

Artikel

Ein effizientes und umweltfreundliches Verfahren zur elektrophilen Thiocyanierung von Anilinen und 1-(Substituierten benzylden)-2-phenyl Hydrazine

AMM Mallikarjunaswamy und ¹, Gouthami Kuruvalli ², Khajamohiddin Syed ^{3,*} , Vaddi Damodara Reddy^{2,3} Vipin A. Nair ^{4,*} 

¹ Abteilung für Chemie, Fakultät für angewandte Wissenschaften, REVA-Universität, Yelahanka, Bangalore 560064, Karnataka, Indien

² Abteilung für Biotechnologie, Fakultät für angewandte Wissenschaften, REVA-Universität, Yelahanka, Bangalore 560064, Karnataka, Indien

³ Institut für Biochemie und Mikrobiologie, Fakultät für Naturwissenschaften, Landwirtschaft und Ingenieurwissenschaften, University of Zululand, KwaDlangezwa 3886, Südafrika

⁴ Fakultät für Biotechnologie, Amrita Vishwa Vidyapeetham, Amritapuri Campus, Clappana, Kollam 690525, Kerala, Indien

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

Zusammenfassung: Thiocyanate bilden eine wichtige Klasse organischer Verbindungen, die häufig in der Natur vorkommen. Produkte, die eine ausgezeichnete antimikrobielle Aktivität aufweisen. Die elektrophile Thiocyanierung ist eine der effektivste Methode zur Einführung einer -SCN-Funktionsgruppe in das organische Stammolekül. In dieser Arbeit untersuchten wir eine umweltfreundliche und hocheffiziente Methode zur Thiocyanierung von Anilinen und 1-(substituierte Benzyldene)-2-phenylhydrazine unter Verwendung von kommerziell erhältlichem N-Bromsuccinimid (NBS) und Kaliumthiocyanat (KSCN). Das optimierte Protokoll lieferte Thiocyanate mit guten Regioselektivität und hervorragende Ausbeuten im Vergleich zu den verfügbaren Methoden.

Stichwörter: N-Bromsuccinimid; KSCN; aromatische Amine; Schiff-Basen; elektrophile Thiocyanierung



Zitat: Mallikarjunaswamy,

AMM; Kuruvalli, G.; Syed, K.;

Reddy, VD; Nair, VA Ein effizienter

und umweltfreundliches Verfahren für

Elektrophile Thiocyanierung von

Aniline und 1-(Substituierte

Benzylden)-2-phenylhydrazinen.

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

doi.org/10.3390/chemistry6030027

Wissenschaftlicher Herausgeber: Angelo Frongia

Empfangen: 23. April 2024

Überarbeitet: 23. Mai 2024

Akzeptiert: 26. Mai 2024

Veröffentlicht: 10. Juni 2024



Copyright: © 2024 bei den Autoren.

Lizenznehmer MDPI, Basel, Schweiz.

Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel

vertrieben unter den Bedingungen und

Bedingungen der Creative Commons

Namensnennung (CC BY)-Lizenz (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Einleitung

Die Thiocyanierung sowohl aromatischer als auch heteroaromatischer Verbindungen stellt eine entscheidende Transformation mit Auswirkungen sowohl auf die organische Synthese als auch auf die Pharmazeutika dar [1,2]. In den letzten Jahren sind schwefelhaltige aromatische Verbindungen aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Aktivitäten immer interessanter geworden. Zu diesen Verbindungen zählen Thiocyanate sind eine prominente Klasse, die als Schlüsselbausteine in der Synthese von pharmakologisch Wirkstoffe. Thiocyanate zeigen eine vielseitige Reaktivität, die zur Bildung von Thiole [3], Sulfonylchloride [4], Sulfide [5], Trifluormethyl- (oder Difluormethyl-)sulfide [6,7], Disulfide [8], Phosphonothioate [9] und andere schwefelhaltige Heterocyclen [10,11]. Diese funktionelle Gruppe ist in zahlreichen biologisch aktiven Naturstoffe [12–17] und synthetische Verbindungen, die sie als potenzielle Enzyme aufweisen Inhibitoren (Abbildung 1), deren Anwendungsgebiete von der Behandlung der Chagas-Krankheit [18,19] bis Krebs [20,21] bis hin zu neueren Überlegungen zu COVID-19 [22].

Zur Thiocyanierung aromatischer Systeme wurden verschiedene Methoden eingesetzt. verschiedene Reagenzien. So gelang beispielsweise die Thiocyanierung von Indolen und Carbazolen unter Verwendung von Ammoniumthiocyanat durch Montmorillonit-K10-Ton-vermittelte Reaktionen [23]. Die Thiocyanierung von Alkoholen, Trimethylsilyl- und Tetrahydropyranylethern wurde unter Verwendung eines Diphenylphosphinit ionische Flüssigkeit [24]. Als Oxidationsmittel wurde Peroxydisulfat-Cu(II) eingesetzt. zur γ -Thiocyanierung von Carbonyl- und γ -Dicarbonylverbindungen [25]. Die Thiocyanierung von aromatischen Verbindungen wurde durch anodische Oxidation des Thiocyanatanions zu SCN durchgeführt. Radikal [26]. Indole und Pyrrol reagieren mit Ammoniumthiocyanat im

Die Re-Synthese von Amitriptylinhydrochlorid wurde von Sebyan und Mather ebenfalls beschrieben [10].
Ergebnis: Das Produkt durchdringt die Zellen der Oxidation des Tricyclischen Systems im
Darmtrakt als Lösungsmittel [10]. Zu den anderen Oxidationsmitteln gehören die
anderen Oxidationsmittel. In der Nähe eines unpolaren reagenziell ausgesetzt werden die besten
[31]. Eine gründliche Vorbehandlung kann beobachtet werden, falls die Reaktion mit
jedem alkalischen oder Reduktionsmittel, jedoch unter sauren Bedingungen [32]. Ein reines
Vermitteln von Eisen [33] bei einem Prozess zur Katalyse der Umwandlung von
mit Oxidation in einem Methanol-Medium. Die Umwandlung in Essigsäure [35] mit mäßigen
Essigsäure [35] mit mäßigen Ausbeuten erreicht. Die Umwandlung wurde bei Bedingungen
wurden auch mit Diethylazodicarboxylat in einem Acetonitril-Medium erreicht [36]. Für
dieses Verfahren wurde ein wässriger Eisen(II)-Chlorid-Lösung verwendet, um zu zeigen,
daß das Verfahren länger dauerte, aber eine nennenswerte Ausbeute erzielte [37].
Zur weiteren Untersuchung wurde eine bessere Verwendung von saurem Aluminiumoxid
untersucht [38]. Die DPG-Vermittlung der Thiocyanierung der Substrate hängt von der
Elektronendonoreigenschaft des aromatischen Kerns ab [39]. Versuche, das Produkt mit
Kerns ab [39], erhalten, hängen von der Elektronenaffinität des aromatischen
Lösungsmittelverwendung [41]. Die Thiocyanierung mit Wasserstoffperoxid oder
periodischer Iodsäure lieferte gute Ausbeuten, aber Chloroform wurde als Lösungsmittel
verwendet [41].

