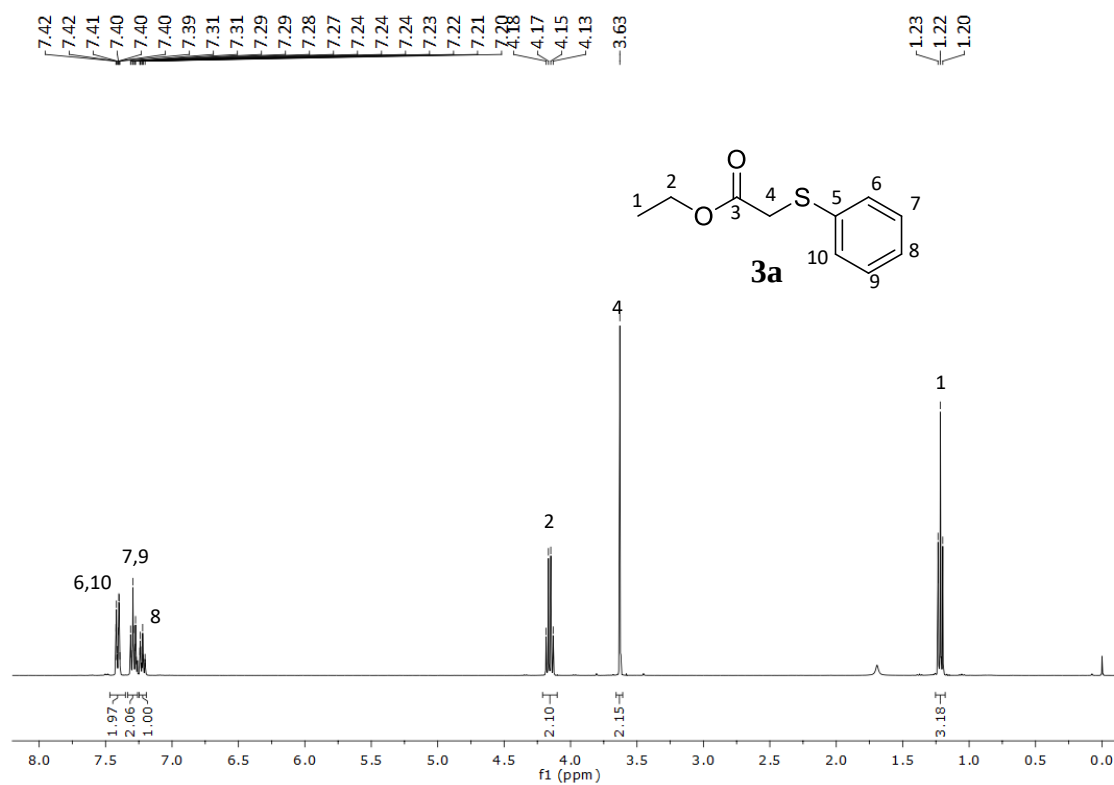
APÊNDICE B – ESPECTROS DE MASSA DE ALTA RESOLUÇÃO

Espectro de massas (HPLC-QTOF, ESI+) do composto **4ia'**.Espectro de massas (HPLC-QTOF, ESI+) do composto **3ai**.Espectro de massas (HPLC-QTOF, ESI+) do composto **3ak'**.

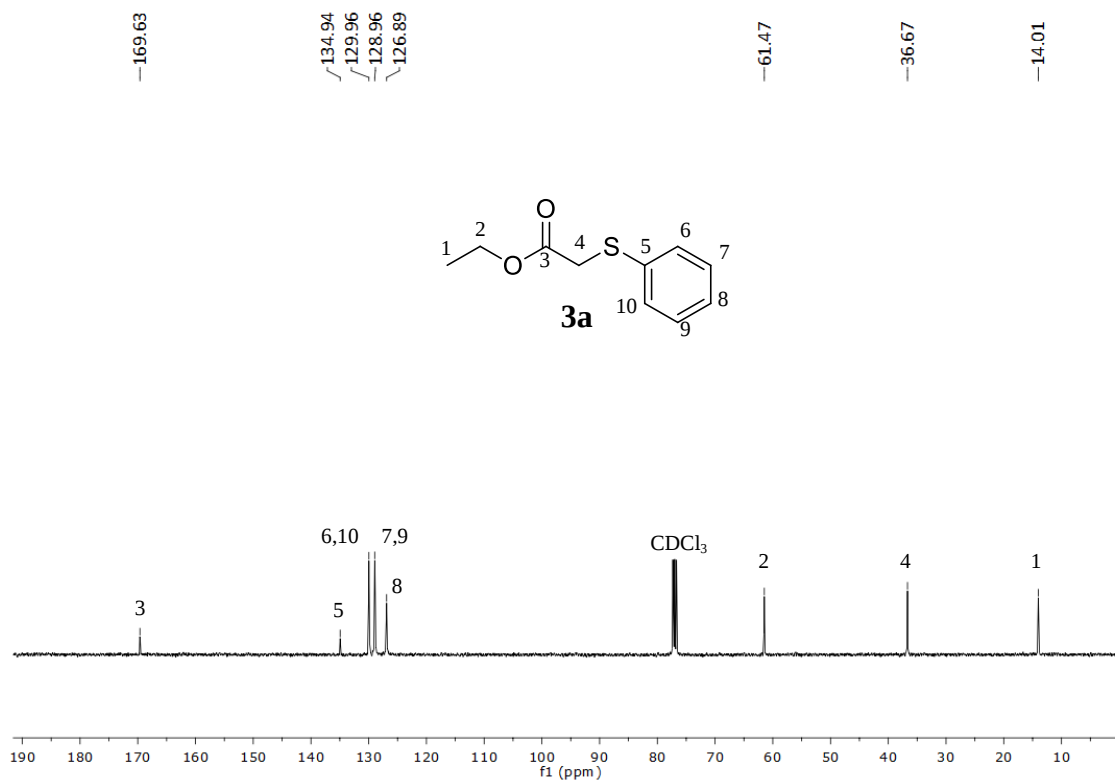
Espectro de massas (HPLC-QTOF, ESI+) do composto **3bb**.Espectro de massas (HPLC-QTOF, ESI+) do composto **3bl**.Espectro de massas (HPLC-QTOF, ESI+) do composto **3cd**.

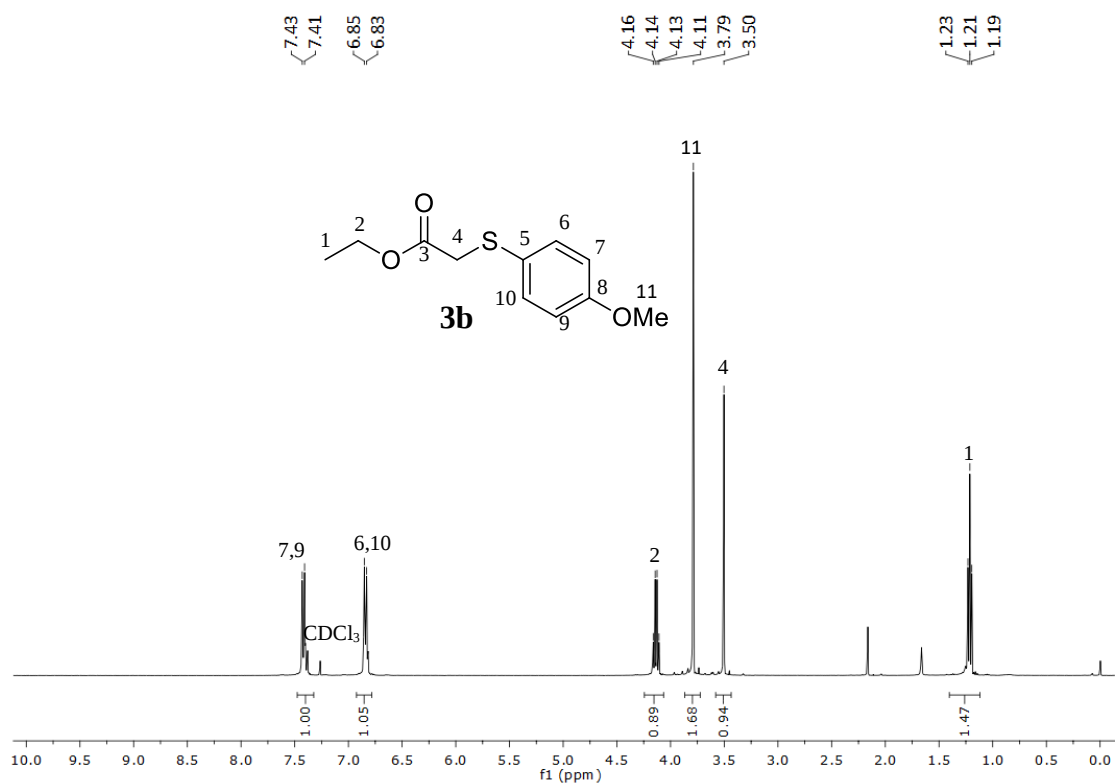
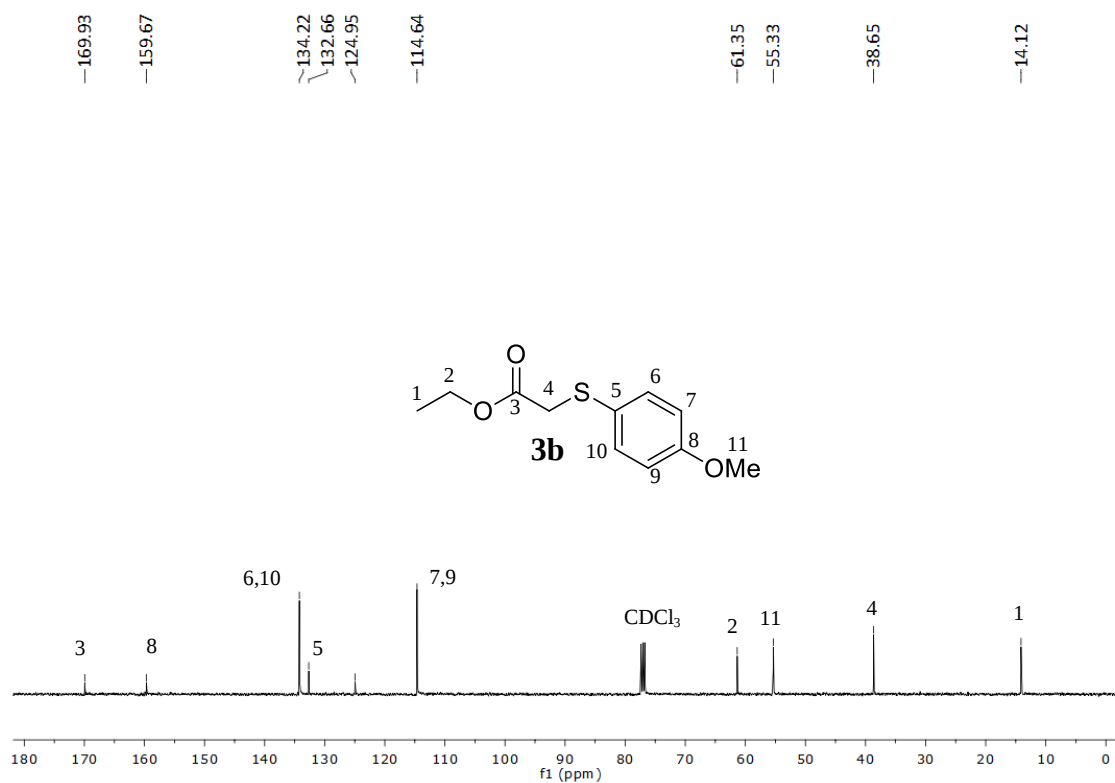
APÊNDICE C – ESPECTROS E CROMATOGRAMAS DOS COMPOSTOS CARBONÍLICOS ALFA-SULFENILADOS

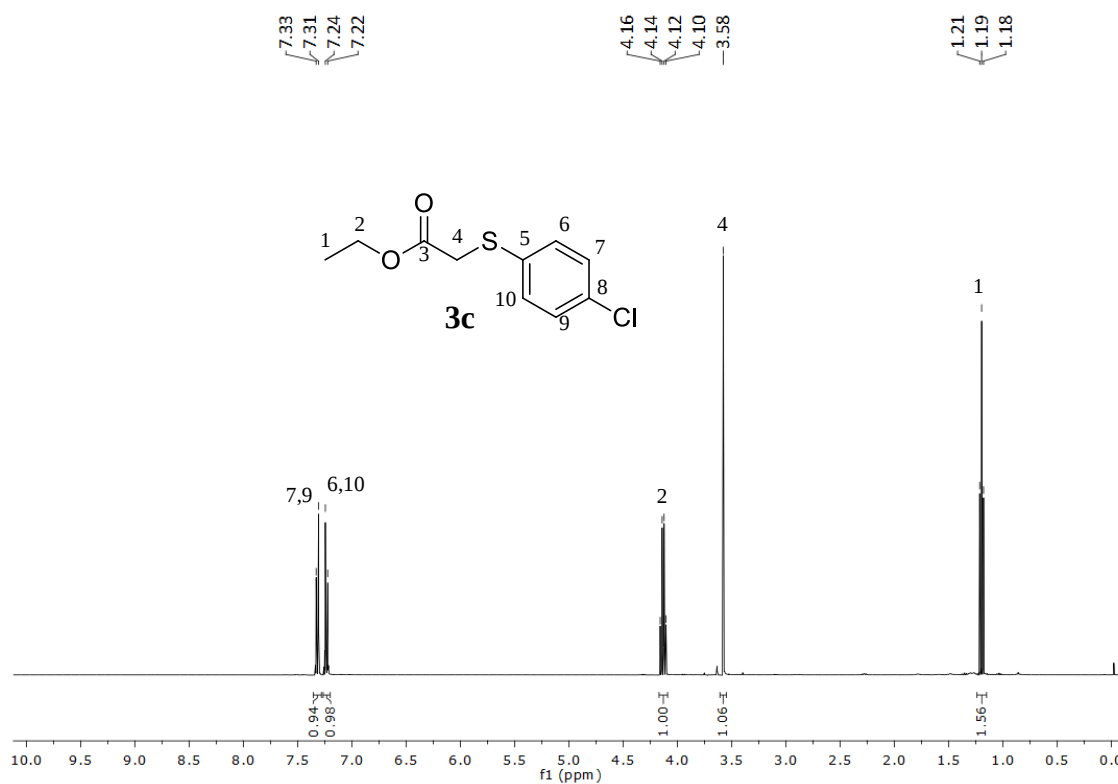
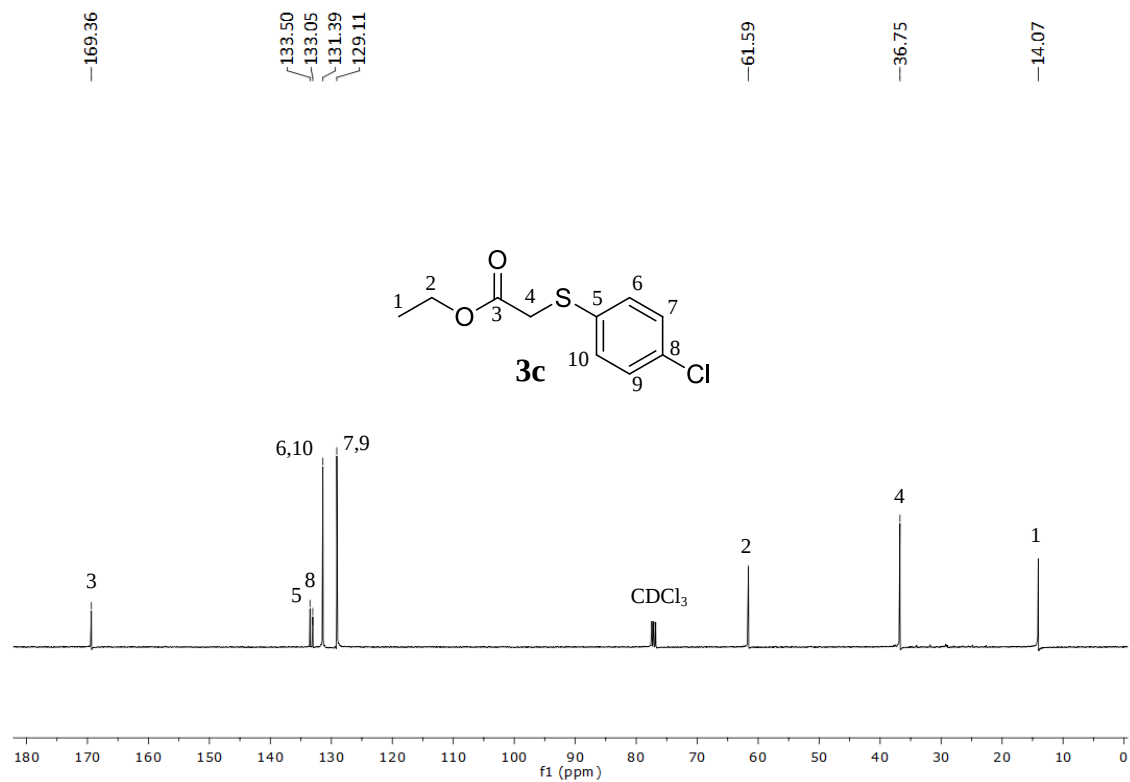
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3a**.

