

单面桥联手性金属卟啉的合成、构象分析及不对称催化氧化性能

任奇志, 丁晓健, 原鲜霞, 王爱琴
(上海交通大学化学化工学院, 上海 200240)

摘要 合成并表征了新型单面桥联手性卟啉(1a)及其铁配合物(1b), 利用分子力学方法和 ^1H NMR 对手性卟啉的空间构象及手性空腔特征进行了分析. 将化合物 1b 用于苯乙烯衍生物的催化环氧化反应, 结果表明, 轴向配体的存在使化合物 1b 获得了较高的对映选择性(*e. e.* 为 73%~80%), 反应产率及速率也有大幅度提高, 4-叔丁基吡啶的效果最好. 催化体系中轴向配体控制了反应底物向化合物 1b 手性空腔的定向趋近, 从而有效地提高了手性催化性能.

关键词 手性卟啉; 不对称催化; *e. e.* 值; 构象分析

中图分类号 O643; O611

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2007)11-2128-05

近年来, 设计和合成新型手性金属卟啉催化剂用于模拟细胞色素 P450 酶不对称催化氧化反应一直是热门课题^[1~3]. 多年来, 化学家合成了许多手性卟啉配合物, 并用于不对称氧化催化反应^[2~6]. 环氧化物是一类重要的有机反应中间体, 通过选择性开环可以合成许多重要化合物, 因此手性卟啉配合物对烯烃环氧化反应的不对称催化十分重要^[7]. 目前该领域的研究面临两大问题: 一是手性催化剂的对映选择性(*e. e.* 值)仍有待提高; 二是不对称环氧化催化机理, 尤其是手性单元环境对反应底物趋近方式的影响仍有待研究. 从近年来合成的众多手性金属卟啉结构可知, 手性结构对金属卟啉催化活性、选择性和稳定性至关重要. 为了得到高效稳定的手性催化体系, 需要深入研究细胞色素 P450 酶的活性中心结构及相邻蛋白质环境对不对称催化的影响^[8]. P450 酶活性中心铁原卟啉 IX 处于蛋白链的包围中, 底物键合发生在由疏水蛋白质链组成的手性空腔中[图 1(A)], 同时轴向配体半胱氨酸残基硫的存在是形成活性催化体系的必要条件: 一方面可以促进中心离子电子密度的增加及金属-氧活性中心的形成, 从而提高催化活性, 增加反应速率; 另一方面可以从铁卟啉没有位阻的一侧同铁离子配位, 促使底物定向进入手性空腔, 得到高对映选择性的产物. 本文设计了新型单面桥联手性卟啉(1a)及其铁配合物(1b), 在含氮配体存在条件下建立了新型的 P450 酶催化模拟体系[图 1(B)]. 对手性卟啉的合成及结构表征进行了分析, 利用 ^1H NMR 及分子力学计算对化合物 1a 的空间构象进行了探讨; 室温下以亚碘酰苯为氧源, 并分别在不同含氮轴向配体存在条件下, 将化合物 1b 作为催化剂对苯乙烯等底物进行了催化反应.

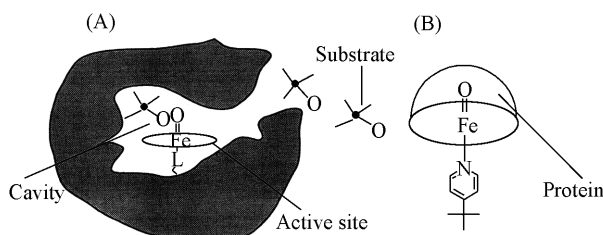


Fig. 1 Schematic representations of the mono-faced Cyto. P450 active site(A) and chiral porphyrin/*t*-BuPy catalytic system(B)

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所用试剂均为分析纯.

收稿日期: 2007-05-09.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20471037 和 20776085)和上海市自然科学基金(批准号: 03ZR14061)资助.

