

文章编号: 1001-3555(2014)03-0204-06

非血红素 N_4 配体 Mn(III) 配合物催化烯烃的 不对称环氧化反应

王晓娥^{1,2}, 苗成霞¹, 王寿峰¹, 孙伟^{1*}

(1. 中科院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

2. 中国科学院大学, 北京 100871)

摘要: 利用 $Mn(OAc)_3$ 与手性四氮配体制备了非血红素 N_4 配体的 Mn(III) 配合物, 并将其应用于催化 α, β -不饱和烯酮和简单烯烃的不对称环氧化反应, 考察了氧化剂 H_2O_2 的量和添加剂 HOAc 的量等条件对反应结果的影响, 研究了该催化剂的底物适用范围, 获得了 51% ~ 94% 的 ee 值.

关键词: 不对称环氧化反应; 锰; 四氮配体; 非血红素

中图分类号: O643.32 **文献标志码:** A

光学活性的环氧化物是一类非常重要的有机中间体, 广泛的应用于化学或医药, 而烯烃的不对称环氧化反应是得到环氧化合物的重要有机反应^[1]. 发展高效烯烃不对称环氧化反应受到极大关注^[2-4], 其中, 手性 Salen-Mn(III) 配合物是一类成功的催化剂^[5-8]. 但这些催化体系使用亚碘酰苯或次氯酸钠作为氧化剂, 反应的原子经济性低^[9]. 2001年, Jacobsen 教授报道了 MEP-Fe(II) 配合物催化简单烯烃的快速环氧化反应, 该体系使用过氧化氢作为氧化剂^[10]. 随后, Stack 教授小组^[11]报道了 $[Mn^{II}(MCP)(CF_3SO_3)_2]$ 催化缺电子烯烃的不对称环氧化反应, 该体系利用过氧乙酸做氧化剂, 但催化剂量可降低到 0.1%. Costas 等人改进了 R,R-MCP 配体, 把手性蒞烯引入到吡啶环上, 用这种新配体的锰配合物催化烯烃的不对称环氧化, 在过酸作氧化剂的条件对于所选择的底物可得到 46% 的 ee 值^[12]. Pfaltz 小组合成了两类四齿手性二胺二噁唑啉配体, 并研究了相应锰配合物在对映选择性环氧化中的催化活性, 只获得了中等的对映选择性^[13]. 2009年, 我们课题组^[14-15]在 MCP 配体基础上, 合成了一系列多手性中心的 N_4 配体 (R,R-PM-CP), 其锰配合物有相对较高的对映选择性, 在查尔酮类化合物的不对称环氧化反应中达到了 89% ee, 这也是非血红素仿生体系首次获得这样的结

果. Costas 与 Bryliakov^[16-17]分别报道了基于手性吡咯烷的胺基吡啶配体 S,S-BPBP, S,S,R-BPBPP, 相应的锰配合物在烯烃不对称环氧化反应中显示了较高的对映选择性. 基于非血红素生物酶二组氨酸一羧酸三元面式结构, 2012年, 我们课题组^[18]利用天然脯氨酸骨架衍生的二胺及苯并咪唑衍生物合成了一类新型 C_1 对称的 N_4 配体 (S-PEB), 其锰配合物在催化烯烃不对称环氧化反应中获得了 95% ee, 催化剂量可进一步降至 0.01%. 2013年, Costas 课题组^[19]设计合成了含有二甲氨基吡啶的四氮配体, 其锰配合物成功应用于烯烃环氧化, 可使有机羧酸添加剂降至 35%.

