

팔라듐 착물에 의한 1-Bromo-4-fluorobenzene 그리고 4-Chlorobenzaldehyde의 시안화 촉매반응에 대한 화학선택성 및 위치선택성

심영지 · 이호진 · 김현철 · 박순흠*
동국대학교 과학기술대학 화학과
(접수 2011. 12. 12; 게재확정 2012. 1. 17)

Chemoselectivity and Regioselectivity in Palladium Catalyzed Aromatic Cyanation of 1-Bromo-4-fluorobenzene and 4-Chlorobenzaldehyde

Young Ji Shim, Ho Jin Lee, Hun Choul Kim, and Soonheum Park*

Department of Chemistry, Dongguk University, Gyeongju 780-714, Republic of Korea. *Email: shpark@dongguk.ac.kr
(Received December 12, 2011; Accepted January 17, 2012)

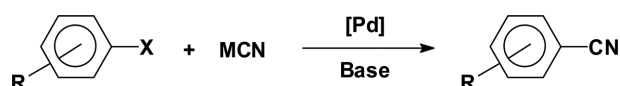
주제어: 팔라듐, 방향족 니트릴, 시안화 촉매반응, 화학선택성, 위치선택성

Key words: Palladium, Aromatic nitrile, Catalytic cyanation, Chemoselectivity, Regioselectivity

방향족 니트릴 화합물은 염료, 농약, 제약, 그리고 전자 소재 등 다양한 분야에서 이용될 수 있는 중요한 기초 물질이다.¹ 방향족 니트릴을 얻기 위한 기존의 합성방법은 아릴할라이드(arylhalide)와 시안화구리(CuCN)의 화학량론적 반응(Rosenmund-von Braun),² 아닐린(aniline)을 출발 물질로 사용하는 Sandmeyer 반응,³ 그리고 대량생산의 산업용 제조 규모로는 톨루엔의 ammoxidation 반응이 있다.⁴ 이러한 반응계들은 화학량론적 량의 CuCN의 사용과 고온(150~550 °C)에서의 반응조건이 큰 문제점으로 지적될 수 있으며, 또한 아릴기의 치환체에 대한 입체적 및 전자적 허용범위도 제한적이어서 다양한 치환체를 가진 방향족 니트릴의 합성에는 문제가 있다. 반면에 전이금속 착물을 촉매로 이용하여 아릴할라이드와 가격이 저렴한 시안화(CN⁻) 원료인 NaCN, KCN, 혹은 Zn(CN)₂ 등을 이용하여 비교적 온화한 반응조건에서 다양한 치환체를 가진 방향족 니트릴을 직접 합성하는 방법은 상기의 반응들과 비교하여 큰 장점과 매력이 있다(Scheme 1).^{5,6} 촉매반응에서 촉매 전구체로 사용되고 있는 전이금속 착물은 팔라듐과 니켈 착물이 대부분이며, 지금도 이 분야에 대한 많은 연구가 두 금속 착물에 집중되어 있다. 이것은 최근에 연구가 활발히 진행되고 있는 탄소-탄소 교차 짝지음 반응(cross coupling reactions: Heck, Stille, Suzuki, Sonogashira 등)에 있어서의 이 두 금속 착물, 특히 팔라듐 착물에 대한 많은 연구와 무관하지 않다. 일반적으로 팔라듐 착물은 니켈 착물에 비하여 보다 용이하게 보조 리간드를 조절할 수 있음으로서, 다양한 기능기를 가진 Ar-X 결합의

활성화에 있어서 반응의 허용범위가 넓다.^{6b} 따라서 Ar-X의 촉매적 시안화반응에 있어서도 팔라듐 촉매에 대하여 많은 연구가 진행되었다.^{1d,5-7}