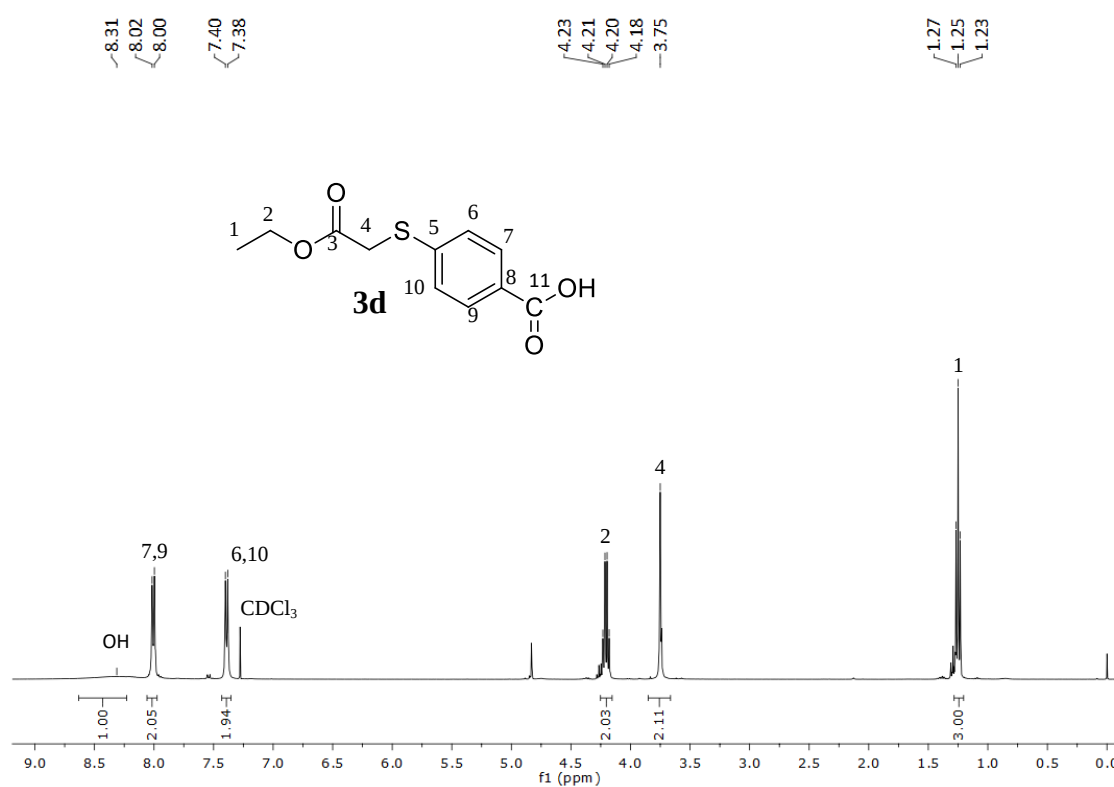
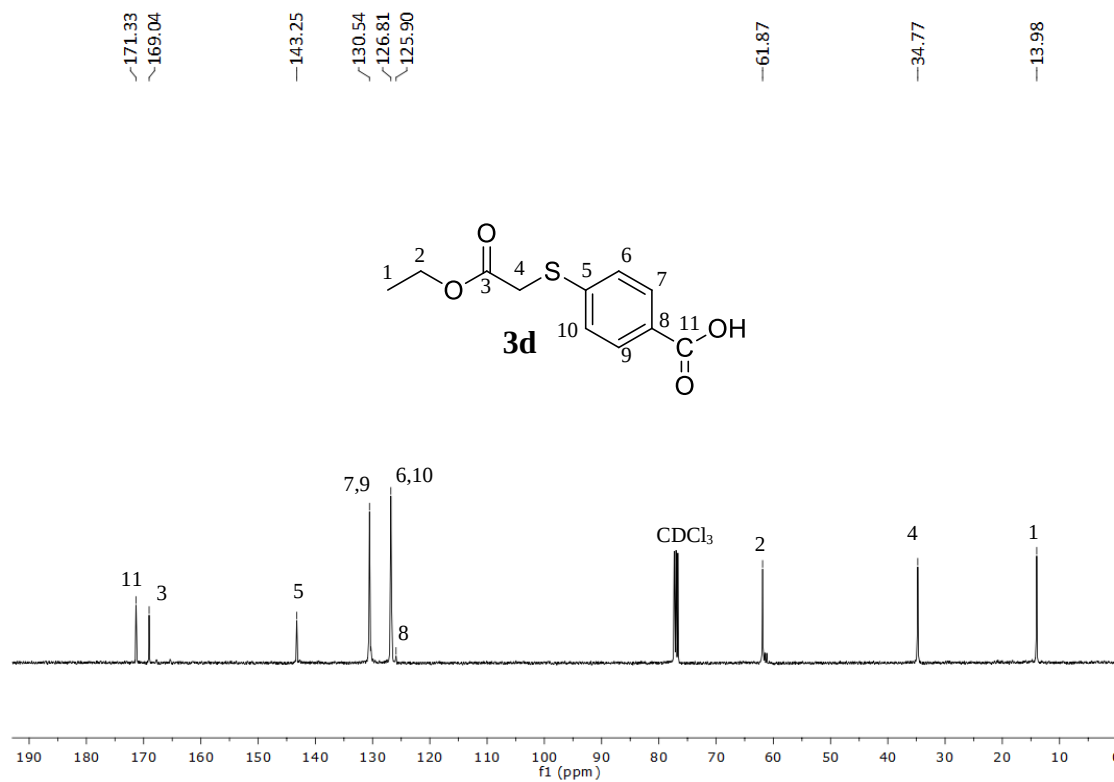


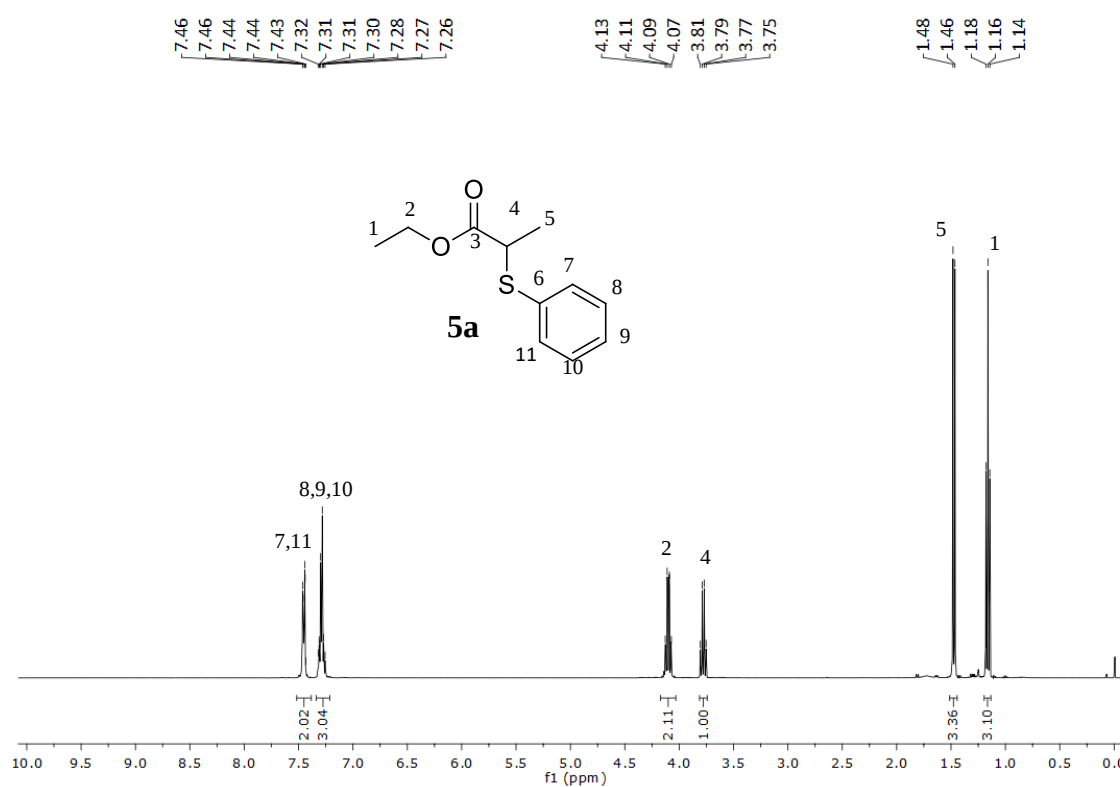
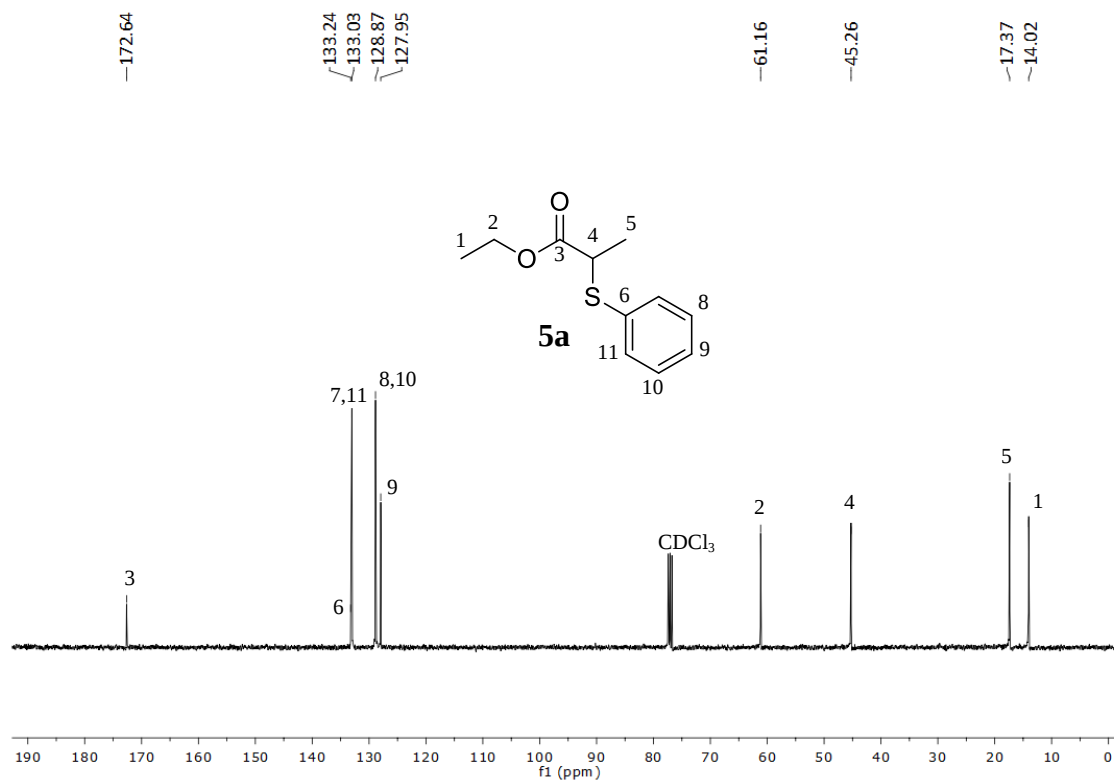
Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3a**.

