

过渡金属催化 C—H 键氟化反应研究进展

何将旗 娄绍杰 许丹倩*

(浙江工业大学催化加氢研究中心 浙江省绿色农药清洁生产技术研究重点实验室 杭州 310014)

摘要 有机氟化物由于其特殊的性质被广泛应用于医药、农药以及材料领域中,然而由于氟元素的强电负性使得引入氟原子充满了挑战。过渡金属催化的碳氢键氟化反应由于其避免了使用预官能化的底物,而且对自然界中最广泛存在的碳氢键进行直接活化官能化,因此与传统的过渡金属催化的偶联反应相比在原子经济性、反应多样性以及环境友好性等方面都具有突出的优势。近十年来,利用过渡金属催化碳氢键氟化策略已经成为构建碳氟键重要手段和研究热点。作者较全面地综述近年来过渡金属催化的碳氟键构建的研究进展及合成应用,对该领域所存在的问题和局限性进行了总结,并对今后的发展做了展望。

关键词 过渡金属催化; 碳氢键活化; 氟化; 选择性; 导向基团

Recent Advances in Transition-Metal Catalyzed C—H Bond Fluorination

He, Jiangqi Lou, Shaojie Xu, Danqian*

(Zhejiang Key Laboratory of Green Pesticides and Cleaner Production Technology, Catalytic Hydrogenation Research Center, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract Organofluorine compounds are widely found in pharmaceuticals, agrochemicals, and materials due to their special properties. However, development of transformations to incorporate fluorine atom is usually a great challenge, because of its highly electronegative nature. Transition-metal catalyzed C—H bond fluorination has significant advantages in atom-economy, reaction diversity and environmental friendliness in comparison with the traditional transition-metal catalyzed cross-coupling approaches since it obviates the use of pre-functionalized substrates. In the past decade, C—H bond fluorination strategy has emerged as a powerful protocol to access new C—F bonds. This review presents the state of art for transition-metal catalyzed C—H bond fluorination. The existing problems and limitations of the field are summarized and the outlook of the area is also prospected.

Keywords transition-metal catalysis; fluorination; C—H bond activation; selective; directing groups

氟是最活泼的非金属元素。由于氟原子半径小、电负性大,它所形成的碳氟键键能要比碳氢键键能大得多,因此可以显著增加有机氟化合物的稳定性。此外含氟有机化合物还具有较高的脂溶性和疏水性,促进其在生物体内吸收与传递,使生理作用发生变化,所以很多含氟医药和农药在性能上相对具有用量少、毒性低、药效高、代谢能力强等特点,因此,含氟化合物被广泛应用于药物、农药、特殊材料以及正电子发射断层显像剂等领域。据统计,约 20%的医药以及 30%的农药分子中都含有氟原子(图 1)。此外,含氟染料、含氟涂料、含氟

表面活性剂和含氟织物整理剂等分别成为各自精细化工领域的高附加值,有发展前景的品种^[1]。

尽管氟元素在地球上的含量极其丰富,但目前已知的含氟天然产物却屈指可数,人工引入氟原子或含氟基团成为获得有机氟化物的重要手段^[1]。然而,也正是由于氟原子的特殊性质,有机分子引入含氟基团特别是氟原子显得挑战重重^[2]。尽管如此,得益于近年来过渡金属催化的碳氢键活化官能化反应领域的迅速发展,碳氢键的直接氟化已经成为构建碳氟键的有效手段之一。本综述将结合过渡金属参与的预官能化底物的原位氟化

* E-mail: chrc@zjut.edu.cn

Received December 26, 2015; revised January 25, 2016; published online February 18, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21361130021), the China Postdoctoral Science Foundation (No. 2014M560494) and the Postdoctoral Science Foundation of Zhejiang Province.

国家自然科学基金(No. 21361130021)、中国博士后面上基金(No. 2014M560494)以及浙江省博士后择优资助项目。

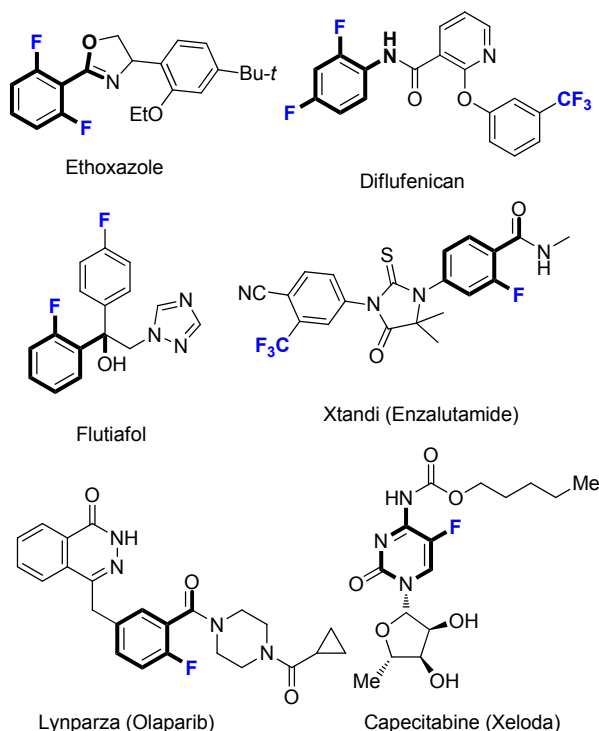


图1 含氟医药及农药

Figure 1 Selected examples of fluorine-containing drugs and agrochemicals

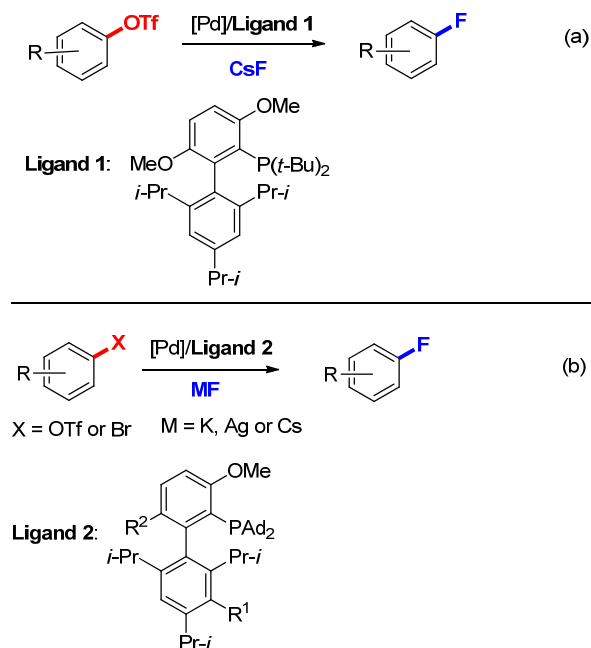
反应, 分析并总结近几年来在过渡金属催化碳氢键氟化反应领域的研究进展.

1 过渡金属参与的预官能化底物的氟化

过渡金属参与的对预官能化的芳烃衍生物的原位氟化在近几年发展迅速, 许多世界上知名的课题组如麻省理工大学的 Buchwald 课题组、哈佛大学的 Ritter 课题组、密歇根大学的 Sanford 课题组以及牛津大学的 Gouverneur 课题组等都对其进行了深入的研究. 越来越多的过渡金属包括钯、银以及铜等都被证实可以实现催化碳氟键的构建, 同时亲电的氟正试剂以及氟离子都可以在一定条件下成为合适的氟源, 而在正电子发射型计算机断层显像(PET)中常见的 ^{18}F 源也能通过过渡金属引入分子中^[3].

2009年 Buchwald 课题组^[4]率先发展了 Pd(0)催化的芳基三氟甲磺酸酯类化合物的原位氟化反应(Scheme 1, a). 此后通过对配体的改进和设计, 该课题组^[5]又相继发展几例芳基卤化物以及类卤化物的原位氟化(Scheme 1, b).

2009年, Ritter 课题组^[6]报道了在当量银试剂存在下, 室温条件下进行的苯硼酸原位氟化反应. 有机锡试剂在传统的金属偶联反应中也广泛使用, 随后该课题组^[7]又发展了当量银试剂促进的芳基锡化物的原位氟



图式1 Pd(0)催化芳基卤化物以及类卤化物的氟化

Scheme 1 Pd(0)-catalyzed fluorination of ArX

化, 该体系对于一些具有生物活性的结构复杂底物均具有很好的氟化效果.

