铜铁共催化实现尿素作为氰源的碘代芳烃的氰化

董亚楠^{1,2†}, 王花^{1†}, 李跃辉^{1*}

1. 中国科学院兰州化学物理研究所, 分子合成科学卓越创新中心, 羰基合成与选择氧化国家重点实验室, 兰州 730000

2. 中国科学院大学, 北京 100049

†同等贡献

*通讯作者, E-mail: yhli@licp.cas.cn

收稿日期: 2018-08-21; 接受日期: 2018-11-09; 网络版发表日期: 2018-12-05

国家自然科学基金(编号: 21633013, 21101109, 21602228)、江苏省自然科学基金(编号: BK20160394)和国家青年千人项目资助

摘要 尿素作为一种大宗氮肥, 将其作为廉价、易得的化工原料用于高附加值产品的生产已经引起了广泛关注. 然而, 由于尿素具有较高的热力学稳定性, 以其为原料经C-N或C-O键重构的选择性催化转化极具挑战. 本文实现了以尿素作为“CN”源的碘代芳烃氰基化反应. 该体系无需使用配体, 以催化量的CuO和Fe(II)盐作为共催化剂, 硅烷为还原剂, 对于多种碘代芳烃类底物均能以中等到优秀的产率得到相应的腈类产物(包括¹³C/¹⁵N标记的芳腈). 本文对反应机理进行了初步探索, 反应历程为硅基异氰酸酯中间体对铜(III)-碳键的插入和随后的1,3-硅基迁移.

关键词 铜, 催化, 尿素, 氰化, 同位素标记

1 引言

尿素又名脲或碳酰胺, 是一种大宗化工产品, 也是人和哺乳动物蛋白质代谢的一种主要终产物. 尿素具有无毒、稳定、易于合成等特点, 在肥料、化工、医药、护肤品、燃料电池等方面具有广泛的应用. 基于Bosch-Meiser尿素合成工艺, 工业上以氨气和二氧化碳为原料生产尿素, 目前全球每年的尿素生产能力在2亿吨左右^[1]. 由氮气(气态)、氢气(气态)和二氧化碳(气态)生成尿素的标准吉布斯自由能变(ΔG°)为 $-47.1 \text{ kcal/mol}^{[2d]}$, 同时尿素分子具有高度稳定的共振结构, 使得尿素中C-O键或C-N键的活化异常困难^[2]. 对于尿素的转化利用一般有如下6种方式: (1) 工业生产上,

主要采用高温裂解和高温缩合的方式利用尿素制备缩二脲、氰尿酸、三聚氰胺及其衍生物等精细化学品^[3]; (2) 尿素和醇反应, 利用尿素中的酰胺键, 以锌、镁等金属的氧化物或盐作为非均相固体催化剂, 通过醇解的形式得到有机碳酸酯(一类绿色优良的溶剂和重要的有机合成中间体)^[4]; (3) 尿素中的酰胺部分发生水解、胺解等与羧酸衍生物类似的反应^[5]; (4) 尿素和苯酚在金属氧化物作用下得到水杨酰胺. 国内孙予罕等^[6]在此方面做了大量的工作, 通过对反应过程的研究, 一般认为金属氧化物对于尿素的活化是金属-O/N配位活化的过程; (5) 通过模拟生物体内脲酶的作用机制, 利用双核Ni配合物可将尿素活化分解为 NH_3 和 CO_2 ^[7]; (6) 尿素在氧化氰化条件下分解释放 NH_3 , 并作

引用格式: Dong Y, Wang H, Li Y. Cu/Fe-catalyzed cyanation of aryl iodides using urea. *Sci Sin Chim*, 2018, 48: 1603–1610, doi: 10.1360/N032018-00189

为氮源参与氰基的构建^[8]. 基于以上类型的转化方式, 往往存在反应条件苛刻、选择性低、经济性不理想等局限性. 因此, 迫切需要发展新的催化活化方法拓展尿素的转化应用范围.