联系人简介: 任奇志, 女, 博士, 副教授, 主要从事金属配合物研究. E-mail: qzren@sjtu.edu.cn

^1H NMR 及 ^1H - ^1H COSY 谱用 Varian 公司的 INOVA 500Nb 核磁共振仪测定; Perkin Elmer Lambda 20/2.0 紫外-可见光谱仪; VG(ZAB-HS) 质谱仪; Perkin-Elmer 公司 240 型元素分析仪。

1.2 实验过程

1.2.1 合成 卟啉 $\alpha^2\beta^2$ -5,10,15,20 四(*o*-氨基苯基)卟啉 **2a** 及相应铁配合物 **2b**、联萘酰氯 **3** 的合成方法参见文献[9]。化合物 **1a**: 在 0 °C 氮气保护下将 *N,N*-二乙苯胺(250 μL) 及化合物 **2a**(39.2 mmol) 溶于无水 CH_2Cl_2 中, 将新鲜制备的化合物 **3**(40.0 mmol) 溶于 THF 溶液中. 1 h 内缓慢地将两种溶液同时加入 THF(60 mL) 溶液中. 加完后继续搅拌 1 h, 升至室温, 搅拌过夜. 除去 THF, 残留物溶于 CH_2Cl_2 中. 水洗以除去未反应的胺, Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 硅胶柱层析分离得产品, 产率 50%. UV-Vis (CH_2Cl_2), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$: 423, 517, 550, 590, 650; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 8.88(d, 2H, βH), 8.72(d, 2H, βH), 8.68(d, 2H, βH), 8.59(d, 2H, βH), 8.48(d, 2H, ArH), 8.14(d, 2H, ArH), 7.90(t, 2H, ArH), 7.83(t, 2H, ArH), 7.75(s, 2H, NH), 7.66(t, 2H, ArH), 7.57(d, 2H, ArH), 7.52(d, 2H, ArH), 7.44(s, 1H, ArH), 7.39(d, 1H, ArH), 7.23(t, 1H, ArH), 7.15(t, 1H, ArH), 7.04(d, 1H, ArH), 6.86(s, 1H, ArH), 6.68(d, 1H, ArH), 6.32(t, 1H, ArH), 6.19(t, 1H, ArH), 5.83(d, 1H, ArH), 3.75(d, 2H, CH_2Ph), 3.45(s, 4H, NH_2), 3.05(d, 2H, CH_2Ph), 2.06(s, 3H, OCH_3), -0.40(s, 3H, OCH_3), -2.92(s, 2H, NH). $\text{C}_{70}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_4$ 元素分析(%) 计算值: C 78.63, H 4.90, N 10.48; 实测值: C 78.98, H 5.02, N 10.26. $\text{C}_{70}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_4$ HRMS 分析计算值: 1069.42; 实测值: 1069.4192. 化合物 **1b**: 在 100 mL 圆底烧瓶中加入化合物 **1a**(327 mmol)、氯仿 20 mL、冰醋酸 25 mL 以及 10 g 氯化钠, 磁力搅拌下回流 10 min, 迅速加入新制的无色醋酸亚铁溶液, 继续搅拌回流, 反应过程保持干燥避光. 利用 UV-Vis 监测反应完全后, 冷却, 再加入 30 mL 氯仿, 浓盐酸洗涤, 再水洗至水相 pH 值为中性. 除去溶剂, 干燥后得粗产品. 硅胶柱层析纯化得产物, 产率 90%. UV-Vis (CH_2Cl_2), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$: 417, 504, 576, 639; MS, m/z : 1124.27 ($\text{M} - \text{Cl} + \text{H}$) $^+$. $\text{C}_{70}\text{H}_{50}\text{ClFeN}_8\text{O}_4$ 元素分析(%) 计算值: C 72.57, H 4.35, N 9.67; 实测值: C 72.84, H 4.25, N 9.91.

1.2.2 不对称环氧化反应催化体系组成 在 20 °C 及 100 Pa 下, 将 0.1 μmol 催化剂、2.0 mmol 烯烃、10 μmol 轴向配体、160 μmol 内标 1,2,4-三氯苯及 2.0 mL 新蒸 CH_2Cl_2 溶于微型反应器中, 氮气保护下磁力搅拌. 将 0.5 mmol 的 PhIO 氧源分次加入反应体系. 催化产物以毛细管 GC 进行检测和定量分析, 对映选择性(*e. e.* 值)使用毛细管手性柱进行分析.

