

• 研究简报 •

## 铜(I)催化亚铁氰化钾对含氮杂环溴化物的氰基化反应

蔡良珍 刘 斌 董于虎 杜广延 陶晓春\*

(华东理工大学化学与分子工程学院 上海 200237)

**摘要** 以亚铁氰化钾为氰基化试剂, 加入 *N,N'*-二甲基乙二胺、异丙基咪唑与催化量的碘化亚铜, 从一系列含氮杂环溴化物制备相应的氰基化合物, 操作简便, 分离收率高, 并且环保.

**关键词** 亚铁氰化钾; 氰基化; 异丙基咪唑; *N,N'*-二甲基乙二胺; 含氮杂环氰基化合物

## Copper(I) Iodide Catalyzed Cyanation of *N*-Heteroaryl Bromides Using Potassium Hexacyanoferrate(II)

Cai, Liangzhen Liu, Bin Dong, Yuhu Du, Guangyan Tao, Xiaochun\*

(School of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

**Abstract** An efficient and user-friendly synthesis for a series of *N*-heteroaryl nitriles is described. This process is based on the CuI catalyzed cyanation of *N*-heteroaryl bromides with  $K_4[Fe(CN)_6]$  in the presence of *N*-isopropylimidazole and *N,N'*-dimethylethylenediamine. The results show that the reaction has good to high yields.

**Keywords** potassium hexacyanoferrate(II); cyanation; *N*-isopropylimidazole; *N,N'*-dimethylethylenediamine; *N*-heteroaryl nitrile

Naratriptan 是新一代治疗偏头痛的药物, 它是以咪唑为母体的化合物. 文献<sup>[1~6]</sup>报道有多种合成方法可以得到, 其中一个方法是以 5-氰基咪唑为原料进行多步合成的<sup>[6]</sup>. 而 5-氰基咪唑是用 5-溴咪唑与过量 CuCN 在 NMP 中长时间加热<sup>[7]</sup>或微波加热<sup>[8]</sup>生成, 用贵金属钯催化 5-溴咪唑与 KCN<sup>[9]</sup>, Zn(CN)<sub>2</sub><sup>[10]</sup>等反应也能得到该化合物. CuCN 与 KCN, Zn(CN)<sub>2</sub> 都是毒性很大的氰化物, 易造成环境的严重污染.

2004 年, Beller<sup>[11]</sup>首次用  $K_4[Fe(CN)_6]$  作为氰基化试剂, 在钯催化下, 将溴代芳烃制备成相应的氰基化合物.  $K_4[Fe(CN)_6]$  中虽然含有氰基, 但毒性很小, 且廉价易得, 反应后处理简单, 不会对环境造成污染. 但该反应需要贵金属钯以及特殊的配体, 实用性受到限制. 之后 Beller<sup>[12]</sup>又报道了用碘化亚铜为催化剂, 卤代芳烃与亚铁氰化钾混合, 加入 200 mol% 的 *N*-正丁基咪唑, 以甲

苯为溶剂, 在封管中加热到 140~160 °C 反应, 用气相色谱来确定芳基氰化物的产率. 在此反应的基础上, 我们用 *N*-异丙基咪唑(*N*-PrImi)代替 *N*-正丁基咪唑, 加入 *N,N'*-二甲基乙二胺(DMEDA)与催化量的碘化亚铜, 以 *N*-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)为溶剂, *N*-苄基-5-溴咪唑与亚铁氰化钾在常压下(不需封管)加热反应 12 h, 高收率分离得到 *N*-苄基-5-氰基咪唑.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

WRS-1 数字熔点仪(温度未校正); Brucker WP-500SY (500 MHz)核磁共振仪, <sup>1</sup>H NMR: CDCl<sub>3</sub> 为溶剂, TMS 为内标, 所用硅胶为青岛海洋化工有限公司 HF254; 所用反应试剂或溶剂均为市售分析纯或化学纯.

\* E-mail: xctao@ecust.edu.cn

Received May 7, 2009; revised July 1, 2009; accepted July 28, 2009.

## 1.2 CuI 催化含氮芳杂环溴化物与 $K_4[Fe(CN)_6]$ 的反应

取 2 mmol 含氮杂芳环溴化物, 0.4 mmol CuI, 4 mmol  $N,N'$ -二甲基乙二胺(DMEDA), 4 mmol  $N$ -异丙基咪唑( $N$ -PrImi), 0.66 mmol  $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ , 与 5 mL  $N$ -甲基-2-吡咯烷酮(NMP), 搅拌加热到 140 °C 反应 12 h, 冷却至室温, 过滤, 滤液加入 15 mL 水后, 用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后用硅胶柱层析分离得到产物[淋洗剂: (乙酸乙酯):(石油醚),  $V:V$ ].

