



非血红素铁、锰配合物催化烯烃不对称环氧化反应研究进展

苗成霞, 夏春谷, 孙伟*

碳基合成与选择氧化国家重点实验室; 中国科学院兰州化学物理研究所, 兰州 730000

*通讯作者, E-mail: wsun@licp.cas.cn

收稿日期: 2014-07-11; 接受日期: 2014-08-27; 网络版发表日期: 2014-10-24

doi: 10.1360/N032014-00199

摘要 手性环氧化物是重要的有机反应中间体. 金属氧化酶催化的氧化反应通常具有高效、高选择性、反应条件温和和绿色的特点, 模拟其中的非血红素铁加氧酶设计合成一系列手性四氮铁锰配合物催化烯烃不对称环氧化反应成为获得高产率、高对映选择性的手性环氧化物的一个重要方法. 本文综述了近年来非血红素手性四氮铁锰配合物催化烯烃不对称环氧化反应的研究进展及相应的机理研究.

关键词

烯烃
不对称环氧化
非血红素
四氮铁锰配合物

1 引言

手性环氧化合物不仅广泛存在于具有生物活性的化合物中, 而且是一种重要的有机反应中间体, 通过选择性开环和官能团转换可以方便地合成许多有价值的手性化合物, 在医药、农药、香料等精细化学品的合成上具有非常重要的意义, 因此, 手性环氧化合物的制备反应作为有机合成的一种重要方法得到了广泛关注^[1-5]. 在众多制备手性环氧化合物的方法中, 烯烃的不对称催化环氧化反应可以一次性在产物中引入两个手性中心, 是一种非常有效、经济的合成方法. 尽管不对称催化环氧化领域取得了诸多重要进展, 如 Sharpless 以不对称环氧化与不对称氢化分享了 2001 年的诺贝尔化学奖^[6, 7], 但目前许多体系仍存在选择氧化难度大, 反应历程复杂, 对映选择性低, 氧化剂不绿色, 催化效率低等问题, 因此, 从绿色化学角度考虑, 如何环境友好、快速、高效地控制反应进程和氧化深度, 提高目标产物的对映选择性是研究烯烃不对称环氧化反应最具挑战性的课题.

基于生物体内非血红素类氧化酶催化的独特性

质(如反应条件温和、高效、高选择性等)和对氧化酶结构、功能的不断深入研究, 以及金属氧化酶温和条件下选择氧化非活化 C-H 键的成功案例, 化学家们开始关注通过模拟酶催化过程建立高效、高选择性的仿生催化氧化体系^[8, 9]. 卟啉及其类似物可作为血红素酶模型化合物, Jacobsen 等^[10]和 Katsuki 等^[11-13]成功发展了手性 salen-Mn(III)配合物催化非官能化烯烃不对称环氧化反应. 而非血红素酶的金属中心与蛋白质的三个氨基酸基团配位形成八面体中心的一个面, 参与配位的氨基酸基团为二分子组氨酸和一分子天门冬氨酸或谷氨酸. 由于非血红素酶在各种氧化反应中呈现的高活性及高选择性, 成为发展氧化催化剂的理想研究平台之一^[14]. 其中甲烷单加氧酶是一种典型非血红素铁酶, 它具有羧基桥联双核铁中心^[15]. 已发展的四氮配体由芳香或 sp³ 杂化氮原子组成, 在较为苛刻的氧化反应条件下相对稳定, 其金属配合物呈八面体中心结构, 是一类典型的非血红素酶的模型化合物. 近年来, 一系列具有八面体结构的四氮锰、铁配合物作为模拟非血红素酶的模型化合物在氧化反应(如烷烃的 C-H 键氧化、C=C 键的环

氧化或双羟化、水氧化和磺化氧化等)中显示出来的特有的高活性、高稳定性, 受到了极大关注^[16-30]。本文以本课题组设计合成的非血红素四氮铁、锰配合物催化烯烃不对称环氧化反应为主线, 主要综述近年来以 H_2O_2 作为清洁氧化剂, 非血红素四氮铁、锰配合物催化烯烃不对称环氧化反应及其反应机理的最新研究进展。

2 非血红素手性四氮锰配合物与烯烃不对称环氧化反应

2.1 非血红素手性四氮锰配合物催化烯烃不对称环氧化反应

2003 年, Stack 等^[31-33]报道了以 $\text{Mn}^{\text{II}}(\text{R,R-MCP})-(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (MCP = *N,N'*-二甲基-*N,N'*-二(2-甲基吡啶)-1,2-环己二胺, 图 1, L1)配合物为催化剂催化缺电子烯烃的环氧化反应, 该催化体系在室温下使用过酸作为氧化剂可以快速将一系列的烯烃底物转化成环氧化合物, 其催化剂用量可以降低至 0.1 mol%, 产物的分离收率可以达到 85%以上, 但乙烯基环己烷在该催化体系下仅能获得 10%的 *ee* (enantio excess, 对映体过量)值, 这一研究开辟了四氮锰配合物催化烯烃的不对称环氧化反应。2007 年, Costas 等^[34]首次对 Stack 的高活性催化剂的配体 MCP 进行修饰, 在 MCP 的两个吡啶环的 4, 5 位并入蒽烯, 合成了手性四氮配体(*S,S*)-MCPPL3和(*R,R*)-MCPPL4, 其相应的锰配合物在过氧乙酸做氧化剂的条件下可以催化烯烃的环氧化反应, 反应活性与 $[\text{Mn}^{\text{II}}(\text{R,R-MCP})-(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2]$ 类似。但是, MCPPL 的锰配合物在催化烯烃的环氧化时表现出了较好的对映选择性, 产物 *ee* 值可达到 46%。Pfaltz 等^[35]用手性的(*R,R*)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺和手性 2-氯甲基恶唑啉合成了一系列手性四氮配体(图 2, L8~L10), 其相应的 $\text{Mn}(\text{SbF}_6)_2$ 配合物在催化 β -甲基苯乙烯的环氧化反应时最高可以得到 99%的转化率和 21%的 *ee* 值。

从反应活性的角度考虑, 已报道的非血红素四氮锰配合物催化烯烃环氧化反应已取得不错的结果, 但产物 *ee* 值最高只能达到中等, 这与有机小分子催化等仍存在很大差距。此外, 上述体系均选用过氧乙酸作为氧化剂, 基于原子经济性的考虑, 除了氧气, 双氧水是最佳的氧化剂, 反应后仅仅产生副产物水,

是一种绿色的氧化剂。

基于 MCP 的锰配合物在烯烃环氧化方面的优异表现, 本课题组试图利用格式反应在吡啶的亚甲基位引入大的芳香基团, 以改变配体和金属中心的空间位阻和电子性质, 进而改变反应活性和产物选择性, 因此设计合成了一系列具有四手性中心的四氮配体(图 1, L5~L7)及其相应的锰配合物, 并用单晶 X-射线衍射测定了它们的晶体结构, 锰中心为八面体几何构型, 且 N4 配体与锰中心以典型 *cis*- α 构型配位。选取过氧化氢为氧化剂、乙酸作为添加剂, 这类配合物催化烯烃的环氧化反应最高获得了 89% *ee*^[36]。该工作发表后得到了国际上仿生催化及有机合成领域专家的广泛关注^[37-39]。基于多手性中心 N4 配体的锰配合物催化体系在获得高的对映选择性方面取得了重要的突破。