1.2.3 分子力学随机搜索 利用 SYBYL6.5 软件包, 选用 Tripos 力场, 在 SGI Indigo II 工作站上进行搜索^[10]. 计算条件: 手性卟啉初始三维结构由软件中 Sketch 模块构建, 卟啉环结构取自单晶 X 射线衍射数据. 用能量优化模块 MINIMIZE 对其进行初步分子力学优化, 梯度为 0.209 kJ/mol. 以得到的构象作为初始构象, 进行分子力学随机搜索. 随机搜索条件: 选取柔性键为可旋转键, 均方根(RMS)为 0.05, 最大出现频率(Hints)为 6, 计算轮数(Runs)为 1000 次.

2 结果与讨论

2.1 合成和表征

该类手性卟啉应用了 *o*-氨基苯基卟啉(**2a**)作为反应模板(图 2). 迄今为止, 多数手性卟啉的制备需要合成带有氨基或羟基取代基的四苯基卟啉作为模板. 氨基苯基卟啉由于合成相对简单, 脂溶性较好, 因而比羟基苯基卟啉应用更广. 本文采用文献[11]的方法, 得到 5,10,15,20 四(*o*-氨基苯基)卟啉, 异构体摩尔比: $\alpha^4/\alpha^3\beta/\alpha^2\beta^2/\beta^4 = 1:4:2:1$, 符合理论比值, 化合物 **2a** 的产率为 20%. 手性单元联萘 **3** 酰氯的合成过程较为繁琐, 由 (*R*)-(+) -2,2'-二羟基-1,1'-联萘反应物出发, 经过多步反应, 总产率为 50%^[12]. 由于酰氯的不稳定性, 化合物 **3** 需要在化合物 **1a** 合成前新鲜制备. 化合物 **1a** 合成时需要注意: 首先由于联萘酰氯的不稳定性, 反应需要在惰性气体保护及无水条件下进行; 其次反应体系中化合物 **2a** 和 **3** 的摩尔比需保持 1:1, 以减少生成双面手性卟啉及聚合物等副产物; 再次反应必须在低温下进行, 以防止化合物 **2a** 卟啉环上苯基氨基的旋转. 反应温度一般为 0 °C; 最后, 当化合物 **2a** 和 **3** 滴加完毕后, 反应体系继续于低温下保持 1 h, 可最大限度地提高化合物 **1a** 的产率.

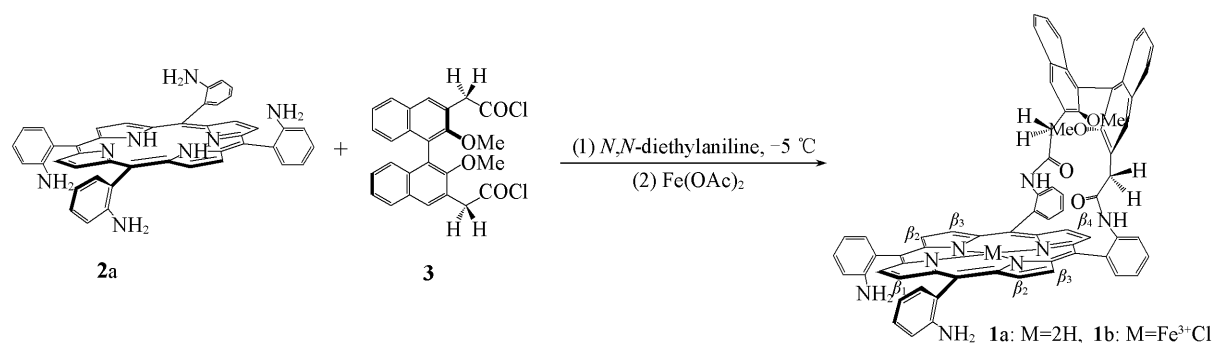


Fig. 2 Synthesis route of mono-faced chiral binaphthyl porphyrins

用元素分析、HRMS 或 FAB-MS, ^1H NMR 及 UV-Vis 对化合物 **1a**, **1b** 的结构进行了表征. 元素分析数据和理论值相吻合. 质谱图中观察到了化合物 **1a** 的 M^+ 和化合物 **1b** 的 $\text{M}^+ - \text{Cl}$, 以及手性联萘在不同位置断裂后的碎片峰, 由于化合物 **1b** 分子中的 $\text{Fe}-\text{Cl}$ 结合不牢固, 在快离子轰击下易断裂, 只观察到了化合物分子丢失 Cl 后的碎片峰; 卟啉分子中卟啉环不易断裂, 说明大共轭 π 键的稳定性, 当铁离子与卟啉环键合后, $\text{Fe}-\text{N}$ 键较为牢固, 但当苯基从卟啉环上断裂后, $\text{Fe}-\text{N}$ 键随之断裂. IR 光谱中化合物 **2a** 的吡咯环 $\text{N}-\text{H}$ 振动为 3319 cm^{-1} , 形成手性卟啉化合物 **1a** 后, 由于联萘共轭体系的影响, 相应 $\text{N}-\text{H}$ 键强度减弱, 导致吸收峰向低频移动到 3310 cm^{-1} ; 同样化合物 **2a** 相应的铁配合物化合物 **2b** 的 $\gamma_{\text{Fe}-\text{Cl}}$ 为 366.7 cm^{-1} , $\gamma_{\text{Fe}-\text{N}}$ 与卟啉环的复合振动为 288 cm^{-1} , 相应的手性铁卟啉化合物 **1b** 的 $\gamma_{\text{Fe}-\text{Cl}}$ 为 360 cm^{-1} , $\gamma_{\text{Fe}-\text{N}}$ 与卟啉环的复合振动为 257 cm^{-1} , 均向低频发生移动. 应用 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 对化合物 **2a**, **3** 及 **1a** 的质子化学位移做了全面归属(表 1).

Table 1 ^1H NMR spectra data of compounds **1a**, **2a** and **3**

Compd.	βH	PhH	NH_{amide}	CH_2	OCH_3	NH_{pyr}
2a	8.89	7.87—7.12	3.50			-2.62
3		7.91—7.15		3.99	3.23	
1a	8.88, 8.72, 8.68, 8.59	8.48—5.83	3.45, 7.75	3.75, 3.05	2.06, -0.40	-2.92, -3.27

2.2 手性卟啉的构象分析

在不对称催化氧化反应中, 催化剂的手性结构和手性空腔尺寸直接影响了相应的催化不对称选择性及催化稳定性, 因此研究手性结构的空腔对于探讨手性卟啉不对称催化机理非常重要.

采用分子力学方法对化合物 **1a** 的构象进行了计算, 由于卟啉配合物的巨大分子体系, 理论计算过程中采用了一定的限制条件. 在构建手性卟啉 **1a** 的初始三维结构时, 四苯基卟啉环的结构取自单晶 X 射线衍射数据. 首先对化合物 **1a** 进行初步分子力学优化, 以得到的构象为初始构象, 之后把卟啉环看作刚性结构而限制了卟啉环的运动, 进行了分子动力学随机搜索, 得到了手性卟啉的最低能量构象. 以此构象再次作为初始构象, 并取消卟啉环的限制条件再次进行分子力学优化, 最终得到了化合物 **1a** 的空间构象(图 3). 由图 3 可以看出, 化合物 **1a** 结构存在以下特点: (1) 卟啉环平面的扭曲较轻微, 这是由于刚性卟啉环与刚性联萘之间相连的 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ 链有一定程度的柔韧性的缘故; (2) 化合物 **1a** 结构中两个萘环在卟啉环上方交叉相连, 相连的两个 OCH_3 基团及两个 CH_2 基团分别处于卟啉环的内上方及外侧; (3) 整个手性单元位于卟啉环上方, 与卟啉环共同形成了一个高度大约为 0.49 nm 的手性空腔. 催化剂的手性空腔尺寸较为合适^[8]; (4) 两个联萘基团之间的二面角为 67° . 据文献^[13]报道, 当使用联萘衍生物作为手性基团时, 联萘二面角从 73° 向 65° 变化时, 催化剂的对映选择性逐渐增大. 手性单元结构具有理想的手性空腔及联萘二面角度, 表明该类催化剂理论上应具有较好的不对称选择性.

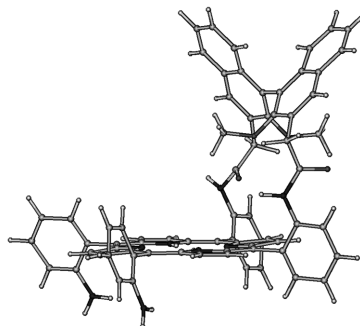


Fig. 3 Viable lowest energy conformation of compound **1a**

为了进一步证实化合物 **1a** 的空间构象的合理性, 分析了化合物 **1a** 的 ^1H NMR 谱中质子化学位移 (表 1). 结合理论计算得到的构象对 **1a** 质子的化学位移进行分析. 由图 3 可知, 由于受到上方交叉相连的两个联萘基团的各向异性和共轭 π 体系影响程度的不同, **1a** 结构中卟啉环在发生轻微扭曲的同时, 4 个吡咯环上 8 个 βH 质子呈现四组化学位移, 由 β_1 到 β_4 分别为 δ 8.88, 8.72, 8.68, 8.59 (参见图 2 中 βH 的编号). 与卟啉模板 **2a** 相比, $\beta_4\text{-H}$ 受到的影响最大, 质子化学位移向高场移动了 0.3, 而 $\beta_1\text{-H}$ 则几乎不受影响; 同样, 化合物 **1a** 结构中吡咯环 NH 质子也向高场移动了 0.3; 化合物 **2a** 结构中 4 个 NH_2 基团质子化学位移均为 3.50, **1a** 中两个 NH_2 基团和两个 NH 基团的化学位移分别为 3.45 和 7.75, NH 基团上质子由于相邻羰基强烈的拉电子效应, 化学位移向低场移动了 4.25, 两个 NH_2 基团处于卟啉环下方, 受到卟啉平面上方的联萘基团的影响较小, 相应质子仅向高场移动了 0.05.

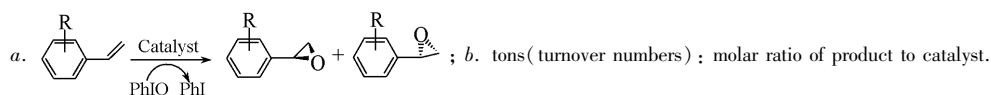
最能体现手性单元独特的空间位置的为 OCH_3 和 CH_2 基团的化学位移. 与化合物 **3** 结构的中 $-\text{CH}_2-$ 基团的 3.99 及 $-\text{OCH}_3$ 基团的 3.23 相比, 化合物 **1a** 结构中 $-\text{CH}_2-$ 呈现两组化学位移 3.75 和 3.05, $-\text{OCH}_3$ 基团质子化学位移也有 2.06 和 -0.40 两组, 表明了相应基团同时受到卟啉环及联萘共轭体系环流效应的影响. 以 $-\text{OCH}_3$ 为例, 一个 $-\text{OCH}_3$ 基团处于卟啉环正上方, 强烈的环流效应使质子化学位移从 3.23 向高场移动到了 -0.40 , 另一个 $-\text{OCH}_3$ 位于卟啉环的外侧, 相应质子受到负屏蔽效应的影响, 化学位移为 2.06. 同样两个 CH_2 基团所处的位置不同, 相应质子化学位移分别向高场移动了 0.25 和 0.95. 可以看出 ^1H NMR 结果与分子力学计算得到的最低能量构象完全吻合.