2010年, 他们^[8]又实现了银催化芳基锡化物的原位氟化. 在该催化体系中, 作者根据对当量银促进的氟化机理的分析, 加入了三氟甲磺酸钠和碳酸氢钠来再生银催化剂, 从而实现催化循环(图 2). 同样, 芳基硅试剂也可以通过类似的反应体系实现原位的氟化^[9].

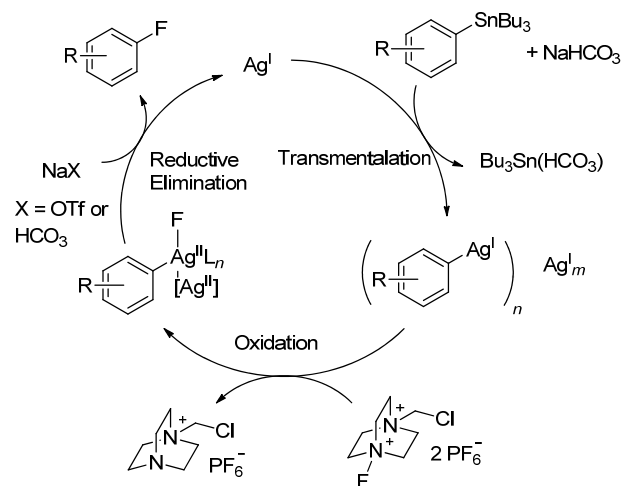
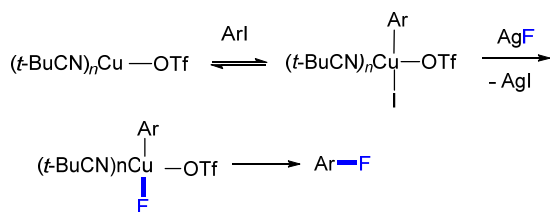


图2 银催化氟化芳基锡化物可能的作用机理

Figure 2 Proposed mechanism for silver-catalyzed fluorination of aryl stannanes

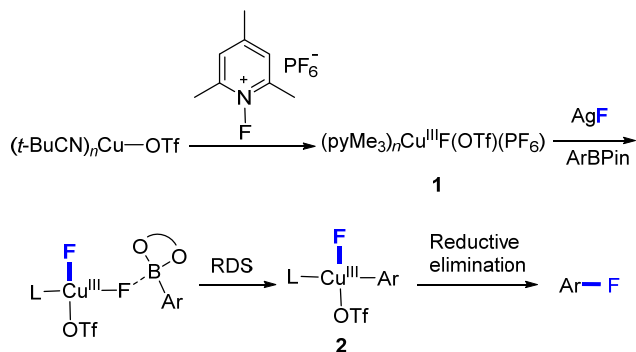
2012年, Hartwig 课题组^[10]首先利用当量的 $(t\text{-BuCN})_2\text{CuOTf}$ 作配合物, AgF 作亲核氟源实现了碘苯的原位氟化反应. 作者认为三价的 $\text{L}_n\text{Cu(III)Ar(F)OTf}$ 可能是反应经历的关键中间体(Scheme 2).



图式 2 当量铜参与碘苯的氟化

Scheme 2 Copper-mediated fluorination of aryl iodides

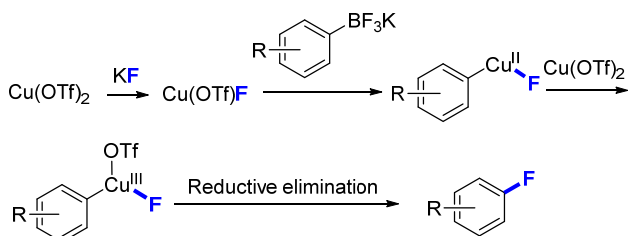
紧接着,该课题组^[11]又发表了类似的铜催化的对芳基硼化物的原位氟化,所不同的是在这个工作中,他们采用了亲电的氟正试剂作为氟源(Scheme 3)。几乎与此同时, Sanford 课题组^[12]也发展了类似的氟化反应策略,不过他们采取了分步合成的办法,即将铜试剂首先与氟正试剂发生氧化反应,再将所得三价铜氟化物中间体 **1** 与芳基硼试剂以及芳基锡试剂发生转金属化反应得到 **2**,最后得到氟化产物。



图式 3 当量铜参与芳基硼化物的氟化

Scheme 3 Copper-mediated fluorination of aryl borons

随后, Sanford 课题组^[13]又改进了此类反应。在该体系中,作者直接选择了二价铜离子,通过过量的二价铜试剂的自身歧化氧化得到关键的三价铜的氟化物(Scheme 4)。而十分有趣的是,廉价易得的氟化钾成为该反应的最优氟化试剂。类似的,高价二芳基碘化物也能在铜盐存在条件下与氟化钾发生原位氟化反应^[14]。

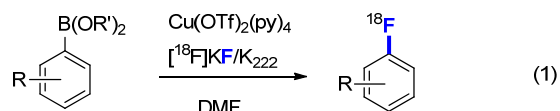


图式 4 KF 作氟化试剂铜参与的芳基硼化物的氟

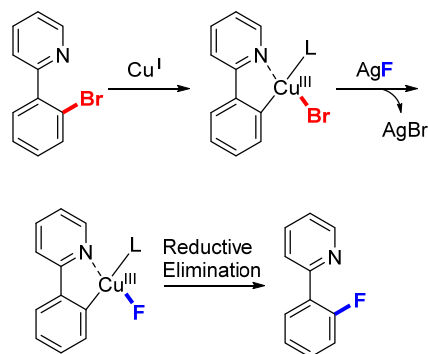
Scheme 4 Copper-mediated fluorination of aryl borons with KF

¹⁸F 是 PET 技术中重要的一类放射性标记元素,而 ¹⁸F 标记的氟化钾是使用最广泛的 ¹⁸F 源。Gouverneur 课

题组^[15]在上述工作后不久也发表了一例类似的反应体系,所不同的是他们直接选择了 [¹⁸F]KF/K₂₂₂ 作为氟源,而由于 ¹⁸F 半衰期短,因此制备含 ¹⁸F 的分子必须要求反应时间短,该体系调整了铜试剂以及溶剂,使得反应在 20 min 内就顺利完成。同时,反应对各种取代的芳基硼试剂甚至烯基硼试剂都具有很好的普适性(Eq. 1)。此外, Sanford 等^[16]也实现了类似的二芳基高碘试剂的原位引入 ¹⁸F 原子。



刘国生课题组^[17]于 2013 年发展了一例利用分子内导向基团协助的铜催化对溴代芳烃的原位氟化反应(Scheme 5)。在该体系中,具有强配位能力的吡啶导向基团起到稳定铜中间体作用,并促进金属铜对碳-溴键的插入。随后,三价铜中间体 ArCu^{III}Br 与 AgF 发生离子交换反应后还原消除得到氟化产物。



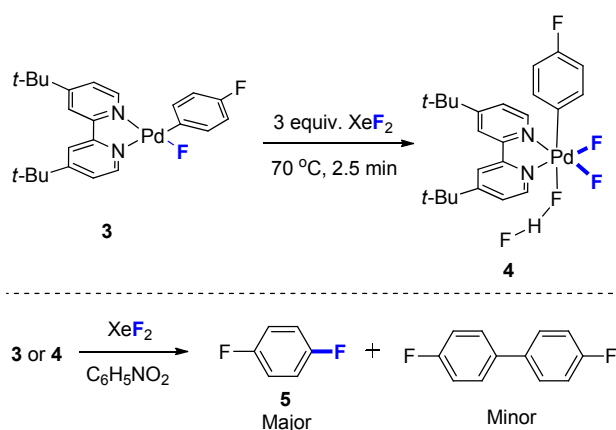
图式 5 吡啶基团辅助的溴苯的氟化

Scheme 5 Pyridine-assisted ipso-fluorination of ArBr

2 有导向基团参与的碳氢键活化构建碳氟键

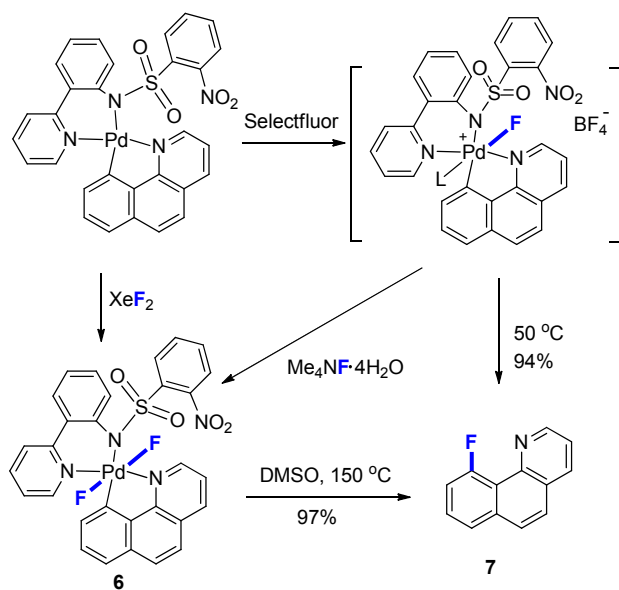
尽管上述方法都能很好地构建碳氟键,但相比直接的碳氢键活化氟化,最大的不足之处在于反应物必须预官能化才能发生反应,而且底物范围也比较小。经过近十年的发展,碳氢键的直接活化官能化反应已经得到较大的丰富,并取得了令人鼓舞的结果^[18],通过碳氢键活化构建碳-氟键的研究也取得了突破性的进展。