Säure wurde die Reaktion in einem wässrigen Medium durchgeführt [42]. Dichloridodobenzol fördert die Reaktion bei 0 °C in einem Dichlormethanmedium [43]. Trotz dieser Fortschritte weisen die verwendeten Methoden eine oder mehrere Einschränkungen auf, wie z. B. schlechte Ausbeute, enge Substratbreite, halogenierte oder toxische Lösungsmittel, Bedarf an einer übermäßigen Menge eines starken Oxidationsmittels, saure Bedingungen, heterogene Reaktionsphase, schlechte Leistung, wasserfreies Medium, lange Reaktionszeit, inerte Atmosphäre und strenge Reaktionsbedingungen mit Schwierigkeiten bei der Skalierbarkeit. Deshalb besteht ein unerfüllter Bedarf an der Entwicklung eines effizienten Prozesses zur Synthese von Thiocyanatderivaten von Anilinen. Ein einfaches Verfahren zur Thiocyanierung wurde an Arensubstraten unter Verwendung von N-Thiocyanatosuccinimid (NTS) demonstriert. Der Anwendungsbereich dieser Strategie wurde jedoch für Anilinderivate und 1-(substituierte Benzylidene)-2-Phenylhydrazine nicht umfassend erforscht. Wir haben uns daher entschlossen, die elektrophilen Thiocyanierungsreaktionen dieser Substrate unter umweltfreundlichen Bedingungen unter Verwendung von N-Bromsuccinimid und Kaliumthiocyanat in einem Ethanolmedium zu untersuchen.

2. Experimenteller Teil 2.1.

Materialien und Methoden

Alle Chemikalien wurden von kommerziellen Lieferanten bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet. Die Reaktionen wurden in ofengetrockneten Glasgeräten durchgeführt und unter den entsprechenden atmosphärischen Bedingungen aufbewahrt. Um den Verlauf der Reaktionen zu überwachen, wurde Dünnschichtchromatographie (TLC) eingesetzt, genauer gesagt wurden 0,25 mm Merck Silica Gel 60 F254-Platten verwendet, und die Visualisierung wurde mit UV-Licht erreicht. Bei der Säulenchromatographie wurde 60–120 Mesh-Silicagel als stationäre Phase verwendet. Die Elution wurde mit einer Mischung aus Hexan und Ethylacetat als mobiler Phase durchgeführt. Kernspinresonanzspektren (NMR) wurden mit einem Jeol ECZ 400R-Spektrometer aufgezeichnet, das bei 400 MHz für ¹H-NMR und 100 MHz für ¹³C-NMR arbeitete. CDCl₃ wurde als Lösungsmittel verwendet und Tetramethylsilan (TMS) diente als innerer Standard. Chemische Verschiebungen (δ) wurden relativ zu Restlösungsmittelsignalen angegeben, und zwar 7,25 ppm für ¹H-NMR und ein Triplett mit einem Zentrum bei 77,00 ppm für ¹³C-NMR. Die Massenspektrometrieanalyse wurde mit einem ESI-Quadrupol-Flugzeit-Massenspektrometer (Elektrospray-Ionisation) von Agilent durchgeführt. IR-Spektren wurden mit einem Bruker

Alpha II FTIR-Spektralphotometer aufgezeichnet. (i) Allgemeines Verfahren zur Synthese von Thiocyanatoanilin-

Zu einer Lösung von N-Bromsuccinimid (1,0 mmol) in EtOH (10 ml) wurde KSCN (2,1 mmol) gegeben und 5 min bei Raumtemperatur (27 °C) gerührt. Zu dieser Lösung wurde substituiertes Anilin (1,0 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch 20 min bei Raumtemperatur (27 °C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt, mit Wasser verdünnt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden unter Vakuum eingengt und das entstandene Rohprodukt wurde einer Säulenchromatographie an Kieselgel (60–120 Mesh) unterzogen, wobei ein Hexan-Ethylacetat-Gemisch (10:1) als mobile Phase verwendet wurde, um das gewünschte Produkt zu erhalten. 4-

Thiocyanatoanilin (**1a**) [30]: Blassbrauner Feststoff; Ausbeute 98%; Schmp. = 52–53 °C; IR (ν_{max}, cm⁻¹): 3374.27, 2152.01, 1707.83, 1625.05, 1594.80, 1495.78, 1428.12, 1361.05, 1301.37, 1221.64, 1129.30, 1085.54, 824.74, 676.97; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,31–7,34 (m, 2H, Ar), 6,63–6,66 (m, 2H, Ar), 3,97 (s, 2H, NH₂); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 148,9, 134,6, 116,2, 112,5, 109,6; HRMS (ESI): m/z berechnet. für C₇H₆N₂S [M + H]⁺: 151,0252; gefunden: 151,0486.

2-Chlor-4-thiocyanatoanilin (**1b**) [39]: Weißer Feststoff; Ausbeute 96%; Schmp. = 64–66 °C; IR (ν_{max}, 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, 1123.23, 1020.23, 902.03, 849.96, 813.39; ¹H-NMR (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); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 145,4, 133,9, 132,7, 119,8, 116,5, 111,7, 110,1; HRMS (ESI): m/z berechnet. für C₇H₅ClN₂S [M + H]⁺: 184,9864; gefunden: 184,9975.

2-Methyl-4-thiocyanatoanilin (**1c**) [42]: Cremeweißer Feststoff; Ausbeute 96%; Schmp. = 68–70 °C; IR (ν_{max} , 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, 1153.92, 1091.96, 1032.18, 995.58, 885.14, 814.70, 719.01; $^1\text{H-NMR}$ (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); $^{13}\text{C-NMR}$ (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 berechnet für $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 165.0408; gefunden: 165.0509.

4-Methyl-2-thiocyanatoanilin (**1d**): Weißer Feststoff; Ausbeute 97 %; Schmp. = 80–82 °C; $^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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 berechnet. für $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 165.0408; gefunden: 165.641.

2,3-Dichlor-4-thiocyanatoanilin (**1e**): gelber Feststoff; Ausbeute 96%; Schmp. = 75–77 °C; IR (ν_{max} , 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, 1294.70, 1220.32, 1181.86, 1109.75, 1056.51, 919.81, 813.47, 773.60; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.39 (d, 1H, Ar), 6.70 (d, 1H, Ar), 4.50 (s, 2H, NH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 146.5, 135.5, 132.0, 118.9, 114.1, 110.6, 110.5; HRMS (ESI): m/z berechnet. für $\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 217.9472; gefunden: 217.0195.

2-Fluor-4-thiocyanatoanilin (**1f**): Blassgelber Feststoff; Ausbeute 95%; Schmp. = 61–63 °C; IR (ν_{max} , 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, 1123.23, 1020.23, 902.03, 849.96, 813.39; $^1\text{H-NMR}$ (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); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 152.2, 149.8, 137.6, 129.9, 120.0, 117.4, 111.8; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_5\text{FN}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 169.0157; gefunden: 169.0281.

4-Fluor-2-thiocyanatoanilin (**1g**): Blassgelber Feststoff; Ausbeute 96 %; Schmp. = 76–78 °C; $^1\text{H-NMR}$ (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); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 160.0, 119.8, 119.7, 114.0, 113.7, 107.9, 107.6; HRMS (ESI): m/z berechnet. für $\text{C}_7\text{H}_5\text{FN}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 169.0157; gefunden: 169.0281.

3-Chlor-4-thiocyanatoanilin (**1h**): gelber Feststoff; Ausbeute 97 %; Schmp. = 70–72 °C; IR (ν_{max} , 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, 1123.23, 1020.23, 902.03, 849.96, 813.39; $^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 150.0, 137.8, 135.4, 116.2, 114.6, 111.2, 108.7; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 184.9862; gefunden: 184.9978.

