

电化学促进对溴乙苯的硫氰基化反应

杜津瑶, 臧兴超, 徐宁宁, 刘永军, 郭维斯*

青岛科技大学化学与分子工程学院, 山东 青岛 266042

摘要: 将本科生国家级大学生创新训练计划项目(电催化苄位硫氰基化反应研究)的研究成果转化为本科新创有机化学实验。有机电合成具有绿色、可控、反应易放大等优势, 近年来成为有机合成研究的热点领域, 然而电化学促进的有机反应尚未在本科有机化学实验教学中予以推广。本实验使用易得的异硫氰酸三甲基硅酯, 在室温下实现了电化学促进对溴乙苯的直接硫氰基化。通过将“国创项目”科研成果引入本科有机化学实验教学, 引导学生树立创新意识和“绿色合成”理念。

关键词: 有机电合成; 绿色合成; 硫氰酸酯; 有机化学实验

中图分类号: G64; O6

Electrochemical Thiocyanation of 4-Bromoethylbenzene

Jinyao Du, Xingchao Zang, Ningning Xu, Yongjun Liu, Weisi Guo *

College of Chemistry and Molecular Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, Shandong Province, China

Abstract: This study translates the research achievements of the National Undergraduate Innovation Training Program (research on electrochemical-promoted benzylic thiocyanation) into an innovative undergraduate organic chemistry experiment. Organic electrosynthesis has emerged as a prominent research area in organic synthesis due to its environmentally friendly, controllable, and easily scalable characteristics. However, the application of electrochemical-promoted organic reactions has not been widely incorporated into undergraduate organic chemistry experiments. This experiment successfully demonstrates the electrochemical-promoted thiocyanation of *p*-bromoethylbenzene at room temperature, utilizing readily available trimethylsilyl isothiocyanate. By integrating the outcomes of the “National Innovation Program” research into undergraduate organic chemistry experiments, students are guided to foster innovative thinking and embrace the concept of “green synthesis”.

Key Words: Organic electrosynthesis; Green synthesis; Thiocyanate; Organic chemistry experiment

含硫化合物广泛存在于天然产物、药物分子和香精香料中^[1-3]。硫氰酸酯(-SCN)是其中一类代表性化合物, 也是合成各种含硫化合物的重要中间体^[4]。通过卤代烷或醇与硫氰酸盐反应是合成硫氰酸酯类化合物的常用方法^[5]。然而该类方法通常需要预官能团化, 且反应条件苛刻, 不符合“绿色合成”理念。因此, 发展基于C(*sp*³)-H直接硫氰基化的新方法具有重要意义。

有机电合成利用无痕电子代替传统有毒氧化还原剂, 具有绿色、可控、反应易放大等优点, 近年来已成为有机合成研究的热点领域^[6,7]。利用温和的电合成条件可以发现传统方法不能实现的新反

收稿: 2023-10-10; 录用: 2024-01-05; 网络发表: 2024-03-11

*通讯作者, Email: wsguo@qust.edu.cn

基金资助: 青岛科技大学一流本科课程建设项目(2021020); 山东省优质专业学位教学案例库建设项目(SDJAL2022013)

应。2020年,厦门大学徐海超团队建立了一种电化学促进苄位C(sp³)-H胺化的新方法^[8]。武汉大学雷爱文团队实现了电化学促进的苄位C(sp³)-H叠氮化^[9]。然而,电化学促进的苄位C(sp³)-H高选择性硫氰基化反应仍未见报道。

2021年,19级本科生团队以“电催化苄位硫氰基化反应研究”为题申请的“国创项目”顺利获批,我们建立了合成苄位硫氰酸酯的新方法;2022年,该项目的研究成果发表在SCI一区期刊上^[10],并成功入选第十五届全国大学生创新创业年会。2023年,“电促进苄位硫氰酸酯的绿色合成”获第四届大学生化学实验创新设计大赛华北赛区一等奖。

2019年,在我们编写的教材《有机化学实验(第二版)》中,就已经引入电化学合成实验^[11]。据我们所知,目前国内本科有机化学实验很少涉及有机电合成的相关内容。我们以本科生“国创项目”研究成果为基础,设计了“电化学促进对溴乙苯的硫氰基化反应”有机化学实验,把本科生科研成果转化为实验教学。本实验将电化学合成这一前沿知识点与薄层色谱、柱色谱、核磁谱图分析相结合,融入“绿色化学”理念,非常适合化学相关专业本科生的有机化学实验教学。

