

文章编号: 1006-2467(2023)10-1245-05

DOI: 10.16183/j.cnki.jsjtu.2022.108

# 镍催化下乙腈为氰源的芳基三氟甲磺酸酯氰化反应

周 堃, 沈增明

(上海交通大学 化学化工学院, 上海 200240)

**摘 要:**经典的氰化反应中多使用剧毒的金属氰源或合成复杂的有机氰源,这些氰源由于各自存在缺陷,都有一定局限性.将镍催化下低毒、廉价的乙腈作为氰源,以芳基三氟甲磺酸酯作为底物,对催化剂、配体、添加剂、温度等条件进行筛选,以物质的量分数为 0.1 的  $\text{Ni}(\text{OTf})_2$  作为催化剂,物质的量分数为 0.1 的 1,3-双(二苯基膦)丙烷作为配体,物质的量分数为 2 的 Zn 作为还原剂,物质的量分数为 0.2 的  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  作为添加剂,0.7 mL 乙腈作为溶剂,氮气保护下,100 °C 反应 60 h,成功实现芳基腈的高效合成.在该反应条件下,给电子取代基的底物展现出高效的反应性.该方法第一次实现镍催化下芳基三氟甲磺酸酯的氰化反应,成功使用绿色、经济的乙腈溶剂作为该反应的氰源.

**关键词:** 氰化反应; 乙腈; 镍催化; 亚胺中间体

中图分类号: O 621.3

文献标志码: A

## Nickel-Catalyzed Cyanation of Aryl Triflates Using Acetonitrile as a Cyano Source

ZHOU Kun, SHEN Zengming

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

**Abstract:** In classic cyanation reactions, toxic metal cyanide sources or complex organic cyanide sources are often used. Therefore, it is particularly important to develop a green and economical cyano source. Initially, 4-biphenyl trifluoromethanesulfonate is chosen as the model substrate. Through extensive screening of catalysts, ligands, additives, reductant, temperature and other conditions, the optimal conditions are obtained ( $\text{Ni}(\text{OTf})_2$ , 1,3-bis(diphenylphosphino)propane,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ , Zn with a mole fraction of 0.1, 0.1, 0.2, 2, respectively, 0.7 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{N}_2$ , 60 h, 100 °C). Subsequently, the generation and limitations of the substrates are studied under optimal conditions. It is found that substrates bearing electron-donating substituents exhibit an excellent efficiency for the cyanation of aryl trifluoromethanesulfonates. The cyanation of aryl trifluoromethanesulfonates is first realized under the catalysis of nickel with acetonitrile as a green and economical cyano source.

**Key words:** cyanation; acetonitrile; nickel catalyst; imine intermediate

收稿日期: 2022-04-11 修回日期: 2022-12-19 录用日期: 2022-12-30

基金项目: 国家自然科学基金(21272001, 21672144), 青海省科技部门(2020-ZJ-702), 上海交通大学(YG2019QNB37)资助项目

作者简介: 周 堃(1997-), 硕士生, 从事金属有机化学研究.

通信作者: 沈增明, 教授, 博士生导师; E-mail: shenzengming@sjtu.edu.cn.



为 0.1 的 dppp 时,以 70% 的产率得到了目标氰化产物 4-氰基联苯(3a,见条目 4). 而当使用其他镍催化剂,如  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  和  $\text{NiCl}_2$  时,产率有所下降(条目 5~6). 为进一步提高反应的产率,尝试向体系中加入添加剂(条目 7~11). 可以看出,当使用物质的量分数为 0.2 的  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  时,目标氰化产物 3a 的产率可以提升到 88% (条目 11). 随后在该条件下,将锌粉的用量减少至物质的量分数为 2,目标产物的产率几乎维持不变(条目 12). 而当体系中不存在锌粉时,反应不能顺利启动(条目 13),说明 Zn 粉对反应是必须的. 最后,对反应的温度进行调整(条目 14~15),当反应温度为 100 °C 时,得到最高的产率 89% (条目 14). 该反应条件作为最优条件,即物质的量分数为 0.1 的  $\text{Ni}(\text{OTf})_2$  作为催化剂,物质的量分数为 0.1 的 dppp 作为配体,物质的量分数为 2 的 Zn 粉作为还原剂,物质的量分数为 0.1 的  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  作为添加剂,0.7 mL  $\text{CH}_3\text{CN}$  作为溶剂和氰源,在氮气保护下,100 °C 加热反应 60 h.