随后, Bryliakov 和 Talsi 考察了一系列基于 MCP 衍生的锰配合物 and 不同氧化剂对烯烃不对称环氧化反应的影响。研究发现, 转化率和选择性均可达 100%, 当选用过氧乙酸为氧化剂时 *ee* 值也可达

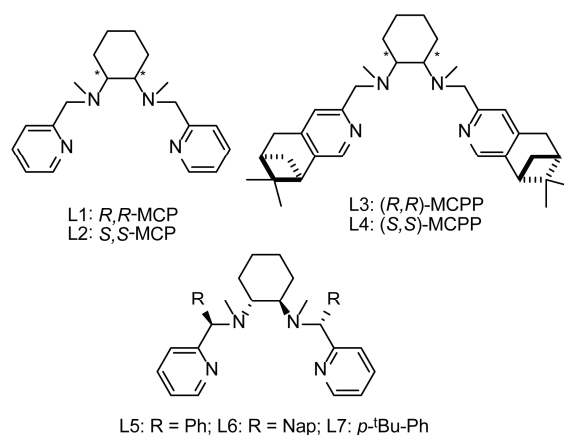


图 1 MCP 及其衍生的四氮配体^[31-34, 36]

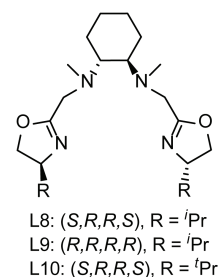


图 2 恶唑啉衍生的四氮配体^[35]

79%^[40]. 此外, 该小组分别以环己二胺或联吡咯与吡啶甲醛制备手性四氮配体 MCP 和 PDP(PDP = 1,1-二(2-甲基吡啶)-2,2'-联吡咯, 图 3, L11). 并以过氧乙酸或双氧水为氧化剂, 将相应手性四氮锰配合物应用于催化烯烃不对称环氧化反应, 产物 *ee* 值分别可达 89% 和 84%, 催化剂的转化数(TON)最高可达 1000^[41]. Costas 小组^[42]以 PDP 衍生的手性四氮配体(图 3, L12 和 L13)的锰配合物为催化剂, 以 0.1 mol% 催化量, 1.2 当量 H_2O_2 和 14 当量醋酸条件下实现各种烯烃的不对称环氧化反应. 该体系在 30 min 内可获得 80%~100% 的产率和 40%~73% 的 *ee*.

虽然以手性四氮锰配合物催化烯烃不对称环氧化反应的产物 *ee* 值已有较大提高, 但从催化化学的角度考虑, 催化剂效率还是非常低, TON 往往低于 100. 配体中 N 供体的电子特征会影响配体与金属中心的配位, 从而改变反应活性中间体或过渡态的构象, 可能导致反应活性和立体选择性发生改变. 为了进一步获得高活性催化剂, 基于非血红素金属酶的二组氨酸-羧酸三元面式活性中心的结构^[5], 本课题组用苯并咪唑作为 N 供体来代替吡啶环, 一方面通过含有两个 N 的咪唑的引入调节电子效应, 另一方面并入具有 π 电子接收能力的苯环既可以起到疏水的作用又能形成一个手性口袋; 同时以天然脯氨酸衍生的二胺代替传统二胺, 合成了一类具有类组氨酸咪唑配位单元的新型四氮配体(图 4, L14 和 L15), 其锰配合物在不对称环氧化反应中显示了极高的活性, 可在万分之一催化剂量的条件下高对映选择性获得环氧产物, TON 最高可达 9600, 转化频率(TOF)可达 983 min^{-1} , 这是目前催化活性最高的不对称环氧化催化剂之一. 尽管配体具有 C_1 对称轴, 但相应的锰配合物仍为 *cis-α* 构型^[43]. 此外, 脯氨酸衍生的二胺与吡啶甲醛和手性环己二胺与苯并咪唑构成的四氮配体(图 4, L16-L18)的锰配合物同样在烯烃不对称环氧化反应中表现出不错或很高的对映选择性, 但催

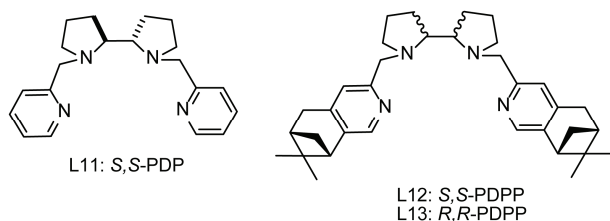


图 3 PDP 及其衍生的四氮配体^[41, 42]

化活性稍低^[44, 45].

最近, 高爽课题组^[46]以四氮配体 L20(图 5)和 $\text{Mn}(\text{OTf})_2$ 为催化剂, 在 2.0 当量 H_2O_2 , 5.0 当量醋酸条件下, 原位催化烯烃的不对称环氧化反应, 产物 *ee* 值最高可达 99%. 近来, 该小组又在此基础上合成了一系列不同取代的四氮配体 L19~L27(图 5), 同样采用原位的方法实现了烯烃的不对称环氧化反应. 并筛选了各种有机羧酸, 发现选用 1-金刚烷甲酸为添加剂时, 反应有比较好的结果, 该体系可适用于顺式烯烃、反式烯烃、端基烯烃和三取代的烯烃等, 最高可得到 99% 的 *ee* 值^[47].

目前已报道的以双氧水为清洁氧化剂的体系中, 醋酸是必需的助剂, 它对催化活性和反应选择性起决定性作用, 但其用量一般为当量以上, 甚至达到了 14 当量. 近来, Costas 通过调控配体的电子性质实现了突破性进展, 设计制备了含有 *N,N*-二甲基的联吡咯二胺衍生的四氮配体(图 6), 并将其相应的手性四氮锰配合物应用于烯烃的不对称环氧化反应, 有机羧酸的用量最低可以降低至 0.35 mol%, 产物的产率和 *ee* 值最高可达 99% 和 98%. 其中不饱和类固醇类化合物的环氧化产物最高 *de* (diastereomeric excess, 非对映体过量) 值为 94%^[48]. 在此基础上, Bryliakov 也发展了由氨基取代的吡啶甲醛和联吡咯二胺制备的四氮配体 L29(图 7)的锰配合物, 并将其用于各种缺电子烯烃的不对称

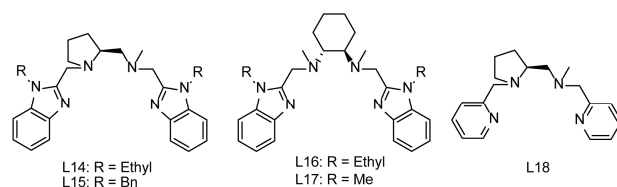


图 4 孙伟课题组合成的应用于烯烃不对称环氧化反应的部分手性四氮配体^[43~45]