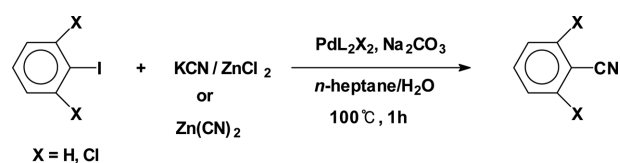
1973년에 Takagi와 그의 공동연구자들이 팔라듐 착물을 이용하여 아릴할라이드의 촉매적 시안화반응에 의한 방향족 니트릴의 합성에 대한 연구결과를 처음으로 소개한 이후,⁸ 촉매반응에 의한 생성물의 합성방법과 화합물의 중요성을 감안하여 이 분야에 대한 많은 연구결과가 발표되었다. 촉매반응계와 관련하여 촉매반응의 효율에 영향을 미치는 여러 가지 중요한 요인들이 그동안 연구되었다. 알려진 중요한 요인 중에 한 가지는 반응물질로 사용되는 시안화이온(CN⁻)의 농도가 반응수율에 크게 영향을 미친다는 것이다. 반응용액에서 시안화이온의 농도가 높으면 수율은 크게 떨어진다.⁹ 이것은 팔라듐 착물이 용액에 존재하는 과량의 시안화이온과 반응하여 촉매활성이 없는 Pd(II)- 혹은 Pd(0)-시안화 착물을 형성하기 때문이다.^{6a,10} 따라서 이러한 문제점을 보완하기 위하여 반응계에서 시안화이온의 적정 농도를 조절할 수 있는 시안화 시약, 첨가제, 그리고 반응조건(용매와 반응온도 등)에 대하여 촉매반응의 효율과 관련하여 그동안 많은 연구가 진행되었다. 예를 들면, NaCN(혹은 KCN)의 농도를 조절하기 위하여 첨가제로 ZnCl₂를 사용하거나,¹¹ 용해도가 낮은 시안화 원료(acetone cyanohydrin,¹² K₄Fe(CN)₆,¹³ Me₃SiCN¹⁴ 등)를 사용하는 반응계가 알려져 있다. 또한 반응물 Ar-X(할라이드)의 아릴기의 치환체의 성질과 위치 그리고 할라이드(X)의 종류 (I>Br>Cl 순으로 감소)에



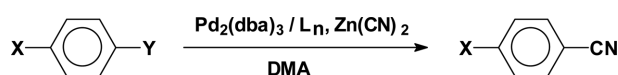
Scheme 1. Pd-catalyzed aromatic cyanation.

따라서 반응성이 현저히 달라진다.¹⁵ 촉매 전구체의 보조 리간드는 촉매 수율 및 반응의 선택성과 관련하여 대단히 중요한 역할을 하며, 여러 가지 질소(N) 및 인(P) 주계 리간드, 그리고 입체적 혹은 전자적으로 조율된 여러 가지 한자리 또는 킬레이트 리간드에 대하여 기질의 종류와 치환체에 따른 반응한계 그리고 유효한 반응조건 등과 관련하여 그동안 많은 연구결과가 발표되었다.^{6b,16,17} 예를 들면, 입체적 장애가 큰 킬레이트 포스핀 리간드, dpcb(1,2-diphenyl-3,4-bis(2,4,6-tri-tert-butyl-phenylphosphinidene)-cyclobutene), dppf(1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene), dppb(1,4-bis(diphenylphosphino)butane), 그리고 dpppe(1,5-bis(diphenylphosphino)pentane)를 보조리간드로 사용한 팔라듐 촉매는 아릴기의 다양한 위치에 여러 가지 치환체를 가진 Ar-Br와 Ar-Cl 기질에 대한 시안화반응에 있어서 다양한 촉매 활성을 보여 준다.^{16,17} 또한 이 촉매반응은 환원제로 고용된 염기의 종류와 사용량,¹⁸ 심지어는 가하는 cyanide 시약의 결정도의 크기에 따라서는 민감하게 반응 결과가 달라진다.¹⁷ 따라서 아주 간단하게 보이는 반응도 표와는 달리 본 촉매반응계는 여러 가지 반응조건과 변수에 아주 민감하게 영향을 받는 반응계이다.

최근 본 연구실에서는 biphasic solution(*n*-heptane/water)에서 수용성 팔라듐 착물, PdX₂L₂(L = PPh₂(C₆H₄-*p*-SO₃K))을 이용한 aromatic iodide의 촉매적 시안화반응에 대하여 연구하였다(Scheme 2).¹⁹ 본 반응에서 iodobenzene과 KCN을 반응물로 사용했을 때, 물과 혼합되지 않는 이상(biphasic) 촉매반응계의 장점(생성물의 용이한 분리 및 촉매의 회수 등) 뿐만 아니라 높은 수율(>99%)로 시안화생성물 benzonitrile을 합성하였다. 그러나 iodobenzene과는 달리, 입체적 장애가 큰 *ortho*-치환체를 가진 aromatic iodide를 기질로 사용하였을 때는 화학(chemo) 및 위치(regio) 선택성이 낮고 촉매수율도 낮았다. 이것은 수용성 이상용액(biphasic solution)이 가지는 상대적으로 낮은 반응온도(100 °C)의 한계뿐만이 아니라 수용성 삼차포스핀을 보조 리간드로 가진 팔라듐 착물의 분해 등 활성 촉매종의 낮



Scheme 2. Pd-catalyzed aromatic cyanation in *n*-heptane/water biphasic solution.