3,5-Dichlor-4-thiocyanatoanilin (**1i**): Cremeweißer Feststoff; Ausbeute 96 %; Schmp. = 65–67 °C; IR (ν_{max} , 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, 1323.83, 1294.70, 1220.32, 1181.86, 1109.75, 1056.51, 919.81, 813.47, 773.60; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.71–6.73 (m, 2H, Ar), 4.15 (s, 2H, NH_2); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 150.4, 141.7, 114.9, 110.0, 107.9; HRMS (ESI): m/z ber. für $\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 218.9472; gef.: 218.9472. 3-

Methyl-4-thiocyanatoanilin (**1j**) [42]: gelber Feststoff; Ausbeute 96%; Schmp. = 81–83 °C; IR (ν_{max} , 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, 1254.65, 1221.13, 1139.17, 1034.00, 858.95, 817.13, 739.36, 671.84; $^1\text{H-NMR}$ (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); $^{13}\text{C-NMR}$ (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 berechnet für $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 165.0408; gefunden: 165.0754. 2-Methoxy-4-thiocyanatoanilin (**1k**): Weißer

Feststoff; Ausbeute 96 %; Schmp. = 52–54 °C; IR (ν_{max} , 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, 1153.92, 1091.96, 1032.18, 995.58, 885.14, 814.70, 719.01; $^1\text{H-NMR}$ (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); $^{13}\text{C-NMR}$ (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 berechnet für $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 181.0352; gefunden: 181.0760.

2,6-Dimethyl-4-thiocyanatoanilin (**1l**) [30]: Weißer Feststoff; Ausbeute 97%; Schmp. = 85–87 °C; IR (ν_{max} , 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, 1113.24, 1027.29, 867.69, 746.19, 731.58; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.15–7.16 (m, 2H, Ar), 3.82 (s, 2H, NH_2), 2.15 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 145.3, 132.9, 123.2, 112.8, 108.6, 17.5; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 179.0565; gefunden:

179.095. 4-Brom-2-thiocyanatoanilin (**1m**): gelber Feststoff; Ausbeute 98 %; Schmp. = 73–75 °C; IR (ν_{max} , 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, 1123.23, 1020.23, 902.03, 849.96, 813.39; $^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 160.0, 119.8, 119.7, 114.0, 113.7, 107.9, 107.6; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrN}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 230.9357;

gefunden: 230.9581. 4-Methoxy-2-thiocyanatoanilin (**1n**): Blassgelber Feststoff; Ausbeute 96 %; Schmp. = 100–102 °C; $^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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 berechnet für $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$:

181.0357; gefunden: 181.0557. 2,4-Dimethyl-6-thiocyanatoanilin (**1o**): Weißer Feststoff; Ausbeute 96%; Schmp. = 75–76 °C; $^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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 berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$

$[\text{M} + \text{H}]^+$: 179.0565; gefunden: 179.0882. 4-Chlor-2-thiocyanatoanilin (**1p**): gelber Feststoff; Ausbeute 98 %; Schmp. = 69–71 °C; $^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 160.0, 119.8, 119.7, 114.0, 113.7, 107.9, 107.6; HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$:

(ii) Allgemeines Verfahren zur Synthese von substituiertem (E)-1-Benzyliden-2-(4-thiocyanatophenyl)hydrazin-Analoga.

Zu einer Lösung von N-Bromsuccinimid (1,0 mmol) in EtOH (10 ml) wurde KSCN (2,1 mmol) gegeben und 5 min bei Raumtemperatur (27 °C) gerührt. Zu dieser Lösung wurde 1-(substituiertes Benzyliden)-2-phenylhydrazin (1,0 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch 20 min bei Raumtemperatur (27 °C) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, mit Wasser verdünnt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden unter Vakuum eingeeengt und das entstandene Rohprodukt wurde einer Säulenchromatographie an Kieselgel (60 – 120 Mesh) unterzogen, wobei ein Hexan-Ethylacetat-Gemisch (10:1) als mobile Phase verwendet wurde, um das gewünschte Produkt zu erhalten. 1-Benzyliden-2-(4-thiocyanatophenyl)hydrazin (**2a**): gelber Feststoff; Ausbeute 95 %; Schmp. = 112–114 °C; IR (ν_{max} , 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, 1259.80, 1220.69, 1191.30, 1138.59, 1067.28, 1026.73, 953.13,

928.58, 842.48, 802.17, 755.39; $^1\text{H-NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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 berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 254.0674; gefunden: 254.0794.

1-(2-Brombenzyliden)-2-(4-thiocyanatophenyl)hydrazin (**2b**): Weißer Feststoff; Ausbeute 80%; Schmp. = 146–148 °C; IR (ν_{max} , 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, 1304.64, 1259.70, 1220.31, 1191.54, 1133.84, 1092.93, 1067.24, 1026.65, 928.31, 842.62, 802.07, 755.02, 693.91; $^1\text{H-NMR}$ (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); $^{13}\text{C-NMR}$ (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 berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 333.9779; gefunden: 333.9846.

1-(2-Chlorbenzyliden)-2-(4-thiocyanatophenyl)hydrazin (**2c**): Blassbrauner Feststoff; Ausbeute 90%; Schmp. = 113–114 °C; IR (ν_{max} , 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, 1303,22, 1259,94, 1221,15, 1191,24, 1135,16, 1067,31, 1026,67, 928,27, 842,70, 802,17, 754,81; $^1\text{H-NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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 berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 288,0284; gefunden: 288,0384.

1-(3-Brombenzyliden)-2-(4-thiocyanatophenyl)hydrazin (**2d**): Weißer Feststoff; Ausbeute 83 %; Schmp. = 119–121 °C; IR (ν_{max} , 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, 1123.23, 1020.23, 902.03, 849.96, 813.39; $^1\text{H-NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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 berechnet. für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 333,9779; gefunden: 333,9831.

1-(4-Chlorbenzyliden)-2-(4-thiocyanatophenyl)hydrazin (**2e**): Blassgelber Feststoff; Ausbeute 90%; Schmp. = 120–122 °C; IR (ν_{max} , 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, 1153.92, 1091.96, 1032.18, 995.58, 885.14, 814,70, 719,01, 671,25; $^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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 berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 288,0284; gefunden: 288,0461.

1-(4-Fluorbenzyliden)-2-(4-thiocyanatophenyl)hydrazin (**2f**): Weißer Feststoff; Ausbeute 87%; Schmp. = 125–127 °C; IR (ν_{max} , 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, 1304.64, 1259.70, 1220.31, 1191.54, 1133.84, 1092.93, 1067.24, 1026.65, 928.31, 842.62, 802.07, 755.02, 693.91; $^1\text{H-NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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 berechnet. für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 272,0579; gefunden: 272,0639.

1-(4-Nitrobenzyliden)-2-(4-thiocyanatophenyl)hydrazin (**2g**): oranger Feststoff; Ausbeute 93 %; Schmp. = 143–145 °C; $^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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 berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 299,0524; gefunden: 299,0602.

1-(4-Brombenzyliden)-2-(4-thiocyanatophenyl)hydrazin (**2h**): gelber Feststoff; Ausbeute 83%; Schmp. = 111–113 °C; IR (ν_{max} , 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, 1254.65, 1221.13, 1139.17, 1034.00, 858.95, 817,13, 739,36, 671,84; $^1\text{H-NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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 berechnet. für $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 333,9844; gefunden: 333,9779.