1 实验目的

- (1) 查阅文献,了解有机电合成的基本原理;
- (2) 掌握电化学促进对溴乙苯硫氰基化反应的机理;
- (3) 熟练掌握无水无氧操作,以及萃取、干燥等基本实验操作;
- (4) 巩固薄层色谱和柱色谱等基本有机实验操作;
- (5) 学会分析产物硫氰酸酯的核磁谱图。

2 实验原理

如图1所示,本实验以对溴乙苯**1**和异硫氰酸三甲基硅酯(TMSNCS)**2**为原料,石墨毡(GF)为阳极,镍片(Ni)为阴极,四丁基高氯酸铵(*n*Bu₄NClO₄)为电解质,1,2-二氯乙烷(DCE)为溶剂,使用未分隔电解池,以恒电流模式电解,室温氮气保护下进行反应,得到产物硫氰酸酯**3**。与传统方法相比,本实验原料易得,操作简单,条件温和,底物无需预官能团化,无需使用贵金属催化剂和外加氧化剂。

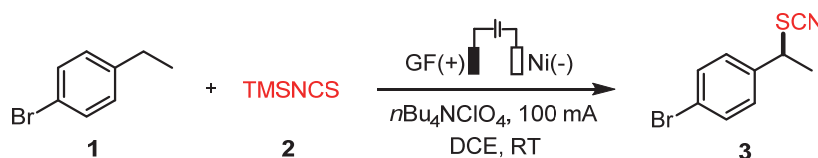


图1 合成硫氰酸酯**3**的反应式

反应可能的机理如图2所示:首先,对溴乙苯**1**在阳极被氧化生成自由基阳离子**A**,接着中间体**A**失去一个质子形成苄基自由基**B**,中间体**B**进一步在阳极被氧化生成碳正离子**C**,最后中间体**C**被硫氰基负离子捕获生成产物硫氰酸酯**3**。同时,脱掉的质子在阴极被还原放出氢气。反应具有广泛的底物适用性,不同取代的烷基苯都可以反应得到相应的硫氰酸酯^[10]。有趣的是,我们发现改变反应条件可以调控反应的化学选择性,从而得到产物异硫氰酸酯^[12]。

3 试剂与仪器

3.1 试剂

对溴乙苯(上海安耐吉,99%),异硫氰酸三甲基硅酯(上海阿法埃莎,94%),四丁基高氯酸铵(安耐吉,98%),1,2-二氯乙烷(上海国药,99.5%),石油醚(天津北辰方正,99.5%),乙酸乙酯(天津北辰方正,99.5%),氯化钠(上海毕得,99.9%),无水硫酸钠(上海毕得,99%),200–300目硅胶(山西诺泰)。

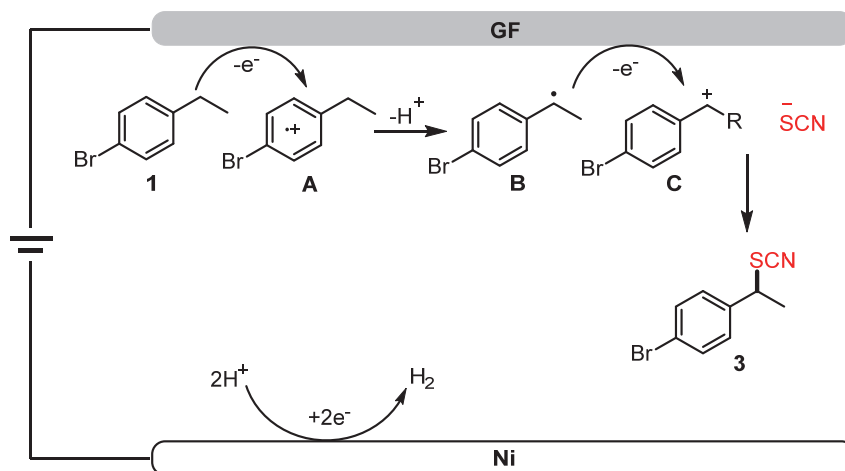


图2 可能的反应机理

3.2 仪器

直流电源(深圳宏盛电子), 未分隔电解池(上海兢翀), 电子天平(常州奥豪斯仪器), 双排管真空气体分配器(北京欣维尔), 隔膜泵(上海豫康), 石墨毡电极(北京晶龙特碳), 镍片电极(合肥翁厚金属材料), 紫外灯(上海骥辉), 磁力搅拌器(北京大龙兴创), 分液漏斗(江苏联华), 色谱柱(江苏联华), 循环水式真空泵(郑州予科), 旋转蒸发仪(上海爱朗), 核磁共振仪(BRUKER AC-500)。

