亚铜催化芳基硼酸三氟甲基化反应的理论研究

何晓倩^{1†}, 单春晖^{2†}, 戚孝天^{2*}, 白若鹏^{2*}, 蓝宇^{2*}

1. 中南民族大学化学与材料科学学院, 武汉 430070

2. 重庆大学化学化工学院, 重庆 400044

†同等贡献

*通讯作者, E-mail: qixiaotian@cqu.edu.cn; ruopeng@cqu.edu.cn; lanyu@cqu.edu.cn

收稿日期: 2017-03-20; 接受日期: 2017-05-17; 网络版发表日期: 2017-06-30

国家自然科学基金(编号: 21372266)和中央高校基本科研业务费(重庆大学, 编号: 106112017CDJXY220007)资助项目

摘要 本文运用密度泛函理论(DFT)计算研究了以Togni试剂为氟源, CuI/邻二氮菲催化的芳基硼酸三氟甲基化反应机理. 计算结果表明, 该反应经历转金属化-协同亲电取代路径, 通过协同的五元环过渡态亲电取代过程实现三氟甲基转移. 反应势能面分析显示, 芳基硼酸与铜催化剂的转金属化是整个反应路径的决速步, 其活化能是21.7 kcal/mol. 在此基础上, 对比计算了苯乙基硼酸与铜催化剂的转金属化过程, 研究结果表明, 与苯基硼酸相比, 烷基硼酸的转金属化的能垒更高, 是动力学不利的过程.

关键词 三氟甲基化, DFT计算, 转金属化, 亲电取代

1 引言

三氟甲基取代的芳香族化合物由于其独特的脂溶性、稳定性和生物相容性, 过去的几十年在药物化学、农业化学和功能材料等领域扮演着越来越重要的角色. 因此, 科学家越来越关注三氟甲基化反应, 并发展了一系列新的芳烃和杂环芳烃三氟甲基化策略. 其中, 过渡金属催化的芳基卤化物^[1-3]、芳基硼酸^[4,5]、芳香胺等化合物和三氟甲基试剂的偶联反应是其中的一个重要类别. 例如, Yu课题组^[6]报道了醋酸钯催化的、以Umemoto试剂为三氟甲基源的芳烃三氟甲基化反应; Gong课题组^[7]以Langlois试剂为三氟甲基来源, 以固体过硫酸钠为自由基引发剂, 在无催化剂下实现了芳烃的三氟甲基化. 此外, Baran等^[8]、MacMillan等^[9]和Li

等^[10]分别报道了通过光引发或过氧化物引发的芳香族的三氟甲基化反应. 由此可见, 这一领域的发展方兴未艾, 是有机合成方法学的重点研究方向.

如图1所示, 最近, Shen课题组^[11]报道了铜催化以Togni试剂作为三氟甲基来源的芳基硼酸三氟甲基化反应. 在该研究中, 以廉价的碘化亚铜为催化剂, 实现了温和条件下的芳基硼酸的三氟甲基化反应. 他们认为, Togni试剂在铜催化剂作用下可以转化为具有亲电性的三氟甲基中间体; 然而, 对于该反应的历程, 并没有做出详细说明. 这突显出与传统的偶联反应相比, 对过渡金属催化的三氟甲基化反应的机理研究仍然比较有限. 由于三氟甲基化试剂的多样性, 在反应中可能转化为三氟甲基负离子、自由基、正离子等多种不同反应性的中间体, 导致三氟甲基化反应机理的

引用格式: 何晓倩, 单春晖, 戚孝天, 白若鹏, 蓝宇. 亚铜催化芳基硼酸三氟甲基化反应的理论研究. 中国科学: 化学, 2017, 47: 859-864
He X, Shan C, Qi X, Bai R, Lan Y. Mechanistic insights into copper-catalyzed trifluoromethylation of aryl boronic acids: a theoretical study. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 859-864, doi: 10.1360/N032017-00056

图1 亚铜催化的芳基硼酸三氟甲基化反应(网络版彩图)

多样性和研究的复杂性. 因此, 对过渡金属催化三氟甲基化的机理进行深入、系统地研究就显得极为迫切和必要. 我们认为, 在三氟甲基化反应中, 三氟甲基试剂的活化和后续的转化过程往往是这类反应的关键过程, 对其详细机理有必要进行深入研究. 理论计算是一个功能强大的工具, 可揭示详细的反应机理, 并使我们对反应机理获得更深刻的认识^[12-14]. 因此, 我们使用密度泛函理论(density functional theory, DFT)方法, 对上述反应中三氟甲基试剂活化和转化机理进行了理论计算研究.

2 计算方法

主要本文中的计算均采用GAUSSIAN 09量子化学计算程序包完成^[15]. 所有结构优化采用密度泛函方

法B3-LYP^[16,17]和基组6-31G(d) (对Cu和I采用赝势基组SDD^[18])进行几何优化. 简谐频率振动计算用来确认每一个驻点是稳定的中间体或者过渡态, 同时也用来得到每一个驻点焓和Gibbs自由能的校正值. 由Truhlar课题组^[19,20]开发的密度泛函M11-L计算溶剂化单点能更为精确, 因此本课题组^[21-26]将其用于单点能计算. 为了校正溶剂效应对体系能量的影响, 在气相条件下的最佳优化结构的基础上使用量子力学电荷密度模型(SMD)模型^[27]. 6-311+G(d) (对金属Cu和I采用赝势基组SDD)方法来计算溶剂化单点能. 本文中所报道的能量是采用M11-L方法在二丁醚中获得的Gibbs自由能. 文中关键反应中间体和过渡态的几何结构由CYLview软件绘制^[28]. 文中所有的几何结构信息详见网络版补充材料.

3 结果与讨论

如图2所示, 本文结合早先报道和Togni试剂的化学性质, 提出了CuI/邻二氮菲催化芳基硼酸三氟甲基化反应的3种竞争机理. 在3种机理中, 首先, 芳基硼酸和亚铜催化剂I经转金属化形成芳基铜中间体II. 随后Togni试剂配位到金属铜上生成中间体III. 3条路径的

图2 亚铜催化芳基硼酸三氟甲基化的可能反应路径(网络版彩图)

主要区别在于还原消除的反应中心不同: 路径A中, 芳基从铜原子迁移到碘原子上形成化合物IV. 随后高价碘化合物经C-C键还原消除, 释放出三氟甲基化目标产物, 亚铜催化剂I再生后进入下一个催化循环. 路径B中, 三氟甲基通过协同的五元环过渡态V-ts迁移到芳环上, 一步实现对芳基亲电取代反应. 在路径C中, 三氟甲基首先迁移到铜原子上, 形成三价铜中间体VI. 接着三价铜中间体再经C-C键还原消除, 生成三氟甲基目标产物, 同时再生亚铜催化剂I.

通过理论计算模拟了以上推测反应机理中能量的变化趋势. 如图3所示, 选取活性催化物种亚铜化合物1作为Gibbs自由能势能面的相对零点. 亚铜化合物1利用配阴离子上的氧原子和苯硼酸通过氢键相互作用, 生成中间体2并放热7.0 kcal/mol. 中间体2可以异构化生成中间体3, 其中配阴离子的氧原子与硼形成配位键, 这时相对能量上升3.7 kcal/mol. 之后, 经过过渡态4-ts转金属化释放一分子硼酸酯5后得到芳基铜中间体6, 这一步活化能为21.7 kcal/mol. 这是一步平衡反应, 芳基铜中间体6的相对自由能是-8.4 kcal/mol, 仅比中间体2低1.4 kcal/mol. 芳基铜中间体6与Togni试剂7配位生成四配位中间体8, 分子数减少导致熵损失

吸热1.2 kcal/mol.

如图3所示, Togni试剂络合的芳基铜中间体8, 随后会通过3条不同的反应路径(路径A、路径B和路径C)生成三氟甲基化产物. 路径A中(红色虚线所示), 苯基经过一个四元环过渡态9-ts从铜原子迁移到碘原子, 生成高价碘中间体10, 这一步的活化自由能为18.4 kcal/mol. 中间体10相对自由能1.1 kcal/mol, 表明这一步为吸热反应. 这条途径中关键中间体和过渡态的CYLView结构如图4所示. 芳基迁移过渡态9-ts中, O-I键的键长是2.40 Å, 比中间体8的键长增长了0.14 Å; I-C键的键长(2.32 Å)比中间体8的键长(2.19 Å)增长了0.13 Å, 这些都说明芳基迁移导致碘原子配位数增多. 化合物10中O-I键长2.73 Å, 远小于碘原子、氧原子范德华半径的加和, 表明碘原子是四配位的.

然后, 四配位高价碘中间体10经过一个三元环过渡态11-ts, 还原消除生成目标产物12, 同时再生成亚铜化合物1并大量放热. 此途径中, 过渡态11-ts的相对Gibbs自由能为11.5 kcal/mol. 过渡态11-ts的几何结构如图4所示. F₃C-I的键长是3.47 Å, F₃C-C的键长是2.71 Å. 这些数据表明, I-F₃C键断裂的同时C-CF₃键形成. 此途径同样生成活性催化物种铜中间体1和相应的

图3 芳基硼酸三氟甲基化反应的两种竞争路径的势能面. 图中双齿氮配体均为邻二氮菲(网络版彩图)

图4 优化后的关键中间体与过渡态的几何结构(网络版彩图)

三氟甲基化产物12.

