

卤代芳烃的氰基化反应

朱益忠 蔡 春*

(南京理工大学化工学院 南京 210094)

摘 要 以亚铁氰化钾为氰基化试剂,以醋酸钯为催化剂制备了芳香族氰基化合物。考察了原料比、时间、反应温度、催化剂的用量等反应条件对反应的影响,确定了较佳的反应条件。在 $n(K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O) : n(PhBr) : n(Pd(OAc)_2) = 200 : 1 : 000 : 1$ 反应温度 $130^\circ C$, 反应 1.5 h 条件下,溴苯转化率达 99%, 产物氰基苯收率为 95%。氰基化试剂亚铁氰化钾与传统的氰基化试剂相比无毒,无需经过复杂的预处理,而且廉价易得。这种氰基化反应催化体系简单,无需添加昂贵的催化剂配体,催化剂的用量少,并且反应的后处理简单,对环境污染小,是一种效益明显的氰化芳烃的制备方法。同时进一步考察了其它卤代芳烃的氰基化反应,活泼的溴代芳烃和碘代芳烃均能得到很好得率: 91% ~ 96%。

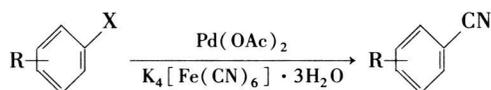
关键词 氰基化, 亚铁氰化钾, 芳香族氰基化合物

中图分类号: O621.2 O625.6

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2007)08-0888-05

芳香族氰基化合物是重要的有机合成中间体,既可水解制备芳酸也可以还原成芳胺,在农药、染料和医药领域应用很广。传统氰基化试剂有 $NaCN^{[1-3]}$, $KCN^{[4-9]}$, $TMSCN$ (Trimethylsilyl cyanide)^[6,7], $Zn(CN)_2^{[8-13]}$, $CuCN^{[14]}$, $(CH_3)_2C(OH)CN^{[15]}$ 。其中 $NaCN$ 和 KCN 剧毒; $Zn(CN)_2$ 和 $CuCN$ 会造成重金属污染; $TMSCN$ 容易吸潮,处理不方便,与 $(CH_3)_2C(OH)CN$ 一样均会在反应过程中放出剧毒的氰化氢气体^[16],造成环境严重污染。近年德国化学家开发了在配体协助催化下以 $K_4[Fe(CN)_6]^{[16-20]}$ 为氰化试剂的氰化反应,受到广泛关注。因 $K_4[Fe(CN)_6]$ 有氰根但没有氰化物的毒性,而且廉价易得。亚铁氰化钾作为氰基化试剂无需经过复杂的预处理,其 6 个氰根均可与卤素交换,因此氰基化反应不需要大量的亚铁氰化钾。同时反应后处理简单,不会对环境造成污染。本文以亚铁氰化钾为氰基化试剂,进行了溴苯等卤代芳烃的氰基化反应。考察了物料比、反应时间、反应温度、催化剂的用量、亚铁氰化钾粒径、碱和溶剂对反应的影响,确定了反应条件。合成路线如 Scheme 1 所示。



X: Cl, Br, I; R: H, CH₃, NO₂, NH₂, OCH₃, CF₃, COCH₃

Scheme 1 Palladium-catalyzed cyanation of Aryl halides with $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

HP4890 型气相色谱仪 (美国), HP5 弹性石英毛细管柱 (30 m × 0.25 mm), 进样温度 $260^\circ C$, 初始温度 $70^\circ C$ (3 min), 升温速率 $20^\circ C/min$, 结束温度 $250^\circ C$ (15 min), 氢火焰离子化检测器温度 $290^\circ C$; Trace DSQ 气质联用仪 (GC/MS) (美国), 色谱柱为 DB5 弹性毛细管 MS 柱 (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm), 进样温度 $220^\circ C$, 初始温度 $50^\circ C$ (1 min), 升温速率 $20^\circ C/min$, 结束温度 $250^\circ C$ (5 min)。质谱离子源为 EI, 电子轰击能量为 $70 eV$ 质量扫描范围 (m/z) 50 ~ 450。卤代芳烃、亚铁氰化钾、 $Pd(OAc)_2$ 均为分析纯试剂, 其它试剂为化学纯。

