



铁催化剂在有机合成反应中的电子自旋效应

何鹏¹, 管沐涵¹, 朱守非^{1,2*}

1. 南开大学化学学院, 元素有机全国重点实验室, 有机新物质创造前沿科学中心, 天津 300071

2. 天津市物质绿色创造与制造海河实验室, 天津 300192

*通讯作者, E-mail: sfzhu@nankai.edu.cn

收稿日期: 2026-05-16; 接受日期: 2026-06-16; 网络版发表日期: 2026-08-07

国家重点研发计划(编号: 2021YFA1500200)、国家自然科学基金(编号: 22221002, 22501143)、中国博士后科学基金(编号: 2025M770958)、天津市自然科学基金(编号: 25JCZDJC00160)和新基石科学基金科学探索奖资助项目

摘要 与贵金属催化剂多表现为闭壳层、两电子反应模式不同, 铁催化剂通常具有开壳层电子结构, 可在多个自旋态之间转换, 因此其反应性和选择性往往受到自旋态的显著影响. 本文围绕铁催化有机合成反应中的自旋效应展开综述, 重点总结铁配合物催化剂自旋态对反应速率、选择性和机理的影响以及自旋调控方法. 已有研究表明, 催化剂的自旋态可影响金属-配体键长、配体配位/解离、配体的自由基特征和金属-配体自旋转移过程, 进而影响关键基元步骤的反应能垒和反应路径; 自旋交叉则可使反应在不同自旋势能面之间切换, 从而产生自旋加速、选择性改变或机理分化等现象. 以铁催化炔烃硅氢化、烯丙位C(sp³)-H键硅化以及P450和铁卟啉模型体系为代表的研究表明, 催化剂自旋态不仅是解释开壳层金属反应性的电子结构参数, 也可能成为调控催化反应的新维度. 尽管目前相关认识仍以具体个例为主, 普适规律和定量描述尚不充分, 但自旋效应已显示出指导丰产金属催化剂理性设计的重要潜力.

关键词 电子自旋效应, 铁催化剂, 开壳层催化剂, 自旋响应催化, 有机合成

1 引言

从电子结构的角度, 过渡金属配合物可以分为闭壳层和开壳层两种. 对于闭壳层金属配合物, 其所有电子两两成对; 对于开壳层金属配合物, 体系中含有至少一个未成对电子. 常见的4d、5d贵金属配合物通常因为晶体场分裂能较大、电子成对能小^[1], 而倾向于形成闭壳层结构; 大多数铁系金属配合物则由于晶体场分裂能较小而倾向于形成开壳层结构, 并能根据单电子数量不同形成多种自旋态, 各自旋态之间还可

以相互转变, 为催化反应带来更多可能途径.

过渡金属催化是现代有机合成和化工生产的核心技术之一, 在反应活性和选择性控制上优势明显. 当前, 无论在基础研究还是工业应用中, 贵金属催化剂仍占据主导地位. 一方面, 贵金属催化剂适配的配体类型多、研究(表征)手段较为成熟、机理研究相对充分, 其催化循环多以两电子氧化还原过程为主. 例如, 钯催化的交叉偶联^[2], 钌^[3,4]、钼^[5-7]和钨^[8]催化的烯烃复分解; 铱^[9]、铑^[10]和钌^[11]催化的C-H键官能团化^[12]; 铂催化的硅氢化^[13]等. 另一方面, 贵金属催化剂已广

引用格式: He P, Guan MH, Zhu SF. Electron spin effects in iron-catalyzed organic synthesis. *Sci Sin Chim*, 2026, 56: 2476–2497, doi: 10.1360/SSC-2026-0112

泛用于药物合成^[14-17]、大宗化工和精细化工过程^[18]。例如, 氢甲酰化每年产出千万吨级产品并消耗大量昂贵的铑催化剂; 硅氢化反应每年产出数百万吨产品, 消耗铂催化剂 5.6 t, 据估计, 铂催化剂占到硅氢化产品成本的 30%^[18], 催化氢化每年产出数十万吨产品, 使用的主要是钯、铑、铂等贵金属催化剂。由于贵金属资源稀缺、成本高昂且可能带来产品重金属残留等问题, 发展以铁等丰产金属为核心的催化体系不仅是可持续发展的要求, 也具有重要的科学价值。早在 2014 年, Knölker 等^[19]就认为铁催化剂已经能完成几乎所有有机化学课本中记载的化学转化。因此, 理论上有望使用铁催化剂实现贵金属催化剂的全面替代。更进一步, 铁催化剂已经在诸多方面展现出其相对于贵金属催化剂的优势。例如, 在药物、天然产物合成应用方法学中, 铁催化剂可以实现贵金属催化剂难以实现或表现较差的 $C(sp^2)-C(sp^3)$ ^[20] 和 $C(sp^3)-C(sp^3)$ ^[21] 交叉偶联反应, 在硅氢化反应中表现出更多样的选择性控制^[18,22-27]等。

综上, 发展 3d 金属催化, 尤其是铁催化, 对于贵金属替代以及新反应性、新选择性的发现均具有重要意义。与贵金属相比, 以铁为代表的 3d 金属具有显著的固有优势和特点: 铁是地壳中含量最高的过渡金属, 其含量甚至达到贵金属的近亿倍; 地壳丰度也很大程度上决定了金属价格, 铑单质的价格约为铁单质价格的 35 万倍^[28,29]。但是, 相较于较成熟的贵金属催化体系, 铁催化有机合成反应仍面临催化剂稳定性不足、对官能团和反应条件较为敏感、活性及选择性调控难度较大等问题, 这些因素限制了其进一步应用。与此同时, 铁催化剂常见的开壳层电子结构和多自旋态特征使其反应路径更加复杂, 也使机理研究和理性设计更具挑战。越来越多的研究发现, 铁催化剂的开壳层结构对反应性和选择性都有重要影响^[1,30-40], 自旋很可能是发掘铁催化剂潜力的关键因素, 因而受到了广泛关注; 也不乏自旋响应催化^[30]、双态反应性^[31,34,40]、自旋禁阻反应^[32,33,35,38]、自旋催化^[41-47]等高度凝练的概念提出, 大大促进了这一领域的发展。

催化剂的电子自旋状态对反应活性和选择性产生影响的现象都可以称为电子自旋效应(后文所有自旋均指电子自旋)。对于铁催化剂自旋效应的深入研究, 有望揭开铁催化剂的神秘面纱, 显著提升其理性设计水平, 推动铁催化有机合成更为广泛的应用。本文从配合物

的自旋态对其催化性能的影响角度, 系统总结了铁催化有机合成反应中的自旋效应, 以期对铁催化剂、铁催化反应以及其他开壳层催化剂的研究提供参考。

2 自旋对铁配合物结构和性质的影响

2.1 自旋对金属-配体键键长的影响

高自旋配合物和低自旋配合物在结构上最大的差异之一是高自旋配合物的金属配体键(M-L键)键长一般大于其低自旋配合物, 其原因主要有如下两点: (1) 高自旋配合物单占据轨道和双占据轨道之间混合程度低, 导致较难形成更好成键的杂化轨道^[1,48]; (2) 高自旋金属配合物中有较多金属价电子填充到金属-配体反键轨道上^[49,50]。

朱守非等^[51]通过铁、钴对比研究发现自旋态对金属-配体键键长的影响可以传递到化学反应中(图1)。他们发现 1,10-菲罗啉与铁和钴的配合物在催化炔烃的硅氢化反应中表现出非常类似的区域选择性调控规律, 但是在官能团耐受性和底物范围上有明显差异。以该现象为基础, 他们通过控制实验、活性催化剂制备与表征、密度泛函理论(DFT)计算等方法对铁、钴催化体系进行了对比研究, 发现反应中铁、钴催化体系均由(形式上)零价催化物种启动。由于电子数目相差 1, 相同配体修饰的铁和钴催化剂始终具有不同的自旋态, 铁催化剂在催化循环中遵循三重态-五重态的相互转变, 钴催化剂则遵循二重态-四重态的相互转变。通过单晶结构分析, 他们发现具有相同配体修饰的铁和钴催化剂的自旋态和金属-配体键键长呈现显著的线性正相关关系, 钴催化剂由于自旋态较低而具有更短的金属-配体键键长。主相互作用自旋轨道分析(principal interacting spin orbital analysis, PISO)和反应空腔有效体积计算共同表明, 更短的金属-配体键键长一方面显著增强了钴与配体间相互作用强度和配位稳定性, 从而使得钴催化剂具有比铁更好的官能团耐受性; 另一方面也使得钴催化剂的金属中心周围相比铁催化剂具有更大的反应空腔, 使得钴催化剂能更好地适用于具有较大位阻的二取代硅烷。

这样的对比体系有利于建立实验现象与自旋的联系, 为自旋效应的研究提供了一种可能的新思路, 即通过同一配体修饰的同周期相邻金属催化剂(电子数目相差 1, 必定具有不同自旋态)在同一反应中进行对比

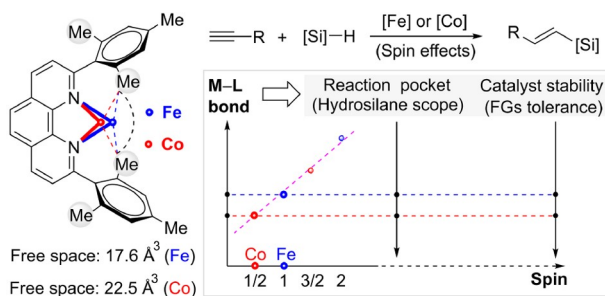


图1 (网络版彩图)铁/钴催化炔烃硅氢化反应中的自旋效应比较

Figure 1 (Color online) Comparison of the spin effects in iron- and cobalt-catalyzed alkyne hydrosilylation.

研究, 根据反应性异同探究自旋对催化性质的影响. 需要指出的是, 这样的对比研究模型不可避免地具有一定的局限性. 例如, 同周期、同一价态的相邻金属, 不仅自旋态不同, 其氧化还原能力、电负性等也可能不同, 需要在研究过程中仔细甄别, 排除其他因素的影响.

2.2 自旋对配体配位和解离的影响

由于高自旋下铁的3d轨道通常都有电子占据, 因此高自旋铁配合物对外来配体的配位速率更低且配位强度更弱, 甚至有时可能需要先发生自旋转变, 降低自旋多重度才能接受外来配体配位. 这样的性质有时能帮助铁催化剂在反应中克服 σ -给体类底物或溶剂的“毒化”作用.

2.2.1 不同自旋配位常数差异

Weitz等^[52]利用超快光谱研究了不饱和铁族金属羰基配合物($M(CO)_4$, $M=Fe, Ru, Os$)与一氧化碳的配位过程(图2). 研究发现, 同为16电子不饱和羰基配合物, 单重态的 $Ru(CO)_4$ ($(2.8 \pm 0.8) \times 10^{-11}$)和 $Os(CO)_4$ ($(5.5 \pm 0.6) \times 10^{-11}$)的反应速率常数比三重态铁配合物 $Fe(CO)_4$ ($(5.2 \pm 1.2) \times 10^{-14}$)高三个数量级. 由于 $Ru(CO)_4$ 和 $Os(CO)_4$ 的反应速率差异不大, 因此这三类化合物的反应速率应该主要受自旋态影响. 三重态 $Fe(CO)_4$ 可能需要先经历自旋转变, 形成单重态后才能与CO配位, 因此反应速率很慢.

2.2.2 高自旋铁配合物的 σ 碱“免疫”

Smith等^[53,54]报道了双氮杂环卡宾硼负离子铁配合物催化的 β -H消除反应, 该铁催化剂基态为高自旋

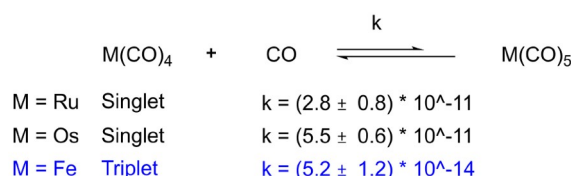


图2 (网络版彩图)铁族羰基配合物与一氧化碳配位的速率对比

Figure 2 (Color online) Comparison of CO coordination rates for iron-group metal carbonyl complexes.

