Mn(I)催化亚胺和炔烃脱氢偶联反应的机理研究

杨一诺 张琪 石景* 傅尧*

(中国科学技术大学化学系 合肥 230026)

摘要 近年来随着过渡金属催化剂的发展和广泛使用, C—H 键的活化成为了有机合成中的一大热点, 尤其是在构建有机化合物 C—C 键中应用广泛. 作为一种储量较大的廉价催化剂, Mn 催化的 C—H 活化表现出巨大的应用价值和研究潜力. 我们采用密度泛函理论(DFT), 对 1,4-二氧六环溶液中 Mn 活化 C—H/N—H 键实现[4+2]脱氢环化的反应机理进行了系统的研究. 我们发现该反应的催化循环包括溴负离子辅助的催化剂引发、炔烃的插入、双键迁移成环、 β -H 消除释放产物异喹啉以及催化脱氢循环的 C—H 键活化等步骤. 旨在深入理解 Mn(I)活化 C—H 键脱氢气的具体过程, 为更多 Mn 催化的 C—H 活化反应提供理论依据.

关键词 Mn 催化; 密度泛函理论(DFT); C—H 活化; 反应机理

Mechanism Study of Mn(I) Complex-catalyzed Imines and Alkynes Dehydrogenation Coupling Reaction

Yang, Yinuo Zhang, Qi Shi, Jing* Fu, Yao*

(Department of Chemistry, University of Science and Technology of China, Hefei 230026)

Abstract With the development and widespread use of transition metal catalysts, C—H activation has become a hot topic in organic synthesis, especially in the construction of C—C bond of organic compounds. As an important and cheap catalyst, manganese complex has shown great potential for catalyzing C—H activation both in academic and industrial applications. In this paper, the mechanism of manganese-catalyzed dehydrogenative [4+2] annulation by C—H/N—H activation was investigated systematically with the aid of density functional theory (DFT) calculations in 1,4-dioxane solvent. In detail, we use M06-L/[SDD:6-311+G(d,p)(SMD)]/M06-L/[LANL2DZ:6-31G(d)] to examine the Gibbs free energy, structure and other properties of possible intermediates and transition states in this catalytic cycle. By comprehensive comparison and discussion, we obtained a favorable pathway consisting of five steps: (1) catalyst initiation occurred with the assistance of bromine anion rather than imide to form active catalyst; (2) alkyne inserted into the active catalyst to generate a seven-membered manganacycle after dissociation of a carbon monoxide; (3) double bond migration happened in this seven-membered manganacycle to form a product precursor; (4) the product precursor would dissociate by β -H elimination and generated product isoquinoline and active Mn—H complex; (5) the active Mn—H complex was subsequently combined with an imine followed by dehydrogenative C—H activation to complete the whole catalytic cycle. In this context, the reason for the highly atom-economical C—H activation by direct dehydrogenation (eliminates the necessity for oxidants or additives) has been clarified by this mechanism. The present study was aimed at further understanding of Mn(I)-catalyzed dehydrogenative C—H activation, and provided more theoretical basis for future more Mn-catalyzed C—H activation.

Keywords manganese-catalyzed; density functional theory (DFT); C—H activation; mechanism

1 引言

过渡金属催化的 C—H 键活化具有较高的原子经济性和合成效率, 是构建 C—C 键骨架的重要策略, 近年来受到了十分广泛的关注^[1]. 目前, 有关 C—H 键活化的研究主要集中在 Rh、Ru、Pd、Ir、Cu 等过渡金属催化剂上^[2], 而对价格低廉且储量较大的 Mn 催化剂研

究较少^[3]. 近几年, Mn 催化的 C—H 键活化以其卓越的应用潜能引起了化学工作者的重点关注. 2007 年 Kuninobu 和 Takai 等^[4]在 [MnBr(CO)₅] 催化剂条件下实现了醛插入芳烃 C—H 键的反应; 2013 年 Chen 和 Wang 等^[5]报道了 [MnBr(CO)₅] 催化末端炔和芳烃 C—H 键的加成反应. 然而, 这些反应均无法完全实现原子经济性下的高效转化. 最近, Wang 小组^[6]使用 1,4-二氧六环作

