

I₂O₅/KSCN 介导的炔烃碘硫氰化反应

黄涎廷 韩洪亮 肖婧 王帆 柳忠全*

(南京中医药大学 药学院 南京 210023)

摘要 报道了一种通过炔烃与 I₂O₅ 及 KSCN 的碘代硫氰化来获得(*E*)- β -碘代乙烯基硫氰酸酯的绿色途径. 与以前的方法相比, 本策略具有不含过渡金属、高度非对映选择性、放大到克级以及反应温和等优点.

关键词 碘代硫氰化; 炔烃; 双官能团化; 无金属; 高度非对映选择性

An I₂O₅/KSCN-Mediated Iodothiocyanation of Alkynes

Huang, Xianting Han, Hongliang Xiao, Jing Wang, Fan Liu, Zhong-Quan*

(College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

Abstract Thiocyanates are an important compound family that widely found in natural products and active pharmaceutical ingredients. In addition, their ability to function as versatile electrophiles either on sulfur or carbon centers enables them especially valuable intermediates in synthetic organic chemistry. In the past decades, considerable advances for synthesis of thiocyanates have been made. However, most of them rely on transition-metal promotion or suffer from harsh reaction conditions or limited substrate scope. Therefore, efficient and practical accesses to thiocyanates are highly desirable. Herein, we disclose herein a general and practical access to (*E*)- β -iodo vinylthiocyanates via iodothiocyanation of alkynes with I₂O₅ and KSCN. In contrast to previous methods, the present strategy holds the advantages of transition-metal free, high diastereoselectivity, scaled-up to grams and mild conditions. By treatment of the alkynes with I₂O₅ and KSCN at room temperature, we found that a wide variety of terminal and/or internal alkynes all gave the corresponding (*E*)- β -iodo vinylthiocyanates in high yields and excellent chemoselectivities. In addition, the desired (*E*)- β -iodo vinylthiocyanates were also obtained in good yields with both aryl and simple alkyl substituted alkynes. Interestingly, propargyl alcohol was also effective substrate. Furthermore, several propionates afforded the corresponding (*E*)- β -iodo vinylthiocyanates as a mixture of regio-isomers. Treatment of a herbicide clodinafop-propargyl with I₂O₅ and KSCN resulted in high yield of the corresponding (*E*)- β -iodo vinylthiocyanates, which indicated that this strategy could be applied in direct modification of drugs. Finally, this iodothiocyanation reaction can be smoothly scaled-up to gram level, which indicates it could be applied in industrial synthesis of pharmaceuticals.

Keywords iodothiocyanation; alkyne; difunctionalization; metal-free; high diastereoselectivity

1 引言

硫氰酸酯是一个重要的化合物家族, 广泛存在于天然产物和活性药物成分中(图 1)^[1-4]. 此外, 硫氰酸酯的硫或碳中心具有丰富的亲电性能, 使其成为一类特别有价值的合成中间体^[5]. 在过去的几十年中, 硫氰酸酯的合成取得了相当大的进展^[6-10]. 然而, 它们中的大多数依赖于过渡金属促进, 或反应条件剧烈或底物范围受限. 因此, 非常需要有效且实用的方法获取硫氰酸酯. 在此, 我们希望报道一种使用 I₂O₅ 和 KSCN 合成碘硫氰酸酯的通用方法(图 2).

多组分串联反应是合成复杂分子的高效方法, 近年来多组分合成受到高度青睐, 因为它允许以原子和步骤经济和生态友好的方式, 从低成本和丰富的化学物质中一次合成增值复杂分子^[11]. β -碘乙烯基硫氰酸酯是合成

有机化学中有价值的构建单元, 因为这两个官能团可以方便地与各种试剂进行多种转化. 2017 年, Jiang 和同事^[12]报道了 AgOAc 催化的(碘乙炔基)苯与 KSCN 在溶剂 HOAc 中置于 100 °C 下发生硫氰化反应. 两年后, He 等^[13]开发了一种通过 KSCN 和 I₂ 在超声波辐射下, 通过分子间氢键辅助策略, 由炔烃、分子碘和 KSCN 超声多组分合成不同的(*Z*)- β -碘代乙烯基硫氰酸酯. 然而, (*E*)- β -碘乙烯基硫氰酸酯的合成却鲜有报道. 直到最近, Xu 和同事^[14]探索了采用 LiSCN 和 *N*-碘代琥珀酰亚胺(NIS)处理乙炔来一步合成(*E*)-(2-碘-1-硫氰酸乙基)苯(图 2). 然而, 这项工作中仅报道了一个例子. 我们在此报道通过 KSCN/I₂O₅ 对炔烃进行一步碘代硫氰化来获得(*E*)- β -碘乙烯基硫氰酸酯的方法.