## 1.2 反应的底物拓展

得到反应的最佳条件后,对含有各种不同取代基的三氟甲磺酸酯取代的苯及其衍生物进行普适性和局限性研究,如图 2 所示. 反应条件为:氮气条件下,将 0.3 mmol 底物,物质的量分数为 0.1 的  $\text{Ni}(\text{OTf})_2$ ,物质的量分数为 0.1 的 dppp,物质的量分数为 0.2 的  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  和物质的量分数为 2 的锌粉在 0.7 mL 乙腈中,100 °C 下加热搅拌 60 h;对于

三氟甲磺酸-1-萘酯的底物,反应条件需降温至 80 °C,并使用物质的量分数为 0.5 的  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  代替物质的量分数为 0.2 的  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ . 图中,89% 等为分离产率.

由图可见,当含有给电子取代基的芳基三氟甲磺酸酯作为底物,无论取代基是位于苯环的邻位、间位还是对位,产物都具有优秀的产率. 例如,在苯环的邻位、间位或对位具有 Ph、Me、MeO、EtO、t-Bu 等基团的底物,能以良好至优异的产率生成氰化产物(3a~3r). 在苯环的邻位上带有烯丙基的底物(2s)以 70% 的产率生成产物(3s). 当降低反应温度并增加添加剂的用量时,三氟甲磺酸-1-萘酯可以成功地以 81% 的产率转化为 1-萘腈(3t). 当苯环上存在吸电子取代基时,反应不完全,产率有所下降,如氟原子、酯基和羰基等,分别以中等或较低产率生成相应的氰化产物(3u~3x). 然而,该反应也存在一定局限性,当苯环的邻位或对位含有强吸电子取代基如氰基(2y)和三氟甲基(2z),反应 60 h 后原料大量剩余,未检测到目标氰化产物的生成(N. D.). 此外,该反应对于杂环类底物(2aa),反应 60 h 后原料大量剩余,也未检测到目标氰化产物的生成.