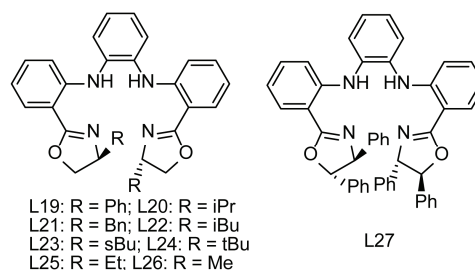


图 5 高爽课题组合成的应用于烯烃不对称环氧化反应的手性四氮配体^[46, 47]

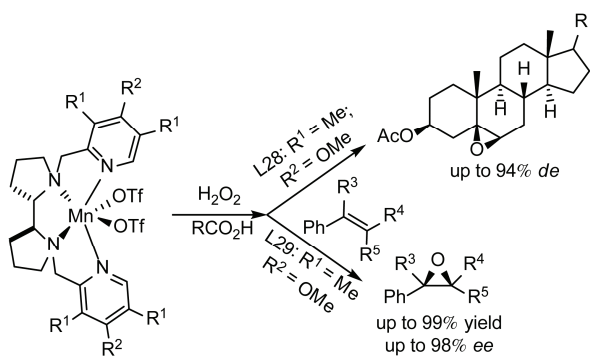


图6 Costas拓展的PDP衍生的手性四氮配体及其锰配合物的应用^[48]

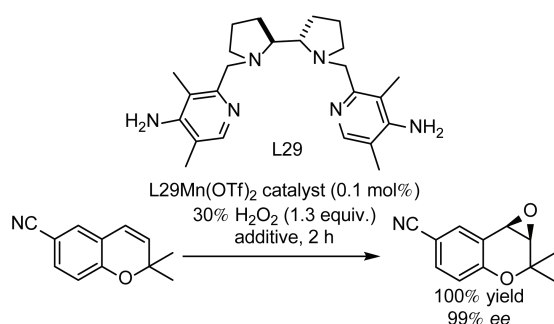


图7 Bryliakov拓展的PDP衍生的手性四氮配体及其锰配合物的应用^[49]

环氧化反应,底物可实现定量转化,产物可获得高达99%的 ee 。该催化体系的催化活性和对应选择性有所提高,但是有机羧酸的使用量仍很高^[49]。

此外,Abdi小组以2-酰吡啶甲基与环己二胺合成一系列在MCP配体的吡啶亚甲基位引入甲基的手性四氮配体L30~L33(图8)。研究发现,以0.1 mol%的L32手性四氮锰配合物为催化剂,1.2当量 H_2O_2 为氧化剂,3当量醋酸为添加剂,在 $0^\circ C$,1 h内可使底物几乎定量转化,产物获得88% ee 。此外,该催化剂成功使用三次之后,产物 ee 值基本保持不变,而产率稍有降低^[50]。

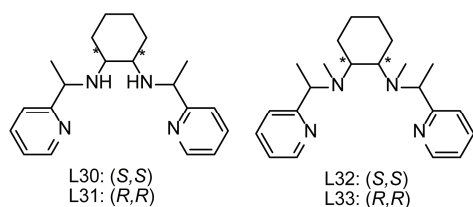


图8 MCP衍生的配体^[50]

2.2 非血红素四氮锰配合物催化烯烃不对称环氧化反应的机理研究

目前,有关以双氧水为氧化剂,非血红素四氮锰配合物催化烯烃不对称环氧化反应的体系建立较多,但是对于其机理的研究却远远不够,而且提出的机理大多是建立在四氮铁配合物催化烯烃不对称环氧化反应的机理研究基础上。2011年,Bryliakov和Talsi等^[41]系统研究了MCP衍生的四氮锰配合物的反应活性,考察了不同氧化剂,如过氧乙酸、烷基过氧化氢、亚碘酰苯等的影响。结果表明:非血红素四氮锰配合物的反应活性取决于氧化剂、底物、反应温度等,而对映选择性则与氧化剂有关,这说明氧化剂分子进入到了活性氧化中间体的结构中。此外,利用电子顺磁共振(EPR)对反应进程进行了研究。研究表明,在没有底物的条件下, $[LMn^{II}]^{2+}$ 催化剂与两电子氧化剂可转化为 $[LMn^{IV}=O]^{2+}$ 化合物,进而转化为混合价态的双锰化合物 $[LMn^{IV}(\mu-O)_2Mn^{III}L]^{3+}$ 。但是这两种高价中间体对立体选择性的环氧化反应都没有活性。另一方面, $[LMn^{IV}=O]^{2+}$ 化合物可作为路易斯酸活化氧化剂生成新的类似于Goldberg等报道的“第三氧化剂”的氧化物种 $[LMn^{IV}=O(OX)]^{n+}$ ^[51, 52]。由此, $[LMn^{IV}=O(OX)]^{n+}$ 中间体被认为是非血红素锰配合物催化烯烃环氧化反应的主要氧化路径(图9)。

之后,该小组在研究各种有机羧酸对氨基吡啶类四氮锰配合物催化烯烃环氧化反应时发现,有机羧酸的种类会影响反应活性和对应选择性,这表明有机羧酸应该与活性物种有作用,反应路径不是经过简单的路易斯酸活化双氧水或有机羧酸帮助O—O键异裂生成高价锰氧中间体^[42]。

随后,Bryliakov等^[53]发现增加酸的空间位阻有利于增加产物的对映选择性,并提出了反应经三价锰中间体的过程。此外,通过EPR对反应中间体进行表征,这些结果均表明在 H_2O_2 /有机羧酸体系中,氧转移的活性物种是五价的 $Mn=O$ 中间体 $[(L)-Mn^VO(OCOR)]^{2+}$ (图10)。Abdi小组^[50]也通过紫外可见、CD光谱和动力学研究等对反应体系进行表征,提出了与Bryliakov等类似的机理。

近来,Bryliakov和Talsi课题组对 $LMn^V=O$ 中间体如何控制产物 ee 值及与底物电子性质的关系提出了相应的机理。他们认为低活性的烯烃(即缺电子烯烃),反应过渡态会更倾向于产物化,导致底物和活

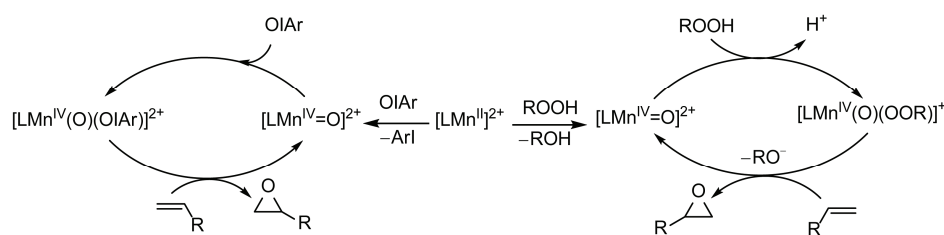


图 9 Bryliakov 和 Talsi 提出的经四价锰中间体的烯烃环氧化反应的可能催化机理^[41]