4 实验步骤

电解池的安装如图3所示, 选用50 mL未分隔电解池, 阳极石墨毡(40 mm × 10 mm × 5 mm)用石墨棒固定, 阴极镍片(40 mm × 10 mm × 1 mm)用电极夹固定, 两电极平行放置。电解池使用导线与直流电源相连, 红色导线连接阳极, 黑色导线连接阴极, 电源设置为恒电流模式。

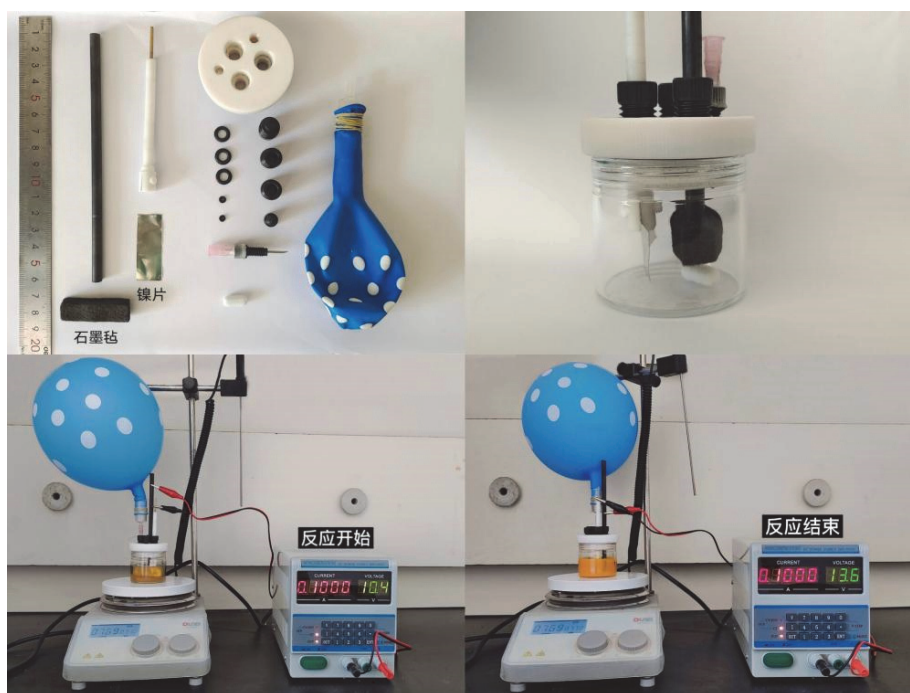


图3 反应装置图

向预先安装好石墨毡和镍片电极的50 mL电解池中依次加入对溴乙苯(0.56 g, 3.0 mmol), TMSNCS (0.79 g, 6.0 mmol), $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ (2.05 g, 6.0 mmol)和1,2-二氯乙烷(30 mL), 使用双排管进行氮气保护(连续3次抽真空充氮气后放置氮气球), 将电解池与直流电源相连, 在100 mA恒电流条件下反应1.5 h, 通过薄层色谱(TLC)监测。反应结束后关闭电源, 将体系转移到100 mL单口烧瓶中, 使用旋转蒸发仪减压蒸除溶剂。粗品用硅胶柱色谱纯化(洗脱剂为体积比石油醚 : 乙酸乙酯 = 40 : 1), 得到产物硫氰酸酯0.47–0.58 g (淡黄色油状物, 产率65%–80%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.55 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 132.3, 128.8, 123.1, 111.4, 47.8, 21.8。

5 实验结果与讨论

5.1 产物的结构表征

图4是硫氰酸酯3的核磁共振氢谱, 所用溶剂为氘代氯仿。化学位移7.52和7.26处的两组峰均裂分成双重峰, 且耦合常数相同, 是对位二取代苯环的特征峰。化学位移4.55处的一个氢是与硫氰基相连碳上的氢, 由于受到相邻甲基上三个氢的影响裂分为四重峰, 化学位移1.85处的三个氢为甲基氢, 相应的裂分为双重峰。谱图中没有观察到任何杂质峰, 表明产物的纯度很高。