2.2. Röntgenbeugungsanalyse

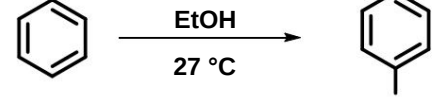
Ein qualitativ hochwertiger Einkristall der Verbindung **1f** wurde durch langsames Verdampfen aus einer Lösung mit Ethanol als Lösungsmittel erhalten. Der Kristall wurde entlang seiner größten Dimension montiert und zur Datenerfassung verwendet. Die Intensitätsdaten wurden auf einem Bruker Smart CCD Area Detector System unter Verwendung von $\text{MoK}\alpha$ (0,71073 Å)-Strahlung im ω - θ -Scanmodus erfasst. Die Daten wurden mit SAINT-Plus [45] reduziert. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und auf F2 unter Verwendung des SHELX-97-Pakets [46] verfeinert. Alle Nicht-Wasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert. Da die Wasserstoffatome nicht ohne weiteres aus Differenz-Fourier-Diagrammen ersichtlich waren, wurden sie in die idealen Positionen mit festen isotropen U-Werten aufgenommen und sie ritten mit ihren jeweiligen Nicht-Wasserstoffatomen. Das Differenz-Fourier-Diagramm nach der Verfeinerung

war in allen Fällen im Wesentlichen strukturlos. Die Mittelebenenberechnungen wurden mit dem Programm PARST [47] durchgeführt. Diagramme und Publikationsmaterial wurden mit ORTEP-3 [48] PLATON [49], CAMERON [50] und DIAMOND [51] erstellt. Die CIF-Dateien sind beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt, die Hinterlegungsnummer für Verbindung **11** lautet CCDC-2251369. Diese Daten können kostenlos unter <https://www.ccdc.cam.ac.uk/> (abgerufen am 8. Januar 2024) [oder beim Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; Fax: +44(0)1223-336033; E-Mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk].

3. Ergebnisse und Diskussion

Versuche, den aromatischen Kern zu thiocyanieren, wurden unter verschiedenen Bedingungen unternommen. Eine Untersuchung der zahlreichen eingesetzten Reagenzien zeigt, dass die Strategien zur Thiocyanierung mechanistisch verallgemeinert werden können. Der üblichere Ansatz besteht darin, aus dem Thiocyanatanion ein SCN⁺-Elektrophil zu erzeugen, gefolgt von der Addition des Elektrophils an den Arylring und einer Protonenabstraktion [32,36,44]. Der zweite Ansatz beinhaltet die Oxidation des Substrats zur Bildung eines Radikalkations, das einen direkten Angriff durch das SCN[•]-Anion ermöglicht. Diese resultierende Spezies kann eine Wasserstoffradikalabstraktion durchlaufen, um das Produkt zu bilden [34]. Ein weiterer Ansatz wäre die Oxidation des Thiocyanatanions zum SCN-Radikal und die Addition des Radikals an das Substrat, um ein thiocyaniertes Kohlenstoffradikal zu erzeugen. Die Übertragung eines Elektrons vom Kohlenstoffradikal würde zur Bildung eines Carbokations führen, das einen Protonenverlust erfährt [35]. Der zwischen Substrat und Oxidationsmittel gebildete π -Komplex oder das Ionenpaar kann durch das SCN[•]-Anion angegriffen werden, wobei ein Thiocyan-Kohlenstoffradikal entsteht. Durch anschließende Elektronenübertragung wird ein Carbokation erzeugt, das durch Protonenverlust das Produkt bildet [39]. Unter diesen Strategien wäre die Bildung und Reaktion von elektrophilem SCN⁺ ein einfacherer und bequemerer Prozess, der den nukleophilen Charakter der Substrate wie Aniline ausnutzen kann. Vor diesem Hintergrund haben wir beschlossen, die elektrophile Thiocyanierung von Anilin unter Verwendung des SCN⁺-Elektrophils zu untersuchen.

Auf unserer Suche nach einem milderen und bequemerem Verfahren zur Thiocyanierung haben wir verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht, bei denen NBS mit einem Alkalimetallthiocyanat interagiert. Unsere Ergebnisse zeigen, dass NBS in Verbindung mit Kaliumthiocyanat in Ethanol als Lösungsmittel optimale Ergebnisse liefert. Um die Effizienz dieser Reaktion zu untersuchen, wurde Anilin als Modellsubstrat gewählt und verschiedene Experimente durchgeführt, um die Reagenzkonzentration und das potenzielle Lösungsmittel zu ermitteln. Die in Tabelle 1 zusammengefassten Ergebnisse zeigen, dass Ethanol das wirksamste Lösungsmittel wäre. Unter Berücksichtigung der Eigenschaften der grünen Chemie und der Umweltfreundlichkeit wurde Ethanol als Lösungsmittel für die Thiocyanierungsreaktionen ausgewählt. Durch Optimierungsstudien haben wir festgestellt, dass ein Molverhältnis von 1:2:1 von Anilin/KSCN/NBS in Ethanol bei Raumtemperatur (27 °C) die beste Voraussetzung für eine vollständige Umwandlung in einer kurzen Reaktionszeit bietet, was zur höchsten Ausbeute des Produkts 4-Thiocyanatoanilin führt. Darauf aufbauend wurde die Thiocyanierung von substituierten Anilinen und 1-(substituierten Benzyliden)-2-phenylhydrazin-Derivaten unter Verwendung des in situ erzeugten N-Thiocyanatosuccinimids (NTS) erreicht.



Eintrag	Lösungsmittel		KSCN (Gleichung)	NBS (Gleichung)	Zeit h/min	Ergibt eine (%)
1	DMSO	DMSO	2	1	2 Std.	60
2	DCE	DCE	2	1	Std. 1,5	50
3	DCM	DCM	2	1	Std. 1,5	70
4	ZMS	ZMS	2	1	Std. 2	50
5	THF	THF	2	1	Std. 1	60
6	Dioxan	Dioxan	2	1	Std. 1	40
7	Acetonitril	Acetonitril	2	1	Std. 1,5	80
8	MeOH	MeOH	2	1	Std. 1	85
9	EtOH	EtOH	2	0,25	45 Min. 1 Std.	70
10	EtOH	EtOH	2	0,50	1 Std.	85
11	EtOH	EtOH	2	0,25	45 Min.	90
12	EtOH	EtOH	2	0,50	1 Std.	85

Anilin (1,0 mmol), N-Bromsuccinimid (1,0 mmol), KSCN (2,1 mmol), 2 Isolierte Ausbeuten.