Sanford 以及 Ritter 课题组在高价过渡金属氟化物的碳氟键还原消除研究上做出了突出贡献,为此后的碳氢键氟化反应提供了理论上的指导。2008 年,通过对二价钯中间体 **3** 的氧化氟化, Sanford 课题组^[19]得到了 ArPd(IV)F 中间体 **4**,并且得到了它的晶体结构。而这两个中间体在 XeF₂ 的条件下反应均可以得到氟化产物 **5** (Scheme 6),证明了反应确实经历了四价钯氟化物过程。



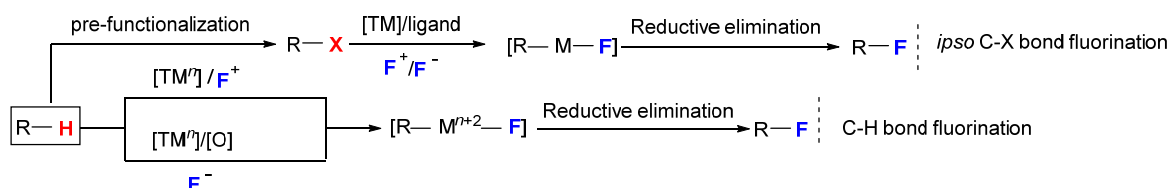
图式 6 ArPd(IV)F (4) 的 C—F 键还原消除
Scheme 6 C—F reductive elimination of ArPd(IV)F (4)

2008 年 Ritter 课题组^[20]在研究芳基硼酸化合物的原位氟化反应时也得到了类似的 ArPd(IV)F 中间体 6, 同理该中间体经过还原消除反应也能得到相应的氟化产物 7 (Scheme 7).



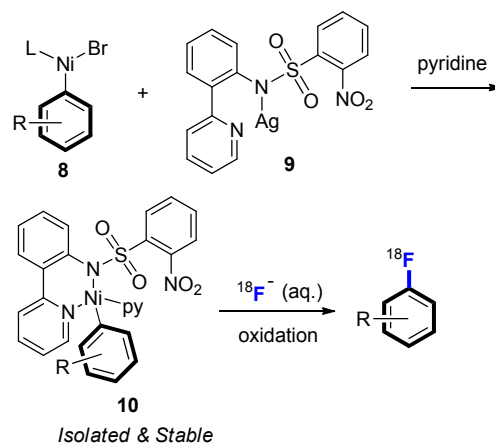
图式 7 ArPd(IV)F (6) 的 C—F 键还原消除
Scheme 7 C—F reductive elimination of ArPd(IV)F (6)

2012 年, Ritter 课题组^[21]在完成当量钯参与的芳基硼化物的原位氟化反应后, 又考察了当量镍参与的溴苯



图式 9 原位碳氟键构建与碳氢键直接氟化比较
Scheme 9 ipso-fluorination vs. C—H bond fluorination

底物的氟化. 溴苯与镍的氧化加成中间体 8 与酰胺的银盐 9 发生配体交换反应得到 LNi^{II}Ar 中间体 10, 该中间体可以顺利分离并能够稳定地储存, 随后该中间体在高价碘作氧化剂的条件下发生氧化氟化反应(Scheme 8).



图式 8 镍参与的碳氟键构建
Scheme 8 Ni-mediated fluorination with aqueous ¹⁸F⁻ source

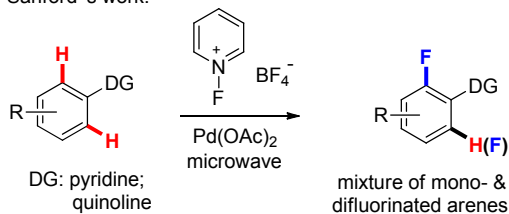
通过分析以上高价过渡金属氟化物的还原消除反应并结合碳氢键活化的基本反应机理^[22], 如何得到高价过渡金属氟化物并实现催化循环是碳氢键活化构建碳氟键的关键. 根据氟原子源的不同可以通过以下两条路径实现: (1)当氟源为氟正试剂时, 它既是反应的氟源, 同时也是氧化剂, 通过其对过渡金属中间体的氧化加成形成高价的金属氟化物 RMⁿ⁺²F, 随后发生还原消除得到氟化产物; (2)而如果体系中为氟负离子时, 则需加入额外的氧化剂得到高价过渡金属中间体, 再发生离子交换得到高价的金属氟化物, 然后发生还原消除 (Scheme 9). 值得注意的是, 由于氟离子的弱亲核性, 很难在低价态过渡金属中心发生 C—F 键的还原消除, 而相对来说, 高价态的过渡金属氟化物更容易发生, 因此在第二种情况下, 如果不加入氧化剂就很难实现催化循环^[19,20]. 尽管从理论上分析似乎很容易实现该类型转化, 而实际上仍然有很多问题等待解决. 下面就结合反应实例进行总结和分析.

2.1 sp²-碳氢键的氟化

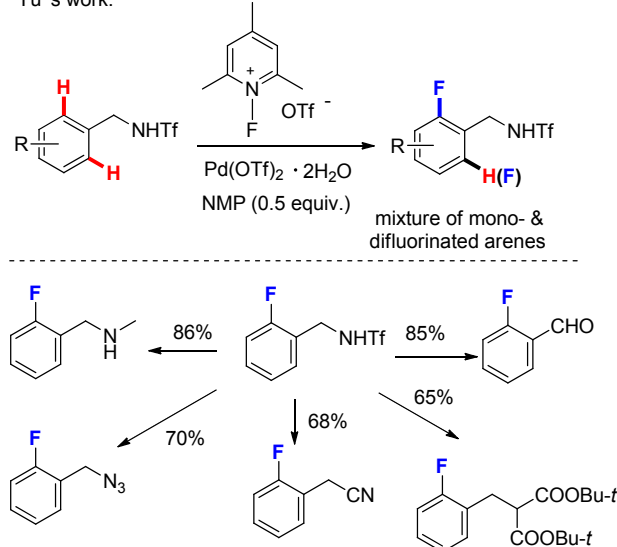
目前为止, 碳氢键活化直接氟化的报道并不多.

2006 年, Sanford 课题组^[23]首先报道了钯催化的吡啶基导向的在微波条件下的碳氢键活化直接氟化反应. 然而由于体系中吡啶导向基团(DG)的强配位能力导致金属钯在完成单氟化反应后很难从底物中离去, 从而导致进一步的过度氟化, 而单氟化与双氟化产物极性相当, 很难分离. 此外, 体系中采用的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化剂还容易造成底物的乙酰氧化副反应. 尽管有很多的不足, 该反应还是为碳氢键的直接活化氟化反应做出了开拓性贡献. 接着 Yu 课题组^[24]采用了更具官能化潜力的苄胺作为导向基团也实现了邻位的碳氢键活化反应(Scheme 10). 作者采用 $\text{Pd}(\text{OTf})_2$ 作为反应的催化剂, 避免了乙酰氧化副产物的生成, 然而其氟化选择性仍然不高. 另外, 该工作的最大贡献在于首次可将离去导向基团应用到碳氢键的氟化反应中, 使得氟化产物在一定条件下可以进一步衍生和应用.

