

半乳糖氧化酶模型化合物对乙苯选择性氧化制备 苯乙酮的催化性能及机理

刘晓辉¹, 黄佳莹¹, 薛 灿¹, 周贤太^{1,2*}

(1. 中山大学 化学工程与技术学院, 广东 珠海 519082; 2. 中山大学惠州研究院, 广东 惠州 516081)

摘要: 温和条件下实现 C—H 键的选择性氧化在精细化学品的生产中发挥着重要的作用。受半乳糖氧化酶的活性中心结构和催化循环启发, 合成了模型化合物 N,N' -双(2-羟基-3,5-二叔丁基苯基)-2,2'-二氨基联萘合铜 [CuL, L= N,N' -双(2-羟基-3,5-二叔丁基苯基)-2,2'-二氨基联萘]。以 CuL 为催化剂、 N -羟基邻苯二甲酰亚胺 (NHPI) 为助催化剂, 考察了乙苯选择性氧化制备苯乙酮的催化性能, 并探讨了可能的反应机理。结果表明, 在温和条件下 (初始 O_2 1.0 MPa、75 °C、反应时间 8 h), 乙苯转化率可达 99%, 苯乙酮选择性可达 99%。CuL 与 NHPI 形成了活性中间体, 通过电子转移, 高效促进了 NHPI 生成邻苯二甲酰亚胺- N -氧基 (PINO) 自由基, 从而实现了乙苯 C—H 键的活化。由动力学同位素效应实验推测, NHPI 的活化可能为决速步骤 (NHPI 和氘代 NHPI 的反应速率比值约为 3.4)。电子顺磁共振和高分辨质谱结果表明, 反应过程中存在烷基自由基、过氧自由基和羟基自由基。

关键词: 半乳糖氧化酶; 仿生催化; 乙苯; 自由基; 氧化; 精细化工中间体

中图分类号: TQ244.2 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2024) 11-2538-08

Catalytic performance and mechanisms of GOase model compound on selective oxidation of ethylbenzene to acetophenone

LIU Xiaohui¹, HUANG Jiaying¹, XUE Can¹, ZHOU Xiantai^{1,2*}

(1. School of Chemical Engineering and Technology, Sun Yat-sen University, Zhuhai 519082, Guangdong, China; 2. Huizhou Research Institute, Sun Yat-sen University, Huizhou 516081, Guangdong, China)

Abstract: Selective oxidation of C—H bonds under mild conditions plays an important role in the production of fine chemicals. Inspired by the active center structure and catalytic cycle of galactose oxidase, model compound CuL, with L referring to the ligand of N,N' -bis(2-hydroxy-3,5-di-*tert*-butylphenyl)-2,2'-diaminonaphthyl, was synthesized, and evaluated for its catalytic performance as well as mechanism on selective oxidation of ethylbenzene to acetophenone using N -hydroxyphthalimide (NHPI) as cocatalyst. The results showed that under mild conditions (initial O_2 pressure 1.0 MPa, 75 °C, reaction time 8 h), the conversion rate of ethylbenzene was up to 99%, while the selectivity of acetophenone was also up to 99%. The reaction mechanism could be attributed to the active intermediates formed by CuL and NHPI, which efficiently promoted NHPI generating phthalimide N -oxyl (PINO) radicals through electron transfer and thus achieved the C—H bond activation of ethylbenzene. Data from kinetic isotope effect experiments suggested that the activation of NHPI might be a rate-determining step (the ratio of reaction rates between NHPI and deuterated NHPI was about 3.4). The results of electron paramagnetic resonance and high-resolution mass spectrometry revealed that there were alkyl radicals, peroxy radicals and hydroxyl radicals generated during the reaction.

Key words: galactose oxidase; biomimetic catalysis; ethylbenzene; radicals; oxidation; fine chemical intermediates

收稿日期: 2023-11-27; 定用日期: 2024-01-02; DOI: 10.13550/j.jxhg.20231011

基金项目: 国家自然科学基金项目 (22278451、21938001); 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2023A1515111144、2022B1515120057、2019A1515110979)

作者简介: 刘晓辉 (1996—), 男, 博士, E-mail: liuxh268@mail.sysu.edu.cn。联系人: 周贤太 (1974—), 教授, E-mail: zhouxtai@mail.sysu.edu.cn。

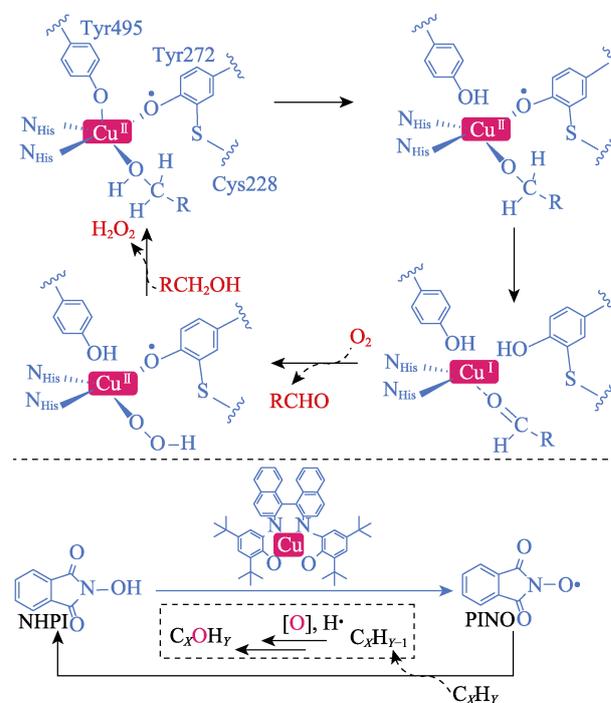
C—H 键的选择性氧化是合成树脂、农药、染料、涂料、纤维、医药中间体、功能添加剂、香精香料等各类精细有机化工产品的基本化学反应, 受到广泛关注^[1]。乙苯氧化产物苯乙酮是有机合成的重要中间体, 也常用作溶剂, 具有沸点高和稳定性好等特点。然而, 鉴于精细化学品丰富的官能团和复杂性, 实现区域和化学选择性氧化仍是一个重大的挑战^[2-3]。这主要由于烃类物质的 C—H 键具有较高的键能 (355.6~439.3 kJ/mol), 处于化学惰性状态, 在室温下的自氧化反应缓慢, 难以满足化工生产要求, 而在高温下又容易导致选择性变差, 甚至过氧化为 CO₂ 和 H₂O^[4-5]。因此, 面对日益趋紧的环境资源约束, 顺应技术进步趋势, 开发新的安全、绿色、可持续、高选择性的氧化工艺, 具有迫切的现实需求。