态, 铁的3d轨道全部被占据. 研究发现, 该铁配合物在高自旋态下由于没有空的3d轨道, 因此能很好地耐受吡啶等 σ 碱, 而不被毒化. 由于吡啶配位前后其紫外可见吸收光谱发生显著变化, 因此他们使用紫外可见光谱对吡啶与催化剂的配位平衡常数进行测定(图3), 实验测量出反应平衡常数为 $(5.4 \pm 0.9) \times 10^{-4}$, 这表明吡啶这类 σ 碱对该高自旋物种的配位能力远远不如氮气. 该研究表明, 高自旋铁催化剂对吡啶等 σ 碱试剂具有“免疫”作用, 而这类试剂通常会对众多催化剂产生毒化作用. 这一性质可能也适用于其他高自旋金属催化剂, 有望助力解决一些挑战性的反应. 其后, Smith课题组^[55]又报道了一例基于同类配体的高自旋铁亚胺配合物(图4), 该催化剂的高自旋特性使得亚胺配体呈亲核性, 这在后过渡金属中较为少见. 此外, 该催化剂能成功催化一级芳胺与碳化二亚胺的加成反应, 合成一系列胍类化合物, 反应官能团耐受性较好. 此前, 路易斯碱配位毒化催化剂导致此类反应底物受限. 该报道的高自旋铁亚胺催化剂由于其 σ 碱“免疫”特性, 顺利克服了这一难题.

2.2.3 自旋对配位动力学和热力学的影响

Theopold、Smith等^[56]以低价铁羰基配合物为模型, 研究了自旋态变化如何影响小分子配位反应(图4). 他们比较了两种空间结构相似的 $S=3/2$ 高自旋Fe(I)单羰基体系: 一类为三(卡宾)硼酸盐配体修饰的 $PhB(AdIm)_3Fe(CO)$, 其单羰基物种可以继续与CO反应, 形成低自旋 $S=1/2$ 的二羰基配合物 $PhB(AdIm)_3Fe(CO)_2$; 另一类为三(吡啶基)硼酸盐配体修饰的 $Tp^{t-Bu, Me}Fe(CO)$, 该高自旋Fe(I)单羰基物种则不与额外CO反应. 实验表明, $PhB(AdIm)_3Fe(CO)$ 先发生高自旋到低自旋的自旋态变化, 再与CO配位, 因此速率比其他体系慢许多数量级. 他们指出, 上述差异并非简单由空配位点或位阻

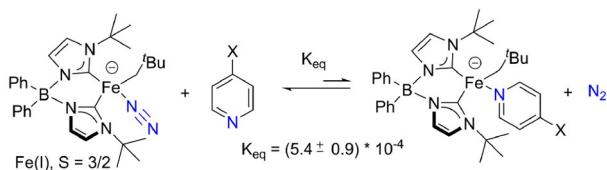
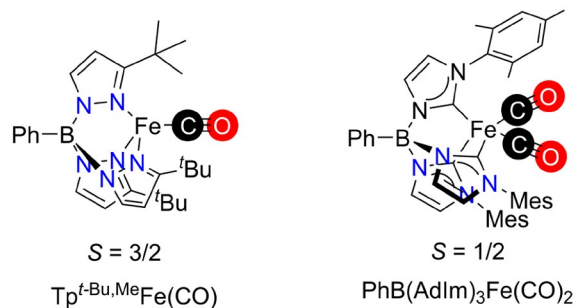
图 3 (网络版彩图)高自旋铁催化剂的 σ 碱“免疫”性Figure 3 (Color online) σ -base immunity of a high-spin iron catalyst.

图 4 (网络版彩图)两种相似羰基铁配合物结构

Figure 4 (Color online) Structures of two related iron carbonyl complexes.

决定, 而是源于高自旋单羰基态向低自旋二羰基态转化过程中热力学稳定化和动力学重组能的共同作用. $\text{PhB(AdIm)}_3\text{Fe(CO)}$ 中的强给电子三(卡宾)硼酸盐配体从动力学上容易发生从高自旋向低自旋转变空出配位点供第二个 CO 配位, 从热力学上也能更好地稳定生成的低自旋二羰基化合物. 弱场配体三(吡唑基)硼酸盐修饰的 $\text{Tp}^{t\text{-Bu,Me}}\text{Fe(CO)}$ 在上述过程中则受到自旋禁阻限制.

2.3 开壳层铁催化剂的自由基型反应性

开壳层金属配合物金属中心本身具有未成对电子, 容易表现出自由基化学(图5)^[57]. 一方面, 这些未成对电子使得金属中心具有自由基性质, 易于发生单电子转移反应^[58,59], 一些研究者将其称为金属自由基催化剂(metalloradical catalysts)^[60]. 另一方面, 这些未成对电子很容易转移到与金属配位或成键的有机物种^[61]上, 实现自由基型反应; 或者因为较高自旋态下 C-M 键较弱, 容易发生均裂, 产生有机自由基, 发生自由基型转化后再与金属自由基重新成键. 我们以 P450 (Fe=O 体系) 氧化 C-H 键过程为例进行说明, 铁卡宾^[60,62-64]、铁氮宾^[65-73]、铁-碳单键引发自由基^[74,75]等体系可以此类推.

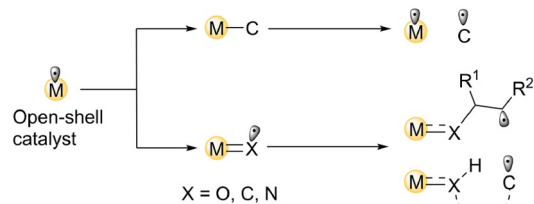


图 5 (网络版彩图)开壳层金属配合物催化剂的自由基特征

Figure 5 (Color online) Radical character of open-shell metal complex catalysts.

以铁-卟啉配合物为活性中心的 P450 是一类重要的氧化还原代谢酶, 其可以催化烃类 C-H 键氧化、碳碳双键环氧化等反应. Shaik 等^[76]利用量子力学/分子力学 (quantum mechanical/molecular mechanical, QM/MM) 方法对这类过程进行研究, 结果表明 Fe=O 是关键活性中心, 其中氧上含有两个未成对电子, 形成单原子双自由基的结构, 氧化过程为两次单电子转移过程, 并在较低自旋态(二重态)下进行(图6). 卟啉和铁之间存在复杂的相互作用, 典型的电子结构是 Fe(IV) ($S=3/2$) 与卟啉阳离子自由基 ($S=1/2$) 反铁磁耦合. 基于对酶催化的理解, 支志明等^[77]设计合成了一系列铁-卟啉催化剂, 并实现了 C-H 键氧化反应.

2.4 高自旋铁卡宾配合物的电性反转

邓亮等^[78]报道了一例三重态铁卡宾配合物(图7), 其基态自旋态通过穆斯堡尔谱、磁性测试以及 DFT 计算得以证实. 与以前报道的低自旋 ($S=0$ 或 $1/2$) 铁卡宾配合物有两点显著不同: 一是该中高自旋 ($S=1$) 铁卡宾配合物的碳原子具有亲核性而非典型的亲电性, 其与亲电试剂 CO_2 、HBpin、 H_2SiPh_2 和 $\text{PhCH}=\text{C}=\text{CH}_2$ 反应生成二价铁卡宾配合物或烷基铁配合物; 二是由于其独特的电子结构, 该铁卡宾配合物键解离能显著小于其他低自旋铁卡宾配合物, 因此其热稳定性低于其他低自旋铁卡宾配合物, 可在 80°C 下发生脱“Fe-S”二聚的反应^[79,80].

3 自旋对反应速率的影响

自旋态对反应速率的影响可以从三个层面理解.

(1) 不同金属或不同配体环境可稳定不同自旋态, 使同类基元步骤表现出数量级不同的速率常数; 这类差异

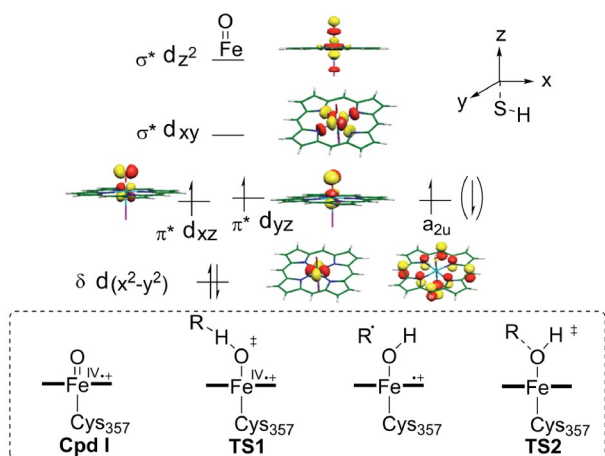


图 6 (网络版彩图) P450催化烷烃C-H键氧化

Figure 6 (Color online) P450-catalyzed alkane C-H bond oxidation. The orbital diagram of Cpd I is adapted with permission from Ref. [76], copyright by American Chemical Society (2010).

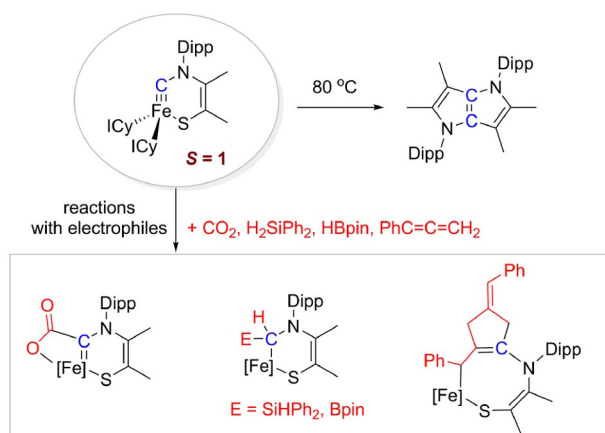


图 7 (网络版彩图)三重态铁卡拜配合物的亲核性和热不稳定性

Figure 7 (Color online) Nucleophilicity and thermal instability of a triplet iron carbyne complex.

可通过时间分辨光谱、动力学和计算化学等手段直接比较^[52,81]。(2) 同一铁催化剂在反应过程中可能跨越多个自旋势能面, 形成“双态反应性”或“多态反应性”: 若自旋交叉点位于反应坐标的有利位置, 体系可借助另一自旋态的低能过渡态实现自旋加速; 若自旋转变效率低^[82,83]或交叉后形成过稳定中间体, 则可能降低表观速率或改变产物分布^[84]。(3) 开壳层中间体中可通过交换作用和自旋离域等手段稳定特定过渡态, 从电子结构层面改变氧化加成、迁移插入、还原消除或氢原子转移等步骤的能垒^[85,86]。

3.1 不同自旋态反应速率不同

Harris等^[81]使用皮秒级别分辨率的红外光谱研究羰基金属配合物催化的烯烃异构化反应时发现(图8), 在光激发解离掉一个羰基后, 羰基钌化合物仅需1~2 ps便可分别生成双烯配合物以及 β -H氧化加成的配合物, 反应中无法检测到单烯配位的中间体。而对羰基铁配合物而言, 光激发解离掉一个羰基后, 可在皮秒尺度下观察到单烯配合物, 在纳秒尺度下才能观察到 β -H氧化加成的中间体, 而无法观察到双烯配合物。他们认为, 催化剂的自旋态是导致上述差异的原因。Ru催化剂始终保持单重态, 光激发脱掉一个羰基后的单烯配位的羰基铁化合物则为三重态, 铁的3d轨道已被全部占据, 第二个烯烃难以配位。同样的道理, β -H氧化加成时C-H键难以配位, 因此在纳秒级别下才能观察到 β -H氧化加成的铁配合物。这可能是羰基铁配合物催化烯烃异构化反应速率显著低于相应羰基钌配合物催化体系的重要原因。