另一方面, 作为用途极为广泛的有机合成中间体, 芳基腈可以经由醇的氧化胺化、芳基卤化物的氰化等方法制备得到^[9]. C-X键的直接氰化, 由于反应选择性好、产率高, 在工业上和有机合成方面均有广泛应用. 然而目前大多数氰化体系仍然是基于高毒性氢氰酸或金属氰化物^[10], 转化模式较为单一. 2004年, Beller课题组^[11]开发了低毒亚铁氰化钾[K₄Fe(CN)₆]作为氰源的氰化方法, 此方法采用钯或铜作为催化剂, 适用性较强, 但是由于氰源的成本问题, 限制了该体系的进一步应用. 近日, 本课题组^[12]实现了CO₂和NH₃作为氰源的卤代芳烃的催化氰化, 此方法可以方便地制备结构多样的腈类药物和功能分子. 但是由于需要用到两种不同的气体, 该反应对于实验装置有一定要求, 操作不便. 尿素作为廉价易得、绿色环保的新型氰源, 经C-C键形成过程制备高附加值的腈类化学品, 可被认为是一条“增值减排”的理想途径, 也为将来实现无氰化工业生产提供了新的选择. 同时以同位素标记的尿素为原料, 也可以方便地合成C-或N-同位素标记的腈类化合物或经历腈类中间体的生物活性分子(图1).

一分子的卤代芳烃与尿素反应制备芳基腈, 形式上需要进行2电子还原, 同时释放一分子NH₃. CO₂的催化还原给氢能载体和未来燃料生产提供了潜在的解决方法, 引起了广泛关注. 作为一种大宗的CO₂载体, 由于直接活化其分子中C=O键极具挑战, 因此, 尿素

与芳基卤化物发生还原C-C偶联反应尚未见报道^[13]. 为此, 本文发展了一种间接转化策略, 经由异氰酸酯中间体, 实现了铜铁共催化的碘代芳烃的还原氰化过程, 以中等到优秀的产率得到了相应的芳腈产物.

2 结果与讨论

我们选择碘苯**1a**和尿素**2**作为氰化反应的模型反应物. 同时, 利用硅烷作为还原剂, 通过对尿素的还原, 有望破坏尿素的共振结构, 产生活性还原态中间体(式(1)), 或通过硅烷与异氰酸的脱氢偶联得到硅基异氰酸酯(式(2))^[14].

最初, 对于**1a**和**2**的模型反应, 我们测试了不同种类的金属催化剂(表1, 条目1~3等). 使用钯盐或镍盐只得到痕量的目标产物苯腈**3a**, 同时几乎定量得到还原副产物苯. 作为Ullmann偶联的常用催化剂, Cu(acac)₂显示出一定的反应选择性, 其在高沸点极性溶剂*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)中有27%的转化率和16%的收率(表1, 条目4). 另外, FeCl₂对于该反应有较为明显的促进作用, 其负载量为3 mol%时, 可以使目标产物收率加倍(表1, 条目5). 进一步筛选不同的铜基化合物、添加剂、硅烷、尿素的量以及溶剂(表1, 条目6~12并参见

已报道的工作:

本工作:

图1 尿素的催化转化(网络版彩图)

Figure 1 Catalytic transformation of urea (color online).

表 1 碘苯**1a**和尿素**2**的催化氰化反应条件的考察^{a)}Table 1 Catalytic cyanation of phenyl iodide with urea: investigation of reaction conditions^{a)}

1a + **2** $\xrightarrow[\text{PhSiH}_3]{\text{Cat. additive}}$ **3a**

条目	催化剂 (mol%)	添加剂 (mol%)	<i>T</i> (°C)	转化率 (%)	收率 (%)
1 ^{b)}	PdCl ₂ (3)	—	170	100	trace
2 ^{b)}	NiCl ₂ ·glyme (3)	—	170	98	trace
3 ^{b)}	Cu(acac) ₂ (10)	—	170	4	3
4	Cu(acac) ₂ (10)	—	180	27	16
5	Cu(acac) ₂ (10)	FeCl ₂ (3)	180	43	32
6	CuCl (10)	FeCl ₂ (3)	180	32	14
7	CuO (10)	FeCl ₂ (3)	180	39	32
8 ^{c)}	CuO (10)	FeCl ₂ (3)	180	29	23
9 ^{d)}	CuO (10)	FeCl ₂ (3)	180	49	43
10 ^{d)}	CuO (10)	CoCl ₂ (3)	180	54	37
11 ^{d)}	CuO (10)	NiCl ₂ (3)	180	72	10
12 ^{d),e)}	CuO (25)	FeCl ₂ (3)	180	100	88

a) 反应条件: **1a** (0.5 mmol, 1.0 equiv.), **2** (0.5 mmol), PhSiH₃ (1.0 mmol), NMP (1.0 mL), 180 °C, GC收率; b) THF作为溶剂; c) PMHS作为还原剂; d) 2 mL NMP; e) **2** (1.5 mmol), PhSiH₃ (1.75 mmol)

网络版补充材料), 得到条目12所示的优化条件(收率为88%)。值得一提的是, 使用廉价的聚甲基氢硅氧烷(PMHS)作为还原剂, 模型反应也表现出中等的反应活性(表1, 条目8)。铜基催化剂是最佳选择, 尽管双核镍是脲酶的活性位点, 但添加NiCl₂并没有产生正面效果(表1, 条目11)。

