过渡金属参与的 C—F 键官能团化反应机理研究进展

李园园^{a,b,c} 王元鉴^a 朱磊^d 屈凌波^c 蓝宇^{*,c,d}^(a) 重庆第二师范学院生物与化学工程学院 重庆 400067)^(b) 重庆第二师范学院脂质资源与儿童日化品协同创新中心 重庆 400067)^(c) 郑州大学化学与分子工程学院 郑州 450006)^(d) 重庆大学化学化工学院 重庆 401331)

摘要 有机氟化学凭借其独特的内涵在材料科学、催化化学、医学、精细化工以及生物化学领域引起了越来越多的重视,其核心在于碳-氟键的构建和切断。过渡金属的引入为活化碳-氟键提供了新的可能,也逐渐成为合成很多复杂有机物的一种替代途径。总结了以往对过渡金属促进碳-氟键活化和切断的理论研究进展,并系统性提出了碳-氟键活化的相关模式,包括碳-氟键对金属的氧化加成、过渡金属活化的芳香亲核取代、碳(sp³)-氟键双分子亲核取代(S_N2)以及β-氟消除等。理论计算表明,当使用还原性较强的零价镍催化剂时,反应可按照氧化加成模式启动。而如果使用零价铂催化剂,则需要对氟原子进行额外活化才能发生氧化加成。当使用氢化金属物种还原多氟代芳烃时,氢负离子可以与多氟代芳烃发生芳香亲核取代实现碳-氟键活化。对于碳(sp³)-氟键来说,如果使用“硬”的Lewis碱,例如锂盐或镁盐,则可按照双分子亲核取代(S_N2)方式活化碳(sp³)-氟键。此外,β-氟消除也是一种可能的替代机理。

关键词 过渡金属; C—F 键官能团化; 反应机理; 氟化学

Theoretical Advances on the Mechanism of Transition Metal-Catalyzed C—F Functionalization

Li, Yuanyuan^{a,b,d} Wang, Yuanjian^a Zhu, Lei^c Qu, Lingbo^d Lan, Yu^{*,c,d}^(a) College of Biological and Chemical Engineering, Chongqing University of Education, Chongqing 400067)^(b) Cooperative Innovation Center of Lipid Resources and Children's Daily Chemicals, Chongqing University of Education, Chongqing 400067)^(c) College of Chemistry and Molecular Engineering Engineering, ZhengZhou University, ZhengZhou 450006)^(d) School of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 401331)

Abstract Organic fluorine chemistry has attracted considerable attention due to its unique character in the field of materials science, catalytic chemistry, medicine, fine chemicals and biochemistry, which majorly focus on the construction and cleavage of carbon-fluorine bonds. The transition metals are introduced to allow new possibilities for activating carbon-fluorine bonds and are gradually becoming an alternative way to synthesize numerous complex organics containing fluorine. In this review, the recent works on the theoretical mechanistic study for transition metals mediated carbon-fluorine bonds activation and cleavage are summarized. Meanwhile, the general modes of carbon-fluorine bonds activation have been concluded systematically, including the oxidative addition of carbon-fluorine bonds to transition metals, transition-metal-activated nucleophilic substitution, S_N2 type activation of carbon(sp³)-fluorine bonds and β-fluorine elimination, etc. The theoretical calculation shows that the reaction could be proceed by an oxidation addition mode, when the zero-valent nickel catalyst with strong reducibility is employed. However, if a zero-valent platinum catalyst is used, oxidation addition only occurs at extra activated carbon-fluorine bonds. In the reduction of polyfluorinated aromatic hydrocarbons by hydrogenated metal species, aromatic

* Corresponding author. E-mail: lanyu@cqu.edu.cn

Received October 18, 2018; revised December 5, 2018; published online December 7, 2018.

Dedicated to Professor Qingyun Chen on the occasion of his 90th birthday.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21822303, 21772020), the Basic and Frontier Research Project of Chongqing Science and Technology Commission (No. cstc2018jcyjAX0827), the Project of Science and Technology Collaborative Innovation Platform Construction of Chongqing University of Education (No. 2017XJPT01), the University-Level Key Projects of Chongqing University of Education (No. KY201704A), the Scientific Research Foundation of Chongqing University of Education (No. 2017BSRC001).

国家自然科学基金(Nos. 21822303, 21772020)、重庆市科委基金(基础研究与前沿探索)(No. cstc2018jcyjAX0827)、重庆第二师范学院科技协同创新平台建设(No. 2017XJPT01)、重庆第二师范学院校级重点(No. KY201704A)、重庆第二师范学院博士启动基金(No. 2017BSRC001)资助项目。

nucleophilic substitution between hydride and polyfluorinated aromatic hydrocarbons could occur to realize the activation of carbon-fluorine bonds. For carbon(sp³)-fluorine bonds, if “hard” Lewis base such as lithium or magnesium salt is employed, the carbon(sp³)-fluorine bonds can be activated via bimolecular nucleophilic substitution (S_N2). In addition, β-fluoride elimination is also frequently proposed in transition metal-catalyzed C—F functionalizations.