3.2 自旋交叉影响反应速率

自旋交叉^[38,39,87~89]是开壳层铁配合物催化剂最重要的性质之一, 它使催化剂实现在不同自旋态势能面之间的相互转化, 从而降低反应能垒, 加快反应速率, 乃至改变反应途径, 具有重要研究价值。因此, 当反应中存在催化剂通过自旋交叉在两个势能面之间转换时, 人们将这种反应类型称为“Spin Acceleration”(通常自旋转变会使反应动力学有利, 即降低反应能垒)或者“Spin Forbidden”(发生自旋转变则 $\Delta S \neq 0$, 这不符合正常量子力学规律, 因此称为“Forbidden”, 但自旋-轨道耦合可使该过程实际发生)。也有研究指出, 反应中发生自旋交叉也可能得到更稳定的中间体, 增大下一步反应的能垒或因自旋转变效率低^[82,83]而于反应动力学不利^[84]。由于自旋交叉涉及催化剂的至少两个自旋态, Schröder、Schwarz和Shaik等^[1,31~36]将这种现象称为“双态反应性(two state reactivity, TSR)”, 当涉及更多自旋态时又可称为“多态反应性(multi state reactivity, MSR)”^[40]。1995年, 双态反应性最初^[82,83]被用于解释气相反应中, FeO^+ 离子对氢气和烷烃碳氢键氧化过程的独特反应性。这一概念随后被广泛应用于非金属无机小分子体系^[90]和高价金属氧化合物介导的C-H键氧化反应中^[34,76,91,92]。近年来, 低价金属有机催化^[1,31,33,35,93]

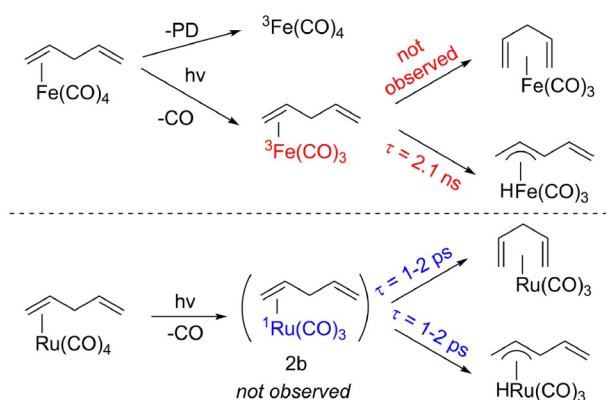


图 8 (网络版彩图)超快红外光谱监测羰基钌和羰基铁配合物介导的烯烃异构化反应

Figure 8 (Color online) Ultrafast infrared spectroscopic study of alkene isomerization mediated by carbonyl ruthenium and iron complexes.

过程中的双态反应性受到越来越多关注. 最小能量交叉点(minimum energy crossing point, MECP)是研究该类反应的一个重要指标. MECP指的是两个势能面交叉点(两个势能面有很多个交叉点)中能量最低的点. 一般认为影响自旋翻转的因素主要有两个: 一个是 MECP 的能量, 达到 MECP 的能量是自旋翻转的前提条件; 另一个是自旋翻转概率(spin inversion probability, SIP)^[94], 自旋翻转概率主要由旋轨耦合强度决定, 旋轨耦合越强, 自旋翻转概率越大. 在一些特定反应中, 如氢原子转移反应, 可以通过动力学同位素效应(KIE)来测定自旋翻转概率^[95-98].

大量研究表明, 许多化学键活化或底物配位的过程通常需要空的 d 轨道接受化学键配位, 因此这类反应通常更倾向于在中低自旋态催化剂作用下进行, 如 β -H 消除^[93,99]、C-H 键官能团化^[100-106]、烯烃异构化^[53,54,107]、迁移插入^[51,84,85,108]. 在这些反应中, 高自旋态催化剂则可能有助于维持催化剂(通常是电子不饱和的结构)在复杂反应条件下的稳定性, 因此上述过程通常会存在自旋交叉. 由于一些开壳层催化剂各自旋多重度势能面间的能量差距很小, 相应反应中是否发生自旋转变还可能具有底物依赖性. 例如, 在铁催化烯烃[2+2]环加成反应中^[109], 同种烯烃自身二聚和两种烯烃交叉二聚反应分别表现为单态反应性和双态反应性. 以下以两个实例展示铁催化过程中自旋转变对反应的影响.

Holland 等^[99]对基于双亚胺负离子配体的铁、钴

配合物催化的 β -H 消除反应进行了详细的 DFT 计算研究(图9). 他们发现反应过程中经历了自旋转变, 五重态向三重态转变的过程中空出一个铁 3d 轨道供 β -H 配位, 从而实现 C-H 键活化. 作为比较, 他们同时计算了一个不发生 β -H 消除的高自旋三齿氮配体铁乙基配合物, 其 β -H 消除反应的能垒远远高于双亚胺负离子配体铁乙基配合物. 对反应中间体和过渡态的结构进行进一步分析发现: 双亚胺负离子作为配体时, 优势过渡态很容易形成近平面的四边形结构, 而不发生 β -H 消除的铁配合物, 其优势过渡态由于三齿氮配位无法形成平面四边形配位结构, 但其过渡态中其中一个 Fe-N 键拉长, 另外两个 N 配位原子倾向于与 Fe 和乙基的 C-H 键形成平面结构. 由此可见, 平面四边形结构是促进 β -H 消除的关键. 他们提出: 中间体形成平面四边形后配位场改变, 金属 d 轨道能级重排, 平面内的轨道能量上升, 电子转移到低能级轨道, 发生自旋转变, 空出平面内轨道, 从而接受 β -H 配位、促进 β -H 消除. 配体的配位结构对催化剂形成平面四边形的能力有很大的影响, 因此该研究可能指导设计抑制或促进 β -H 消除的配体.

Nakamura 等^[110]报道了邻菲罗啉-铁配合物催化的 C-H 键官能团化反应, 陈辉等^[100]对该反应进行了理论计算研究(图10). 他们使用高精度的 CCSD(T)耦合簇方法对能量进行校正, 反应能垒图表明该过程经历了五重态到单重态的自旋转变, C-H 键活化由单重态驱动. 从热力学的角度讲, 由于生成的 Fe-H 键较弱, 若采用氧化加成等方式进行 C-H 键活化, 生成的 Fe-H 键不足以抵消强的 C-H 键断裂所需的能量, 因此 C-H 键活化的步骤经历配体到配体的氢转移(σ 复分解)过程更有利. 从动力学的角度讲, 采用 σ 复分解方式攫氢有两个轨道相互作用, 分别是: 苯基(受氢基团) σ 杂化轨道对 C-H 键反键轨道的填充以及 C-H 成键轨道与铁的空 d_{z^2} 轨道的相互作用. C-H 键活化时, 催化剂由高自旋向低自旋转变, 是提供空的铁 d_{z^2} 轨道的关键步骤.

3.3 自旋加速的电性机制

人们虽已在诸多反应中发现自旋加速现象, 但对其内在机制尚缺乏清晰认知. 朱守非等^[85,111]以邻菲罗啉-铁配合物催化的炔烃硅氢化反应为模板, 通过活性催化剂的合成与表征、控制实验和 DFT 计算, 对自旋加速的内在机制进行了深入探讨(图11和12). DFT

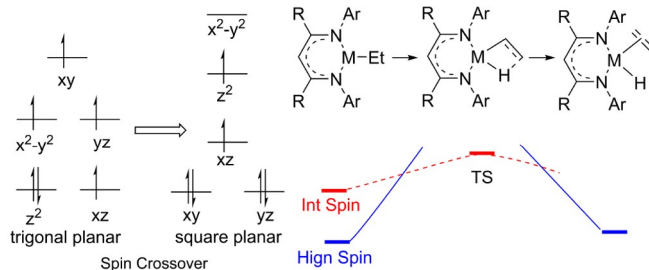


图9 (网络版彩图) 开壳层铁、钴配合物催化的 β -H消除反应

Figure 9 (Color online) β -H elimination catalyzed by open-shell iron and cobalt complexes.

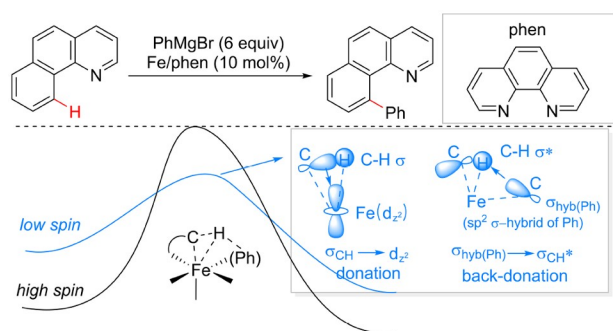


图10 (网络版彩图) 铁催化C-H键官能团化

Figure 10 (Color online) Iron-catalyzed C-H bond functionalization.

计算结果表明, 该反应经历了三重态和五重态之间的势能面交叉: 氢转移过程(从 $^3\text{Int-1}$ 到 $^3\text{Ts-1}$)在三重态势能面下进行, C-Si成键过程(从 $^5\text{Int-3}$ 到 $^5\text{Int-4}$)在五重态势能面下进行。由三重态向五重态的自旋转变显著降低了反应能垒(从24.3 kcal/mol降低到15.9 kcal/mol)。与以往报道的化学键活化过程中的自旋加速现象^[53,93,100]略有不同, 自旋转变并未发生在氢转移过程中, 而是发生在氢转移过程之后以及后续的还原消除过程之前(Int-3), 从而避开了还原消除时 $^3\text{Ts-2}$ 的较高能垒。

为解释不同反应阶段为何偏好不同自旋态, 他们提出了“中心金属电荷分析法”(图11)。该方法以金属中心的氧化态作为基元反应的反应性指标, 即低氧化态(低原子电荷、高电子密度)有利于氧化加成, 高氧化态(高原子电荷、低电子密度)有利于还原消除。对于该硅氢化反应, 氢转移可视为氧化加成相关过程, 三重态过渡态中铁中心电荷较低, 因此更有利于该步骤; 而C-Si成键/还原消除过程则偏好铁中心电荷较高

的五重态过渡态。换言之, 三重态和五重态分别满足了两个电性需求相反的关键步骤。

进一步电子结构分析表明, 铁-邻菲罗啉配体之间的自旋离域与金属中心的电荷变化密切相关。铁催化剂可通过自旋离域和自旋转变动态调节金属中心的氧化态和自旋态, 使同一催化体系同时适应氧化加成和还原消除两个相反的电子需求。在此过程中, 具有氧化还原性质的邻菲罗啉配体充当自旋(电子)缓冲单元, 可以在反应不同阶段给出或接收电子自旋。实验上, 穆斯堡尔谱、磁性测量和X射线光电子能谱(XPS)等表征也支持该类邻菲罗啉-铁配合物具有金属-配体自旋离域及由此引起的金属自旋态、氧化态调节特征。

前线轨道分析进一步解释了自旋态选择性的来源(图12)。在氧化加成阶段, 需要电子从配体转移至金属以降低铁中心氧化态; 三重态($^3\text{Int-2}$)中配体 β 电子可以较顺利地向金属转移生成过渡态($^3\text{Ts-1}$); 而五重态($^5\text{Int-2}$)中配体 α 电子与金属d轨道单电子自旋方向相同, 受泡利不相容原理限制, 电子转移不利, 因此氧化加成难以在五重态下进行。相反, 在还原消除阶段, 需要电子从金属转移回配体以提高铁中心氧化态。三重态($^3\text{Int-3}$)中金属低能空d轨道不利于电子向配体转移, 却为自旋转变为五重态($^5\text{Int-3}$)创造了条件; 转变为五重态后, 电子可更有效地转移至配体空轨道, 从而促进C-Si成键。由此, 该研究将自旋加速的本质归结为自旋态、自旋离域和金属-配体电子转移协同调控反应电性的过程。基于上述研究, 他们也提出了“自旋离域调控的反应性(spin-delocalization regulated reactivity)”的概念, 并发现这一概念适用于多种反应体系^[51,84,112]。

3.4 交换作用增强反应性

Shaik等^[86]对生物无机和酶催化领域的Fe=O物种对化学键活化过程的规律进行总结后提出了“交换作用增强反应性(exchange-enhanced reactivity)”, 即交换作用增多的反应途径其过渡态受到交换作用而更稳定, 也因此降低该反应途径的能垒(图13)。交换作用指的是全同粒子(此处指电子)之间的一种量子力学效应。一方面, 交换作用会使两个电子自旋对称(三重态)和自旋反对称(单重态)时产生能量差, 即自旋相同时能量更低。可以理解为反应过程中金属物种上自旋平行的单电子数量越多, 会产生更多的交换作用, 因而