得率基本趋于稳定。

其它条件同前,考察了反应温度对氰基化反应的影响,结果见表 3。

表 3 反应温度对反应的影响

Table 3 Effect of reaction temperature on the cyanation

t/°C	Conversion/%	Yield/%	t/°C	Conversion/%	Yield/%
110	8.0	7.2	130	98.9	95.0
120	59.9	55.5	135	99.5	95.2
125	94.3	89.7	140	99.6	95.3

表中可见,反应温度 < 125 °C 时,转化率和收率均比较低,说明氰根不易从亚铁离子上转移。当温度升到 130 °C 时,氰基苯得率达到 95.0%,因此选择 130 °C 作为氰化反应温度。

其它条件不变,考察了催化剂用量对氰基化反应的影响。结果见表 4。

表 4 Pd(OAc)₂ 的量对反应的影响

Table 4 Effect of the amount of Pd(OAc)₂ on the cyanation

x(Pd(OAc) ₂)* /%	Conversion/%	Yield/%	x(Pd(OAc) ₂)* /%	Conversion/%	Yield/%
0.01	1.7	1.7	0.15	94.6	90.6
0.05	85.9	81.7	0.2	88.2	84.6
0.1	98.9	95.0			

* Molar ratio of Pd(OAc)₂ to PhBr

表 4 中可见,当催化剂 Pd(OAc)₂ 摩尔分数为 PhBr 摩尔分数的 0.01% 时,得率只有 1.7%。随着催化剂用量增加,转化率和得率逐步提高,当 Pd(OAc)₂ 摩尔分数为 PhBr 摩尔分数的 0.1% 时,转化率和得率均达到最高值,但催化剂用量继续增加时反而下降。这可能是与过多的催化剂致使钯的聚集,形成钯黑,导致催化剂失活有关^[21]。

其它条件不变,在 K₄[Fe(CN)₆] · 3H₂O 用量不变的条件下,考察了亚铁氰化钾的粒径对氰基化反应的影响,结果见表 5。

表 5 K₄[Fe(CN)₆] · 3H₂O 的粒径对反应的影响

Table 5 Effects of the different diameters of particle of K₄[Fe(CN)₆] · 3H₂O on the cyanation

Diameter/mm	Conversion/%	Yield/%	Diameter/mm	Conversion/%	Yield/%
> 0.35	94.8	91.1	0.075 ~ 0.1	98.9	95.0
0.154 ~ 0.35	96.1	91.5	< 0.075	99.5	95.1
0.1 ~ 0.154	97.8	93.2			

表 5 中可见,随着亚铁氰化钾平均粒径减少,转化率和得率逐步提高,当平均粒径在 0.075 ~ 0.1 mm 时转化率和氰基苯得率均很高且已基本趋于稳定。说明亚铁氰化钾粒径小,在反应体系中分散越均匀,就增加与配合物(1)接触机会,从而提高了反应速率。

碱作为共催化剂,广泛应用于过渡金属催化反应。它们可以把高价过渡金属离子还原为低价^[22],考察了常见碱对氰基化反应的影响。结果见表 6。

表 6 碱对反应的影响

Table 6 Effects of different bases on the cyanation

Base	Conversion/%	Yield/%	Base	Conversion/%	Yield/%
KOH	14.8	13.2	HCOONa	14.4	13.3
CH ₃ COONa	43.8	41.4	K ₃ PO ₄ · 3H ₂ O	46.3	44.3
CH ₃ CH ₂ ONa	0.67	0	KF	60.9	60.3
tBuOK	13.4	12.2	Na ₂ CO ₃	98.9	95.0