Keywords transition metal; C—F functionalization; reaction mechanism; fluorine chemistry

在过去的几十年里,含氟有机物被越来越广泛应用于材料科学、催化化学、医学、精细化工以及生物化学领域,展示出了一系列特有的物理和化学性质^[1~4].一方面,构建碳-氟键成为有机合成化学的焦点和热点;另一方面,由于碳-氟键特殊的化学性质,选择性活化碳-氟键,使含氟有机物成为新的合成子也引起了合成化学家的兴趣^[5~12].相对于其他的碳-卤键,例如碳-氯、碳-溴或碳-碘键,碳-氟键拥有较高的键能^[13].之前的研究表明,六氟苯的碳-氟键键能高达 154 kcal/mol,通常的化学手段难以实现碳-氟键切断^[14].因此,氟代芳烃与官能化试剂的反应相比对应氯代芳烃更加困难^[15~20].

近年来,将过渡金属引入有机氟化学,使这一领域变得更加活跃.过渡金属催化碳-氟键的活化,具有效率高、官能团兼容性好以及反应条件温和等优点^[21~28].基于此,过渡金属催化碳-氟键的官能化为许多复杂有机化合物的合成提供了一种重要替代途径,能够巧妙实现一些特殊的碳-氟键转化.实际上,早在 20 世纪 70 年代,多氟苯的化学转化就引起了合成化学家的兴趣,如能将其中一些碳-氟键官能团化,多氟苯将成为一个重要的有机氟源^[29~36].1973 年, Tamao 和 Kumada 等^[37,38]发现,镍的化合物可以催化多氟苯与格氏试剂的交叉偶联反应.从他们的报道中可以看出,有机膦配位镍化合物对催化氟代芳烃交叉偶联具有良好的活性.这是第一例涉及 sp²-碳-氟键断裂的碳-碳交叉偶联反应.随着对氟代芳烃中碳-氟键的活化反应的研究,一些 sp³-碳-氟键的活化反应也逐渐被人们所重视^[39~41].当加入缺电子的 Lewis 酸硼烷时,可以对碳-氟键的活化起着更加强烈的促进作用.例如全氟丙烯中的三氟甲基及 α,α,α-三氟甲基苯乙酮中的碳-氟键的活化.在该过程中,在碳-氟键断裂后,氟离子与硼烷结合, Lewis 酸碱对稳定了离去的氟离子^[42~44].

迄今为止,过渡金属催化碳-氟键的官能团化反应受到越来越多的关注,碳-氟键的选择性活化和官能化也称为一种构建新型化合物的有效替代方法.碳-氟键由于其键能较高,往往无法直接切断,因此在反应过程中需要使用到过渡金属催化剂促进反应发生^[45~49].通常来说,碳-氟键的活化有如下四种反应模式(Scheme 1). (1)当使用较强还原性的低氧化态过渡金属时,可通过碳-氟键对金属的氧化加成来实现碳-氟键活化; (2)较

强亲核性的金属试剂可以与贫电子多氟芳烃络合,形成多氟芳烃亲核加合物中间体,再发生芳烃的亲核取代,从而实现碳-氟键活化; (3)对于氟代烷烃来说,由于氟的电负性很高,使得碳-氟键电子云偏向氟,从而可以与亲核性过渡金属试剂发生双分子亲核取代反应,得到烷基金属和氟离子; (4)此外,碳-氟键还可以通过 β-氟消除反应来实现活化,从而构建不饱和键^[50~56].

(1) Oxidative addition

(2) S_NAr reaction

(3) S_N2 reaction

(4) β-F elimination

图式 1 过渡金属参与的 C—F 键活化模式

Scheme 1 Transition-metal mediated C—F bond activation models.

在过渡金属参与的碳-氟键官能化领域,合成化学家们开发了越来越多的合成策略,因此,针对过渡金属参与的碳-氟键活化反应的理论研究具有重要科学意义^[57~60].化学家们通过对机理的探索,不仅可以得出完整的反应路径,并且有助于理解碳-氟键活化反应过程.对碳-氟键官能化反应的理论研究不仅可以解释其反应路径,还有助于总结其反应基本规律,从而更好地将碳-氟键活化反应应用到实际的工业生产中^[61~69].本文主要针对碳-氟键活化反应的不同方式进行分类,对碳-氟键的氧化加成、芳香族亲核反应、双分子亲核取代反应以及 β-F 消除反应的反应机理研究现状进行了综述.

1 结果与讨论

1.1 通过氧化加成活碳-氟键

对于碳-卤键来说,氧化加成是最常见的一种活化模式.由于碳-氟键键能很高,导致氧化加成往往难以进行,因此需使用还原性较强的低价金属催化剂来促进

此类反应发生. 其中, 铁、钴、镍等第四周期过渡金属作为经济且环境友好性催化剂而受到人们越来越多的重视^[70~74]. 在过渡金属催化的该类反应过程中, 对该类反应的机理研究显得尤为重要. 早在 1977 年, Fahey 和 Mahan^[75,76]通过实验手段观察到了等物质的量六氟苯对 $\text{Ni}(\text{COD})(\text{PET}_3)_2$ 的氧化加成, 并通过元素分析和红外表征数据确定得到低产率的 *trans*- $\text{Ni}(\text{PET}_3)_2(\text{F})(\text{C}_6\text{F}_5)$ 产物. 20 年后, Perutz 课题组^[77,78]利用六氟苯与 $\text{Ni}(\text{PET}_3)_4$ 反应也得到了同一化合物, 并且他们通过 X 射线单晶衍射的表征, 确定了产物 *trans*- $\text{Ni}(\text{PET}_3)_2(\text{F})(\text{C}_6\text{F}_5)$ 的立体构型. 此后, Perutz 课题组对碳-氟键的活化进行了一系列的理论和实验研究.