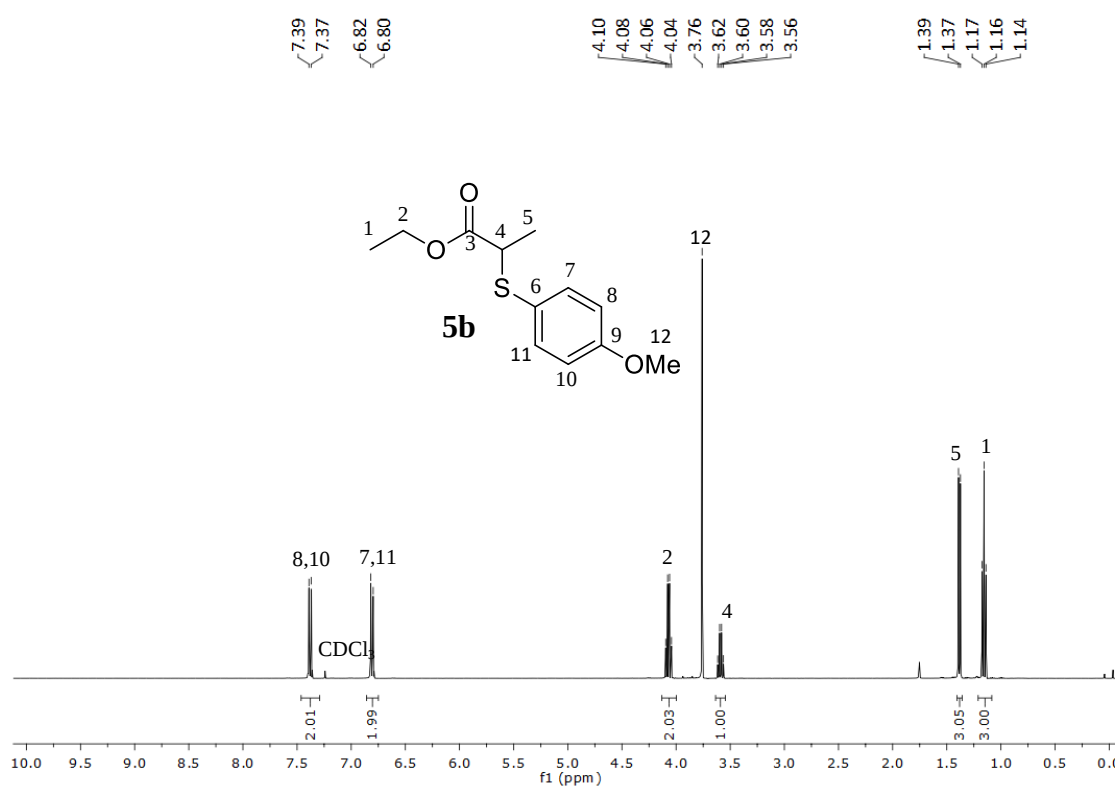
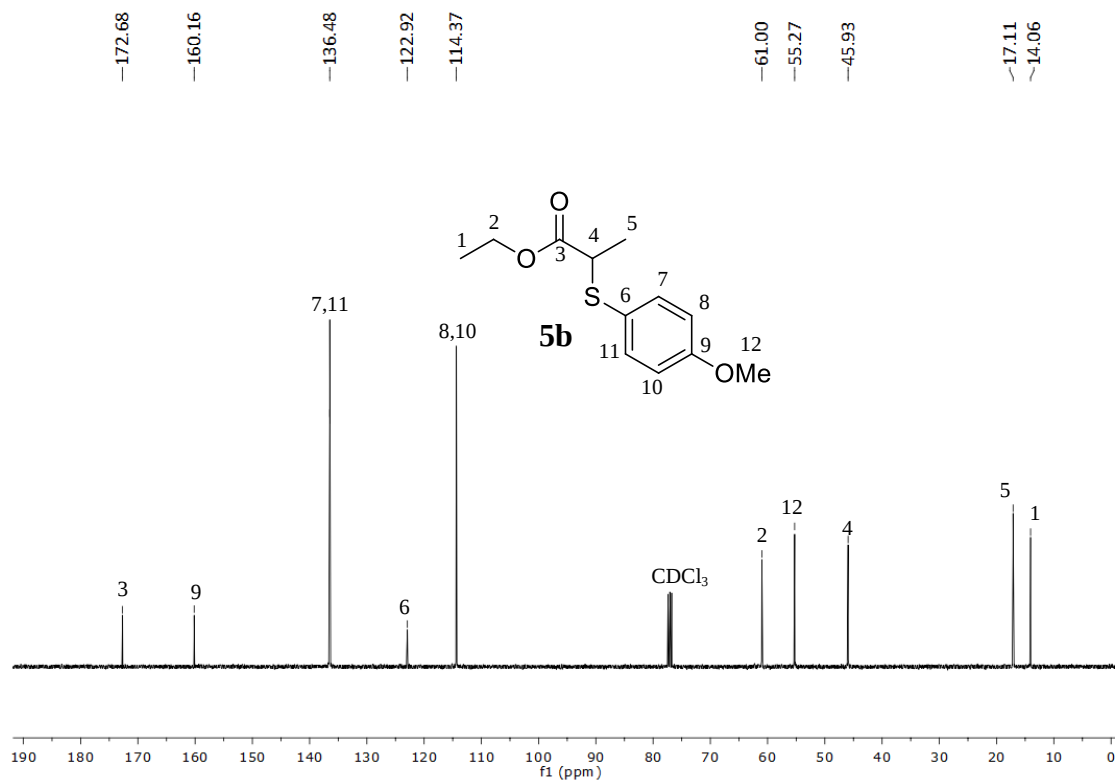


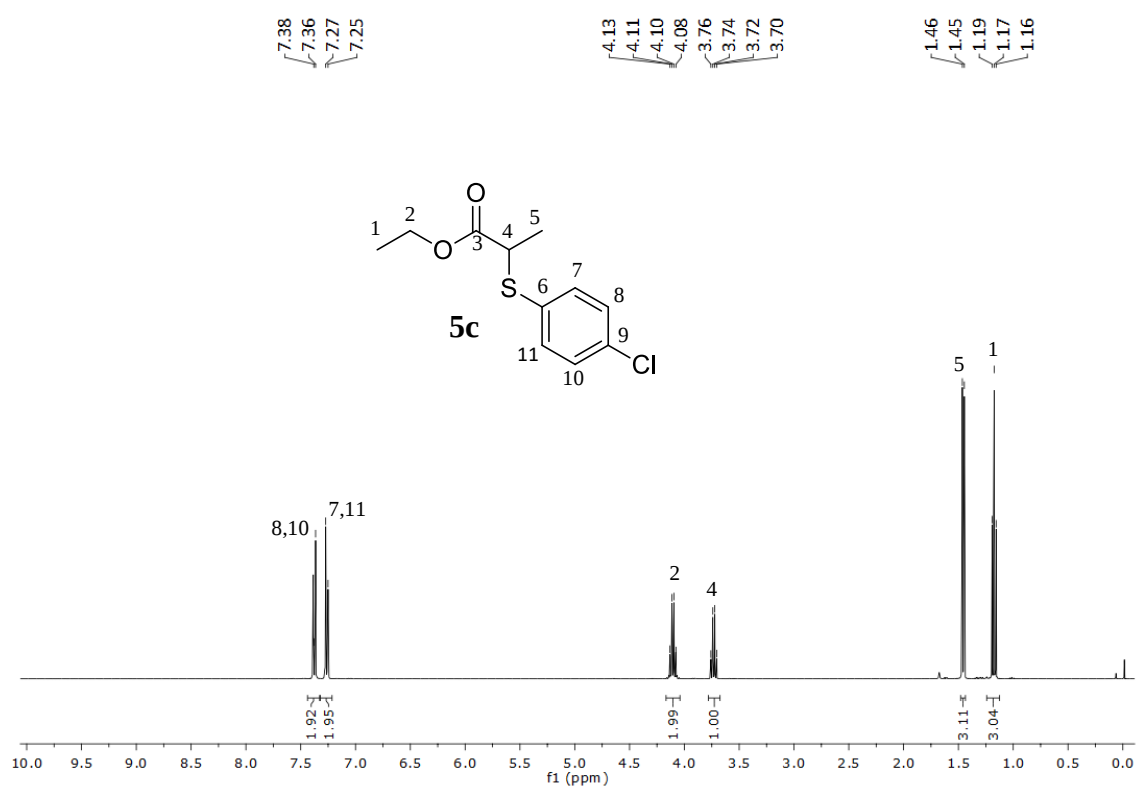
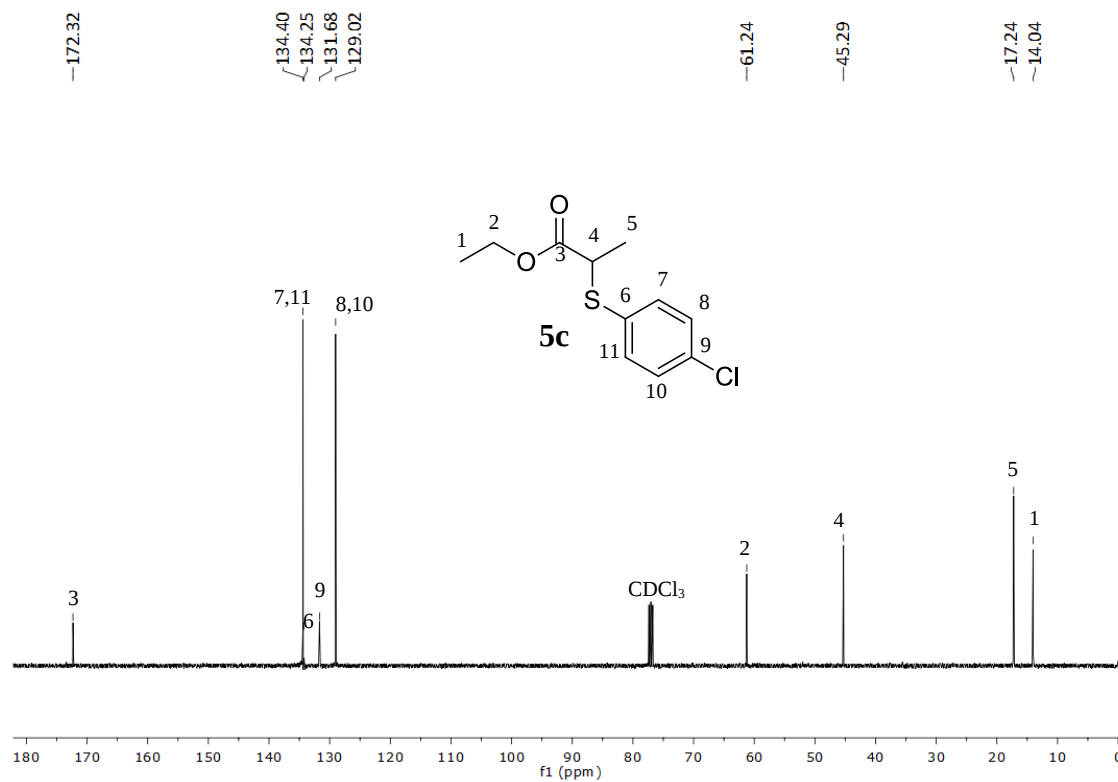
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3b**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3b**.

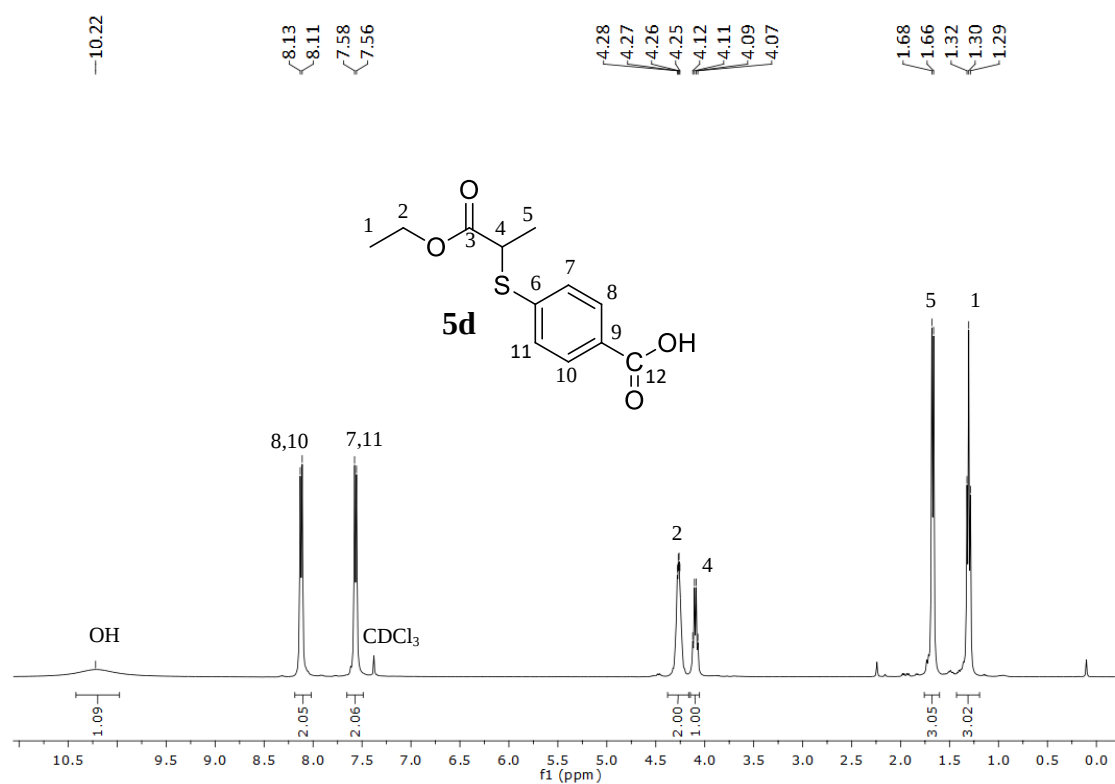
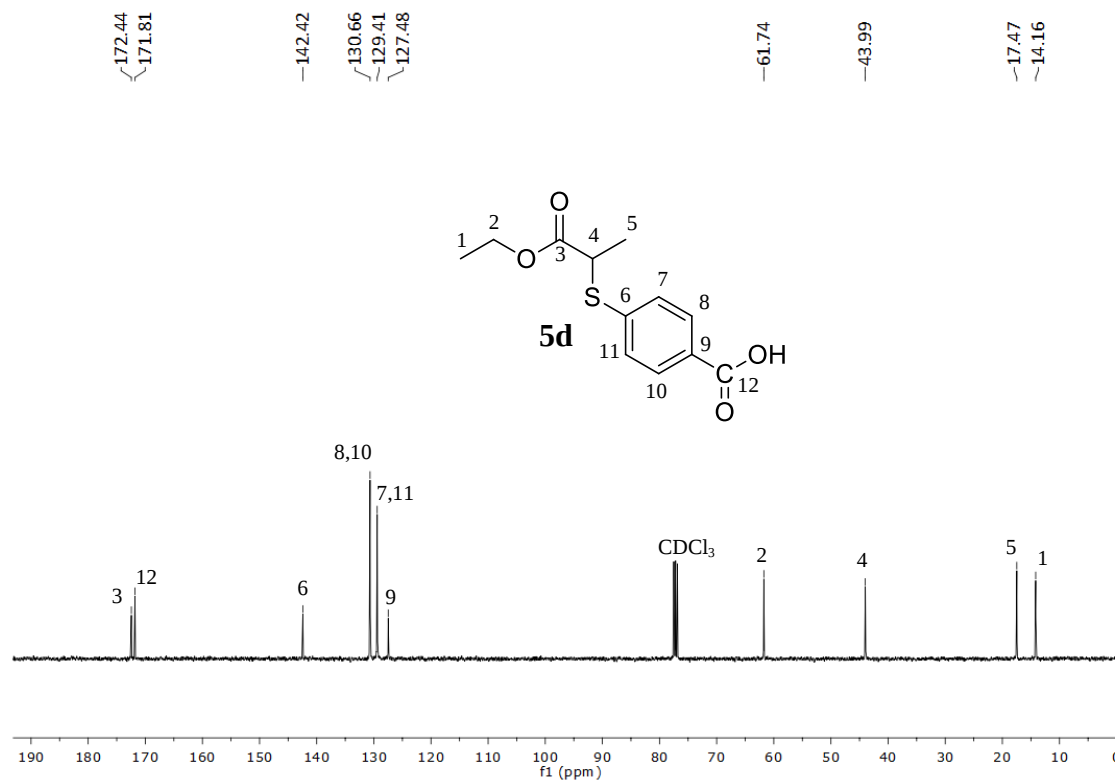
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3c**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3c**.