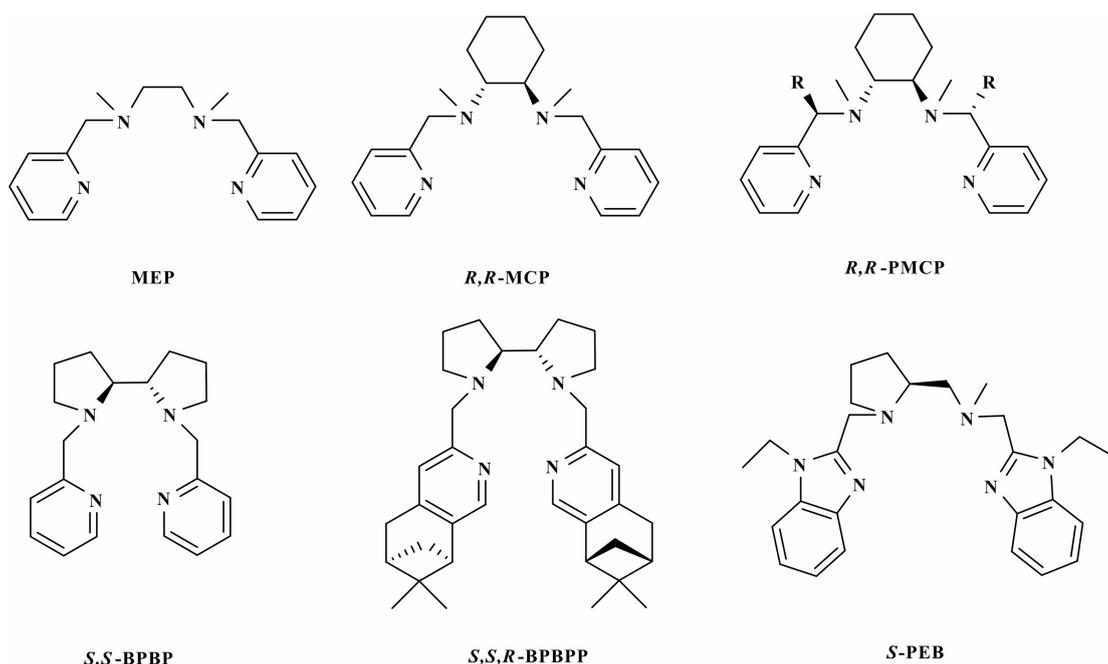
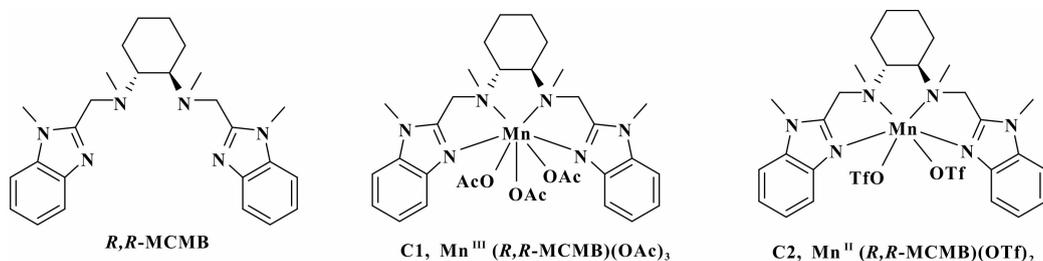
尽管基于非血红素锰配合物仿生不对称环氧化取得了较大进展(图1), 但仍有许多问题值得深入研究. 至今为止, 合成四氮配体的相应锰配合物多为 2 价锰配合物, 且相应阴离子均为三氟甲磺酸阴离子 (OTf). 这可能是在均相氧化反应中弱配位 OTf 易于从锰中心离去, 有利于进一步形成 Mn-O 活性物种^[20]. 考虑到三氟甲磺酸锰(II) 价格的原因, 以及我们想研究 3 价锰四氮配体配合物的反应活性. 在之前工作基础上, 我们用配体 R,R-MCMB 与 $Mn(OAc)_3$ 合成了 $[Mn^{III}(R,R-MCMB)(OAc)_3]$ 配合物, 并首次研究了 $[Mn^{III}(R,R-MCMB)(OAc)_3]$ 配合物催化烯烃的不对称环氧化反应(图2).

收稿日期: 2014-03-11; 修回日期: 2014-04-16.

基金项目: 国家自然科学基金(21133011)资助项目.

作者简介: 王晓娥(1982-), 女, 博士研究生.

* 通讯联系人, wsun@licp.cas.cn.

图1 已报道的一些 N_4 配体Fig.1 Some of the reported N_4 ligands图2 R,R -MCMB 配体及其配合物结构式Fig.2 Structure of R,R -MCMB ligand and its complex

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

核磁共振仪: Bruker Avance III 400MHz, 元素分析仪: 德国 Elementar 公司 Vario Micro EL cube, 高效液相色谱仪: Waters-Breeze (2487 Dual λ Absorbance Detector and 1525 Binary HPLC Pump), 手性色谱柱 Chiralpak OD-H, AD-H, OJ-H, OB-H, AS-H 从迪马公司购买. 气相色谱仪: Agilent 6820, CP-Chirasil-Dex CB chiral column.