如 Scheme 2 所示, 2008 年, Mix 课题组^[79]采用实验和理论计算相结合的方式研究了六氟苯对 $\text{Ni}(\text{Pr}_2\text{Im})_2$ 的氧化加成反应. 将 $\text{Ni}_2(\text{Pr}_2\text{Im})_4(\text{COD})$ 络合物 **2** 与六氟苯(**1**) 加入苯或者甲苯溶剂, 室温条件下反应 1 h, 即可观测到黄色的氧化加成产物 *trans*- $\text{Ni}(\text{Pr}_2\text{Im})_2(\text{F})(\text{C}_6\text{F}_5)$ 络合物 **3**. 此外, 该课题组还发现 $\text{Ni}(\text{Pr}_2\text{Im})_2(\eta^2\text{-C}_2\text{H}_4)$ (**4**) 与六氟苯(**1**) 在同样的条件下进行反应, 同样也得到了产率高于 50% 的氧化加成产物, 证明该卡宾镍在六氟苯的碳-氟键活化反应中具有较高活性, 反应速率较快.

图式 2 六氟苯与 $\text{Ni}(\text{Pr}_2\text{Im})_2$ 的氧化加成反应

Scheme 2 Oxidative addition of hexafluorobenzene to $\text{Ni}(\text{Pr}_2\text{Im})_2$

为了深入地理解 $\text{Ni}(\text{Pr}_2\text{Im})_2$ 快速活化碳-氟键的反应机理, Mix 课题组采用密度泛函理论(Density functional theory, DFT)计算方法对该反应机理进行了研究. 如图 1 所示, 他们认为反应的第一步是 $[\text{Ni}_2(\text{Pr}_2\text{Im})_4(\text{COD})]$ (**2**) 与六氟苯(**1**) 发生配体交换, 释放环辛二烯后得到 $[\text{Ni}(\text{Pr}_2\text{Im})_2(\eta^2\text{-C}_6\text{F}_6)]$ 络合物 **5**, 并放热 4.7 kcal/mol. 碳-氟键对镍的氧化加成可以通过过渡态 **6-ts** 实现, 其活化能为 24.2 kcal/mol. 在过渡态 **6-ts** 的几何结构中, 将要断裂的碳-氟键长度为 1.47 Å, 仅比 η^2 -芳烃络合物 **5** 中的碳-氟键长 0.08 Å, 说明该过渡态形成较早. 此外, 将要形成的碳-镍键和镍-氟键长度分别为 2.03, 2.25 Å, 说明该过程为三元环协同氧化加成. 计算表明,

氧化加成得到 *trans*-产物 **3** 放热 31.2 kcal/mol, 然而在实验中也只能观测到 *trans*-产物 **3** 的生成. 因此, 卡宾镍(**0**)在碳-氟键活化中有着较高的反应活性.

图 1 六氟苯与 $\text{Ni}(\text{Pr}_2\text{Im})_2$ 的氧化加成反应势能面

Figure 1 Free energy profiles for C—F bond oxidative addition of hexafluorobenzene to equivalent $\text{Ni}(\text{Pr}_2\text{Im})_2$

The energies were determined by DFT with the BP86 functional in benzene solvent. The relative free energies (ΔG) in benzene are given in kcal/mol. The bond lengths are in angstroms.

不久前, 我们课题组^[7]对镍催化碳-氟键芳基化反应机理进行了理论研究. 如 Scheme 3 所示, 该反应首先经历氟代芳烃对镍(**0**)物种 **10** 的氧化加成, 得到芳基镍(**II**)中间体 **11**. 该中间体与苯并唑发生碳氢活化得到二芳基镍(**II**)中间体 **12**. 经过还原消除后得到活性催化剂镍(**0**)物种 **10**, 并释放交叉偶联产物 **9**, 完成催化循环. 该反应核心在于镍催化剂如何将碳-氟键选择性切断. 如图 2 所示, 我们在对该反应碳-氟键氧化加成的理论计算研究中发现, 从中间体 **14** 发生氧化加成, 其活化能为 21.5 kcal/mol, 与之前 Mix 等计算结果一致. 但实际上中间体 **14** 相对能量较高, 该中间体可以与催化过程中产生的游离氟阴离子发生配体交换, 得到更稳定的阴离子镍(**0**)中间体 **13**, 并放热 19.0 kcal/mol. 因此, 如经历过渡态 **15-ts**, 其表观活化能将高达 40.5 kcal/mol. 计算表明, 氟阴离子的配位增加了镍(**0**)的亲核性. 因此, 氧化加成可从阴离子镍中间体 **17** 进行. 计算表明, 该反应活化能为 21.2 kcal/mol, 较中性反应低 0.3 kcal/mol.