## 2 反应机理分析

完成条件筛选和底物拓展工作后,对镍催化下使用乙腈实现芳基三氟甲磺酸酯氰化反应的可能机理进行探索,推测反应可能经历如下过程. 如图 3 所

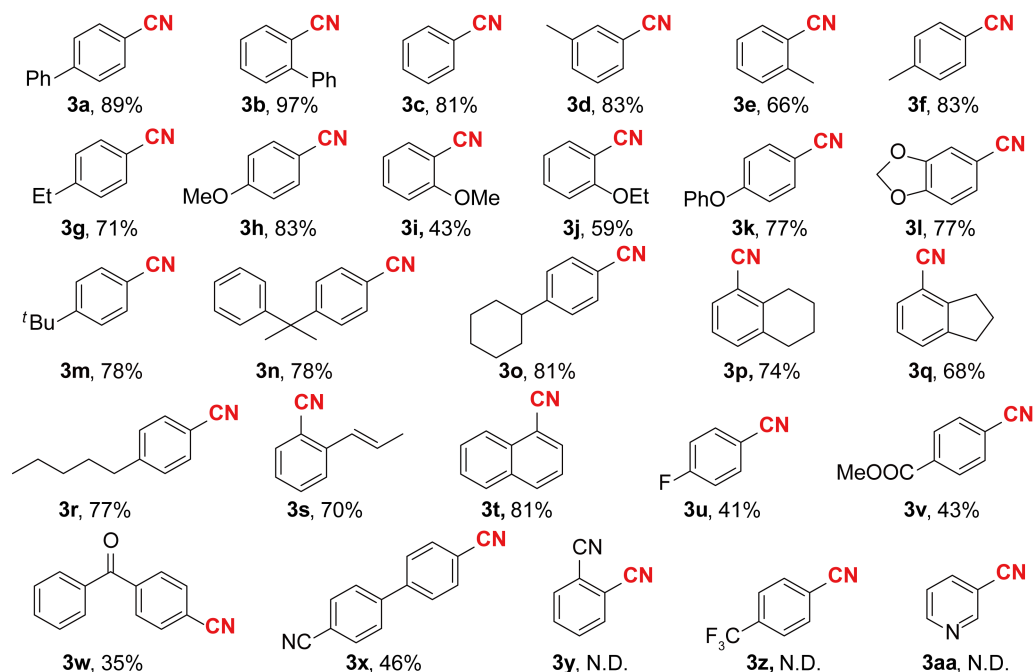


图 2 芳基三氟甲磺酸酯氰化反应的底物拓展

Fig. 2 Scope of cyanation of aryl triflates

示,首先,二价镍被体系中的锌粉还原并与体系中的 dppp 发生配位生成  $\text{Ni}(0)$  复合物 4,其中 dppp 作为配体在反应中可以起到稳定催化剂中间体的重要作用.随后, $\text{Ni}(0)$  复合物 4 与底物芳基三氟甲磺酸酯 2 发生氧化加成反应生成二价镍络合物 5.此时,若体系中存在水分子,则络合物会与水发生质解生成副产物 6.如果二价镍络合物 5 与体系中的锌粉进一步发生还原,则可生成一价镍络合物 7 与三氟甲磺酸锌.这里生成的一价镍络合物 7 会与乙腈发生

$\text{C}\equiv\text{N}$  插入,生成含有  $\text{Ni}(\text{I})$  的亚胺中间体 8,其中, $\text{Ni}(\text{I})$  与亚胺中的氮原子相连.然后,含有  $\text{Ni}(\text{I})$  的亚胺中间体与添加剂  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  发生金属交换,生成含有  $\text{Zn}$  的亚胺中间体 9 进而发生关键的  $\beta$  碳消除,生成目标芳基腈产物 3 和甲基锌 10.此时,体系中生成的甲基锌 10 与乙腈分子会再发生一次插入生成亚胺 11,此时该亚胺 11 遇水则会水解生成丙酮<sup>[28]</sup>.与此同时,先前发生转金属后的一价镍络合物 13,则被体系中的锌粉进一步还原生成  $\text{Ni}(0)$  复

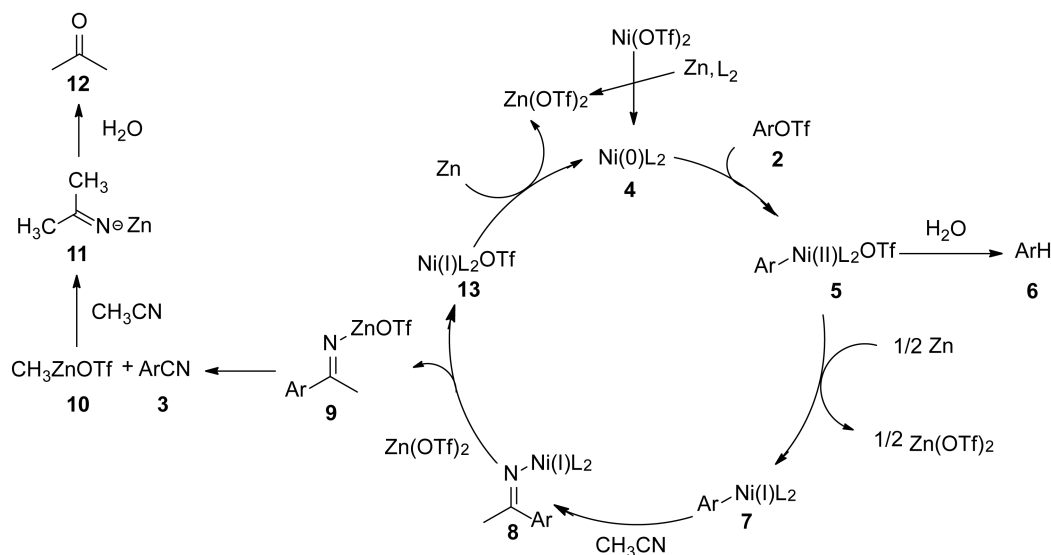


图 3 机理推测

Fig. 3 Proposed mechanism

合物 4,随后重新启动下一次催化循环.

### 3 结语

综上所述,在镍催化下使用乙腈作为氰源,成功地实现芳基三氟甲磺酸酯的氰化反应.该反应摒弃传统的金属氰源和复杂的有机氰源,采用绿色、廉价的乙腈溶剂作为氰源,不仅避免催化剂的失活,而且解决金属氰化物的剧毒所带来的实验操作安全问题.以芳基三氟甲磺酸酯作为底物,对催化剂、配体、添加剂、温度等条件进行筛选,以物质的量分数为 0.1 的  $\text{Ni}(\text{OTf})_2$  作为催化剂,物质的量分数为 0.1 的 dppp 作为配体,物质的量分数为 2 的  $\text{Zn}$  作为还原剂,物质的量分数为 0.2 的  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  作为添加剂,实现芳基腈的高效合成.在该反应条件下研究底物的普适性与局限性,发现给电子取代基的底物在反应中展现出高效的反应性.最后,推测芳香腈的生成可能经历亚胺中间体的  $\beta$  碳消除.未来将展开更深入的机理研究工作,以便更好地理解该反应和探索其应用前景.

### 参考文献:

- [1] KLEEMANN A, ENGEL J, KUTSCHER B, *et al.* Pharmaceutical substances: Syntheses, patents, applications[J]. **Synthesis**, 2002, 3: 439-440.
- [2] RAPPOPORT Z. The chemistry of the cyano group [M]. London: John Wiley & Sons, 1970.
- [3] TAKAGI K, OKAMOTO T, SAKAKIBARA Y, *et al.* Palladium(II) catalyzed synthesis of aryl cyanides from aryl halides[J]. **Chemistry Letters**, 1973, 2(5): 471-474.
- [4] SUNDERMEIER M, ZAPF A, BELLER M, *et al.* A new palladium catalyst system for the cyanation of aryl chlorides[J]. **Tetrahedron Letters**, 2001, 42 (38): 6707-6710.
- [5] CRISTAU H J, OUALI A, SPINDLER J F, *et al.* Mild and efficient copper-catalyzed cyanation of aryl iodides and bromides[J]. **Chemistry-A European Journal**, 2005, 11(8): 2483-2492.
- [6] SCHAREINA T, ZAPF A, BELLER M. Potassium hexacyanoferrate(II)—A new cyanating agent for the

- palladium-catalyzed cyanation of aryl halides [J]. **Chemical Communications**, 2004(12): 1388-1389.
- [7] SCHAREINA T, ZAPF A, BELLER M. An environmentally benign procedure for the Cu-catalyzed cyanation of aryl bromides[J]. **Tetrahedron Letters**, 2005, 46(15): 2585-2588.
- [8] YEUNG P Y, SO C M, LAU C P, *et al.* A mild and efficient palladium-catalyzed cyanation of aryl chlorides with  $K_4[Fe(CN)_6]$ [J]. **Organic Letters**, 2011, 13(4): 648-651.
- [9] CHATANI N, HANAFUSA T. Palladium-catalyzed cyanation of aryl halides by trimethylsilyl cyanide[J]. **Journal of Organic Chemistry**, 1986, 51: 4714-4716.
- [10] SUNDERMEIER M, MUTYALA S, ZAPF A, *et al.* A convenient and efficient procedure for the palladium-catalyzed cyanation of aryl halides using trimethylsilylcyanide[J]. **Journal of Organometallic Chemistry**, 2003, 684(1/2): 50-55.
- [11] SUNDERMEIER M, ZAPF A, BELLER M. A convenient procedure for the palladium-catalyzed cyanation of aryl halides[J]. **Angewandte Chemie, International Edition**, 2003, 42(14): 1661-1664.
- [12] SCHAREINA T, ZAPF A, COTTÉ A, *et al.* A versatile protocol for copper-catalyzed cyanation of aryl and heteroaryl bromides with acetone cyanohydrin [J]. **Advanced Synthesis & Catalysis**, 2011, 353(5): 777-780.
- [13] BURG F, EGGER J, DEUTSCH J, *et al.* A homogeneous method for the conveniently scalable palladium- and nickel-catalyzed cyanation of aryl halides [J]. **Organic Process Research & Development**, 2016, 20(8): 1540-1545.
- [14] ANBARASAN P, SCHAREINA T, BELLER M. Recent developments and perspectives in palladium-catalyzed cyanation of aryl halides: Synthesis of benzonitriles [J]. **Chemical Society Reviews**, 2011, 40(10): 5049-5067.
- [15] NEETHA M, AFSINA C M A, ANEEJA T, *et al.* Recent advances and prospects in the palladium-catalyzed cyanation of aryl halides [J]. **RSC Advances**, 2020, 10(56): 33683-33699.
- [16] CASSAR L. A new nickel-catalyzed synthesis of aromatic nitriles [J]. **Journal of Organometallic Chemistry**, 1973, 54: C57-C58.
- [17] ARVELA R K, LEADBEATER N E. Rapid, easy cyanation of aryl bromides and chlorides using nickel salts in conjunction with microwave promotion [J]. **The Journal of Organic Chemistry**, 2003, 68(23): 9122-9125.
- [18] MATLOUBI MOGHADDAM F, TAVAKOLI G, REZVANI H R. Highly active recyclable heterogeneous nanonickel ferrite catalyst for cyanation of aryl and heteroaryl halides [J]. **Applied Organometallic Chemistry**, 2014, 28(10): 750-755.
- [19] ZHANG X J, XIA A Y, CHEN H Y, *et al.* General and mild nickel-catalyzed cyanation of aryl/heteroaryl chlorides with  $Zn(CN)_2$ : Key roles of DMAP [J]. **Organic Letters**, 2017, 19(8): 2118-2121.
- [20] CHEN H, SUN S H, LIU Y A, *et al.* Nickel-catalyzed cyanation of aryl halides and hydrocyanation of alkynes via C-CN bond cleavage and cyano transfer [J]. **ACS Catalysis**, 2020, 10: 1397-1405.
- [21] TAKISE R, ITAMI K, YAMAGUCHI J. Cyanation of phenol derivatives with aminoacetonitriles by nickel catalysis [J]. **Organic Letters**, 2016, 18(17): 4428-4431.
- [22] YU P, MORANDI B. Nickel-catalyzed cyanation of aryl chlorides and triflates using butyronitrile: Merging retro-hydrocyanation with cross-coupling [J]. **Angewandte Chemie, International Edition**, 2017, 56(49): 15693-15697.
- [23] GAN Y, WANG G N, XIE X, *et al.* Nickel-catalyzed cyanation of phenol derivatives with  $Zn(CN)_2$  involving C—O bond cleavage [J]. **The Journal of Organic Chemistry**, 2018, 83(22): 14036-14048.
- [24] MILLS L R, GRAHAM J M, PATEL P, *et al.* Ni-catalyzed reductive cyanation of aryl halides and phenol derivatives via transnitration [J]. **Journal of the American Chemical Society**, 2019, 141(49): 19257-19262.
- [25] KOU X Z, ZHAO M D, QIAO X X, *et al.* Copper-catalyzed aromatic C—H bond cyanation by C—CN bond cleavage of inert acetonitrile [J]. **Chemistry—A European Journal**, 2013, 19(50): 16880-16886.
- [26] ZHU Y M, ZHAO M D, LU W K, *et al.* Acetonitrile as a cyanating reagent: Cu-catalyzed cyanation of arenes [J]. **Organic Letters**, 2015, 17(11): 2602-2605.
- [27] YU Z W, LI L Y, SHEN Z M. Cu-catalyzed cyanation of aryl iodides with acetonitrile as cyano source [J]. **Chinese Journal of Organic Chemistry**, 2017, 37(5): 1273-1277.
- [28] LUO F H, CHU C I, CHENG C H. Nitrile-group transfer from solvents to aryl halides. novel carbon-carbon bond formation and cleavage mediated by palladium and zinc species [J]. **Organometallics**, 1998, 17(6): 1025-1030.