乙腈用 CaH_2 干燥, 配体 R,R -MCMB 及配合物 C2 的合成按照文献方法^[21].

1.2 非血红素锰配合物 C1 的制备

在氩气保护下, 将手性 N_4 配体 R,R -MCMB

(1.0 mmol) 溶于 3.0 mL 的无水乙腈之中, 加入 $Mn(OAc)_3$ (1 mmol), 然后室温搅拌 24 h, 用油泵抽干溶剂得浅黄色固体. 加无水乙醚洗涤 3 次, 然后抽干得棕色固体.

$[Mn^{III}(R,R-MCMB)(OAc)_3]$: elemental analysis calcd (%) for $C_{32}H_{43}MnN_6O_6 \cdot 0.5H_2O$: C 57.22, H 6.60, N 12.51; found C 57.23, H 6.69, N 12.80. FT-IR (KBr): 3 400 cm^{-1} , 2 940 cm^{-1} , 1 708 cm^{-1} , 1 580 cm^{-1} , 1 450 cm^{-1} , 1 398 cm^{-1} , 1 260 cm^{-1} , 748 cm^{-1} .

1.3 α , β -不饱和烯酮和烯烃的不对称环氧化反应

在 Ar 保护下, 向 10 mL 反应管中加入锰配合物 1.7 mg (1.0 mol%, 溶于 1.0 mL 乙腈), 底物 (0.25 mmol), 以及相对于底物 5 当量的 AcOH, 搅

拌 2 min, 降温至 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 将 2 当量 50% H_2O_2 (0.5 mmol, 溶于 0.5 mL 乙腈) 用恒流泵在 60 min 内逐滴加入到反应体系中, 滴加完后在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下继续反应 1 h, 淬灭反应后, 粗产物经过石油醚/乙酸乙酯 (50 : 1) 柱层析得到环氧化物, 测其产率, 用 HPLC 手性柱测定 ee 值. 所合成的环氧产物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 与文献报道结果一致, 手性拆分条件也与文献报道结果相符^[18, 21-22].

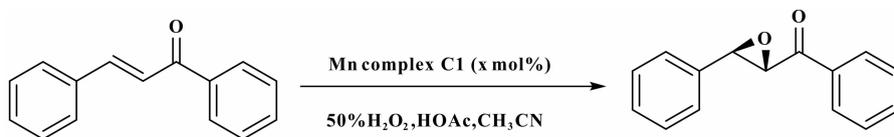
2 结果与讨论

2.1 反应条件对结果的影响

我们以催化查尔酮的环氧化反应为探针反应, 锰配合物 **C1** 为催化剂对反应条件进行了筛选, 结果列在表 1 中. 从表中可以看出, 使用 1.0% 配合物做催化剂时, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 当量 AcOH, 2 当量 H_2O_2 可

较好实现查尔酮的不对称环氧化, 得到 92% 的产率和 86% 的 ee 值. 当减少添加剂醋酸的量时, 产率会随之降低, 但环氧产物的对映选择性几乎没发生变化. 相同条件下, 过氧化氢的量从 2 当量降低到 1.5 当量, 产率稍有下降; 催化剂量降到 0.5% 时, 使得产率明显降低. 因此, 催化剂的量定为 1.0%. 当反应温度降低到 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时, 产率稍有升高. 筛选出的温度、 H_2O_2 、AcOH 的量与之前使用 *R,R*-MCMB-Mn(OTf)₂ 作为催化剂时是一致的, 为了获得较高产率, 催化剂量由原来的 0.5% 提高到 1.0%^[21]. 同时, 我们发现 3 价锰配合物 **C1** 作为催化剂获得的对映选择性与 2 价锰配合物 **C2** 结果比较, 略有下降 (Table 1, entries 7, 86% ee; entries 8, 91% ee.)^[21].

表 1 反应条件的筛选^a
Table 1 Screening the reaction conditions^a



Entry	<i>x</i>	<i>T</i> / $^{\circ}\text{C}$	HOAc/equiv.	H_2O_2 /equiv.	Yield/% ^b	ee/% ^c
1	1.0	0	5	2	92	86
2	1.0	0	4	2	89	85
3	1.0	0	3	2	87	86
4	1.0	0	2	2	34	85
5	1.0	0	5	1.5	89	86
6	0.5	0	5	2	72	86
7	1.0	-20	5	2	95	86
8 ^d	0.5	-20	5	2	93	91

a. Unless otherwise mentioned, all reactions were performed in 1.5 mL of CH_3CN with 0.25 mmol of substrates in the presence HOAc, 50% H_2O_2 was added dropwise via syringe pump over an hour, and an hour of stirring were allowed; b. Isolated yield; c. Determined by HPLC analysis (Daicel chiral OD-H column); d. 0.5 mol% of **C2** complex as catalyst^[21].

