阴离子协助镍催化碳氟键官能团化反应机理研究

曾珍^{1†}, 张涛^{2†}, 岳小雨², 张华^{3*}, 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 400030

3. 南昌大学化学学院, 南昌 330031

†同等贡献

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

收稿日期: 2018-04-28; 接受日期: 2018-06-13; 网络版发表日期: 2018-06-27

国家自然科学基金(编号: 21772020, 21602096)和中央高校基本科研业务费(编号: 106112017CDJXY220007)资助项目

摘要 由于碳-氟键的化学惰性, 其高效催化转化一直是有机化学中的难题之一. 本文运用密度泛函理论(DFT)计算, 研究了镍催化碳-氟/碳-氢键交叉偶联反应构建2-芳基噁唑衍生物的机理. 计算结果表明, 体系中氟负离子能够稳定零价镍金属催化剂, 得到氟负离子配位的阴离子镍活性催化物种. 在氟负离子协助下碳-氟键对阴离子镍氧化加成得到二价芳基镍物种, 是催化循环的速控步骤. 在碳氢键切断过程中, Brønsted碱直接进攻去质子, 得到二芳基镍中间体, 最终通过还原消除得到交叉偶联产物. 在这一过程中, 阴离子镍活性催化物种的稳定性明显高于通常推测的中性镍催化物种, 这一模型为理解惰性碳-氟键活化反应机理提供了新的思路.

关键词 碳-氟键, 密度泛函理论, 氟负离子协助, 阴离子镍

1 引言

过渡金属催化的碳-卤键官能团化反应由于其效率高、条件温和、官能团兼容性好等特征, 在过去几十年中被广泛应用于有机合成中^[1]. 其中非常典型的例子就是以氯苯、溴苯及碘苯等芳基卤代物作为反应底物, 通过过渡金属参与碳-氯、碳-溴和碳-碘键断裂去构建新的化学键. 从热力学角度来说, 碳-氟键相对于其他的碳-卤键(如碳-氯、碳-溴和碳-碘键), 其键解离能更高、也更难被活化, 所以过渡金属催化的碳-氟键官能团化反应往往具有很大的挑战性. 而正是由于碳-氟键的稳定性, 过渡金属催化的碳-氟键官能团化

反应往往适合应用于复杂有机化合物合成的末期修饰^[2]. 这使得研究者也越来越关注过渡金属催化的碳-氟键官能团化反应, 其中铂、钯、钴和镍这几种过渡金属参与的该类反应尤为重要^[3-5]. 在这类反应中, 镍催化的碳-氟键官能团化反应, 由于其反应活性好、金属廉价易得等特点, 正逐渐成为该领域研究的热门.

自1973年, Kumada课题组^[6]报道了镍催化的芳香族氟化物参与的Kumada-Corriu交叉偶联反应后, 越来越多的镍催化的碳-氟键官能团化反应被开发出来^[7-12]. 最近本课题组^[13]报道了镍催化的碳-氟/碳-氢键交叉偶联反应. 如图1所示, 该反应通过切断芳香族氟化物的不活泼碳-氟键以及噁唑类化合物的碳-氢键

引用格式: Zeng Z, Zhang T, Yue X, Zhang H, Bai R, Lan Y. Mechanism investigation for anoin-assisted nickel catalyzed C-F bond functionalization reaction: a DFT study. *Sci Sin Chim*, 2018, 48: 736-742, doi: 10.1360/N032018-00105

图 1 镍催化的碳-氟/碳-氢键交叉偶联反应(网络版彩图)

Figure 1 Nickel catalyzed C-F/C-H cross coupling reaction (color online).

来构建新的碳-碳键,从而合成2-芳基咪唑衍生物.该反应机理的相关研究仍有待开展.依照本课题组^[14-20]之前在过渡金属催化交叉偶联反应机理的研究,我们发现通常在含有强碱体系的镍催化交叉偶联反应中,反应体系中大量存在的阴离子会改变金属的配位形式和配位能力,导致其反应机理的多样性和研究的复杂性.因此,我们推测在该反应中,体系中其他阴离子的存在同样会影响碳-氟键的活化模式.对镍催化碳-氟键官能团化反应的机理进行深入系统的研究就显得尤为迫切和必要.理论计算是一种强大而有效的工具,可以揭示更为详细的反应机理,并能指导和设计合理的反应体系.在此,我们使用密度泛函理论(density functional theory, DFT)计算方法对之前报道的镍催化的碳-氟/碳-氢键交叉偶联反应进行理论计算研究.研究的内容主要包括以下3点: (1) 能够解释反应的过程是否需要阴离子来协助镍金属物种完成催化循环; (2) 能够描述反应路径中碳-氢键活化的方式及原因; (3) 能够揭示反应经历的合理路径.