由于反应过程中可能产生酸性碘化物, 因此我们也尝试在模型反应中添加不同的碱。然而, 使用不同种类的碱只带来负面的反应结果(详见网络版补充材料, 收率为53%~84%)。值得注意的是, 该反应体系不需要添加额外的配体, 作为溶剂的NMP较为关键, 其有

助于反应过程中的铜物种保持一定程度的均相性。

3 机理研究

我们分别通过对照实验、质谱实验和动力学同位素效应实验对该反应体系进行了机理研究。可以确认, 目标产物**3a**中的氰基是由尿素分子中的C和N原子构成的(式(3))。此外, 反应体系应是均相的, 并包含一定程度的单电子转移(SET)过程, 这可以从滴汞实验和自由基捕获实验中得到验证(更多细节见网络版补充材料)。

随后, 我们对反应可能的中间体进行了探究. 对反应液进行气相色谱-质谱联用(GC-MS)测试, 可以检测到痕量的硅基异氰酸酯. 当还原剂为三乙基硅烷(Et_3SiH)时, 虽然没有得到目标产物, 但是可以检测到大量的三乙基硅基异氰酸酯(式(4)).

为了进一步探究反应可能经历的中间体(如异氰酸酯4、硅基异氰酸酯5或芳基异氰酸酯6), 我们分别进行了1a与4、5或6的反应(图2). 在165°C下进行1a与4的反应或在180°C下进行1a与5的反应, 目标产物3a的收率分别为4%和26% (反应细节参见网络版补充材料). 1a与6的反应没有目标产物生成, 这排除了芳基异氰酸酯作为反应中间体进而经由芳基迁移过程生成腈的可能性.

考虑到硅基异氰酸酯作为反应中间体的可行性, 我们对其他的相关氰源也进行了探究. 如图3所示, 使用单取代的脲、氨基甲酸酯或硫脲作为氰源, 氰化反应都可以顺利进行, 这些结果均支持异氰酸酯作为反

应的中间体. 一般来说, 使用富电子的脲可以获得更高的产率, 而使用硫脲时, 目标产物的收率偏低(14%). 同时, 使用苦味酸/酒石酸作为 CN^- 探针, 未发现颜色变化, 这证明 CN^- 并非该反应体系的主要中间体.

我们进行了动力学同位素效应(KIE)研究, 分别使用50% ^{13}C -和 ^{15}N -富集的尿素与碘苯进行反应(图4), 并通过电子轰击质谱(EI-MS) (70 eV)检测产物中的同位素比例. 如图4所示, 通过EI-MS检测, 反应后 ^{12}C 标记的产物与 ^{13}C 标记的产物的比例为1.09 (图4(a)), ^{14}N 标记的产物与 ^{15}N 标记的产物的比例为1.07 (图4(b)). 该结果表明尿素中的碳原子和氮原子都存在明显的动力学同位素效应, C-O键和C-N键的断裂以

图2 R-NCO作为反应中间体的测试

Figure 2 Test of R-NCO as reaction intermediates.

图 3 其他相关氰源的测试

Figure 3 Screening of other possible CN sources.

图 4 初步的动力学同位素效应实验

Figure 4 Preliminary kinetic isotope effect study.

及C–C键的形成(异氰酸酯对于Cu–C键的插入)是催化循环中的决速步骤。

基于以上实验结果,我们提出了如下所示的反应机理(图5)。首先,Cu(I)物种**a**与芳基碘化物进行氧化加成得到活性Cu(III)物质**b**^[16]。同时,尿素在催化剂和硅烷的作用下生成硅基异氰酸酯**5**^[17],**5**随即对物质**b**中的Cu–C键进行插入^[18]得到瞬态亚氨酯中间体**c**,**c**物种通过1,3-硅基N–O迁移^[19]产生Cu(III)物质**d**,同时释放氰基产物,而中间体**d**迅速被体系中存在的硅烷还原^[20],再生出Cu(I)物种**a**,进入下一轮催化循环。

4 底物适用范围

我们对该氰化方法的底物适用范围进行了研究(表2)。通常情况下,给电子基团取代的芳基碘化物显示出更高的反应活性。例如,当取代基是对位的甲基、叔丁基、甲氧基、羟基、氨基、酰胺基、烯丙基等时,此反应体系具有良好的反应活性(**3a**~**3c**, **3f**~**3h**, **3p**~**3q**, 收率为80%~91%)。与此相反,苯基和酯基等基团取代的碘代芳烃,相应目标产物的收率稍低(**3d**~**3e**, 收率为43%~70%)。对于邻位和间位取代的碘

图 5 反应可能经历的催化循环

Figure 5 Proposed catalytic cycle.

