

锰卟啉催化烷基 C-H 键氟化反应机理的理论研究

刘金英

福建师范大学, 福建福州, 350000;

摘要: 本文采用 DFT 研究 Mn(porphyrin)-F 催化烷基 C-H 氟化机理, 确定六配位 Mn(IV)物种 F-Mn-OI(AgF)Ar 为关键活性中间体, 并据此阐明反应路径。

关键词: 锰催化; 氟化; 密度泛函理论

DOI: 10.64216/3080-1508.26.03.067

含氟有机化合物因独特的理化性质在医药等领域应用广泛^[1]。因此高效构建 C-F 键一直是有机合成的重要课题。传统氟化方法多依赖底物预官能团化, 步骤增加且适用范围受限^[2]。近年来, 过渡金属催化体系凭借对 C-H 键活化与 C-F 键构筑的独特能力, 成为直接氟化研究的核心方向之一。其中以钨催化的导向基(DG)策略最为典型, 通过金属化 C-H 后发生还原消除实现氟化, 但该类方法仍存在底物依赖与条件窗口受限等问题^[3]。

此后, 随着过渡金属氟化体系的发展, 具备多价态、成本低且环境友好锰成为重要的催化平台。Groves 等报道, PhIO/AgF 条件下, 锰卟啉/salen 催化剂可在温和条件下实现烷基及苄位 C-H 氟化, 获得较高收率^[4]。锰卟啉在氧化剂作用下生成高价 MnV=O 物种并经 HAT 产生碳自由基, 后形成 HO-MnIV-F。C-F 键构建通过两条竞争路径完成, 即碳自由基与 HO-MnIV-F 回弹成键, 或先配体交换生成 Mn(IV)F₂后再氟化。单次循环实验中合成的 Mn(THP)F₂给出与标准条件相近的产率(43% vs 49%), 共同支持 Mn(IV)F₂为氟供体。这种高价 M=O 及其 X-M-OH 回弹机理源自生物氧化体系^[5]。但在卤化反应中, 计算往往预测偏向生成热力学稳定的羟基化产物^[6], 但实验观测以卤化产物为主。这表明当前模型未充分涵盖真实体系的复杂性。

不同于经典的 M-OXO 主导路径, 另一类研究认为关键活性物种可能是金属与氧化剂形成的 M-OXIDANT 加合物。已有多种过渡金属体系被报道支持该机制。例如分离表征的 M-OXIDANT 被证明能够直接氧化底物, 且在部分体系中其作用优于 Mn(V)=O, 被视为主导的氧化中心^[7]。Ceri 等提出锰卟啉体系, 执行 HAT 的活性氧化剂并非经典 Mn(V)=O, 而是由 Mn(III)-F 与 PhIO/AgF 作用经 SET 生成的六配位 Mn(IV)(F)OI(F)Ar^[8], 并伴随 Ag⁰形成。该体系中活性物种生成途径及介导 C-H 氟化成键的机制仍缺乏系统理论解释。为此, 本研究采用 DFT 构建关键中间体模型 F-Mn(IV)OI(AgF)Ar, 解析活性物种的形成过程及潜在反应路径, 为相关氟化催化体系的理性设计提供依据。

1 结果与讨论

所有计算 Gaussian 09 中完成^[9]。几何优化、频率分析均在 B3LYP/def2-SVP (acetonitrile-SMD)进行结构优化, 并在 B3LYP/def2-TZVP(acetonitrile-SMD)下进行单点能量计算^[10]。过渡态仅有一个虚频, 其余驻点无虚频, 通过 IRC 对关键过渡态进行路径追踪以确认反应通道^[11]。

由于 5IN1 的氧端有自旋密度, 我们沿该坐标定位到 IO 键断裂过渡态 5TS1, 能垒为 12.7 kcal/mol。生成活性氧锰物种 R1 与 PhI, 但热力学上不利(图 1.蓝色)。

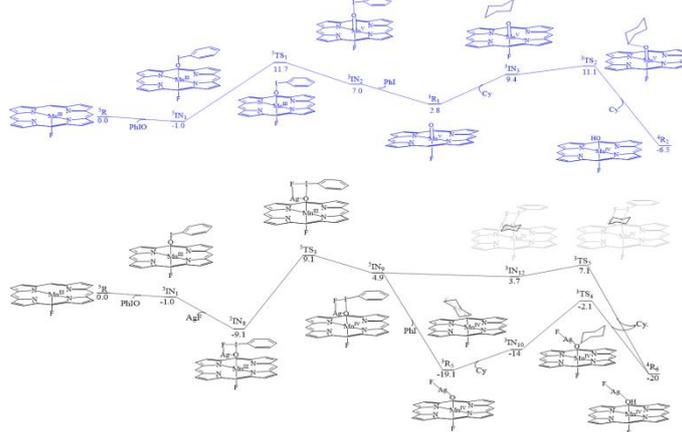


图 1. Groves 锰卟啉催化烷基 C-H 键氟化反应机理 (蓝色); 锰卟啉催化烷基 C-H 键氟化反应机理 (黑色 I & II)。

基于对自旋态与构象系统计算,发现氟源与氧化剂共同配位的 $Mn(IV)(F)OI(AgF)Ar(IN8)$ 具有最低自由能(图 1)。IN8 直接进行 HAT 的过渡态 TS6 能垒高达 43.7 kcal/mol,动力学上不可行。而 IN8 更可能先经 SET 断裂 I-O 键(TS3 = 9.1 kcal/mol)生成 IN9,随后发生 HAT 得到 R6(图 1.黑色 I),或进一步放能约 10 kcal/mol 形成更稳定的 R5 (图 1.黑色 II)。