半乳糖氧化酶 (GOase) 是一种广泛存在于真菌体中的单核铜氧化酶, 其活性中心为可得失电子的单核铜和酪氨酸配体^[6-7]。Salen 型配合物通常以 GOase 为仿生对象, 中心金属 Cu 的配位特点为 2 个 N 原子和 2 个 O 原子, 配体为可逆动态的亚胺键 (—C=N—), 能够模拟 GOase 具有单电子转移功能的酪氨酸配体。使用氧化还原性配体, 已合成了一些 GOase 的模型化合物^[8], 并研究其结构和活性的关系。例如: KITAJIMA 等^[9]报道了 Salen 型配合物作为 GOase 的有效模型化合物, CHAUDHURI 等^[10]合成了一种单核 Cu^{II}-苯氧基配合物。这些模型配合物以 O₂ 为氧化剂, 在温和条件下可将一级醇或二级醇氧化为相应的醛酮 (图 1a)。但是, GOase 模型化合物无法实现烷烃的高效氧化。而 GOase 催化循环夺取 O—H 键中的 H 原子, 并活化 O₂ 为 H₂O₂ 的过程值得关注。

N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (NHPI) 是一个高效、低成本的氮氧自由基前驱体, 广泛用于碳氢化合物的需氧氧化过程中^[11-13]。由于 NHPI 存在分子内氢键, 较高的 O—H 键解离能 (~368.2 kJ/mol)^[14]与大多数烷烃 C—H 键解离能 (355.6~418.4 kJ/mol)^[15]匹配度相对较高, 因此, 通过 O—H 键均裂生成的邻苯二甲酰亚胺-*N*-氧基 (PINO) 自由基能通过氢转移 (HAT) 路径夺取底物 C—H 键中的 H 原子, 生成高活性的碳中心自由基, 实现底物 C—H 键的活化^[16]。随后, 碳中心自由基与 O₂ 结合, 进一步得到氧化物种 (图 1b)。因此, 作为反应的引发步骤, PINO 自由基的高效引发、再生和循环是构筑高效催化体系的关键。

ISHII 等^[17]创新性地 将 NHPI 与金属盐结合用于氧化异丁烷 (100 °C); YAN 等^[18]开发了 PdCl₂/NHPI 体系用于 Csp²-H 键的羟基化反应; MO 等^[19]开发了电化学活化 NHPI 方法; ZHANG 等^[20]通过 α-Fe₂O₃ 和 NHPI 在 455 nm 光照条件下原位生成长效的

PINO 自由基; MA 等^[21]报道了 FeO_x/沸石催化剂在光照射下可以强化 PINO 自由基的形成; WANG 等^[22]报道了 NHPI 催化氧化环己烷生成 ε-己内酯。然而, PINO 自由基很容易在高温和碱性条件下自分解^[23]。此外, 活化 NHPI 到 PINO 自由基的引发时间长、存在时间短, 也限制了其应用^[24]。



His 为组氨酸; Tyr 为酪氨酸; Cys 为半胱氨酸

图 1 GOase 氧化醇可能的反应机理 (a) 及 GOase 模型化合物与 NHPI 组成的仿生催化体系 (b)

Fig. 1 Possible mechanism of GOase oxidation of alcohols (a) and biomimetic catalytic system composed of GOase model compound and NHPI (b)

受 GOase 氧化醇羟基催化循环的启发, 本文拟将 GOase 模型化合物活化 NHPI 的 O—H 键生成 PINO 自由基, 并用于碳氢化合物 Csp³-H 键的氧化反应。GOase 模型化合物具有较强的夺 H 能力, NHPI 能够在温和条件下高效活化为 PINO 自由基, 从而在较低温度下获得乙苯氧化较高的转化率和产物选择性。此反应体系中的自由基物种在温和条件下被快速引发、积累并持续整个反应过程。

1 方法

1.1 试剂与仪器

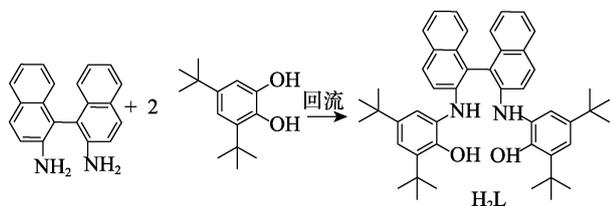
NHPI, 工业级, 华威瑞科化工有限公司; 5,5-二甲基-1-吡咯啉-*N*-氧化物 (DMPO), AR, 日本同仁化学研究所; 3,5-二叔丁基邻苯二酚、1,1'-联萘-2,2'-二胺、无水醋酸铜 [Cu(OAc)₂]、醋酸铜一水合物 [Cu(OAc)₂•H₂O]、醋酸钴四水合物 [Co(OAc)₂•4H₂O]、硝酸铁九水合物 [Fe(NO₃)₃•9H₂O]、乙酰丙酮锰(III) [Mn(acac)₃]、

三乙酰丙酮铁(III) [Fe(acac)₃]、醋酸锌 [Zn(OAc)₂]、醋酸锰 [Mn(OAc)₂]、苯乙酮、1-苯乙醇、乙腈、其他试剂, AR, 安耐吉化学&3A (安徽泽升科技有限公司); O₂ (体积分数 99.999%), 广州气体有限公司。

GC-2010Plus 型气相色谱仪、GCMS-QP2010-Ultra 型气相色谱-质谱联用仪 (EPR), 日本 Shimadzu 公司; JESFA-200 型电子顺磁共振波谱仪, 日本电子株式会社; UltrafleXtreme 型基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪 (ITMS), 德国 Bruker 公司; Avance NEO 400 MHz 型核磁共振谱仪、UltrafleXtreme™型 MALDI-TOF 质谱仪, 德国 Bruker 公司; 100 mL 不锈钢反应釜, 江苏省镇江市丹徒环球机械配件厂。