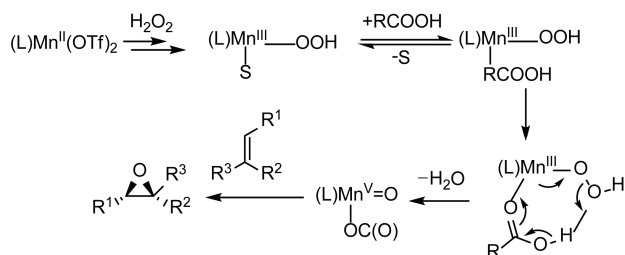


图 10 经三价锰中间体的烯烃环氧化反应的可能催化机理^[53]

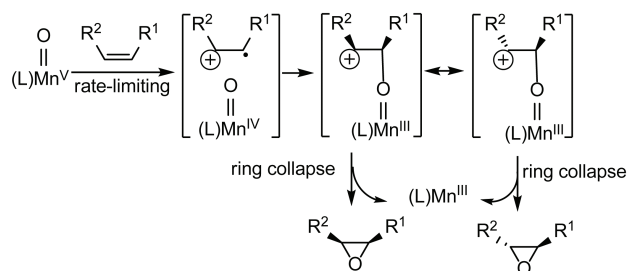


图 11 Bryliakov 和 Talsi 等提出的 $\text{Mn}^{\text{V}}=\text{O}$ 中间体与底物的作用方式^[49]

性锰氧中间体有强的作用力. 得到的高不稳定的碳正离子会快速关环, 从而以高的 *ee* 值得到相应的环氧化物(图 11)^[49].

3 非血红素四氮铁配合物与烯烃不对称环氧化反应

3.1 非血红素四氮铁配合物催化烯烃不对称环氧化反应

铁元素是地壳内含量最为丰富的金属元素之一, 且毒性小. 从可持续化学、绿色化学的角度考虑, 发展铁催化的有机反应具有极为重要的意义^[54, 55]. 1986 年, Que 等^[56]报道了首例以合成配体 L1 的铁配合物为催化剂, H_2O_2 为氧化剂的烯烃环氧化反应, 该结果被认为是天然非血红素酶的功能模拟. 随后, Valentine, Que, Costas 等^[57-61]课题组利用各种非手性四氮配体(图 12, L34~L38)的相应铁配合物实现烯烃的环氧化反应. 2001 年, Jacobsen 等^[62]首次将 $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{MEP})(\text{CH}_3\text{CN})_2]-(\text{SbF}_6)_2$ (L39, MEP = *N,N'*-二甲基-*N,N'*-二(2-吡啶甲基)-1,2-乙二胺)/ $\text{H}_2\text{O}_2/\text{CH}_3\text{COOH}$ 应用于脂肪族烯烃(包括末端烯烃)的环氧化反应中, 可以快速高产率的得到产物, 这是铁配合物模拟甲烷单加氧酶(MMO)用于制备烯烃环氧化反应的报道. 上述体系在快速高效获得环氧化物方面取得了不错的结果, 但这些

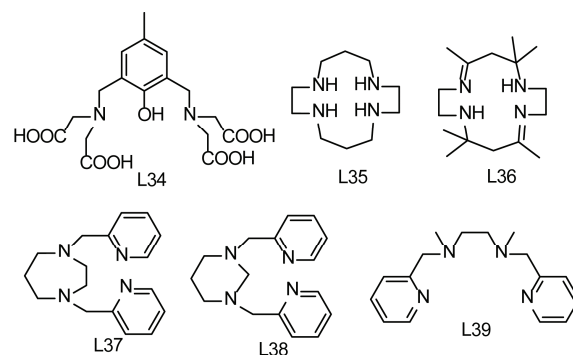


图 12 非手性的四氮配体^[57-62]

体系均为非手性四氮铁配合物的催化体系.

基于本课题组利用格氏反应在 MCP 的吡啶亚甲基位引入大的芳香基团, 其相应锰配合物在烯烃不对称环氧化反应中的优异表现, 我们合成了一系列相应的手性四氮铁配合物, 并用单晶 X-射线衍射测定了它们的晶体结构, 铁中心同样为八面体几何构型, 且 N4 配体与铁中心也以典型 *cis-α* 构型配位. 使用该铁配合物作为催化剂首次实现了烯烃不对称环氧化反应, 获得了高达 87% *ee*(图 13)^[63]. 与前面四氮锰配合物的发展类似, 我们课题组仍然用苯并咪唑作为 N 供体来代替吡啶环, 以天然脯氨酸衍生的二胺代替传统二胺, 合成相应的 C_1 对称轴的四氮铁配合物, 成功实现了三取代环状烯酮及查耳酮类衍生

物的不对称环氧化反应, 催化剂量为 2 mol%, 对映选择性高达 98% *ee*(图 14)^[64].

同时, 我们发现手性环己二胺与苯并咪唑构成的手性四氮配体的铁配合物同样在烯烃不对称环氧化反应中显示了很高的对映选择性, 最高 *ee* 值可以达到 94%^[44]. 此外, Bryliakov 等^[53]也将手性四氮配体 PDP 的铁配合物应用于催化烯烃的不对称环氧化反应, 在 2.0 当量 H_2O_2 , 1.1 当量 2-乙基己酸条件下, 产物对映选择性最高可达 86%.

近来, Costas 等^[65]通过调控配体的电子性质在四氮铁配合物催化烯烃不对称环氧化方面也实现了突破性进展, 以 *N,N*-二甲基修饰的 PDP 四氮配体的铁配合物为催化剂, 仅使用 3.0 mol% 有机羧酸为添加剂, 成功实现烯烃的不对称环氧化反应, 对映选择性和产率分别可高达 99%、99%(图 15).