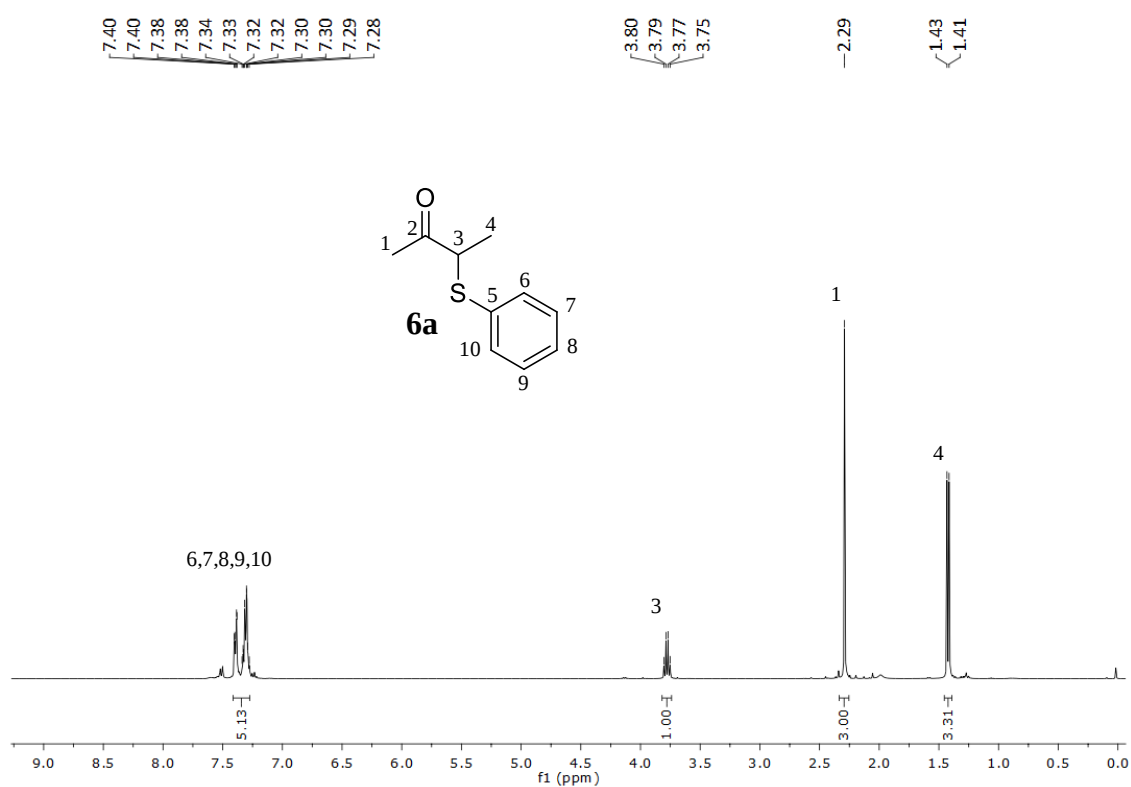
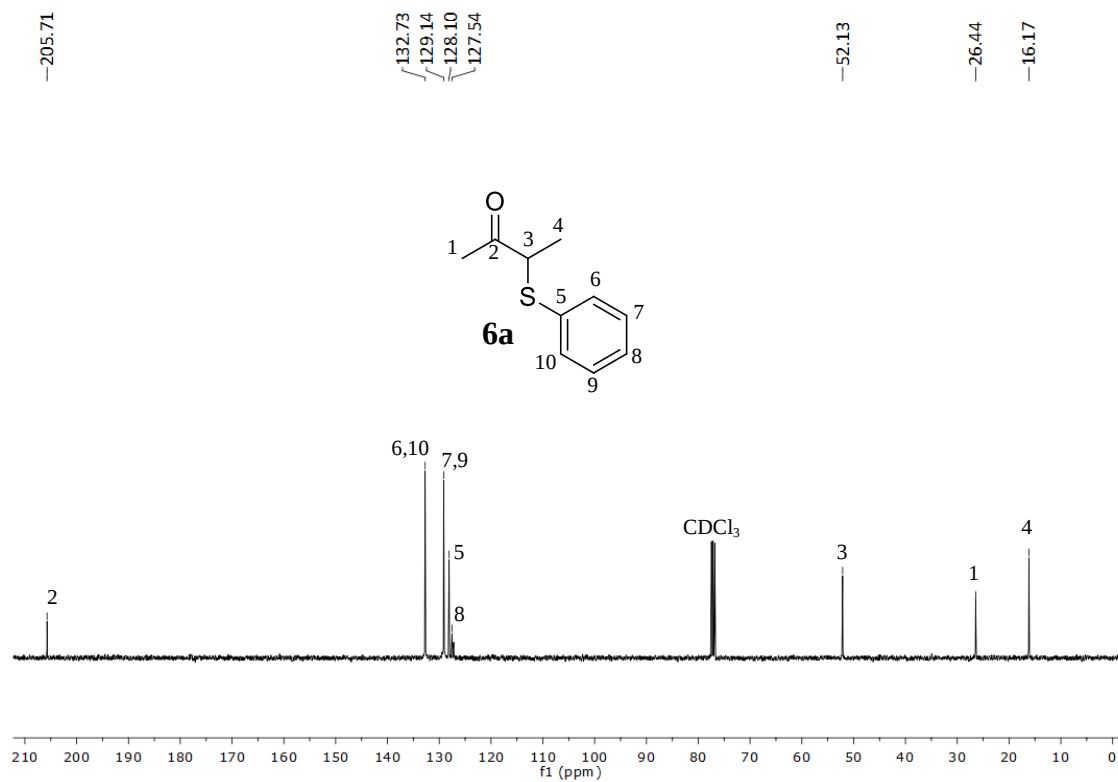
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **3d**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **3d**.

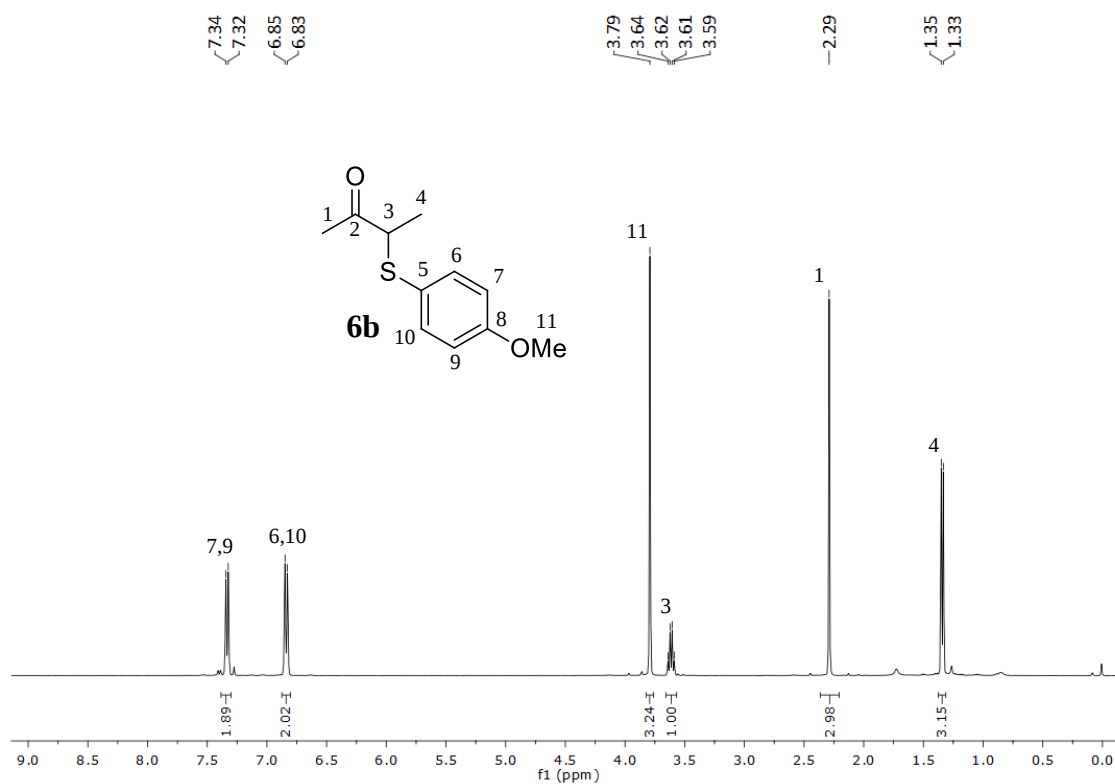
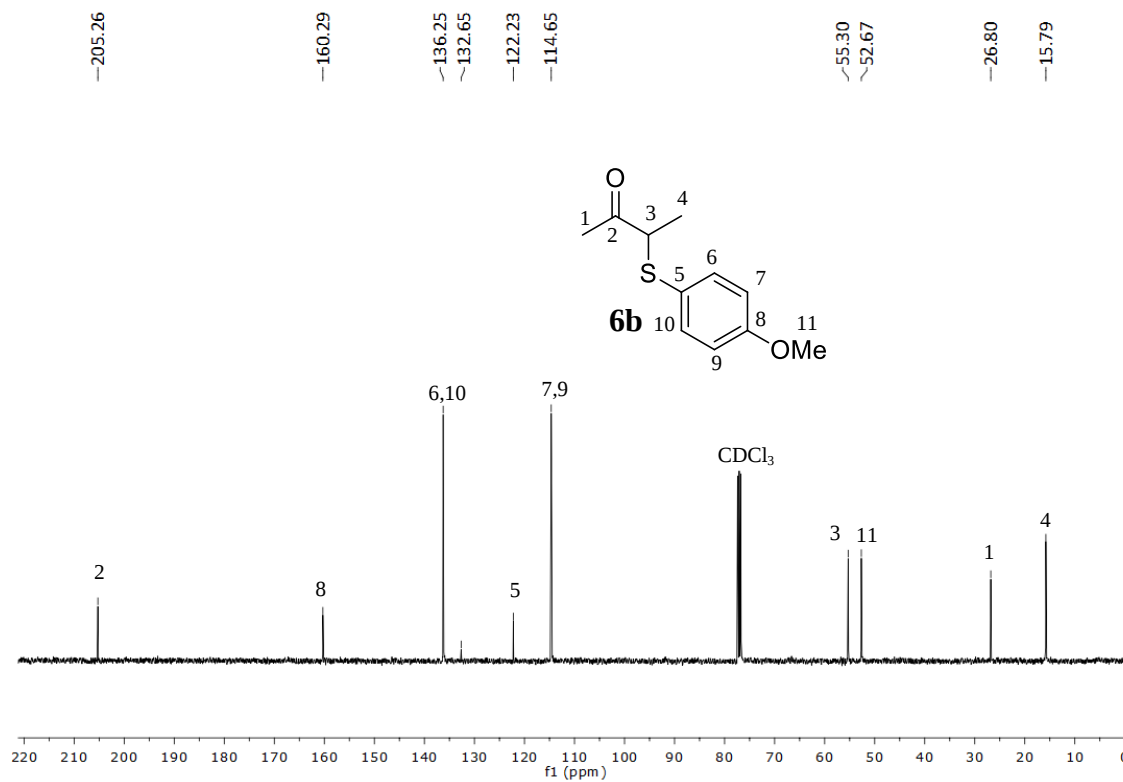
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5a**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **5a**.