1.2 *N,N'*-双(2-羟基-3,5-二叔丁基苯基)-2,2'-二氨基联萘 (配体 H₂L) 的合成

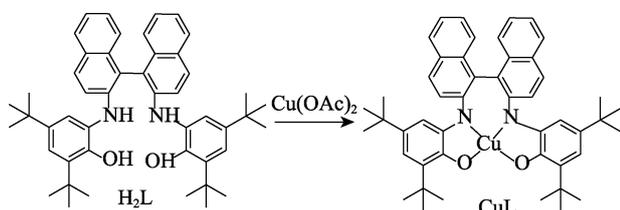
按文献[25]合成配体 H₂L, 并略作修改。合成路线如下所示:



将 1.42 g (5 mmol) 1,1'-联萘-2,2'-二胺和 2.22 g (10 mmol) 3,5-二叔丁基邻苯二酚加入到装有 20 mL 乙酸的三颈烧瓶中, 常温下 1,1'-联萘-2,2'-二胺在乙酸中溶解性较差, 加热回流后完全溶解, 溶液由橙色变为墨绿色, 用薄层色谱法 [V(石油醚): V(乙酸乙酯)=6:1] 监测反应进程, 反应 30 min 后结束, 冷却至室温, 有固体析出, 过滤, 用 10 mL 乙酸进行洗涤, 得到 3.28 g 粉白色固体, 产率 87%。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 1.22 (s, 18H), 1.42 (s, 18H), 6.47 (br, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.31~7.41 (m, 6H), 7.84~7.90 (m, 4H)。ITMS, C₄₈H₅₆N₂O₂, *m/z*: [M+H]⁺实测值 (计算值) 693.88 (692.97); [M+Na]⁺实测值 (计算值) 715.77 (714.76)。FTIR (KBr), ν /cm⁻¹: 3425, 3376, 3345, 3058, 2960, 2906, 2867, 2632, 1918, 1710, 1619, 1596, 1510, 1477, 1419, 1363, 1224, 1147, 1116, 1025, 925, 879, 817, 794, 750, 686, 647, 630, 578, 518, 480, 435, 416。

1.3 模型化合物 *N,N'*-双(2-羟基-3,5-二叔丁基苯基)-2,2'-二氨基联萘合铜 (CuL) 的合成

按文献[25]合成 CuL, 并略作修改。其合成路线如下所示:



取 1.38 g (2 mmol) 配体 H₂L 溶于装有 10 mL 无水甲醇的圆底烧瓶中, 向其加入 0.36 g (2 mmol) 无水醋酸铜, 在空气中搅拌 30 min 后, 反应液呈墨绿色, 内含大量的不溶物, 过滤, 用甲醇、乙醚洗涤, 干燥后得到墨绿色固体 1.23 g, 产率 82%。MALDI-TOF, C₄₈H₅₂CuN₂O₂, *m/z*: 实测值 (计算值) 751.44 (751.48)。FTIR (KBr), ν /cm⁻¹: 3436, 3270, 3062, 2952, 2904, 2867, 1945, 1916, 1756, 1619, 1594, 1510, 1479, 1427, 1386, 1359, 1301, 1234, 1207, 1147, 1112, 1076, 1027, 1006, 991, 960, 931, 894, 863, 815, 775, 742, 694, 632, 582, 568, 545, 509, 464, 447, 416。

1.4 结构表征与性能测试

1.4.1 表征方法

EPR 测试: 将 CuL、NHPI、底物和溶剂等加入到高温反应釜中, 充入 O₂ 或氩气后, 加热至目标温度。随后, 在探测时间点通过取样阀取 200 μ L 反应液, 加入 20 μ L 自由基捕获剂 DMPO 充分混匀, 注入扁平池中, 用电子顺磁共振波谱仪进行测试。测试参数为: 微波频率 9.22 GHz, 调制幅度 0.1 mT, 调制频率 100 kHz, 功率 0.5 mW, 时间常数 0.03 s。

GC-MS 测定: GCMS-QP2010 Ultra 气相色谱-质谱仪配置 Rtx-5 毛细管柱 (30 m \times 0.32 mm \times 0.25 μ m) 和 FID 检测器。测试升温程序为: 初始温度 50 $^{\circ}$ C, 平衡时间 1 min, 以 10 $^{\circ}$ C/min 的速率升温至 100 $^{\circ}$ C, 保留 2 min; 以 10 $^{\circ}$ C/min 的速率升温至 150 $^{\circ}$ C, 保留 2 min; 以 20 $^{\circ}$ C/min 的速率升温至 250 $^{\circ}$ C, 保留 2 min。

GC 测定: GC-2010Plus 气相色谱仪配置 Inertcap Pure-Wax 毛细管柱 (30 m \times 0.32 mm \times 0.25 μ m) 和氢火焰离子化 (FID) 检测器。测试升温程序为: 初始温度 50 $^{\circ}$ C, 平衡时间 1 min, 以 10 $^{\circ}$ C/min 的速率升温至 160 $^{\circ}$ C, 保留 1 min; 以 10 $^{\circ}$ C/min 的速率升温至 180 $^{\circ}$ C, 保留 3 min。

1.4.2 性能测试

在乙苯 5 mmol、催化剂用量 (以乙苯物质的量计, 下同) 为 0.2%、NHPI 用量为 4% (以乙苯物质的量计, 下同)、乙腈 10 mL、初始 O₂ 压力 1.0 MPa、75 $^{\circ}$ C、反应时间 8 h 的条件下, 探究不同金属盐作为催化剂对反应的影响。

定性分析: 采用商业样品作为 GC-MS 或 GC 的标准品, 通过对比保留时间以及质谱数据库定性分析。

定量分析: 采用标准曲线气相色谱法 (氯苯内标) 测定转化率和收率。底物转化率、产物选择性按式 (1) 和 (2) 进行计算:

$$\text{底物转化率}/\% = (A_0 - A_1) / A_0 \times 100 \quad (1)$$

$$\text{产物选择性}/\% = P_N / P \times 100 \quad (2)$$

式中: A_0 为底物的加入量, mmol; A_1 为反应后的底物量, mmol; P_N 为反应液中某产物的量, mmol; P 为所有产物的量, mmol。