3.2 非血红素四氮铁配合物催化烯烃不对称环氧化反应的机理研究

与非血红素四氮锰配合物催化烯烃不对称环氧化反应的机理研究相比较, 其四氮铁配合物的催化机理研究相对更成熟一些. 早在 2001 年, Jacobsen 小

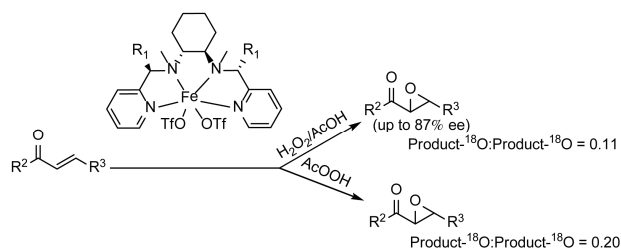


图 13 孙伟课题组合成的 MCP 衍生的手性四氮铁配合物及其应用^[63]

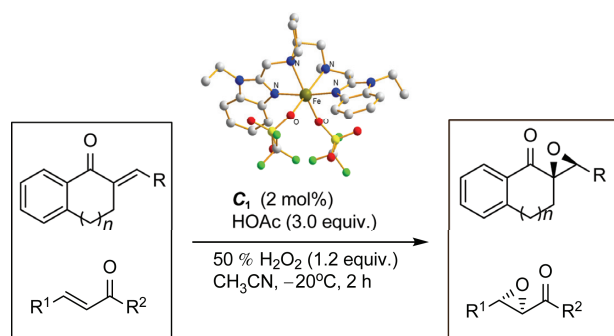


图 14 孙伟课题组合成的脯氨酸衍生 C_1 对称的手性四氮铁配合物及其应用^[64]

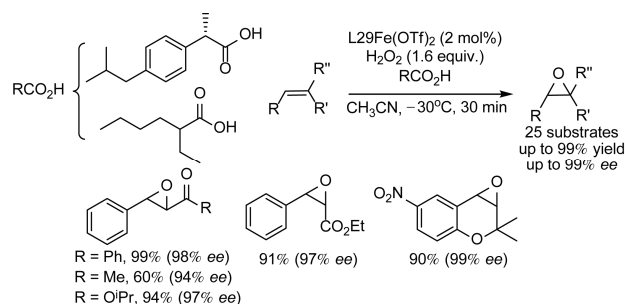


图 15 Costas 等拓展的 PDP 衍生的手性四氮配体及其铁配合物的应用^[65]

组^[62]以 $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{MEP})(\text{CH}_3\text{CN})_2](\text{SbF}_6)_2$ 为催化剂催化氧化脂肪族烯烃时, 获得了 $[\text{Fe}_2(\mu-\text{O})(\mu-\text{CH}_3\text{CO}_2)(\text{MEP})_2]$ 中间体的单晶结构, 认为醋酸的存在会影响反应活性和产物分布. 在我们的研究工作中, 也曾用高分辨质谱检测到类似的含氧桥的双铁化合物, 并利用 ^{18}O 同位素标记实验进一步确定该中间体^[63]. 而 Que 小组在研究四氮铁配合物催化烯烃环氧化的机理方面做出了比较系统的工作. 基于 $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ 和 H_2^{18}O 的同位素标记实验, Que 小组^[66, 67]首先提出了一个“水分子协助”(water-assisted, 简称 WA)机理, 认为水会以顺式形式配位到低自旋的 $\text{Fe}^{\text{III}}-\text{OOH}$ 中间体, 这将有利于 $(\text{H}_2\text{O})\text{Fe}^{\text{III}}-\text{OOH}$ 通过 O-O 键的异裂生成 $\text{O}=\text{Fe}^{\text{V}}-\text{OH}$ 氧化剂(图 16, path a). 该小组没有拿到 $\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$ 中间体的直接光谱证据, 但 Cronin 和 Costas^[68]利用变温电喷雾质谱为 $(\text{L})\text{O}=\text{Fe}^{\text{V}}-\text{OH}$ 中间体的生成提供了直接证据. 此外, Que 小组^[69, 70]采用密度泛函方法的计算结果表明反应经“WA”机理时形成 $\text{O}=\text{Fe}^{\text{V}}-\text{OH}$ 活性中间体是能量可行的, 其活化能为 19.2~19.8 kcal/mol, 而 Fe^{V} 的基态是 $S = 3/2$. 然后, 该小组还利用动力学实验为之前提出的机理提供证据. 研究发现, 水会加速 $(\text{TPA})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{OOH})$ 中间体的一级衰变; 并且中间体的衰变速率和产物的形成速率是相当的, 中间体的衰变和产物形成的动态同位素效应($\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$)是 2.5, 这与质子协助 $(\text{TPA})\text{Fe}^{\text{III}}(\text{OOH})$ (TPA = 三(2-吡啶甲基)胺)的 O-O 键的异裂是一致的^[71].

上述已提出的机理中没有醋酸等有机羧酸的参与, 但事实上有机羧酸的添加对反应起到了关键作用. 2004 年, Que 小组^[72]提出了在烯烃环氧化过程中, 四氮铁配合物可催化 H_2O_2 和醋酸原位生成过氧乙酸. 随后, 该小组以双氧水为氧化剂, 研究 $[(\text{MEP})\text{Fe}(\text{OTf})_2]$ 和 $[(\text{TPA})\text{Fe}(\text{OTf})_2]$ 催化烯烃氧化为环氧化物或二醇.

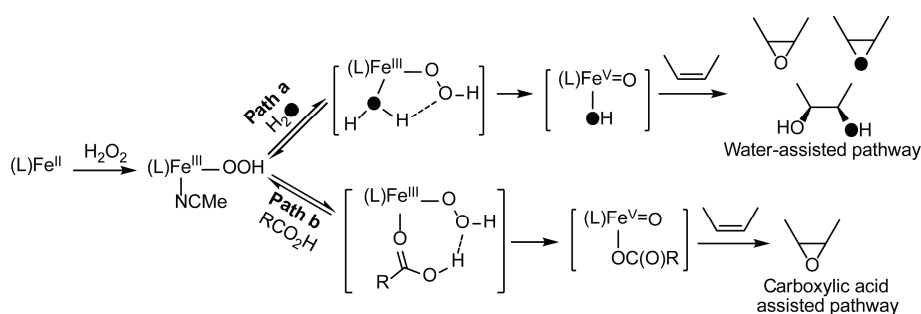


图 16 四氮铁配合物催化烯烃环氧化的可能机理^[66, 67, 73, 74]

研究发现, 体系中醋酸的加入将有效抑制烯烃的双羟化产物, 而提高环氧化产物. 同时发现, 以 $[(TPA)-Fe(OTf)_2]$ 为催化剂, 在没有底物存在下, $[(TPA)Fe^{III}-(OOH)(CH_3COOH)]^{2+}$ 和 $[(TPA)Fe^{IV}O(NCCH_3)]^{2+}$ 中间体是可以检测到的, 但它们均不是活性中间体. 通过质谱和紫外可见分析, $H_2O_2/AcOH$ 体系中四氮铁配合物催化烯烃环氧化的活性中间体可能是 $[LFe^V(O)-(OOCCH_3)]^{2+}$, 它是经过 $[(TPA)Fe^{III}(OOH)(CH_3COOH)]^{2+}$ 中间体的 O-O 异裂得到的, 由此提出了“有机羧酸协助催化”机理(如图 16, path b)^[73, 74]. Talsi 等^[75]在研究环己烯环氧化时, 利用电子顺磁共振获得了 $g = 2.71$ 的信号, 并将其归属为 $Fe^V(O)(O_2CR)$ 氧化剂. 随着非血红素铁催化剂在 C-H 键选择氧化及烯烃不对称环氧化的成功应用^[16-25, 62-65], 近年来, Que 小组对该体系机理进行更为深入细致的研究. 他们以 50% 产率捕捉到了 Talsi 等归属的 $g = 2.71$ 信号的物种, 并利用紫外可见, 共振拉曼, Mössbauer 和电喷雾质谱等对其进行表征, 并将其归属为低自旋乙酰过氧 $Fe(III)$ 物种而不是 $Fe^V(O)(O_2CR)$. 同时, 动力学实验表明该中间体不是氧化剂, 它会通过单分子决速步衰变为 $Fe^V=O$ 活性物种; 采用密度泛函方法计算 $Fe^V=O$ 物种可以进行氧化反应^[76].