Sanford's work:



Yu's work:



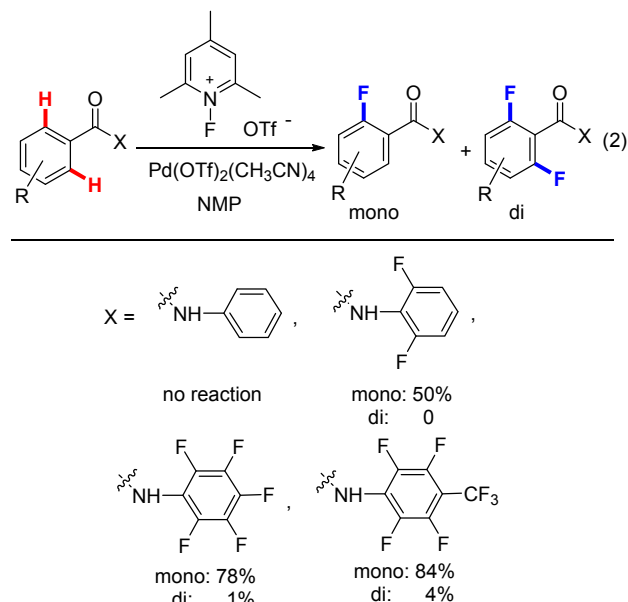
图式 10 早期的导向碳氢键氟化反应

Scheme 10 Early-stage directed C—H bond fluorination

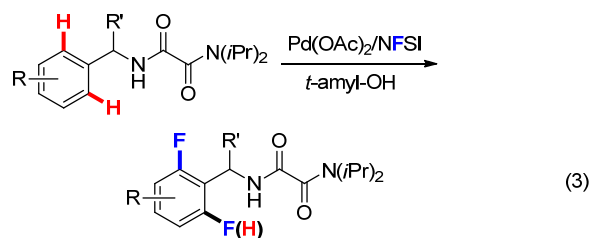
因此, 从早期的反应实例来看, 尽管碳氢键活化氟化是比较理想的氟化手段, 但其同时也存在着其自身的问题. 首先, 碳氟键的键能高, 不容易还原消除得到, 易发生一些副反应, 即还原消除的选择性不高; 其次, 由于氟化试剂通常采用的氟正试剂含有吡啶等基团, 易与钯配位而导致钯的活性降低; 再则, 由于导向基团与金属钯的强配位, 导致在发生邻位单氟化后金属不易从

底物上脱除而发生双氟化反应, 因此氟化选择性较低.

2011 年, Yu 课题组^[25]采用了原创的全氟代苄胺修饰的苄酰胺作为底物, 利用该酰胺与钯“弱配位”(Weak Coordination)的特点成功实现了选择性的单氟化反应. 通过调整氟代苄胺的结构以及筛选溶剂, 采用全氟对甲苯胺修饰的苄酰胺为底物, 乙腈溶剂中, 得到 84/4 的单/双氟化选择性收率. 作者认为由于导向基团具有弱配位能力的特点, 使得乙腈能够起到分离单氟化产物与催化剂的配位作用, 以防止其进一步发生双氟化副反应. 通过改变反应溶剂, 在三氟甲苯中底物完全发生双氟化反应. 之前 Sanford 课题组用醋酸钯作为催化剂不可避免地产生乙酰化副产物, 这里用 $\text{Pd}(\text{OTf})_2 \cdot (\text{CH}_3\text{CN})_4$ 作为催化剂就可以确保选择性还原消除得到 C—F 而不是 C—OAc. 作者成功实现了选择性单氟化和双氟化反应, 增加了反应的可应用性, 也使碳氢键直接氟化反应得到了进一步的发展(Eq. 2).

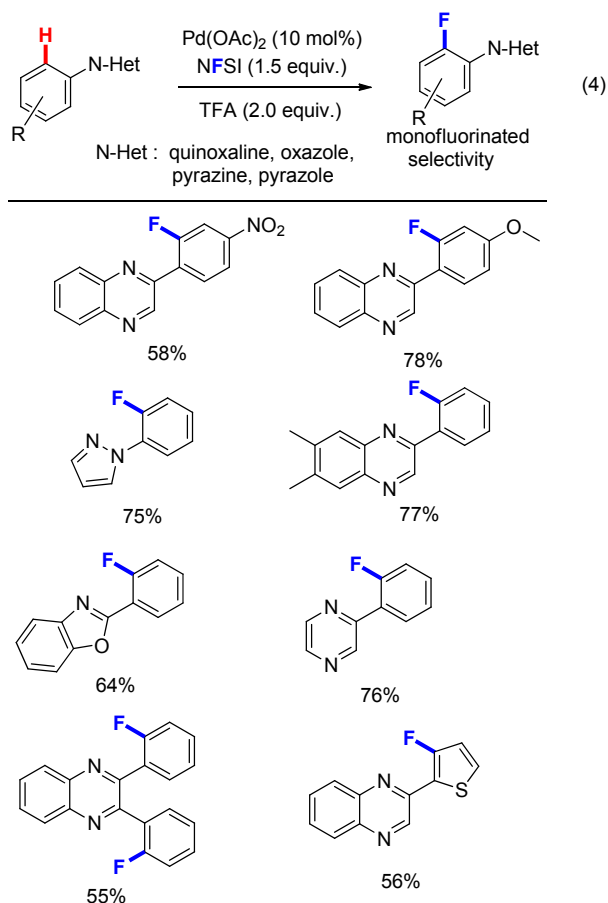


最近, 赵应声课题组^[26]利用他们自己开发的草酰胺双齿配体导向基团, 成功地实现了苄胺的邻位碳氢键活化. 反应以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, NFSI 为氟化试剂, 叔戊醇为溶剂, 通过对反应时间以及氟化试剂量的控制, 较好地实现选择性的碳氢键氟化反应, 这是一个可行的对苄胺类化合物氟化的补充(Eq. 3). 而且该氟化产物既



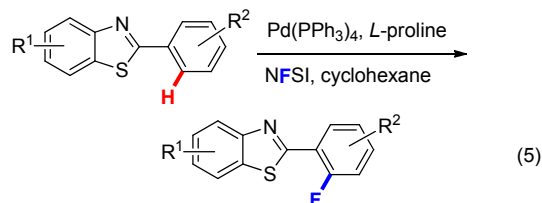
可以与对硝基苯磺酰氯反应得到对硝基苯磺酰基保护的苄胺,也可以在氢氧化钠、甲醇和四氢呋喃条件下脱保护得到苄胺,为后期的应用提供了更多的可能。

许丹倩课题组^[27]在 2013 年报道了一例含氮杂环导向的邻位碳氢键氟化反应. 开发了一系列新颖的含氮杂环,包括该课题组独立开发的喹喔啉导向基团以及吡嗪、苯并噁唑以及吡唑等作为导向基团,成功地实现了其邻位的选择性单氟化反应(Eq. 4). 作者发现,体系对含多元杂原子的导向基团具有比较好的催化活性和选择性,可能是由于其相互之间的作用削弱了氮原子与金属的配位能力,从而实现选择性的单氟化反应. 体系中需要加入三氟乙酸以促进氟化反应进行,当我们用 $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 代替 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 并且不加 TFA 时发现,同样可以得到相应的氟化产物,原因是碳氢活化步骤释放的催化量的三氟乙酸对反应催化循环的完成起到了促进作用. 质谱分析检测结果显示:反应经历了 $\text{Pd}(\text{II})$ 到 $\text{Pd}(\text{IV})$ 中间体,最后还原消除得到产物的催化循环过程.

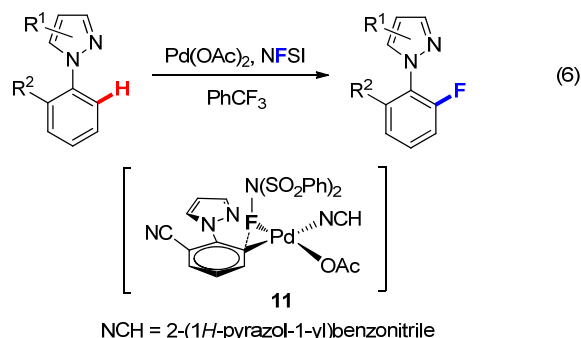


随后在 2014 年,蒲守智课题组^[28]报道了以噻唑作为导向基团进行邻位的碳氢键氟化(Eq. 5),也是对含氮杂环导向的一个补充. 氟取代的 1,3-苯并噻唑作为一种很有用的磷光材料,之前还没有例子报道过直接用 C—H 键氟化的方法来合成它. 该反应以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化

剂, *N*-氟代双苯磺酰胺作为亲电氟化试剂, *L*-脯氨酸为配体,经历 $\text{Pd}(\text{II})/\text{Pd}(\text{IV})$ 催化循环过程,作者推测 *L*-脯氨酸在二价钯中间体氧化加成得到四价钯中间体的过程中起到了关键作用.