1.4.3 自由基模拟解析方法

自由基物种的解析使用软件 EasySpin 5.2.35 对连续波 EPR 谱进行拟合^[26]。

2 结果与讨论

2.1 乙苯氧化反应条件的考察

2.1.1 不同催化剂对乙苯氧化反应的影响

按照 1.4.2 节实验条件, 探究不同金属盐作为催化剂对乙苯氧化反应的影响, 结果见表 1。

表 1 不同催化剂对乙苯氧化反应的影响

Table 1 Effect of different catalysts on oxidation reaction of ethylbenzene

序号	催化剂	乙苯转化率/%	苯乙酮选择性/%
1	CuL	99	99
2	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	88	98
3	Co(acac) ₂	82	97
4	Co(OAc) ₂ ·4H ₂ O	63	95
5	Fe(NO) ₃ ·9H ₂ O	51	90
6	Fe(acac) ₂	68	94
7	Fe(acac) ₃	57	92
8	Mn(OAc) ₂	42	85
9	Mn(acac) ₃	56	92
10	Zn(OAc) ₂	21	68

由表 1 可知, 当 Cu(OAc)₂·H₂O 为催化剂时, 具有较好的催化效果, 乙苯转化率可达到 88%, 氧化产物苯乙酮选择性可达到 98%; Co(acac)₂ 为催化剂时, 乙苯转化率为 82%, 相比经典的 Co(OAc)₂·4H₂O-NHPI 体系有一定的提升作用^[17], 可能是乙酸根对氧化反应有负面作用; 其他铁盐和锰盐的催化效果均不佳; 而价态难以发生变化的二价锌盐催化效果最为有限, 乙苯转化率仅为 21%。而合成的 CuL 在相同的条件下则可以使乙苯转化率和产物苯乙酮选择性均达到 99%, 表明仿生半乳糖氧化酶活性中心结构的模型化合物 CuL 具有优异的催化效果。

2.1.2 温度对乙苯氧化反应的影响

其他反应条件同 1.4.2 节, 以 CuL 为催化剂, 考察温度对乙苯氧化反应的影响, 结果见图 2。由图 2 可知, 反应温度为 45 °C 时, 苯乙酮选择性为 90%, 但乙苯转化率仅为 26%, 表明 CuL 可以在较低的温度下启动反应, 可能源自仿生结构的特异性, 能够在温和的条件下实现 NHPI 的活化。当反应温度上升至 60 °C 时, 乙苯转化率大幅上升, 达到 91%,

苯乙酮选择性为 98%。反应温度提高至 75 °C 时, CuL 催化乙苯氧化的转化率和产物苯乙酮选择性均为 99%。进一步提高反应温度至 90 °C 时, 乙苯转化率和产物选择性变化不大, 因此, 75 °C 作为适宜温度。

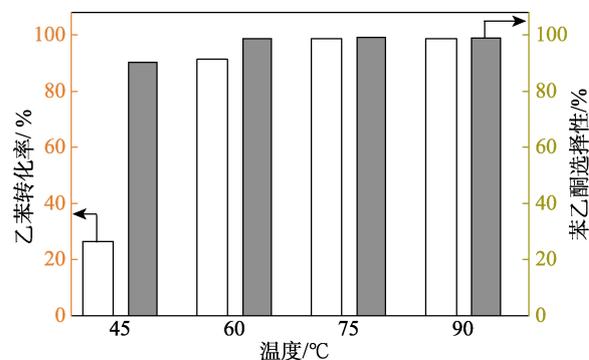


图 2 温度对乙苯氧化反应的影响

Fig. 2 Effect of temperature on on oxidation reaction of ethylbenzene

2.1.3 反应时间对乙苯氧化反应的影响

其他反应条件同 2.1.2 节, 75 °C 下考察反应时间对乙苯氧化反应的影响, 结果见图 3。

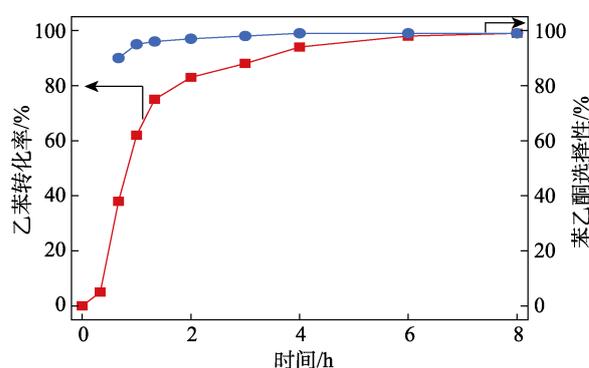


图 3 反应时间对乙苯氧化反应的影响

Fig. 3 Effect of reaction time on oxidation reaction of ethylbenzene

由图 3 可知, CuL-NHPI 体系催化乙苯氧化表现出典型的自由基反应特征, 在反应开始前 0.5 h 存在短暂的诱导期; 反应 1 h 时, 反应速率显著增快; 反应 2 h 时, 乙苯转化率 > 80%; 在反应后半程, 由于乙苯浓度降低, 转化速率相应降低。反应过程中苯乙酮选择性始终维持在 90% 以上; 反应 4 h, 乙苯的转化率可达 94%; 反应 8 h 时, 乙苯转化率和苯乙酮选择性均达到 99%。因此, 8 h 为合适的反应时间。

2.1.4 催化剂用量对乙苯氧化反应的影响

其他反应条件同 2.1.3 节, 在反应时间为 8 h 的条件下考察催化剂用量对乙苯氧化反应的影响, 结果见表 2。

表 2 催化剂用量对乙苯氧化反应的影响

Table 2 Effect of catalyst dosage on oxidation reaction of ethylbenzene

序号	CuL 用量/%	乙苯转化率/%	苯乙酮选择性/%
1	0	27	82
2	0.01	61	94
3	0.1	97	98
4	0.2	99	99
5	0.4	94	99

由表 2 可知, 当不加 CuL 仅有 NHPI 时, 乙苯转化率仅为 27%, 苯乙酮选择性也相对较低(82%), 说明没有催化剂活化 NHPI 时催化活性不高; 加入 CuL 用量为 0.01% 时, 乙苯转化率大幅上升至 61%, 同时苯乙酮选择性也升至 94%, 表明 CuL 起到了实质性的催化作用; 将 CuL 用量增加至 0.1% 和 0.2% 时, 乙苯转化率可达 97% 和 99%, 产物选择性在 98% 和 99%; 进一步将 CuL 用量提升至 0.4% 时, 对反应的影响不大。考虑到经济性, CuL 用量为 0.1%~0.2% 为适宜。

