

Artículo

Un procedimiento eficiente y ecológico para electrófilos Tiocianación de anilinas y 1-(sustituidas bencilideno)-2-fenilhidracinas

AMM Mallikarjunaswamy y Vipin A. Nair ^{4,*} , Gothami Kuruvali ¹, Khajamohiddin Syed ², Vaddi Damodara Reddy ^{2,3} 

¹ Departamento de Química, Facultad de Ciencias Aplicadas, Universidad REVA, Yelahanka, Bangalore 560064, Karnataka, India

² Departamento de Biotecnología, Facultad de Ciencias Aplicadas, Universidad REVA, Yelahanka, Bangalore 560064, Karnataka, India

³ Departamento de Bioquímica y Microbiología, Facultad de Ciencias, Agricultura e Ingeniería, Universidad de Zululandia, KwaDlangezwa 3886, Sudáfrica

⁴ Escuela de Biotecnología, Amrita Vishwa Vidyapeetham, Campus Amritapuri, Clappana, Kollam 690525, Kerala, India

* Correspondencia: khajamohiddinsyed@gmail.com (KS); vn74nr@gmail.com (VAN)

Resumen: Los tiocianatos forman una clase importante de compuestos orgánicos que se encuentran comúnmente en productos naturales. Productos que exhiben una excelente actividad antimicrobiana. La tiocianación electrófila es una de las métodos más eficaces para introducir un grupo funcional -SCN en la molécula orgánica original. En En este trabajo, exploramos un método ecológico y altamente eficiente para la tiocianación de anilinas y 1-(bencilideno sustituido)-2-fenilhidracinas utilizando N-bromosuccinimida disponible comercialmente (NBS) y tiocianato de potasio (KSCN). El protocolo optimizado proporcionó tiocianatos con buena regioselectividad y excelentes rendimientos en comparación con los métodos disponibles.

Palabras clave: N-bromosuccinimida; KSCN; aminas aromáticas; bases de esqui; tiocianación electrófila



Cita: Mallikarjunaswamy,

AMM; Kuruvali, G.; Syed, K.;

Reddy, VD; Nair, VA Un eficiente

y Procedimiento Ecológico para

Tiocianación electrófila de

Anilinas y 1-(Sustituidas

benciliden)-2-fenilhidracinas.

Química 2024, 6, 476–488. [https://](https://doi.org/10.3390/chemistry6030027)

doi.org/10.3390/chemistry6030027

Editor académico: Angelo Frongia

Recibido: 23 de abril de 2024

Revisado: 23 de mayo de 2024

Aceptado: 26 de mayo de 2024

Publicado: 10 de junio de 2024



Copyright: © 2024 por los autores.
Licenciario MDPI, Basilea, Suiza.

Este artículo es un artículo de acceso abierto,
distribuido bajo los términos y

condiciones de los Creative Commons

Licencia de atribución (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introducción

La tiocianación de compuestos aromáticos y heteroaromáticos representa una transformación crucial con implicaciones tanto para la síntesis orgánica como para los productos farmacéuticos [1,2]. En los últimos años, ha habido una atracción significativa por los compuestos aromáticos que contienen azufre debido a sus diversas actividades biológicas. Entre estos compuestos, los tiocianatos son una clase prominente, que sirven como componentes clave en la síntesis de fármacos farmacológicamente compuestos activos. Los tiocianatos exhiben una reactividad versátil, lo que lleva a la formación de tioles [3], cloruros de sulfonilo [4], sulfuros [5], sulfuros de trifluorometilo (o difluorometilo) [6,7], disulfuros [8], fosfonotioatos [9] y otros heterociclos que contienen azufre [10,11]. Este grupo funcional está bien establecido en numerosos biológicamente activos. productos naturales [12–17] y compuestos sintéticos que los presentan como enzimas potenciales inhibidores (Figura 1), con aplicaciones que van desde el tratamiento de la enfermedad de Chagas [18,19] y cáncer [20,21] a las consideraciones más recientes para COVID-19 [22].

Se han empleado varios métodos para la tiocianación de sistemas aromáticos utilizando diferentes reactivos. Por ejemplo, se logró la tiocianación de indoles y carbazoles. utilizando tiocianato de amonio mediante reacciones mediadas por arcilla de montmorillonita K 10 [23]. La tiocianación de alcoholes, trimetilsililo y éteres tetrahidropiránlicos se llevó a cabo utilizando un Líquido iónico de fosfinito de difenilo [24]. Se empleó peroxidisulfato-Cu(II), como oxidante. para la α -tiocianación de compuestos carbonilo y β -dicarbonilo [25]. Tiocianación de compuestos aromáticos se llevó a cabo mediante oxidación anódica del anión tiocianato a SCN radicales [26]. Los indoles y el pirrol reaccionan con el tiocianato de amonio en el

al radical SCN [26]. Los indoles y el pirrol reaccionan con el tiocianato de amonio en presencia de ácido *p*-yodobenzoico [27]. Los indoles se convirtieron en los correspondientes derivados de cianato tras el tratamiento con tiocianato de amonio en presencia de derivados de *p*-tolueno tiocianato tras el tratamiento con tiocianato de amonio en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico [28]. Se desarrolló un procedimiento mediado por NBS para los *N*-óxidos de isoxazolina fusionados con tiociclohexeno en condiciones suaves [29].

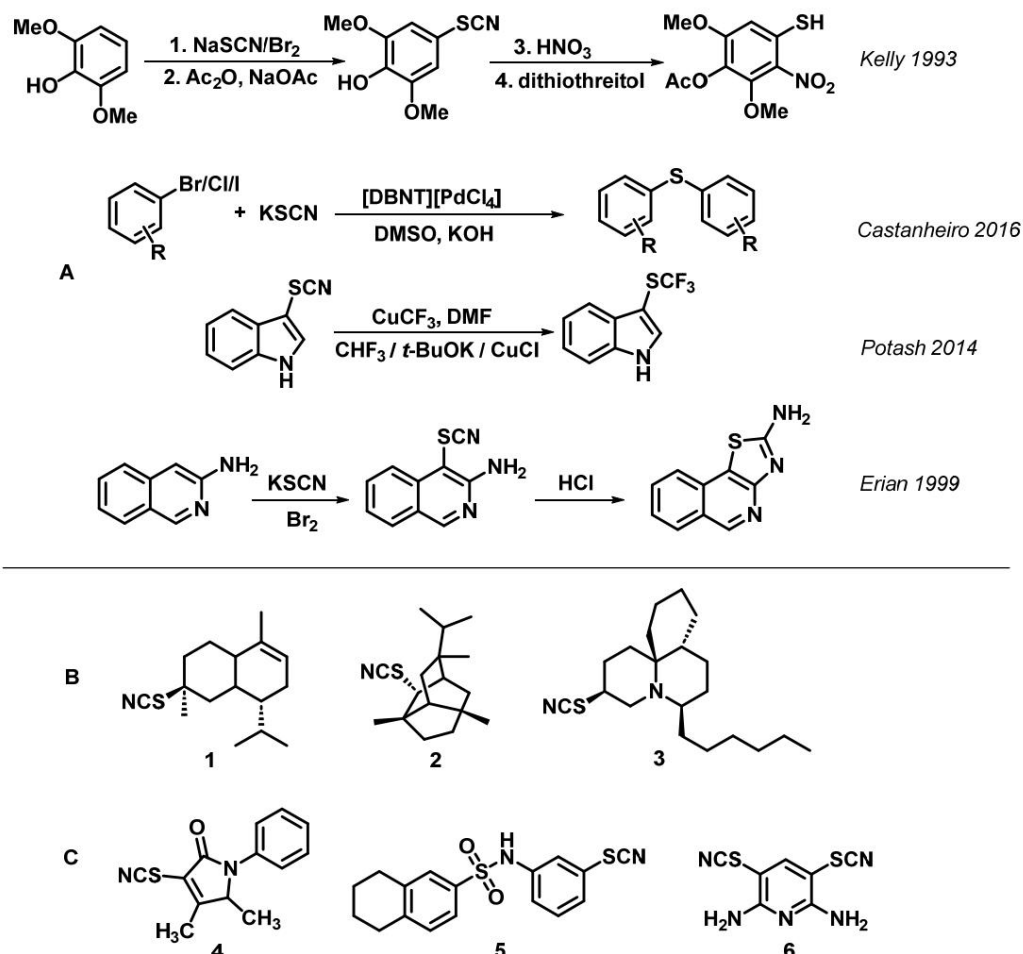


Figura 11. (A) Conversiones representativas del tiocianato a diferentes restos funcionales [33,56,109]; Algunos derivados como (B) productos naturales y (C) inhibidores de enzimas.