X = F, Y = Br (1)

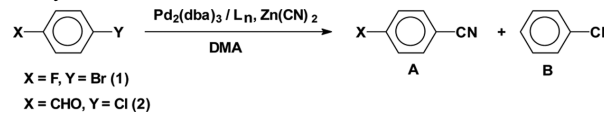
X = CHO, Y = Cl (2)

Scheme 3.

은 안정도에 기인한다고 판단하였다. 따라서 본 연구에서는 이러한 반응한계를 극복하기 위하여, 방향족 시안화 촉매반응에 대하여 팔라듐 착물 Pd₂(dba)₃을 촉매 전구체로 사용하여 DMA(dimethylacetamide) 용매에서 보조리간드(삼차포스핀)의 종류, 염기 그리고 반응온도 등 촉매반응에서의 최적 반응조건을 연구하였다(Scheme 3). 본 연구에서 사용한 기질 Ar-X (X = Br, Cl)는 aryl 기의 *para*-위치에 불소(F) 및 CHO 기를 가지고 있는 1-bromo-4-fluorobenzene과 4-chlorobenzaldehyde이며, 그리고 시안화 시약으로 Zn(CN)₂를 사용하여 촉매반응의 결과로 얻은 각각의 방향족 니트릴에 대하여 관측된 화학(chemo) 및 위치(regio) 선택성과 촉매수율에 대한 연구결과를 발표하고자 한다.

Table 1의 entry 1~3 실험결과에서 보는 바와 같이, 1-bromo-4-fluorobenzene의 시안화반응에서 촉매전구체 Pd₂(dba)₃에 보조 리간드로 트리페닐포스핀([Pd] 대비 3몰 당량: 알려진 연구결과와 선행연구 결과에 의하면, 한자리 리간드 L의 경우, [Pd] : L = 1 : 3, 그리고 두자리 킬레이트 리간드의 경우, [Pd] : L-L = 1 : 1 일 때 최적 촉매효율을 나타냄)²⁰을 사용했을 때 동일한 반응조건(Zn(CN)₂, 염기의 사용량, 반응온도)에서 환원제(염기)의 종류에 따라 결과가 현저히 달랐다. entry 1 실험에서 Zn(120몰%)을 환원제로 반응시간 4시간 후 목적생성물 4-fluorobenzonitrile을 81% 수득율로 얻었다. 이 경우 부생성물로 benzonitrile이 7%, 그리고 4,4'-difluorobiphenyl, 4-fluorobiphenyl, biphenyl 등 Ar-Ar coupling 생성물도 11% 생성되었다. 같은 반응조건에서 24시간 후(entry 2), 목적생성물 4-fluorobenzonitrile의 수득율은 61%로 오히려 떨어진 반면 coupling 생성물이 39%로 현저히 늘어났다. 반면 염기로 Na₂CO₃를 사용하였을 경우(entry 3), 반응시간 4시간 후 목적생성물 4-fluorobenzonitrile을 99%이상 높은 수득율로 얻었으며, hydrodefluorination 생성물인 benzonitrile이 미량(<1%) 생성되었다. 이 반응에서 24시간 후의 반응결과도 거의 동일하였으며 높은 화학 및 위치 선택성을 유지하였다. 상기의 반응에서, PPh₃을 보조리간드로 사용했을 때, 염기로서 Na₂CO₃가 Zn보다 더 좋은 수율과 선택성을 보여주었으며, hydrodefluorination와 Ar-Ar coupling 반응도 거의 일어나지 않음을 알 수가 있다. arylhalide의 시안화 촉매

Table 1. Palladium catalyzed aromatic cyanation of 1-bromo-4-fluorobenzene and 4-chlorobenzaldehyde.^a



X = F, Y = Br (1)
X = CHO, Y = Cl (2)

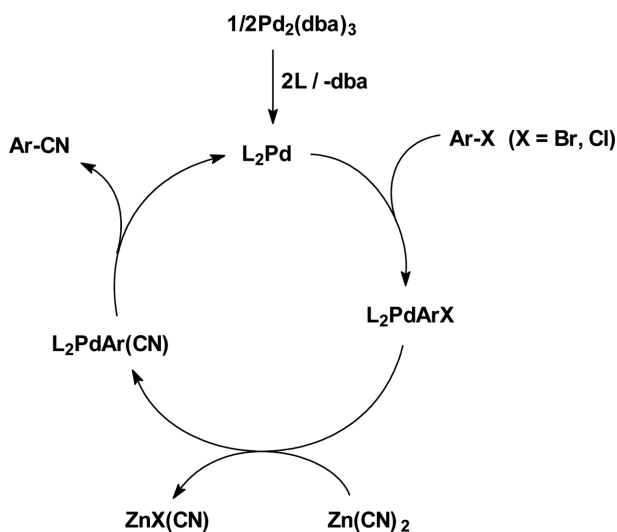
Entry	Substrate	Temp. (°C)	R.T. (h)	L (equiv.) ^b	Zn(CN) ₂ , mol% ^c	Base (mol%) ^c	A (%) ^d	B (%) ^d	Remark, (%) ^d
1	1	120	4	PPh ₃ (3)	60	Zn (120)	81	7	11 ^e
2	1	120	24	PPh ₃ (3)	60	Zn (120)	61	4	39 ^e
3	1	120	4	PPh ₃ (3)	60	Na ₂ CO ₃ (120)	>99	<1	-
4	1	120	4	dppe (1)	60	Zn (120)	<0.1	-	-
5	1	120	24	dppe (1)	60	Zn (120)	>99	<1	-
6 ^f	1	150	4	-	60	Zn (120)	>98	<2	-
7 ^f	1	150	24	-	60	Zn (120)	>98	<2	-
8	1	120	4	dppf (1)	60	Zn (120)	34	<0.1	13 ^e
9	1	120	24	dppf (1)	60	Zn (120)	58	2	37 ^e
10	1	120	4	dppf (1)	60	Na ₂ CO ₃ (120)	97	3	-
11	1	120	24	dppf (1)	60	Na ₂ CO ₃ (120)	97	3	-
12	1	120	24	PPh ₂ (C ₆ H ₄ SO ₃ K) (3)	60	Na ₂ CO ₃ (120)	2	-	-
13	1	120	24	PPh ₂ (C ₆ H ₄ SO ₃ K) (3)	60	Zn (120)	3	-	-
14	1	150	24	PPh ₂ (C ₆ H ₄ SO ₃ K) (3)	60	Na ₂ CO ₃ (120)	<2	-	-
15	1	150	24	PPh ₂ (C ₆ H ₄ SO ₃ K) (3)	60	Zn (120)	53	-	-
16	1	150	48	PPh ₂ (C ₆ H ₄ SO ₃ K) (3)	60	Zn (120)	73	-	6 ^g
17	2	120	24	PPh ₃ (3)	60	Zn (120)	44	4	49 ^h
18	2	120	24	dppf (1)	60	Zn (120)	57	2 ⁱ	13 ^h
19	2	120	24	dppf (1.5)	KCN(180)	Na ₂ CO ₃ (40)	87	13	-

^aReaction condition: aromatic halide (0.25 mmol, 100 mol%), employed Pd₂(dba)₃ is solvated with benzene, Pd₂(dba)₃(C₆H₆) (5 mg, 0.005 mmol: 2 mol% of Pd₂(dba)₃(C₆H₆) = 4 mol% of Pd). ^bMolar equivalent to Pd (for example, Pd : PPh₃ = 1 : 3). ^cMol% to substrate.¹⁸ ^dGC-based yield, average of 2 experiments. ^eAr-Ar coupling products such as 4,4'-difluorobiphenyl etc. ^fPd(dppe)Cl₂ (4 mol%) was employed for catalyst precursor. ^g4-fluorobenzylamine. ^h4-methylbenzylamine. ⁱBenzaldehyde (4%) was also formed.

반응에서 hydrodehalogenation은 Zn를 환원제로 사용했을 때 흔히 관찰되는 결과이며 수소의 근원은 용매에 포함되어 있는 물이 Pd 촉매 하에서 Zn과 반응하여 생성됨이 알려져 있다.²¹ 또한 Zn이 존재할 때 Ar-Ar coupling 반응이 촉진되는 것은, 산화성 첨가반응물로 형성되는 L_nPd(Ar)Br와 Zn(CN)₂의 리간드 교환반응에 의하여 생성되는 L_nPd(Ar)CN으로부터 Ar-CN의 제거반응과 경쟁적으로 Ar-Ar coupling이 촉진되는 것으로 생각된다. 이러한 반응의 선택성과 수율은 dppf (diphenylphosphinoferrocene)를 보조리간드로 사용했을 경우(entry 8~11)와 유사한 결과를 주었다. 즉 Na₂CO₃를 염기로 사용하였을 경우, 4-fluorobenzonitrile을 97%, 그리고 benzonitrile을 3%로 얻었으며, 반응시간 4시간과 24시간 모두 동일한 결과를 주었으며, 높은 수율과 선택성을 보여 주었다.

반면에 dppe(1,2-bis(diphenylphosphino)ethane)를 보조리간드로 사용했을 때(entry 4~7), Zn은 효과적인 환원 첨가제로 높은 수율과 선택성을 보여 주었다. 촉매 전구체 Pd₂(dba)₃에 dppe를 1당량 첨가했을 때, 120 °C에서 처음 4시간 동안의 반응에서는 반응이 거의 진행되지 않았다

(entry 4). 그러나 반응 24시간 후에는 99%이상의 수율과 선택성으로 목적화합물 4-fluorobenzonitrile을 생성하였다(entry 5). 그런데 반응온도 150 °C, 반응시간 4시간 후 Pd(dppe)Cl₂를 촉매 전구체로 사용하였을 때는 98%이상의 수율과 선택성으로 반응이 완결되었으며 동일조건에서 24시간 후에도 동일한 결과가 관찰 되었다(entry 6,7). dppe를 보조 리간드로 가진 팔라듐 촉매종의 경우, 상대적으로 낮은 반응온도(120 °C)에서 반응 유발시간(induction period)이 필요함을 알 수가 있었고, 이러한 장벽은 반응온도를 150 °C로 높임으로서 극복할 수가 있었다. 상기의 실험결과는 본 촉매반응에 있어서 몇 가지 중요한 정보를 제공한다고 사료된다. 팔라듐 촉매에 의한 방향족 시안화 촉매반응에 있어서 알려진 반응메카니즘은 Pd(0) 활성종에 의한 Ar-X의 산화성 첨가반응의 결과로 Pd(Ar)X 종이 형성되고, CN과의 치환반응에 의하여 형성된 Pd(Ar)CN으로부터 환원성 제거반응에 의하여 목적 생성물 Ar-CN과 촉매 활성을 가지는 Pd(0) 촉매종이 다시 생성되는 반응 단계를 거친다(Scheme 4).^{6,22} 여기에서 산화성 첨가반응이 반응속도 결정단계이며 cyanide 치환반응과 환원성



Scheme 4. A plausible reaction pathway for Pd-catalyzed aromatic cyanation of 1-bromo-4-fluorobenzene and 4-chlorobenzaldehyde.

제거반응은 상대적으로 빠른 반응단계이다. entry 4,5의 경우, 반응온도 120 °C에서 사용한 촉매 전구체는 Pd(0) 착물 $Pd_2(dba)_3$ 로서 dppe를 가했을 때 리간드 치환반응이 용이하게 일어나며, 즉시 촉매활성을 지닌 Pd(0)-dppe 착물을 형성한다. 따라서 이 반응에서 관측된 반응 유발시간은 촉매활성 중인 Pd(0)-dppe의 형성과는 무관한 것으로 생각된다. 또한 entry 6 실험에서, Pd(dppe)Cl₂의 환원에 의해 Pd(0)-dppe 착물의 생성 단계가 반응속도에 영향을 미치지 않는 것으로 사료되며(entry 4 실험결과와 비교하여), 상대적으로 높은 반응온도(150 °C)에서 관측된 생성물 4-FC₆H₄CN의 빠른 형성속도는 속도 결정단계인 산화성 첨가생성물 (dppe)Pd(Ar)Br의 형성 속도와 관계가 있다고 사료된다. 또한 Zn을 환원제로 사용하였을 때, dppe 착물의 경우 PPh₃과 dpfp 착물과는 달리 Ar-Ar coupling 생성물이 전혀 관찰되지 않았으며 촉매수율과 선택성이 뛰어났다.

한편 수용성 한자리 리간드 PPh₂(C₆H₄SO₃K)를 보조 리간드로 사용하였을 때(entry 12~16), 반응온도 120 °C에서는 환원제 Zn이나 Na₂CO₃에 관계없이 24시간동안 반응이 거의 진행되지 않았다. 그러나 150 °C에서 첨가제 Na₂CO₃는 효능이 없었으나(entry 14) Zn의 경우는 시간에 따라 점차적으로 반응이 진행되어 48시간 후 73%수율로 Ar-CN을 생성하였으며 선택성 또한 나쁘지 않았다(entry 15,16).²³

Ar-Cl의 시안화반응과 관련하여, 모델 화합물로 기질 4-chlorobenzaldehyde에 대한 반응의 수율과 선택성에 대하여 실험결과를 Table 1의 entry 17~19 실험에서 나타내었다. *para*-위치에 있는 aldehyde 기능기는 상대적으로 반

응성이 높은 치환체이기 때문에 생성물 4-cyanobenzaldehyde의 공업적인 응용성을 고려를 한다면 흥미 있는 반응이다. 그러나 예상했던 바와 같이, 보조리간드 PPh₃와 dpfp를 사용했을 때, Zn 존재 하에서 선택성이 낮았으며, 부생성물로 4-methylbenzonitrile이 각각 49%와 13%의 수율로 형성되었다. 그러나 시안화 원료를 KCN(180 몰%)로 사용하고, 보조 리간드와 염기를 각각 dpfp(1.5 당량) 및 Na₂CO₃를 사용하였을 때, 120 °C 24시간 반응에서 4-cyanobenzaldehyde를 87% 그리고 benzonitrile이 13%로 형성되었으며, 4-methylbenzonitrile은 형성되지 않았다.

팔라듐 착물에 의한 1-bromo-4-fluorobenzene의 시안화 촉매반응과 관련하여 본 과제에서의 연구결과를 간단히 요약하면, dpfp를 보조 리간드로 사용한 경우 상대적으로 낮은 온도에서 반응이 진행되었으나, Zn보다는 Na₂CO₃를 염기로 사용하였을 때 높은 수득율과 선택성을 보였으며, dppe를 사용한 경우에는 Zn에서 좋은 결과를 나타내었다. 전체적으로 언급한 바와 같이 사용하는 보조리간드와 염기의 선택은 촉매반응계의 수득율과 화학 및 위치 선택성에 크게 영향을 주었으며, 반응기질의 성질에 따라라도 반응결과를 예측하기 어려운 민감한 반응계이다. 따라서 화합물의 중요성과 산업적 응용을 고려하여 앞으로 이 분야에 대한 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

실 험

촉매반응의 일반적인 실험과정

팔라듐 착물에 의한 1-bromo-4-fluorobenzene의 시안화 촉매반응. Schlenk flask(10 mL)에 교반에 필요한 자석과 함께 Pd₂(dba)₃C₆H₆(5 mg, 0.005 mmol), PPh₃(7.9 mg, 0.03 mmol), Zn(19.7 mg, 0.3 mmol), 1-bromo-4-fluorobenzene(0.028 ml, 0.25 mmol), 그리고 Zn(CN)₂ (17.7 mg, 0.151 mmol)을 넣고 DMA(3 mL)를 가한 후, 질소 기압에서 120 °C, 4시간 동안 저어주었다. 혼합용액을 실온으로 식힌 후, Pasteur pipette을 이용하여 용액을 vial에 옮겨 담은 다음 알루미늄 나팔 약 1 cm 채운 짧은 유리관(0.7×15 cm)을 통과시키면서 diethyl ether로 용출하여 노란색의 맑은 용액을 얻었다. 이 용액을 GC/MS(MS/FID detector)로 분석하였다. 4-fluorobenzonitrile(81.4%), 부생성물인 benzonitrile(7.0%) 그리고 4,4'-difluoro-1,1'-biphenyl(11.2%)이 각각 생성되었다. For 4-fluorobenzonitrile(C₇H₄N₁F₁): GC/MS: *m/z* = 121, 106, 94, 75, 63, 50, 37, 26, 14.

Acknowledgments. 이 논문은 2010년도 동국대학교 연구년 지원에 의하여 이루어졌음.

REFERENCES

- (a) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, Vol. 819; VCH: New York, 1989; p 28. (b) Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: Chichester, 2000; p 29. (c) Brandsma, L.; Vasilevsky, S. F.; Verkrujisse, H. D. *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*; Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, 1999; p 149. (d) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.
- (a) Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433. (b) Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1097. (c) Ellis, G. P.; Romney-Alexander, T. M. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 779.
- (a) Sandmeyer, T. *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 1946. (b) Sandmeyer, T. *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2650. (c) Beletskaya, I. P.; Sigeev, A. S.; Peregudov, A. S.; Petrovskii, P. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3810.
- (a) Lucke, B.; Narayana, K. V.; Martin, A.; Jahnisch, K. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1407. (b) Rombi, E.; Ferino, I.; Monaci, R.; Picciau, C.; Solinas, V.; Buzzoni, R. *Appl. Catal., A* **2004**, *266*, 73. (c) Liu, Y.; Zhong, M.; Yu, W.; Ma, Y. L. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2951.
- Schareina, T.; Zapf, A.; Cotte, A.; Muller, N.; Beller, M. *Synthesis* **2008**, 3351.
- (a) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Beller, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 3513. (b) Anbarasan, P.; Schareina, T.; Beller, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5049.
- (a) Takagi, K.; Okamoto, T.; Sakakibara, Y.; Ohno, A.; Oka, S.; Hayama, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3298. (b) Dalton, J. R.; Regen, S. L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4443. (c) Akita, Y.; Shimazaki, M.; Ohta, A. *Synthesis* **1981**, 974. (d) Anderson, B. A.; Bell, E. C.; Ginah, F. O.; Harn, N. K.; Pagh, L. M.; Wepsiec, J. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8224.
- (a) Tagagi, K.; Okamoto, T.; Sakakibara, Y.; Oka, S. *Chem. Lett.* **1973**, 471.
- (a) Takagi, K.; Okamoto, T.; Sakakibara, Y.; Ohno, A.; Oka, S.; Hayama, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 3177. (b) Sekiya, A.; Ishikawa, N. *Chem. Lett.* **1975**, 277.
- Chidambaram, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1441.
- (a) Ramnauth, J.; Bhardwaj, N.; Renton, P.; Rakhit, S.; Maddaford, S. P. *Synlett* **2003**, 2237. (b) Veauthier, J. M.; Carlson, C. N.; Collis, G. E.; Kiplinger, J. L.; John, K. D. *Synthesis* **2005**, 2683.
- Sundermeier, M.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1661.
- (a) Schareina, T.; Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2004**, 1388. (b) Schareina, T.; Zapf, A.; Beller, M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4576. (c) Weissman, S. A.; Zewge, D.; Chen, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1508. (d) Grossmann, O.; Gelman, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1189.
- Sundermeier, M.; Mutyala, S.; Zapf, A.; Spannenberg, A.; Beller, M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, 50.
- (a) McMillen, D. F.; Golden, D. M. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1982**, *33*, 493. (b) Cox, J. D.; Pilcher, G. *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds*; Academic Press: London, 1970.
- (a) Jensen, R. S.; Gajare, A. S.; Toyota, K.; Yoshifuji, M.; Ozawa, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8645. (b) Jin, F.; Confalone, P. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3271.
- Sundermeier, M.; Zapf, A.; Mutyala, S.; Baumann, W.; Sans, J.; Weiss, S.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1828.
- It should be noted that Pd(0) species Pd₂(dba)₃ is, though, employed as a catalyst-precursor, an additive base is important to drive the catalytic reaction, suggesting the base being involved in the formation of the reactive intermediate: Schareina, T.; Jackstell, R.; Schulz, T.; Zapf, A.; Cotte, A.; Gotta, M.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 643.
- Shim, Y. J.; Lee, H. J.; Park, S. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *696*, 4173.
- Schareina, T.; Zapf, A.; Magerlein W.; Muller, N.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1087 and refs quoted in 10, 13d, 16a.
- (a) Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Wiener, H.; Sasson, Y. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 305. (b) Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Joshi, A.; Baidossi, M.; Sasson, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 348.
- (a) Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. (b) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.
- When PdCl₂(PPh₂(C₆H₄SO₃K)) is employed as a catalyst-precursor at the same reaction condition, the catalytic yield is considerably retarded (less than 16% formation of Ar-CN), being likely ascribed to the formation of inactive species due to the ligand dissociation.