2.1.5 NHPI 用量对乙苯氧化反应的影响

其他反应条件同 2.1.4 节, 在 CuL 用量为 0.2% 的条件下考察 NHPI 用量对乙苯氧化反应的影响, 结果见表 3。

表 3 NHPI 用量对乙苯氧化反应的影响

Table 3 Effect of NHPI dosage on oxidation reaction of ethylbenzene

序号	NHPI 用量/%	乙苯转化率/%	苯乙酮选择性/%
1	0	—	—
2	1	65	97
3	2	79	98
4	4	99	99
5	6	98	98

注: “—” 表示未检出。

由表 3 可知, 当不加入 NHPI 仅加入 CuL 时, 乙苯氧化反应无法发生, 说明 NHPI 活化生成的 PINO 自由基对于活化乙苯 C—H 键起到关键性作用; 随着 NHPI 用量的增加, 乙苯转化率逐渐上升; 当 NHPI 用量为 4% 和 6% 时, 乙苯转化率几乎不变; 而 NHPI 用量对产物选择性的影响不大, 因此, 推测 NHPI 仅在反应初始阶段对活化乙苯的 C—H 键起到关键性作用。因此, NHPI 用量选择 4% 为宜。

2.1.6 反应压力对乙苯氧化反应的影响

其他反应条件同 2.1.5 节, 在 NHPI 用量为 4% 的条件下, 考察 O₂ 压力对乙苯氧化反应的影响, 结果如表 4 所示。

表 4 初始反应压力对乙苯氧化反应的影响

Table 4 Effect of initial pressure on oxidation reaction of ethylbenzene

序号	压力/MPa	乙苯转化率/%	苯乙酮选择性/%
1	0.2	91	98
2	0.5	94	98
3	1.0	99	99
4	1.5	95	98

由表 4 可知, O₂ 压力对反应影响较小, 当压力为 0.2~1.5 MPa 时, 乙苯转化率为 91%~99%, 苯乙酮选择性没有明显变化。因此, 此体系可以在较宽的压力范围内进行。

综合上述实验结果, 在 CuL 用量 0.2%、NHPI 用量 4%、初始 O₂ 压力 1.0 MPa、75 °C、反应 8 h 的优化反应条件下, 乙苯转化率高达 99%, 苯乙酮选择性高达 99%。

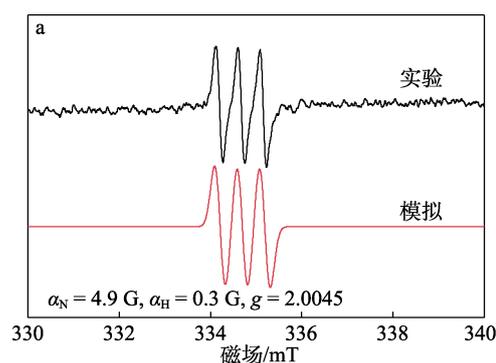
2.2 反应机理探究

2.2.1 CuL 活化 NHPI 分析

由于乙苯对 PINO 自由基具有屏蔽作用, 将底物更换为类似芳基烷烃结构的茚满进行 CuL 与 NHPI 作用探究, 结果见图 4。混合 CuL、NHPI 及茚满在 O₂ 气氛下加热, 随后进行 EPR 测试, 检测到 PINO 自由基 [超精细耦合常数 (α), $\alpha_N=4.9$ G, $\alpha_H=0.3$ G, $g=2.0045$] [27] 的存在 (图 4a), 表明 CuL 能够活化 NHPI 生成 PINO 自由基。当 EPR 实验在 Ar 气氛下进行, 检测到一个有机自由基信号 ($\alpha_N=3.1$ G, $\alpha_H=3.6$ G, $g=2.0021$), 可能来源于 NHPI 与 CuL 结合形成的配体自由基物种 [10] (图 4b), 表明 NHPI 与 CuL 之间发生了电子转移。将惰性气氛下的反应液进行质谱分析, 得到了 CuL 和 NHPI 加合物的 ESI-MS 谱图 (图 4c), C₅₆H₅₆CuN₃O₅ 的 m/z : 913.3506 (实验值); 913.3510 (计算值), 进一步表明, CuL 和 NHPI 发生了相互作用, 生成 PINO 自由基。

2.2.2 自由基物种分析

CuL-NHPI 催化乙苯氧化反应具有明显的引发期, 经历快速反应阶段, 表现出典型的自由基反应特征。将 CuL、NHPI 和乙苯在 O₂ 气氛下, 使用自由基捕获剂 DMPO 测试, 得到的 EPR 谱如图 5a 所示。



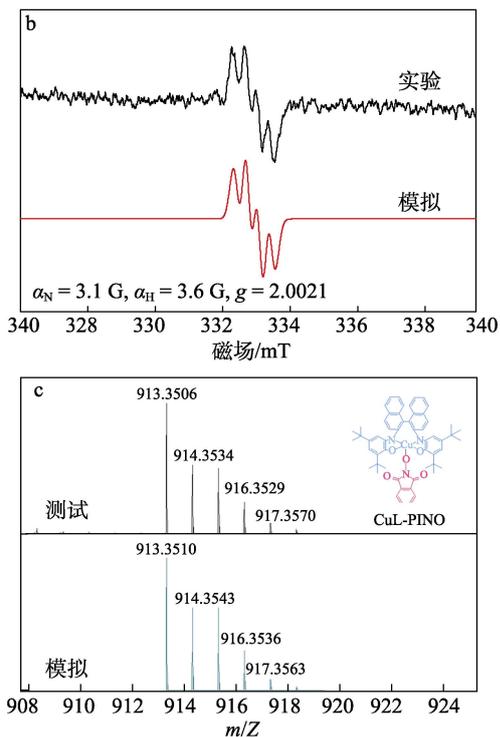


图 4 PINO 自由基 (a)、CuL 配体自由基 (b) 的 EPR 谱图及 CuL-PINO 中间体的实验和模拟质谱 (c)

Fig. 4 EPR spectra of PINO radical (a) and CuL ligand-based radical (b), as well as MS spectrum of CuL-NHPI intermediate (c)