4 总结与展望

近年来, 非血红素铁加氧酶的研究取得了重大

进展, 在此基础上许多高效非血红素模拟酶催化烯烃不对称环氧化反应得以报道. 首先, 从配体设计角度考虑. 已报道的非血红素手性四氮配体大都分别由手性环己二胺、联吡啶二胺、脯氨酸衍生的二胺等和吡啶甲醛、苯并咪唑衍生物等合成. 为提高反应活性和产物对映选择性, 采用修饰或改变 N 供体的策略有很多种. 目前, 通过调节配体的电子性质来提高反应活性和对映选择性方面, Costas 小组已经取得重大进展, 这将成为我们今后的配体设计提供很好的思路. 其次, 以 H_2O_2 为氧化剂, 非血红素手性四氮金属配合物催化烯烃不对称环氧化建立的体系通常需要醋酸, 并且其使用量最高达到 14 当量. 从绿色化学角度考虑, 如何降低或代替有机羧酸的使用建立更为绿色的催化体系将是一个新的挑战. 同时, 从机理研究考虑, 目前四氮铁配合物催化烯烃环氧化反应的机理研究相对成熟, 而四氮锰配合物体系的催化机理还存在很多争议. 因此, 研究者们今后首先还是要设法采用各种谱学手段尝试表征出活性中间体, 明确活性中间体的结构和物理化学性质. 更为重要的是, 仿生催化领域研究者大多是利用非手性配体研究反应机理及中间体的反应动力学, 而对于配体、配合物和添加剂等如何控制反应对映选择性方面则很少涉及, 这方面也值得深入研究. 目前, 非血红素催化剂金属中心局限于铁和锰, 拓展金属中心的范围也可能为发展更为高效的不对称环氧化反应及其他氧化反应的催化体系提供科学依据.

致谢 本工作得到国家自然科学基金(21103207, 21133011)的资助, 特此致谢.

参考文献

- 1 Seki T, Baiker M. Catalytic oxidations in dense carbon dioxide. *Chem Rev*, 2009, 109: 2409–2454
- 2 Wong OA, Shi Y. Organocatalytic oxidation. Asymmetric epoxidation of olefins catalyzed by chiral ketones and iminium salts. *Chem Rev*, 2008, 108: 3958–3987
- 3 Punniyamurthy T, Velusamy S, Lqbal J. Recent advances in transition metal catalyzed oxidation of organic substrates with molecular oxygen. *Chem Rev*, 2005, 105: 2329–2363
- 4 Stahl SS. Palladium oxidase catalysis: selective oxidation of organic chemicals by direct dioxygen-coupled turnover. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 3400–3420
- 5 Corma A, Garcia H. Lewis acids as catalysts in oxidation reactions: from homogeneous to heterogeneous systems. *Chem Rev*, 2002, 102: 3837–3892
- 6 Katsuki T, Sharpless KB. The first practical method for asymmetric epoxidation. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 5974–5976
- 7 Rossiter BE, Katsuki T, Sharpless KB. Asymmetric epoxidation provides shortest routes to four chiral epoxy alcohols which are key intermediates in syntheses of methymycin, erythromycin, leukotriene C-1, and disparlure. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 464–465
- 8 Costas M, Mehn MP, Jensen MP, Que L Jr. Dioxygen activation at mononuclear nonheme iron active sites: enzymes, models, and intermediates. *Chem Rev*, 2004, 104: 939–986
- 9 Que L Jr, Tolman WB. Biologically inspired oxidation catalysis. *Nature*, 2008, 455: 333–340
- 10 Zhang W, Loebach JL, Wilson SR, Jacobsen EN. Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes. *J Am Chem Soc*, 1990, 112: 2801–2803
- 11 Irie R, Noda K, Ito Y, Matsumoto N, Katsuki T. Catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins. *Tetrahedron Lett*, 1990, 31: 7345–7348
- 12 Sawada Y, Matsumoto K, Katsuki T. Titanium-catalyzed asymmetric epoxidation of non-activated olefins with hydrogen peroxide. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 4559–4561
- 13 Kondo S, Saruhashi K, Seki K, Matsubara K, Miyaji K, Kubo T, Matsumoto K, Katsuki T. A μ -oxo- μ - η^2 : η^2 -peroxo titanium complex as a reservoir of active species in asymmetric epoxidation using hydrogen peroxide. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 10195–10198
- 14 Holm RH, Kennepohl P, Solomon EI. Structural and functional aspects of metal sites in biology. *Chem Rev*, 1996, 96: 2239–2314
- 15 Gray HB, Jr Ellis WR. Electron Transfer. In: Bertini I, Gray HB, Lippard SJ. Eds. *Bioinorganic Chemistry*. Mill Valley, USA: University Science Books, 1994. 315–364
- 16 Chen MS, White MC. Combined effects on selectivity in Fe-catalyzed methylene oxidation. *Science*, 2010, 327: 566–571
- 17 Chen MS, White MC. A predictably selective aliphatic C–H oxidation reaction for complex molecule synthesis. *Science*, 2007, 318: 783–787
- 18 Gómez L, Garcia-Bosch I, Company A, Benet-Buchholz J, Polo A, Sala X, Ribas X, Costas M. Stereospecific C=H oxidation with H_2O_2 catalyzed by a chemically robust site-isolated iron catalyst. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 5720–5723
- 19 King AE, Huffman LM, Casitas A, Costas M, Ribas X, Stahl SS. Copper-catalyzed aerobic oxidative functionalization of an arene C–H bond: evidence for an aryl-copper(III) intermediate. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 12068–12073
- 20 Mitra M, Lloret-Fillol J, Haukka M, Costas M, Nordlander E. Evidence that steric factors modulate reactivity of tautomeric iron-oxo species in stereospecific alkane C–H hydroxylation. *Chem Commun*, 2014, 50: 1408–1410
- 21 Kim C, Chen K, Kim J, Que L Jr. Stereospecific alkane hydroxylation with H_2O_2 catalyzed by an iron(II)–tris(2-pyridylmethyl)amine complex. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 5964–5965
- 22 Xue G, Hont RD, Münck E, Que L Jr. Million-fold activation of the $[Fe_2(\mu-O)_2]$ diamond core for C–H bond cleavage. *Nat Chem*, 2010, 2: 400–405
- 23 Park J, Lee YM, Nam W, Fukuzumi S. Brønsted acid-promoted C–H bond cleavage via electron transfer from toluene derivatives to a protonated nonheme iron(IV)-oxo complex with no kinetic isotope effect. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 5052–5061
- 24 Ottenbacher RV, Samsonenko DG, Talsi EP, Bryliakov KP. Highly efficient, regioselective, and stereospecific oxidation of aliphatic C–H groups with H_2O_2 , catalyzed by aminopyridine manganese complexes. *Org Lett*, 2012, 14: 4310–4313
- 25 Mitra M, Lloret-Fillol J, Haukka M, Costas M, Nordlander E. Evidence that steric factors modulate reactivity of tautomeric iron-oxo species in stereospecific alkane C–H hydroxylation. *Chem Commun*, 2014, 50: 1408–1410
- 26 Prat I, Font D, Company A, Junge K, Ribas X, Beller M, Costas M. Fe(PyTACN)-catalyzed *cis*-dihydroxylation of olefins with hydrogen peroxide. *Adv Synth Catal*, 2013, 355: 947–956
- 27 Suzuki K, Oldenburg PD, Que L Jr. Iron-catalyzed asymmetric olefin *cis*-dihydroxylation with 97% enantiomeric excess. *Angew Chem Int*