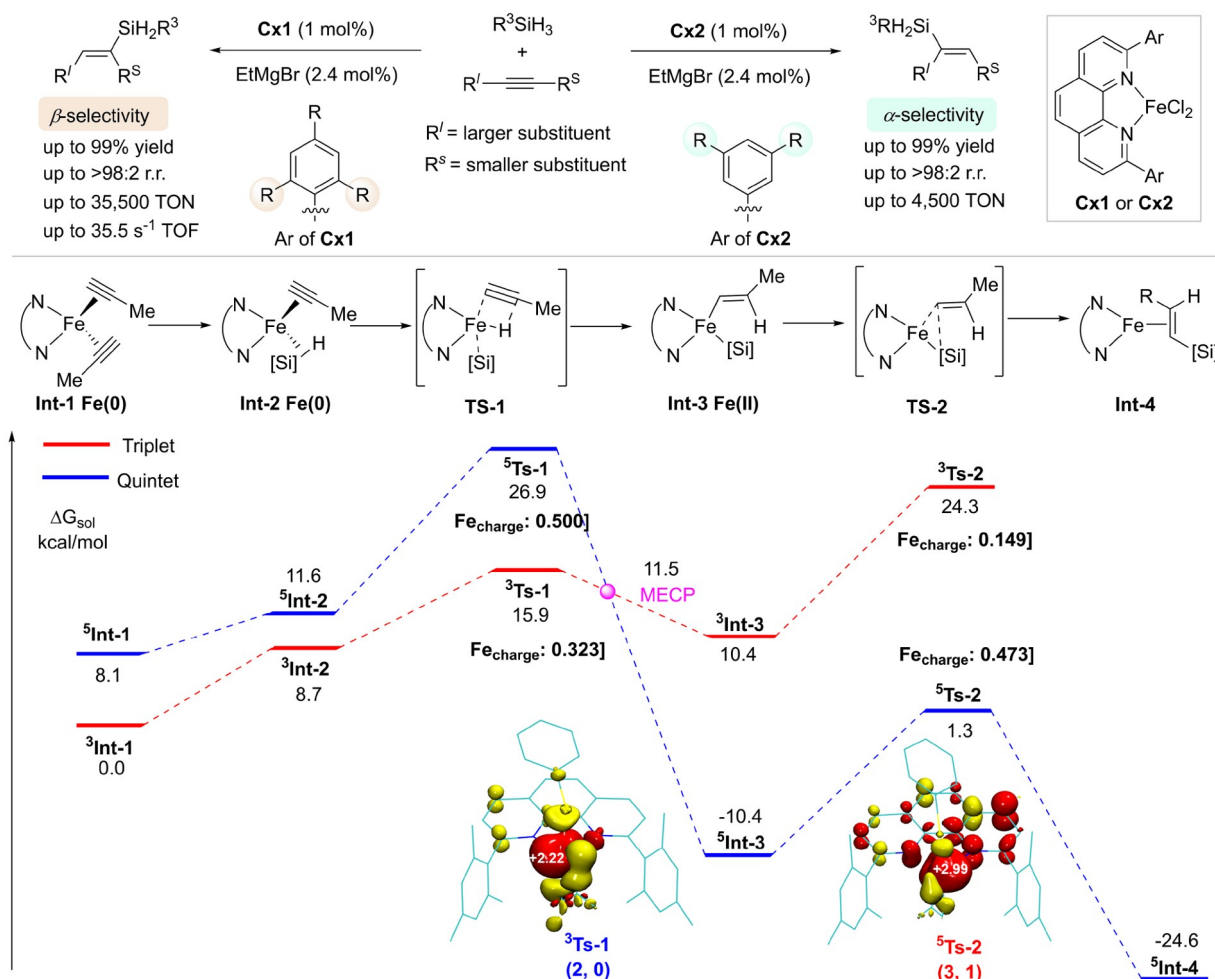


图 11 (网络版彩图)铁催化炔烃硅氢化反应. 自旋密度图中红色为正, 代表 α 电子; 黄色为负, 代表 β 电子

Figure 11 (Color online) Iron-catalyzed alkyne hydrosilylation. In the spin-density maps, red and yellow represent α and β spin densities, respectively.

会更显著地降低该物种能量. 另一方面, 化学键活化过程中, 电子从一个轨道转移到另一个轨道, 能量通常会升高(orbital-promotion energy). 他们提出, 电子转移过程中, 交换作用降低的能量和轨道跃迁升高的能量共同决定了化学键活化过程中的电子转移方式. 对如图 13 所示 C-H 键活化的例子, $S=1$ 的三重态路径中, 电子由 C-H σ 键轨道转移到金属氧化物的 π 轨道(xz 、 yz 轨道), 交换作用减少一个, 且需克服轨道能量升高, 因此三重态过渡态能量有大幅提升; 而五重态过渡态相对于反应物中间体增加了 4 个交换作用(S 中有四个自旋平行的电子, 两两之间存在 6 组交换作用, $S=1$ 中金属氧化物上存在 5 个自旋平行的单电子, 交换作用增多到 10 组, 增加了 4 组), 抵消了大部分轨道跃迁升高的能

量, 因此过渡态能量仅有小幅提升, 此时反应倾向于在五重态下进行. 这一规律在某些其他开壳层金属催化的体系中也能适用, 因此“交换增强反应性”可以视为化学反应中的洪特规则. 洪特规则认为: 电子分布到能量简并的原子轨道时, 优先以自旋相同的方式分别占据不同的轨道. “交换增强反应性”则认为: 化学键活化时, 电子优先以自旋平行的方式转移到金属量较低的空轨道上, 以产生更多的交换作用.

4 自旋对反应选择性的影响

催化剂的自旋态可能通过多种方式影响反应选择性, 如不同自旋态下催化剂可能具有不同性质, 因此发

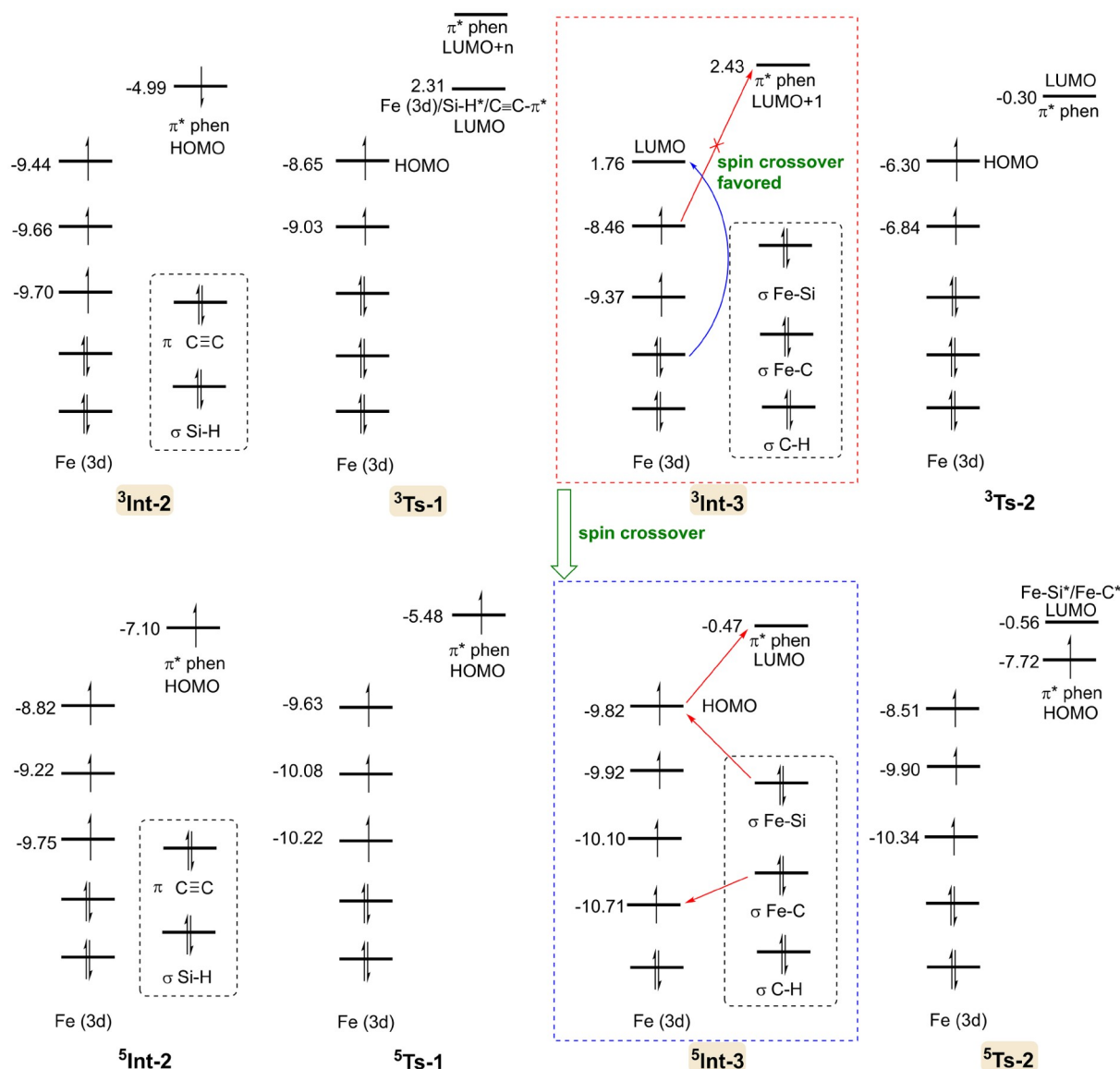


图 12 (网络版彩图)前线轨道占据. 轨道能量单位为eV

Figure 12 (Color online) Frontier orbital occupations. Orbital energies are given in eV.

生不同反应^[113,114], 不同自旋态下催化剂分子和电子结构变化, 影响非共价相互作用, 从而影响选择性; 催化剂维持在高自旋态下促进反应, 维持较低的反应能垒, 同时规避多个底物配位产生的副反应, 从而有利于高化学选择性.

4.1 自旋对化学选择性的影响

4.1.1 不同自旋态发生不同化学反应

P450通常被认为只能作为一个单一的氧化剂, 但

Jones等^[113]在P450与4-甲硫基-*N,N*-二甲基苯胺的反应中观察到S氧化和 $C_{(N)}$ -H键氧化两种竞争反应. Shaik等^[115]通过DFT计算研究了P450 Cpd I与硫醚的硫氧化机制, 提出同一个Cpd I的高、低自旋态可以表现出硫氧化或 $C_{(N)}$ -H键氧化两种不同的选择性(他们称为区域选择性, 我们认为更应归属为化学选择性, 下文都表述为化学选择性) (图14). 计算表明, 二甲硫醚的硫氧化在Cpd I的高自旋(四重态)势能面上具有更低的氧转移过渡态, 而低自旋(二重态)过渡态较高; 其原因在于

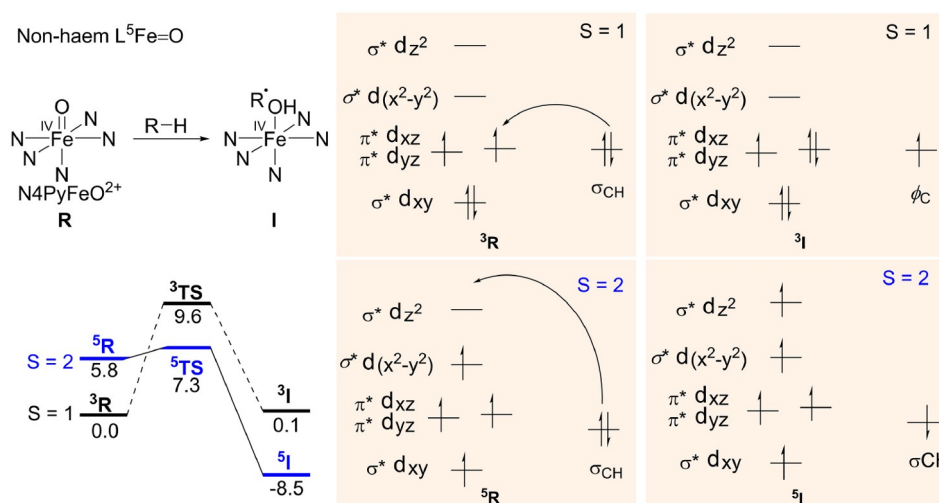


图 13 (网络版彩图)金属氧酶/合成试剂在化学键活化过程中的“交换增强反应性”. 过渡态的电子组态与 ^{2S+1}I 相同

Figure 13 (Color online) Exchange-enhanced reactivity in bond activation by metal-oxo enzymes and synthetic reagents. The electronic configuration of the transition state is identical to that of ^{2S+1}I .