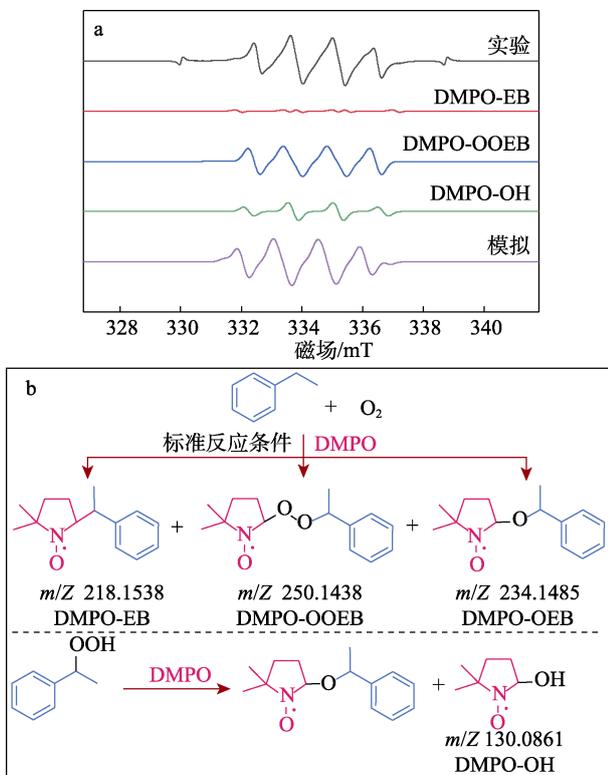


图 5 CuL 催化乙苯氧化反应的 EPR 实验及模拟谱图 (a)、反应中的自由基物种 (b)

Fig. 5 Experimental and simulated EPR spectra of CuL-catalyzed ethylbenzene oxidation (a) as well as radical species in reaction systems (b)

通过模拟解析得知, 反应体系中存在过氧自由基 (ROO•) ($\alpha_N=14.5$ G, $\alpha_H=11.2$ G, $g=2.0061$)、烷基自由基(碳中心自由基) ($\alpha_N=16.0$ G, $\alpha_H=20.0$ G, $g=2.0056$)和•OH ($\alpha_N=14.8$ G, $\alpha_H=14.8$ G, $g=2.0059$)^[28]。进一步的质谱测试表明, 这些自由基物种分别归属于 DMPO 捕获的乙苯氧化中间体, 包括 DMPO-EB (m/Z : 218.1538)、DMPO-OOEB (m/Z : 250.1438)、DMPO-OEB (m/Z : 234.1485) 和 DMPO-OH (m/Z : 130.0861) (图 5b)。其中, 在反应溶液中检测到的•OH 可能为 1-苯乙基过氧化氢分解产生^[29]。

2.2.3 自由基动力学分析

时间分辨的自由基动力学分析结果见图 6。

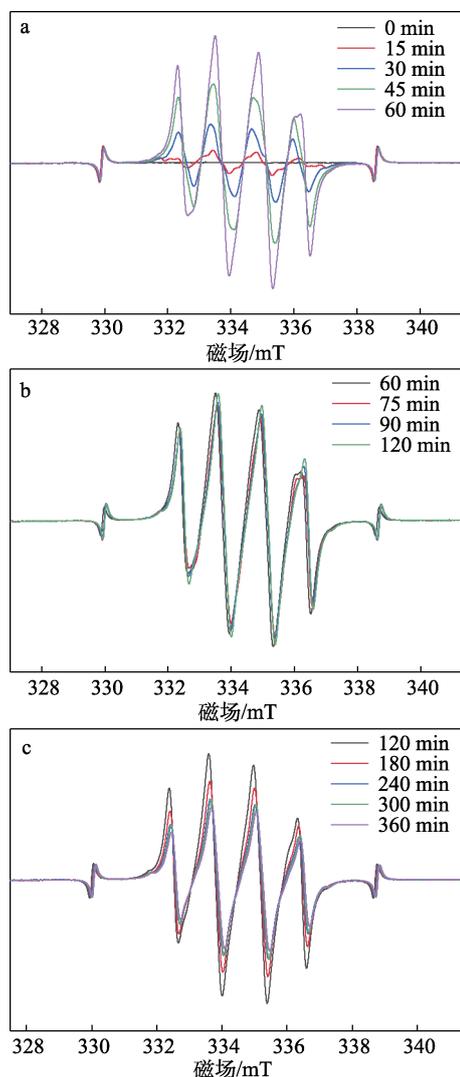


图 6 时间分辨的 CuL-NHPI 催化乙苯氧化反应的 EPR 谱图

Fig. 6 Time-resolved EPR spectra of oxidation of ethylbenzene catalyzed by CuL-NHPI

由图 6 可知, CuL-NHPI 体系仅需 30 min 即可生成并累积较多的自由基物种, 反应 360 min 仍能够维持较高的自由基浓度, 表明 CuL-NHPI 体系对

自由基物种的引发、循环和再生具有促进作用。将乙苯转化的宏观动力学与自由基动力学结合发现,反应的引发期与自由基生成期相对应(0~60 min),快速反应阶段时自由基维持在一定的浓度,涉及自由基物种的快速转变与再生。因此,自由基物种的快速引发、再生和循环对反应快速进行起到重要作用。

2.2.4 动力学同位素效应(KIE)分析

为了探究反应的决速步骤,进行了动力学同位素实验,结果见图7。

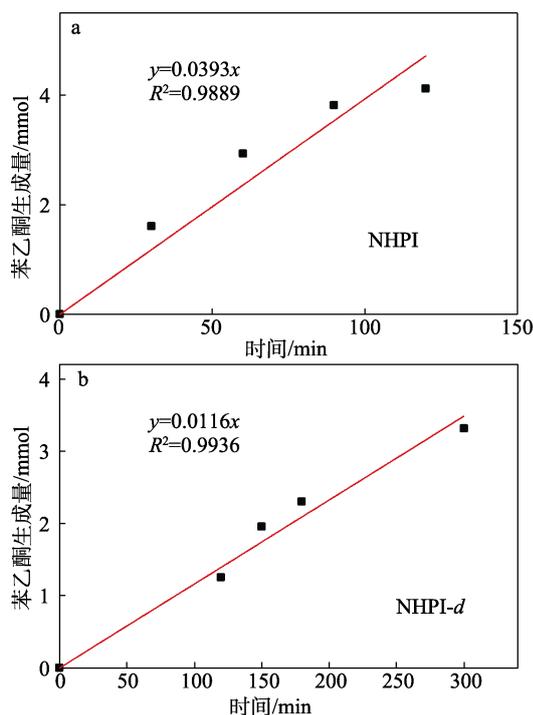


图7 动力学同位素效应实验

Fig. 7 Kinetic isotope effect experiment

由图7可知,以NHPI和氕代NHPI(NHPI-d)为对比,苯乙酮的产量为参照,得到该反应的KIE值($KIE=K_H/K_D$,其中, K_H 、 K_D 分别代表NHPI和NHPI-d的反应速率)约为3.4,表明NHPI脱氢活化为PINO自由基可能为反应的决速步骤^[30]。因此,NHPI为催化剂的体系关键在于将其高效活化为PINO自由基,模型化合物CuL具有优异的摄氢能力。因此,可能是此仿生体系具有高效反应效果的原因之一。