Ed, 2008, 47: 1887–1889

- 28 Oldenburg PD, Feng Y, Pryjomska-Ray I, Ness D, Que L Jr. Olefin *cis*-dihydroxylation with bio-inspired iron catalysts. Evidence for an Fe^{II}/Fe^{IV} catalytic cycle. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 17713–17723
- 29 Fillol JL, Codolà Z, Garcia-Bosch I, Gómez L, Pla JJ, Costas M. Efficient water oxidation catalysts based on readily available iron coordination complexes. *Nat Chem*, 2011, 3: 807–813
- 30 Park J, Morimoto Y, Lee YM, Nam W, Fukuzumi S. Proton-promoted oxygen atom transfer vs proton-coupled electron transfer of a non-heme iron(IV)-oxo complex. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 3903–3911
- 31 Murphy A, Dubois G, Stack TDP. Efficient epoxidation of electron-deficient olefins with a cationic manganese complex. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 5250–5251
- 32 Murphy A, Pace A, Stack TPD. Ligand and pH influence on Manganese-mediated peracetic acid epoxidation of terminal olefins. *Org Lett*, 2004, 6: 3119–3122
- 33 Murphy A, Stack TDP. Discovery and optimization of rapid manganese catalysts for the epoxidation of terminal olefins. *J Mol Catal A: Chem*, 2006, 251: 78–88
- 34 Gómez L, Garcia-Bosch I, Company A, Sala X, Fontrodona X, Ribas X, Costas M. Chiral manganese complexes with pinene appended tetradentate ligands as stereoselective epoxidation catalysts. *Dalton Trans*, 2007, 5539–5545
- 35 Guillemot G, Neuburger M, Pfaltz A. Synthesis and metal complexes of chiral C₂-symmetric diamino-bisoxazoline ligands. *Chem Eur J*, 2007, 13: 8960–8970
- 36 Wu M, Wang B, Wang S, Xia C, Sun W. Asymmetric epoxidation of olefins with chiral bioinspired manganese complexes. *Org Lett*, 2009, 11: 3622–3625
- 37 De Faveri G, Ilyashenko G, Watkinson M. Recent advances in catalytic asymmetric epoxidation using the environmentally benign oxidanthydrogen peroxide and its derivatives. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 1722–1760
- 38 Talsi EP, Bryliakov KP. Chemo and stereoselective C–H oxidations and epoxidations/*cis*-dihydroxylations with H₂O₂, catalyzed by non-heme iron and manganese complexes. *Coord Chem Rev*, 2012, 256: 1418–1434
- 39 Chelucci G. Metal-complexes of optically active amino- and imino-based pyridine ligands in asymmetric catalysis. *Coord Chem Rev*, 2013, 257: 1887–1932
- 40 Ottenbacher RV, Bryliakov KP, Talsi EP. Nonheme manganese-catalyzed asymmetric oxidation. A Lewis acid activation versus oxygen rebound mechanism: evidence for the “third oxidant”. *Inorg Chem*, 2010, 49: 8620–8628
- 41 Ottenbacher RV, Bryliakov KP, Talsi EP. Non-heme manganese complexes catalyzed asymmetric epoxidation of olefins by peracetic acid and hydrogen peroxide. *Adv Synth Catal*, 2011, 353: 885–889
- 42 Garcia-Bosch I, Gómez L, Polo A, Ribas X, Costas M. Stereoselective epoxidation of alkenes with hydrogen peroxide using a bipyrrrolidine-based family of manganese complexes. *Adv Synth Catal*, 2012, 354: 65–70
- 43 Wang B, Miao C, Wang S, Xia C, Sun W. Manganese catalysts with C₁-symmetric N4 ligand for enantioselective epoxidation of olefins. *Chem Eur J*, 2012, 18: 6750–6753
- 44 Wang X, Miao C, Wang S, Xia C, Sun W. Bioinspired manganese and iron complexes with tetradentate N ligands for the asymmetric epoxidation of olefins. *Chem Cat Chem*, 2013, 5: 2489–2494
- 45 Wang B, Miao CX, Wang SF, Kühn FE, Xia CG, Sun W. Non-heme manganese complexes of C₁-symmetric N4 ligands: synthesis, characterization and asymmetric epoxidations of α,β -enones. *J Organomet Chem*, 2012, 715: 9–12
- 46 Dai W, Li J, Li G, Yang H, Wang L, Gao S. Asymmetric epoxidation of alkenes catalyzed by a porphyrin-inspired manganese complex. *Org Lett*, 2013, 15: 4138–4141
- 47 Dai W, Shang S, Chen B, Li G, Wang L, Ren L, Gao S. Asymmetric epoxidation of olefins with hydrogen peroxide by an in situ-formed manganese complex. *J Org Chem*, 2014, 79: 6688–6694
- 48 Cussó O, Garcia-Bosch I, Font D, Ribas X, Lloret-Fillol J, Costas M. Highly stereoselective epoxidation with H₂O₂ catalyzed by electron-rich aminopyridine manganese catalysts. *Org Lett*, 2013, 15: 6158–6161
- 49 Ottenbacher RV, Samsonenko DG, Talsi EP, Bryliakov KP. Highly enantioselective bioinspired epoxidation of electron-deficient olefins with H₂O₂ on aminopyridine Mn catalysts. *ACS Catal*, 2014, 4: 1599–1606
- 50 Maity NC, Bera PK, Ghosh D, Abdi SHR, Kureshy RI, Khan NH, Bajaj HC, Suresh E. Manganese complexes with non-porphyrin N4 ligands as recyclable catalyst for the asymmetric epoxidation of olefins. *Catal Sci Technol*, 2014, 4: 208–217
- 51 Wang SH, Mandimutsira BS, Todd R, Ramdhanie B, Fox JP, Goldberg DP. Catalytic sulfoxidation and epoxidation with a Mn(III) triazacorrolo: evidence for a “third oxidant” in high-valent porphyrinoid oxidations. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 18–19