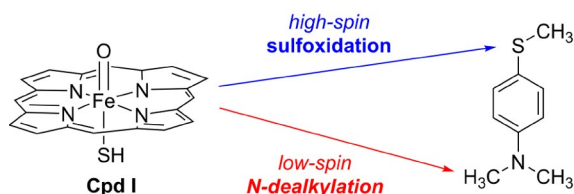


图 14 (网络版彩图) P450酶不同自旋态下的氧化反应

Figure 14 (Color online) Oxidation reactions of P450 enzymes in different spin states.

硫氧化是协同氧转移过程, 高自旋过渡态中硫孤对电子可与 $Fe=O$ 的空 $\sigma^*(d_{z^2})$ 轨道发生更有利的二轨道二电子相互作用, 从而表现出更短的S-O距离、更大的电荷转移和更稳定的过渡态. 相反, $C_{(N)}-H$ 羟基化是分步H抽取/重结合过程, 在气相模拟条件下其高、低自旋H抽取过渡态电子结构相近, 然而在更接近真实环境的极化条件下以及S在蛋白口袋周围的 $NH\cdots S$ 氢键可优先稳定低自旋通道. 真实环境稳定低自旋的论点Shaik等^[114]也用于解释P450对双键环氧化和烯丙位C-H羟基化反应中的选择性. 因此, Cpd I可通过高自旋态实现S氧化, 而通过低自旋态实现 $C_{(N)}-H$ 羟基化. 随后, 在2006年他们以N,N-二甲基苯胺的 $C_{(N)}-H$ 羟基化为模型发现^[116]: 低自旋H抽取过渡态更早, C-H断裂程度较小, 计算KIE约3.8, 与实验值约3.0相符; 高自旋过渡态更晚, C-H断裂程度更大, KIE约8.2, 与实验明显不符.

上述研究共同支持了P450 Cpd I氧化剂的不同自旋态可选择性氧化不同反应位点这一论点.

4.1.2 自旋交叉改变化学选择性

与上述P450氧化体系不同, 朱守非等^[84]在研究铁催化烯丙位 $C(sp^3)-H$ 键硅化反应时发现, 铁催化剂甚至可以在反应中通过自旋转变改变反应路径, 生成不同产物(改变化学选择性) (图15). 他们发现, 使用邻菲罗啉铁配合物作催化剂时, 共轭烯炔和硅烷发生反应有两种竞争路径: 一是发生炔烃硅氢化反应, 生成共轭二烯基硅产物; 二是发生烯丙位C-H键硅化反应(伴随炔烃氢化), 生成共轭二烯丙基硅产物. DFT计算表明, 两种路径经历了一个相同的烯基铁中间体. 若该烯基铁中间体生成后不发生自旋转变, 则在三重态势能面下进行C-H键断裂, 并最终生成烯丙位 $C(sp^3)-H$ 键硅化产物; 若其发生自旋转变, 则在五重态势能面下生成炔烃硅氢化产物. 这意味着, 烯基铁配合物中间体的自旋交叉影响了该反应的化学选择性(C-H键硅化产物与炔烃硅氢化产物比例). 他们进一步提出, 该烯基铁中间体的自旋转变效率可能是影响反应化学选择性的决定性因素. 在这项研究中, 他们还发现铁催化可以通过金属-配体间的自旋离域高效地促进中间体构型转变, 从而有利于烯丙位 $C(sp^3)-H$ 键硅化反应发生. 这符合他们此前提出的“自旋离域调控的反应

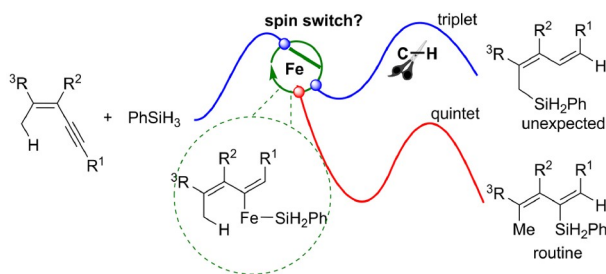


图 15 (网络版彩图)铁催化烯丙位C(sp³)-H键硅化反应

Figure 15 (Color online) Iron-catalyzed allylic C(sp³)-H bond silylation.

性”^[85],表明氧化还原活性配体与铁之间的自旋离域是开壳层铁催化剂调控催化性能的一个重要手段.

4.1.3 中高自旋态下的低反应能垒

过渡金属催化的炔烃碳金属化反应是合成烯基锌试剂和多取代烯烃的有效方法,受到广泛的关注.该反应面临众多竞争副反应,因此在化学选择性控制上极具挑战,具体体现在以下方面(图16): (1) 端炔C-H键酸性较大,容易与体系中的锌试剂发生C-H键锌化,从而影响反应的化学选择性; (2) 炔烃底物在反应过程中容易发生多次碳锌化,生成二烯或多烯金属,进而导致炔烃齐聚产物生成; (3) 在锌试剂的强还原条件下,铁配合物容易被还原成低价,催化炔烃二聚、三聚等副反应等.近年来,朱守非等^[108,117-119]使用开壳层铁催化剂在该反应上取得了系列突破.他们首先报道了铁催化端炔乙炔基锌化反应,证明简单端炔可与烯基锌试

剂发生高区域选择性的碳金属化, 生成可进一步转化的多取代烯基锌中间体^[117]。其后续研究将该策略拓展到端炔的乙基锌化、甲基锌化和烯丙基锌化等反应^[108,118,119], 进一步显示铁催化剂可在不经历高低价铁氧化还原摆动的情況下完成C-C键构建^[117,118], 并维持较高自旋态。该电子结构具有两方面优势: (1) 中高自旋态下的单电子/自旋离域有利于降低炔烃插入和C-C成键相关步骤的能垒; (2) 较高自旋态和紧凑配位环境限制多个炔烃同时配位, 从而减少端炔去质子化、炔烃二聚/三聚以及连续碳锌化等副反应, 实现了高化学选择性。

4.2 自旋对立体选择性的影响

Shaik和Schwarz等^[82]以气相FeO⁺活化降冰片烷C-H键为模型,研究了铁复合物的自旋态与*exo/endo*立体选择性的关系(图17). 实验上, FeO⁺优先活化降冰片烷的*endo* C-H键, 并表现出显著不同的*exo/endo*氘代动力学同位素效应. DFT计算显示, FeO⁺可在降冰片烷的*exo*或*endo*面形成离子-偶极/抓氢键络合物, 并分别经由高自旋六重态和低自旋四重态过渡态发生C-H活化. RRKM (Rice Ramsperger Kassel Marcus)模拟表明, 高、低自旋势能面均倾向于*endo* C-H活化, 但高自旋给出的*endo/exo*选择性更强, 低自旋选择性较弱; 实验结果介于两者之间. 结合KIE分析, 他们认为*exo* C-H活化主要经由高自旋单态反应路径, 而*endo* C-H活化涉及高、低自旋路径的混合(涉及自旋交叉), 由高自

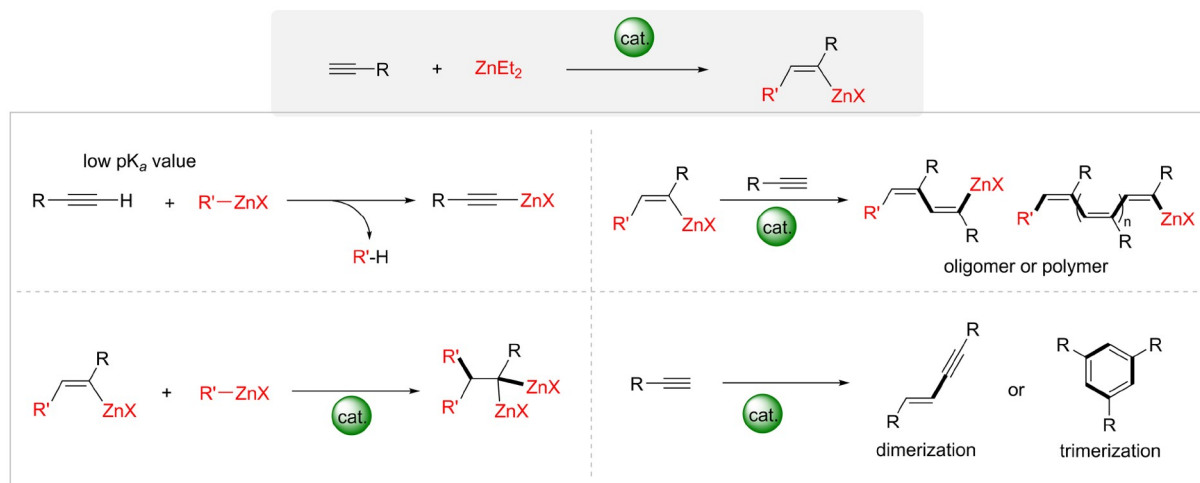
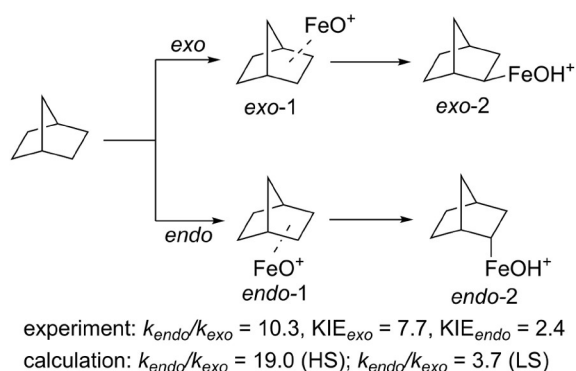


图 16 (网络版彩图)铁催化炔烃碳锌化反应及其副反应

Figure 16 (Color online) Iron-catalyzed carbozincation of alkynes and competing side reactions.

图 17 FeO^+ 活化降冰片烷C-H键Figure 17 C-H bond activation of norbornane by FeO^+ .