表 2 Cu/Fe催化的芳基碘代物和尿素的氰化反应^{a)}Table 2 Cu/Fe-catalyzed cyanation of aryl iodides with urea^{a)}

a) 反应条件: ArI (0.5 mmol, 1.0 equiv.), urea (3.0 equiv.), NMP (2.0 mL), 12 h, GC收率; b) 分离收率

代芳烃, 也观察到类似的反应趋势. 此外, 反应体系对于底物的位阻具有一定程度的敏感性, 间位取代的底物得到较低的产率(**3l**~**3n**, 收率为60%~75%). 当底物中包含咪唑或萘环时, 反应也可以顺利进行, 并以中等至良好的产率得到相应的产物(**3r**, **3u**, 收率为58%~82%).

5 结论

我们发展了铜铁共催化的尿素作为氰源的芳基碘

化物的氰化反应. 该体系使用廉价易得的CuO/FeCl₂作为催化剂, 能够使多种芳基碘化物以中等至优秀的收率转化为相应的芳香腈. 值得一提的是, 在还原剂存在的Ullmann型反应条件下, 该催化体系对于杂环结构以及不饱和基团如酯基、酰胺基、烯基和亲核基团如羟基、氨基等官能团均具有良好的耐受性. 此外, 该方法可以较为方便地获得¹³C和¹⁵N等同位素标记的芳香腈. 初步的机理研究表明硅基异氰酸酯是反应过程中的关键中间体, 其对Cu(III)-C键的插入以及随后的1,3-硅基N-O的迁移是反应的关键步骤.

参考文献

- 1 <http://www.chyxx.com/industry/201805/642995.html>
- 2 (a) Vaughan P, Donohue J. *Acta Cryst*, 1952, 5: 530-535; (b) Gobbi A, Frenking G. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 2362-2372; (c) Godfrey PD, Brown RD, Hunter AN. *J Mol Struct*, 1997, 413-414: 405-414; (d) Yahya N. *Green Urea For Future Sustainability*. Singapore: Springer, 2018
- 3 (a) Zhang X, Chen L. *Modern Chem Ind*, 1995, 8: 23-25 (in Chinese) [张秀成, 陈立宇. 现代化工, 1995, 8: 23-25] (b) Zhang J. *Chem Intermed*, 2001, 5: 20-24 (in Chinese) [张杰. 化工中间体, 2001, 5: 20-24] (c) Yao J, Wang G. *Fine Chem*, 1995, 6: 21-22 (in Chinese) [姚洁, 王公应. 精细化工, 1995, 6: 21-22]
- 4 (a) Wang M, Zhao N, Wei N, Sun Y. *Ind Eng Chem Res*, 2005, 44: 7596-7599; (b) Bhanage BM, Fujita S, Ikushima Y, Arai M. *Green Chem*, 2003, 5: 429-432; (c) Li Q, Zhang W, Zhao N, Wei W, Sun Y. *Catal Today*, 2006, 115: 111-116; (d) Li Q, Zhao N, Wei W, Sun Y. *J Mol Catal A-Chem*, 2007, 270: 44-49
- 5 (a) Sachinvala NN, Winsor DL, Maskos K, Grimm C, Hamed O, Vigo TL, Bertoniere NR. *J Org Chem*, 2000, 65: 9234-9237; (b) Maury J, Clayden J. *J Org Chem*, 2015, 80: 10757-10768; (c) Konner L, Gonnet L, Halasz I, Suppo JS, de Figueiredo RM, Campagne JM, Lamaty F, Martinez J, Colacino E. *J Org Chem*, 2016, 81: 9802-9809
- 6 (a) Peng W, Zhao W, Zhao N, Li J, Xiao F, Wei W, Sun Y. *Catal Commun*, 2008, 9: 1219-1223; (b) Wang D, Zhang X, Wei W, Sun Y. *Catal Commun*, 2012, 28: 159-162
- 7 (a) Barrios AM, Lippard SJ. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 9172-9177; (b) Barrios AM, Lippard SJ. *Inorg Chem*, 2000, 40: 1250-1255
- 8 (a) Zheng K, Liu B, Chen S, Chen F. *Tetrahedron Lett*, 2013, 54: 5250-5252; (b) Feng Q, Song Q. *Adv Synth Catal*, 2014, 356: 1697-1702
- 9 (a) Magano J, Dunetz JR. *Chem Rev*, 2011, 111: 2177-2250; (b) Wang T, Jiao N. *Acc Chem Res*, 2014, 47: 1137-1145
- 10 (a) Ellis GP, Romney-Alexander TM. *Chem Rev*, 1987, 87: 779-794; (b) Wang L, Pan L, Chen Q, He M. *Chin J Chem*, 2014, 32: 1221-1224; (c) Sundermeier M, Zapf A, Mutyal S, Baumann W, Sans J, Weiss S, Beller M. *Chem Eur J*, 2003, 9: 1828-1836
- 11 (a) Schareina T, Zapf A, Beller M. *Chem Commun*, 2004, 1388-1389; (b) Wen Q, Jin J, Zhang L, Luo Y, Lu P, Wang Y. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55: 1271-1280; (c) Škoch K, Císařová I, Štěpnička P. *Organometallics*, 2015, 34: 1942-1956
- 12 Wang H, Dong Y, Zheng C, Sandoval CA, Wang X, Makha M, Li Y. *Chem*, 2018, doi: 10.1016/j.chempr.2018.09.009
- 13 (a) Li Y, Yan T, Junge K, Beller M. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 10476-10480; (b) Frogneux X, Blondiaux E, Thuéry P, Cantat T. *ACS Catal*, 2015, 5: 3983-3987; (c) Jin G, Werncke CG, Escudié Y, Sabo-Etienne S, Bontemps S. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 9563-9566
- 14 Taniguchi K, Itagaki S, Yamaguchi K, Mizuno N. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 8420-8423
- 15 Feiz A, Bazgir A, Balu AM, Luque R. *Sci Rep*, 2016, 6: 32719
- 16 The reaction system is observed to be homogeneous. The use of polar solvents may enable certain degrees of homogeneity for the Cu(0) species and inhibits ligation effects of the nitrile products with copper species, meanwhile, adding 40 mol% of stoichiometric amounts of mercury has no influence on the reactivity
- 17 Talismanova MO, Sidorov AA, Novotortsev VM, Aleksandrov GG, Nefedov SE, Eremenko IL, Moiseev II. *Rus Chem Bull*, 2001, 50: 2251-2253
- 18 (a) Fornika R, Görls H, Seemann B, Leitner W. *J Chem Soc Chem Commun*, 1995, 95: 1479-1481; (b) Li J, Ackermann L. *Angew Chem Int Ed*,