2 计算方法

本文中的计算均在GAUSSIAN 09量子化学计算程序包运行下完成^[21].所有结构优化采用密度泛函方法B3-LYP^[22,23]和6-31G(d)基组(对Ni采用赝势基组SDD^[24])进行几何优化.在整个计算过程中对1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)(IMes)配体的结构进行了简化,用苯基替代了配体中的2,4,6-三甲基苯基,并将这一简化模型应用于整个计算过程中.频率振动计算被用来确认每一个驻点是局部最小值或最合适的过渡态,同时能够得到每一个驻点焓和Gibbs自由能的热力学校正值.由Truhlar课题组^[25,26]开发的密度泛函方法M11-L在处理能量时更为准确,因此本课题组^[27-30]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,在气相条件下最佳优化结构的基础上我们使用了量子力学电荷密度模型(SMD模型)^[31]计算单点能,并采用了

更为精准的6-311++G(d,p) (对金属Ni采用赝势基组SDD)基组.本文中所报道的能量是通过M11-L方法在环己烷溶剂中获得的Gibbs自由能,并在B3-LYP方法下得到的热力学校正值校正过后计算所得.文中关键反应中间体和过渡态的结构由CYLview软件绘制^[32].

3 结果与讨论

在机理研究过程中,我们选取了苯并咪唑与氟苯参与的反应体系为模板反应进行理论计算.如图2所示,本文结合早先报道的镍催化碳-氟及碳-氢键官能团化反应的实验研究,提出了可能的反应路径.催化循环的起点为IMes配位的零价镍催化剂I.首先,活性催化剂I经历氟苯的碳-氟键氧化加成得到二价镍中间体II;随后苯并咪唑在叔丁氧负离子和镍中间体II的协助下实现了碳-氢键活化,得到中间体III并同时释放出叔丁醇和氟负离子.最后中间体III经历还原消除得到产物IV并再生活性催化剂I,完成催化循环.

由于反应体系中含有过量的叔丁醇钠,这会导致在反应体系中存在大量的叔丁氧负和氟负离子.而这些阴离子可能会与反应起始镍催化剂相结合得到阴离子镍物种,改变镍催化反应的模式和活性.因此我们首先对阴离子协助镍催化以及电中性镍参与的氟苯碳-氟键切断进行了机理比较.如图3所示,根据反应起始催化剂物种中配体的不同,我们提出了三种可能的氧化加成路径.路径A为氟负离子协助的镍参与氧化加成;路径B为叔丁氧负离子协助的镍参与氧化加成;路径C为电中性镍参与的氧化加成.

首先对氟苯中碳-氟键对镍氧化加成的机理进行了研究,并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4所示,氟负离子配位的阴离子镍物种1相对自由能最低,因此被选作势能面的零点.在路径A(黑色路径)中,底物氟苯2与零价镍物种1配位得到三配位的阴离子镍中间体3,这时相对自由能上升了2.7 kcal/mol.之后氟苯中的碳氟键会经过一个三元环过渡态4-ts(结构如图5所示)被切断,得到一个热力学稳定的阴离子二价镍中间体5.这一步的反应活化能为23.9 kcal/mol,在高温下应能较快进行.由于反应体系中存在大量的叔丁醇钠,因此该反应机理的研究也应该考虑叔丁氧负离子协助镍参与氧化加成路径B(蓝色路径).在此路径中,叔丁氧负离子配位的阴离

图2 镍催化碳-氟/碳-氢键交叉偶联反应的可能反应路径(网络版彩图)

Figure 2 Possible mechanism for nickel catalyzed C-F/C-H cross coupling reaction (color online).

图3 中性镍和阴离子镍参与的氟苯碳-氟键氧化加成路径(网络版彩图)

Figure 3 Neutral and anionic nickel species catalyzed C-F bond oxidative addition of fluorobenzene (color online).