Se han probado varios métodos para la síntesis de tiocianato en la literatura. Reacción de tiocianato de amonio con dióxido de azufre y SO₂ húmedo produce el producto con tiocianato de sulfuro de ácido hipocloroso y ácido hipocloroso heterogéneo y el agente oxidante mediante la generación de dióxido de azufre y dióxido de azufre [30]. En medio acuoso, la oxidación del ion tiocianato de amonio por nitrato se puede observar (la mejor señal medible en un rendimiento insatisfactorio insatisfactorio del 10%) [31]. Se pudo obtener una mejora significativa cuando la reacción se realizó con yodo [32]. El peróxido de sodio también facilita la transformación, pero en transformaciones a altas temperaturas y en medio ácido [33]. Se podría mejorar la transformación para su aplicación en la síntesis de ácido acético y metanol [34] o en presencia de metales y ligandos en ácido acético [35] e incluso en medio acuoso. También se logró la conversión de medio [34] o acetato de metanol en ácido acético [35] con acetato de litio. También se logró [36]. Sección más suave utilizando azodicarboxilato de etilo en un medio de acetato [36]. Sección más suave utilizando azodicarboxilato de etilo con un método más suave, pero tardó más en acondicionarlo, pero se logró un rendimiento superior empleando para lograr un rendimiento apreciable [37]. La tiocianación por microondas depende de una superficie sólida mediante el empleo de alúmina ácida [38]. Mediación de la tiocianación de la capacidad coordinadora de electrones del núcleo aromático [39]. Los intentos de obtener el producto con sustratos dependen de la capacidad donadora de electrones del núcleo aromático [39]. Los intentos de yodo no fueron alentadores [40]. La tiocianación en ácido yódico produjo buenos resultados y la obtención del producto con peróxido de yodo no fue alentadora [40]. La tiocianación dio resultados, pero se utilizó cloroformo como disolvente [41]. Con peróxido de hidrógeno o ácido yódico periódico se obtuvieron buenos rendimientos, pero se utilizó cloroformo como disolvente [41]. Con

ácido, la reacción se realizó en medio acuoso [42]. El diclorodobenceno promueve la reacción a 0 °C en un medio de diclorometano [43]. A pesar de estos avances, los métodos empleados tienen una o más limitaciones, como rendimiento deficiente, alcance limitado del sustrato, disolvente halogenado o tóxico, necesidad de una cantidad excesiva de reactivo oxidante fuerte, condiciones ácidas, fase de reacción heterogénea, rendimiento deficiente, medio anhidro, largo tiempo de reacción, atmósfera inerte y condiciones de reacción estrictas con difícil escalabilidad. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha de desarrollar un proceso eficiente para sintetizar derivados de tiocianato de anilinas. Se demostró un procedimiento simple para la tiocianación en sustratos areno usando N-tiocianatosuccinimida. Sin embargo, el alcance de esta estrategia no se exploró ampliamente para los derivados de anilina y las 1-(benciliden sustituida)-2-fenilhidracinas. Por lo tanto, decidimos investigar las reacciones de tiocianación electrófila de estos sustratos en condiciones ecológicas mediante el uso de N-bromosuccinimida y tiocianato de potasio en un medio de etanol.

2. Sección Experimental 2.1.

Materiales y métodos

Todos los productos químicos se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Las reacciones se llevaron a cabo en material de vidrio secado en horno y se mantuvieron en las condiciones atmosféricas apropiadas. Para monitorear el progreso de las reacciones, se empleó cromatografía en capa fina (TLC), específicamente, se usaron placas Merck Silica gel 60 F254 de 0,25 mm y la visualización se logró usando luz UV. En la cromatografía en columna, se utilizó gel de sílice de malla 60-120 como fase estacionaria. La elución se llevó a cabo utilizando una mezcla de hexano y acetato de etilo como fase móvil. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron utilizando un espectrómetro Jeol ECZ 400R que funciona a 400 MHz para ¹H NMR y 100 MHz para ¹³C NMR. Se utilizó CDCl₃ como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Se informaron cambios químicos (δ) en relación con las señales de disolvente residual, específicamente 7,25 ppm para ¹H NMR y un triplete centrado en 77,00 ppm para ¹³C NMR. El análisis de espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro de masas Agilent de tiempo de vuelo cuadrupolo ESI (ionización por electropulverización). Los espectros IR se registraron en un

espectrofotómetro FTIR Bruker Alpha II. (i) Procedimiento general para la síntesis de análogos de tiocianatoar

A una solución de N-bromosuccinimida (1,0 mmol) en EtOH (10 ml), se añadió KSCN (2,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente (27 °C) durante 5 min. A esta solución se le añadió anilina sustituida (1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (27 °C) durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el crudo resultante se sometió a purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando una mezcla de hexano-acetato de etilo (10:1) como fase móvil para obtener el producto deseado. . 4-tiocianatoanilina

(1a) [30]: Sólido marrón pálido; Rendimiento 98%; pf = 52–53 °C; IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 3374,27, 2152,01, 1707,83 1625,05, 1594,80, 1495,78, 1428,12, 1361,05, 1301,37, 1221,64, 1179,07, 1129,30, 1085,54, 824,74, 676,97; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,31–7,34 (m, 2H, Ar), 6,63–6,66 (m, 2H, Ar), 3,97 (s, 2H, NH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 148,9, 134,6, 116,2, 112,5, 109,6; HRMS (ESI): m/z calculado. para C₇H₆N₂S [M + H]⁺: 151,0252; encontrado: 151,0486.

2-cloro-4-tiocianatoanilina (1b) [39]: Sólido blanco; Rendimiento 96%; pf = 64–66 °C; IR (ν_{máx}, cm⁻¹): 3474,59, 3372,59, 3233,14, 2925,76, 2154,54, 2054,68, 1623,93, 1591,81, 1476,32, 1420,75, 1315,22, 1239,46, 3,23, 1020,23, 902,03, 849,96, 813,39; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,48 (d, 1H, Ar), 7,25–7,28 (m, 1H, Ar), 6,75 (d, 1H, Ar), 4,38 (s, 2H, NH₂); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 145,4, 133,9, 132,7, 119,8, 116,5, 111,7, 110,1; HRMS (ESI): m/z calculado. para C₇H₅ClN₂S [M + H]⁺: 184,9864; encontrado: 184,9975.

2-metil-4-tiocianatoanilina (1c) [42]: Sólido blanco cremoso; Rendimiento 96%; $pf = 68-70\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3449,59, 3368,62, 3246,89, 2924,89, 2150,60, 1628,89, 1592,12, 1568,60, 1491,02, 1454,53, 1402,63, 1296,51, 3,92, 1091,96, 1032,18, 995,58, 885,14, 814,70, 719,01; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,24–7,26 (m, 1H, Ar), 7,20–7,23 (m, 1H, Ar), 6,59–6,68 (m, 1H, Ar), 3,90 (s, 2H, NH_2), 2,13 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 147,2, 135,1, 132,2, 124,0, 115,8, 112,7, 109,3, 17,3; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 165,0408; encontrado: 165.0509.