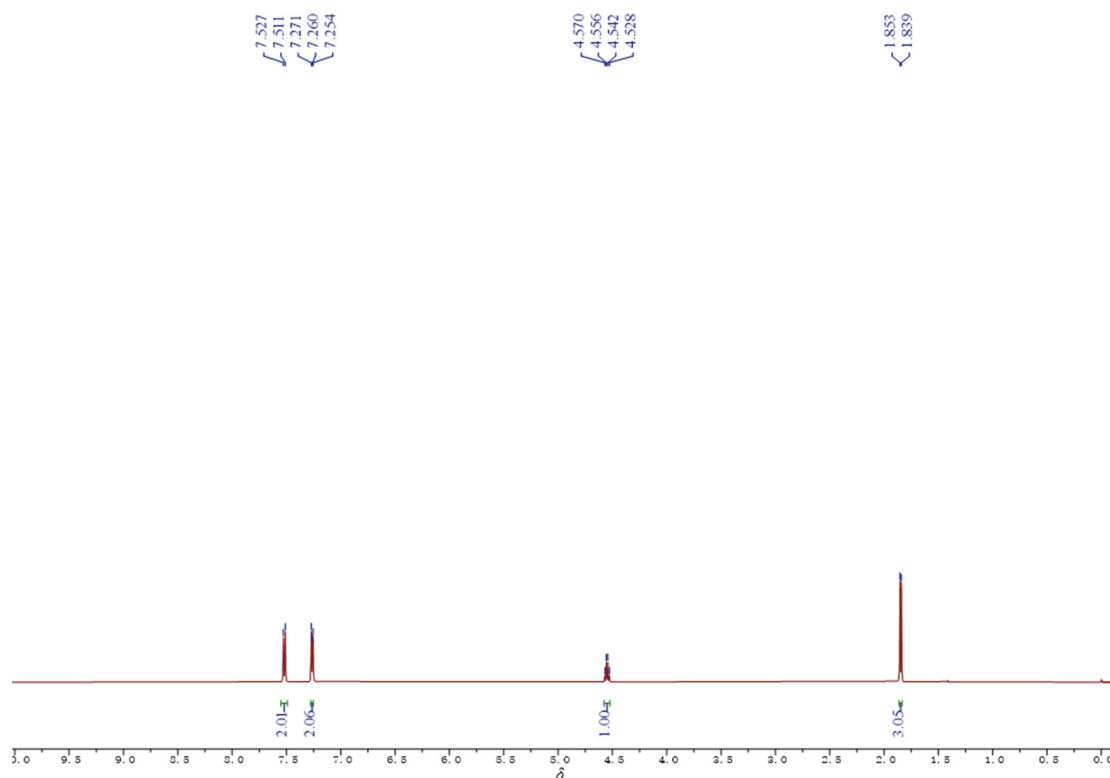


图4 硫氰酸酯3的 ^1H NMR谱图

5.2 对照实验

如表1所示, 改用碳棒作为阳极, 反应产率显著下降; 将阴极镍片换为石墨毡, 没有产物生成, 说明电极是影响反应的主要因素。将电流降低为50 mA, 反应时间延长为5 h, 产率降为32%; 不用氮气保护反应也可以发生, 但产率降低, 会生成少量副产物对溴苯乙酮; 不加电解质四丁基高氯酸铵或者不通电均不发生反应, 表明电解质和电流是生成产物的必要条件。

表1 对照实验

组别	改变条件	分离产率
1	阳极改用碳棒	15%
2	阴极改用石墨毡	0
3	电流降为50 mA	32%
4	不用氮气保护	38%
5	不加四丁基高氯酸铵	0
6	没有电流	0

5.3 注意事项

- (1) 反应所用电解池等玻璃仪器需提前烘干；
- (2) 阳极石墨毡和阴极镍片需平行放置(相距1 cm)，且需浸入液面以下；
- (3) 反应过程中如体系漏气，需要重新抽换氮气放置氮气球；
- (4) 原料对溴乙苯的极性较小，薄层色谱选择石油醚为展开剂， R_f 值为0.7。产物硫氰酸酯极性相对较大，薄层色谱选择石油醚/乙酸乙酯(40 : 1)为展开剂， R_f 值为0.3。