2.2 反应底物的拓展

在优化的反应条件下, 我们研究了 Mn(III) 配合物催化 α, β -不饱和烯酮和烯炔的不对称环氧化反应, 结果列于表 2. 从表中可以看出各种查尔酮衍生物以较高的产率和对映选择性环氧化生成相应的 α, β -环氧酮, 和双键相连的苯环上带有供电子取代基的 α, β -不饱和烯酮比吸电子取代基的产率

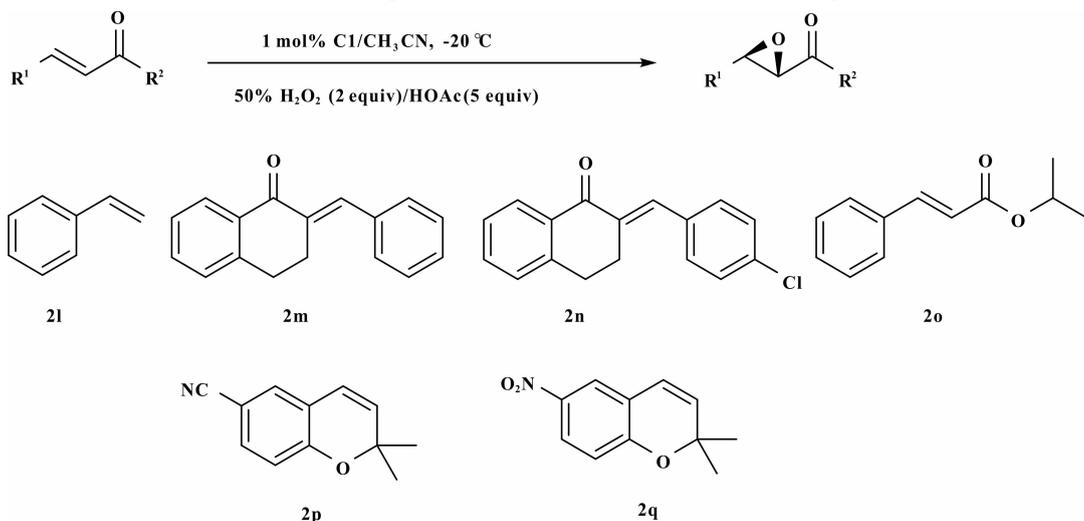
和 ee 值都低 (entries 2-6), 羰基端苯环上取代基的吸电子效应增强时, ee 值明显降低, 产率基本不变 (entries, 7-8). 这些与之前 *R,R*-MCMB-Mn(OTf)₂ 催化剂的结果相当, 只是对映选择性略有下降^[21]. 当羰基端连大位阻的萘基时产物的产率较低 (entry 9). 两边苯环上同时带有取代基时, 得到较高的产率和对映选择性 (entries, 10-11). 另外, 该体系也

适用于三取代的环烯酮的不对称环氧化反应, 但只获得中等程度的对映选择性 (entries, 13-14); 对于肉桂酸酯类底物, 获得了高达 90% 的收率, 产物

ee 值为 65% (entry 15). 对于非官能化烯烃如苯乙烯和吡喃类, 也能以较高的活性和对映选择性生成相应的环氧化物 (entries, 12, 16-17).

表 2 Mn(III)-配合物 C1 催化的烯烃不对称环氧化反应^a

Table 2 Asymmetric epoxidation reaction catalyzed by Mn(III)-complex C1^a



Entry	Substrate	Yield/% ^b	ee/% ^c
1	2a R ¹ = Ph, R ² = Ph	95	86
2	2b R ¹ = <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ , R ² = Ph	67	86
3	2c R ¹ = <i>p</i> -F-C ₆ H ₄ , R ² = Ph	89	93
4	2d R ¹ = <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ , R ² = Ph	97	93
5	2e R ¹ = <i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄ , R ² = Ph	65	94
6	2f R ¹ = <i>o</i> -Br-C ₆ H ₄ , R ² = Ph	87	88
7	2g R ¹ = Ph, R ² = <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	97	88
8	2h R ¹ = Ph, R ² = <i>p</i> -F-C ₆ H ₄	94	58
9	2i R ¹ = Ph, R ² = Naphthyl	46	89
10	2j R ¹ = <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ , R ² = <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	85	85
11	2k R ¹ = <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ , R ² = <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	88	93
12 ^d	2l	81	51
13	2m	70	49
14	2n	70	74
15	2o	90	65
16	2p	73	65
17	2q	82	77