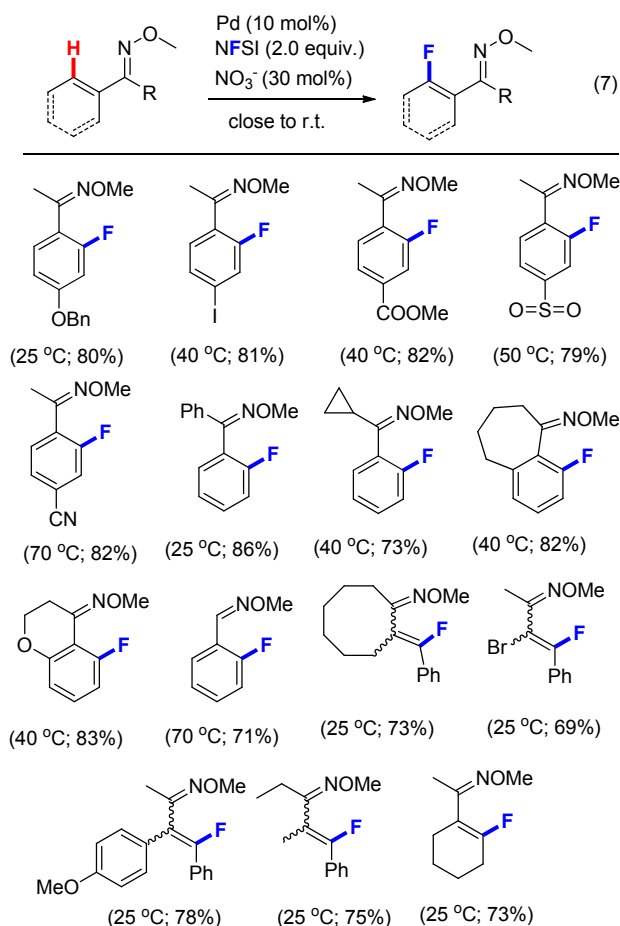


2015 年, Roger 课题组^[29]报道了一例以芳基吡唑为导向基团的碳氢键氟化反应(Eq. 6),通过密度泛函理论(DFT)计算他们提出了一种与传统的 $\text{Pd}(\text{II})/\text{Pd}(\text{IV})$ 体系不同的机理,认为 NFSI 与环钯配合物(II)加成得到中间体 **11**,再反应得到最终产物,反应中需要相当高浓度的 NFSI,也为该推测做了一定的佐证. 底物方面,吡唑环上的取代基对反应具有明显的影响. 4 位取代的不论吸电子还是给电子基团都有不错的收率,但是 5 位取代的底物因为位阻原因都不反应,而 3 位取代的吡唑化合物只有给电子基团才能反应,不过收率很低.



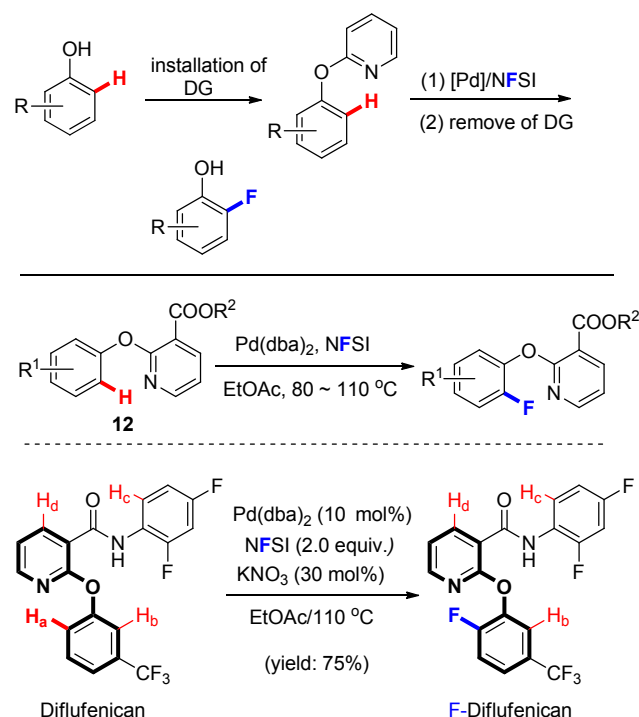
2014 年,许丹倩课题组^[30]报道了一例硝酸盐促进的温和通用的碳氢键氟化反应(Eq. 7). 在催化量的硝酸盐和钯催化剂存在的条件下,碳氢键氟化反应在接近室温的反应温度下就能顺利进行,适当提高反应温度则能选择性地得到双氟化产物. 不同的硝酸盐对反应都具有一定的促进作用,相对来说,廉价易得的硝酸钾具有最好的效果. 10 mol% 的 $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 作为反应催化剂,在不添加硝酸盐的条件下可以得到与 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-KNO}_3$ 催化体系类似的反应结果,作者认为体系中硝酸根基团的存在与金属钯原位生成的亲电型钯物种 $[\text{Pd}(\text{NO}_3)]^+$ 启动了碳氢键的活化. 另外需要指出的是,由于硝酸根基团的弱亲核性,可能起到了一定的促进碳氟键还原消除的作用^[31]. 此外,ESI-MS 和 ^{19}F NMR 等检测结果表明:反应可能经历了 $\text{Pd}(\text{II})/\text{Pd}(\text{IV})$ 催化循环过程. 值得一提

的是, 该反应不仅适用于芳基而且适用于烯基 sp^2 碳氢键的氟化, 且反应均在接近室温条件下就可以顺利进行, 这也是首例报道的导向基团控制的烯基 sp^2 碳氢键 β 位氟化反应.



随后在 2015 年, 该课题组^[32]又报道了一例苯酚化合物的邻位选择性碳氢键氟化反应(Scheme 11), 在该反应中, 2-芳氧基吡啶中氧原子桥的存在一定程度上改变了吡啶导向基团的配位能力, 使得金属钯在实现单氟化反应后能够及时地从底物中解离, 避免造成过度氟化, 从而获得选择性的单氟化产物. 另一方面, 由于氧原子桥的存在也在一定程度上活化了芳环上的碳氢键, 降低碳氢键活化以及还原消除的反应能垒. 通过该反应策略, 该课题组还实现了 2-芳氧基烟酸衍生物 **12** 的后期碳氢键氟化. 烟酸衍生物 **12** 在农药领域颇为常见, 实现这些具有潜在生物活性的分子进行碳氢键的选择性后期氟化而不影响分子中的其他基团对于新农药发现以及结构改性优化等将具有非常重要的价值. 作者选择了其中一个商品化的除草剂吡氟草胺(Diflunican)作为碳氢键选择性后期氟化的底物, 尽管其分子中酰胺基团本身也是一类重要的导向基团, 但在该体系中, 反应只发生在吡啶氮原子导向的芳氧基环上, 这主要是因为以下

两个原因: 首先, 吡啶氮原子的配位能力强于酰胺氧原子的配位能力, 其次, 芳氧基环上碳氢键比吡啶环上的碳氢键更容易被过渡金属催化活化.