5.4 思考题

- (1) 查阅硫氰酸酯的合成方法，分析电化学合成与传统方法相比的优点；
- (2) 四丁基高氯酸铵在本实验中的作用是什么；
- (3) 结合反应机理，分析如何避免副产物对溴苯乙酮的生成，推测生成副产物对溴苯乙酮的可能机理。

6 实验教学实施

“电化学促进对溴乙苯的硫氰基化反应”有机化学实验已在青岛科技大学化学与分子工程学院2021级应用化学实验班中进行了教学实践。具体实施情况如表2所示。

表2 教学实施情况

阶段	实验内容	实施方案	学时安排
课前	预习	查阅文献，观看视频，分组讨论	1学时
课中	硫氰酸酯的电合成	电解池的组装，双排管的使用	3学时
	产物的纯化	薄层色谱，柱色谱	1.5学时
	谱图分析	核磁测试，谱图解析	1学时
课后	实验报告	以小论文形式撰写报告	1学时

(1) 课前学生观看预习电解池安装和实验操作的视频，分组查阅硫氰酸酯合成的相关文献，并了解直流电源的使用方法。

(2) 课中采用学生分组讲课的方式，4人一组，重点讲解硫氰酸酯的合成方法，时间控制在10分钟左右。

(3) 教师针对学生的讲解进行点评补充，讲解实验原理并演示电源的使用，学生2人一组，完成电解池安装、监测反应、后处理反应等操作，计算产物产率，对产物进行核磁测试。

(4) 课后学生以小论文的形式完成实验报告。本实验课上为5.5学时，其中硫氰酸酯的合成与纯化4.5学时，核磁测试1学时。

所开展教学班共分为11个小组，从表3的实验结果可以看出，该实验具有较好的重现性，反应产

率在65%–80%之间, 其中有两组学生的反应产率较低, 可能的原因是氮气球漏气, 导致大量副产物对溴苯乙酮的生成。

表3 教学班实验结果

组别	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
分离产率/%	65	80	76	79	26	75	72	80	78	43	68

7 结语

本实验将国家级大学生创新训练项目研究成果转化为本科生有机化学实验, 在本科实验教学中引入绿色的有机电合成技术。实验内容包括直流电源的使用、硫氰酸酯的合成、产物的分离纯化和核磁氢谱表征4个部分, 涉及电解池的安装使用、无水无氧操作、薄层色谱和柱色谱、核磁共振谱图分析等多个知识点。本实验具有原料易得、反应条件温和、容易放大等优点, 兼具综合性与趣味性, 同时符合教学内容绿色化的改革要求。将最新的科研成果引入实验教学, 激发了学生对科研的兴趣, 有助于培养学生的创新意识。

参 考 文 献

- [1] 范巧玲, 姜雪峰. 化学教育(中英文), **2019**, *40*, 1.
- [2] Wang, N.; Saidhareddy, P.; Jiang, X. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 246.
- [3] 王明, 王翠红, 姜雪峰. 有机化学, **2019**, *39*, 2139.
- [4] Castanheiro, T.; Suffert, J.; Donnard, M.; Gulea, M. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 494.
- [5] Renard, P.; Schwebel, H.; Vayron, P.; Leclerc, E.; Dias, S.; Mioskowski C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8479.
- [6] Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
- [7] Novaes, L. F. T.; Liu, J.; Shen, Y.; Lu, L.; Meinhardt, J. M.; Lin, S. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7941.
- [8] Hou, Z. W.; Liu, D. J.; Xiong, P.; Lai, X. L.; Song, J.; Xu, H. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2943.
- [9] Niu, L.; Jiang, C.; Liang, Y.; Liu, D.; Bu, F.; Shi, R.; Chen, H.; Chowdhury, A. D.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17693.
- [10] Liu, D.; Zhang, Z.; Yu, J.; Chen, H.; Lin, X.; Li, M.; Wen, L.; Guo, W. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 2963.
- [11] 李明, 郭维斯, 王书文, 刘永军, 张林宝, 辛飞飞. 有机化学实验. 北京: 科学出版社, 2019: 181–184.
- [12] Zhang, S.; Li, Y.; Wang, T.; Li, M.; Wen, L.; Guo, W. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1742.