a. Reaction conditions; 2 equiv of 50% H₂O₂ diluted with 0.5 mL of CH₃CN was delivered by syringe pump over an hour to a stirred solution of catalyst C1 (2.5 × 10⁻³ mmol, 1 mol %), HOAc (1.25 mmol) and substrate (0.25 mmol) in 1.0 mL of CH₃CN at -20 °C under Ar atmosphere, then the mixture was stirred for an additional hour; b. Isolated yield; c. Determined by HPLC analysis; d. GC yield, ee was determined by GC with a CP-Chirasil-Dex CB chiral column.

3 结论

近年来,非血红素铁、锰配合物催化烯烃的环氧化反应受到很多关注^[4,20]。但非血红素铁、锰配合物的阴离子多为三氟甲磺酸阴离子,该体系利用过氧化氢作为氧化剂,使得该体系更为环境友好。最近,Que 教授课题组^[23]通过计算以及谱学表征等手段研究了[Fe(II)TPA*]配合物在过量醋酸存在下活化过氧化氢的反应机理(TPA* = tris(3,5-dimethyl-4-methoxypyridyl-2-methyl)amine)。认为过程中50%产率形成了低自旋的乙酰过氧铁(III)中间体,该研究说明了醋酸阴离子存在的必要性。本研究工作中,我们首次利用Mn(OAc)₃与(R,R-MCMB)配体合成了[(R,R-MCMB)-Mn(OAc)₃]配合物,并利用元素分析与红外光谱对配合物进行表征。该催化剂在优化的条件下显示了与常规[(R,R-MCMB)-Mn(OTf)₂]配合物相当的催化活性和对映选择性,最高获得了高达94%的ee值。由此可见,常规非血红素铁、锰配合物含有的弱配位阴离子三氟甲磺酸阴离子可以被醋酸阴离子替代,这为烯烃的环氧化反应提供了种更为简单实用的催化剂。相关催化循环机理研究还在进行中。

参考文献:

[1] Gelalcha F G, Bitterlich B, Beller M, *et al.* Iron-catalyzed asymmetric epoxidation of aromatic alkenes using hydrogen peroxide [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2007, **46**: 7293–7296.

[2] McGarrigle E M, Gilheany D G. Chromium- and manganese-salen promoted epoxidation of alkenes [J]. *Chem Rev*, 2005, **105**: 1563–1602.

[3] Wong O A, Shi Y. Organocatalytic oxidation. asymmetric epoxidation of olefins catalyzed by chiral ketones and iminium salts [J]. *Chem Rev*, 2008, **108**: 3958–3987.

[4] Faveri G D, Ilyashenko G, Watkinson M. Recent advances in catalytic asymmetric epoxidation using the environmentally benign oxidant hydrogen peroxide and its derivatives [J]. *Chem Soc Rev*, 2011, **40**: 1722–1760.

[5] Zhang W, Loebach J L, Jacobsen E N, *et al.* Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes [J]. *J Am Chem Soc*, 1990, **112**: 2801–2803.

[6] Irie R, Noda K., Katsuki T, *et al.* Catalytic asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins [J]. *Tetrahedron Lett*, 1990, **31**: 7345–7348.

[7] Ding Hao(丁浩), Gao Bao-jiao(高保娇), Cheng Wei(程伟). 新型聚合物固载的手性 Salen Mn(III)配合物催化的苯乙烯不对称环氧化反应特性研究[J]. *J Mol Catal(分子催化)*, 2013, **27**(2): 115–123.

[8] Tu Xiao-bo(涂小波), Fu Xiang-kai(傅相镨), Hu Xiao-yan(胡小艳), *et al.* 磺甲基化 ZPS-IPPA 轴向固载手性 Salen Mn(III)催化剂及催化烯烃环氧化反应[J]. *J Mol Catal(分子催化)*, 2010, **24**(1): 12–19.