Reaktion des Thiocyanatsuccinimid mit N-Bromsuccinimid

Kaliumthiocyanat zur Herstellung von N-Thiocyanatosuccinimid. Dieses Zwischenprodukt dient als

Der Reaktionsmechanismus beinhaltet die anfängliche Reaktion von N-Bromsuccinimid mit einem elektrophilen Thiocyanat-Vorbauer in der Reaktion. Der Aminstickstoff erreicht die Spülmethoxyanion-Herstellung des An-Thiocyanatosuccinimid. Dieses Zwischenprodukt dient als Elektrophil auf para-Position und gleichzeitig entwickelte sich eine positive Ladung am Stickstoff. Das Nukleophil greift N-Thiocyanatosuccinimid an, was zu B-Thiocyanat-substitution an Nukleophil an Stereopara-Position im gleichzeitigen Effekt wird das positive Ladung an der ni-para-Position, abgelehnt das Elektrophil greift para-Position was zum Bildung der gewünschten Substitution führt. Die Reaktion (Abbildung 2) sollte unter dem Einfluss des Sauerstoffs dieses Mitscherlich-Effekts werden, das Produkt ein wir substituierte Anilinderivate für die Reaktion mit dem Ripasit erzeugen, was N-Thiocyanatosuccinimid in Elektrohydrolyseempfindungen (S) gegenwärtig wurde verwendet (Abbildung 2). In anderen Bereichen dieser Methode Anilinderivate wurden die Reaktion mit zwei Verbindungen, die N-Thiocyanat-Stereopara-Position gute Ausbeuten und foraminierende Anilinderivate bezuglich der Regioselektivität wurden sowohl elektronenspendende die Thiocyanat-Substitutionen. Für ortho- und meta-substituierte aromatische Verbindungen ist die Reaktion erfolgreich durchgeführt. Folgende Zusammenfassung der Ergebnisse in Form guter Ausbeuten und einer Reaktion ergab ortho-thiocyanatierte Produkte (Abbildung 3). Anschließend untersuchen wir die Wirkung von 1-Benzyliden-2-phenylhydrazin und seinen Analoga. Die Thiocyanat-Substitutionen 1-Benzyliden-2-phenylhydrazin lieferte unter den beschriebenen Bedingungen das gewünschte 1-Benzyliden-2-phenylhydrazin-Produkte (Abbildung 3). Anschließend untersuchen wir das Nachprodukt, 1-Benzyliden-2-(4-thiocyanatophenyl)hydrazin mit einer beeindruckenden Ausbeute von 95%. Verschiedene 1-(substituierte Benzyliden)-2-phenylhydrazin-Derivate mit Elektronen-Phenylhydrazin liefern unter den beschriebenen Bedingungen das gewünschte Produkt, 1-Das Entfernen von Substituenten wie Brom-, Chlor-, Fluor- und Nitrogruppen zeigte gute Ausbeuten mit hoher Regioselektivität. Die untersuchten Elektronendonorengruppen ergaben nicht die Thiocyanatprodukte (Abbildung 4). Die synthetisierten Verbindungen waren charakterisiert durch IR-, NMR- und massenspektrometrische Techniken, und schließlich die Struktur wurde durch Röntgenbeugungsanalyse an einem Einkristall von **11** überzeugend belegt (Abbildung 5 und Abbildungen S1–S91, Zusatzmaterialien).

IR-, NMR- und massenspektrometrische Techniken, und schließlich wurde die Struktur überzeugend

wurde durch Röntgenbeugungsanalyse an einem Einkristall von **11** nachgewiesen (Abbildung 5 und Abbildungen S1–S91, Zusatzmaterialien).

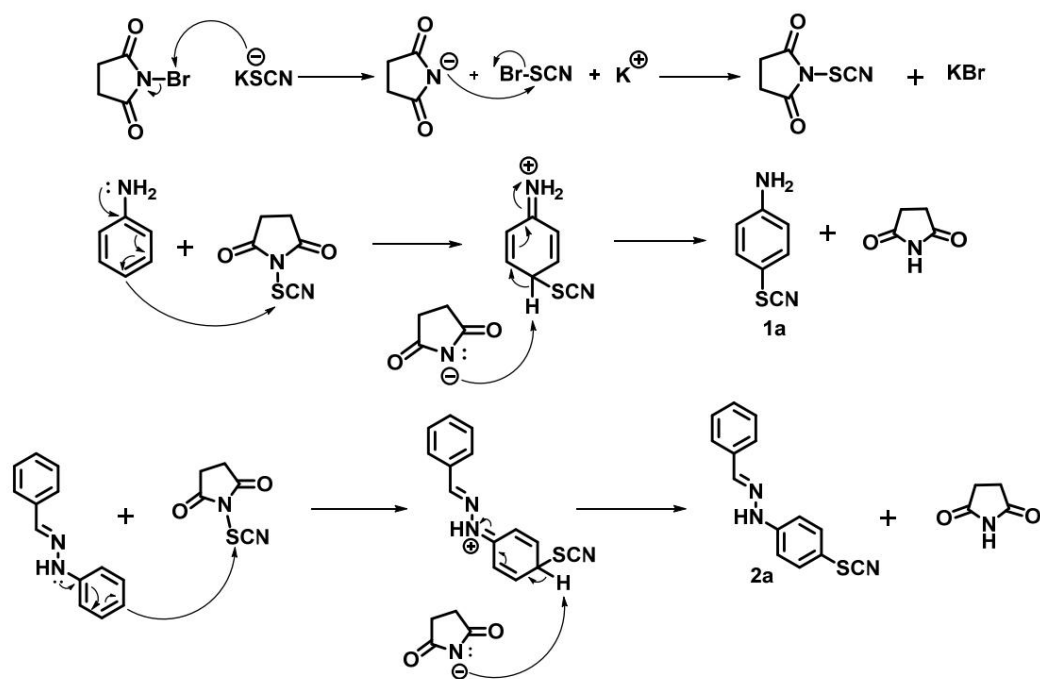


Abbildung 2. Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus für die Thiocyanierung. Pfeile kennzeichnen die Bewegung der Elektronen und auch die Umwandlung des Substrats in das Zwischenprodukt oder Produkt.

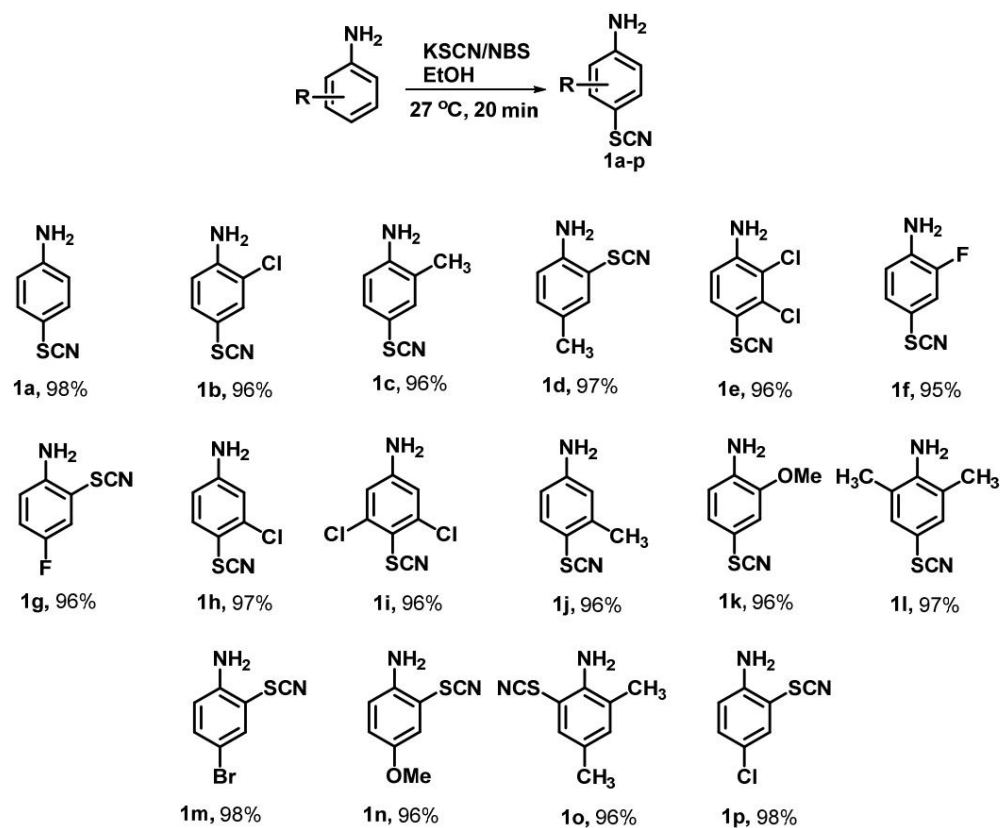


Abbildung 3. Synthetisierte substituierte Thiocyanatoaniline.