图式3 镍催化氟苯的碳-氟键芳基化反应及其机理

Scheme 3 Proposed mechanism for Ni-catalyzed C—F bond arylation of fluorobenzene

图2 镍催化氟苯的碳-氟键官能团化反应势能面

Figure 2 Free energy profiles for Ni-catalyzed C—F functionalization of fluorobenzene

The energies were determined by DFT with the M11-L functional in hexane solvent. The relative free energies (ΔG) in hexane are given in kcal/mol

考虑到氟阴离子的配位能力较强, 过渡态 **18-ts** 的相对能量比 **15-ts** 低 16.6 kcal/mol, 因此, 经历阴离子镍碳-氟键活化机理更加合理。

铂同样可以经历类似的三元环氧化加成方式将碳-氟键活化。反应过程中, 多氟代芳烃底物有利于反应进行^[80~83]。早期, Hofmann 等^[50]曾报道过一例 $\text{Pt}(\text{tBu}_2\text{P}-\text{CH}_2\text{PrBu}_2)$ 被六氟苯分子间氧化加成得到对应的碳-氟

键活化产物。2008 年, Whitwood 课题组^[78]对铂催化碳-氟键的反应机理进行了研究, 他们选用双膦-铂配合物 $\text{Pt}(\text{PH}_3)(\text{PH}_2\text{Me})$ (**21**) 与五氟吡啶(**20**)的反应作为模型 (Eq. 1)。如图 3 所示, 计算结果表明该反应活化能高达 28.3 kcal/mol, 远高于对应的镍参与反应。在过渡态的结构 **24-ts** 中, 将要断裂的碳-氟键长度为 1.55 Å, 较对应的镍参与氧化加成过渡态长 0.16 Å, 说明过渡态形成较晚。进一步的理论计算表明, 该反应过程中, 给电子膦配体可以促进氧化加成进行。

图3 五氟吡啶的碳-氟键对当量铂氧化加成反应势能面

Figure 3 Free energy profiles for C—F bond oxidative addition of pentafluoropyridine to equivalent $\text{Pt}(\text{PH}_3)(\text{PH}_2\text{Me})$

The energies were determined by DFT with the BP86 functional in THF solvent. The relative free energies (ΔG) in THF are given in kcal/mol. The bond lengths are in angstroms

实际上, 部分没有配体协助的碳-氟键对过渡金属的氧化加成会比较困难。例如, 在铱(I)参与的碳-氟键活化中, 实验观测表明, 膦配体对此反应起到重要的作用, 如使用三乙基膦配体, 反应后可得到氟化二乙基膦络合的铱中间体 **25**。因此, Macgregor 等^[84~86]提出了两种可能的反应途径, 并对此展开理论研究。如 Scheme 4 所示, 在途径 1 中, 可发生膦协助的碳-氟键断裂, 并得到氟代金属化正膦烷中间体 **26**, 此后经历烷基迁移得到烷基铱(III) **27**, 并通过后续转化获得最终产物 **28**。在另一条途径中, 六氟苯 **1** 直接对铱氧化加成, 得到氟化铱(III)中间体 **29**, 再经历烷基与氟的交换得到中间体

27.

图式 4 六氟苯的碳-氟键对铱氧化加成时可能经历的途径
Scheme 4 Plausible pathways for C—F oxidative addition of IrMe(PEt₃)₃

理论计算表明, 如中间体 **30** 直接经过三元环过渡态 **31-ts** 的氧化加成, 其反应活化能高达 34.4 kcal/mol, 因此反应无法发生. 而反应经历膦协助的碳-氟键断裂, 则活化能仅为 18.9 kcal/mol. 该过程经历的过渡态 **33-ts** 几何结构如图 4 所示. 其中将要断裂的碳-氟键长度为 1.97 Å, 将要形成的氟-膦键长度为 2.39 Å. 这说明膦对氟离子起到足够的稳定作用, 促进该反应进行. 有意思的是, 这一过程吸热 8.7 kcal/mol, 说明氟代金属化正膦烷中间体 **34** 不够稳定. 在后续过程中, 仅需经历一个能垒为 0.7 kcal/mol 的过渡态 **35-ts**, 烷基就可以从正膦烷部分迁移到金属铱上, 从而得到中间体 **36**, 并大量放热.

1.2 过渡金属催化碳-氟键的芳香族亲核反应

由于碳-氟键较强的键能, 通常碳-氟键对过渡金属的直接氧化加成往往难以进行. 实际上, 在多氟代芳烃中由于氟原子很高的电负性, 导致芳烃电子密度低, 因此可以被亲核试剂进攻, 从而发生芳香亲核取代反应, 实现碳-氟键的活化^[87-89]. 这其中, 氢负离子成为一个合适的亲核试剂, 参与反应. 2013 年, Macgregor 和 Whittlesey 课题组^[90]报道了一例钌参与的多氟代芳烃脱

图 4 六氟苯的碳-氟键对当量铱氧化加成反应势能面
Figure 4 Free energy profiles for C—F bond oxidative addition of hexafluorobenzene to equivalent IrMe(PEt₃)₃
The energies were determined by DFT with the BP86 functional in benzene solvent. The relative free energies (ΔG) in benzene are given in kcal/mol. The bond lengths are in angstroms

氟氢化反应(Eq. 2). 在卡宾钌 **37** 催化下, 可以使用氢气选择性将五氟苯 **38** 还原, 得到脱氟氢化产物 **40**. 对于此反应的机理, 他们课题组展开了理论计算研究. 如图 5 所示, 计算表明, 催化剂氢化钌(II)络合物 **37** 可以与五氟苯发生配体交换, 失去膦配体后得到中间体 **42** 并伴随 8.6 kcal/mol 能量升高. 钌上的氢负离子对五氟苯发生亲核进攻, 经历过渡态 **43-ts** 后得到去芳构化的亲核加成中间体 **44**. 此后, 碳-氟键断裂得到氢键中间体 **46**, 再经历氟离子对钌的配位, 得到氟化钌中间体 **39** 并释放脱氟氢化产物 **40**. 计算表明, 该反应中, 亲核进攻得到去芳构化加合物中间体为可逆过程, 反应决速步是碳-氟键断裂. 计算得到表观活化能为 19.9 kcal/mol.