2.2.5 可能的反应机理

基于以上的实验和分析,CuL-NHPI催化氧化乙苯可能的机理如图8所示。

首先,CuL与NHPI结合形成中间体,得益于CuL优异的摄氢能力,通过电子转移形成PINO自由基和CuL配体基自由基物种,进而与O₂结合形成活性氧物种;随后,PINO自由基和乙苯发生氢转

移反应,产生碳中心自由基;碳中心自由基与O₂迅速结合形成乙苯基过氧自由基;此后,乙苯基过氧自由基可以从乙苯(自氧化)或NHPI分子中提取1个氢原子生成1-苯乙基过氧化氢,其进一步分解得到苯乙酮和1-苯乙醇,1-苯乙醇进一步氧化得到苯乙酮。

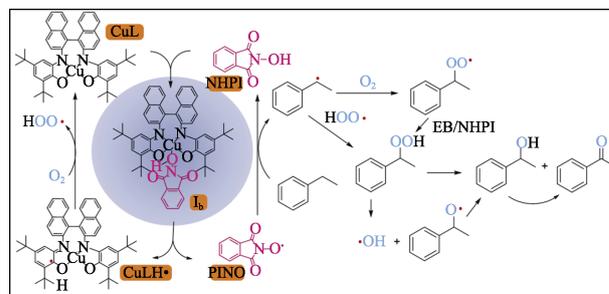


图8 可能的反应机理

Fig. 8 Proposed reaction mechanism

CuL活化NHPI的过程与GOase酶氧化醇的机理类似,CuL被NHPI还原,随后O₂分子将被还原的CuL氧化为初始状态,自身转变为活性氧物种。结合PINO活化底物,此催化体系同时实现了底物C—H键和O₂分子的活化。

3 结论

本文开发了一种基于GOase模型化合物CuL和NHPI催化乙苯高效选择性氧化制备苯乙酮的方法。该催化体系在初始O₂压力1.0 MPa、75 °C、反应8 h的温和条件下,乙苯转化率达99%,产物苯乙酮选择性高达99%。机理研究表明,仿生催化剂CuL可以有效活化NHPI生成PINO自由基。同时,KIE实验表明,NHPI的活化可能是决速步骤。此外,反应过程中的自由基物种得到鉴定,时间分辨自由基动力学研究表明,自由基物种在此体系中得到了良好的引发、再生和循环,为仿生酶模型化合物催化氧化体系的构筑和机理研究提供了一定的借鉴。

参考文献:

- [1] STERCKX H, MOREL B, MAES B U W. Catalytic aerobic oxidation of C(sp³)—H bonds[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, 58(24): 7946-7970.
- [2] SHI Z Z, ZHANG C, TANG C, *et al.* Recent advances in transition-metal catalyzed reactions using molecular oxygen as the oxidant[J]. *Chemical Society Reviews*, 2012, 41(8): 3381-3430.
- [3] WHITE M C. Adding aliphatic C—H bond oxidations to synthesis [J]. *Science*, 2012, 335(6070): 807-809.
- [4] BLANKSBY S J, ELLISON G B. Bond dissociation energies of organic molecules[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2003, 36(4): 255-263.
- [5] CHENG L (程亮), XU L (徐丽), HOU C H (侯翠红), *et al.* Preparation of V-SBA-15 molecular sieve and its catalytic performance for the preparation of acetophenone from ethylbenzene[J]. *Fine*