- 52 Leeladee P, Goldberg DP. Epoxidations catalyzed by manganese(V) oxo and imido complexes: role of the oxidant-Mn-oxo (imido) intermediate. *Inorg Chem*, 2010, 49: 3083–3085
- 53 Lyakin OY, Ottenbacher RV, Bryliakov KP, Talsi EP. Asymmetric epoxidations with H_2O_2 on Fe and Mn aminopyridine catalysts: probing the nature of active species by combined electron paramagnetic resonance and enantioselectivity study. *ACS Catal*, 2012, 2: 1196–1202
- 54 Sun CL, Li BJ, Shi ZJ. Direct C–H transformation via iron catalysis. *Chem Rev*, 2011, 111: 1293–1314
- 55 Bolm C, Legros J, Pahi Le J, Zani L. Iron-catalyzed reactions in organic synthesis. *Chem Rev*, 2004, 104: 6217–6254
- 56 Murch BP, Bradley FC, Que L Jr. A binuclear iron peroxide complex capable of olefin epoxidation. *J Am Chem Soc*, 1986, 108: 5027–5028
- 57 Nam W, Ho R, Valentine JS. Iron-cyclam complexes as catalysts for the epoxidation of olefins by 30% aqueous hydrogen peroxide in acetonitrile and methanol. *J Am Chem Soc*, 1991, 113: 7052–7054
- 58 Chen K, Que L Jr. *cis*-Dihydroxylation of olefins by a non-heme iron catalyst: a functional model for rieske dioxygenases. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 2227–2229
- 59 Dubois G, Murphy A, Stack TDP. Simple iron catalyst for terminal alkene epoxidation. *Org Lett*, 2003, 5: 2469–2472
- 60 Mas-Ballesté R, Costas M, van den Berg T, Que L Jr. Ligand topology effects on olefin oxidations by bio-inspired $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{N}_2\text{Py}_2)]$ catalysts. *Chem Eur J*, 2006, 12: 7489–7450
- 61 Feng T, England J, Que L Jr. Iron-catalyzed olefin epoxidation and *cis*-dihydroxylation by tetraalkylcyclam complexes: the importance of *cis*-labile sites. *ACS Catal*, 2011, 1: 1035–1042
- 62 White MC, Doyle AG, Jacobsen EN. A synthetically useful, self-assembling MMO mimic system for catalytic alkene epoxidation with aqueous H_2O_2 . *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 7194–7195
- 63 Wu M, Miao C, Wang S, Hu X, Xia C, Kühn FE, Sun W. Chiral bioinspired non-heme iron complexes for enantioselective epoxidation of α,β -unsaturated ketones. *Adv Synth Catal*, 2011, 353: 3014–3022
- 64 Wang B, Wang S, Xia C, Sun W. Highly enantioselective epoxidation of multisubstituted enones catalyzed by non-heme iron catalysts. *Chem Eur J*, 2012, 18: 7332–7335
- 65 Cussó O, Garcia-Bosch I, Ribas X, Lloret-Fillol J, Costas M. Asymmetric epoxidation with H_2O_2 by manipulating the electronic properties of non-heme iron catalysts. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 14871–14878
- 66 Chen K, Costas M, Kim J, Tipton AK, Que L Jr. Olefin *cis*-dihydroxylation versus epoxidation by non-heme iron catalysts: two faces of an $\text{Fe}^{\text{III}}\text{--OOH}$ Coin. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 3026–3035
- 67 Company A, Feng Y, Güell M, Ribas X, Luis JM, Que L Jr, Costas M. Olefin-dependent discrimination between two nonheme $\text{HO-Fe}^{\text{V}}=\text{O}$ tautomeric species in catalytic H_2O_2 epoxidations. *Chem Eur J*, 2009, 15: 3359–3362
- 68 Prat I, Mathieson JS, Güell M, Ribas X, Luis JM, Cronin L, Costas M. Observation of $\text{Fe}(\text{V})=\text{O}$ using variable-temperature mass spectrometry and its enzyme-like C–H and C=C oxidation reactions. *Nat Chem*, 2011, 3: 788–793
- 69 Bassan A, Blomberg MRA, Siegbahn PEM, Que L Jr. Observation of $\text{Fe}(\text{V})=\text{O}$ using variable-temperature mass spectrometry and its enzyme-like C–H and C=C oxidation reactions. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 11056–11063
- 70 Quionero D, Morokuma K, Musaev DG, Mas-Balleste R, Que L Jr. Metal-peroxo versus metal-oxo oxidants in non-heme iron-catalyzed olefin oxidations: computational and experimental studies on the effect of water. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 6548–6549
- 71 Oloo WN, Fielding AJ, Que L Jr. Rate-determining water-assisted O–O bond cleavage of an $\text{Fe}^{\text{III}}\text{--OOH}$ intermediate in a bio-inspired nonheme iron-catalyzed oxidation. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 6438–6441
- 72 Fujita M, Que L Jr. In situ formation of peracetic acid in iron-catalyzed epoxidations by hydrogen peroxide in the presence of acetic acid. *Adv Synth Catal*, 2004, 346: 190–194
- 73 Mas-Ballesté R, Que L Jr. Iron-catalyzed olefin epoxidation in the presence of acetic acid: insights into the nature of the metal-based oxidant. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 15964–15972
- 74 Das P, Que L Jr. Iron catalyzed competitive olefin oxidation and ipso-hydroxylation of benzoic acids: further evidence for an $\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$ oxidant. *Inorg Chem*, 2010, 49: 9479–9485
- 75 Lyakin OY, Bryliakov KP, Britovsek GJP, Talsi EP. EPR spectroscopic trapping of the active species of nonheme iron-catalyzed oxidation. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 10798–10799
- 76 Oloo WN, Meier KK, Wang Y, Shaik S, Münck E, Que L Jr. Identification of a low-spin acylperoxoiron(III) intermediate in bio-inspired non-heme iron-catalysed oxidations. *Nat Commun*, 2014, 5: 3046–3054

Recent progress in asymmetric epoxidation of olefins catalyzed by non-heme iron, manganese complexes

MIAO ChengXia, XIA ChunGu, SUN Wei*

State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China

*Corresponding author (email: wsun@licp.cas.cn)

Abstract: Optically active epoxides are regarded as important intermediates in organic reactions. Metallooxxygenases-catalyzed oxidations often exhibit high efficiency as well as selectivity, and operate under mild conditions through inherently green processes. Asymmetric epoxidation of olefins catalyzed by a series of iron or manganese complexes with chiral tetradentate nitrogen ligands to mimic non-heme iron dioxygenase has become an important method for obtaining chiral epoxides with high yields and high enantioselectivities. Recent progress in asymmetric epoxidation of olefins catalyzed by iron or manganese complexes with tetradentate nitrogen ligands and the corresponding mechanisms are described.

Keywords: olefins, asymmetric epoxidation, non-heme, iron or manganese complexes with tetradentate nitrogen ligands