在路径B中, Togni试剂络合的芳基铜中间体8还可以直接经过五元环过渡态13-ts发生协同亲电取代得到同样产物. 过渡态13-ts的相对Gibbs自由能比途径A中经过的过渡态11-ts低7.3 kcal/mol, 说明在动力学上该反应更倾向于经历路径B. 过渡态13-ts (图4)的几何结构中, O-I、I-CF₃和C-CF₃键长分别为3.05、3.09和2.89 Å. 以上键长信息说明, C-CF₃的形成和O-I、I-CF₃键的断裂同时发生. 经历过渡态13-ts后, Cu-Ph键发生断裂, 因此, 在这一路径中实现三氟甲基化是通过一个协同的亲电取代来进行的.

在路径C中, Togni试剂中的三氟甲基经过四元环过渡态14-ts迁移到铜原子上, 形成五配位的三价铜中间体15, 此过程的活化自由能为14.6 kcal/mol. 过渡态14-ts的相对自由能比途径B中经过的过渡态13-ts高2.0 kcal/mol, 说明路径C在能量上是不利的. 过渡态14-ts (图4)的几何结构中, Cu-CF₃、F₃C-I、I-O和Cu-O键的键长分别为3.50、2.80、2.81和1.88 Å. 这些数据表明, F₃C-I与I-O键断裂的同时, Cu-CF₃与Cu-O键生成. 随后, 五配位的三价铜中间体15经三元环过渡态16-ts还原消除得到三氟甲基化目标产物, 同时再生活性亚铜化合物1完成催化循环. 这一过程的活化能为6.8 kcal/mol. 过渡态16-ts的几何结构如图4所示. F₃C-Cu键的键长是2.10 Å, F₃C-C键的键长是2.05 Å. 表明F₃C-Cu键断裂的同时F₃C-C键生成.

另外, 我们对烷基硼酸的相应反应也进行了机理计算, 以期通过理论计算为实验提供指导性的信息.

如图5所示, 苯乙基硼酸17作为反应底物和活性催化物种, 亚铜化合物1通过氢键相互作用生成中间体18. 中间体18的相对自由能是0.2 kcal/mol, 这比中间体2的相对能量(图1)高出7.2 kcal/mol. 随后, 中间体18异构化为化合物19, 经过过渡态20-ts转金属化生成烷基铜中间体21, 并释放硼酸酯5. 这一步的活化自由能是28.1 kcal/mol, 比苯硼酸转金属化相应的活化能高出6.4 kcal/mol. 由转金属化所需较高的活化能可以看出, 烷基硼酸在这个反应中不够活泼. 过渡态4-ts与20-ts的CYLView结构如图6所示. 苯硼酸转金属化过渡态4-ts中, Cu-C键的键长是2.01 Å, 比烷基硼酸转金属化过渡态20-ts的键长(2.08 Å)短了0.07 Å. 另外, 亚铜化合物1与苯基硼酸反应生成中间体3, 该过程放热3.3 kcal/mol, 而亚铜化合物1与烷基硼酸反应生成中间体19吸热2.9 kcal/mol, 说明苯基硼酸与铜配位得到的络合物能量上更为稳定, 从而促进了苯硼酸的转金属过程.

4 结论

本文运用密度泛函理论计算, 研究了CuI/邻二氮菲催化芳基硼酸三氟甲基化反应的机理. 计算结果表

图5 苯乙基硼酸17和亚铜化合物1反应的势能面. 图中双齿氮配体均为邻二氮菲

图 6 优化后的4-ts、20-ts的几何结构(网络版彩图)

明, 该反应以活性催化物种烷氧基亚铜作为起点, 在催化循环中, 首先芳基硼酸和配阴离子的氧原子结合得到络合物中间体, 然后发生转金属化得到芳基铜中

间体. 接下来, Togni试剂在和芳基铜配位后, 经历协同亲电取代的五元环过渡态, 直接实现芳环的三氟甲基化, 得到三氟甲基芳香化合物. 在该反应路径中, 转金属化这一步骤的活化自由能为21.7 kcal/mol, 是这一反应的速控步. 相对地, 芳基迁移到高价碘上并还原消除, 或三氟甲基迁移到铜原子后还原消除的过程活化能较高, 可以排除这些路径. 另外, 我们对烷基硼酸的反应性也进行了理论研究. 计算结果表明, 苯乙基硼酸转金属化的活化自由能比苯硼酸相应反应的活化自由能高6.4 kcal/mol, 说明烷基硼酸的转金属化是动力学不利的过程. 希望通过对Togni试剂参与的三氟甲基化反应研究, 能为此类反应提出恰当的反应模型, 并为三氟甲基化反应的实验设计提供有效的指导.