4-metil-2-tiocianatoanilina (1d): Sólido blanco; Rendimiento 97%; $pf = 80-82\text{ }^{\circ}\text{C}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,34 (d, 1H, Ar), 6,56–6,58 (m, 1H, Ar), 6,46–6,50 (m, 1H, Ar), 3,91 (s, 2H, NH_2), 2,43 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 149,5, 143,1, 136,4, 117,4, 113,8, 112,2, 109,1, 21,0; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 165,0408; encontrado: 165.641.

2,3-dicloro-4-tiocianatoanilina (1e): Sólido amarillo; Rendimiento 96%; $pf = 75-77\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3333,01, 3226,89, 2925,74, 2161,17, 1708,24, 1629,63, 1577,77, 1539,59, 1466,44, 1393,56, 1359,26, 1323,83, 4,70, 1220,32, 1181,86, 1109,75, 1056,51, 919,81, 813,47, 773,60; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,39 (d, 1H, Ar), 6,70 (d, 1H, Ar), 4,50 (s, 2H, NH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 146,5, 135,5, 132,0, 118,9, 114,1, 110,6, 110,5; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 217,9472; encontrado: 217.0195.

2-fluoro-4-tiocianatoanilina (1f): sólido amarillo pálido; Rendimiento 95%; $pf = 61-63\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3474,59, 3372,59, 3233,14, 2925,76, 2154,54, 2054,68, 1623,93, 1591,81, 1476,32, 1420,75, 1315,22, 1239,46, 3,23, 1020,23, 902,03, 849,96, 813,39; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,19–7,23 (m, 1H, Ar), 7,12–7,16 (m, 1H, Ar), 6,73–6,78 (m, 1H, Ar), 4,09 (s, 2H, NH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 152,2, 149,8, 137,6, 129,9, 120,0, 117,4, 111,8; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_7\text{H}_5\text{FN}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 169,0157; encontrado: 169.0281.

4-fluoro-2-tiocianatoanilina (1g): sólido amarillo pálido; Rendimiento 96%; $pf = 76-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,44–7,48 (m, 1H, Ar), 7,26–7,30 (m, 1H, Ar), 6,99–7,05 (m, 1H, Ar), 5,42 (s, 2H, NH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 160,0, 119,8, 119,7, 114,0, 113,7, 107,9, 107,6; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_7\text{H}_5\text{FN}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 169,0157; encontrado: 169.0281.

3-cloro-4-tiocianatoanilina (1h): Sólido amarillo; Rendimiento 97%; $pf = 70-72\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3474,59, 3372,59, 3233,14, 2925,76, 2154,54, 2054,68, 1623,93, 1591,81, 1476,32, 1420,75, 1315,22, 1239,46, 3,23, 1020,23, 902,03, 849,96, 813,39; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,39–7,40 (m, 1H, Ar), 6,75–6,77 (m, 1H, Ar), 6,54–6,57 (m, 1H, Ar), 4,08 (s, 2H, NH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 150,0, 137,8, 135,4, 116,2, 114,6, 111,2, 108,7; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 184,9862; encontrado: 184.9978. 3,5-

dicloro-4-tiocianatoanilina (1i): Sólido blanco cremoso; Rendimiento 96%; $pf = 65-67\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3408,88, 3333,01, 3226,89, 2925,74, 2161,17, 1708,24, 1629,63, 1577,77, 1539,59, 1466,44, 1393,56, 1359,26, 3,83, 1294,70, 1220,32, 1181,86, 1109,75, 1056,51, 919,81, 813,47, 773,60; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,71–6,73 (m, 2H, Ar), 4,15 (s, 2H, NH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 150,4, 141,7, 114,9, 110,0, 107,9; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 218,9472; encontrado: 218.9472. 3-metil-4-

tiocianatoanilina (1j) [42]: Sólido amarillo; Rendimiento 96%; $pf = 81-83\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3427,48, 3339,89, 3213,03, 2920,65, 2146,96, 1708,08, 1625,62, 1592,74, 1481,86, 1453,57, 1360,12, 1325,91, 4,65, 1221,13, 1139,17, 1034,00, 858,95, 817,13, 739,36, 671,84; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,34 (d, 1H, Ar), 6,56–6,59 (m, 1H, Ar), 6,46–6,50 (m, 1H, Ar), 3,91 (s, 2H, NH_2), 2,44 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 149,5, 143,1, 136,4, 117,4, 113,8, 112,2, 109,1, 21,0; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 165,0408; encontrado: 165.0754. 2-metoxi-4-tiocianatoanilina (1k): Sólido

blanco; Rendimiento 96%; $pf = 52-54\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3449,59, 3368,62, 3246,89, 2924,89, 2150,60, 1628,89, 1592,12, 1568,60, 1491,02, 1454,53, 1402,63, 1296,51, 3,92, 1091,96, 1032,18, 995,58, 885,14, 814,70, 719,01; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,99–7,02 (m, 1H, Ar), 6,94 (d, 1H, Ar), 6,64–6,68 (m, 1H, Ar), 4,08 (s, 2H, NH_2), 3,86 (s, 3H, OCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 147,7, 139,1, 126,9, 115,0, 114,6, 112,5, 109,0, 55,8; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 181,0352; encontrado: 181.0760.

2,6-dimetil-4-tiocianatoanilina (1l) [30]: Sólido blanco; Rendimiento 97%; $pf = 85-87\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3412,21, 3343,82, 2971,60, 2151,47, 1709,41, 1636,90, 1582,66, 1465,66, 1438,27, 1360,04, 1284,95, 1221,05, 3,24, 1027,29, 867,69, 746,19, 731,58; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,15–7,16 (m, 2H, Ar), 3,82 (s, 2H, NH_2), 2,15 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 145,3, 132,9, 123,2, 112,8, 108,6, 17,5; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 179,0565; encontrado: 179,095. 4-bromo-2-tiocianatoanilina (1m): Sólido

amarillo; Rendimiento 98%; $pf = 73-75\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3474,59, 3372,59, 3233,14, 2925,76, 2154,54, 2054,68, 1623,93, 1591,81, 1476,32, 1420,75, 1315,22, 1239,46, 3,23, 1020,23, 902,03, 849,96, 813,39; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,44–7,48 (m, 1H, Ar), 7,26–7,30 (m, 1H, Ar), 6,99–7,05 (m, 1H, Ar), 5,49 (s, 2H, NH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 160,0, 119,8, 119,7, 114,0, 113,7, 107,9, 107,6; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrN}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 230,9357; encontrado: 230,9581. 4-metoxi-2-tiocianatoanilina (1n): sólido amarillo pálido; Rendimiento 96%;

$pf = 100-102\text{ }^{\circ}\text{C}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,99–7,02 (m, 1H, Ar), 6,94 (d, 1H, Ar), 6,65–6,67 (m, 1H, Ar), 4,08 (s, 2H, NH_2), 3,86 (s, 3H, OCH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 147,7, 139,1, 126,9, 115,0, 114,6, 112,5, 109,0, 55,8; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 181,0357; encontrado: 181,0557. 2,4-dimetil-6-tiocianatoanilina (1o): Sólido blanco; Rendimiento 96%; $pf = 75-76\text{ }^{\circ}\text{C}$; RMN ^1H (400

MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,21–7,23 (m, 1H, Ar), 6,92–6,94 (m, 1H, Ar), 5,65 (s, 2H, NH_2), 2,50 (s, 3H, CH_3), 2,35 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 164,8, 148,9, 132,0, 131,3, 128,4, 128,3, 118,5, 21,3, 18,5; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 179,0565; encontrado:

179,0882. 4-cloro-2-tiocianatoanilina (1p): Sólido amarillo; Rendimiento 98%; $pf = 69-71\text{ }^{\circ}\text{C}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:

7,44–7,48 (m, 1H, Ar), 7,26–7,30 (m, 1H, Ar), 6,99–7,05 (m, 1H, Ar), 5,40 (s, 2H, NH_2); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 160,0, 119,8, 119,7, 114,0, 113,7, 107,9, 107,6; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 184,9862; encontrado: 185,0111.

(ii) Procedimiento general para la síntesis de (E)-1-benciliden-2-(4-tiocianatofenil) sustituido análogos de hidracina.

A una solución de N-bromosuccinimida (1,0 mmol) en EtOH (10 ml), se añadió KSCN (2,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente ($27\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 5 min. A esta solución se le añadió 1-(benciliden sustituido)-2-fenilhidrazina (1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente ($27\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el crudo resultante se sometió a purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 60-120) usando una mezcla de hexano-acetato de etilo (10:1) como fase móvil para obtener el producto deseado. 1-benciliden-2-(4-tiocianatofenil)hidrazina (2a): Sólido amarillo; Rendimiento 95%; $pf = 112-114\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3479,12, 3373,20, 2155,30,

1707,64, 1625,34, 1589,70, 1544,17, 1494,36, 1444,08, 1422,36, 1358,39, 1304,85, 9,80, 1220,69, 1191,30, 1138,59, 1067,28, 1026,73, 953,13,

928,58, 842,48, 802,17, 755,39; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,80 (s, 1H, NH), 7,71 (s, 1H, CH), 7,64–7,66 (m, 2H, Ar), 7,44–7,47 (m, 2H, Ar), 7,31–7,40 (m, 3H, Ar), 7,11–7,14 (m, 2H, Ar); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 146,6, 139,4, 134,7, 134,2, 129,2, 128,8, 126,6, 114,2, 112,2, 111,6; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 254,0674; encontrado: 254,0794.

1-(2-bromobenciliden)-2-(4-tiocianatofenil)hidrazina (2b): Sólido blanco; Rendimiento 80%; $pf = 146-148\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3477,89, 3372,94, 2926,24, 2155,71, 1708,75, 1625,84, 1590,34, 1544,08, 1494,31, 1443,82, 1422,32, 1358,46, 4,64, 1259,70, 1220,31, 1191,54, 1133,84, 1092,93, 1067,24, 1026,65, 928,31, 842,62, 802,07, 755,02, 693,91; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,11 (s, 1H, NH), 8,03 (s, 1H, CH), 8,01 (s, 1H, Ar), 7,52–7,56 (m, 1H, Ar), 7,46–7,48 (m, 2H, Ar), 7,31–7,34 (m, 1H, Ar), 7,13–7,18 (m, 3H, Ar); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 146,2, 138,1, 134,1, 133,6, 133,1, 130,2, 127,7, 127,2, 123,16, 114,3, 112,3, 112,0; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 333,9779; encontrado: 333,9846.

1-(2-clorobenciliden)-2-(4-tiocianatofenil)hidrazina (2c): Sólido marrón pálido; Rendimiento 90%; $pf = 113-114\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3480,27, 3374,88, 2926,24, 2155,25, 1707,39, 1625,72, 1590,60, 1544,19, 1494,22, 1444,23, 1422,36, 1358,23, 3,22, 1259,94, 1221,15, 1191,24, 1135,16, 1067,31, 1026,67, 928,27, 842,70, 802,17, 754,81; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,14 (s, 1H, NH), 8,05 (s, 1H, CH), 8,01–8,03 (m, 1H, Ar), 7,47–7,48 (m, 1H, Ar), 7,45–7,46 (m, 1H, Ar), 7,34–7,36 (m, 1H, Ar), 7,25–7,29 (m, 2H, Ar), 7,13–7,15 (m, 2H, Ar); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 146,2, 135,8, 135,7, 134,1, 133,1, 132,1, 129,9, 127,1, 126,8, 114,3, 112,2, 112,1; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 288,0284; encontrado: 288.0384.

1-(3-bromobenciliden)-2-(4-tiocianatofenil)hidrazina (2d): Sólido blanco; Rendimiento 83%; $pf = 119-121\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3474,59, 3372,59, 3233,14, 2925,76, 2154,54, 2054,68, 1623,93, 1591,81, 1476,32, 1420,75, 1315,22, 1239,46, 3,23, 1020,23, 902,03, 849,96, 813,39; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,86 (s, 1H, NH), 7,81 (s, 1H, CH), 7,63 (s, 1H, Ar), 7,53 (d, 1H, Ar), 7,41–7,50 (m, 3H, Ar), 7,25 (s, 1H, Ar), 7,12 (m, 2H, Ar); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 146,1, 137,4, 136,8, 134,1, 131,9, 130,3, 129,1, 125,2, 123,0, 114,3, 112,3, 112,0; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 333,9779; encontrado: 333.9831.

1-(4-clorobenciliden)-2-(4-tiocianatofenil)hidrazina (2e): sólido amarillo pálido; Rendimiento 90%; $pf = 120-122\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3449,59, 3368,62, 3246,89, 2924,89, 2150,60, 1628,89, 1592,12, 1568,60, 1491,02, 1454,53, 1402,63, 1296,51, 3,92, 1091,96, 1032,18, 995,58, 885,14, 814,70, 719,01, 671,25; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,81 (s, 1H, NH), 7,67 (s, 1H, CH), 7,56–7,59 (m, 2H, Ar), 7,45–7,48 (m, 2H, Ar), 7,33–7,36 (m, 2H, Ar), 7,11–7,14 (m, 2H, Ar); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 146,3, 138,0, 134,9, 134,1, 133,2, 129,0, 127,6, 114,2, 112,1, 112,0; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 288,0284; encontrado: 288.0461. 1-(4-fluorobenciliden)-2-(4-tiocianatofenil)hidrazina

(2f): Sólido blanco; Rendimiento 87%; $pf = 125-127\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3477,89, 3372,94, 2926,24, 2155,71, 1708,75, 1625,84, 1590,34, 1544,08, 1494,31, 1443,82, 1422,32, 1358,46, 4,64, 1259,70, 1220,31, 1191,54, 1133,84, 1092,93, 1067,24, 1026,65, 928,31, 842,62, 802,07, 755,02, 693,91; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,78 (s, 1H, NH), 7,69 (s, 1H, CH), 7,61–7,65 (m, 2H, Ar), 7,44–7,47 (m, 2H, Ar), 7,05–7,13 (m, 4H, Ar); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 146,5, 138,2, 134,2, 128,3, 128,2, 116,0, 115,8, 114,1, 112,1, 111,7; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 272,0579; encontrado: 272.0639. 1-(4-nitrobenciliden)-2-(4-tiocianatofenil)hidrazina (2 g): sólido naranja; Rendimiento 93%; $pf = 143-145\text{ }^{\circ}\text{C}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,25 (s, 1H, NH), 8,23 (s,

1H, CH), 8,09 (s, 1H, Ar), 7,74–7,81 (m, 3H, Ar), 7,50 (d, 2H, Ar), 7,18 (d, 2H, Ar); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 146,3, 138,0, 134,9, 134,1, 133,2, 129,0, 127,6, 114,2, 112,1, 112,0; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 299,0524; encontrado: 299.0602.

1-(4-bromobenciliden)-2-(4-tiocianatofenil)hidrazina (2 h): sólido amarillo; Rendimiento 83%; $pf = 111-113\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (vmáx, cm^{-1}): 3427,48, 3339,89, 3213,03, 2920,65, 2146,96, 1708,08, 1625,62, 1592,74, 1481,86, 1453,57, 1360,12, 1325,91, 4,65, 1221,13, 1139,17, 1034,00, 858,95, 817,13, 739,36, 671,84; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,80 (s, 1H, NH), 7,66 (s, 1H, CH), 7,51 (m, 4H, Ar), 7,45–7,48 (m, 2H, Ar), 7,11–7,14 (m, 2H, Ar); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 146,2, 138,0, 134,1, 133,7, 132,0, 127,9, 123,1, 114,2, 112,2, 112,1; HRMS (ESI): m/z calculado. para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 333,9844; encontrado: 333.9779.

2.2. Análisis de difracción de rayos X

Se obtuvo un monocristal de buena calidad del compuesto 1l mediante evaporación lenta de una solución usando disolvente etanol. El cristal se montó en su dimensión más grande y se utilizó para la recopilación de datos. Los datos de intensidad se recopilaron en un sistema detector de área CCD inteligente Bruker utilizando radiación $\text{MoK}\alpha$ (0,71073 Å) en modo de exploración $\omega - \phi$. Los datos se redujeron utilizando SAINT-Plus [45]. La estructura se resolvió mediante métodos directos y se perfeccionó en F2 utilizando el paquete SHELX-97 [46]. Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente. Como los hidrógenos no se revelaban fácilmente en los diferentes mapas de Fourier, se incluyeron en las posiciones ideales con valores U isotrópicos fijos y viajaban con sus respectivos átomos distintos de hidrógeno. La diferencia del mapa de Fourier, después del refinamiento,

era esencialmente monótono en todos los casos. Los cálculos del plano medio se realizaron utilizando el programa PARST [47]. Los diagramas y el material de publicación se generaron utilizando ORTEP-3 [48] PLATON [49], CAMERON [50] y DIAMOND [51]. Los archivos CIF están depositados en el Centro de datos cristalográficos de Cambridge; el número de depósito para el compuesto 1I es CCDC-2251369. Estos datos se pueden obtener de forma gratuita en <https://www.ccdc.cam.ac.uk/> (consultado el 8 de enero de 2024) [o desde Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC), 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, Reino Unido; fax: +44(0)1223-336033; correo electrónico: deposit@ccdc.cam.ac.uk].

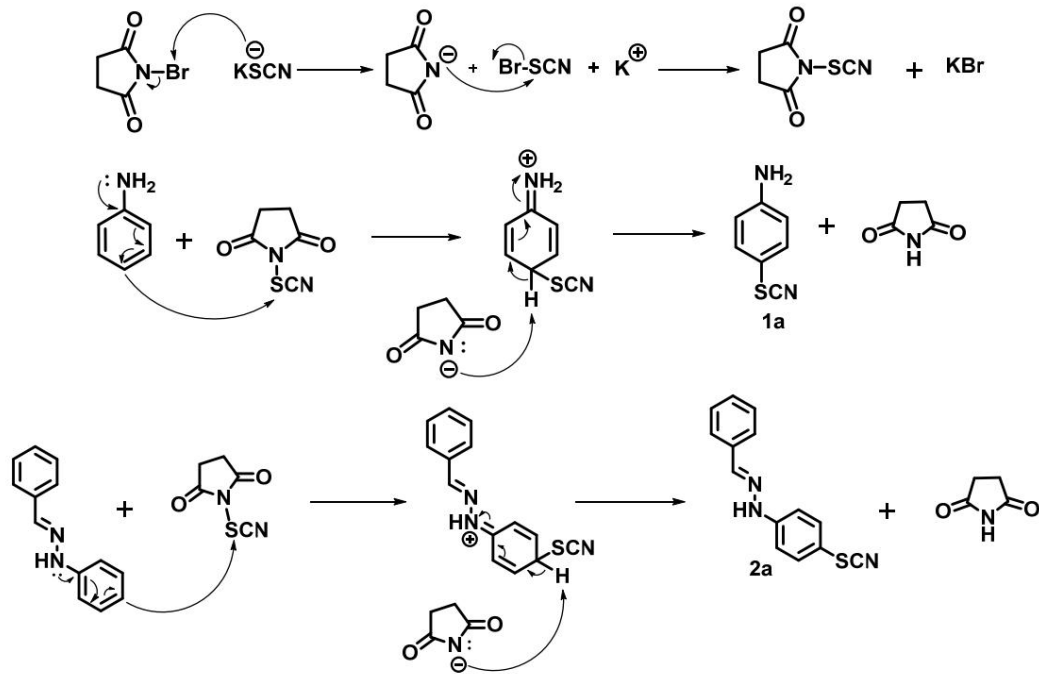
3. Resultados y discusión

Se han intentado aplicar tiocianato al núcleo aromático en varias condiciones. Un examen de los numerosos reactivos empleados indica que las estrategias para la tiocianación pueden generalizarse mecanísticamente. El enfoque más común es generar un electrófilo SCN⁺ a partir del anión tiocianato, seguido de la adición del electrófilo al anillo arilo y una abstracción de protones [32,36,44]. El segundo enfoque implica la oxidación del sustrato para formar un catión radical que facilitará un ataque directo por parte del anión SCN⁻. Esta especie resultante puede sufrir una abstracción de radicales de hidrógeno para formar el producto [34]. Otro enfoque más sería la oxidación del anión tiocianato al radical SCN y la adición del radical al sustrato para generar un radical de carbono tiocianato. La transferencia de un electrón desde el radical de carbono daría como resultado la formación de un carbocatión que sufre una pérdida de protones [35]. El complejo π o par iónico formado entre el sustrato y el oxidante puede sufrir el ataque del anión SCN⁻ para formar un radical de carbono tiocianado y la posterior transferencia de un electrón genera un carbocatión que forma el producto mediante una pérdida de protones [39]. Entre estas estrategias, la formación y reacción de SCN⁺ electrofílico sería un proceso más simple y conveniente que puede aprovechar el carácter nucleofílico de sustratos como las anilinas. Con estos antecedentes, decidimos investigar la tiocianación electrófila de anilina utilizando el electrófilo SCN⁺.

En nuestra búsqueda de un procedimiento más suave y conveniente para la tiocianato, hemos explorado varias condiciones de reacción que involucran la interacción de NBS con un tiocianato de metal alcalino. Nuestros hallazgos indican que NBS, junto con tiocianato de potasio en etanol como solvente, produce resultados óptimos. Para estudiar la eficiencia de esta reacción, se eligió la anilina como sustrato modelo y se realizaron varios experimentos para evaluar la concentración del reactivo y el disolvente potencial. Los resultados resumidos en la Tabla 1 indican que el etanol sería el disolvente más eficaz. Teniendo en cuenta los atributos de la química verde y el respeto al medio ambiente, se seleccionó el etanol como disolvente para las reacciones de tiocianación. A través de estudios de optimización, determinamos que una proporción molar de anilina/KSCN/NBS de 1:2:1 en etanol a temperatura ambiente (27 °C) proporcionó la mejor condición para una conversión completa en un corto tiempo de reacción, lo que resultó en el mayor rendimiento de Producto de 4-tiocianatoanilina. En base a esto, se logró la tiocianación de anilinas sustituidas y derivados de 1-(benciliden sustituido)-2-fenilhidrazina utilizando la N-tiocianatosuccinimida (NTS) generada in situ.

Anilina ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$) derivando o implicando la presencia in situ de N-bromosuccinimida en el medio de reacción para producir N-tiocianatosuccinimida. Este intermediario sirve como un precursor de tiocianato que reacciona con la anilina. El nucleófilo ataca al átomo de nitrógeno del tiocianato de potasio para producir N-tiocianatossuccinimida. En este intermediario, simultáneamente se forma un precursor electrofílico en la posición para y al mismo tiempo se desarrolla una carga positiva en el nitrógeno. La nucleofilia ataca a la N-tiocianatossuccinimida, lo que lleva a la sustitución del tiocianato en su posición por la posición para. Posteriormente, se desarrolla una carga positiva en la posición ni-para mientras progresa. El nucleófilo ataca a la N-tiocianatossuccinimida, lo que lleva a la sustitución del tiocianato. Se produce el producto (Figura 2). Para investigar el mecanismo de esta reacción, se sintetizaron los derivados de anilina para la reacción con la N-tiocianatossuccinimida generada in situ en el laboratorio a través de la protonación en la posición para, culminando en la formación del producto deseado (Figura 2) y el grupo funcional de esta molécula, ampliando el campo de los derivados de anilina sustituidos para la reacción con el N-tiocianatossuccinato generado in situ. Se hizo una observación intrigante sobre la efectividad de la región sensible (120°C). Curiosamente, tanto los donadores de electrones como los aceptores de electrones dieron resultados satisfactorios en términos de buenos rendimientos y una buena selectividad exclusivamente en la posición para. Por el contrario, los compuestos aromáticos orto y meta sustituidos no produjeron resultados satisfactorios en la posición para. Por el contrario, los compuestos para-sustituídos dieron como resultado productos ortotiocianados (Figura 3). Posteriormente, investigamos las reacciones de tiocianación de algunos compuestos aromáticos orto y meta sustituidos, las reacciones de tiocianación de 2-fenilhidrazina y sus analógicos. Tiocianación de 1-benciliden-2-fenilhidrazina y sus analógicos. La reacción ocurre exclusivamente en la posición para. Por el contrario, los compuestos para-sustituídos 1-benciliden-2-fenilhidrazina en las condiciones descritas proporcionó el efecto deseado, dio como resultado productos ortotiocianados (Figura 3). Posteriormente, investigamos el reproducible, 1-benciliden-2-(4-tiocianatofenil)hidrazina, con un rendimiento impresionante de 95%. Diversos derivados de 1-benciliden-2-fenilhidrazina que contienen electrónidos, 2-fenilhidrazina en las condiciones descritas proporcionaron el producto deseado, 1-benciliden-2-(4-tiocianatofenil)hidrazina. La extracción de sustituyentes como los grupos bromo, cloro, flúor y nitró mostraron buenos resultados. Varios rendimientos con alta regioselectividad. Sin embargo, los grupos donadores de electrones investigados Derivados de 1-(bencilideno sustituido)-2-fenilhidrazina que contienen aceptores de electrones no produjeron los productos tiocianados (Figura 4). Los compuestos sintetizados fueron caracterizados por técnicas de espectrometría de masas, RMN y IR, y finalmente, la estructura establecida de manera convincente mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal de 1 litro (Figura 5 y Figuras S1 a S91, materiales complementarios).

técnicas de espectrometría de masas, RMN y IR, y finalmente, la estructura fue convincentemente establecido mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal de 1 litro (Figura 5 y Figuras S1 a S91, Materiales complementarios).



de la Figura 2. Mecanismo de reacción sugerido para la tiocianación. Las flechas indican el movimiento de los electrones, y también la transformación del sustrato al intermedio o producto.

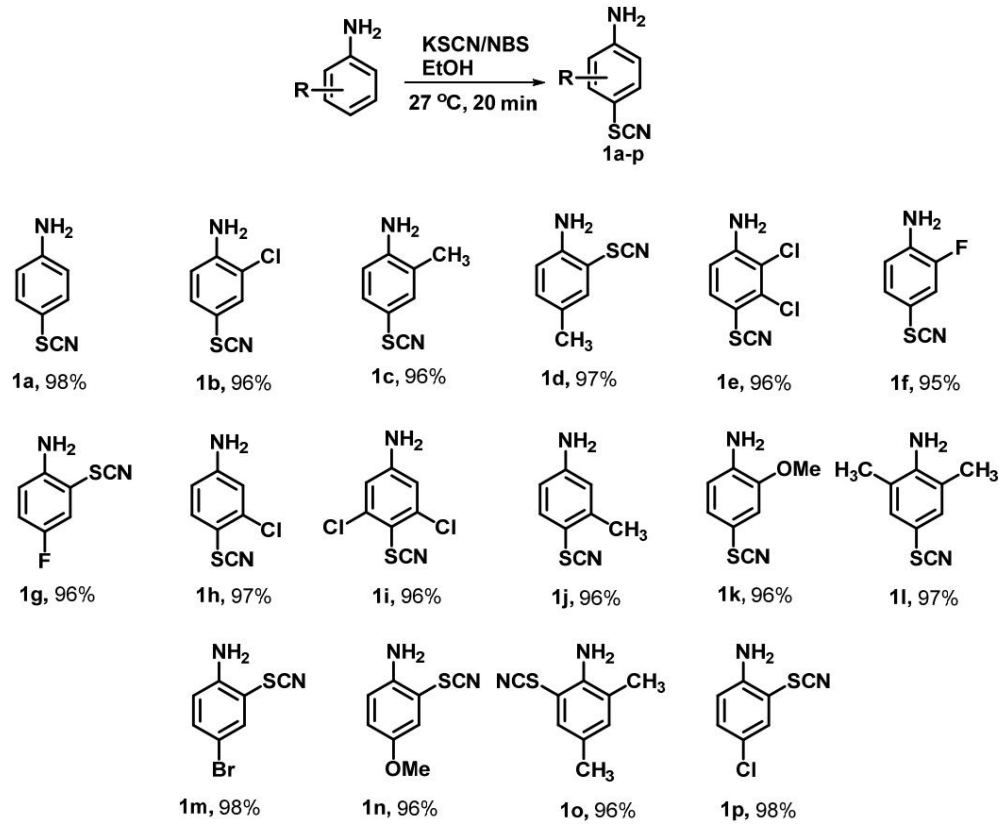
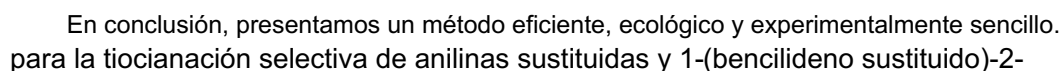


Figura 3. Tiocianatoanilinas sustituidas sintetizadas.



fenilhidrazinas. El protocolo, que emplea NBS y KSCN a temperatura ambiente (27 °C), ha demostrado excelentes rendimientos en todos los derivados, destacando su practicidad y eficacia. La naturaleza respetuosa con el medio ambiente del protocolo de tiocianación abre vías para diversas aplicaciones en química medicinal y campos relacionados. Los hallazgos actuales no sólo avanzarían en la metodología de la tiocianación selectiva, sino que también allanarían el camino para el desarrollo de nuevos compuestos, ofreciendo perspectivas interesantes para futuras investigaciones y aplicaciones prácticas.

Materiales complementarios: la siguiente información de respaldo se puede descargar en: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/chemistry6030027/s1>, Figuras S1-S91: Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C, los espectros de masas de alta resolución de todos los compuestos sintetizados junto con los espectros de IR de compuestos representativos y el análisis de difracción de rayos X del compuesto 1l se pueden encontrar en el contenido complementario electrónico de este artículo. artículo. Tabla S1: Datos de cristal y parámetros de refinamiento para el compuesto 1. Tabla S2: Interacciones no enlazadas y posibles enlaces de hidrógeno (Å, °) para el compuesto 1 (donante D; aceptor A; hidrógeno H).