* E-mail: liuzhq@lzu.edu.cn; Tel.: +86-931-8912500; Fax: +86-931-8915557

Received December 13, 2023; published January 23, 2024.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21971116).

国家自然科学基金(No. 21971116)资助项目.

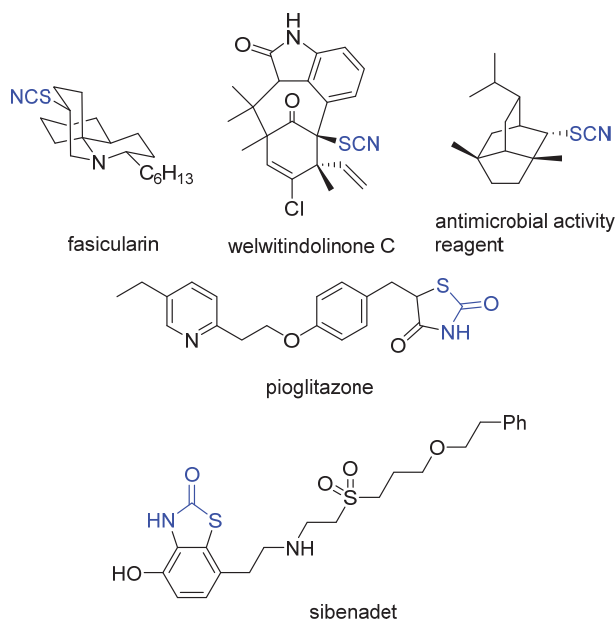
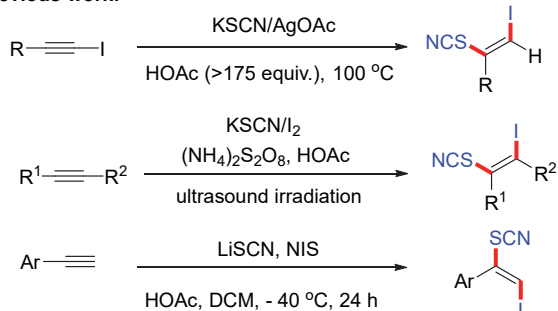


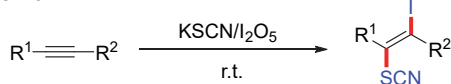
图1 代表性的生物活性硫氰酸酯及其衍生物和药物分子

Figure 1 Representative bioactive thiocyanates and derivative drugs

Previous work:



This work:

图2 β -碘代乙烯基硫氰酸酯的合成方法Figure 2 Methods for synthesis of β -iodo vinylthiocyanates

2 结果与讨论

2.1 反应条件的优化

随着我们不断努力探索硫氰酸酯的简便合成方法^[15-16], 我们开始设想是否可以通过简单炔烃的直接双官能化获得一系列碘取代的硫氰酸酯. 为了验证我们的假设, 我们使用苯基乙炔作为底物, KSCN 和 I_2O_5 分别作为硫氰基源和碘源展开条件优化. 如表 1 所示, 溶剂对反应效率有着巨大的影响. 经过一系列的实验, 我们以良好的分离产率获得了目标产物(*E*)-(2-碘-1-硫氰酸乙基)苯.