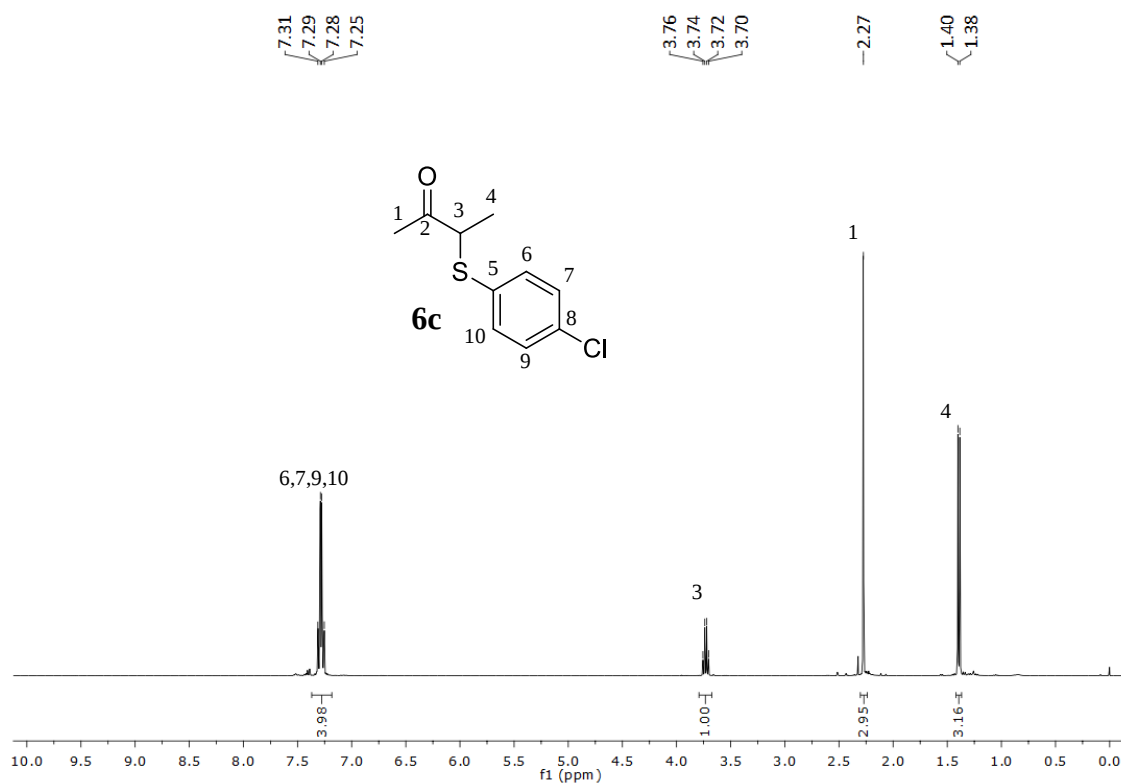
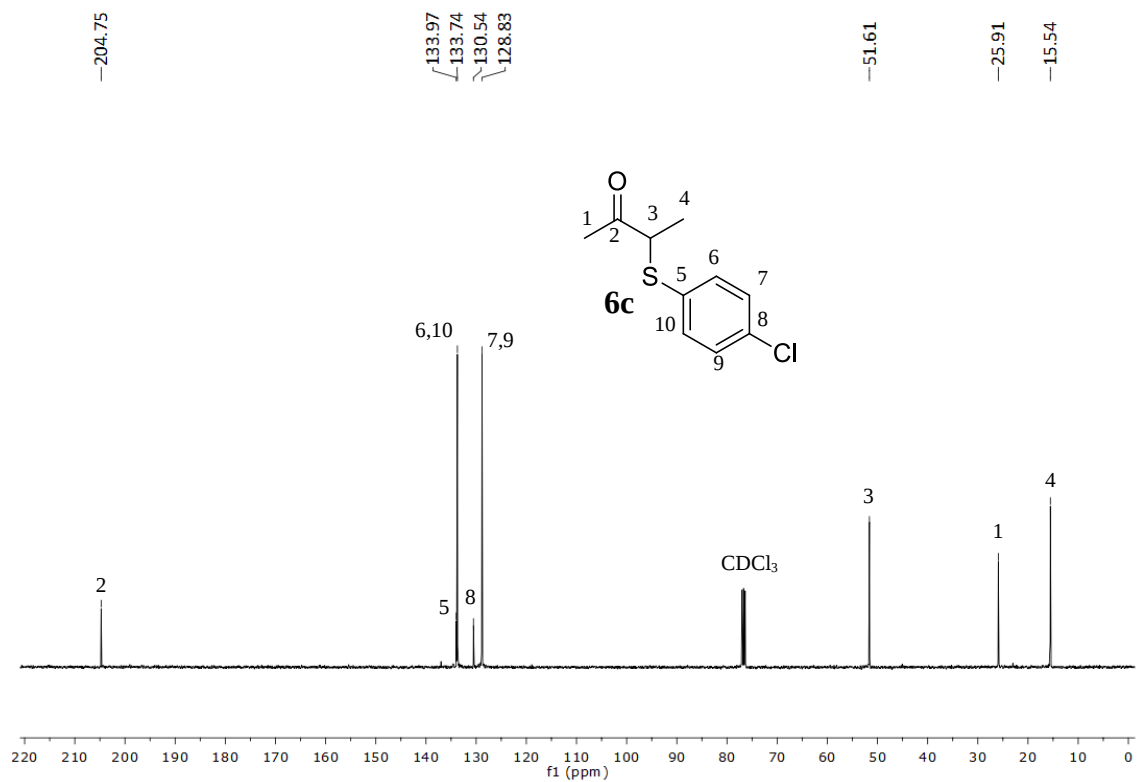
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5b**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **5b**.

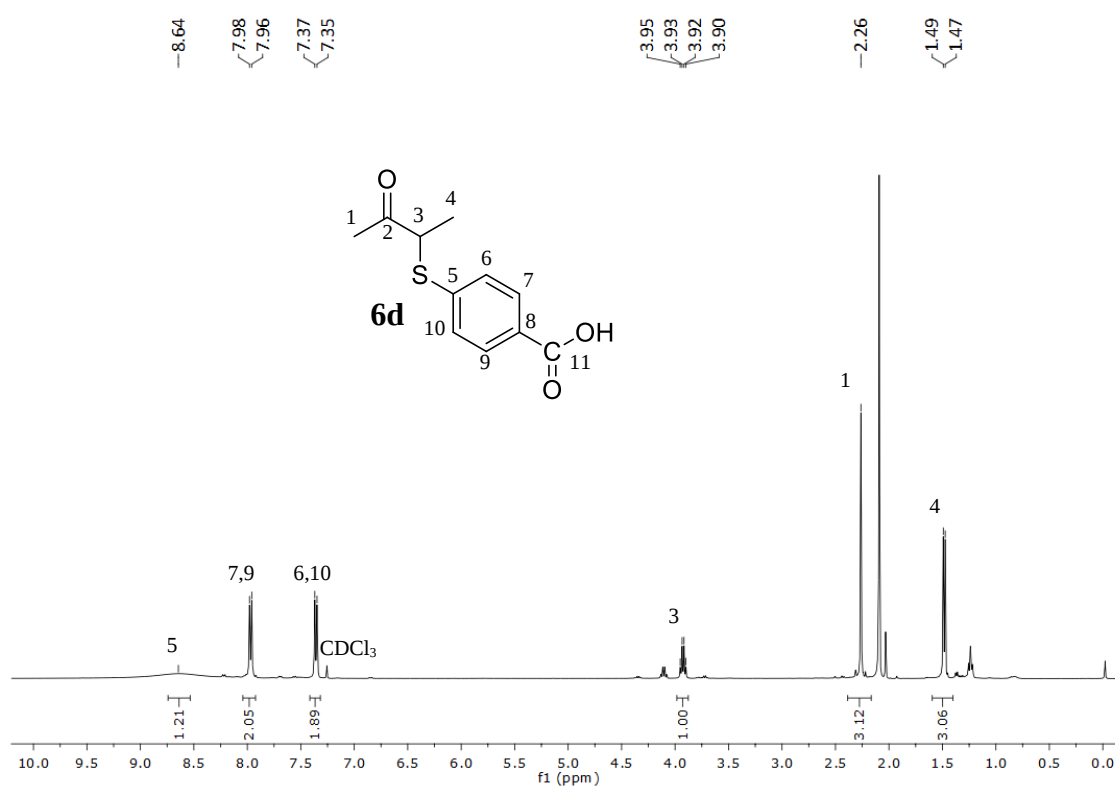
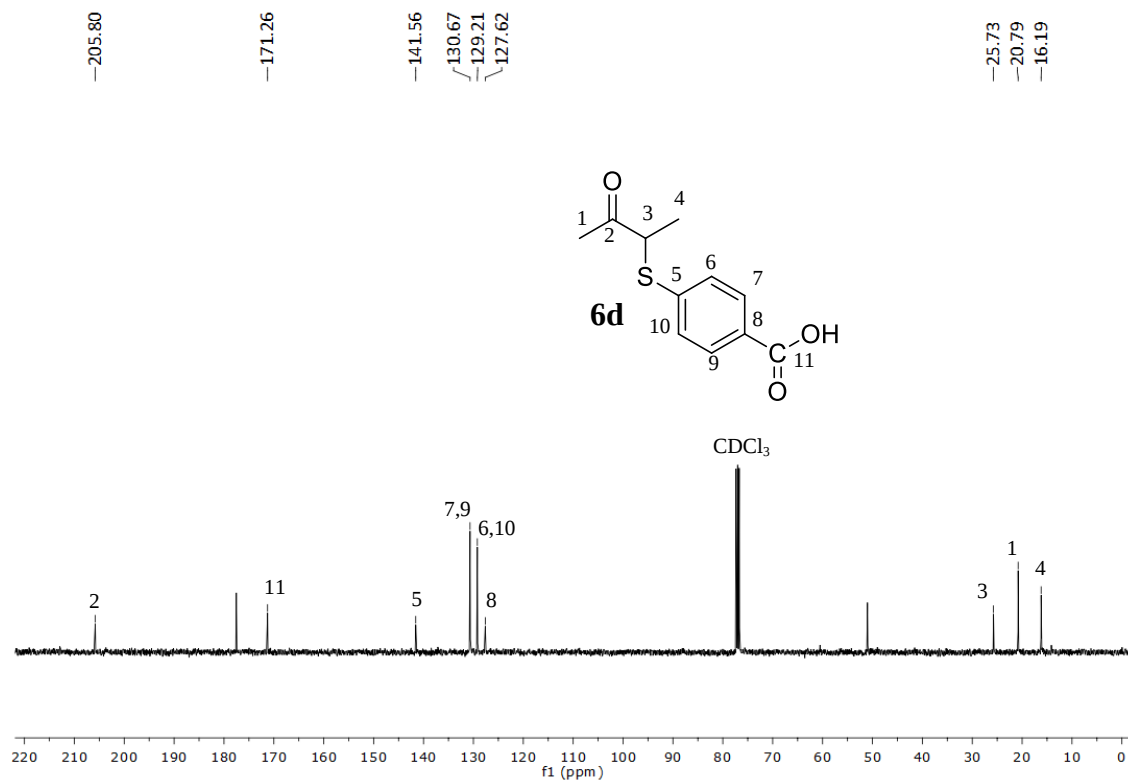
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5c**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **5c**.

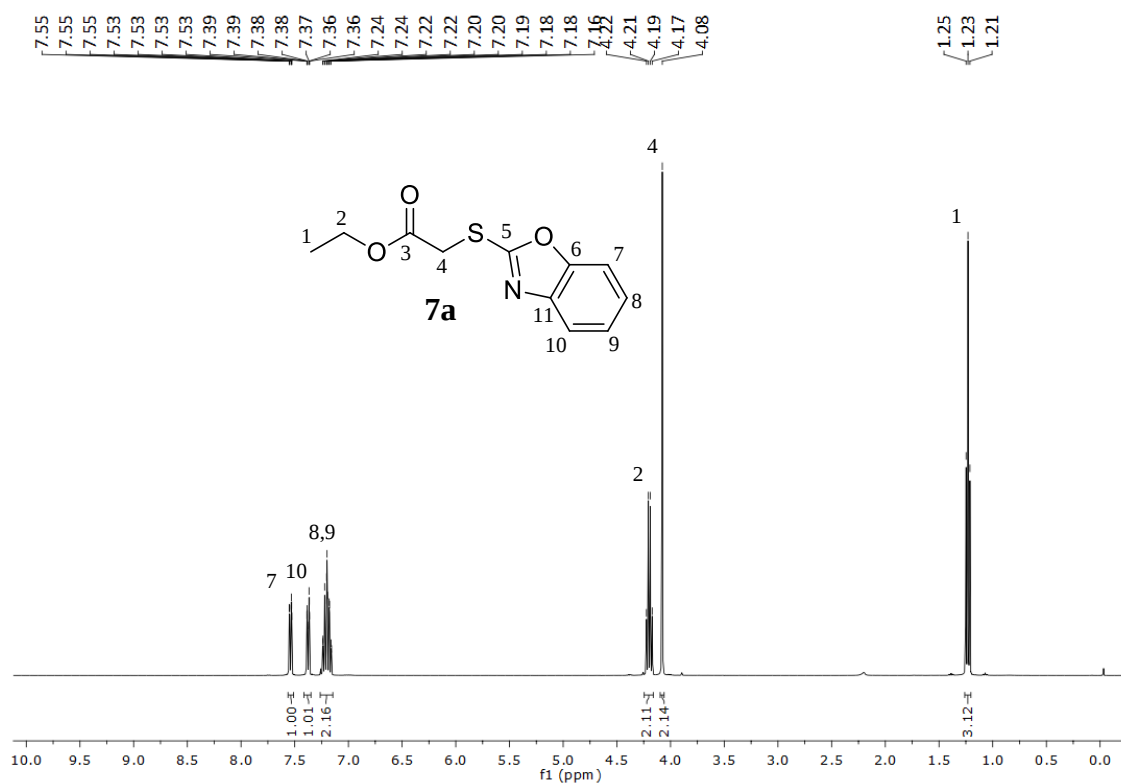
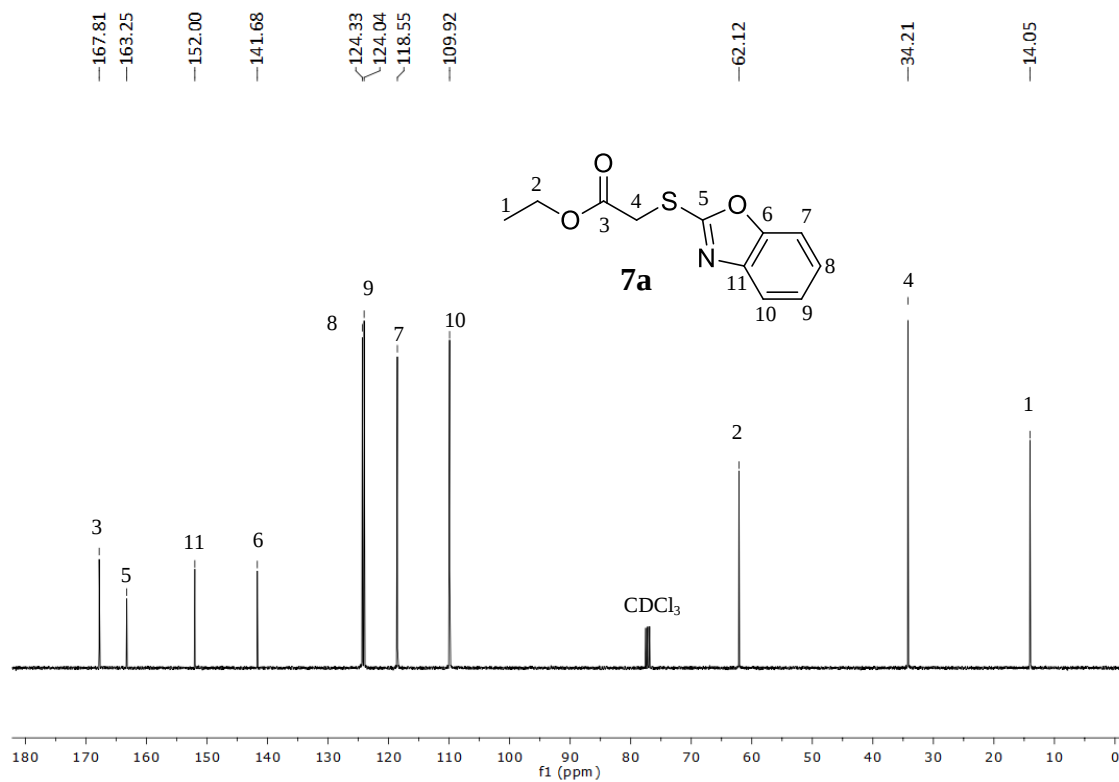
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5d**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **5d**.

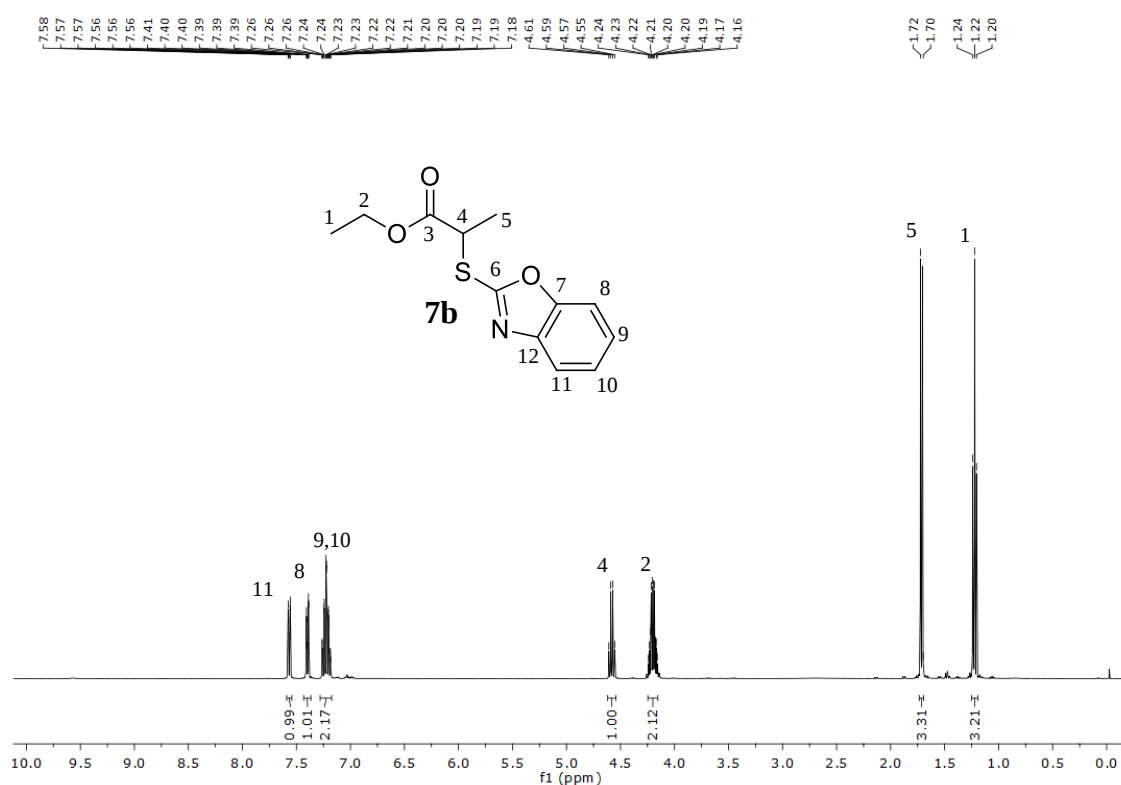
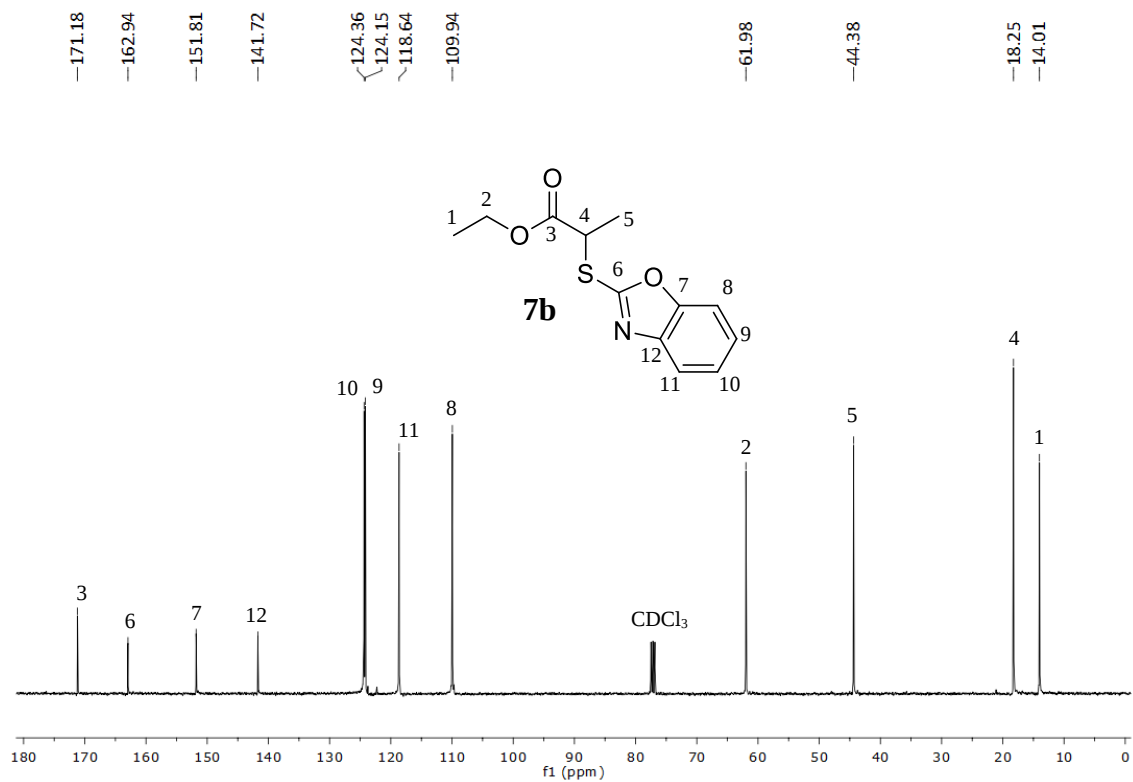
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **6a**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **6a**.

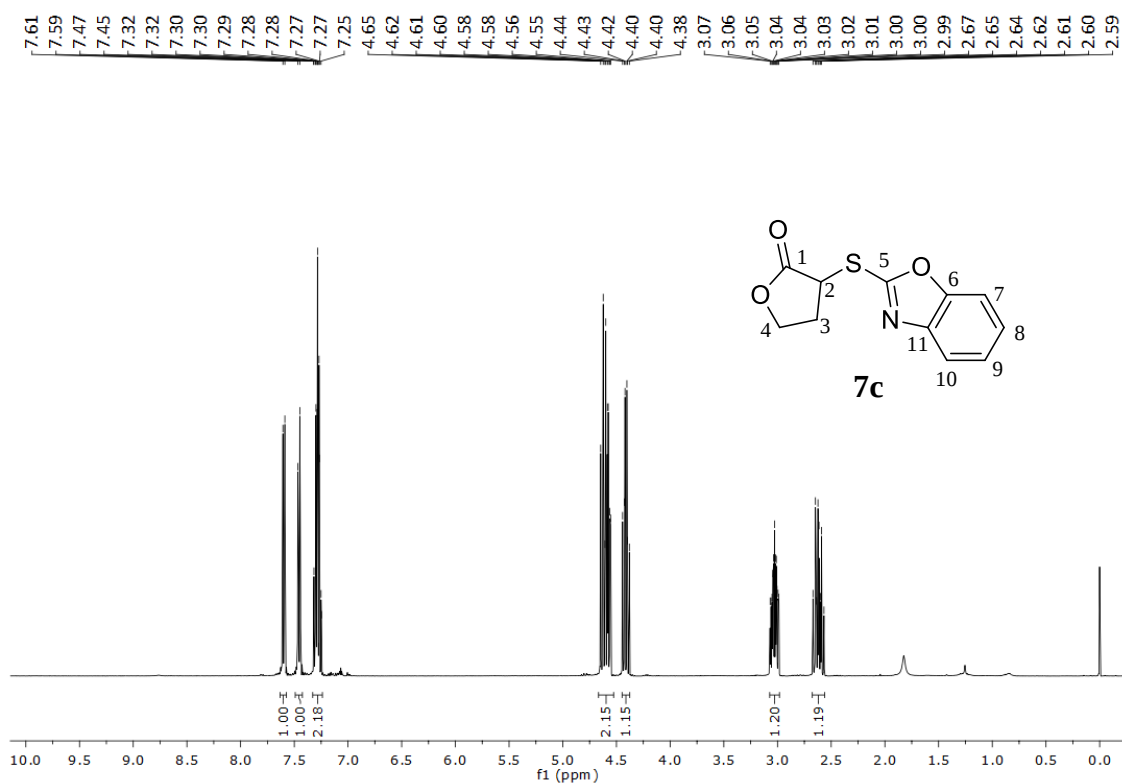
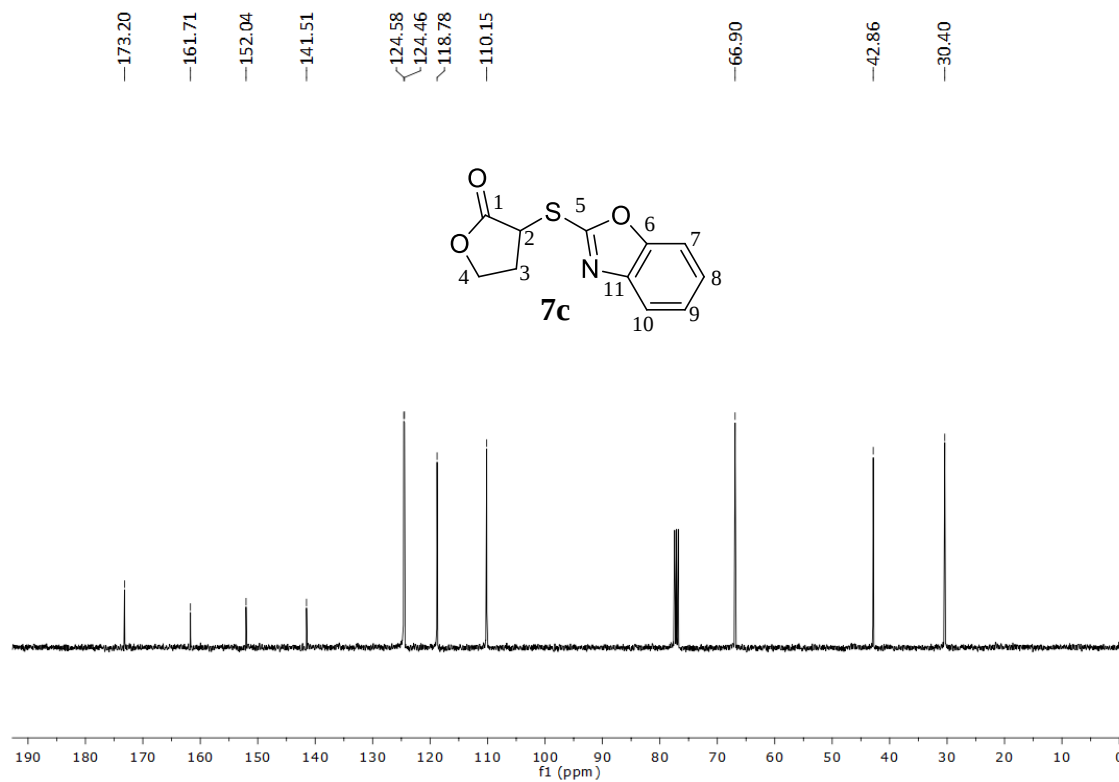
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **6b**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **6b**.

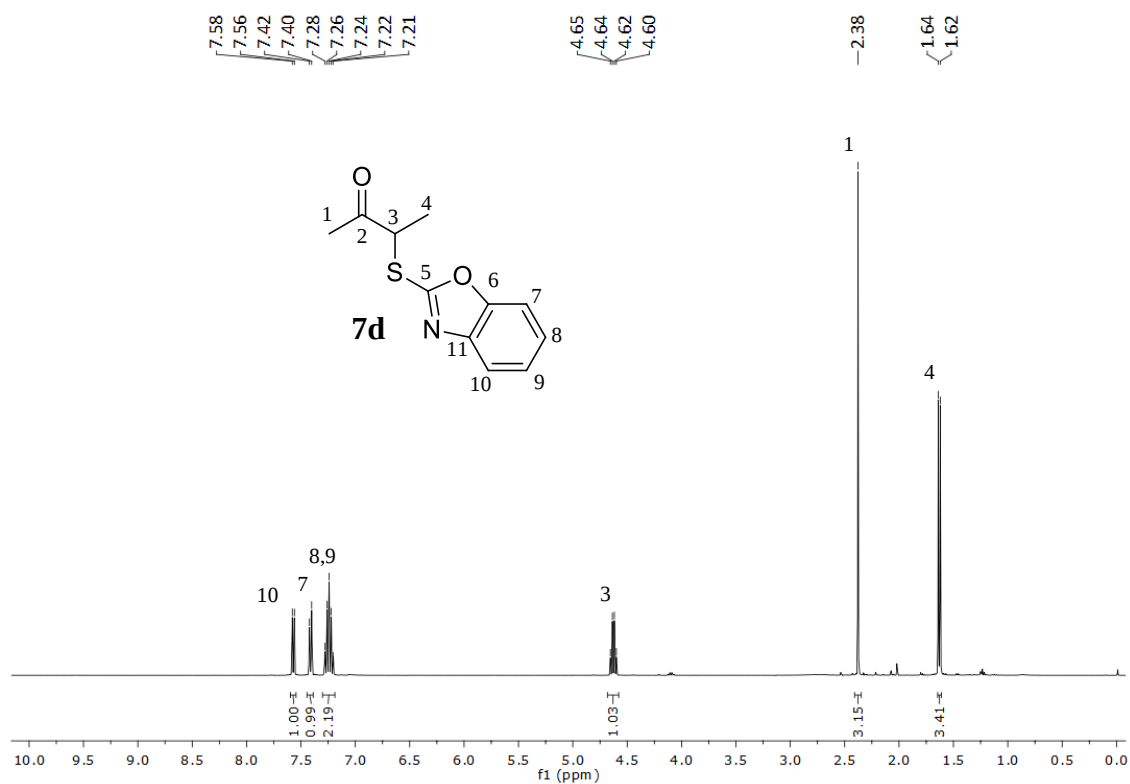
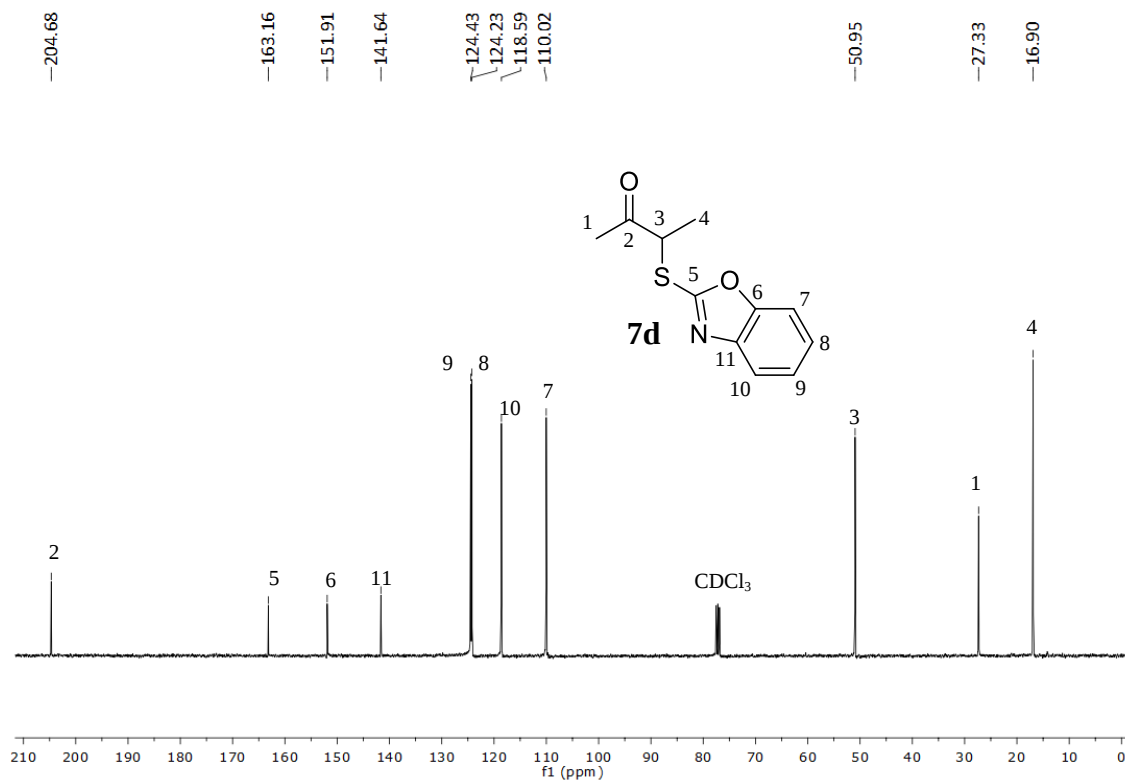
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **6c**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **6c**.

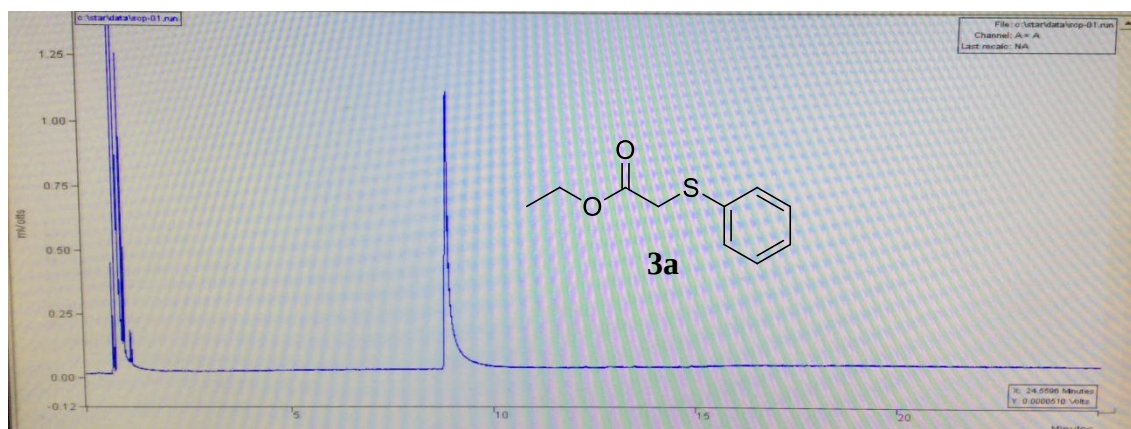
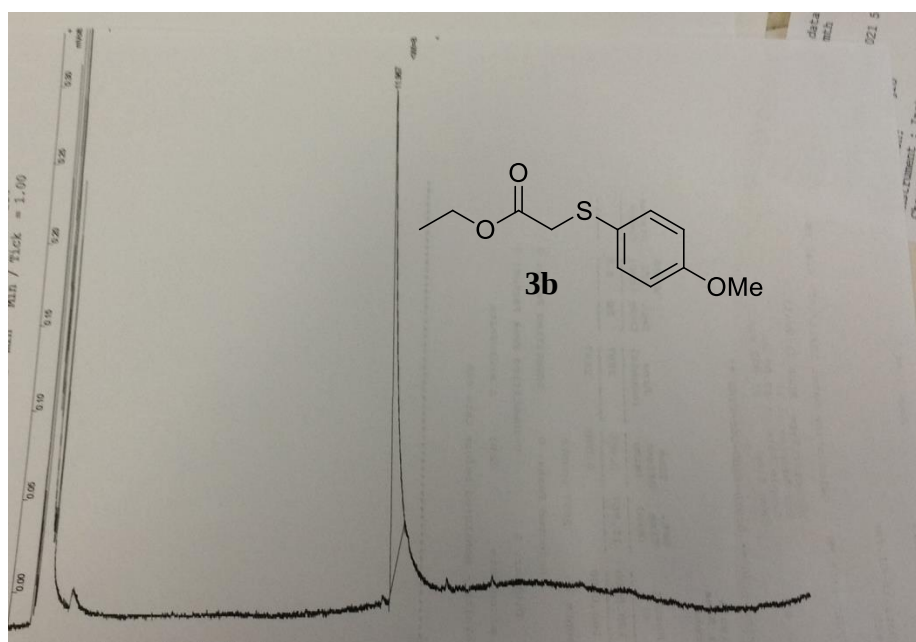
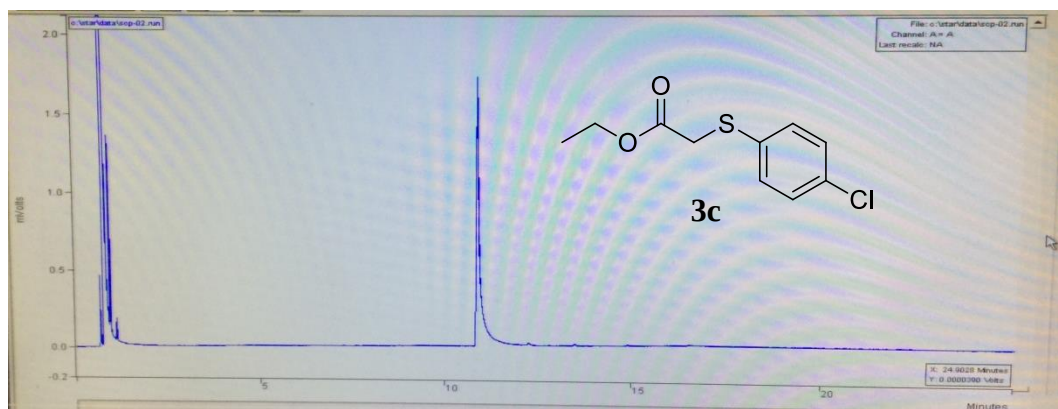
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **6d**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **6d**.

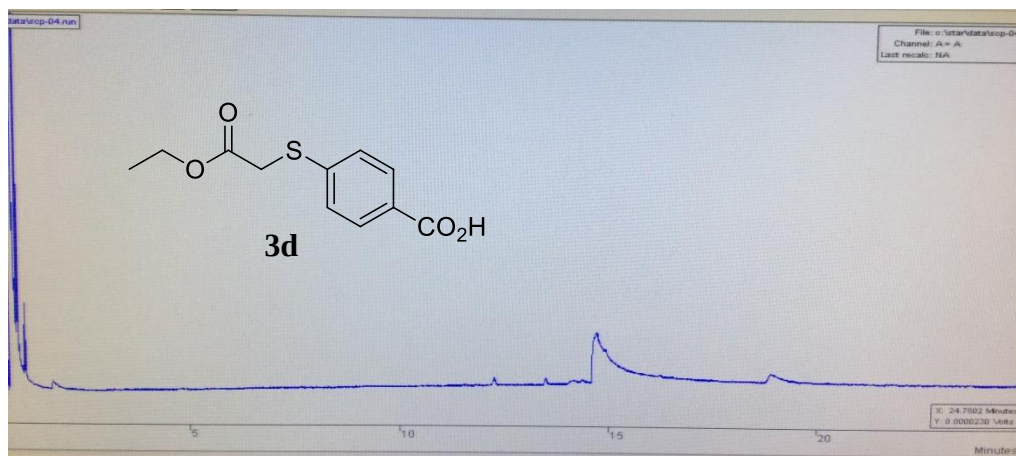
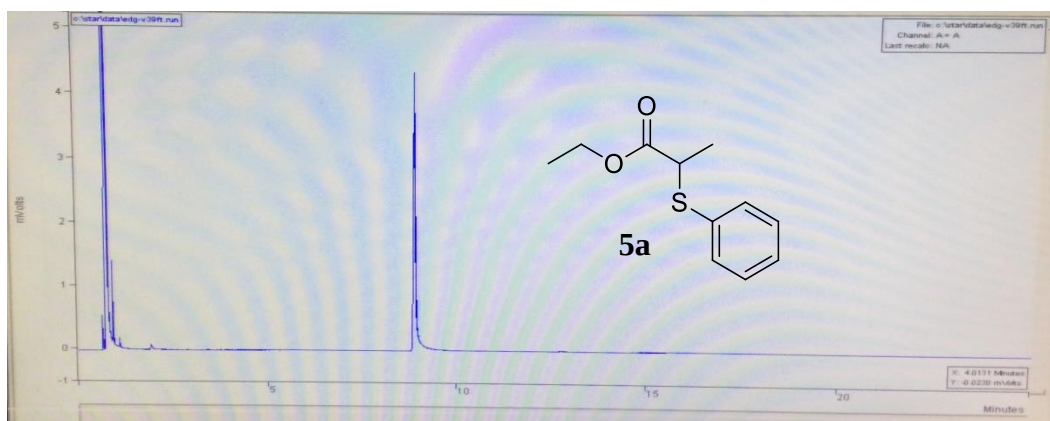
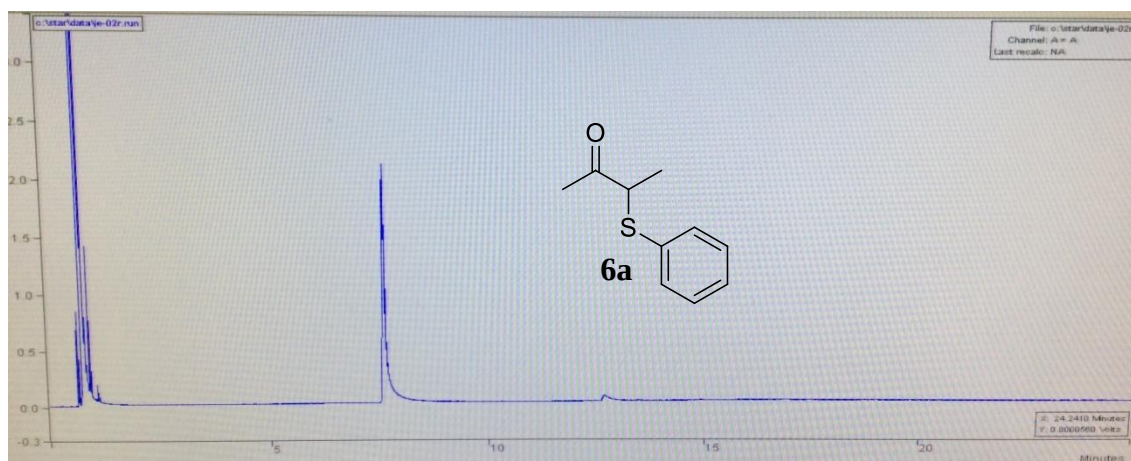
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **7a**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **7a**.

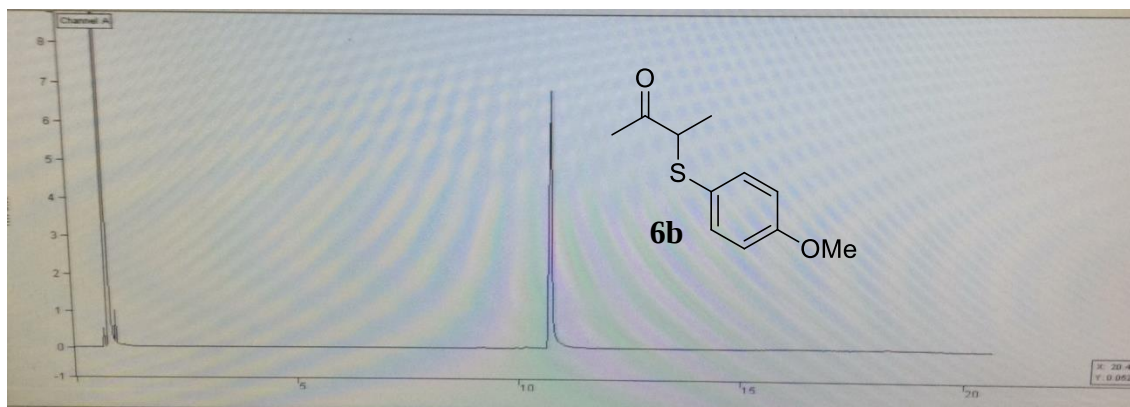
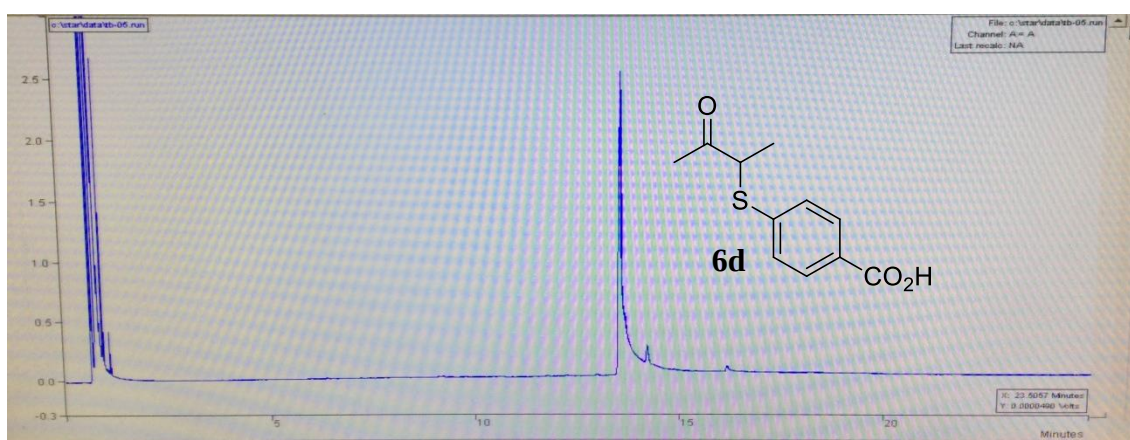
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **7b**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **7b**.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **7c**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **7c**.

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **7d**.Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) de **7d**.

Cromatograma de **3a** via CG-DIC.Cromatograma de **3b** via CG-DIC.Cromatograma de **3c** via CG-DIC.

Cromatograma de **3d** via CG-DIC.Cromatograma de **5a** via CG-DIC.Cromatograma de **6a** via CG-DIC.

Cromatograma de **6b** via CG-DIC.Cromatograma de **6d** via CG-DIC.

APÊNDICE D – PLANILHA DE EXCEL (MÉTRICA VERDE / 4-TIOCIANATOANILINA)

Reaction (balanced chemical equation)									
Aniline 0.0185 mL (0.2000 mmol)	Ammonium thiocyanate 0.0228 g 1.5 equiv	Ammonium persulfate 0.0685 g 1.5 equiv							
SC: 1 1 1			4-thiocyanatoaniline 0.0200 g	Ammonium hydrogen sulfate 1	Ammonium Sulfate 1				
References: This work: Ball-milling									
Material Efficiency									
PART ONE									
Reactants	MW(g/mol)	Stoich. Coeff. (SC)	Adjusted MW (g/mol)	density (g/mL)	volume (mL)	mass used (g)	moles	comments	stoich. Moles
Aniline	93.1283	1.0	93.1283	1.0213	0.0185	0.0189	0.00020	limiting reagent	0.00020
Ammonium Thiocyanate	76.1162	1.0	76.1162	1.3000		0.0228	0.00030		0.00020
Ammonium Persulfate	228.1921	1.0	228.1921	1.9800		0.0685	0.00030		0.00020
SUM			397.4364			0.1102	SUM		
SUM									0.0795
SUM									1.3864
SUM									0.0307
SUM									0.03
Products	MW(g/mol)	Stoich. Coeff.	Adjusted MW (g/mol)	mass products (g)					
4-thiocyanatoaniline	150.2009	1.0	150.2009	0.0200					
Ammonium hydrogen sulfate	115.1040	1.0	115.1040	0.0153					
Ammonium sulfate	132.1345	1.0	132.1345	0.0176					
SUM			397.44	recheck balancing					
SUM									
Solid Auxiliary	MW(g/mol)		density (g/mL)	volume (mL)	mass used (g)	comments			
Silica (SiO ₂)					0.1500				
SUM					0.1500				
Catalysts	MW(g/mol)		density (g/mL)	volume (mL)	mass used (g)	moles	comments		
						#DIV/0!			
SUM					0	SUM			
Workup Materials			density (g/mL)	volume (mL)	mass used (g)	comments			
					0				
SUM					0	SUM			
Purification Materials			density (g/mL)	volume (mL)	mass used (g)	comments			
					0				
SUM					0	SUM			
TOTAL INPUT MASS						0.2603 g			
Target Product	MW(g/mol)	moles collected	MASS OF TARGET PRODUCT			mass collected			
4-thiocyanatoaniline	150.2009	0.0001331550				0.0200 g			
MASS RAW WASTE = TOTAL INPUT MASS - MASS OF TARGET PRODUCT						0.2403 g			
PART TWO									
Recycling-Recovery of Materials					mass recovered				
Item					0				
MASS RECOVERED MATERIALS						0			
MASS ADJUSTED WASTE = MASS RAW WASTE - MASS RECOVERED MATERIALS						0.2403 g			
E-factor (E) = mass adjusted waste / mass product						12.0100			
Process Mass Intensity (PMI) = (total input mass - mass recovered materials) / mass product						13.0100			
Reaction Mass Efficiency (RME) = 100 * (mass product / (total input mass - mass recovered materials))						7.7 %			
Atom Economy (AE) = 100 * (MW product / sum of MWs of reactants)						37.8 %			
Yield (Y) = 100 * (moles product / moles limiting reagent) * (SC limiting reagent / SC Product)						66.6 %	SC product = 1		
CHECK CALCULATIONS									
PMI = 1 + E						13.0100			
RME = 1/(1 + E)						0.0769			
PART THREE									
Metrics Report Summary									
Actual Mass of Reagents	0.1102 g	Parameter	Actual	Ideal Limit					
Stoichiometric Mass of Reagents	0.0795 g	AE	0.378	1					
Stoichiometric Factor	1.3864	Rxn Yield	0.666	1					
Materials Recovery Parameter	0.4235	1/SF	0.721	1					
		MRP	0.424	1					
		RME	0.077	1					
Raw E-factor profile		VMR	0.5083						
E-kernel	2.9744	(vector magnitude ratio)							
E-access	1.5358								
E-rxn solvent or solid auxiliary	7.5000								
E-catalyst	0.0000	was not used							
E-work-up	0.0000	was not used							
E-purification	0.0000	was not considered							
E-aux	7.5000								
E-total	12.0100								
Yield	66.6 %								
AE	37.8 %								
PMI	13.010								
RME (global)	7.7 %								
Use for synthesis plans only									
target mass of product	0 g								
scaling factor	0								
scaled mass of limiting reagent	0 g								

Step

— Actual — Ideal Limit

E-factor Profile (E-total = 12.01)

Legend: E-access, E-rxn solvent or solid auxiliary, E-catalyst, E-work-up, E-purification

APÊNDICE E – PLANILHA DE EXCEL (MÉTRICA VERDE / 2- (FENILTIO)ACETATO DE ETILA)

Reaction (balanced chemical equation)														
2-bromoacetato de etila 0,0277 mL (0,25 mmol) Tiofenol 0,0204 mL (0,20 mmol) Carbonato de potássio 0,0304 g (0,22 mmol) 2-(feniltio)acetato de etila 0,0236 g Bicarbonato de potássio Brometo de potássio														
References Referência: Este trabalho														
Material Efficiency														
PART ONE														
Reactants	MW(g/mol)	Stoich. Coeff. (SC)	Adjusted MW (g/mol)	density (g/mL)	volume (mL)	mass used (g)	moles	comments	stoich. Moles	stoich. Mass (g)	mole ratio	mass ratio	excess mass (g)	mass kernel unreacted reagent (g)
2-bromoacetato de etila	167,0000	1,0	167,0000	1,5100	0,0277	0,0418	0,00025		0,00020	0,0334	1,25	1,2515	0,00840	0,02
Tiofenol	110,1700	1,0	110,1700	1,0800	0,0204	0,0220	0,00020	limiting reagent	0,00020	0,0220	1,00	0,9985	0,00000	0,01
Carbonato de potássio	138,2050	1,0	138,2050			0,0304	0,00022		0,00020	0,0276	1,10	1,0998	0,00276	0,02
			SUM			0,0942	SUM			0,0831		1,1334	0,0112	0,03
Products	MW(g/mol)	Stoich. Coeff.	Adjusted MW (g/mol)			mass products (g)								
2-(feniltio)acetato de etila	196,2600	1,0	196,2600			0,0236								
Bicarbonato de potássio	100,1151	1,0	115,1040			0,0120								
Brometo de potássio	119,0023	1,0	132,1345			0,0143								
			SUM			0,0500								
recheck balancing														
Solvente	MW(g/mol)			density (g/mL)	volume (mL)	mass used (g)		comments						
						0,0000	SUM							
Catalysts	MW(g/mol)			density (g/mL)	volume (mL)	mass used (g)		comments						
						0	SUM							
Workup Materials				density (g/mL)	volume (mL)	mass used (g)		comments						
						0	SUM							
Purification Materials				density (g/mL)	volume (mL)	mass used (g)		comments						
						0	SUM							
TOTAL INPUT MASS						0,0942 g								
Target Product	MW(g/mol)	moles collected				mass collected								
2-(feniltio)acetato de etila	196,26	0,0001202486	MASS OF TARGET PRODUCT			0,0236 g								
MASS RAW WASTE = TOTAL INPUT MASS - MASS OF TARGET PRODUCT						0,0706 g								
PART TWO														
Recycling-Recovery of Materials						mass recovered								
Item						g								
						g								
MASS RECOVERED MATERIALS						0	SUM							
MASS ADJUSTED WASTE = MASS RAW WASTE - MASS RECOVERED MATERIALS						0,0706 g								
E-factor (E) = mass adjusted waste / mass product						2,9915								
Process Mass Intensity (PMI) = (total input mass - mass recovered materials) / mass product						3,9915								
Reaction Mass Efficiency (RME) = 100 * (mass product / (total input mass - mass recovered materials))						25,1 %								
Atom Economy (AE) = 100 * (MW product / sum of MWs of reactants)						47,2 %								
Yield (Y) = 100 * (moles product / moles limiting reagent) * (SC limiting reagent / SC Product)						60,1 %								SC product = 1
CHECK CALCULATIONS														
PMI = 1 + E						3,9915								
RME = 1 / (1 + E)						0,2503								
PART THREE														
Metrics Report Summary														
Actual Mass of Reagents		0,0942 g	Parameter	Actual	Ideal Limit									
Stoichiometric Mass of Reagents		0,0831 g	AE	0,472	1									
Stoichiometric Factor		1,1329	RoY Yield	0,601	1									
Materials Recovery Parameter		1,0000	1/SF	0,882	1									
			MRP	1,000	1									
			RME	0,251	1									
Raw E-factor profile		2,5187	VMR	0,6963										
E-solvent		0,4728	(vector magnitude ratio)											
E-solvent or solid auxiliary		0,0000												
E-catalyst		0,0000	was not used											
E-work-up		0,0000	was not used											
E-purification		0,0000	was not considered											
E-total		2,9915												
Yield		60,1 %												
AE		47,2 %												
PMI		3,992												
RME (global)		25,1 %												
Use for synthesis plans only														
target mass of product		g												
scaling factor		0												
scaled mass of limiting reagent		g												

APÊNDICE F – MECHANOCHEMICAL THIOCYANATION OF ARYL COMPOUNDS VIA C-H FUNCTIONALIZATION



This is an open access article published under a Creative Commons Non-Commercial No Derivative Works (CC-BY-NC-ND) Attribution License, which permits copying and redistribution of the article, and creation of adaptations, all for non-commercial purposes.



<http://pubs.acs.org/journal/acsodf>

Article

Mechanochemical Thiocyanation of Aryl Compounds via C–H Functionalization

Edson de Oliveira Lima Filho and Ivani Malvestiti*



Cite This: *ACS Omega* 2020, 5, 33329–33339



Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

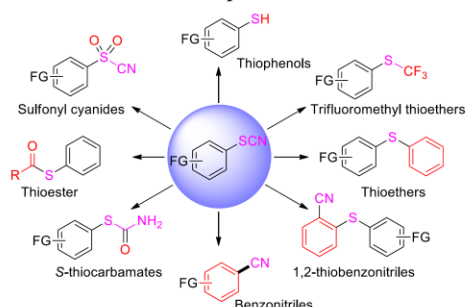


ABSTRACT: Aryl thiocyanate compounds are important building blocks for the synthesis of bioactive compounds and intermediates for several functional groups. Reported thiocyanation reactions *via* C–H functionalization have limited substrate scope and low RME. The ball-milling method reported here uses ammonium persulfate and ammonium thiocyanate as reagents and silica as a grinding auxiliary. It afforded aryl thiocyanates with moderate to excellent yields for a wide variety of aryl compounds (36 examples, 8–96% yield), such as anilines, phenols, anisoles, thioanisole, and indole, thus tolerating substrates with sensitive functional groups. New products such as benzo[*d*][1,3]oxathiol-2-ones were obtained with C-4 substituted phenols. Thus, to our knowledge, we report, for the first time, aryl thiocyanation reaction by ball-milling at room temperature and solvent-free conditions, with short reaction times and no workup. Analysis of several mass-based green metrics indicates that it is an efficient greener method.

INTRODUCTION

Organosulfur compounds are common intermediates for target molecules in pharmaceuticals and materials science.¹ Aryl thiocyanates are particularly relevant because they can be converted into other useful functional groups, such as 1,2-thiobenzonitriles,¹ thiophenols,² trifluoromethyl thioethers,³ thioesters,⁴ S-thiocarbamates,⁵ sulfonyl cyanides,⁶ disulfides,⁶ thioesters,⁷ or CN source, to benzonitrile formation (Scheme 1).⁸ They also function as versatile precursors for many bioactive compounds.^{9,10}

Scheme 1. Aryl Thiocyanate Compounds as Intermediates for Several Functional Groups



Recently, aryl thiocyanate compounds were synthesized by directly introducing SCN moieties into aryl scaffolds as a convenient method for carbon–sulfur bond formation.^{11,12} Some methods involve more than one step, long reaction times, costly, and tedious workup procedures (Scheme 2A).^{3,13}

The C–H functionalization approaches for thiocyanation employ conventional solution (cs) reactions as well as alternative and greener methods such as microwave, electrochemical, and ultrasound (Scheme 2B).¹⁴ However, many of these methods still have some drawbacks and limitations, such as the use of metal catalysts, long reaction times, harsh reaction conditions, and mainly limited substrate scope.

During the last decade, chemical reactions induced or sustained by mechanical energy, so-called mechanochemistry, have gained significance substantially in several areas of chemical synthesis due to the drastic reduction or even elimination of reaction solvents, reaction times, and energy consumption. Additional advantages include stoichiometric control, the use of poorly soluble reactants, transformations, and reaction intermediates that are difficult or impossible to access in solution.¹⁵ The liquid-assisted grinding (LAG) and auxiliary grinding techniques, which use small amounts of additives, enable reactions that do not take place or are not

Received: October 21, 2020
Accepted: November 23, 2020
Published: December 14, 2020



ACS Publications

© 2020 American Chemical Society

33329

<https://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c05131>
ACS Omega 2020, 5, 33329–33339