* E-mail: fuyao@ustc.edu.cn; shijing@ustc.edu.cn

Received November 21, 2015; published March 18, 2016.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21325208, 21172209, 21361140372, 21202006), 973 Program (No. 2012CB215306), Fundamental Research Funds for the Central Universities (Nos. WK2060190025, WK2060190040, FRF-TP-14-015A2) and Science Foundation of The Chinese Academy of Sciences (No. KJCX2-EW-J02).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21325208, 21172209, 21361140372, 21202006)、973 计划(No. 2012CB215306)、中央高校基础研究经费(Nos. WK2060190025, WK2060190040, FRF-TP-14-015A2)和中国科学院基金(No. KJCX2-EW-J02)资助.

为溶剂, 在 $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$ 催化下通过活化 C—H/N—H 键实现亚胺和炔烃[4+2]脱氢环化生成异喹啉的反应(Eq. 1). 该反应在 Mn 催化剂的条件下可以直接通过脱氢气实现 C—H 活化/C—C 偶联, 不再需要氧化剂和添加剂, 实现了真正意义上的原子经济性.

对于这个重要的脱氢偶联反应, Wang 小组^[6]提出了一个可能的机理假设. 如 Scheme 1 所示, 首先催化剂 $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$ 与亚胺(1)反应得到五元环锰络合物 A. 机理实验中 1 与 Mn 催化剂的定量实验能够分离得到 A, 且 A 可以催化反应的进行, 因此他们推断 A 是催化循环的活性中间体. 随后 A 与炔烃络合形成中间体 B. B 经历炔烃插入生成七元环 Mn 络合物 C. C 解离得到异喹啉产物 3 和锰氢络合物 D. D 再与 1 络合并活化 1 中 C—H 键, 脱去氢气重新得到络合物 A, 进而完成整个催化循环.

图式 1 Wang 小组提出的反应机理
Scheme 1 The mechanism proposed by Wang's group

该机理有益于增进我们对 Mn 催化 C—H 键活化官能团化的理解, 然而其细节仍有待推敲. 例如, 七元环锰络合物 C 生成产物 3 的具体过程, 锰氢络合物 E 经历 C—H 活化的详细机理等仍然不清楚. 为了解决以上问题, 我们利用密度泛函理论(DFT)方法对反应机理进行了系统研究. 通过 DFT 计算, 我们得到了该反应最优的机理路径, 为 Mn 催化 C—H 键活化的反应提供了一定的理论基础.

2 结果与讨论

2.1 催化剂的引发

Wang 小组^[6]在反应中通过定量分步实验验证了五元环锰络合物 A 是催化反应必经的一个中间体, 因此我们首先研究亚胺反应物 1 到活性络合物 A 的催化剂引发过程. 结合 Wang 小组^[7]此前对 Mn 络合物活化 C—H 键的机理研究, 我们推测该过程的机理如图 1 所示: 亚胺反应物 1 与 Mn 催化剂络合得到中间体 Mn-0, Mn-0 在 Lewis 碱的辅助下发生 C—H 键的活化生成络合物 A. 由于该过程中溴负离子和亚胺反应物 1 均可作为 Lewis 碱, 因此我们考虑了两种 C—H 键活化的过程. 由能量曲线可知, 溴负离子辅助的 C—H 键活化能垒为 +35.8 kcal/mol (1→TSa), 比亚胺反应物 1 辅助的能垒(+38.7 kcal/mol, 1→TSb)低 2.9 kcal/mol, 这是由于溴负离子碱性更强且与反应物的位阻作用较小. 由于从 1 到 A 的引发过程不参与催化循环圈, 尽管能垒较高(+35.8 kcal/mol), 但是只需发生微量反应, 得到很少量 A, 即可不断的促进催化循环圈中的反应. 因此在 2.2~2.5 节中计算反应能垒时均以 A 为起点.