旋向低自旋的自旋转变略微降低了 endo 选择性。

4.3 自旋对区域选择性的影响

Mark等^[107]报道了铁催化的内烯异构化串联端位硼氢化反应(图18)。铁催化剂通过多次自旋转变降低“链行走”过程的能垒, 最终实现端位硼氢化, 而非实现内部原位硼氢化。他们应用Curtin-Hammett原理来解释硼烷加成在端位的原因: Fe-H 物种基态为五重

态, 烷基铁经多次 $\beta\text{-H}$ 消除和烯烃迁移插入步骤实现烯烃异构化并最终在端位发生硼氢化反应。每一次异构化过程通过自旋交叉相互连接, 在自旋交叉的作用下, 每一步异构化反应的能垒都很低, 而烷基铁发生硼化反应的能垒要高得多, 此时体系中各种烷基铁物种保持快速动态平衡。因此, 不同烷基铁物种的硼化反应过渡态能量高低决定了反应的区域选择性; 而所有二级碳烷基铁物种的硼化反应能垒均大于一级碳烷基铁物种, 因此反应主产物是端位硼氢化产物。他们对自旋交叉过程也进行了DFT计算, 从 Fe-H 物种到烷基铁物种找到了3个MECP。根据能量关系, 铁氢物种可能先经MECP发生自旋转变由五重态变为三重态, 然后与烯烃配位并继续反应, 由于MECP1能量高于三重态过渡态, 因此自旋交叉会成为这一步的决速步(但反应能垒整体很低)。在该反应中, 自旋交叉是各种铁烷基物种快速转化的必要条件, 也是硼氢化反应发生在端位的必要条件。

朱守非等^[85]在铁催化炔烃区域发散性硅氢化反应中发现, 催化剂自旋态不仅影响反应能垒, 也参与区域选择性的调控(图19)。该反应的区域选择性主要由

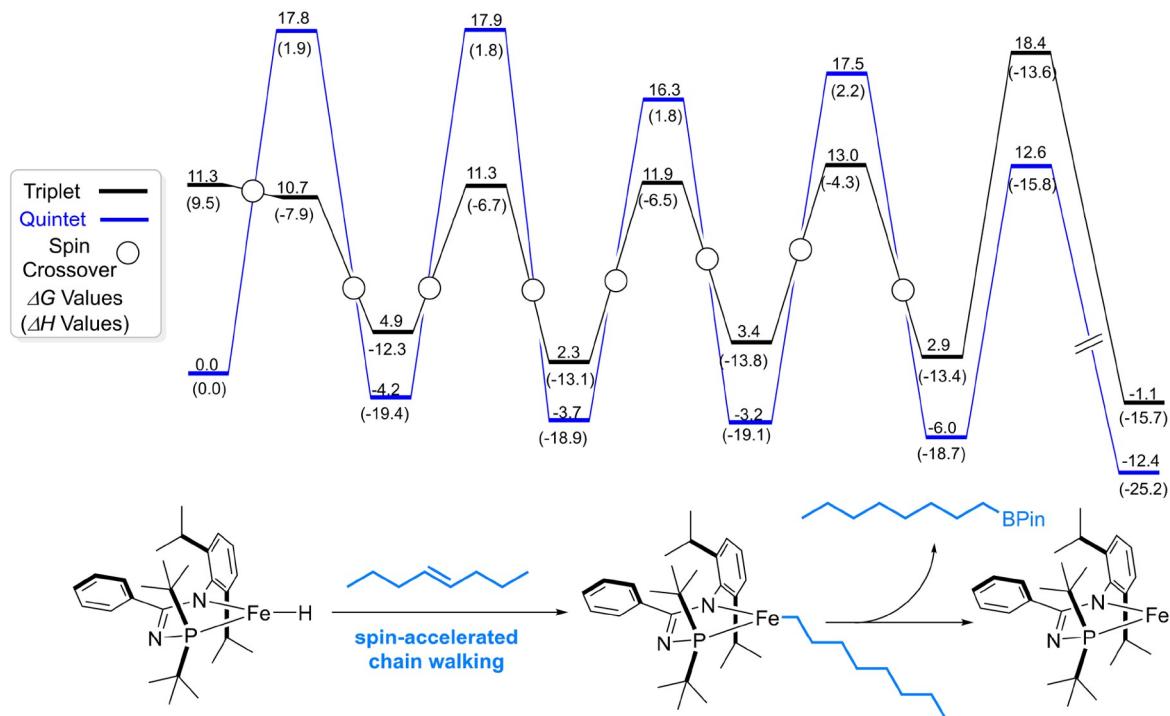


图 18 (网络版彩图)铁催化烯烃异构化-硼氢化反应

Figure 18 (Color online) Iron-catalyzed alkene isomerization hydroboration.

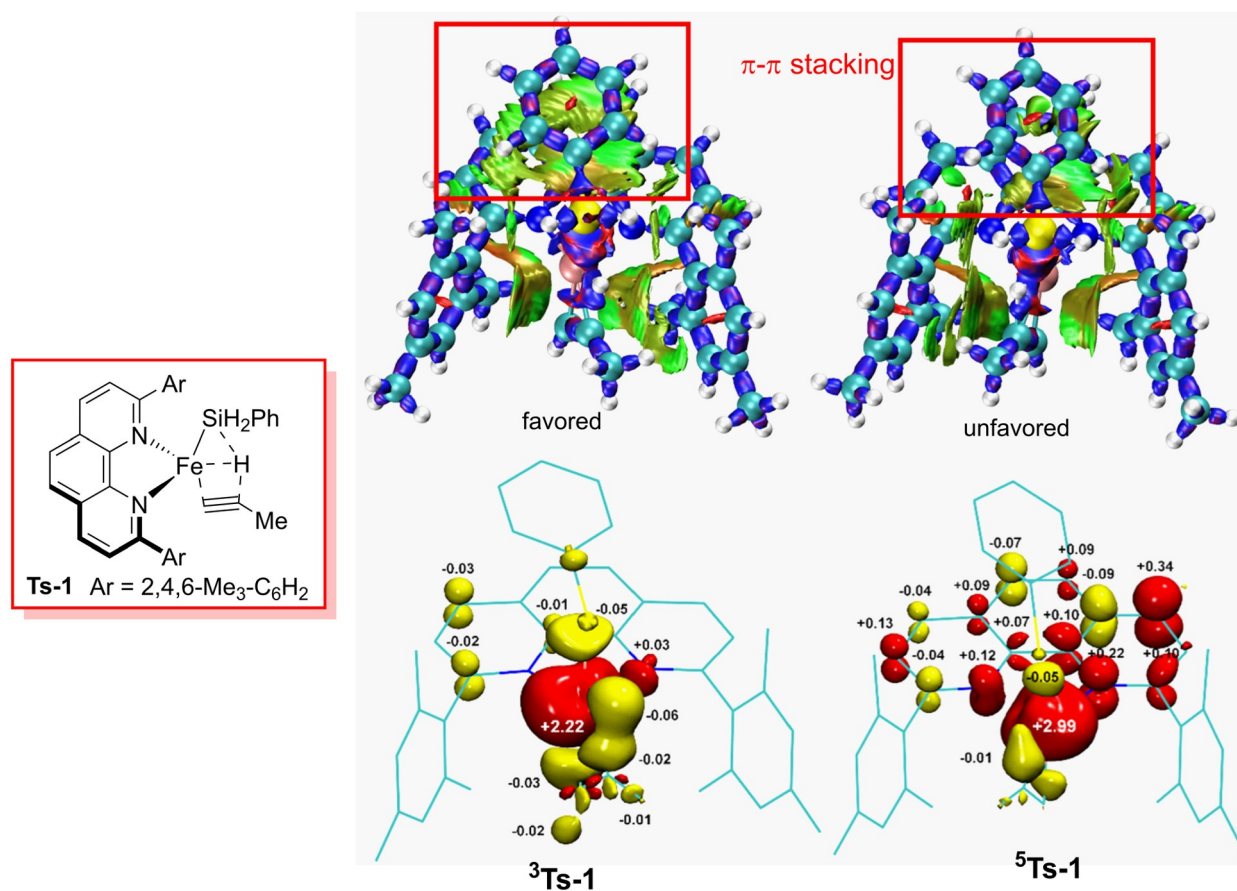


图 19 (网络版彩图)铁催化炔烃硅氢化反应中自旋离域对区域选择性的影响

Figure 19 (Color online) Effect of spin delocalization on regioselectivity in iron-catalyzed alkyne hydrosilylation.

关键过渡态的相对稳定性决定,而不同自旋态下金属-配体自旋离域程度不同,进而改变过渡态中的分子内非共价相互作用。具体而言,分子内相互作用分析表明,决定区域选择性的两个关键过渡态³Ts-1和⁵Ts-1在整体结构上差异不大,主要区别在于³Ts-1中存在明显的 π - π 堆积相互作用,即1,10-邻菲罗啉骨架与硅烷苯基之间形成有利的芳环堆积;而在⁵Ts-1中,这一 π - π 堆积相互作用被削弱甚至抑制。从几何结构上也可以看出,⁵Ts-1中1,10-邻菲罗啉骨架与硅烷苯基并不平行,因而难以形成有效堆积。这种差异可归因于不同自旋态下自旋离域程度的不同。自旋分布分析显示,在⁵Ts-1中,铁中心的大量自旋离域到1,10-邻菲罗啉配体上,使配体骨架积累较多负电荷;由此产生的静电排斥削弱了配体骨架与硅烷苯基之间的 π - π 堆积作用。相反,在³Ts-1中,铁到配体的自旋离域较少,邻菲罗啉骨架

上的电荷分布更有利于维持 π - π 堆积,从而稳定该过渡态。由此可见,铁催化剂可以通过自旋态调控金属-配体自旋离域,并进一步改变过渡态中的非共价相互作用,最终参与区域选择性的精细控制。此后他们又发现,在芳基烷基内炔的硅氢化中,当使用NaBAR₄或Al^tBu₃作为活化试剂时,给出相反的区域加成选择性。机理实验表明,不同的添加剂会生成不同价态的活性钴催化剂,而价态的不同导致了催化剂经历了不同的自旋多重度,最终导致了区域发散性结果^[120]。

朱守非等^[112]发现,在炔烃碳钯化反应中,开壳层铁催化剂可以给出与之前联烯氢金属化/碳金属化反应不同的区域选择性异常的产物(图20)。由于联烯中间碳原子s轨道的成分更多,更容易被亲核试剂进攻,因此联烯与金属有机试剂反应时,亲核基团(有机基团)通常加成于更缺电子的中间碳原子上。然而在吡

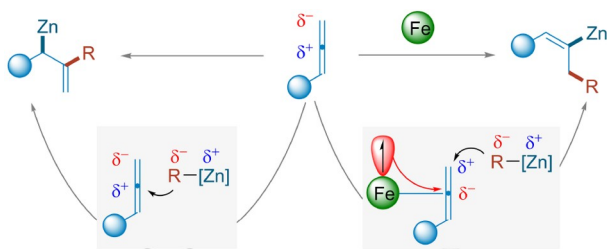


图 20 (网络版彩图)铁催化联烯区域选择性异常的烯基锌化反应

Figure 20 (Color online) Iron-catalyzed anomalous regioselective vinylzincation of allenes.

啉-双亚胺-铁配合物催化剂作用下, 有机锌试剂的电负性烷基部分却加成到联烯端位, 完全不同于常规选择性. 机理研究表明, 强供电子性的Fe(0)在配位后可以对双键进行活化, 并通过自旋离域使得配位原子的亲电性发生逆转; 而铁较小的离子半径使得催化剂的反应口袋能够精确识别双取代联烯取代基的位阻差异, 进而呈现出优异的立体选择性.

4.4 自旋对反应平衡的影响

Holland课题组^[121]此前报道了 β -二亚胺修饰的低价铁配合物可实现苯C-H键与 N_2 逐步活化: 铁中心首先活化苯C-H键生成芳基铁中间体, 随后结合并转化 N_2 , 最终通过芳基向氮迁移构建C-N键, 生成苯胺衍生物. 发现 Na^+ 、 K^+ 和 Rb^+ 对同一Fe(0)-苯体系产生截然不同的调控效果: Na^+ 促进氧化加成产物Fe(II)-H/Ph的形成, 而较大的 K^+ 和 Rb^+ 则使平衡偏向Fe(0)反应物一侧. Holland和Chen等^[122]进一步研究了碱金属阳离子对Fe(0)介导苯C-H活化的影响(图21). 计算结果表明, 这种差异并非简单的抗衡离子效应, 而是源于碱金属阳离子与铁配合物之间的静电、空间等非键相互作用对多自旋态势能面的重塑. 具体而言, C-H键断裂的过渡态主要位于三重态势能面上, 因此氧化加成的动力学能垒由三重态控制; 而反应物Fe(0)与氧化加成产物Fe(II)-H/Ph的相对稳定性则主要由五重态决定, 因此氧化加成/还原消除平衡由五重态控制. 实验和计算趋势一致: Na^+ 通过较强静电作用稳定氧化加成产物, 并降低C-H活化能垒, 使体系偏向Fe(II)-H/Ph; 而 K^+ 和 Rb^+ 由于离子半径较大, 空间效应占优, 不利于氧化加成产物稳定化, 从而使体系回到Fe(0)物种一侧. 该研究清楚说明, 在第一过渡系金属介导的C-H活化

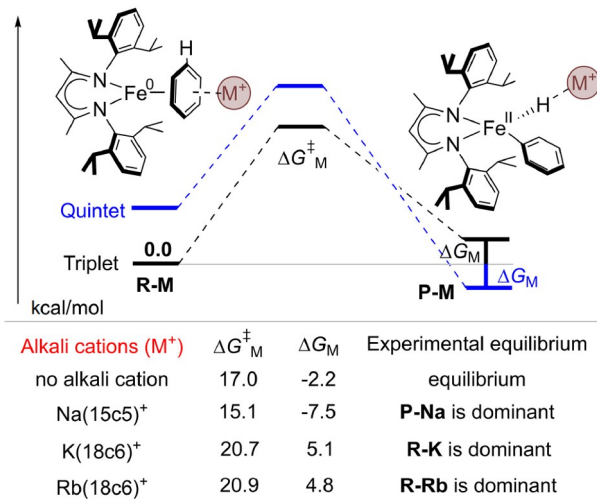


图 21 (网络版彩图)铁介导苯C-H活化过程中阳离子的影响

Figure 21 (Color online) Cation effects in iron-mediated benzene C-H activation.