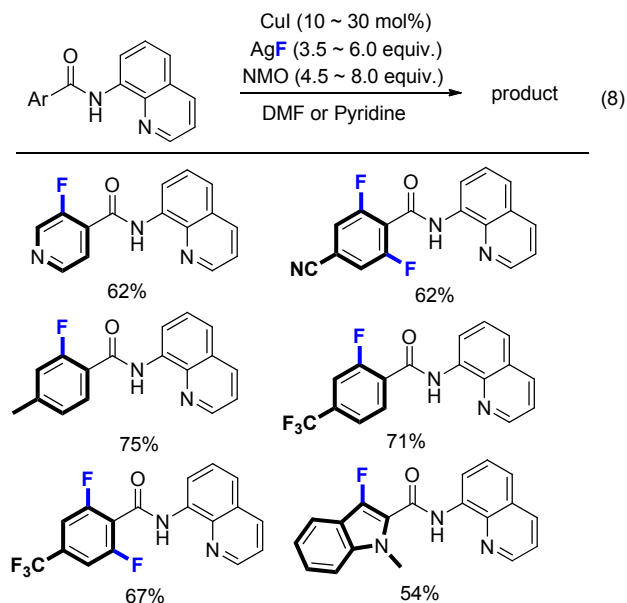
图式 11 苯酚及烟酸衍生物的碳氢键氟化

Scheme 11 C—H fluorination of phenols and nicotines

以上采用的都是氟正试剂作为碳氢键氟化的氟源, 而氟负离子作为氟源的研究则鲜有报道. 2013 年, Daulgis 课题组^[33]报道了首例铜催化的导向碳氢键活化氟化反应(Eq. 8). 在这个开创性的工作中, 该课题组利用 8-氨基喹啉保护的苯甲酰胺作为 N,N -双齿配体导向基团, 用金属铜作催化剂, 氟化银作氟源, 在氧化剂 N -甲基- N -氧化吗啉存在的条件下, 成功地实现了选择性的碳氢键氟化. 通过调节反应体系中氟化试剂和氧化剂的量以及溶剂等因素, 控制单/双氟化选择性. 值得一提的是, 该体系对于含氮-杂的(如吡啶和吡啶等)具有很好的碳氢键活化反应性能.

2.2 sp^3 -碳氢键的氟化

相比较 sp^2 碳氢键的氟化反应, 对 sp^3 碳氢键的选择性直接碳氢键氟化反应则较少. 采用当量过渡金属如 Pt^[34]、Au^[35] 和 Pd^[31,36] 的烷基中间体的氧化氟化反应策略, 科学家们已经证明高价的烷基金属氟化物的 C(sp^3)—F 键还原消除可以得到氟代烷烃, 但该过程的催化循环一直难以实现. 最近的研究报道显示, 利用导向基团控制, 过渡金属参与的对特定 sp^3 碳氢键进行活化氟化是实现其催化循环的有效方法.



2012 年, Sanford 课题组^[37]发展了一例导向基团控制的 sp^3 碳氢键氟化反应, 利用钯作为催化剂、高碘化合物为氧化剂、氟化银为氟源以及喹啉导向实现苄位 sp^3 碳氢键的直接氟化反应. 作者认为得到 Pd(IV) 中间体是关键步骤, 但在此条件下生成它也有两种方式: 一种是利用外加的高碘氧化剂将二价钯中间体 **13** 氧化为四价钯中间体 **14**, 随后与氟负离子发生转金属化反应形成含钯氟键的化合物 **15**. 第二种则先与氟负离子进行交换得到二价的钯氟化合物 **16**, 再由氧化剂氧化得到四价钯中间体 **15**, 最后经由还原消除得到氟化产物(图 3). 值得一提的是, 这是第一例亲核氟化试剂作为氟源的 Pd 催化碳氢键氟化反应, 亲核氟化试剂价格通常比亲电氟化试剂低, 这对实际应用具有很大的优势.

尽管该反应在方法上实现了较大的突破, 但其底物范围却相当受限, 仅取代的 8-甲基喹啉骨架才能实现苄位的碳氢键氟化, 因此大大限制了该类型反应的应用. 今年, 对惰性烷烃 sp^3 碳氢键活化氟化、拓宽反应底物范围并实现较高反应活性和选择性的研究取得了突破

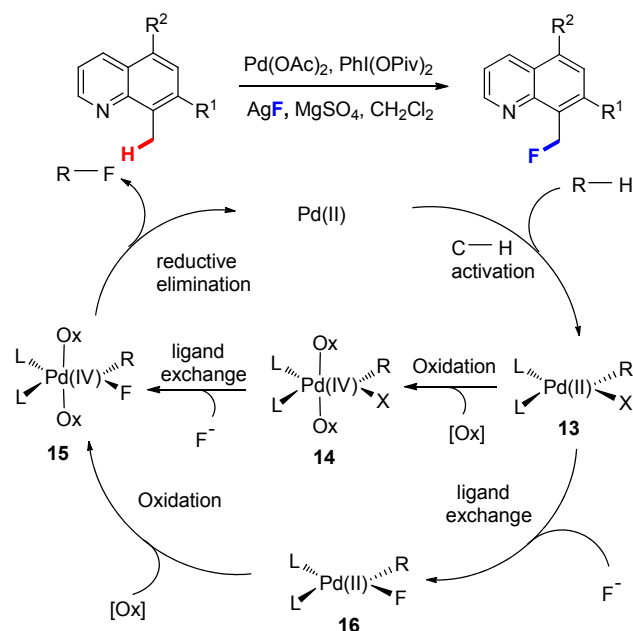
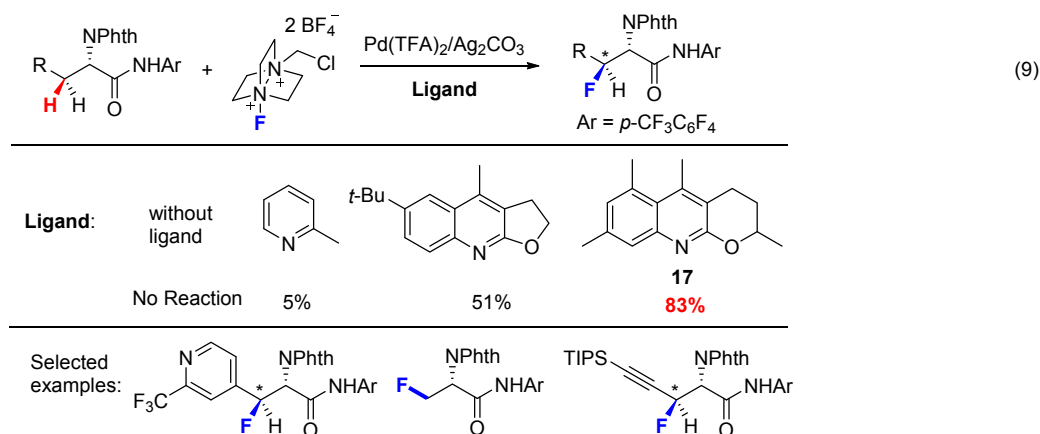


图 3 苄位碳氢键氟化

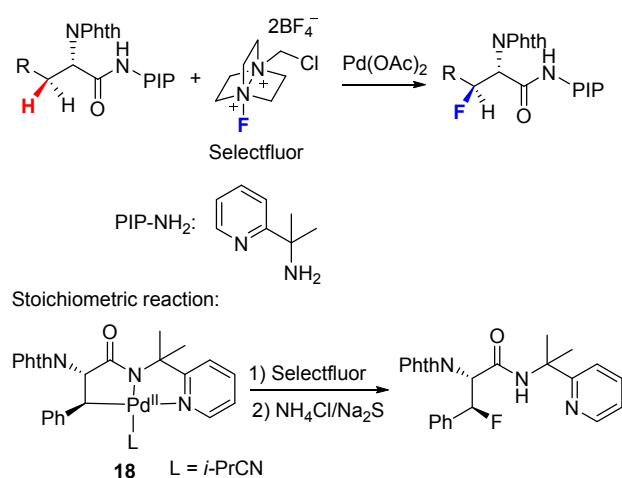
Figure 3 Benzylic C-H fluorination

性的进展, 几个课题组几乎同时发展了该类型反应.

Yu 课题组^[38]于 2015 年初率先报道了全氟苯胺保护的烷基酰胺的 sp^3 碳氢键氟化反应. 在该体系中, Yu 课题组原创性地应用单齿氮杂环配体是反应成功的关键. 当 R 为苯基的时候通过对大量单齿含氮杂环的筛选, 作者发现在配体 **17** 存在的条件下, 氟化反应取得最好的效果, 而该体系的普适性也相当不错, 各种取代基取代的 sp^3 碳氢键包括苄位 sp^3 碳氢键、甲基碳氢键以及亚甲基碳氢键都能顺利地实现立体选择性地氟化($d.r. > 20:1$). 此外, 该反应具有非常好的化学选择性, 通常在 sp^3 碳氢键活化反应中会出现的中间体 β -H 消除以及还原消除阶段的 C-N 键竞争性还原消除等现象均未被检测到. 作者认为, 单齿氮杂环配体对于选择性地 C-F 键还原消除起到了非常重要的促进作用(Eq. 9).