2.3 手性卟啉的不对称氧化反应研究

室温下选用单面手性卟啉 (**1b**) 和卟啉模板 (**2b**) 作为催化剂, 亚碘酰苯作为氧源, 在含氮配体存在下对底物苯乙烯及 3-硝基苯乙烯进行了催化环氧化反应, 结果列于表 2 中. 可以看出含氮轴向配体的存在与否对于化合物 **1b** 和 **2b** 催化性能的影响截然不同. 在铁卟啉 **2b** 结构中几乎没有手性, 对映选择性 *e. e.* 值仅为 5% (Entry 1). 催化体系中加入轴向配体吡啶后, 反应速率急剧下降, 反应产率也降为 90%, *e. e.* 值变化不大 (Entry 2), 这是由于反应体系中吡啶趋向于和化合物 **2b** 生成了不利于催化反应的六配位配合物 $[\text{o-TAPP-Fe}^{\text{III}}(\text{L})_2^+\text{Cl}^-]$, 阻碍了 $\text{Fe}(\text{V})=\text{O}$ 活性中间体的形成, 因此一般在空间位阻较小的简单对称金属卟啉模拟 P450 体系中不使用轴向配体.

Table 2 Asymmetric epoxidation of olefins by chiral iron porphyrins^a

Entry	Catalyst	R of substrate	Axial ligand	<i>e. e.</i> (%)	Yield (%)	Rate/(tons ^b · min ⁻¹)
1	2b	H	0	4	95	7.50
2			4- <i>t</i> -BuPy	3	89	0.50
3	1b	H	0	28	80	4.1
4			Py	73	90	5.2
5			1-MeIm	77	90	5.8
6			4- <i>t</i> -BuPy	80	92	6.5
7	1b	3-NO ₂	0	25	70	3.5
8			Py	73	80	4.9
9			1-MeIm	76	83	5.7
10			1- <i>t</i> -BuPy	79	85	6.2



含氮配体的存在很大程度上提高了化合物 **1b** 的不对称催化性能 (Entries 3 ~ 6). 当底物为苯乙烯且没有轴向配体存在时, *e. e.* 值仅为 28%, 产率 80%, 反应速率 4.1 tons/min⁻¹ (Entry 3), 加入含氮配体后, *e. e.* 值为 73% ~ 80%, 同时产率及反应速率都有提高. 化合物 **1b** 的催化性能与其手性结构密切相关. 如图 3 所示, 该催化剂在卟啉环上方有一个由手性联萘基团构成的刚性手性空腔, 在没有轴向配体时, 由于手性空腔的立体位阻效应, 单分子氧源倾向于从没有位阻的卟啉环下方与中心铁离子配位^[10], 形成如图 4 所示路径 A 的结构, 导致了化合物 **1b** 的低 *e. e.* 值, 并且容易形成惰性 $\mu\text{-OXO}$ 二聚体, 造成催化产率较低. 当体系中加入含氮配体后, 立体位阻不利于轴向配体进入其中与化合物 **1b** 配

位(图4中路径C),轴向配体更倾向于从卟啉环没有位阻的一侧与铁离子形成图4所示的D的结构,有效地阻止了环氧化反应在卟啉环没有位阻的一侧发生,控制了反应底物向手性空腔内的定向趋近^[14],*e. e.* 值为73%~80%,同时可以防止惰性 μ -OXO二聚体的生成,提高了反应产率(92%~95%)。当底物为3-硝基苯乙烯时,得到了类似的催化结果。比较不同轴向配体对化合物**1b**体系催化性能的影响,发现4-*t*BuPy的催化效果最好,原因在于其立体位阻较大。