中, 自旋态并不是抽象的电子结构标签, 而是分别控制反应动力学和热力学的关键因素; 同时, 二级配位环境中的碱金属阳离子可以通过调节不同自旋态能量, 实质性改变C-H活化与还原消除之间的反应平衡.

5 自旋对反应机理的影响

高自旋铁配合物中间体具有更强的自由基特征, 这样的性质使得在各类反应中较高自旋的中间体往往倾向于产生自由基中间体或者发生C-Fe键均裂, 在同一个反应过程中与低自旋态的反应路径形成明显区别.

5.1 自旋与协同/分步机理

Shaik和Schwarz等^[82]研究气相条件下FeO⁺活化降冰片烷C-H键时发现, 高低自旋态下反应机理差异较大(图22). 高自旋六重态 $S=5/2$ 的过渡态更像三中心H原子转移. 高自旋过渡态中, 被断裂的C-H键约为1.26 Å, O-H键约为1.34 Å, 而Fe-C距离相对于反应物络合物几乎没有变化. 计算也支持这一点: 沿着 exo -TS(HS)反应坐标前进时, 主要是O-H键缩短, Fe-C距离几乎不变, 因此他们把高自旋路径归为三中心氢原子转移过程. 低自旋四重态 $S=3/2$ 的过渡态则更像协同四中心插入, 低自旋过渡态中C-H和O-H键分别约为1.35和1.43 Å, Fe-C距离约为2.07 Å, Fe-C键几乎已经

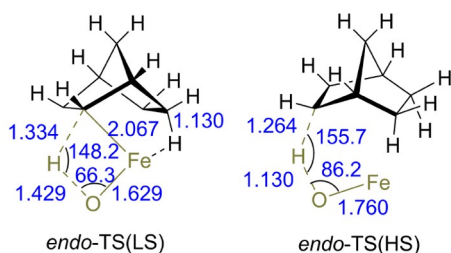


图 22 (网络版彩图)不同自旋态下 FeO^+ 活化降冰片烷C-H键的过渡态

Figure 22 (Color online) Transition states for norbornane C-H bond activation by FeO^+ in different spin states.

形成, 并通向 $\text{Fe}-\text{C}$ 键合的插入产物 exo-2(LS) 和 endo-2(LS) . 因此, 低自旋路径不是简单的H原子抽取, 而是更接近 FeO^+ 协同插入C-H键.

Shaik等^[114]对P450氧化丙烯的C=C环氧化与烯丙位C-H羟基化进行了DFT计算研究, 提出两类反应均表现出双态反应性(图23). 他们认为高自旋四重态路径为分步进行, 而低自旋二重态路径为非同时但高效协同机理. 其依据在于: 在高自旋势能面上, C=C环氧化和C-H羟基化均先形成自由基型中间体, 随后需要跨越自由基回弹(rebound)或成环(ring-closure)势垒形成产物; 而在低自旋势能面上, 相应自由基物种更接近势能面上的肩峰处, 后续C-O成键基本无势垒, 因此虽非几何同步, 却在动力学上表现为有效协同过程. 计算的羟基化KIE支持C-H活化过渡态具有抽氢反应特征, 而势能面扫描和过渡态结构则显示高自旋与低自旋路径在自由基回弹阶段存在本质差异. 进一步地, 他们指出 $\text{NH}\cdots\text{S}$ 氢键和介质极化等蛋白环境效应优先稳定低自旋过渡态, 从而增强有效协同路径的贡献, 并提高环氧化和羟基化的立体选择性.

Nakamura等^[123]报道了一例铁催化格氏试剂与卤代物的对映选择性偶联反应, 控制实验表明反应经历自由基机理. Gutierrez等^[124]对该反应开展了DFT计算研究(图24), 研究发现一价铁 LFe(I)Ph 和二价铁 LFe(II)ClPh 在热力学上都能攫取卤代物的卤原子以生成烷基自由基, 但无论是哪种机理, 随后的自由基对铁加成和还原消除过程都在四重态下进行. 而通常人们认为的外球机制则仅在六重态下进行, 并且能垒远高于四重态内球机制. 此研究表明, 不同自旋态下, 催化剂可能经过不同的催化路径得到相同的产物.

邓亮等^[125]合成报道了一例开壳层铁叶立德化合

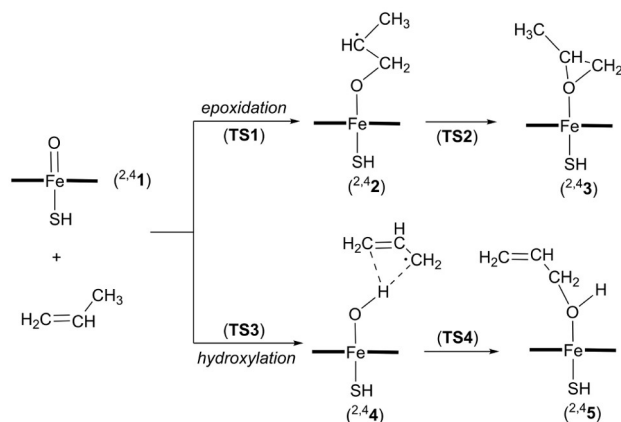


图 23 P450氧化丙烯的C=C环氧化与烯丙位C-H羟基化

Figure 23 P450-mediated C=C epoxidation and allylic C-H hydroxylation of propene.

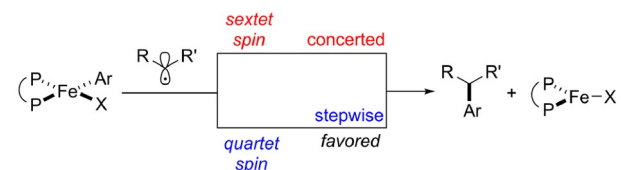


图 24 (网络版彩图)铁催化剂自旋态对偶联反应机理的影响

Figure 24 (Color online) Effect of iron-catalyst spin state on the mechanism of cross-coupling reaction.

物, 其作为卡宾前体可与端烯发生环丙烷化反应(图25). 此前报道的铁卡宾多为闭壳层电子结构, 该文的铁卡宾配合物则是开壳层结构. 铁叶立德前体基态为五重态, 生成的铁卡宾基态为三重态. 氘代实验表明, 环丙烷化的结果中 cis/trans 约为2.1:1, 存在立体化学丢失, 与先前报道的某些卡宾 $[\text{CpFeL}_2(\text{CR}^1\text{R}^2)]$ 和 $[\text{W}(\text{CO})_5(\text{CHPh})]$ 不一样; 这表明环丙烷化过程可能是分步进行的. 他们认为, 环丙烷化反应经历五重态过渡态时更倾向于协同机理, 经过三重态过渡态则是分步过程. 分析过渡态结构后, 我们认为三重态和五重态过渡态都更接近分步机理(不同于闭壳层金属卡宾的协同机理), 反式产物占比较少表明第二步关环的过程是快步骤, 中高自旋态下 $\text{Fe}-\text{C}$ 键更易均裂很可能是第二步快速关环的关键.

5.2 自旋与聚合反应机理

在高自旋铁配合物催化的聚合反应^[126]里, Gibson

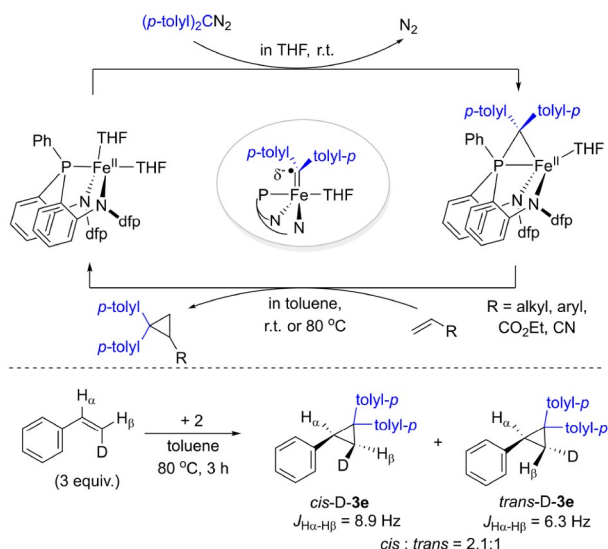


图 25 (网络版彩图)高自旋铁卡宾催化烯烃环丙烷化
Figure 25 (Color online) Alkene cyclopropanation catalyzed by a high-spin iron carbene complex.

等^[127]发现, 对于二亚胺铁配合物, N上取代基为烷基时苯乙烯往往发生原子转移自由基聚合(ATRP)反应; N上取代基为芳基时则容易发生催化链转移聚合(CCT)反应(图26)。DFT计算发现, 烷基取代的配合物基态为高自旋态, 芳基取代的配合物基态则为中间自旋态。他们认为催化剂的自旋态是影响反应机理的根本原因。进一步探究发现高自旋态的催化剂更“亲卤”, 易和卤代烃反应生成烷基自由基, 而此反应是可逆的, 并且平衡偏向二价铁一侧, 因此可以维持体系中自由基处于较低浓度, 抑制自由基二聚终止反应的过程。随着转化率增大, 链长越长, 即反应经历ATRP。低自旋的铁催化剂则更“亲碳”, 易与碳结合, 反应经历CCT机理, 烷基自由基被Fe捕获, 通过 β -H消除终止, 此时产物聚合度与转化率无关。对催化剂轨道进行分析发现铁中心与双亚胺配体轨道高度离域, 因此他们提出芳基取代的配体有可能通过不同的取代基调节配合物电性, 从而调节催化剂整体自旋态, 进而影响聚合反应的机理(路径)。

6 自旋调控方法: 配位诱导自旋变化

虽然催化剂的自旋态对反应具有至关重要的影响, 但在均相催化领域, 调控自旋的方法十分有限。配

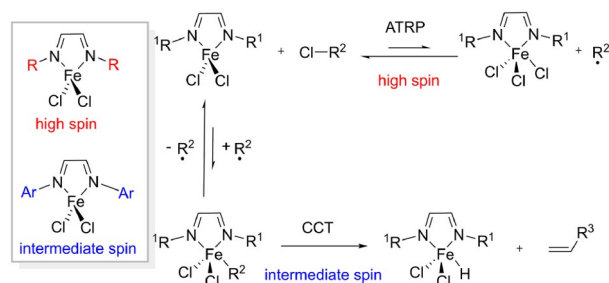


图 26 (网络版彩图)双亚胺氯化亚铁配合物在ATRP和CCT反应中的平衡关系

Figure 26 (Color online) Equilibrium between ATRP and CCT pathways mediated by alpha-diimine iron chloride complexes.