Contribuciones de los autores: AMMM, Experimentos; GK, Compilación; KS, Revisión; VDR, Análisis; VAN, Conceptualización. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Financiamiento: Vipin A. Nair agradece la financiación recibida en forma de subvención de investigación (Subvención No. 02/0447/21/EMR-II) del Grupo de Desarrollo de Recursos Humanos, Consejo de Investigación Científica e Industrial, Gobierno de la India. Khajamohiddin Syed expresa su más sincero agradecimiento a la Universidad de Zululand (subvención número P419) por brindarle apoyo financiero. Vaddi Damodara Reddy agradece a la Universidad de Zululand, Sudáfrica, por nombrarlo miembro visitante.

Declaración de disponibilidad de datos: Las contribuciones originales presentadas en el estudio se incluyen en el artículo/materiales complementarios; más consultas pueden dirigirse a los autores correspondientes.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses, ya sea de naturaleza financiera o personal.

Referencias

- Chen, H.; Shi, X.; Liu, X.; Zhao, L. Progreso reciente de reacciones de tiocianación directa. *Org. Biomol. Química*. 2022, 20, 6508–6527. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Gao, M.; Vuagnat, M.; Chen, M.; Pannecoucke, X.; Jubault, P.; Besset, T. Diseño y uso de reactivos electrófilos de tiocianato y selenocianamiento: una nueva tendencia para la construcción de compuestos que contienen SCN y SeCN. *Química. EUR. J.* 2021, 27, 6145–6160. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Kelly, TR; Kim, MH; Curtis, AD Corrección de la estructura y síntesis de la benzotiazinona natural BMY 40662. *J. Org. Química*. 1993, 58, 5855–5857. [\[Referencia cruzada\]](#)
- Johnson, tuberculosis; Douglass, IB La acción del cloro sobre los tiocianatos. *Mermelada. Química. Soc.* 1939, 61, 2548–2550. [\[Referencia cruzada\]](#)
- Castanheiro, T.; Sufir, J.; Donnard, M.; Gulea, M. Avances recientes en la química de tiocianatos orgánicos. *Química. Soc. Rdo.* 2016, 45, 494–505. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Potasa, S.; Rozen, S. Una nueva síntesis de sulfuros de trifluorometilo utilizando tiocianatos y fluorometano. *J. Fluor. Química*. 2014, 168, 172–176. [\[Referencia cruzada\]](#)
- Bayarmagnai, B.; Matheis, C.; Jouvin, K.; Goossen, LJ Síntesis de tioéteres de difluorometilo a partir de difluorometiltrimetilsilano y organotiocianatos generados in situ. *Angélica. Química. En t. Ed. ingles.* 2015, 4, 5753–5756. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Lu, X.; Wang, H.; Gao, R.; Sol, D.; Bi, X. Síntesis de disulfuros asimétricos asistida por microondas. *RSC Avanzado*. 2014, 4, 28794–28797. [\[Referencia cruzada\]](#)
- Renard, PY; Schwebel, H.; Vayron, P.; Josien, L.; Valleix, A.; Mioskowski, C. Fácil acceso a los fosfonotioatos. *Química. EUR. J.* 2002, 8, 2910–2916. [\[Referencia cruzada\]](#)
- Erian, AW; Sherif, SM La química de los ésteres ticiánicos. *Tetraedro* 1999, 55, 7957–8027. [\[Referencia cruzada\]](#)
- Patai, S. *Química de los cianatos y sus derivados tio*; John Wiley & Sons Ltd.: Hoboken, Nueva Jersey, EE.UU., 1977; ISBN 978-0471994251.
- Él, HY; Faulkner, DJ; Shumsky, JS; Hong, K.; Clardy, J. Un tiocianato de sesquiterpeno y tres isotiocianatos de sesquiterpeno de la esponja *Trachyopsis aplysinoides*. *J. Org. Química*. 1989, 54, 2511–2514. [\[Referencia cruzada\]](#)
- Burrenson, BJ; Scheuer, PJ; Más fino, J.; Clardy, J. 9-Isocyanopupukeanane, una alomona de invertebrados marinos con un nuevo esqueleto de sesquiterpeno. *Mermelada. Química. Soc.* 1975, 97, 4763–4764. [\[Referencia cruzada\]](#)
- Patil, AD; Freyer, AJ; Reichwein, R.; Carta, B.; Killmer, LB; Faucette, L.; Johnson, RK; Faulkner, DJ Fascicularin, un nuevo alcaloide tricíclico de la ascidia *Nephteis fascicularis* con actividad selectiva contra un organismo con deficiencia de reparación del ADN. *Tetraedro Lett.* 1997, 38, 363–364. [\[Referencia cruzada\]](#)