2.2 炔烃的插入

由络合物 A 开始, 反应将经历炔烃插入形成七元环络合物. 因为 A 中的 Mn 中心已配位饱和, 所以 Mn 需要解离一个配体得到一个空余的络合位点才能与炔烃 2 络合. 如图 2 所示, 我们首先考虑 A 中的亚胺基团从 Mn 中心解离形成中间体 Int2-x, 但是这个过程需要吸热 37.2 kcal/mol(因为烯烃共轭环的扭曲), 因此排除该机理. 此外, 我们还考察了 Mn 中心失去 CO 与炔烃配位的可能性. 如图 2 所示, A 失去一分子 CO 形成五配位中间体 Int1, 然后与炔烃 2 络合生成炔烃插入前体 Int2. Int2 随后经历四元环的炔烃插入过渡态 TS1 得到七元环锰中间体 Int3. 炔烃插入能垒为 +35.6 kcal/mol (A→TS1), 该过程吸热 12.3 kcal/mol (A→Int3).

2.3 异喹啉产物 3 和锰氢络合物的生成

如图 3 所示, 炔烃插入所形成的七元环中间体 Int3 的 Mn 中心配位不饱和, 因而会与一分子 CO 重新络合得到热力学更稳定的 Int4, 该过程放热 18.0 kcal/mol. 对于 Int4 解离得到异喹啉产物 3 和锰氢络合物的过程,

图 1 (a) 催化剂引发生成络合物 **A** 的两种可能机理; (b) 过渡态 **TSa/TSb** 的空间结构; 本文中所有的能量均为吉布斯自由能, 单位为 kcal/mol
 Figure 1 (a) Two possible mechanisms of complex **A**'s generation in catalyst initiation; (b) The spatial structures of **TSa/TSb**; Energies here are all Gibbs free energies in kcal/mol

图 2 炔烃插入的可能机理
 Figure 2 Possible mechanisms of alkyne insertion

图3 (a) 七元环锰络合物 **Int4** 解离的可能机理; (b) 过渡态 **TS2/TS3** 和中间体 **Int5a** 的空间结构

Figure 3 (a) Possible decomposition mechanisms of seven-membered manganeseacycle **Int4**; (b) The optimized structures of **TS2/TS3/Int5a**

我们分别考察 Wang 小组提出的两种可能机理: a) N—H 键氧化加成/C—N 键还原消除机理, b) C—Mn 键/N—H 键的复分解机理. 对于 N—H 键氧化加成/C—N 键还原消除机理, 由于 N—H 键氧化加成得到 Mn(III) 中间体 **Int5b** 的能垒高达 +56.9 kcal/mol, 因此排除该过程. 对于 C—Mn 键/N—H 键的复分解机理, 我们发现复分解过程不是经历协同的四元环过渡态, 而是经历一个分步过程. 七元环中间体 **Int4** 通过双键的转移经历过渡态 **TS2** 得到 C—N 成键的稳定六元环中间体 **Int5a**, 双键迁移过程需要克服 18.7 kcal/mol 的能垒. **Int5a** 再通过 β-H

消除过渡态 **TS3** 形成异喹啉产物 **3** 和锰氢中间体 **Int6**, β-H 消除过程需要克服 18.7 kcal/mol 的能垒. 比较上述两种机理, 我们发现, **Int4** 转化为 **Int6** 先后经历双键迁移和 β-H 消除两个步骤, 其中 Mn(I) 价态保持不变, 芳环的存在是双键迁移发生的前提条件.

2.4 活性催化剂的脱氢再生过程

随着异喹啉产物 **3** 的生成, 解离出的锰氢络合物 **Int6** 再与亚胺反应物 **1** 经历脱氢过程恢复活性催化剂. 如图 4 所示, **Int6** 络合一分子亚胺反应物 **1** 得到中间体

图4 (a) C—H 活化脱氢的可能机理; (b) 过渡态 **TS4** 和 **TS4-x** 的空间结构

Figure 4 (a) Possible mechanisms of C—H activation/dehydrogenation; (b) The spatial structures of **TS4/TS4-x**

Int7, 这是一个富电子配体络合不饱和炔烃的过程, 因此 **Int7** 的能量很低, 该过程放热 23.9 kcal/mol. 由于随后的 C—H/Mn—H 协同脱氢气时 Mn 需要提供一个络合位点给芳环, 而 **Int7** 的 Mn 中心已配位饱和, 因此 **Int7** 需要解离掉一个配体. 我们首先研究 **Int7** 的 Mn 中心解离亚胺配体再协同脱氢的可能性. 但是这个脱氢过渡态 **TS4-x** 需要克服 40.0 kcal/mol 的能垒(因为烯烃共轭环的扭曲), 因此该过程被排除. 此外, 我们还考察了 **Int7** 的 Mn 中心先解离 CO 再 C—H 活化脱氢的可能性. **Int7** 解离一分子 CO 得到 **Int8**, **Int8** 再经历协同脱氢的过渡态 **TS4** 得到 C—H 键断裂/C—Mn 键形成的中间体 **Int9**, **Int9** 解离氢气得到中间体 **Int1**, **Int1** 再与 CO 络合即可