位诱导自旋变化可能是目前已知最有效的方法。围绕配位诱导自旋变化, 可以将现有例子概括为两类: 一类是生物体系中由底物或抑制剂配位/解离触发的自旋转变; 另一类是人工合成配合物中通过外加配体、光异构化配体或辅助配体实现的自旋调控。

P450酶提供了最经典的场景(图27)^[128,129]: 静息态Fe(III)-heme通常为六配位低自旋物种, 远端水配体占据轴向位点; 底物进入活性口袋后排出水配体, 使铁中心向五配位高自旋态转变, 并使Fe(III)/Fe(II)还原电位正移, 从而促进第一步电子转移并启动O₂活化。与之相反, 咪唑、吡啶等含氮Type II配体或抑制剂可直接轴向配位heme铁, 稳定低自旋Fe(III)-N物种, 阻断后续O₂结合和催化循环。Herges等^[130]的人工Fe(III)卟啉体系进一步证明, 轴向配体场可以被光化学方式远程调控: 反式偶氮吡啶配位是较强的N给体轴向配体, 可逐步取代FeTPP(DMSO)²⁺原来的DMSO配体, 由高自旋S=5/2生成FeTPP(DMSO)(azopy)²⁺和FeTPP(azopy)²⁺等低自旋S=1/2物种, 365/435 nm光照诱导偶氮吡啶顺反异构化后改变其配位能力, 使体系在低自旋与高自旋S=5/2之间可逆切换; 该过程室温切换效率约76%, 并伴随约60 mV的氧化还原电位变化。

Chirik等^[131]近期则把配位诱导自旋调控策略应用于铁介导的C-H官能团化反应中(图28)。四配位高自旋铁配合物(dcype)Fe(CH₃)₂本身对芳烃C-H甲基化惰性, 原因在于高自旋Fe(II)中心缺乏可用于底物配位的空d轨道, 导向基团不足以诱导底物结合。他们发现, 加入合适的单齿膦配体PhPMe₂, 可在室温下开启C-H甲基化反应。DFT表明, PhPMe₂配位使四配位五重态铁配合物转化为五配位低/中自旋铁配合物, 并经低自旋通

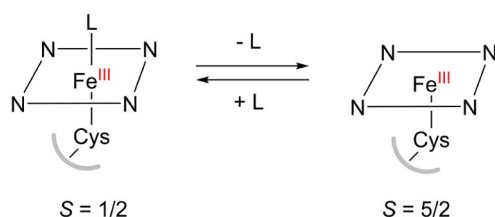


图 27 (网络版彩图) P450酶及铁卟啉体系中的轴向配位诱导自旋变化

Figure 27 (Color online) Axial coordination-induced spin-state changes in P450 enzymes and Fe-porphyrin systems.

道实现底物配位; 高自旋面上底物酮基和C-H抓氢键(agostic)相互作用均不稳定, 体现出明显的自旋阻碍(spin blocking). 随后PhPMe₂的可逆解离允许形成单重态C-H σ -抓氢键中间体, 并经 σ -CAM过渡态完成C-H断裂. 上述机理得到多种实验支撑: 核磁共振(NMR)直接观察到由PhPMe₂配位生成的抗磁性五配位Fe(II)二甲基中间体, 磁性滴定显示PhPMe₂配位导致溶液有效磁化率下降, 动力学一级依赖PhPMe₂且手性双膦探针支持原双膦配体在反应中保持配位. 上述研究表明, 外源配体的可逆配位可以通过提高配位数和配体场强度降低铁中心自旋态, 生成可用于底物配位的电子结构, 从而将原本被高自旋态阻塞的C-H甲基化转化为室温可进行的反应.

7 总结与展望

综上所述, 铁催化有机合成反应中的自旋效应集中体现了开壳层3d金属催化剂区别于传统贵金属催化剂的核心特征. 自旋态能够通过改变金属-配体键长、

配位能力、自旋离域、电子转移路径、自由基特征和反应势能面等, 深刻影响催化反应的活性、选择性和机理. 本文介绍的多个实例表明, 自旋态对化学反应的影响具有多种表现形式. 在结构层面, 高自旋态通常导致更长的金属-配体键和更开放、更柔性的配位环境; 低自旋态则常有利于形成更强的配体场和更明确的底物配位模式. 在动力学层面, 自旋交叉可以降低某些基元步骤的反应能垒, 实现自旋加速, 但也可因交叉效率不足或中间体过度稳定而降低表观反应速率. 在选择性层面, 不同自旋态可导向不同反应路径, 影响化学选择性、区域选择性和立体选择性. 在机理层面, 高自旋态往往增强自由基特征并表现出与低自旋态不同的反应历程. 配位/解离诱导自旋变化进一步说明, 通过调控配体场强、配位数、轴向配体和二级配位环境, 可以主动改变催化剂自旋态, 为“自旋响应催化”提供可操作的设计基础. 由此可见, 自旋效应并不是开壳层催化剂中的附属现象, 而是理解和设计铁催化反应必须面对的基本问题. 然而, 总体而言, 当前人们对开壳层催化剂自旋效应的认识仍处于初步阶段. 许多现象虽然已经表明自旋态对反应具有重要影响, 但多数发现仍属于特殊个例, 相关理解往往停留在反应能垒变化、势能面交叉等表观层面, 能够指导催化剂设计和反应设计的普适规律仍然有限. 配体如何精确调控金属配合物的自旋态? 催化剂自旋态如何定量影响活性和选择性? 自旋交叉效率如何决定产物分布? 自旋效应是否可以被系统调控并转化为可预测的合成策略? 这些问题仍是该领域亟待回答的核心科学问题.

从研究对象和策略上看, 均相3d金属配合物催化

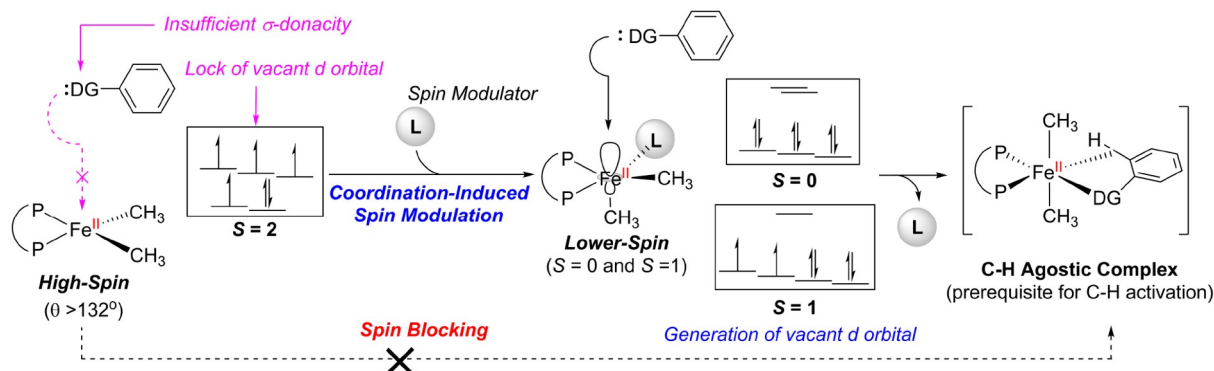


图 28 (网络版彩图) 膦配体配位诱导铁配合物自旋变化促进C-H活化

Figure 28 (Color online) Phosphine coordination-induced spin-state modulation of an iron complex for C-H activation.

有机合成反应是探索自旋响应催化的理想模型体系. 与非均相催化剂、稀土开壳层催化剂或复杂金属酶相比, 均相铁、钴、锰、镍等3d金属配合物结构相对明确, 配体环境可系统调节, 反应性更加丰富, 机理研究更易开展. 未来可通过发展新的自旋响应催化剂和自旋响应的催化反应, 系统发掘自旋效应在反应加速、选择性控制、副反应抑制和新反应路径发现中的不可替代作用; 同时, 通过配体设计、外场或光控配体交换等方式, 发展可预测的催化剂自旋调控方法, 逐步实现自旋响应催化的理性设计. 需要特别指出的是, 自旋效应是所有开壳层金属催化剂共同面对

的问题, 并不局限于铁催化或均相有机合成. 相关认识有望推广到其他丰产金属催化剂, 包括均相催化剂、非均相催化剂以及金属酶体系. 对自旋效应的深入理解不仅可能推动重要化学品制造过程的绿色升级, 也有助于深化人们对电子运动、自旋相互作用和物质反应规律的认识, 并为物理、材料科学和能源化学等相关领域提供新的启发. 最终, 若能在理解自旋效应的基础上实现催化剂和反应的理性设计, 电子自旋将有望从难以控制的复杂变量转变为调控化学反应的常规工具, 为开壳层金属催化开辟新的发展空间.

致谢 感谢本文列举的参考文献中所有为催化剂自旋效应研究作出贡献的研究者以及本课题组在自旋响应催化领域辛勤探索的老师和同学. 谨以此文献给周其林院士七十华诞! 本文收录于“第二十八届中国科协年会学术论文”专题.

参考文献

- 1 Poli R. *Chem Rev*, 1996, 96: 2135–2204
- 2 Johansson Seechurn CCC, Kitching MO, Colacot TJ, Snieckus V. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 5062–5085
- 3 McReynolds MD, Dougherty JM, Hanson PR. *Chem Rev*, 2004, 104: 2239–2258
- 4 Trnka TM, Grubbs RH. *Acc Chem Res*, 2001, 34: 18–29
- 5 Nguyen TT, Koh MJ, Mann TJ, Schrock RR, Hoveyda AH. *Nature*, 2017, 552: 347–354
- 6 Liu Q, Mu Y, Koenigster T, Schrock RR, Hoveyda AH. *Nat Chem*, 2022, 14: 463–473
- 7 Yu EC, Johnson BM, Townsend EM, Schrock RR, Hoveyda AH. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 13210–13214
- 8 Gani TZH, Berkson ZJ, Zhu R, Kang JH, Di Iorio JR, Chan KW, Consoli DF, Shaikh SK, Copéret C, Román-Leshkov Y. *Nature*, 2023, 617: 524–528
- 9 Ros A, Fernández R, Lassaletta JM. *Chem Soc Rev*, 2014, 43: 3229–3243
- 10 Colby DA, Bergman RG, Ellman JA. *Chem Rev*, 2010, 110: 624–655
- 11 Hartwig JF. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 2–24
- 12 Li JJ. *C–H Bond Activation in Organic Synthesis*. Boca Raton: Taylor & Francis Group, LLC, 2015
- 13 Marciniak B. *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances*. Dordrecht: Springer, 2009
- 14 Wheelhouse KMP, Webster RL, Beutner GL. *Org Process Res Dev*, 2023, 27: 1157–1159
- 15 Buskes MJ, Blanco MJ. *Molecules*, 2020, 25: 3493–3514
- 16 Roughley SD, Jordan AM. *J Med Chem*, 2011, 54: 3451–3479
- 17 Carey JS, Laffan D, Thomson C, Williams MT. *Org Biomol Chem*, 2006, 4: 2337–2347
- 18 de Almeida LD, Wang H, Junge K, Cui X, Beller M. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 550–565
- 19 Bauer I, Knölker HJ. *Chem Rev*, 2015, 115: 3170–3387
- 20 Liang Q, Song D. *Chem Soc Rev*, 2020, 49: 1209–1232
- 21 Neidig ML, Carpenter SH, Curran DJ, DeMuth JC, Fleischauer VE, Iannuzzi TE, Neate PGN, Sears JD, Wolford NJ. *Acc Chem Res*, 2019, 52: 140–150
- 22 Guo J, Cheng Z, Chen J, Chen X, Lu Z. *Acc Chem Res*, 2021, 54: 2701–2716
- 23 Cheng Z, Guo J, Lu Z. *Chem Commun*, 2020, 56: 2229–2239
- 24 Wen H, Liu G, Huang Z. *Coord Chem Rev*, 2019, 386: 138–153
- 25 Zhang X, Chung LW, Wu YD. *Acc Chem Res*, 2016, 49: 1302–1310

- 26 Sun J, Deng L. *ACS Catal*, 2016, 6: 290–300
- 27 Park JW. *Chem Commun*, 2022, 58: 491–504
- 28 Haynes WM, Lide DR, Bruno TJ. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. Boca Raton: CRC Press, 2016
- 29 维基百科: 元素价格列表. Secondary 维基百科: 元素价格列表, 2024, <https://zh.wikipedia.org/wiki/元素价格列表>
- 30 He P, Zhu SF. *Chem Eur J*, 2024, 30: e202403437
- 31 Schröder D, Shaik S, Schwarz H. *Acc Chem Res*, 2000, 33: 139–145
- 32 Schwarz H. *Int J Mass Spectrom*, 2004, 237: 75–105
- 33 Harvey JN. *Phys Chem Chem Phys*, 2007, 9: 331–343
- 34 Shaik S, Hirao H, Kumar D. *Acc Chem Res*, 2007, 40: 532–542
- 35 Poli R, