

温和条件下 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/4\text{-OH-TEMPO}$ 催化 需氧化醇制备羰基化合物

王心亮^{1,2}, 梁鑫淼¹

(1 中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁大连 116023; 2 中国科学院研究生院, 北京 100049)

摘要: 以 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 为助剂与廉价的有机小分子催化剂 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧自由基(4-OH-TEMPO)组成催化体系, 考察了该催化剂体系上分子氧驱动的氧化含有 C=C, N, O 和 S 杂原子的较宽底物范围的伯醇和仲醇氧化生成相应的醛或酮。结果表明, 该反应可在室温条件下在空气中进行, 对目的产物的选择性高。探讨了 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/4\text{-OH-TEMPO}$ 催化氧化醇的反应机理。

关键词: 醇; 选择性氧化; 空气; 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧自由基; 九水合硝酸铁

中图分类号: O643 文献标识码: A

Aerobic Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds Catalyzed by $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/4\text{-OH-TEMPO}$ under Mild Conditions

WANG Xinliang^{1,2}, LIANG Xinmiao^{1*}

(1 Dalian Institute of Chemical Physics, The Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, Liaoning, China;

2 Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: A $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/4\text{-OH-TEMPO}$ catalyst system was developed using the inexpensive organocatalyst 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidyl-1-oxy (4-OH-TEMPO) and the co-catalyst $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$. The catalytic molecular-oxygen-driven oxidation of a broad range of primary and secondary alcohols, which may contain carbon-carbon double bond, N, O, and S heteroatoms, to the corresponding aldehydes and ketones was investigated. The results showed that reaction is highly selective to the desired products when carried out at room temperature in ambient atmosphere air. The mechanism for the catalytic aerobic oxidation of alcohols by $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/4\text{-OH-TEMPO}$ was discussed.

Key words: alcohol; selective oxidation; air; 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-piperidyl-1-oxy; ferric nitrate nonahydrate

选择性氧化醇生成相应的醛和酮是有机合成中用途最广泛的官能团转化反应之一^[1], 在基础研究和工业有机合成中都有着非常重要的应用。目前, 虽然已有许多实现该转化反应的有效方法, 但通常都需要采用苛刻的反应条件或有毒的氧化剂, 从而产生大量的环境污染^[2-4]。近年来, 采用空气、纯

氧或 H_2O_2 作为清洁氧化剂, 以过渡金属为催化剂催化氧化醇类化合物的研究已受到广泛的关注^[5]。其中, 由作为主催化剂的稳定自由基(如 2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧自由基, TEMPO)和廉价过渡金属化合物组成的催化体系尤为引人注目。然而, 除了本课题组开发的 $\text{FeCl}_3/\text{NaNO}_2/\text{TEMPO}$ 催化体

收稿日期: 2008-03-10。

联系人: 梁鑫淼. Tel: (0411) 84379519; Fax: (0411) 84379539; E-mail: liangxm@dicp.ac.cn.

基金来源: 国家自然科学基金(20702051, 20707026); 中国科学院知识创新工程重要方向基金项目(KJ951-A1-001-01).

本文的英文电子版由 Elsevier 出版社在 ScienceDirect 上出版(<http://www.sciencedirect.com/science/journal/18722067>).

系可在相对温和的条件(室温空气)下选择性氧化宽范围的芳香伯、仲醇、脂肪仲醇和肉桂醇外^[6],其他基于 TEMPO/过渡金属的廉价的催化氧化体系的相关报道并不多^[4,7-9].

最近,基于已开发的利用 NO 活化分子氧的无过渡金属需氧氧化醇的催化体系^[10]和新的进展^[11,12],本课题组又开发了 HCl/NaNO₂/TEMPO 的催化体系^[13]. 该体系同样可在室温空气中氧化含有 C=C、N 和 S 杂原子的宽范围的伯、仲醇,但这两种催化体系仍需使用对环境不友好的卤代烃类(PhCF₃ 或 CH₂Cl₂)溶剂. 因此,仍有必要开发更清洁、更便宜的可在温和条件下有效催化需氧氧化醇的基于 TEMPO 的过渡金属催化体系.

Fe(NO₃)₃·9H₂O 是一种廉价、无毒和易得的无机氧化剂. 在杂多酸催化下,它可以有效氧化多种醇类化合物生成相应的醛和酮^[14,15]. 最近, Arends 等^[16]发现,更廉价的稳定自由基 4-OH-TEMPO^[17]在漆酶催化需氧氧化 1-苯乙醇反应中的活性高于 TEMPO. 鉴于 Fe(NO₃)₃·9H₂O 中含有铁(III)离子和硝酸根离子,我们尝试将它作为 4-OH-TEMPO 的助催化剂,从而实现高选择性地温和需氧氧化宽范围的醇类化合物.

1 实验部分

醇的氧化反应在配有磁子的 50 ml 长颈圆底烧瓶中进行. 向含有 Fe(NO₃)₃·9H₂O (0.25 mmol) 和 4-OH-TEMPO (0.15 mmol, 温州塑化助剂厂) 的 8 ml MeCN 溶液中加入底物醇(5.0 mmol, Acros 公司),在空气中于室温下搅拌反应. 反应产物通过 Agilent 6890N 型气相色谱仪分析(HP-5 气相色谱柱, 30 m × 0.32 mm), FID 检测器,检测室温度 250 °C,用面积归一法计算. 反应完全后,蒸除

MeCN, 剩余物用乙醚溶解,再用 120 目硅胶经柱层析法得到产物,经鉴定为目标产物.

2 结果与讨论

2.1 催化剂的活性

采用苯甲醇作模型底物,以不同摩尔组成的 Fe(NO₃)₃/4-OH-TEMPO 为催化剂,在 MeCN 中进行氧化反应,结果见表 1. 从表中可以看出,反应 18 h 后底物完全转化,选择性为 100%,说明我们的尝试是可行的. 实验还表明,Fe(NO₃)₃/4-OH-TEMPO 催化体系中,两种成分缺一不可(表 1 实验 1 和 2),并且 TEMPO 的活性低于 4-OH-TEMPO(实验 4 和 7). 同时,对催化剂组成进行了优化,发现 5% Fe(NO₃)₃/3% 4-OH-TEMPO 的催化效果最好.

表 2 过渡金属盐室温催化空气氧化苯甲醇

Table 2 Catalytic aerobic oxidation of benzyl alcohol by transition metal salts at room temperature

Entry	Metal salt	Conversion (%)	Selectivity (%)
1	Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	59.4	88.9
2	FeBr ₃	6.5	72.3
3	FePO ₄ ·4H ₂ O	0.8	100.0
4	FeCl ₂ ·4H ₂ O	3.6	55.5
5	FeSO ₄ ·7H ₂ O	1.0	100.0
6	FeCl ₃ ·7H ₂ O	6.9	58.0
7	FeCl ₃ ·7H ₂ O/NaNO ₂	19.2	91.1
8	Cu(NO ₃) ₂ ·2.5H ₂ O	9.3	100.0
9	Cd(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	2.1	100.0
10	Cd(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	1.8	100.0
11	(NH ₄) ₂ Cd(NO ₃) ₆	6.9	100.0
12	B(NO ₃) ₃ ·5H ₂ O	2.9	100.0
13 ^a	Mn(NO ₃) ₂	1.7	100.0
14	Cr(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	4.5	100.0
15	Zr(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	2.4	100.0
16	AgNO ₃	1.7	100.0

Reaction conditions: 5% Fe(NO₃)₃, 3% 4-OH-TEMPO, 4 h.

^a 50% Mn(NO₃)₂ aqueous solution.

表 1 催化剂组分含量对苯甲醇需氧氧化反应的影响

Table 1 Effect of each component in the Fe(NO₃)₃/4-OH-TEMPO catalyst on the aerobic oxidation of benzyl alcohol

Entry	n(Fe(NO ₃) ₃)/%	n(4-OH-TEMPO)/%	Time (h)	Conversion (%)	Selectivity (%)
1	0	3.0	4	trace	—
2	5.0	0	4	1.6	75.0
3	5.0	3.0	4	59.4	88.9
4	5.0	3.0	11	100.0	100.0
5	5.0	2.5	14	100.0	100.0
6	5.0	2.0	18	100.0	100.0
7 ^a	5.0	3.0	11	84.7	96.6

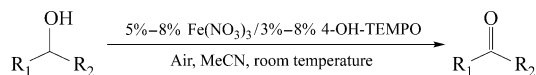
The reaction was carried out with 5.0 mmol benzyl alcohol in 8 ml MeCN in air at room temperature. Conversions and selectivities were obtained by gas chromatography using the area normalization method.

^a TEMPO was used in place of 4-OH-TEMPO.

表 2 为不同过渡金属盐催化氧化苯甲醇的结果。由表 2 可见,铁的配阴离子对反应的顺利进行起着重要作用,其中 NO_3^- 的效果要远远优于 Br^- , PO_4^{3-} , Cl^- 和 SO_4^{2-} (实验 1~6)。有趣的是, $\text{FeCl}_3/\text{NaNO}_2$ 的活性远不如 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ (实验 1 和 7)。在实验中选用不同的过渡金属硝酸盐, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 的活性是最高的(实验 1 和 8~16)。而且, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}/4\text{-OH-TEMPO}$ 催化剂在 MeCN 或 HOAc 作溶剂时的催化效果远好于 CH_2Cl_2 , PhCF_3 , EtOAc 和正庚烷等溶剂,且无需氧气或鼓泡的空气即可使苯甲醇在室温环境空气中完全转化。

2.2 催化氧化体系的底物适用范围

进一步考察了本催化氧化体系的底物适用范围(反应如图式 1 所示),结果见表 3。由表 3 可知,所





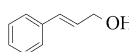
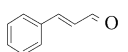
图式 1 室温催化空气氧化醇反应

Scheme 1 Catalytic aerobic oxidation of alcohols at room temperature

有的苯甲醇类化合物都可被高选择性、高收率地转化为相应的取代苯甲醛(实验 1~10)。但与以前结果^[13]不同的是,该底物苯环上的供电子基促进反应,而吸电子基明显抑制反应,需要增加 4-OH-TEMPO 的用量并延长反应时间才能使底物完全转化。此外,各种活泼芳香仲醇也可被高选择性地转化为收率和几乎定量的相应芳香酮(实验 11~13)。但对于脂肪醇而言,反应速率显著降低,需要增加催

表 3 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/4\text{-OH-TEMPO}$ 催化空气氧化不同醇

Table 3 Catalytic aerobic oxidation of various alcohols using $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/4\text{-OH-TEMPO}$ as catalyst

Entry	R_1	R_2	Catalyst	Time (h)	Conversion (%)	Selectivity (%)	Yield (%)
1	Ph	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/3\%$ 4-OH-TEMPO	10	100	100	95
2	4-MeC ₆ H ₄	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/3\%$ 4-OH-TEMPO	11	100	100	96
3	4-MeC ₆ H ₄	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/3\%$ 4-OH-TEMPO	18	100	100	97
4	3-PhOC ₆ H ₄	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/5\%$ 4-OH-TEMPO	11	100	100	99
5	4-ClC ₆ H ₄	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/3\%$ 4-OH-TEMPO	18	100	100	98
6	4-FC ₆ H ₄	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/3\%$ 4-OH-TEMPO	24	100	100	96
7	3,5-F ₂ C ₆ H ₃	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/3\%$ 4-OH-TEMPO	36	100	100	97
8	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/3\%$ 4-OH-TEMPO	18	100	100	99
9	4-O ₂ NC ₆ H ₄	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/3\%$ 4-OH-TEMPO	24	100	100	99
10	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/5\%$ 4-OH-TEMPO	36	100	100	97
11	Ph	Me	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/3\%$ 4-OH-TEMPO	14	100	100	98
12			5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/3\%$ 4-OH-TEMPO	18	100	100	98
13	Ph	Ph	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/3\%$ 4-OH-TEMPO	10	100	100	99
14	CH ₃ (CH ₂) ₆	H	8% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/8\%$ 4-OH-TEMPO	24	87.6	79.3 ^a	—
15	CH ₃ (CH ₂) ₅	Me	8% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/8\%$ 4-OH-TEMPO	24	100	98.2	97
16			8% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/8\%$ 4-OH-TEMPO	24	100	100	95
17	2-furyl	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/5\%$ 4-OH-TEMPO	11	100	100	96
18	4-MeSC ₆ H ₄	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/3\%$ 4-OH-TEMPO	19	100	100	99
19	2-thienyl	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/5\%$ 4-OH-TEMPO	12	100	100	98
20	PhCH ₂ OH + PhSMe	PhCHO + PhSMe	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/5\%$ 4-OH-TEMPO	12	100	100 ^b	—
21 ^c	3-pyridyl	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/5\%$ 4-OH-TEMPO	24	9.8	100	—
22 ^d	3-pyridyl	H	5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/5\%$ 4-OH-TEMPO	11	100	100	97
23			8% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3/8\%$ 4-OH-TEMPO	16	100	100	98

All yields are for pure, isolated products.

^a Acids (5.3%) and esters (3.1%) were formed.

^b PhSMe remained intact after reaction.

^c In the presence of 2 equivalents of HOAc.

^d HOAc was used as solvent in place of MeCN.

化剂用量和延长反应时间. 但即使采用 8% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ /8% 4-OH-TEMPO 的催化剂反应 30 h, 1-辛醇也不能完全被转化且伴随有酸和酯等少量副产物生成(实验 14); 而脂肪仲醇 2-辛醇和环己醇则可高选择性地完全转化成酮(实验 15 和 16).

由于糠醇、4-甲硫基苯甲醇和 2-噻吩甲醇分子中分别含有与过渡金属配位能力较强的 N, O 和 S 等杂原子, 所以通常认为它们难以被常见的过渡金属所催化氧化. 但在本催化体系作用下, 这些醇均可被高收率地转化为相应的醛(实验 17~19). 对于苯甲醇/苯甲硫醚的混合物(实验 20), 尽管同时存在硫醚和羟基两种易氧化的官能团, 但反应不受硫醚官能团的影响, 高选择性氧化羟基成羰基, 而苯甲硫醚不被氧化. 这说明通常不适用于过渡金属催化氧化的硫醚官能团并没有对本氧化反应造成不利的影响. 对于 3-吡啶甲醇, 由于 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 会被具有碱性的吡啶环部分中和, 即使加入 2 倍化学计量冰乙酸以中和吡啶环的碱性, 采用 5% $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ /5% 4-OH-TEMPO 催化剂在室温下反应 24 h 转化率仍很低(实验 21); 而改用乙酸为溶剂反应 11 h 可完全转化, 目标产物的选择性达 100%(实验 22). 此外, 肉桂醇也可选择性地完全转化且 C=C 不受影响(实验 23).

2.3 催化氧化醇反应的机理

最近, Bar-On 等^[18]报道了 4-OH-TEMPOH 在弱酸性条件下可快速氧化 $\text{Fe}(\text{II})$ 成 $\text{Fe}(\text{III})$, 而自身被还原成 4-OH-TEMPO. 因此, 我们推测 $\text{Fe}(\text{III})$ 可能先和 4-OH-TEMPO 配位生成 $\text{Fe}^{\text{III}}-(4\text{-OH-TEMPO})$, 后者再氧化醇而自身被还原成 $\text{Fe}^{\text{II}}-(4\text{-OH-TEMPOH})$. 基于以前的研究^[6, 13, 19], 我们提出本催化氧化反应可能的连续的双氧化-还原循环反

应机理如图式 2 所示.

对照实验表明, 往 $\text{K}_3\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6$ 水溶液中加入少量的 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 的 MeCN 溶液, 只得到浅褐色的澄清溶液; 再加入微量的 4-OH-TEMPO, 则迅速产生不溶性的腾氏蓝沉淀 ($\text{Fe}^{\text{III}}[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}(\text{CN})_6]_3$)^[20]. 间断性地取少量的反应混合物(或者反应完全 24 h 后的反应混合物)加入到 $\text{K}_3\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6$ 水溶液中, 也都产生不溶性的腾氏蓝沉淀. 这说明 4-OH-TEMPO 还原 $\text{Fe}(\text{III})$ 成 $\text{Fe}(\text{II})$, 其自身被氧化生成对氧化醇极其有效的氧化性物种氮氧阳离子 4-OH-TEMPO⁺. 因此可以说明, 4-OH-TEMPO 在 $\text{Fe}(\text{III})$ 的辅助下主要参与了醇类的氧化反应并引起了循环 I (Cycle I) 中一系列的电子和质子转移, 从而使 $\text{Fe}^{\text{III}}-(4\text{-OH-TEMPO})$ 被还原成 $\text{Fe}^{\text{II}}-(4\text{-OH-TEMPOH})$ ^[6].

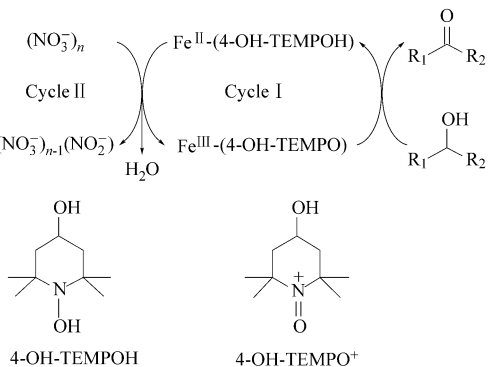
而 NO_3^- 可能是 NO_2 的来源^[19]; NO_2 则氧化 $\text{Fe}^{\text{II}}-(4\text{-OH-TEMPOH})$ 生成 $\text{Fe}^{\text{III}}-(4\text{-OH-TEMPO})$, 同时 NO_3^- 被还原成 NO_2^- . 在循环 II (Cycle II) 中则包含有 NO_3^- 氧化 $\text{Fe}(\text{II})$ 成 $\text{Fe}(\text{III})$ 和 $\text{Fe}(\text{III})$ 再氧化 4-OH-TEMPOH 成 4-OH-TEMPO^[6], 而溶剂中所溶解的 O_2 很容易氧化 NO_2^- 生成 NO_3^- ^[19].

3 结论

在室温空气中, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ /4-OH-TEMPO 催化剂可有效氧化宽范围的伯、仲醇高选择性地转化为相应的醛、酮. 该催化剂不易被含氮、硫等杂原子的化合物毒化. 同时探讨了 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ /4-OH-TEMPO 催化剂催化氧化醇的反应机理. 这是一种基于 TEMPO 催化需氧氧化醇类更为廉价方便的方法, 但仍需提高该催化剂的催化活性, 从而降低催化剂用量并缩短反应时间.

参 考 文 献

- 1 Larock R C. *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*. 2nd Ed. New York: Wiley-VCH, 1999. 1234
- 2 Zhan B Z, Thompson A. *Tetrahedron*, 2004, **60**(13): 2917
- 3 Mallat T, Baiker A. *Chem Rev*, 2004, **104**(6): 3037
- 4 Schultz M J, Sigman M S. *Tetrahedron*, 2006, **62**(35): 8227
- 5 Lenoir D. *Angew Chem Int Ed*, 2004, **43**(20): 3206
- 6 Wang N W, Liu R H, Chen J P, Liang X M. *Chem Commun*, 2005, (42): 5322



图式 2 催化需氧氧化醇的反应机理

Scheme 2 Proposed mechanism for the catalytic aerobic oxidation of alcohols

- 7 Sheldon R A , Arends I W C E. *J Mol Catal A* , 2006 , **251** (1-2): 200
- 8 Minisci F , Punta C , Recupero F. *J Mol Catal A* , 2006 , **251**(1-2): 129
- 9 杨贯羽, 郭彦春, 武光辉, 郑立稳, 宋毛平. 化学进展 (Yang G Y , Guo Y Ch , Wu G H , Zheng L W , Song M P. *Prog Chem*), 2007 , **19**(11): 1727
- 10 Liu R H , Liang X M , Dong Ch Y , Hu X Q. *J Am Chem Soc* , 2004 , **126**(13): 4112
- 11 Xie Y , Mo W M , Xu D , Shen Zh L , Sun N , Hu B X , Hu X Q. *J Org Chem* , 2007 , **72**(11): 4288
- 12 Karimi B , Biglari A , Clark J H , Budarin V. *Angew Chem Int Ed* , 2007 , **46**(38): 7210
- 13 Wang X L , Liu R H , Jin Y , Liang X M. *Chem Eur J* , 2008 , **14**(9): 2679
- 14 Martín S E , Suárez D F. *Tetrahedron Lett* , 2002 , **43** (25): 4475
- 15 Firouzabadi H , Iranpoor N , Amani K. *Synthesis* , 2003 , (3): 408
- 16 Arends I W C E , Li Y X , Ausan R , Sheldon R A. *Tetrahedron* , 2006 , **62**(28): 6659
- 17 Fritz-Langhals E. *Org Process Res Dev* , 2005 , **9**(5): 577
- 18 Bar-On P , Mohsen M , Zhang R , Feigin E , Chevion M , Samuni A. *J Am Chem Soc* , 1999 , **121**(35): 8070
- 19 Rossi L I , Martín S E. *Appl Catal A* , 2003 , **250**(2): 271
- 20 Holleman A F , Wiberg E. *Inorganic Chemistry*. 34th Ed. New York : Academic Press , 2001. 1431