由表 6 可见,Na₂CO₃ 作为碱反应结果最好。这与最近报道的 Suzuki-TYPE^[23] 反应相同,Na₂CO₃ 是很

好的共催化剂。

其它条件不变, 采用不同反应溶剂考察了氰基化反应的影响, 结果见表 7。

表 7 溶剂对反应的影响

Table 7 Effects of different solvents on the cyanation

Solvent	Conversion/%	Yield/%	Solvent	Conversion/%	Yield/%
NMP	99.5	93.4	DMSO	1.8	1.8
DMF	71.4	66.8	HCONH ₂	0	0
DMAc	98.9	95.0			

由表 7 可见, 不同反应溶剂对氰基化反应有明显的影 响。用 DMAc 和 NMP(N-Methyl-2-pyrrolidone) 为反应溶剂, 反应的得率分别为 95.0% 和 93.4%。DMF(N,N-dimethylformamide) 为反应溶剂时, 只能得到中等得率。而甲酰胺与 DMSO(Dimethylsulfoxide) 为反应溶剂时, 几乎不反应。这是由于亚铁氰化钾在 DMAc 与 NMP 中溶解性较好, 更能参与反应。

2.3 其它卤代芳烃的氰基化反应

考察了 $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ 作为氰基化试剂对其它卤代芳烃的氰基化反应, 结果见表 8。

表 8 其它卤代芳烃的氰基化反应结果

Table 8 Results of cyanation of other Aryl halides

R	X	Conversion/%	Yield/%	R	X	Conversion/%	Yield/%
POCCH ₃ ^a	Br	> 99	91.0	m-CH ₃ ^e	I	> 99	93.6
POCH ₃ ^b	Br	41.9	39.8	p-CH ₃ ^c	I	> 99	92.8
o-CH ₃ ^b	Br	12.4	10.8	o-NO ₂ ^d	I	92.2	52.6
H ^c	I	> 99	91.0	p-CF ₃ ^d	Cl	69.4	64.1
o-CH ₃ ^c	I	> 99	96.0				

a Reaction conditions: 1 equiv of aryl halide (6 mmol), 0.2 equiv of $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$, 1 equiv of Na_2CO_3 , 0.006 mmol Pd(OAc)₂, 10 mL of DMAc, 130 °C, 1.5 h; b Reaction temp. of 150 °C was required; c 0.6 equiv of $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ was required; d 0.018 mmol Pd(OAc)₂ and reaction temperature of 150 °C were required.

表中的邻硝基碘苯转化率为 92.2%, 但得率却不高, 生成大量脱碘产物硝基苯。对于碘代芳烃, 氰化反应需要氰基化试剂过量很多 (亚铁氰化钾的用量为底物的 0.6) 才能达到理想的转化率。这可能是由于碘电子云密度较大, 与氰根交换时难于亚铁离子结合有关。表中结果表明, 卤代芳香族化合物中的卤素离去能力是 $I > Br > Cl$; 芳烃上有吸电子基时, 活性增加, 有供电子基时, 活性降低; 苯环上其它取代基的位置也有影响, 如溴代苯甲醚的氰化反应中, 由于取代基的位阻效应, 对位甲醚的得率大于邻位的。

以上结果说明, 亚铁氰化钾作为氰基化试剂与传统氰基化试剂相比, 亚铁氰化钾无毒, 无需经过复杂的预处理, 而且廉价易得。无需昂贵的催化剂配体, 对一系列卤代芳烃的取代氰化均能取得较好的得率, 反应的后处理简单, 对环境污染小, 是一种效益明显的氰化芳烃的制备方法。