1.3 过渡金属催化碳-氟键的双分子亲核取代反应

氟原子由于电负性很高, 可以与很多 Brønsted 酸形

图5 卡宾钌催化五氟苯的脱氟氢化反应势能面

Figure 5 Free energy profiles for carbene Ru-catalyzed hydrodefluorination of pentafluorobenzene

The energies were determined by DFT with the BP86 functional in THF solvent. The relative free energies (ΔG) in THF are given in kcal/mol. The bond lengths are in angstroms

成氢键复合物。这时如使用较强亲核试剂则可发生 S_N2 类型亲核取代反应, 实现碳-氟键切断。同样, 很多亲氟的 Lewis 酸, 例如锂盐、镁盐, 同样可以对氟原子起到活化的作用。而过渡金属的引入, 为亲核试剂提供了更多的选择^[91-93]。例如, Jarvo 等^[94]报道了一例室温下镍催化的亲电试剂交叉偶联反应, 可实现分子内的烯丙基醚部分与氟代烷烃部分偶联成键, 并构建高张力的环丙烷衍生物。实验表明, 加入镁盐可大幅度促进此反应进行(Eq. 3)。2018 年, Jiang 和 Fu 等^[95]对此反应的机理进行了理论研究, 如图 6 所示, 他们的计算表明, 如反应通过碳(sp^3)-氟键对镍(0)的氧化加成启动, 其活化能将高达 31.9 kcal/mol, 室温下很难进行。

后续的计算表明(图 7), 镍(0)很容易与底物的烯丙基醚部分发生氧化加成反应, 得到 η^3 配位的烯丙基镍(II)中间体。底物的氟代烷烃部分可以与镁盐结合得到复合物 56, 这时碳-氟键已被镁盐活化。烯丙基阴离子可以作为亲核试剂与碳-氟键发生分子内亲核取代反应, 经历过渡态 57-ts 不可逆得到三元环中间体 58。该过程

图6 镍催化氧化加成模式的碳-氟键切断反应势能面

Figure 6 Free energy profiles for Ni-catalyzed C-F bond cleavage by oxidative addition

The energies were determined by DFT with the BP86 functional in toluene solvent. The relative free energies (ΔG) in toluene are given in kcal/mol

活化能仅为 9.5 kcal/mol。过渡态 57-ts 的几何结构如图 7 所示。将要形成的碳-碳键长度为 2.16 Å, 将要断裂的碳-氟键长度为 2.11 Å。计算表明, 参与反应的碳-碳-氟键角为 142.1°, 说明该过程经历协同的亲核取代反应。

图7 镍参与亲核取代模式的碳-氟键切断反应势能面

Figure 7 Free energy profiles for Ni-mediated C—F bond cleavage by nucleophilic substitution
The energies were determined by DFT with the B3LYP functional in toluene solvent. The relative free energies (ΔG) in toluene are given in kcal/mol. The bond lengths are in angstroms

1.4 过渡金属催化碳-氟键的 β -F消除反应

三氟甲基化合物在有机氟化学中是一类重要的氟源, 尽管获得比较容易, 但由于多个氟原子取代导致反应惰性, 无法通过常规的氧化加成或亲核取代进行活化。这时, β -氟消除就成为一种切断碳-氟键的替代手段^[96]。根据软硬酸碱理论, 第四周期过渡金属, 特别是二价镍, 可以看作是一种“硬”的 Lewis 酸, 因此可以与“硬”的 Lewis 碱氟有较强的结合能力。如果碳-镍键的 β 位连有氟原子, 则该氟原子可以与镍形成“抓氟键”, 从而使碳-氟键被活化后发生 β -氟消除得到氟-镍键和对应的烯烃衍生物。

举例来说, 2014 年 Ichikawa 课题组^[97,98]报道了一例镍催化三氟甲基烯烃与脂肪内炔选择性偶联反应(Eq. 4), 通过脱掉 2 个氟原子实现形式上的[3+2]环化构建