子镍物种 $1a$ 的相对自由能仅比氟负离子配位的阴离子镍物种 1 高了 0.9 kcal/mol, 这说明体系中这两种阴离子镍金属物种是共存的. 随后氟苯与阴离子镍物种 $1a$ 配位得到中间体 $3a$, 并伴随 6.2 kcal/mol相对自由能的升高. 之后经过过渡态 $4a-ts$, 氟苯 2 与镍氧化加成得到芳基镍中间体 $5a$. 而这一过程所需要的总能为 26.9 kcal/mol, 比路径A中氟负离子协助的镍氧化加成过程的能垒高了 3.0 kcal/mol. 通过比较过渡态结构, 我们推测这是由于叔丁氧负离子体积比氟负离子更大, 空间位阻更明显, 因此在氟苯发生反应过程中所需要

的能垒也就更大. 以上计算结果表明, 氟负离子协助的镍氧化加成路径A比叔丁氧负离子协助镍氧化加成路径B更有利. 通过对路径A和B的计算, 我们比较了不同阴离子协助下镍氧化加成反应的活性, 但反应体系中镍催化剂也有可能是以电中性的形式存在的, 因此我们对电中性镍参与的氧化加成路径C (蓝色路径)也进行了机理探究. 电中性镍物种 $3b$ 可经过氟负离子配位的阴离子镍物种 1 与氟苯 2 的配体交换获得. 电中性镍物种 $3b$ 的相对自由能为 19.0 kcal/mol, 这表明电中性镍物种 $3b$ 的稳定性远低于氟负离子配位的阴离子镍物种 1 . 之后再经过氧化加成过渡态 $4b-ts$ 得到二价镍中间体 $5b$. 这一过程所需要的总活化能为 40.5 kcal/mol, 这表明该路径相对不利, 所以应该被排除. 而造成这一现象的原因主要是由于氟负离子作为配体时与金属镍结合后, 镍带有一单位形式的负电荷, 从而使得金属镍原子电子密度被提高, 更易给出电子, 发生氧化反应. 以上的计算结果表明, 路径A是最合理的氟苯对镍氧化加成路径, 反应的活性催化物种为氟负离子配位的阴离子镍物种 1 , 氧化加成需要在氟负离子协助下完成.

我们对后续的碳-氢键切断和碳-碳键生成的机理也进行了理论探究. 如图6所示, 芳基镍阴离子 5 会与苯并噁唑 6 经历配体交换得到噁唑配位的中性镍中间体 7 , 并同时释放出氟负离子. 该过程吸热 15.7 kcal/mol. 之后的碳-氢键断裂可能有两种不同路径, 一种是 σ 键复分解路径, 另一种为Brønsted碱促进去质子化路径. 我们首先对 σ 键复分解形式的碳-氢键裂解路径(绿色路径)进行了研究. 在此路径中, 叔丁氧负离子会与中间体 7 发生配体交换, 生成叔丁氧基镍中间体 8 的同时释放出氟负离子. 这一过程需要进一步吸热 14.1 kcal/mol, 这是由于叔丁氧负离子的空间位阻比氟负离子大, 因此在结构优化过程中形成的中间体 7 只能是三配位的镍金属配合物, 导致整体结构的稳定性降低. 随后经历一个四元环过渡态 $9-ts$ 发生 σ 键复分解形式的碳-氢键切断, 得到更稳定的二价镍中间体 10 . 这条碳-氢键切断路径总能为 50.4 kcal/mol, 这表明该过程很难发生, 应该被排除. 在Brønsted碱参与的去质子化路径(黑色路径)中, 苯并噁唑C2位置上的氢可以与叔丁氧负中的氧原子形成一个弱氢键, 得到四配位的阴离子镍中间体 11 . 随后经历一个快速的质子转移过渡态 $12-ts$, 得到包含氮镍共价键的卡宾中间体

图4 中性镍和阴离子镍参与的氟苯碳-氟键氧化加成路径的势能面。括号中的能量为相对自由能, 单位为kcal/mol, 所有的能量值都是在环己烷溶剂化下使用M11-L方法计算所得(网络版彩图)

Figure 4 Free energy profiles for C-F bond oxidative addition of fluorobenzene to neutral and anionic nickel species. Energy values are given in kcal/mol and represent the relative free energies that were calculated using the M11-L method in solvent (cyclohexane). Bond lengths are given in angstrom (color online).

图5 B3-LYP方法优化后的4-ts, 4a-ts和4b-ts的几何结构, 键长的单位为埃(Å) (网络版彩图)

Figure 5 Optimized geometries of transition states 4-ts, 4a-ts and 4b-ts. Bond lengths are given in angstrom (color online).