补充材料

本文的补充材料见网络版chemcn.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

参考文献

- 1 Cho EJ, Senecal TD, Kinzel T, Zhang Y, Watson DA, Buchwald SL. *Science*, 2010, 328: 1679–1681
- 2 Knauber T, Arian F, Rösenthaller GV, Goossen LJ. *Chem Eur J*, 2011, 17: 2689–2697
- 3 Lundgren RJ, Stradiotto M. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 9322–9324
- 4 Chu L, Qing FL. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 7262–7263
- 5 Senecal TD, Parsons AT, Buchwald SL. *J Org Chem*, 2011, 76: 1174–1176
- 6 Wang X, Truesdale L, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 3648–3649
- 7 Wang D, Deng GJ, Chen S, Gong H. *Green Chem*, 2016, 18: 5967–5970
- 8 Ji Y, Brueckl T, Baxter RD, Fujiwara Y, Seiple IB, Su S, Blackmond DG, Baran PS. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 14411–14415
- 9 Nagib DA, MacMillan DWC. *Nature*, 2011, 480: 224–228
- 10 Li L, Mu X, Liu W, Wang Y, Mi Z, Li CJ. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 5809–5812
- 11 Liu T, Shen Q. *Org Lett*, 2011, 13: 2342–2345
- 12 Sun TY, Wang X, Geng H, Xie Y, Wu YD, Zhang X, Schaefer III HF. *Chem Commun*, 2016, 52: 5371–5374
- 13 Zhang J, Szabó KJ, Himo F. *ACS Catal*, 2017, 7: 1093–1100
- 14 Zhou B, Yan T, Xue XS, Cheng JP. *Org Lett*, 2016, 18: 6128–6131
- 15 Gaussian 09, Revision D.01. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant J C, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam NJ, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas Ö, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013
- 16 Becke AD. *J Chem Phys*, 1993, 98: 5648–5652
- 17 Lee C, Yang W, Parr RG. *Phys Rev B*, 1988, 37: 785–789
- 18 Dolg M, Wedig U, Stoll H, Preuss H. *J Chem Phys*, 1987, 86: 866–872
- 19 Peverati R, Truhlar DG. *J Phys Chem Lett*, 2012, 3: 117–124
- 20 Peverati R, Truhlar DG. *Phys Chem Chem Phys*, 2012, 14: 11363–11370

- 21 Liu D, Tang S, Yi H, Liu C, Qi X, Lan Y, Lei A. *Chem Eur J*, 2014, 20: 15605–15610
- 22 Qi X, Zhang H, Shao A, Zhu L, Xu T, Gao M, Liu C, Lan Y. *ACS Catal*, 2015, 5: 6640–6647
- 23 Zhu L, Qi X, Lan Y. *Organometallics*, 2016, 35: 771–777
- 24 Shan C, Luo X, Qi X, Liu S, Li Y, Lan Y. *Organometallics*, 2016, 35: 1440–1445
- 25 徐婷, 戚孝天, 蓝宇. 中国科学: 化学, 2016, 46: 616–622
- 26 罗小玲, 李英姿, 戚孝天, 朱磊, 陈昌国, 蓝宇. 中国科学: 化学, 2017, 47: 341–349
- 27 Marenich AV, Cramer CJ, Truhlar DG. *J Phys Chem B*, 2009, 113: 6378–6396
- 28 Legault CY. CYLView, Version 1.0b. Université de Sherbrooke, Canada, 2009

Mechanistic insights into copper-catalyzed trifluoromethylation of aryl boronic acids: a theoretical study

Xiaoqian He^{1†}, Chunhui Shan^{2†}, Xiaotian Qi^{2*}, Ruopeng Bai^{2*}, Yu Lan^{2*}

¹ College of Chemistry & Materials Science, South-Central University For Nationalities, Wuhan 430070, China

² School of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China

†These authors contributed equally to this work

*Corresponding authors (email: qi7xiaotian@cqu.edu.cn; ruopeng@cqu.edu.cn; lanyu@cqu.edu.cn)

Abstract: Density functional theory (DFT) calculations were employed to study the mechanism for copper-catalyzed trifluoromethylation of aryl boronic acids by Togni's reagent. Computational results suggest that the catalytic cycle proceeds with the transmetallation between phenylboronic acid and copper(I) species, which generates a phenylcopper(I) intermediate. Subsequent coordination of Togni's reagent and the electrophilic substitution of CF₃ group to phenyl group finally afford the trifluoromethylation product through a concerted five-membered ring transition state. The transmetallation process with an activation free energy of 21.7 kcal/mol is determined to be the rate-determining step of this reaction. Moreover, the reactivity of alkylboronic acid was also calculated and proven to be unfavorable due to the higher activation free energy of transmetallation process.

Keywords: trifluoromethylation, DFT calculation, transmetallation, electrophilic substitution

doi: [10.1360/N032017-00056](https://doi.org/10.1360/N032017-00056)