氟代环戊二烯。Liu 和 Bi 等^[99]对此反应机理进行了理论研究。实验和计算推测该反应启动步有两种可能: 通过烯丙位碳-氟键对镍氧化加成启动或通过烯炔氧化环化启动。如图 8 所示, 理论计算表明, 从三氟甲基烯烃配位的零价镍 **62** 出发, 烯丙位碳-氟键氧化加成活化能高达 32.5 kcal/mol (**63-ts**), 实际实验条件下很难实现。而烯炔氧化环化活化能仅为 18.5 kcal/mol (**66-ts**), 远远低于碳-氟键氧化加成。经历氧化环化后, 可得到镍杂五元环中间体 **67**。此后, 该中间体上三氟甲基的氟原子逐渐靠近镍, 经历四元环过渡态 **68-ts**, 氟原子从三氟甲基上转移到镍, 并在 **69** 中转变为二氟亚甲基, 从而实现 β -氟消除。计算表明该过程活化能仅为 15.4 kcal/mol。过渡态 **68-ts** 的几何结构如图 8 中所示, 其中将要形成的氟镍键长度为 1.94 Å, 将要断裂的碳-氟键长度为 1.87 Å。此后, 中间体 **69** 可经历内式双键插入得到五元环中间体 **72**。由于此时烷基镍的 β 位仍旧有氟原子, 因此第二步 β -氟消除可通过过渡态 **73-ts** 实现。后续的配体交换将氟代环戊二烯产物 **61** 释放, 并完成催化循环。此后, Chen 等^[100]的理论研究也证明了该机理的正确性。因此, 从之前的理论和实验研究表明, 过渡金属对 C—F 键的直接氧化加成比较困难, 而对应的配体协助, 使得 S_N2 反应和 β -F 消除成为了有利途径。

2 总结与展望

有机氟化学凭借其独特的内涵在材料科学、催化化学、医学、精细化工以及生物化学领域引起了越来越多的重视, 其核心在于碳-氟键的构建和切断。过渡金属的引入为活化碳-氟键提供了新的可能性, 也逐渐成为合成很多复杂有机物的一种替代途径。一般来说, 过渡金属参与碳-氟键的活化和切断包括以下四种模式: 碳-氟键对金属的氧化加成、过渡金属活化的方向亲核取代、碳(sp^3)-氟键双分子亲核取代(S_N2)以及 β -氟消除。尽管相关实验报道引起了合成化学家的浓厚兴趣, 但由于机理尚不清楚, 大大限制了这类反应的应用。本文中, 通过对之前理论计算研究工作的总结, 试图构建一个系统性的反应机理框架。理论计算表明, 当使用还原性较强的零价镍催化剂时, 反应可按照氧化加成模式进行启动。而如果使用零价钯催化剂, 则需要对氟原子进行额外活化才能发生氧化加成。当使用氢化金属物种还原多氟代芳烃时, 氢负离子可以与多氟代芳烃发生芳香亲核取代实现碳-氟键活化。对于碳(sp^3)-氟键来说, 如果使用“硬”的 Lewis 碱, 例如锂盐或镁盐, 则可按照双分

图8 镍催化 β -氟消除模式的碳-氟键切断反应势能面

Figure 8 Free energy profiles for Ni-catalyzed C—F bond cleavage by β -fluoride elimination

The energies were determined by DFT with the M06 functional in toluene solvent. The relative free energies (ΔG) in toluene are given in kcal/mol. The bond lengths are in angstroms

子亲核取代(S_N2)方式活化碳(sp^3)-氟键。此外, β -氟消除也是一种可能的替代机理。尽管之前的理论研究也注意到如何活化碳-氟键是一个关键的化学问题, 但是据我们所知, 目前针对这个领域的研究仍旧存在很多空白。如果能够对过渡金属促进的碳-氟键活化机理继续进行深入系统研究, 一定能够为实验提供更多设计思路和指导。

References

- Brown, J. M.; Gouverneur, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8610.
- Furuya, T.; Klein, J. E. M. N.; Ritter, T. *Synthesis* **2010**, 1804.
- Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature* **2011**, *473*, 470.
- Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214.
- Clark, J. H.; Wails, D.; Bastock, T. W. *Aromatic Fluorination*, CRC Press, Boca Raton, FL, **1996**.
- Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley, Weinheim, Germany, **2004**.
- Zeng, Z.; Zhang, T.; Yue, X. Y.; Zhang, H.; Bai, R. P.; Lan, Y. *Sci. Sin. Chim.* **2018**, *48*, 736 (in Chinese).
(曾珍, 张涛, 岳小雨, 张华, 白若鹏, 蓝宇, 中国科学, **2018**, *48*, 736.)
- Doherty, N. M.; Hoffmann, N. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 553.
- Torrens, H. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1957.
- Kiplinger, J. L.; Richmond, T. G.; Osterberg, C. E. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 373.
- Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
- Wang, J.; Roselló, M. S.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
- O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.
- Wang, L. *Ph.D. Dissertation*, Shandong University, Ji'nan **2016** (in Chinese).
(王麟, 博士论文, 山东大学, 济南, **2016**.)
- McGrady, J. E.; Perutz, R. N.; Reinhold, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5268.
- Bosque, R.; Clot, E.; Fantacci, S.; Maseras, F.; Eisenstein, O.; Perutz, R. N.; Renkema, K. B.; Caulton, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12634.
- Jasim, N. A.; Perutz, R. N.; Whitwood, A. C.; Braun, T.; Izundu, J.; Neumann, B.; Rothfeld, S.; Stammer, H. G. *Organometallics* **2004**, *23*, 6140.
- Cronin, L.; Higgitt, C. L.; Karch, R.; Perutz, R. N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4920.
- Vela, J.; Smith, J. M.; Yu, Y.; Ketterer, N. A.; Flaschenriem, C. J.; Lachicotte, R. J.; Holland, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7857.
- Lindup, R. J.; Marder, T. B.; Perutz, R. N.; Whitwood, A. C. *Chem. Commun.* **2007**, 3664.
- Lin, Y.; Zhu, L.; Lan, Y.; Rao, Y. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 14937.
- Shan, C. H.; Luo, X. L.; Qi, X. T.; Liu, S.; Li, Y. Z.; Lan, Y. *Organometallics* **2016**, *35*, 1440.
- Liu, R. R.; Zhu, L.; Hu, J. P.; Lu, C. J.; Gao, J. R.; Lan, Y.; Jia, Y. X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5890.
- Ye, J. H.; Zhu, L.; Yan, S. S.; Miao, M.; Zhang, X. C.; Zhou, W. J.; Li, J.; Lan, Y.; Yu, D. G. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8324.
- Kang, K.; Liu, S. S.; Xu, T.; Wang, D. C.; Leng, X. B.; Bai, R. P.; Lan, Y.; Shen, Q. L. *Organometallics* **2017**, *36*, 4727.
- Li, Y. Z.; Zou, L. F.; Bai, R. P.; Lan, Y. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 615.
- Zhu, L.; Ye, J. H.; Duan, M.; Qi, X. T.; Yu, D. G.; Bai, R. P.; Lan, Y. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 633.
- Yuan, C. C.; Zhu, L.; Zeng, R. S.; Lan, Y.; Zhao, Y. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1277.
- Braun, T.; Cronin, L.; Higgitt, C. L.; McGrady, J. E.; Perutz, R. N.; Reinhold, M. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 19.
- Braun, T.; Perutz, R. N. *Chem. Commun.* **2002**, 2749.
- Wang, T. L.; Yu, Z. Y.; Hoon, D. L.; Huang, K. W.; Lan, Y.; Lu, Y.