14, 并释放出一分子的叔丁醇13. 计算表明, 中间体7的去质子化是放热的, 这是由于叔丁氧负离子具有较强的碱性, 而苯并咪唑C2位置上的氢本身在碱性条件下

也更容易离去, 因此Bronsted碱促进去质子化是碳-氢键切断中更有利的反应路径.

接下来, 中间体14会异构化得到更为稳定的苯

图6 氟负离子镍参与的苯并噁唑碳-氢键裂解和碳-碳键生成路径的势能面。括号中的能量为相对自由能, 单位为kcal/mol, 所有的能量值都是在环己烷溶剂化下使用M11-L方法计算所得(网络版彩图)

Figure 6 Free energy profiles for fluorine anion-assisted nickel catalyzed C-H bond cleavage of benzoxazole and C-C bond formation steps. Energy values are given in kcal/mol and represent the relative free energies that were calculated using the M11-L method in solvent (cyclohexane). Bond lengths are given in angstrom (color online).

并噁唑基镍中间体15. 最终, 经过一个三元环的还原消除过渡态16-ts, 形成新的碳碳键, 释放偶联产物17, 同时再生氟负离子配位的阴离子镍物种1, 完成催化循环. 这一步所需要跨越的能垒为20.8 kcal/mol, 较氧化加成步骤略低, 说明此步不是决速步. 该过程中关键过渡态16-ts的结构如图7所示. C1-C2键的键长为1.63 Å, Ni-C2键的键长为1.85 Å. 这些数据表明, 在Ni-C2键断裂的同时C1-C2键形成. 根据上述计算结果, 我们找到一条合理的碳-氢键切断和碳-碳键生成路径. 体系中的叔丁氧负离子, 会直接进攻苯并噁唑C2位置上的氢, 通过一步去质子化, 得到苯并噁唑镍中间体. 随后经过还原消除, 得到碳-碳键偶联产物, 并释放出起始氟负离子配位的镍金属催化剂, 完成催化循环.

4 结论

本文运用M11-L方法进行了密度泛函理论计算, 研究了镍催化碳-氟/碳-氢键交叉偶联反应的机理. 计算结果表明, 体系中氟负离子能够稳定镍金属催化剂, 得到氟负离子配位的阴离子镍活性催化物种. 在氟负离子协助下碳-氟键对阴离子镍氧化加成更加有利. 这一步能垒为27.7 kcal/mol, 是催化循环的速控步骤. 接下来的碳氢键切断过程中, 我们通过理论计算排除了σ键复分解机理, 并证明了该过程经历Brønsted碱直接进攻去质子路径. 最终我们通过理论计算得出一条最合理的反应路径. 首先镍催化剂在氟负离子协助下, 实现与氟苯发生氧化加成, 得到芳基

图 7 B3-LYP方法优化后的8-ts, 12-ts和16-ts的几何结构, 键长的单位为埃(Å) (网络版彩图)

Figure 7 Optimized geometries of transition states 8-ts, 12-ts and 16-ts. Bond lengths are given in angstrom (color online).