- 2015, 54: 8551–8554; (c) De Sarkar S, Ackermann L. *Chem Eur J*, 2014, 20: 13932–13936; (d) Schwetlick K, Noack R, Stebner F. *J Chem Soc Perkin Trans*, 1994, 2: 599–608; (e) Jessop PG, Joó F, Tai CC. *Coord Chem Rev*, 2004, 248: 2425–2442
- 19 Tsubouchi A, Itoh M, Onishi K, Takeda T. *Synthesis*, 2004, 9: 1504–1508
- 20 (a) Mahoney WS, Stryker JM. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 8818–8823; (b) Gui Y-Y, Hu N, Chen X-W, Liao L-L, Ju T, Ye J-H, Zhang Z, Li J, Yu D-G. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 17011–17014

Cu/Fe-catalyzed cyanation of aryl iodides using urea

Yanan Dong^{1,2†}, Hua Wang^{1†}, Yuehui Li^{1*}

¹ State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Center for Excellence in Molecular Synthesis, Lanzhou Institute of Chemical Physics (LICP), Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China

² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

†These authors contributed equally to this work.

*Corresponding author (email: yhli@licp.cas.cn)

Abstract: The fertilizer urea can be treated as a cheap and available raw material for chemical production. However, due to the high thermos-stability, its catalytic utilization involving C–N or C–O bond cleavage is highly challenging. The catalytic transformation of its C–N moiety into a nitrile group is attractive, albeit unknown for organic synthesis. Herein, a ligand-free copper-catalyzed cyanation of aryl iodides using urea is described for the first time, which has the potential to be applied as an alternative practical cyanation method. Being co-promoted by catalytic amounts of CuO and Fe(II) salts, various aryl iodides were transformed smoothly and the corresponding aryl nitriles including ¹³C/¹⁵N-labeled ones were obtained in moderate to excellent yields. Mechanistic studies support the formation of silyl isocyanates inserting into a copper-carbon bond and the subsequent 1,3-silyl N-to-O migration as the crucial driving force to form C–N triple bonds.

Keywords: copper, catalysis, cyanation, urea, isotope labelling

doi: [10.1360/N032018-00189](https://doi.org/10.1360/N032018-00189)