- Chemicals (精细化工), 2014, 31 (11): 1348-1352.
- [6] LI J S, DAVIS I, GRIFFITH W P, *et al.* Formation of monofluorinated radical cofactor in galactose oxidase through copper-mediated C—F bond scission[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2020, 142(44): 18753-18757.
- [7] SOLOMON E I, HEPNER D E, JOHNSTON E M, *et al.* Copper active sites in biology[J]. *Chemical Reviews*, 2014, 114(7): 3659-3853.
- [8] OSHITA H, SHIMAZAKI Y. Recent advances in one-electron-oxidized Cu^{II}-diphenoxide complexes as models of galactose oxidase: Importance of the structural flexibility in the active site[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2020, 26(38): 8324-8340.
- [9] KITAJIMA N, WHANG K, MORO-OKA Y, *et al.* Oxidations of primary alcohols with a copper(II) complex as a possible galactose oxidase model[J]. *Journal of the Chemical Society Chemical Communications*, 1986, 20: 1504-1505.
- [10] CHAUDHURI P, WEYHERMULLER T, WIEGHARDT K. Aerobic oxidation of primary alcohols by a new mononuclear Cu—II-radical catalyst[J]. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38(8): 1095-1098.
- [11] AOKI Y, SAKAGUCHI S, ISHII Y. One-pot synthesis of phenol and cyclohexanone from cyclohexylbenzene catalyzed by *N*-hydroxyphthalimide (NHPI)[J]. *Tetrahedron*, 2005, 61(22): 5219-5222.
- [12] LIU X H, YU H Y, HUANG J Y, *et al.* Biomimetic catalytic aerobic oxidation of Csp³—H bonds under mild conditions using galactose oxidase model compound Cu^{II}L[J]. *Chemical Science*, 2022, 13(33): 9560-9568.
- [13] WANG L Y, ZHANG Y B, YUAN H R, *et al.* Selective aerobic oxidation of secondary Csp³—H bonds with NHPI/CAN catalytic system[J]. *Catalysis Letters*, 2021, 151(6): 1663-1669.
- [14] AMORATI R, LUCARINI M, MUGNAINI V, *et al.* Hydroxylamines as oxidation catalysts: Thermochemical and kinetic studies[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2003, 68(5): 1747-1754.
- [15] XUE X S, JI P, ZHOU B, *et al.* The essential role of bond energetics in C—H activation/functionalization[J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117(13): 8622-8648.
- [16] TSUJIMOTO S, IWAHAMA T, SAKAGUCHI S, *et al.* The radical-chain addition of aldehydes to alkenes by the use of *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) as a polarity-reversal catalyst[J]. *Chemical Communications*, 2001, 22: 2352-2353.
- [17] ISHII Y, NAKAYAMA K, TAKENO M, *et al.* Novel catalysis by *N*-hydroxyphthalimide in the oxidation of organic substrates by molecular oxygen[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1995, 60(13): 3934-3935.
- [18] YAN Y, FENG P, ZHENG Q Z, *et al.* PdCl₂ and *N*-hydroxyphthalimide Co-catalyzed Csp²—H hydroxylation by dioxygen activation[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52(22): 5827-5831.
- [19] MO Y M, JENSEN K F. Continuous *N*-hydroxyphthalimide (NHPI)-mediated electrochemical aerobic oxidation of benzylic C—H bonds[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2018, 24(40): 10260-10265.
- [20] ZHANG C F, HUANG Z P, LU J M, *et al.* Generation and confinement of long-lived *N*-oxyl radical and its photocatalysis[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2018, 140(6): 2032-2035.
- [21] MA R Y, CHEN W, WANG L, *et al.* *N*-oxyl radicals trapped on zeolite surface accelerate photocatalysis[J]. *ACS Catalysis*, 2019, 9(11): 10448-10453.
- [22] WANG L Y, WANG Y T, DU R F, *et al.* *N*-hydroxyphthalimide (NHPI) promoted aerobic baeyer-villiger oxidation in the presence of aldehydes[J]. *ChemCatChem*, 2018, 10(21): 4961-4966.
- [23] BACIOCCHI E, GERINI M F, LANZALUNGA O. Reactivity of phthalimide *N*-oxyl radical (PINO) toward the phenolic O—H bond: A kinetic study[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2004, 69(25): 8963-8966.
- [24] KOSHINO N, SAHA B, ESPENSON J H. Kinetic study of the phthalimide *N*-oxyl radical in acetic acid: Hydrogen abstraction from substituted toluenes, benzaldehydes, and benzyl alcohols[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2003, 68(24): 9364-9370.
- [25] MUKHERJEE C, WEYHERMUELLER T, BOTHE E, *et al.* Targeted oxidase reactivity with a new redox-active ligand incorporating N₂O₂ donor atoms. Complexes of Cu(II), Ni(II), Pd(II), Fe(III), and V(V)[J]. *Inorganic Chemistry*, 2008, 47(24): 11620-11632.
- [26] STEFAN S, ARTHUR S. EasySpin, a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR[J]. *Journal of Magnetic Resonance*, 2006, 178(1): 42-55.
- [27] NUTTING J E, RAFIEE M, STAHL S S. Tetramethylpiperidine *N*-oxyl (TEMPO), phthalimide *N*-oxyl (PINO), and related *N*-oxyl species: Electrochemical properties and their use in electrocatalytic reactions[J]. *Chemical Reviews*, 2018, 118(9): 4834-4885.
- [28] WU S T, HE Y R, WANG C H, *et al.* Selective Cl-decoration on nanocrystal facets of hematite for high efficiency catalytic oxidation of cyclohexane: Identification of the newly formed Cl—O as active sites[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(23): 26733-26745.
- [29] LIU X H, YU H Y, HUANG J Y, *et al.* Time-resolved EPR revealed Csp³—H activation through a photo-enhanced phthalimide-*N*-oxyl (PINO) radical[J]. *Chemical Communications*, 2022, 59(2): 243-246.
- [30] HUANG G, SU T M, ZENG K, *et al.* Mesoporous chitosan-immobilized iron tetrakis(4-carboxyphenyl)porphyrin as a model of cytochrome P-450 enzyme for oxidation of ethylbenzene[J]. *Applied Organometallic Chemistry*, 2018, 32(3): e4140.

(上接第 2471 页)

- [34] GUO L (郭莉), WANG D J (王丹军), LI D S (李东升), *et al.* La-Ce-codoping nano-titania photocatalyst: Preparation via microwave-assisted sol process, spectroscopy characterization and photocatalytic activity[J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis (光谱学与光谱分析)*, 2009, 29(8): 2185-2190.
- [35] MAULIDIYAH M, NURDIN M, ERASMUS, *et al.* Probe design of chemical oxygen demand (COD) based on photoelectrocatalytic and study of photocurrent formation at SnO-F/TiO₂ thin layer by using amperometry method[J]. *International Journal of ChemTech Research*, 2015, 8(1): 416-423.
- [36] RELI M, HUO P W, AMBROZOVA N, *et al.* Novel TiO₂/C₃N₄ photocatalysts for photocatalytic reduction of CO₂ and for photocatalytic decomposition of N₂O[J]. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2016, 120(43): 8564-8573.
- [37] XU L L (许丽丽), LI G M (李桂敏), LAI H Y (赖鹤鏊), *et al.* Efficient catalytic oxidative desulfurization of MOF-505 *p*-dibenzothiophene[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2023, 40(8): 1742-1748.
- [38] LIU J (刘静), YANG L B (杨璐冰), LI C (李晨), *et al.* Preparation of ML-WO₃/TiO₂ heterojunctions and its photocatalytic degradation of Rhodamine B[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2022, 39(12): 2456-2466.
- [39] GAO X M (高晓明), YI P P (宜沛沛), FU F (付峰), *et al.* Preparation of activated clay Bi₂WO₆ and its application in the photocatalytic oxidative desulfurization[J]. *Speciality Petrochemicals (精细石油化工)*, 2015, 32(1): 4-9.
- [40] HAN L (韩璐), ZHENG Y (郑煜), ZHOU Y F (周云帆), *et al.* Research progress on the formation mechanism and influencing factors of gasoline gum[J]. *Petrochemical Technology (石油化工)*, 2021, 50(3): 289-293.
- [41] CHEN A H (陈爱华), CHEN A P (陈爱平), LIU W (刘伟). Study on the deactivation TiO₂ photocatalyst[J]. *Chemical Industry and Engineering Progress (化工进展)*, 2003(4): 376-379.
- [42] ZHANG G, GAO M, TIAN M, *et al.* *In situ* hydrothermal preparation and photocatalytic desulfurization performance of graphene wrapped TiO₂ composites[J]. *Journal of Solid State Chemistry*, 2019, 279(10): 120953.