[9] Gelalcha F G, Bitterlich B, Beller M, *et al.* Iron-catalyzed asymmetric epoxidation of aromatic alkenes using hydrogen peroxide [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2007, **46**: 7293–7296.

[10] White M C, Doyle A G, Jacobsen E N. A synthetically useful, self-assembling mimetic system for catalytic alkene epoxidation with aqueous H₂O₂ [J]. *J Am Chem Soc*, 2001, **123**: 7194–7195.

[11] Murphy A, Dubois G, Stack T D P. Efficient epoxidation of electron-deficient olefins with a cationic manganese complex [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**: 5250–5251.

[12] Gómez L, Garcia-Bosch I, Costas M, *et al.* Chiral manganese complexes with pinene appended tetradentate ligands as stereoselective epoxidation catalysts [J]. *Dalton Trans*, 2007, 5539–5545.

[13] Guillemot G, Neuburger M, Pfaltz A. Synthesis and metal complexes of chiral C₂-Symmetric diamino-bisoxazoline ligands [J]. *Chem Eur J*, 2007, **13**: 8960–8970.

[14] Wu M, Wang B, Sun W, *et al.* Asymmetric epoxidation of olefins with chiral bioinspired manganese complexes [J]. *Org Lett*, 2009, **11**: 3622–3625.

[15] Wu Mei(吴梅), Wang Bin(王斌), Wang Shou-feng(王寿峰), Sun Wei(孙伟). 手性四氮锰配合物催化 α,β -不饱和烯酮不对称环氧化反应研究[J]. *J Mol Catal(分子催化)*, 2010, **24**(3): 235–239.

[16] Lyakin O Y, Bryliakov K P, Talsi E P, *et al.* Asymmetric epoxidations with H₂O₂ on Fe and Mn aminopyridine catalysts: Probing the nature of active species by combined electron paramagnetic resonance and enantioselectivity study [J]. *ACS Catal*, 2012, **2**: 1196–1202.

[17] Garcia-Bosch I, Gómez L, Polo A, *et al.* Stereoselective epoxidation of alkenes with hydrogen peroxide using a bipyridine-based family of manganese complexes [J]. *Adv Syn Catal*, 2012, **354**: 65–70.

[18] Wang B, Miao C X, Sun W, *et al.* Manganese catalysts with C₁-symmetric N₄ ligand for enantioselective epoxidation of olefins [J]. *Chem Eur J*, 2012, **18**: 6750–6753.

- [19] Cuss O, Garcia-Bosch I, Font D, *et al.* Highly stereoselective epoxidation with H₂O₂ catalyzed by electron-rich aminopyridine manganese catalysts [J]. *Org Lett*, 2013, **15**: 6158–6161.
- [20] Talsi E P, Bryliakov K P. Chemo- and stereoselective C-H oxidations and epoxidations/*cis*-dihydroxylations with H₂O₂, catalyzed by non-heme iron and manganese complexes [J]. *Coord Chem Rev*, 2012, **256**: 1418–1434.
- [21] Wang X E, Miao C X, Sun W, *et al.* Bioinspired manganese and iron complexes with tetradentate N ligands for the asymmetric epoxidation of olefins [J]. *Chem Cat Chem*, 2013, **5**: 2489–2494.
- [22] Li Y W, Liu X Y, Zhao G, *et al.* 4-Substituted- α,α -diaryl-prolinols improve the enantioselective catalytic epoxidation of α,β -enones [J]. *J Org Chem*, 2007, **72**: 288–291.
- [23] Oloo W N, Meier K K, Wang Y, *et al.* Identification of a low-spin acylperoxoiron (III) intermediate in bio-inspired non-heme iron-catalysed oxidations [J]. *Nature Commun*, 2014, **5**: 3046–3055.

Mn(III) Complex Bearing Non-heme N₄ Ligand for the Asymmetric Epoxidation of Olefins

WANG Xiao-e^{1,2}, MIAO Cheng-xia¹, WANG Shou-feng¹, SUN Wei^{a*}

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

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100871, China)

Abstract: A Mn(III) complex bearing non-heme N₄ ligand was synthesized with Mn(OAc)₃ as a metal precursor, and successfully applied to asymmetric epoxidation of α,β -unsaturated ketones and simply olefins. The amount of oxidant, additive and other conditions were examined, then the scope of substrates under the optimized conditions were tested and ee values were obtained in the range of 51% ~ 94%.

Key words: asymmetric epoxidation reaction; manganese; N₄ ligand; non-heme