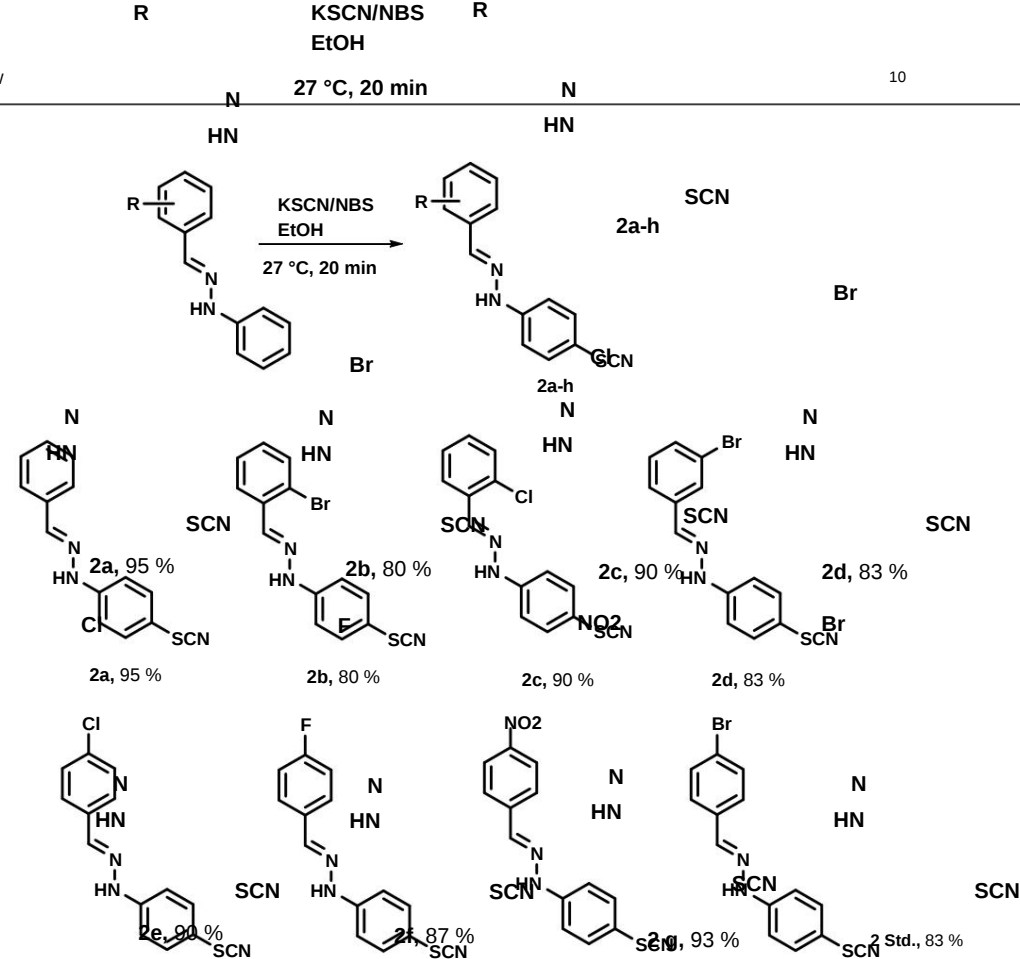


Abbildung 4. Synthesierte 1-(substituiertes Benzyliden)-2-(Thiocyanatophenyl)hydrazine.

Abbildung 4. Synthesierte 1-(substituiertes Benzyliden)-2-(Thiocyanatophenyl)hydrazine.

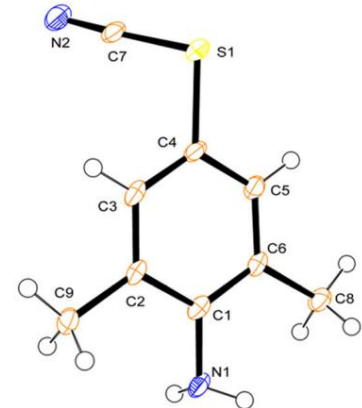


Abbildung 5. ORTEP-Ansicht des Moleküls 11 mit atomarer Markierung (thermische Ellipsoide bei 50% Wahrscheinlichkeit).
Abbildung 5. ORTEP-Ansicht des Moleküls 11 mit atomarer Markierung (thermische Ellipsoide bei 50% Wahrscheinlichkeit).
Basierend auf den Thiocyanierungsexperimenten an 1-(substituierten Benzyliden)-2-

Basierend auf den Thiocyanierungsexperimenten an 1-(substituierten Benzyliden)-2-(Phenyl)hydrazinen (Ar-CH=N-NH-Ph) war es offensichtlich, dass das Substrat zwar zwei Arylgruppen aufweist, die Thiocyanierung eingehen könnten, findet die Reaktion nur am Phenylring statt, der an der -NH-Gruppe gebunden ist. Der Grund könnte in der Fähigkeit des Elektronendonors liegen, der -NH-Gruppe, die die Elektronendichte am Phenylring erhöht und ihn daher noch nukleophil, um eine elektrophile Substitutionsreaktion zu durchlaufen. Im Vergleich dazu ist der Arylring des Imins ein schwächeres Nukleophil und zögert daher, das Elektrophil anzugreifen.

4. Schlussfolgerung

Zusammenfassend berichten wir über eine effiziente, umweltfreundliche und experimentell einfache Methode zur selektiven Thiocyanierung von substituierten Anilinen und 1-(substituierten Benzyliden)-2-

Phenylhydrazine. Das Protokoll, das NBS und KSCN bei Raumtemperatur (27 °C) verwendet, hat hervorragende Erträge für alle Derivate gezeigt, was seine Praktikabilität und Wirksamkeit unterstreicht. Die umweltfreundliche Natur des Protokolls zur Thiocyanierung eröffnet Möglichkeiten für verschiedene Anwendungen in der medizinischen Chemie und verwandten Bereichen. Die vorliegenden Erkenntnisse würden nicht nur die Methodik der selektiven Thiocyanierung voranbringen, sondern auch den Weg für die Entwicklung neuartiger Verbindungen ebnen und spannende Aussichten für zukünftige Forschung und praktische Anwendungen bieten.

Ergänzende Materialien: Die folgenden unterstützenden Informationen können unter folgender Adresse heruntergeladen werden: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/chemistry6030027/s1>, Abbildungen S1–S91: 1H- und 13C-NMR-Spektren, hochauflösende Massenspektren aller synthetisierten Verbindungen sowie IR-Spektren repräsentativer Verbindungen und Röntgenbeugungsanalysen von Verbindung **11** finden Sie im elektronischen Zusatzinhalt dieses Artikels. Tabelle S1: Kristalldaten und Verfeinerungsparameter für Verbindung **1**. Tabelle S2: Nichtgebundene Wechselwirkungen und mögliche Wasserstoffbrücken (Å, °) für Verbindung **1** (D-Donor; A-Akzeptor; H-Wasserstoff).