15. Jiménez, C.; Crews, P. Nuevos aminoácidos derivados de esponjas marinas 13. Derivados adicionales de psammaplin de *Psammaplysilla purpurea*. *Tetraedro* 1991, 47, 2097–2102. [\[Referencia cruzada\]](#)
16. Prawat, H.; Mahidol, C.; Kawetripob, W.; Prachyawarakorn, V.; Tuntiwachwuttikul, P.; Ruchirawat, S. Isocianatos, isotiocianatos, tiocianatos y formamidas de sesquiterpeno de la esponja tailandesa *Halichondria* sp. *Tetraedro* 2016, 72, 4222–4229. [\[Referencia cruzada\]](#)
17. Capón, RJ; Skene, C.; Liu, EHT; Lacey, E.; Gill, JH; Heiland, K.; Friedel, T. El aislamiento y síntesis de nuevos ditiocianatos nematocidas de una esponja marina australiana, *Oceanapia* sp. *J. Org. Química*. 2001, 66, 7765–7769. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Szajman, SH; Yan, W.; Bailey, BN; Docampo, R.; Elhalem, E.; Rodríguez, JB Diseño y síntesis de derivados de tiocianato de ariloxietilo como potentes inhibidores de la proliferación de *Trypanosoma cruzi*. *J. Med. Química*. 2000, 43, 1826–1840. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Abreu, YO; Rzeszotarski, W.; Kyle, DJ; Hiner, R. Preparación de tiocianato de oxopirazolinilo y disulfuros de bis(oxopirazolinilo) como antagonista del factor liberador de corticotropina. Patente de EE.UU. 5063245 A, 5 de noviembre de 1991.
20. Wössner, N.; Alhalabi, Z.; González, J.; Swyter, S.; Gan, J.; Schmidt-kunz, K.; Zhang, L.; Vaquero, A.; Ovía, H.; Einsle, O.; et al. Sirtuina 1 que inhibe los tiocianatos (S1th): una nueva clase de inhibidores selectivos de isotipo de lisina desacetilasas dependientes de NAD⁺. *Frente. Oncol.* 2020, 10, 657–671. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Laali, KK; Greves, WJ; Zwarycz, AT; Correa Smits, SJ; Troendle, FJ; Borosky, GL; Akhtar, S.; Maná, A.; Paulus, A.; Chanan- Khan, A.; et al. Síntesis, estudio de acoplamiento computacional y evaluación biológica de una biblioteca de curcuminoides heterocíclicos con notable actividad antitumoral. *ChemMedChem* 2018, 13, 1895–1908. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Cho, CC; Li, SG; Lalonde, TJ; Yang, KS; Yu, G.; Qiao, Y.; Xu, S.; Liu, WR Reutilización de medicamentos para el SARS-CoV-2 similar a la papaina proteasa. *ChemMedChem* 2022, 17, e202100455. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Chakrabarty, M.; Sarkar, S. Una tiocianación ecológica de indoles y carbazoles mediada por arcilla. *Tetraedro Lett.* 2003, 44, 8131–8133. [\[Referencia cruzada\]](#)
24. Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Azadi, R. Un nuevo líquido iónico de difenilfosfinito (IL-OPPh₂) como reactivo y disolvente para bromación, tiocianación o isotiocianación altamente selectiva de alcoholes y éteres trimetilsilílicos y tetrahidropiránílicos. *Tetraedro Lett.* 2006, 47, 5531–5534. [\[Referencia cruzada\]](#)
25. Kumar, A.; Ahamd, P.; Maurya, RA α -tiocianación directa de compuestos carbonilo y β -dicarbonilo utilizando potasio peroxidisulfato-cobre (II). *Tetraedro Lett.* 2007, 48, 1399–1401. [\[Referencia cruzada\]](#)
26. Gitkis, A.; Becker, JY Tiocianación anódica de compuestos aromáticos mono y disustituídos. *Electrochim. Acta.* 2010, 55, 5854–5859. [\[Referencia cruzada\]](#)
27. Yadav, JS; Reddy, BVS; Krishna, BBM IBX: Un oxidante novedoso y versátil para la tiocianación electrófila de indoles, pirrol y arilaminas. *Síntesis* 2008, 23, 3779–3782. [\[Referencia cruzada\]](#)
28. Das, B.; Kumar, AS Tiocianación eficiente de indoles utilizando ácido para-toluenosulfónico. *Sintetizador. Comunitario.* 2010, 40, 337–341. [\[Referencia cruzada\]](#)
29. Ichake, SS; Rajawinslin, RR; Kavala, V.; Villuri, BK; Yang, H.-T.; Kuo, C.-W.; Yao, C.-F. Tiociana-mediada por N-bromosuccinida ción de N-óxidos de isooxazolina fusionados con ciclohexeno. *Asiático J. Org. Química.* 2016, 5, 343–352. [\[Referencia cruzada\]](#)
30. Akhlaghinia, B.; Pourali, AR; Rahmani, M. Método novedoso y eficaz para la tiocianación de compuestos aromáticos utilizando ácido tricloroisocianúrico/tiocianato de amonio/SiO₂ húmedo. *Sintetizador. Comunitario.* 2012, 42, 1184–1191. [\[Referencia cruzada\]](#)
31. Nair, V.; George, TG; Nair, LG; Panicker, SB Una síntesis directa de tiocianatos de arilo utilizando nitrato de amonio y cerio (IV). *Tetraedro Lett.* 1999, 40, 1195–1196. [\[Referencia cruzada\]](#)
32. Yadav, JS; Reddy, BVS; Shubashree, S.; Sadashiv, K. Yodo/MeOH: un sistema reactivo novedoso y eficaz para la tiocianación de aromáticos y heteroaromáticos. *Tetraedro Lett.* 2004, 45, 2951–2954. [\[Referencia cruzada\]](#)
33. Jadhav, VK; Pal, RR; Wadgaonkar, PP; Salunkhe, MM Una síntesis fácil de tiocianatos de arilo utilizando perborato de sodio. *Sintetizador. Comunitario.* 2001, 31, 3041–3045. [\[Referencia cruzada\]](#)
34. Wu, G.; Liu, Q.; Shen, Y.; Wu, W.; Wu, L. Tiocianación regioselectiva de compuestos aromáticos y heteroaromáticos utilizando tiocianato de amonio y oxona. *Tetraedro Lett.* 2005, 46, 5831–5834. [\[Referencia cruzada\]](#)
35. Pan, XQ; Lei, MI; Zou, JP; Zhang, W. Mn(OAc)₃ promovió la tiocianación regioselectiva de radicales libres de indoles y anilinas. *Tetraedro Lett.* 2009, 50, 347–349. [\[Referencia cruzada\]](#)
36. Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Khalili, D.; Shahin, R. Una nueva aplicación del azodicarboxilato de dietilo: tiocianación eficiente y regioselectiva de aminas aromáticas. *Tetraedro Lett.* 2010, 51, 3508–3510. [\[Referencia cruzada\]](#)
37. Yadav, JS; Reddy, BVS; Krishna, ANUNCIO; Reddy, CS; Narsaiah, AV Tiocianación electrófila de compuestos aromáticos y heteroaromáticos promovida por cloruro férrico (III). *Síntesis* 2005, 2, 961–964. [\[Referencia cruzada\]](#)
38. Murthy, YLN; Govindh, B.; Diwakar, BS; Nagalakshmi, K.; Venu, R. Tecnología de reacción pura asistida por microondas para la tiocianación regioselectiva de anilinas e indoles sustituidos en medios sólidos. *J. Irán. Química. Soc.* 2011, 8, 292–297. [\[Referencia cruzada\]](#)
39. Memarian, recursos humanos; Mohammadpoor-Baltork, I.; Nikoofar, K. Tiocianación de compuestos aromáticos y heteroaromáticos promovida por DDQ. *Poder. J. química.* 2007, 85, 930–937. [\[Referencia cruzada\]](#)
40. Wu, J.; Wu, G.; Wu, L. Tiocianación de compuestos aromáticos y heteroaromáticos utilizando tiocianato de amonio e I₂O₅. *Sintetizador. Comunitario.* 2008, 38, 2367–2373. [\[Referencia cruzada\]](#)
41. Mahajan, Estados Unidos; Akamanchi, KG Método sencillo para la tiocianación de arenas activados utilizando ácido yódico en combinación con tiocianato de amonio. *Sintetizador. Comunitario.* 2009, 39, 2674–2682. [\[Referencia cruzada\]](#)
42. Khazaei, A.; Zolfigol, MA; Mokhesi, M.; Panah, FD; Sajjadifar, S. Tiocianación catalítica simple y altamente eficiente de aromáticos compuestos en medios acuosos. *Helv. Chim. Acta* 2012, 95, 106–114. [\[Referencia cruzada\]](#)

-
43. Prakash, O.; Kaur, H.; Pundeer, R.; Dhillon, RS; Singh, SP Un método mejorado mediado por yodo (III) para la tiocianación de 2-arilindan-1,3-dionas, fenoles y anilinas. *Sintetizador. Comunitario*. 2003, 33, 4037–4042. [\[Referencia cruzada\]](#)
44. Toste, FD; Stefano, VD; Aún así, IW es un procedimiento versátil para la preparación de tiocianatos de arilo utilizando N-tiocianatosuccinimida (NTS). *Sintetizador. Comunitario*. 1995, 25, 1277–1286. [\[Referencia cruzada\]](#)
45. Brüker. SMART, SAINT-Plus, SADABS; Bruker Axs Inc.: Madison, WI, EE. UU., 1998.
46. Sheldrick, GM Una breve historia de SHELX. *Acta Cristal*. 2008, 64, 112-122. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Nardelli, M. Parámetros de asimetría de anillos de desplazamientos atómicos fuera del plano. *Acta Cristal*. 1983, 39, 1141–1412. [\[Referencia cruzada\]](#)
48. Farrugia, LJJ ORTEP-3 para Windows: una versión de ORTEP-III con una interfaz gráfica de usuario (GUI). *Aplica. Cristal*. 1997, 30, 565. [\[Referencia cruzada\]](#)
49. Spek, AL Validación de estructura en cristalografía química. *Acta Cristal*. 2009, 65, 148-155. [\[Referencia cruzada\]](#) [\[PubMed\]](#)
50. Watkin, DJ; Prout, CK; Pearce, LJ CAMERON; Laboratorio de Cristalografía Química, Universidad de Oxford: Oxford, Reino Unido, 1996.
51. Brandeburgo, K.; Putz, H. Impacto de cristal; GBR: Bonn, Alemania, 2005.

Descargo de responsabilidad/Nota del editor: Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones son únicamente de los autores y contribuyentes individuales y no de MDPI ni de los editores. MDPI y/o los editores renuncian a toda responsabilidad por cualquier daño a personas o propiedad que resulte de cualquier idea, método, instrucción o producto mencionado en el contenido.