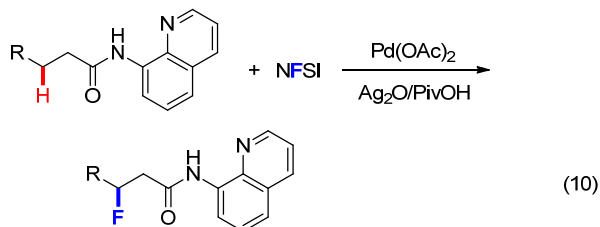
史炳锋课题组^[39]几乎与此同时报道了类似的结果。所不同的是,他们采用了吡啶苄胺 *N,N*-双齿配体导向基团保护的烷基酰胺底物。值得注意的是,该课题组还尝试分离得到了底物与金属钯配位的关键中间体 **18**,且发现该中间体能够与当量的氟化试剂发生氧化氟化反应得到最终的氟化产物,证明了反应中该中间体的生成 (Scheme 12)。在该体系中,苄基 sp^3 碳氢键与普通烷基 sp^3 碳氢键都能顺利地实现立体选择性的氟化,所不同的是,普通烷基的 sp^3 碳氢键活性较低,需要加入催化量的酸酐以促进反应的进行。就在该工作发表后不久,葛海波课题组^[40]也报道了相同底物的 sp^3 碳氢键氟化反应,只不过反应条件上稍有不同,他们用 $Fe(OAc)_2$ 和 Ag_2CO_3 作为反应添加剂,同样取得了不错的反应效果。



图式 12 双齿导向基团辅助 sp^3 -碳-氢键氟化

Scheme 12 Bidentate auxiliary-directed sp^3 -C—H bond fluorination

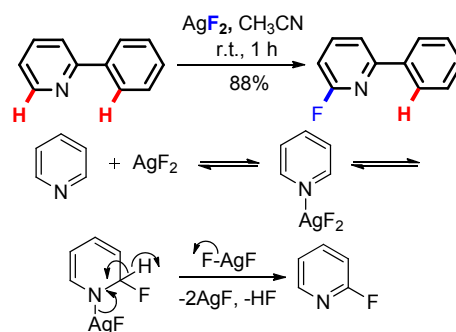
最近,徐云根课题组^[41]也发展了另一例不同的 *N,N*-双齿导向基团控制的 sp^3 -碳氢键活化氟化反应。在该体系中,他们采用了 Daugulis 的 8-氨基喹啉双齿配体,利用 *N*-氟代双苯磺酰亚胺(NFSI)作为氟化试剂,在氧化银和酸存在的条件下成功地实现了 β -位的 sp^3 碳氢键氟化反应(Eq. 10)。



3 无导向基团参与的碳氟键构建

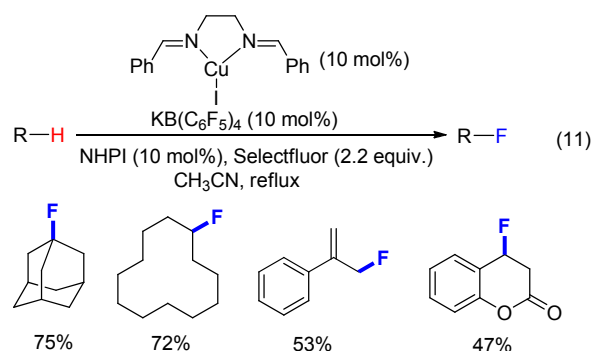
杂原子导向的 C—H 键官能化为有机化合物的氟化提供了很好的方法,但该方法的缺陷也很明显。例如,

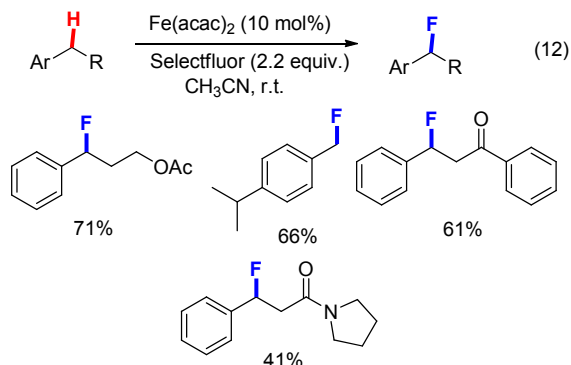
除了需要有导向基团的存在, Pd 催化的 2-苯基吡啶的氟化只能在苯环上,而吡啶环上的氢难以被氟化。受经典的吡啶和 $NaNH_2$ 制备 2-氨基吡啶齐齐巴宾反应的启发,2013 年 Fier 和 Hartwig^[42]发明了一种实用性的吡啶 C—H 键单氟化反应(Scheme 13),该反应通过 AgF_2 可以特定地在吡啶 N 的邻位进行氟化且条件温和。比如 2-苯基吡啶在 AgF_2 和乙腈条件下可以得到唯一的氟化产物 2-氟-6-苯基吡啶,且收率高达 88%。作者认为,首先吡啶的 N 与 AgF_2 配位,然后通过 π 体系的 Ag—F 键加成得到胺基-银(II)-氟中间体,最后通过 2 equiv. 的 AgF_2 脱氢得到产物。该体系同样适用于如喹啉、吡嗪、嘧啶和哒嗪等六元氮杂环的单氟化反应。



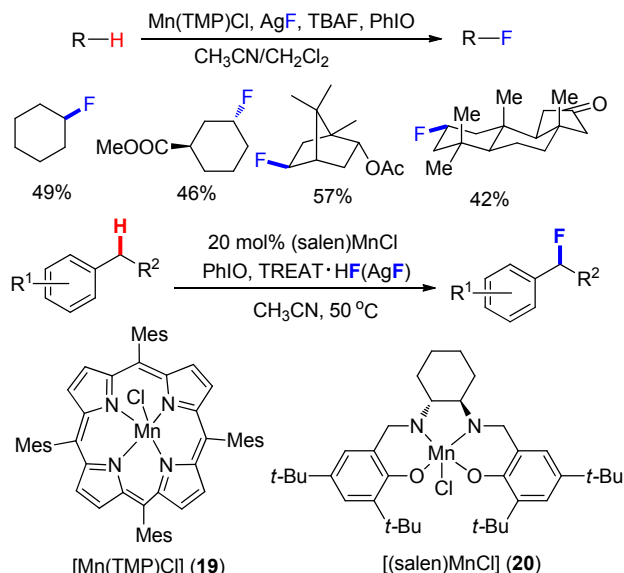
图式 13 AgF_2 参与的吡啶的 2-位碳氢键单氟化
Scheme 13 Monofluorination of pyridine by AgF_2

无导向基团的选择性碳氢键氟化难度在于需要有一个高活性以及可预知的选择性催化体系。2012 年, Lectka 课题组^[43]报道了一例用多组分催化剂催化的 C—H 键氟化反应(Eq. 11),以 CuI 、 $KB(C_6F_5)_4$ 以及 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)为催化剂,以 *N,N'*-双(苯基亚甲基)-1,2-乙二胺(BPMED)为配体,在乙腈作为溶剂的条件下反应得到相应的氟化产物。底物适用性也比较广,对于脂肪族类、烯丙基类以及苄基类化合物都有不错的反应效果。在 2013 年该课题组^[44]又发现了用乙酰丙酮铁作为催化剂的苄位氟化反应(Eq. 12),反应条件温和,而且有较好的收率和选择性。





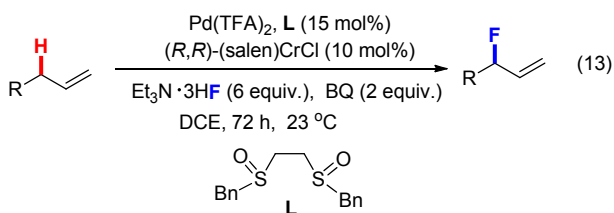
最近, Groves 课题组^[45]发现了用卟啉锰体系 $\text{Mn}(\text{TMP})\text{Cl}$ (**19**)作为催化剂,以 AgF 为氟源的 sp^3 -碳氢键的氟化反应(Scheme 14). 反应对于简单的烷烃、萜类化合物以及类固醇都能实现选择性氟化. 随后该小组^[46]发现了以 $(\text{salen})\text{MnCl}$ (**20**)为催化剂、三乙胺三氢氟酸盐为亲核氟化试剂的苄基 $\text{C}-\text{H}$ 键氟化反应(Scheme 14),在 18-冠醚-6 的存在下氟化钾也可以用作氟源.