Autorenbeiträge: AMMM, Experimente; GK, Zusammenstellung; KS, Überprüfung; VDR, Analyse; VAN, Konzeptualisierung. Alle Autoren haben die veröffentlichte Version des Manuskripts gelesen und ihr zugestimmt.

Finanzierung: Vipin A. Nair dankt der Human Resource Development Group des Council of Scientific and Industrial Research der indischen Regierung für die Finanzierung in Form eines Forschungsstipendiums (Stipendium Nr. 02/0447/21/EMR-II). Khajamohiddin Syed bedankt sich aufrichtig bei der University of Zululand (Stipendium Nr. P419) für die finanzielle Unterstützung. Vaddi Damodara Reddy dankt der University of Zululand, Südafrika, für die Ernennung zum Gastdozenten.

Datenverfügbarkeitserklärung: Die in der Studie vorgestellten Originalbeiträge sind im Artikel/den Zusatzmaterialien enthalten, weitere Anfragen können an den/die entsprechenden Autor(en) gerichtet werden.

Interessenkonflikte: Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte finanzieller oder persönlicher Natur bestehen.

Verweise

- Chen, H.; Shi, X.; Liu, X.; Zhao, L. Jüngste Fortschritte bei direkten Thiocyanierungsreaktionen. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 6508–6527. [\[Querverweis\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Gao, M.; Vuagnat, M.; Chen, MY; Pannecoucke, X.; Jubault, P.; Besset, T. Design und Verwendung elektrophiler Thiocyanierungs- und Selenocyanierungsreagenzien: Ein neuer Trend zur Herstellung von SCN- und SeCN-haltigen Verbindungen. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 6145–6160. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Kelly, TR; Kim, MH; Curtis, AD Strukturkorrektur und Synthese des natürlich vorkommenden Benzothiazinons BMY 40662. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5855–5857. [\[CrossRef\]](#)
- Johnson, TB; Douglass, IB Die Wirkung von Chlor auf Thiocyanate. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2548–2550. [\[CrossRef\]](#)
- Castanheiro, T.; Suffert, J.; Donnard, M.; Gulea, M. Neue Fortschritte in der Chemie organischer Thiocyanate. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 494–505. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Potash, S.; Rozen, S. Eine neue Synthese von Trifluormethylsulfiden unter Verwendung von Thiocyanaten und Fluoroform. *J. Fluor. Chem.* **2014**, *168*, 172–176. [\[CrossRef\]](#)
- Bayarmagnai, B.; Matheis, C.; Jouvin, K.; Goossen, LJ Synthese von Difluormethylthioethern aus Difluormethyltrimethylsilan und in situ erzeugten Organothiocyanaten. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, *4*, 5753–5756. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Lu, X.; Wang, H.; Gao, R.; Sun, D.; Bi, X. Mikrowellenunterstützte Synthese asymmetrischer Disulfide. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 28794–28797. [\[Querverweis\]](#)
- Renard, PY; Schwebel, H.; Vayron, P.; Josien, L.; Valleix, A.; Mioskowski, C. Einfacher Zugang zu Phosphonothioaten. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2910–2916. [\[CrossRef\]](#)
- Erian, AW; Sherif, SM Die Chemie der Thiocyanatäureester. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7957–8027. [\[CrossRef\]](#)
- Patai, S. *Chemie der Cyanate und ihrer Thioderivate*; John Wiley & Sons Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 1977; ISBN 978-0471994251.
- He, HY; Faulkner, DJ; Shumsky, JS; Hong, K.; Clardy, J. Ein Sesquiterpenthiocyanat und drei Sesquiterpenisothiocyanate aus dem Schwamm *Trachypopsis aplysinoides*. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2511–2514. [\[CrossRef\]](#)
- Burreson, BJ; Scheuer, PJ; Finer, J.; Clardy, J. 9-Isocyanopupukeanan, ein marines wirbelloses Allomon mit einem neuen Sesquiterpenskelett. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4763–4764. [\[CrossRef\]](#)
- Patil, AD; Freyer, AJ; Reichwein, R.; Carte, B.; Killmer, LB; Faucette, L.; Johnson, RK; Faulkner, DJ Fascularin, ein neuartiges trizyklisches Alkaloid aus der Seescheide *Nephtis fascicularis* mit selektiver Aktivität gegen einen Organismus mit DNA-Reparatur-Mangel. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 363–364. [\[CrossRef\]](#)