- X. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 4912.
- [32] Duan, M.; Zhu, L.; Qi, X. T.; Yu, Z. Y.; Li, Y. Z.; Bai, R. P.; Lan, Y. *Sci. Rep.* **2017**, 7, 7619.
- [33] Braun, T.; Perutz, R. N.; Sladek, M. I. *Chem. Commun.* **2001**, 2254.
- [34] Burdeniuc, J.; Jedlicka, B.; Crabtree, R. H. *Chem. Ber.* **1997**, 130, 145.
- [35] Wilhelm, R.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3808.
- [36] Braun, T.; Noveski, D.; Ahijado, M.; Wehmeier, F. *Dalton Trans.* **2007**, 3820.
- [37] Kiso, Y.; Tamao, K.; Kumada, M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 50, 12.
- [38] Tamao, K.; Sumitani, K.; Kiso, Y.; Zembayashi, M.; Fujioka, A.; Kodama, S.; Nakajima, I.; Minato, A.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 1958.
- [39] Nishimine, T.; Taira, H.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 359.
- [40] Okusu, S.; Okazaki, H.; Tokunaga, E.; Soloshonok, V. A.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 6744.
- [41] Zhang, X.; Liu, Y.; Chen, G.; Pei, G.; Bi, S. *Organometallics* **2017**, 36, 3739.
- [42] Doi, R.; Kikushima, K.; Ohashi, M.; Ogoshi, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3276.
- [43] Ohashi, M.; Shibata, M.; Ogoshi, S. *Angew. Chem.* **2014**, 126, 13796.
- [44] Ohashi, M.; Kambara, T.; Hatanaka, T.; Saijo, H.; Doi, R.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3256.
- [45] Qi, X. T.; Li, Y. Z.; Bai, R. P.; Lan, Y. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 2799.
- [46] Liu, S.; Qi, X. T.; Qu, L. B.; Bai, R. P.; Lan, Y. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, 8, 1645.
- [47] Li, Y. Y.; Chen, Y. H.; Shan, C. H.; Zhang, J.; Xu, D. D.; Bai, R. P.; Qu, L. B.; Lan, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 1885 (in Chinese). (李园园, 程玉华, 单春晖, 张敬, 徐冬冬, 白若鹏, 屈凌波, 蓝宇, 有机化学, **2018**, 38, 1885.)
- [48] Li, Y. Z.; Liu, S.; Qi, Z. S.; Qi, X. T.; Li, X. W.; Lan, Y. *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21, 10131.
- [49] Luo, Y. X.; Liu, S.; Xu, D.; Qu, L. B.; Luo, X. L.; Bai, R. P.; Lan, Y. *J. Organomet. Chem.* **2018**, 864, 148.
- [50] Hofmann, P.; Unfried, G. *Chem. Ber.* **1992**, 125, 659.
- [51] Belt, S. T.; Helliwell, M.; Jones, W. D.; Partridge, M. G.; Perutz, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1429.
- [52] Schaub, T.; Radius, U. *Chem.-Eur. J.* **2005**, 11, 5024.
- [53] Belt, S. T.; Duckett, S. B.; Helliwell, M.; Perutz, R. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 928.
- [54] Jasim, N. A.; Perutz, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8685.
- [55] Braun, T.; Cronin, L.; Higgitt, C. L.; McGrady, J. E.; Perutz, R. N.; Reinhold, M. *New J. Chem.* **2001**, 25, 19.
- [56] Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2119.
- [57] Fuchibe, K.; Ohshima, Y.; Mitomi, K.; Akiyama, T. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 1158.
- [58] Braun, T.; Noveski, D.; Ahijado, M.; Wehmeier, F. *Dalton Trans.* **2007**, 3820.
- [59] Meier, G.; Braun, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 1546.
- [60] Braun, T.; Perutz, R. N. *Chem. Commun.* **2002**, 2749.
- [61] Shan, C. H.; Zhu, L.; Qu, L. B.; Bai, R. P.; Lan, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7552.
- [62] Shan, C. H.; Zhong, K. B.; Qi, X. T.; Xu, D. D.; Qu, L. B.; Bai, R. P.; Lan, Y. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 3178.
- [63] Chen, C. H.; Luo, Y. X.; Fu, L.; Chen, P. H.; Lan, Y.; Liu, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 1207.
- [64] Zhang, H.; Wang, H. Y.; Luo, Y. X.; Chen, C. H.; Gao, Y. M.; Chen, P. H.; Guo, Y. L.; Lan, Y.; Liu, G. S. *ACS Catal.* **2018**, 8, 2173.
- [65] Yin, Y. Z.; Yue, X. Y.; Zhong, Q.; Jiang, H. M.; Bai, R. P.; Lan, Y.; Zhang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1639.