表1 反应条件筛选^aTable 1 Optimization of the reaction^a

Entry	I_2O_5 (equiv.)	KSCN (equiv.)	Solvent	Temp./ °C	Yield ^b / %
1	2.0	3.0	$V(DCM) : V(H_2O) = 2 : 1$ (3 mL)	45	35
2	2.0	3.0	$V(DCM) : V(HFIP) = 2 : 1$ (3 mL)	45	80
3	2.0	3.0	$V(DCM) : V(HFIP) = 2 : 1$ (2 mL)	45	78
4	2.0	3.0	$V(DCM) : V(HFIP) = 2 : 1$ (2 mL)	35	76
5	2.0	3.0	$V(DCM) : V(HFIP) = 2 : 1$ (2 mL)	35	79
6	1.5	2.0	$V(DCM) : V(HFIP) = 2 : 1$ (2 mL)	55	74
7	1.5	1.5	$V(DCM) : V(HFIP) = 2 : 1$ (2 mL)	35	65
8	1.5	2.0	$V(DCM) : V(HFIP) = 2 : 1$ (2 mL)	25	75

^a Reaction conditions: alkyne (0.5 mmol, 1 equiv.), 12 h. ^b Isolated yields (the ratio of *E* : *Z* > 20 : 1, which was determined by ¹H NMR). DCM = dichloromethane; HFIP = hexafluoroisopropanol.