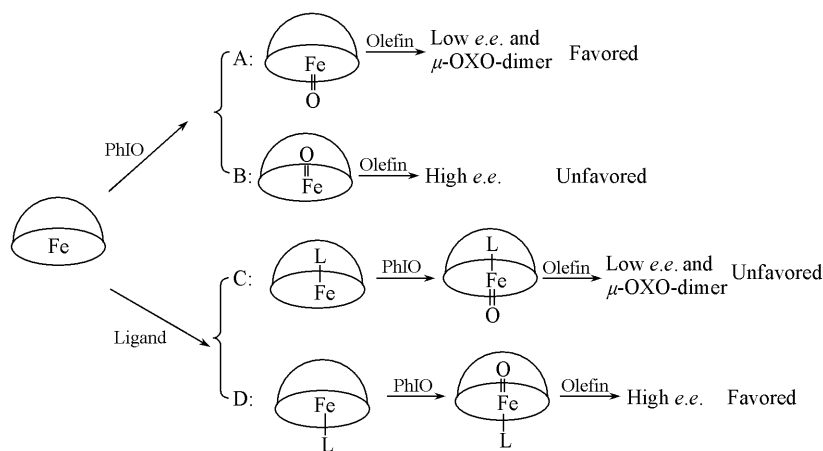


Fig. 4 Catalytic mechanisms of mono-faced chiral porphyrin **1b**

参 考 文 献

- [1] Li C. Y., Wang X. B., Sun X. L., *et al.* J. Am. Chem. Soc. [J], 2007, **129**: 1494—1495
- [2] Le Maux P., Juillard S., Simonneaux G. Synthesis [J], 2006, **10**: 1701—1704
- [3] Xu H. W., Li G. Y., Wong M. K., *et al.* Organ. Lett. [J], 2005, **7**: 5349—5352
- [4] Berkessel A. Pure Appl. Chem. [J], 2005, **77**: 1277—1284
- [5] Merlau M. L., Cho S., Sun S., *et al.* Inorgan. Chem. [J], 2005, **44**: 5523—5529
- [6] Xia Q. H., Ge H. Q., Ye C. P., *et al.* Chem. Rev. [J], 2005, **105**: 1603—1662
- [7] Noyori R. Chemistry (化学通报) [J], 2002, (6): 363—367
- [8] Collman J. P., Zhang X., Lee V. J., *et al.* Science [J], 1993, **261**: 1404—1411
- [9] Rose E., Ren Qi-Zhi, Andrioletti B. Chem. Eur. J. [J], 2004, **10**: 224—230
- [10] REN Qi-Zhi(任奇志), ZHU Zhi-Ang(朱志昂), WANG Shu-Guang(王曙光), *et al.* Chin. J. Inorg. Chem. (无机化学学报) [J], 2002, **18**: 335—341
- [11] Collman J. P., Gagne R. R., Reed C. A., *et al.* J. Am. Chem. Soc. [J], 1975, **97**: 1427—1430
- [12] REN Qi-Zhi(任奇志), Rose E., Andrioletti B., *et al.* Acta Chim. Sinica(化学学报) [J], 2006, **64**: 2447—2455
- [13] Saito T., Yokozawa T., Ishizaki T., *et al.* Adv. Synth. Catal. [J], 2001, **343**: 264—267
- [14] Katduski K., Ken-ichiro O., Kei N., *et al.* J. Am. Soc. Chem. [J], 1992, **114**: 1313—1317

Synthesis, Conformation Analysis and Asymmetric Catalytic Oxidation Performance of Mono-faced Bridged Chiral Porphyrins

REN Qi-Zhi*, DING Xiao-Jian, YUAN Xian-Xia, WANG Ai-Qin

(School of Chemistry and Chemical Technology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China)

Abstract Novel mono-faced bridged chiral porphyrins **1a** and iron complex **1b** were synthesized and characterized. Conformation analysis was performed by using molecular mechanics conformation search method. The theoretic viable lowest energy conformation of compound **1a** greatly coincided with ¹H NMR data. Compound **1b** was used as the catalyst in asymmetric styrene derivatives epoxidation. In the absence of nitrogen base ligand, the epoxides were formed on a lower *e. e.* (25%—28%), when axial ligand was present, compound **1b** exhibited an increased epoxidation rate, yield and much higher *e. e.* (73%—80%). The added nitrogen base can efficiently block the oxidation reaction at the unhindered side of the porphyrin ring and directionally control the oxygen transfer and substrate approach to the chiral cavity.

Keywords Chiral porphyrin; Asymmetric catalysis; *e. e.* value; Conformation analysis (Ed.: V, I)