- [66] Yuan, C. C.; Zhu, L.; Chen, C. P.; Chen, X. L.; Yang, Y.; Lan, Y.; Zhao, Y. S. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 1189.
- [67] Yao, W. J.; Yu, Z. Y.; Wen, S.; Ni, H. Z.; Ullah, N.; Lan, Y.; Lu, Y. X. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 5196.
- [68] Yu, Z. Y.; Lan, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11501.
- [69] Yue, X. Y.; Shan, C. H.; Qi, X. T.; Luo, X. L.; Zhu, L.; Zhang, T.; Li, Y. Y.; Li, Y. Z.; Bai, R. P.; Lan, Y. *Dalton Trans.* **2018**, 47, 1819.
- [70] Li, J. J.; Zhang, D. J.; Sun, H. J.; Li, X. Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1897.
- [71] Reade, S. P.; Mahon, M. F.; Whittlesey, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1861.
- [72] Murphy, E. F.; Murugavel, R.; Roesky, H. W. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3425.
- [73] Torrens, H. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 1957.
- [74] Vela, J.; Smith, J. M.; Yu, Y.; Ketterer, N. A.; Flaschenriem, C. J.; Lachicotte, R. J.; Holland, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7857.
- [75] Fahey, D. R.; Mahan, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2501.
- [76] Fahey, D. R.; Mahan, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 522.
- [77] Reinhold, M.; McGrady, J. E.; Perutz, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5268.
- [78] Nova, A.; Erhardt, S.; Jasim, N. A.; Perutz, R. N.; Macgregor, S. A.; McGrady, J. E.; Whitwood, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15499.
- [79] Schaub, T.; Fischer, P.; Steffen, A.; Braun, T.; Radius, U.; Mix, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9304.
- [80] Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 154.
- [81] Jasim, N. A.; Perutz, R. N.; Whitwood, A. C.; Braun, T.; Izundu, J.; Neumann, B.; Rothfeld, S.; Stammer, H. G. *Organometallics* **2004**, 23, 6140.
- [82] Macgregor, S. A.; Roe, D. C.; Marshall, W. J.; Bloch, K. M.; Bakmutov, V. I.; Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15304.
- [83] Kozuch, S.; Amatore, C.; Jutand, A.; Shaik, S. *Organometallics* **2005**, 24, 2319.
- [84] Blum, O.; Frolov, F.; Milstein, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 258.
- [85] Su, M.; Chu, S. *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 3400.
- [86] Erhardt, S.; Macgregor, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15490.
- [87] Johnson, S. A.; Mroz, N. M.; Valdizon, R.; Murray, S. *Organometallics* **2011**, 30, 441.
- [88] McKay, D.; Riddlestone, I. M.; Macgregor, S. A.; Mahon, M. F.; Whittlesey, M. K. *ACS Catal.* **2015**, 5, 776.
- [89] Yoshikai, N.; Matsuda, H.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9590.
- [90] Macgregor, S. A.; McKay, D.; Panetier, J. A.; Whittlesey, M. K. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 7386.
- [91] Jaiswal, A. K.; Goh, K. K. K.; Sung, S.; Young, R. D. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1934.
- [92] Jia, X.; Guo, P.; Duan, J.; Shu, X. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 640.
- [93] Honda, K.; Harris, T. V.; Hatanaka, M.; Morokuma, K.; Mikami, K.; *Chem.-Eur. J.* **2016**, 22, 8796.
- [94] Erickson, L. W.; Lucas, E. L.; Tollefson, E. J.; Jarvo, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 14006.
- [95] Xu, Z. Y.; Yang, Y. N.; Jiang, J. L.; Fu, Y. *Organometallics* **2018**, 37, 1114.
- [96] Zell, T.; Schaub, T.; Radacki, K.; Radius, U. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 1852.
- [97] Ichitsuka, T.; Fujita, T.; Arita, T.; Ichikawa, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 7564.
- [98] Ichitsuka, T.; Fujita, T.; Ichikawa, J. *ACS Catal.* **2015**, 5, 5947.
- [99] Zhang, X. M.; Liu, Y. X.; Chen, G.; Pei, G. J.; Bi, S. W. *Organometallics* **2017**, 36, 3739.
- [100] Chen, W. J.; Xu, R. N.; Lin, W. M.; Sun, X. J.; Wang, B.; Wu, Q. H.; Huang, X. *Front. Chem.* **2018**, 6, 319.

(Cheng, F.)