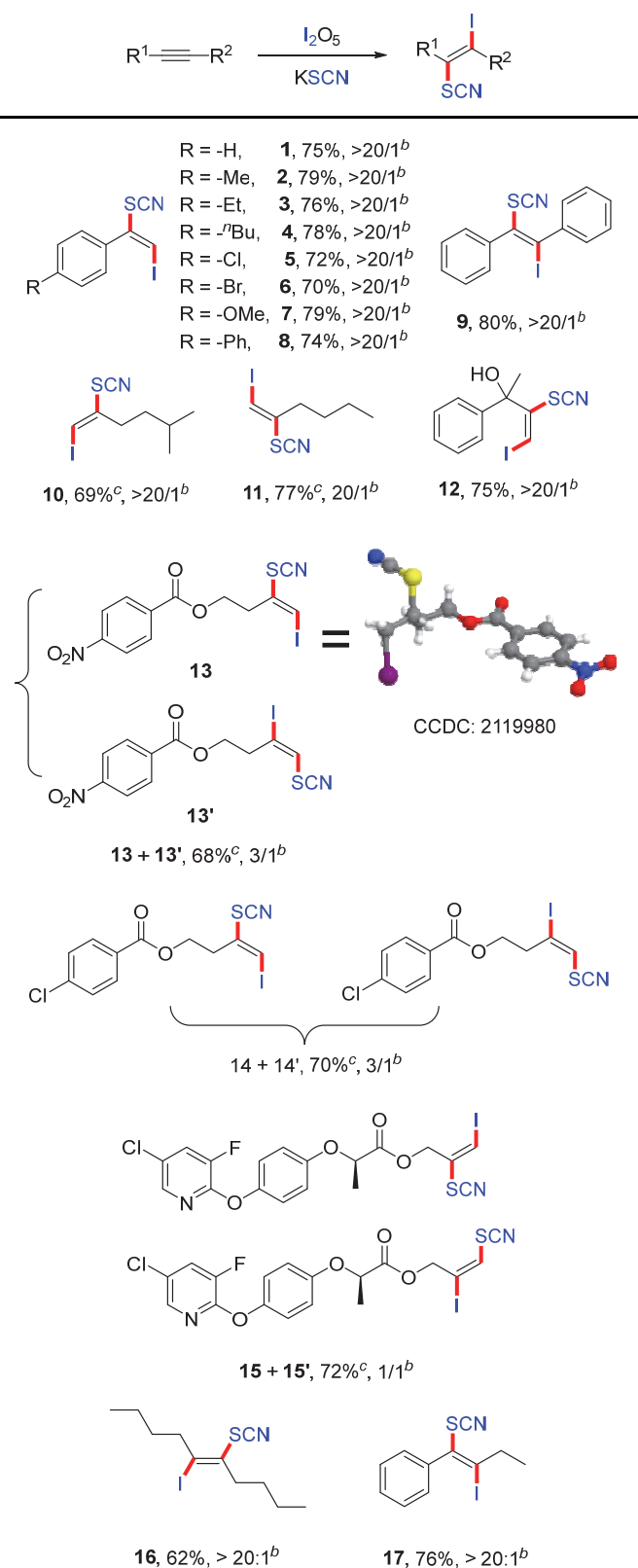
2.2 底物适用范围考察

确定了较优的反应条件后, 我们开始考察炔烃的底物范围. 如表 2 所示, 我们发现芳基炔可以高产率和优异的化学选择性生成相应的(*E*)-(2-碘-1-硫氰酸乙基)芳烃(**1~9**). 此外, 简单的脂肪炔也能以良好的收率及非对映选择性获得了所需的(*E*)- β -碘乙基硫氰酸酯(**10, 11**). 有趣的是, 炔丙醇也是有效的底物(**12**). 此外, 几种高炔丙醇的羧酸酯也能得到相应的(*E*)- β -碘乙基硫氰酸酯, 然而, 区域选择性不高, 这可能跟底物本身的性质相关(**13, 14**). 最后, 我们发现除草剂炔草酯亦兼容该反应体系, 能够以高产率生成对应的(*E*)- β -碘乙基硫氰酸酯, 这表明该策略可以应用于药物分子的直接修饰(**15**). 非末端炔烃也能以较好收率及选择性得到相应的目标产物(**16, 17**).

此外, 如图 3 所示, 我们还进行了克级放大实验. 我们将标准反应放大至 50 mmol (5.1 g), 顺利得到 11.5 g 所需产物(*E*)-(2-碘-1-硫氰酸乙基)苯(分离收率 80%).

2.3 反应机理推测

为了深入了解该反应机制, 我们进行了一系列自由基捕获实验(图 4). 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基(TEMPO)和二叔丁基羟基甲苯(BHT)的加入, 并没有实质性地影响反应效率, 也没有观察到相应的自由基加合物. 这表明自由基中间体可能不参与该过程.

表2 炔烃的底物拓展^{a,b,c}Table 2 Substrate scope of alkynes^{a,b,c}

^a Reaction conditions: alkyne (0.5 mmol, 1 equiv.), I₂O₅ (0.75 mmol, 1.5 equiv.), KSCN (1.0 mmol, 2.0 equiv.), DCM/HFIP (V/V, 2/1, 2 mL), 25 °C, 12 h. ^b The ratio of the isomers was determined by ¹H NMR. ^c 35 °C.

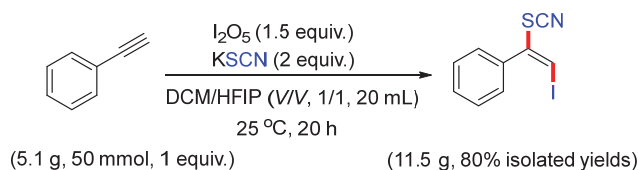


图3 克级放大实验

Figure 3 Scaled-up experiments

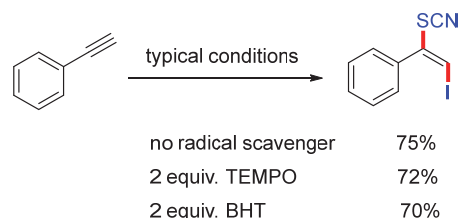


图4 机理研究

Figure 4 Mechanistic studies

最后, 基于文献和实验结果, 我们提出了一种可能的反应机理(图5). 炔烃与源自 I₂O₅ 的碘单质结合, 会生成乙烯基碘鎓离子, 随后该离子受到硫氰化物阴离子的亲核进攻, 得到主产物(*E*)-β-碘乙烯基硫氰酸酯.

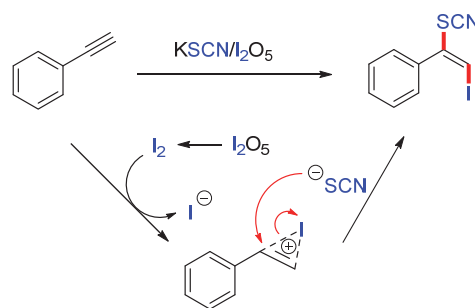


图5 推测的反应机理

Figure 5 Proposed mechanism

3 结论

综上所述, 我们以炔烃为底物, KSCN 和 I₂O₅ 作为硫氰基源和碘源, 发展了一种高效且实用的方法来合成独特的(*E*)-β-碘乙烯基硫氰酸酯衍生物. 该策略具有不含过渡金属、高产率和优异的非对映选择性、可放大至克级生产以及反应条件温和等特点. 该方法可为硫氰酸酯及其衍生物的合成提供有益参考.