$N$ -苄基-5-氰基咪唑(**1**): 产率 97.0%, m.p. 100~102 °C(文献值<sup>[13]</sup>: 101~103 °C);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 5.35 (s, 2H), 6.64 (d,  $J=3.1$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.25~7.36 (m, 6H), 7.40 (dd,  $J=1.1$ , 8.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H).

$N$ -苄基-4-氰基咪唑(**2**): 产率 70.0%, m.p. 61~63 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 5.37 (s, 2H), 6.78 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 7.10 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.28~7.34 (m, 4H), 7.49 ( $J=7.7$  Hz, 2H); HRMS calcd for  $C_{12}H_{12}N_2$  232.1000, found 232.1001.

$N$ -乙酰基-5-氰基咪唑(**3**): 产率 61.0%, m.p. 147~149 °C(文献值<sup>[14]</sup>: 148~150 °C);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 2.26 (s, 3H), 3.24 (t,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.13 (t,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H).

2-氰基吡啶(**4**): 产率 94.8%, oil(文献值<sup>[15]</sup>: 26 °C);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 7.52~7.57 (m, 1H), 7.68~7.73 (m, 1H), 7.83~7.89 (m, 1H), 8.68~8.75 (m, 1H).

5-乙酰胺基-2-氰基吡啶(**5**): 产率 76.2%, m.p. 176~178 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 2.27 (s, 3H), 7.44 (brs, 1H), 7.68 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J=2.4$ , 8.1 Hz, 1H), 8.59 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H); HRMS calcd for  $C_8H_7N_3$  161.0589, found 161.0581.

2-乙酰胺基-5-氰基吡啶(**6a**): 产率 44.4%, m.p. 201~204 °C(文献值<sup>[16]</sup>: 208 °C);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 2.26 (s, 3H), 7.94 (dd,  $J=1.9$ , 8.7 Hz, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.34 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H).

2-氨基-5-氰基吡啶(**6b**): 产率 44.1%, m.p. 154~157 °C(文献值<sup>[17]</sup>: 158~165 °C);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 5.08 (brs, 2H), 6.50 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J=2.0$ , 8.7 Hz, 1H), 8.36 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H).

6- $N,N'$ -二甲氨基-3-氰基吡啶(**7**): 产率 98.6%, m.p. 63~66 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 3.16 (s, 6H), 6.48 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J=2.1$ , 8.9 Hz, 1H),

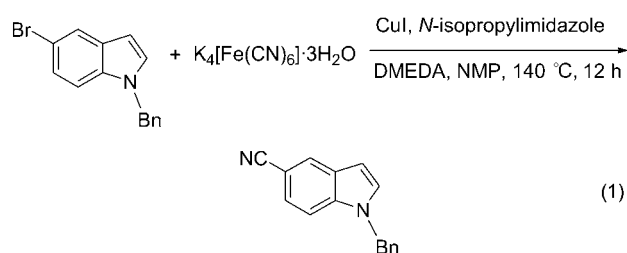
8.41 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H); HRMS calcd for  $C_8H_9N_3$  147.0796, found 147.0797.

5- $N,N'$ -二甲氨基-2-氰基吡啶(**8**): 产率 85.6%, m.p. 70~73 °C;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 3.02 (s, 6H), 6.81 (dd,  $J=2.8$ , 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H); HRMS calcd for  $C_8H_9N_3$  147.0796, found 147.0798.

2-甲氨基-5-氰基吡啶(**9**): 产率 91.2%, m.p. 200~201 °C(文献值<sup>[18]</sup>: 203 °C);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 3.07 (d,  $J=4.7$  Hz, 3H), 5.67 (brs, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H).

## 2 结果与讨论

我们首先将 Beller 的反应体系(即 2 mmol 的溴代底物, 20 mmol% CuI, 200 mol%  $N$ -正丁基咪唑, 33 mmol%  $K_4[Fe(CN)_6]$ , 2 mL 甲苯<sup>[12]</sup>)用于  $N$ -苄基-5-溴咪唑与亚铁氰化钾的反应, 但不采用封管加热的方法, 直接敞口加热回流反应 12 h. 通过 TLC 的跟踪, 发现产物  $N$ -苄基-5-氰基咪唑生成量很少. 当用溶剂 NMP 代替甲苯加热到 140 °C, 反应 12 h, 产物的分离收率只有 30%. 然后我们用  $N$ -异丙基咪唑代替  $N$ -正丁基咪唑, 再加入 200 mol%  $N,N'$ -二甲基乙二胺,  $K_4[Fe(CN)_6]$  与催化剂 CuI 的用量不变, 在 NMP 溶剂中加热至 140 °C, 反应 12 h,  $N$ -苄基-5-氰基咪唑的分离产率达到 97.0% (Eq. 1 和表 1, Entry 1). 如果仍用  $N$ -正丁基咪唑, 在上述其它反应条件不变的情况下反应, 产物收率只有 60%, 说明在该反应中,  $N$ -异丙基咪唑比  $N$ -正丁基咪唑的活性高.



含氮杂环的氰化物是一类重要的中间体, 在染料, 农药和医药等领域中应用广泛<sup>[19]</sup>, 因此我们将这一反应体系用到其它含氮杂芳环(如咪唑啉, 吡啶, 嘧啶等)溴化物的氰基化反应中去, 都得到较好的结果(表 1, Entries 2~9). 其中用 2-乙酰胺基-5-溴吡啶为原料的反应, 在得到 2-乙酰胺基-5-氰基吡啶(**6a**)的同时, 还得到 2-氨基-5-氰基吡啶(**6b**), 两个产物的总收率为 88.5% (表 1, Entry 6). **6b** 的产生, 可能是吡啶的氮与邻位乙酰胺基中的氮共同对铜形成螯合型配位后, 使得乙酰胺基容易离去的缘故. 而同样用氮原子上带有乙酰基的 5-乙酰胺

**表 1** 含氮杂芳环溴化物与  $K_4[Fe(CN)_6]$  的氰基化反应  
**Table 1** Cyanation of *N*-heteroaryl bromides with  $K_4[Fe(CN)_6]^a$

Entry	Substrate	Product	Yield <sup>b</sup> /%
1			97.0
2			70.0
3			61.0
4			94.8
5			76.2
6			44.4
			44.1
7			98.6
8			85.6
9			91.2

<sup>a</sup> Reactions were carried out in NMP (5 mL), using *N*-heteroaryl bromides (2 mmol),  $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$  (0.66 mmol), CuI (0.4 mmol), *N*-PrImi (4 mmol) and DMEDA (4 mmol) at 140 °C for 12 h. <sup>b</sup> Isolated yield.

基-2-溴吡啶或 *N*-乙酰基-5-溴吡啶进行反应, 分别得到产物 5-乙酰氨基-2-氰基吡啶(**5**)或 *N*-乙酰基-5-氰基吡啶(**3**) (表 1, Entries 3~5), 却未发现有脱乙酰基的产

物。

本氰化反应不用有毒的氰化试剂, 不需要封管加热, 可以方便地高收率地合成含氮杂环的氰化物。

## References

- 1 Mathew, N. T.; Asgharnejad, M.; Peykamian, M. *Neurology* **1997**, *49*, 1485.
- 2 Blatcher, P. *WO 9509166*, **1995** [*Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 143646.]
- 3 Laszlo, P.; Gyula, S.; Jozsef, F. *Heterocycles* **2006**, *68*, 713.
- 4 Islam, A. *WO 2006010079*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *144*, 170890.]
- 5 Muddasani, P. R. *WO 2008056378*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 561721.]
- 6 Cai, L. Z. *CN 1789262*, **2006** [*Chem. Abstr.* **2006**, *145*, 335934.]
- 7 Russell, H. F.; Harris, B. J. *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, *17*, 391.
- 8 Cai, L. Z.; Tao, X. C.; Shen, D. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1215.
- 9 Takagi, K.; Sasaki, K.; Sakakibara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1118.
- 10 Jin, F. Q.; Confalone, P. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *41*, 3271.
- 11 Schareina, T.; Zapf, A.; Beller, M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4576.
- 12 Schareina, T.; Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6249.
- 13 Tidwell, R. R.; Geratz, J. D.; Dubovi, E. J. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 294.
- 14 Kan, R.; Rapoport, E. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 3823.
- 15 Kristinsson, H. *Synthesis* **1979**, *2*, 102.
- 16 Lipp, M.; Dallacker, F. *Monatsh. Chem.* **1960**, *91*, 595.
- 17 Binz, A.; Rath, C.; Prange, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *467*, 1.
- 18 Brown, D. J.; Paddon, M. N. *J. Chem. Soc.* **1966**, *2*, 164.
- 19 Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1989**, pp. 819~995.

(A0905071 Qin, X.; Lu, Z.)