15. Jiménez, C.; Crews, P. Neuartige Aminosäuren aus Meeresschwämmen 13. Weitere Psammaplin-Derivate aus *Psammaplysilla purpurea*. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2097–2102. [\[CrossRef\]](#)
16. Prawat, H.; Mahidol, C.; Kawetripob, W.; Prachyawarakorn, V.; Tuntiwachwuttikul, P.; Ruchirawat, S. Sesquiterpenisocyanide, Isothiocyanate, Thiocyanate und Formamide aus dem thailändischen Schwamm *Halichondria* sp. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4222–4229. [\[CrossRef\]](#)
17. Capon, RJ; Skene, C.; Liu, EHT; Lacey, E.; Gill, JH; Heiland, K.; Friedel, T. Isolierung und Synthese neuartiger nematozider Dithiocyanate aus einem australischen Meeresschwamm, *Oceanapia* sp. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7765–7769. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Szajnman, SH; Yan, W.; Bailey, BN; Docampo, R.; Elhalem, E.; Rodriguez, JB Design und Synthese von Aryloxyethylthiocyanat-Derivaten als wirksame Inhibitoren der Proliferation von *Trypanosoma cruzi*. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1826–1840. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Abreu, ME; Rzeszotarski, W.; Kyle, DJ; Hiner, R. Herstellung von Oxopyrazolinythiocyanat und Bis(Oxopyrazoliny)disulfiden als Corticotropin-Releasing-Faktor-Antagonist. US-Patent 5063245 A, 5. November 1991.
20. Wössner, N.; Alhalabi, Z.; González, J.; Swyter, S.; Gan, J.; Schmidt-kunz, K.; Zhang, L.; Vaquero, A.; Ova, H.; Einsle, O.; et al. Sirtuin 1 hemmende Thiocyanate (S1th) – eine neue Klasse isotypselektiver Inhibitoren von NAD⁺-abhängigen Lysin-Deacetylase. *Vorderseite. Oncol.* **2020**, *10*, 657–671. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Laali, KK; Greves, WJ; Zwarycz, AT; Correa Smits, SJ; Troendle, FJ; Borosky, GL; Akhtar, S.; Manna, A.; Paulus, A.; Chanan-Khan, A.; et al. Synthese, computergestützte Dockingstudie und biologische Bewertung einer Bibliothek heterozyklischer Curcuminoiden mit bemerkenswerter Antitumoraktivität. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1895–1908. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Cho, CC; Li, SG; Lalonde, TJ; Yang, KS; Yu, G.; Qiao, Y.; Xu, S.; Liu, WR Arzneimittelneuverwendung für den papainähnlichen SARS-CoV-2 Protease. *ChemMedChem* **2022**, *17*, e202100455. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Chakrabarty, M.; Sarkar, S. Eine tonvermittelte umweltfreundliche Thiocyanierung von Indolen und Carbazolen. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8131–8133. [\[CrossRef\]](#)
24. Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Azadi, R. Eine neue ionische Flüssigkeit auf Diphenylphosphinitbasis (IL-OPPh₂) als Reagenz und Lösungsmittel für die hochselektive Bromierung, Thiocyanierung oder Isothiocyanierung von Alkoholen und Trimethylsilyl- und Tetrahydropyranylethern. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5531–5534. [\[CrossRef\]](#)
25. Kumar, A.; Ahamd, P.; Maurya, RA Direkte γ -Thiocyanierung von Carbonyl- und γ -Dicarbonylverbindungen mit Kalium Peroxidisulfat-Kupfer (II). *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1399–1401. [\[CrossRef\]](#)
26. Gitkis, A.; Becker, JY Anodische Thiocyanierung von mono- und disubstituierten aromatischen Verbindungen. *Electrochim. Acta.* **2010**, *55*, 5854–5859. [\[CrossRef\]](#)
27. Yadav, JS; Reddy, BVS; Krishna, BBM IBX: Ein neuartiges und vielseitiges Oxidationsmittel für die elektrophile Thiocyanierung von Indolen, Pyrrolen und Arylaminen. *Synthesis* **2008**, *23*, 3779–3782. [\[CrossRef\]](#)
28. Das, B.; Kumar, AS Effiziente Thiocyanierung von Indolen mit para-Toluolsulfonsäure. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 337–341. [\[Querverweis\]](#)
29. Ichake, SS; Rajawinslin, RR; Kavala, V.; Villuri, BK; Yang, H.-T.; Kuo, C.-W.; Yao, C.-F. N-Bromsuccinid-vermittelte Thiocyanierung von Cyclohexen-kondensierten Isoxazolin-N-oxiden. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 343–352. [\[CrossRef\]](#)
30. Akhlaghinia, B.; Pourali, AR; Rahmani, M. Effiziente und neuartige Methode zur Thiocyanierung aromatischer Verbindungen unter Verwendung von Trichlorisocyanursäure/Ammoniumthiocyanat/nassem SiO₂. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 1184–1191. [\[CrossRef\]](#)
31. Nair, V.; George, TG; Nair, LG; Panicker, SB Eine direkte Synthese von Arylthiocyanaten unter Verwendung von Cer(IV)-ammoniumnitrat. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1195–1196. [\[CrossRef\]](#)
32. Yadav, JS; Reddy, BVS; Shubashree, S.; Sadashiv, K. Iod/MeOH: Ein neuartiges und effizientes Reagenzsystem für die Thiocyanierung von Aromaten und Heteroaromaten. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2951–2954. [\[CrossRef\]](#)
33. Jadhav, VK; Pal, RR; Wadgaonkar, PP; Salunkhe, MM Eine einfache Synthese von Arylthiocyanaten unter Verwendung von Natriumperborat. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3041–3045. [\[CrossRef\]](#)
34. Wu, G.; Liu, Q.; Shen, Y.; Wu, W.; Wu, L. Regioselektive Thiocyanierung von aromatischen und heteroaromatischen Verbindungen mittels Ammoniumthiocyanat und Oxon. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5831–5834. [\[CrossRef\]](#)
35. Pan, XQ; Lei, MY; Zou, JP; Zhang, W. Mn(OAc)₃-geförderte regioselektive radikalische Thiocyanierung von Indolen und Anilinen. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 347–349. [\[CrossRef\]](#)
36. Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Khalili, D.; Shahin, R. Eine neue Anwendung für Diethylazodicarboxylat: Effiziente und regioselektive Thiocyanierung von aromatischen Aminen. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3508–3510. [\[CrossRef\]](#)
37. Yadav, JS; Reddy, BVS; Krishna, AD; Reddy, CS; Narsaiah, AV Eisen(III)-chlorid-vermittelte elektrophile Thiocyanierung von aromatischen und heteroaromatischen Verbindungen. *Synthesis* **2005**, *2*, 961–964. [\[CrossRef\]](#)
38. Murthy, YLN; Govindh, B.; Diwakar, BS; Nagalakshmi, K.; Venu, R. Mikrowellenunterstützte Reaktionstechnologie für die regioselektive Thiocyanierung von substituierten Anilinen und Indolen in festen Medien. *J. Iran. Chem. Soc.* **2011**, *8*, 292–297. [\[CrossRef\]](#)
39. Memarian, HR; Mohammadpoor-Baltork, I.; Nikoofar, K. DDQ-unterstützte Thiocyanierung von aromatischen und heteroaromatischen Verbindungen. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 930–937. [\[CrossRef\]](#)
40. Wu, J.; Wu, G.; Wu, L. Thiocyanierung von aromatischen und heteroaromatischen Verbindungen mit Ammoniumthiocyanat und I₂O₅. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2367–2373. [\[CrossRef\]](#)
41. Mahajan, US; Akamanchi, KG Einfache Methode zur Thiocyanierung von aktivierten Arenen unter Verwendung von Iodsäure in Kombination mit Ammoniumthiocyanat. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2674–2682. [\[CrossRef\]](#)
42. Khazaei, A.; Zolfigol, MA; Mokhlesi, M.; Panah, FD; Sajjadifar, S. Einfache und hocheffiziente katalytische Thiocyanierung von aromatischen Verbindungen in wässrigen Medien. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 106–114. [\[CrossRef\]](#)

43. Prakash, O.; Kaur, H.; Pundeer, R.; Dhillon, RS; Singh, SP Eine verbesserte Iod(III)-vermittelte Methode zur Thiocyanierung von 2-Arylindan-1,3-dionen, Phenolen und Anilinen. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 4037–4042. [\[CrossRef\]](#)
44. Toste, FD; Stefano, VD; Still, IW Ein vielseitiges Verfahren zur Herstellung von Arylthiocyanaten unter Verwendung von N-Thiocyanatosuccinimid (NTS). *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1277–1286. [\[CrossRef\]](#)
45. Bruker. SMART, SAINT-Plus, SADABS; Bruker Axs Inc.: Madison, WI, USA, 1998.
46. Sheldrick, GM Eine kurze Geschichte von SHELX. *Acta Cryst.* **2008**, *64*, 112–122. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Nardelli, M. Ringasymmetrieparameter aus atomaren Verschiebungen außerhalb der Ebene. *Acta Cryst.* **1983**, *39*, 1141–1412. [\[CrossRef\]](#)
48. Farrugia, LJJ ORTEP-3 für Windows – eine Version von ORTEP-III mit grafischer Benutzeroberfläche (GUI). *Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565. [\[Querverweis\]](#)
49. Spek, AL Strukturvalidierung in der chemischen Kristallographie. *Acta Cryst.* **2009**, *65*, 148–155. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
50. Watkin, DJ; Prout, CK; Pearce, LJ CAMERON; Chemical Crystallography Laboratory, Universität Oxford: Oxford, UK, 1996.
51. Brandenburg, K.; Putz, H. Crystal Impact; GbR: Bonn, Deutschland, 2005.

Haftungsausschluss/Anmerkung des Herausgebers: Die in allen Veröffentlichungen enthaltenen Aussagen, Meinungen und Daten sind ausschließlich die der einzelnen Autoren und Mitwirkenden und nicht die von MDPI und/oder den Herausgebern. MDPI und/oder die Herausgeber lehnen jegliche Verantwortung für Personen- oder Sachschäden ab, die aus den im Inhalt erwähnten Ideen, Methoden, Anweisungen oder Produkten resultieren.