References

- Milelli, A.; Turrini, E.; Catanzaro, E.; Maffei, F.; Fimognari, C. *Drug Dev. Res.* **2016**, *77*, 437.
- Xie, W.; Wu, Y.; Zhang, J.; Mei, Q.; Zhang, Y.; Zhu, N.; Liu, R.; Zhang, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *145*, 35.
- Cox, C.; Wack, H.; Lectka, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 798.
- Haseloer, A.; Lützenburg, T.; Strache, J. P.; Neudörfl, J.; Neundorf, I.; Klein, A. *Chem. Bio. Chem.* **2021**, *22*, 694.
- Mukerjee, A. K.; Ashare, R. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1.
- Okamoto, K.; Nishibayashi, Y.; Uemura, S.; Toshimitsu, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3588.

- [7] Sartori, G.; Neto, J. S. S.; Pesarico, A. P.; Back, D. F.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1199.
- [8] Goulart, T. A. C.; Back, D. F.; Moura, S.; Silva, E.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 980.
- [9] Tian, H.; Yu, J.; Yang, H.; Zhu, C.; Fu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1794.
- [10] Xu, C.; He, Z.; Kang, X.; Zeng, Q. *Green Chem.* **2021**, *23*, 7544.
- [11] For reviews on multicomponent cascade reactions, see: (a) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. (b) Tietze, L. F.; Brasche, D. G.; Gericke, K. M. *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**. (c) Pellissier, H. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442. (d) Liautard, V.; Landais, Y. In *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*, Eds.: Zhu, J.; Wang, Q.; Wang, M.-X., Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, **2015**, pp. 401~438. (e) Liu, Z.-Q. In *Science of Synthesis: Free Radicals: Fundamentals and Applications in Organic Synthesis*, **2020**, pp. 359~386. For examples, see: (a) Lu, Y.-H.; Wu, C.; Hou, J.-C.; Wu, Z.-L.; Zhou, M.-H.; Huang, X.-J.; He, W.-M. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 13071. (b) Ji, H.-T.; Wang, K.-L.; Ouyang, W.-T.; Luo, Q.-X.; Li, H.-X.; He, W.-M. *Green Chem.* **2023**, *25*, 7983. (c) Mu, S.-Y.; Li, H.-X.; Wu, Z.-L.; Peng, J.-M.; Chen, J.-Y.; He, W.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 4292. (d) Song, H.-Y.; Jiang, J.; Song, Y.-H.; Zhou, M.-H.; Wu, C.; Chen, X.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2024**, *35*, 109246. (e) Liu, Z.; Liu, Z.-Q. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5649. (f) Wang, R.; Zhao, Q.; Gu, Q.; You, S.-L. *Acta Chim. Sinica* **2023**, *81*, 431 (in Chinese). (王瑞祥, 赵庆如, 顾庆, 游书力, 化学学报, **2023**, *81*, 431.) (g) Han, M.; Xu, L.-H. *Acta Chim. Sinica* **2023**, *81*, 381 (in Chinese). (韩明亮, 徐丽华, 化学学报, **2023**, *81*, 381.) (h) Qian, X.; Xiong, P.; Xu, H.-C. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 879 (in Chinese). (钱向阳, 熊鹏, 徐海超, 化学学报, **2019**, *77*, 879.) (i) Luo, J.; Ma, H.; Zhang, J.; Zhou, W.; Cai, Q. *Acta Chim. Sinica* **2023**, *81*, 898 (in Chinese). (罗江浩, 马浩文, 张杰豪, 周伟, 蔡倩, 化学学报, **2023**, *81*, 898.)
- [12] Jiang, G.; Zhu, C.; Li, J.; Wu, W.; Jiang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1208.
- [13] Lu, L.-H.; Zhou, S.-J.; Sun, M.; Chen, J.-L.; Xia, W.; Yu, X.; Xu, X.; He, W.-M. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 1574.
- [14] Zeng, X.; Liu, S.; Yang, Y.; Yang, Y.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Chem* **2020**, *6*, 1018.
- [15] Chen, S.; Yan, Q.; Fan, J.; Gao, Y.; Yang, X.; Li, L.; Liu, Z.-Q.; Li, Z. *Green Chem.* **2022**, *24*, 4742.
- [16] Chen, S.; Yan, Q.; Fan, J.; Guo, C.; Li, L.; Liu, Z.-Q.; Li, Z. *Green Chem.* **2023**, *25*, 153.

(Cheng, B.)