参 考 文 献

- 1 Dalton J R, Regen S L. *J Org Chem*, 1979, **44**(24): 4 443
- 2 Cassar L, Fa M. *J Organometal Chem*, 1979, **173**(3): 335
- 3 Zanon J, Klapsars A, Buchwald S L. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(10): 2 890
- 4 Sundemeier M, Zapf A, Beller M, Sans J. *Tetrahedron Lett*, 2001, **42**(38): 6 707
- 5 Yang C, Williams J M. *Org Lett*, 2004, **6**(17): 2 837
- 6 Chahani N, Hanafusa T. *J Org Chem*, 1986, **51**(24): 4 714
- 7 Sundemeier M, Muftak S, Zapf A, Spannenberg A, Beller M. *J Organometal Chem*, 2003, **684**(1-2): 50
- 8 Jin F, Conrath P N. *Tetrahedron Lett*, 2000, **41**(18): 3 271
- 9 Marcantonio K M, Frey L F, Liu Y, Chen Y, Strine J, Phenix B, Wallace D J, Chen C Y. *Org Lett*, 2004, **6**(21): 3 723
- 10 Chidambaram R. *Tetrahedron Lett*, 2004, **45**(7): 1 441

- 11 Hatajda M, Seki M. *Tetrahedron Lett J*, 2005 **46**(11): 1 849
- 12 Stazi F, Pagnisano G, Turoni M, Santagostino M. *Tetrahedron Lett J*, 2005 **46**(11): 1 815
- 13 Chobanian H R, Fors B P, Liu L S. *Tetrahedron Lett J*, 2006 **47**(19): 3 303
- 14 Cai L Z, Liu X, Tao X C. *Synth Commun J*, 2004 **34**(7): 1 215
- 15 Sundemeier M, Zapf A, Beller M. *Angew Chem Int Ed J*, 2003 **42**(14): 1 661
- 16 Schareina T, Zapf A, Beller M. *Chem Commun J*, 2004 (12): 1 388
- 17 Schareina T, Zapf A, Beller M. *J Organometal Chem J*, 2004 **689**(24): 4 576
- 18 Schareina T, Zapf A, Beller M. *Tetrahedron Lett J*, 2005 **46**(15): 2 585
- 19 Weissman S A, Zawge D, Chen C. *J Org Chem J*, 2005 **70**(4): 1 508
- 20 Grossman O, Geman D. *Org Lett J*, 2006 **8**(6): 1 189
- 21 De Vries A H M, Mulders J M C A, Mommers J H M, Hendericks H J W, De Vries J G. *Org Lett J*, 2003 **5**(18): 3 285
- 22 Takagi K, Okamoto T, Sakakibara Y, Ohno A, Oka S, Hayama N. *Bull Chem Soc Jpn J*, 1975 **48**(11): 3 298
- 23 Arveja R K, Leadbeater N E, Sangi M, S Williams V A, Granados P, Singer R D. *J Org Chem J*, 2005 **70**(1): 161

Cyanation of Aryl Halides

ZHU Yi Zhong CAI Chun

(Chemical Engineering College, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210094)

Abstract A cyanation process of aryl halides with $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ as the cyanation reagent in the presence of $Pd(OAc)_2$ and Na_2CO_3 was studied. Factors affecting the reaction such as the ratio of reactants, time, temperature, amount of catalyst on the cyanation was investigated. Optimal reaction conditions were determined to be: $130\text{ }^\circ\text{C}$, $n(K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O) : n(ABr) : n(Pd(OAc)_2) = 200 : 1 : 000$, and 1.5 h . The conversion of the bromobenzene could reach 99% and cyanobenzene could be obtained with a yield of 95%. Compared with the traditional cyanating agents potassium hexacyanoferrate(II) is non-toxic, affordable and readily available without the need of complicated pre-processing. The protocol is proceeded in the presence of small amounts of palladium catalyst and is easy to operate. It is not necessary to add any expensive ligand and is less environment polluting and apparently is economically beneficial. Cyanation of other aryl halides was also performed. Both active aryl bromides and aryl iodides gave the corresponding benzonitriles with 91% ~ 96% yields.

Keywords cyanation, $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$, aryl cyanides