再次得到 **A**. 从 **Int7** 到 **A**, 能垒为 30.8 kcal/mol, 吸热 1.7 kcal/mol. 根据以上计算结果, 我们得到和 Wang 小组相同的结论: 中间体 **A** 是该反应的活性催化剂.

2.5 整个催化循环过程

为了更直观的理解反应, 我们将整个催化循环整理在图 5 中. 活性催化剂 **A** 经历脱 CO 和炔烃插入形成七元环锰中间体 **Int3/Int4**, **Int4** 在此经历双键迁移 (**Int4**→**Int5a**) 和 β -H 消除 (**Int5a**→**Int6**) 得到锰氢络合物 **Int6** 并释放出异喹啉产物 **3**, 最后 **Int6** 活化亚胺 C—H 键释放氢气并再次络合 CO 重新形成活性催化剂 **A**. 它们的能垒分别为 35.6, 18.7, 18.7, 30.8 kcal/mol.

图5 整个反应的催化循环圈

Figure 5 The whole catalytic cycle of the reaction

3 结论

本文中,我们运用 DFT 方法研究 Mn(I)催化的亚胺与炔烃脱氢偶联反应的机理。通过系统的计算和分析,我们有以下几点发现: (1)在催化剂引发的过程中,溴负离子辅助脱质子的机理比反应物亚胺辅助的机理更优势,这与前人提出的机理略有不同^[7]; (2)在生成异喹啉产物 **3** 的机理中,中间体 **Int4** 可以直接经历先双键转移成环、再 β -H 消除生成产物的过程; (3)在 C—H 活化脱氢的过程中,先解离一分子 CO 再协同脱氢的过程更优势,因此该反应中的活性催化剂是中间体 **A**。综上所述,我们总结该反应经历了溴负离子辅助的催化剂引发、炔烃的插入、双键迁移成环、 β -H 消除得到产物 **3**、C—H 活化脱氢的催化循环过程。我们对每一步的细节进行了详细研究,确定了优势机理,并且与实验现象相符。希望本文的机理研究能够为类似过渡金属催化的 C—H 活化反应提供一定的理论基础。

4 计算方法

所有的 DFT 计算均在 Gaussian 09^[8]中进行。本文采用 M06-L 方法^[9]对反应中涉及的所有反应物、中间体、过渡态和产物的几何构型进行了气相优化。优化时,对 Mn 元素采用 LANL2DZ 赝势基组^[10],对 C、H、O、N 等元素采用 6-31G(d)全电子基组。通过频率分析计算,

确定得到的中间体是表征势能面上的极小值稳定点(零虚频),得到的过渡态有且只有一个正确振动方向的虚频。通过过渡态的内禀反应坐标计算(IRC)^[11]来确认这种结构确实连接相关的两个极小值。

考虑到溶剂的影响,本文采用 M06-L 方法在 SMD 溶剂化模型^[12]下对优化后的所有结构进行了单点能量计算,根据实验条件选用 1,4-二氧六环作为溶剂。计算时,对 Mn 元素采用 SDD 赝势基组^[13],对 C、H、O、N 等元素采用 6-311+G(d,p)全电子基组。文中所有的吉布斯自由能为气相吉布斯自由能热力学修正和溶剂化全电子能之和^[14]。考虑到熵效应的影响,我们参考前人的工作经验^[15],对组分发生变化的基元步骤(1:2 或 2:1)的相对自由能变化进行了 +2.6(或 -2.6)kcal/mol 的校正。

致谢

感谢深圳以及中国科学技术大学的国家超级计算中心提供的计算资源。

References

- [1] (a) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369. (b) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315. (c) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215. (d) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976. (e) Iwai, T.; Sawamura, M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5031. (f) Segawa, Y.; Maekawa, T.; Itami, K. *Angew.*

- Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 66. (g) Topczewski, J. J.; Sanford, M. S. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 70. (h) Liao, G.; Shi, B. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 1283. (廖港, 史炳峰, 化学学报, **2015**, 73, 1283.) (i) Zhou, L.; Lu, W. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 1250. (周励宏, 陆文军, 化学学报, **2015**, 73, 1250.) (j) Zhao, J.; Zhang, Q. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 1235. (赵金钵, 张前, 化学学报, **2015**, 73, 1235.) (k) Shang, X.; Liu, Z. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 1275. (尚筱洁, 柳志全, 化学学报, **2015**, 73, 1275.) (l) Pan, F.; Shi, Z. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 1679. (潘菲, 施章杰, 化学学报, **2012**, 70, 1679.) (m) Zhao, H.; Sun, H.; Wang, L.; Li, X. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 1307. (n) Qiu, H.; Zhang, D.; Liu, S.; Qiu, L.; Zhou, J.; Qian, Y.; Zhai, C.; Hu, W. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 2484. (邱晃, 张丹, 刘顺英, 邱林, 周俊, 钱宇, 翟昌伟, 胡文浩, 化学学报, **2012**, 70, 2484.)
- [2] (a) Ye, B.; Cramer, N. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1308. (b) Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5879. (c) Zhang, C.; Tang, C.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3464. (d) Hickman, A. J.; Sanford, M. S. *Nature* **2012**, 484, 177. (e) Sun, C. L.; Li, B. J.; Shi, J. Z. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1293. (f) Ma, Y.; Li, W.; Yu, B. *Acta Chim. Sinica* **2013**, 71, 541. (马玉勇, 李微, 俞飏, 化学学报, **2013**, 71, 541.) (g) Xu, J.; Chen, P.; Ye, J.; Liu, G. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 1294. (徐佳斌, 陈品红, 叶金星, 刘国生, 化学学报, **2015**, 73, 1294.) (h) Zhang, Q.; Lü, Y.; Li, Y.; Xiong, T.; Zhang, Q. *Acta Chim. Sinica* **2014**, 72, 1139. (张茜, 吕允贺, 李燕, 熊涛, 张前, 化学学报, **2014**, 72, 1139.) (i) Cai, H.; Li, D.; Liu, Z.; Wang, G. *Acta Chim. Sinica* **2013**, 71, 717.
- [3] Gunay, A.; Theopold, K. H. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1060.
- [4] Kuninobu, Y.; Nishina, Y.; Takeuchi, T.; Takai, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 6518.
- [5] Zhou, B.; Chen, H.; Wang, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1264.
- [6] He, R.; Huang, Z.-T.; Zheng, Q.-Y.; Wang, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 4950.
- [7] Zhou, B.; Chen, H.; Wang, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1264.
- [8] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Jr. Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, Revision B. 01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2010**.
- [9] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **2006**, 125, 194101.
- [10] Wadt, W. R.; Hay, P. J. *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 284.
- [11] (a) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 363. (b) Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, 74, 4161.
- [12] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 6378.
- [13] Fuentealba, P.; Preuss, H.; Stoll, H.; Vonszentpaly, L. *Chem. Phys. Lett.* **1982**, 89, 418.
- [14] (a) Lan, Y.; Liu, P.; Newman, S. G.; Lautens, M.; Houk, K. N. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1987. (b) Yu, H.; Fu, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 16765. (c) Ford, D. D.; Nielsen, L. P. C.; Zuend, S. J.; Musgrave, C. B.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15595. (d) Suresh, C. H.; Sayyed, F. B. *J. Phys. Chem. A* **2013**, 117, 10455. (e) Yi, J.; Lu, X.; Sun, Y.-Y.; Xiao, B.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12409. (f) Zhang, S. L.; Shi, L.; Ding, Y. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20218. (g) Proutiere, F.; Aufiero, M.; Schoenebeck, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 606.
- [15] (a) Xie, H.; Lin, Z. *Organometallics* **2014**, 33, 892; (b) Schoenebeck, F.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2496; (c) Ariafard, A.; Brookes, N. J.; Stanger, R.; Yates, B. F. *Organometallics* **2011**, 30, 1340.

(Qin, X.)