镍中间体。随后经历Brønsted碱的去质子化和还原消除得到交叉偶联产物并释放出起始阴离子镍催化剂, 完成催化循环。我们提出的阴离子促进氧化加成模型

为理解不活泼碳氟键活化反应机理提供了新的思路, 希望能够通过该机理研究促进碳氟键活化化学新的发展。

补充材料

本文的补充材料见网络版<http://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

- Corbet JP, Mignani G. *Chem Rev*, 2006, 106: 2651–2710
- Amii H, Uneyama K. *Chem Rev*, 2009, 109: 2119–2183
- Eisenstein O, Milani J, Perutz RN. *Chem Rev*, 2017, 117: 8710–8753
- Clot E, Eisenstein O, Jasim N, Macgregor SA, McGrady JE, Perutz RN. *Acc Chem Res*, 2011, 44: 333–348
- Ahrens T, Kohlmann J, Ahrens M, Braun T. *Chem Rev*, 2015, 115: 931–972
- Kiso Y, Tamao K, Kumada M. *J Organomet Chem*, 1973, 50: C12–C14
- Ichitsuka T, Fujita T, Ichikawa J. *ACS Catal*, 2015, 5: 5947–5950
- Tobisu M, Xu T, Shimasaki T, Chatani N. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 19505–19511
- Liu XW, Echavarren J, Zarate C, Martin R. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 12470–12473
- Zhou J, Kuntze-Fechner MW, Bertermann R, Paul USD, Berthel JHJ, Friedrich A, Du Z, Marder TB, Radius U. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 5250–5253
- Yu D, Lu L, Shen Q. *Org Lett*, 2013, 15: 940–943
- Yu D, Wang CS, Yao C, Shen Q, Lu L. *Org Lett*, 2014, 16: 5544–5547
- Yin Y, Yue X, Zhong Q, Jiang H, Bai R, Lan Y, Zhang H. *Adv Synth Catal*, 2018, 360: 1639–1643
- Qi X, Li Y, Bai R, Lan Y. *Acc Chem Res*, 2017, 50: 2799–2808
- Liu D, Tang S, Yi H, Liu C, Qi X, Lan Y, Lei A. *Chem Eur J*, 2014, 20: 15605–15610
- Yu S, Liu S, Lan Y, Wan B, Li X. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 1623–1631
- Tang S, Liu K, Long Y, Qi X, Lan Y, Lei A. *Chem Commun*, 2015, 51: 8769–8772
- Zhang T, Qi X, Liu S, Bai R, Liu C, Lan Y. *Chem Eur J*, 2017, 23: 2690–2699
- Li Y, Zou L, Bai R, Lan Y. *Org Chem Front*, 2018, 5: 615–622
- Liu S, Qi XT, Qu L-B, Bai R, Lan Y. *Catal Sci Technol*, 2011, 44: 333–348
- Frisch MJ. Gaussian 09, Revision D.01. Wallingford (CT): Gaussian, Inc. 2013. The full author list is shown in Supporting Information online.

- 22 Becke AD. *J Chem Phys*, 1993, 98: 5648–5652
- 23 Lee C, Yang W, Parr RG. *Phys Rev B*, 1988, 37: 785–789
- 24 Dolg M, Wedig U, Stoll H, Preuss H. *J Chem Phys*, 1987, 86: 866–872
- 25 Peverati R, Truhlar DG. *J Phys Chem Lett*, 2012, 3: 117–124
- 26 Peverati R, Truhlar DG. *Phys Chem Chem Phys*, 2012, 14: 11363–11370
- 27 Xu T, Qi XT, Lan Y. *Sci Sin Chim*, 2016, 46: 616–622 (in Chinese) [徐婷, 戚孝天, 蓝宇. 中国科学: 化学, 2016, 46: 616–622]
- 28 Luo XL, Li YZ, Qi XT, Zhu L, Chen CG, Lan Y. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 341–349 (in Chinese) [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]
- 29 Qi X, Zhang H, Shao A, Zhu L, Xu T, Gao M, Liu C, Lan Y. *ACS Catal*, 2015, 5: 6640–6647
- 30 Zhu L, Qi X, Lan Y. *Organometallics*, 2016, 35: 771–777
- 31 Marenich AV, Cramer CJ, Truhlar DG. *J Phys Chem B*, 2009, 113: 6378–6396
- 32 Legault CY. CYLView, Version 1.0b. Sherbrooke: Universite de Sherbrooke, 2009

Mechanism investigation for anoin-assisted nickel catalyzed C–F bond functionalization reaction: a DFT study

Zhen Zeng^{1†}, Tao Zhang^{2†}, Xiaoyu Yue², Hua Zhang^{3*}, 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 400030, China

³ College of Chemistry, Nanchang University, Nanchang 330031, China

†These authors contributed equally to this work.

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

Abstract: C–F bond functionalization still faces with great challenges in synthetic chemistry due to the inert nature of C–F bond in organic compounds. Herein, the newly reported DFT method M11-L was used to determine the mechanism of nickel catalyzed C–F/C–H bond cross coupling involving the C–F bond cleavage of fluoroarenes and C–H bond functionalization of oxazoles. DFT calculations revealed that fluoride would stabilize the nickel(0) compound to afford an active nickel(0) ate-complex. With the assistance of fluoride, the oxidative addition of C–F bond to nickel(0) ate-complex would yield an active nickel(II) species, which is the rate-determining step in this catalytic cycle. The following C–H bond cleavage step would proceed via a direct deprotonation step under the attack of Brønsted base, to generate diarylnickel(II) species. Finally, reductive elimination step would occur to give the coupling product with regeneration of active nickel(0) ate-complex. In this pathway, we found that the relative free energies of nickel ate-complex species are more stable than commonly assumed neutral-nickel intermediates. This work could provide a new way for the mechanism study of inert C–F bond activation reactions.

Keywords: C–F bond, DFT, assistance of fluoride, nickel ate-complex

doi: [10.1360/N032018-00105](https://doi.org/10.1360/N032018-00105)