图式 14 锰催化 sp^3 -碳氢键氟化

Scheme 14 Mn-catalyzed sp^3 -C—H fluorination

2013 年, Doyle 课题组^[47]报道了第一例用简单的亲核氟化试剂对烯丙基化合物直接 $\text{C}-\text{H}$ 键氟化的反应(Eq. 13). 该反应以 Pd/Cr 为催化剂,以苯醌为氧化剂,以 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ 为氟源,在二氯乙烷溶剂中,室温条件下即可得到烯丙位的氟化产物,反应操作简单,条件温和.



该体系有很好的支链/直链的区域选择性,而且该方法同样适用于天然产物衍生物的后期氟化.

4 结论与展望

有机化合物由于氟原子的引入可以大大改善其化学、物理及生物性能,因此合成化学家对碳氟键的构建一直有着浓厚的兴趣. 近十几年来,过渡金属催化的碳氢键活化氟化成为了构建碳氟键的主要方法. 尽管如此,构建碳氟键还是存在很大的挑战,例如寻找更好的导向基团使反应条件温和且反应选择性高,特别是对于芳基碳氢键的氟化来说,目前仍局限于在导向基团的邻位碳氢键氟化,设计控制间位甚至对位活化的导向基团也是未来努力的一个方向;另外探索更便宜易得的过渡金属催化剂(如钨、镍、钴等)催化的碳氢键氟化反应无论在科学性还是在应用性上都具有很高的研究价值;难度更大的还有在无导向基团存在的情况下,利用催化剂以及配体等实现高选择性的氟化. 相信通过广大化学工作者的不断努力,人类直接利用碳氢键底物构建碳氟键以及其他官能团化合物的成果会越来越硕大.

References

- [1] (a) Dong, C.; Huang, F.; Deng, H.; Schaffrath, C.; Spencer, J. B.; O'Hagan, D.; Naismith, J. H. *Nature* **2004**, 427, 561.
(b) Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, 5, 570.
(c) Thayer, A. M. *Chem. Eng.* **2006**, 84, 15.
(d) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, 317, 1881.
(e) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
(f) Berger, R.; Resnati, G.; Metrangola, P.; Weber, E.; Hulliger, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3496.
(g) Wang, J.; Roselló, M. S.; Aceña, J. L.; Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432.
(h) Zhang, J.; Jin, C.; Zhang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 662 (in Chinese).
(张霁, 金传飞, 张英俊, 有机化学, **2014**, 34, 662.)
(i) Wang, G.; He, X.; Dai, J.; Xu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 837 (in Chinese).
(王光祖, 赫侠平, 戴建军, 许华建, 有机化学, **2014**, 34, 837.)
(j) Peng, R.; Yang, B.; Chen, Z.; Xu, L.; Wang, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 980 (in Chinese).
(彭蕊, 杨彬淼, 陈志敏, 徐力, 王少华, 有机化学, **2014**, 34, 980.)
(k) Ni, C.; Zhu, G.; Hu, J. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 90 (in Chinese).
(倪传法, 朱桂林, 胡金波, 化学学报, **2015**, 73, 90.)
(l) Xiao, Y.; Pan, Q.; Zhang, X. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 383 (in Chinese).
(肖玉兰, 潘强, 张新刚, 化学学报, **2015**, 73, 383.)
(m) Zhang, K.; Xu, X.; Qing, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 25, 556 (in Chinese).
(张柯, 徐修华, 卿凤翎, 有机化学, **2015**, 25, 556.)
[2] O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.
[3] Brooks, A. F.; Topczewski, J. J.; Ichiishi, N.; Sanford, M. S.; Scott,

- P. J. H. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4545.
- [4] Watson, D. A.; Su, M. J.; Teverovskiy G.; Zhang, Y.; García-Fortanet, J.; Kinzel T.; Buchwald, S. L. *Science* **2009**, *325*, 1661.
- [5] (a) Lee, H. G.; Milner, P. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3792.
(b) Milner, P. J.; Yang, Y.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **2015**, *34*, 4775.
(c) Sather, A. C.; Lee, H. G.; De La Rosa, V. Y.; Yang, Y.; Müller, P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13433.
- [6] Furuya, T.; Ritter, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2860.
- [7] Furuya, T.; Strom, A. E.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1662.
- [8] Tang, P. P.; Furuya, T.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12150.
- [9] Tang, P. P.; Ritter, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4449.
- [10] Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10795.
- [11] Fier, P. S.; Luo, J. W.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2552.
- [12] Ye, Y. D.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4648.
- [13] Ye, Y. D.; Schimler, S. D.; Hanley, P. S.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16292.
- [14] Ichiishi, N.; Canty, A. J.; Yates, B. F.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5134.
- [15] Tredwell, M.; Preshlock, S. M.; Taylor, N. J.; Gruber, S.; Huiban, M.; Passchier, J.; Mercier, J.; Génicot, C.; Gouverneur, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7751.
- [16] Ichiishi, N.; Brooks, A. F.; Topczewski, J. J.; Rodnick, M. E.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3224.
- [17] Mu, X.; Zhang, H.; Chen, P. H.; Liu, G. S. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 275.
- [18] For selected reviews on the C—H functionalization, see:
(a) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67.
(b) Hartwig, J. F. *Nature* **2008**, *455*, 314.
(c) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624.
(d) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
(e) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215.
(f) For recent special issue on this topic, see: *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 777.
- [19] Ball, N. D.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3796.
- [20] (a) Furuya, T.; Kaiser, H. M.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5993.
(b) Furuya, T.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10060.
(c) Furuya, T.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Strom, A. E.; Tang, P. P.; Goddard, W. A.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3793.
- [21] Lee, E.; Hooker, J. M.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17456.
- [22] (a) Xu, L. M.; Li, B. J.; Yang, Z.; Shi, Z. J. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 712.
(b) Engle, K. M.; Mei, T. S.; Wang, X.; Yu, J. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1478.
- [23] Hull, K. L.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7134.
- [24] Wang, X. S.; Mei, T. S.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7520.
- [25] Chan, K. S. L.; Wasa, M.; Wang, X. S.; Yu, J. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9081.
- [26] Chen, C. P.; Wang, C.; Zhang, J. Y.; Zhao, Y. J. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 942.
- [27] Lou, S. J.; Xu, D. Q.; Xia, A. B.; Wang, Y. F.; Liu, Y. K.; Du, X. H.; Xu, Z. Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6218.
- [28] Ding, Q. P.; Ye, C. Q.; Pu, S. Z.; Cao, B. P. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 409.
- [29] Testa, C.; Roger, J.; Scheib, S.; Fleurat-Lessard, P.; Hierro, J. C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2913.
- [30] Lou, S. J.; Xu, D. Q.; Xu, Z. Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10330.
- [31] Camasso, N. M.; Pérez-Temprano, M. H.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12771.
- [32] Lou, S. J.; Chen, Q.; Wang, Y. F.; Xu, D. Q.; Du, X. H.; He, J. Q.; Mao, Y. J.; Xu, Z. Y. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2846.
- [33] Truong, T.; Klimovica, K.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9342.
- [34] Kaspi, A. W.; Goldberg, I.; Vigalok, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10626.
- [35] Mankad, N. P.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 72.
- [36] (a) Racowski, J. M.; Gary, J. B.; Sanford, M. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3414.
(b) Pérez-Temprano, M. H.; Racowski, J. M.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4097.
- [37] McMurtrey, K. B.; Racowski, J. M.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4094.
- [38] Zhu, R. Y.; Tanaka, K.; Li, G. C.; He, J.; Fu, H. Y.; Li, S. H.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7067.
- [39] Zhang, Q.; Yin, X. S.; Chen, K.; Zhang, S. Q.; Shi, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8219.
- [40] Miao, J. M.; Yang, K.; Kurek, M.; Ge, H. B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3738.
- [41] Zhu, Q. H.; Ji, D. Z.; Liang, T. T.; Wang, X. Y.; Xu, Y. G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3798.
- [42] Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Science* **2013**, *342*, 956.
- [43] Bloom, S.; Pitts, C. R.; Miller, D. C.; Haselton, N.; Holl, M. G.; Urheim, E.; Lectka, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10580.
- [44] Bloom, S.; Pitts, C. R.; Woltornist, R.; Griswold, A.; Holl, M. G.; Lectka, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1722.
- [45] Liu, W.; Huang, X. Y.; Cheng, M. J.; Nielsen, R. J.; Goddard, W. A.; Groves, J. T. *Science* **2012**, *337*, 1322.
- [46] Liu, W.; Groves, J. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6024.
- [47] Braun, M. G.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12990.

(Cheng, F.)