按 Groves 路径, R1 与烷基结合吸收 6.6 kcal/mol 生成 IN3,随后经 C-H 断裂过渡态 TS2 生成 R2 与烷基自由基。后续氟化存在两条无能垒成键途径(图 2.蓝色),R2 与 Ag^+/F^- 作用经 IN6-IN7 转化为 $Mn-F_2$,再 R4 生成产物再生催化剂,或 R2 直接生成产物与 R3,随后 R3 与氟源反应生成 AgOH 返回起始催化剂。

锰卟啉催化烷基 C-H 氟化机理包含两条生成碳自由基的路径。一为 IN9 与底物结合生成 IN13 后经 TS5 发生 HAT,能垒为 2.2 kcal/mol,并放能生成 R6 与碳自由基(图 1.黑色线I),动力学最有利。二为 IN9 先转化为 R5,再经 TS4 进行 HAT 同样得到 R6 与碳自由基,但能垒更高。随后氟化可经两条通道完成,R6 与氟源交换生成 $Mn(IV)F_2(R7)$ 再与自由基形成产物(图 3.黑色线 I),或自由基与 R6 直接成键生成产物与 IN12,再转化为 AgOH 并再生活性催化剂(图 2.黑色线II)。

因此,我们提出一种 $Mn(III) \rightarrow Mn(IV) \rightarrow Mn(III)$ 的催化氟化机理。 $Mn(III)F$ 与 PhIO 和 AgF 形成 $F-Mn(IV)-OI(AgF)Ar$,并生成可执行 HAT 的 $Mn(IV)$ 物种,产生碳自由基与 $F-Mn(IV)-O(AgF)H$ 中间体,随后中间体与氟源交换生成 $Mn(IV)F_2$ 与自由基得到产物,或自由基直接与该中间体生成产物。

参考文献

[1]Y. Yu, A. Liu, G. Dhawan, H. Mei, W. Zhang, K. Izawa, V.A. Soloshonok, J. Han, Fluorine-containing pharmaceuticals approved by the FDA in 2020: Synthesis and biological activity, Chinese Chemical Letters 32(11) (2021) 3342-3354.
 [2]F. Yin, Z. Wang, Z. Li, C. Li, Silver-Catalyzed Decarboxylative Fluorination of Aliphatic Carboxylic Acids in Aqueous Solution, Journal of the American Chemical Society 134(25) (2012) 10401-10404.

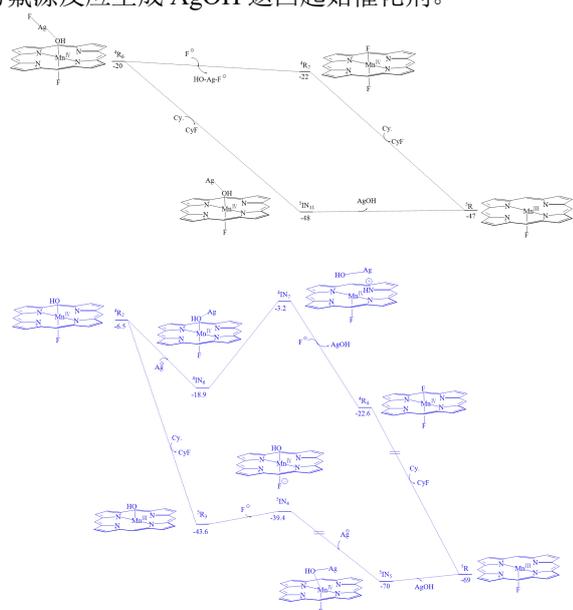


图 2. Groves 锰卟啉催化烷基 C-H 键氟化反应机理(蓝色 I & II); 锰卟啉催化烷基 C-H 键氟化反应机理(黑色 I & II)。

- [3]S. Bloom, C.R. Pitts, D.C. Miller, N. Haselton, M.G. Holl, E. Urheim, T. Lectka, A Polycyclic Component Metal-Catalyzed Aliphatic, Allylic, and Benzylic Fluorination, *Angewandte Chemie International Edition* 51(42) (2012) 10580-10583.
- [4]W. Liu, J.T. Groves, Manganese-Catalyzed Oxidative Benzylic C-H Fluorination by Fluoride Ions, *Angewandte Chemie International Edition* 52(23) (2013) 6024-6027.
- [5]P.R. Ortiz de Montellano, Hydrocarbon hydroxylation by cytochrome P450 enzymes, *Chem Rev* 110(2) (2010) 932-48.
- [6]V. Vennelakanti, G.L. Li, H.J. Kulik, Why Nonheme Iron Halogenases Do Not Fluorinate C-H Bonds: A Computational Investigation, *Inorganic Chemistry* 62(48) (2023) 19758-19770.
- [7]L. Zhang, Y.-M. Lee, M. Guo, S. Fukuzumi, W. Nam, Unprecedented Reactivities of Highly Reactive Manganese(III) - Iodosylarene Porphyrins in Oxidation Reactions, *Journal of the American Chemical Society* 142(47) (2020) 19879-19884.
- [8]G. Tarantino, T.G. Burrow, M. Aramini, M.L. Baker, C. Hammond, Elucidation of the Active Mn-Species Responsible for Alkane Fluorination Catalyzed by Mn Porphyrins, *ACS Catalysis* 15(6) (2025) 4499-4506.
- [9]M.J.F.e. al., Gaussian 09 Rev. D.01, Wallingford, CT, 2013.
- [10]A.D. Becke, Density - functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *The Journal of Chemical Physics* 98(7) (1993) 5648-5652.
- [11]C. Gonzalez, H.B. Schlegel, Reaction path following in mass-weighted internal coordinates, *The Journal of Physical Chemistry* 94(14) (1990) 5523-5527.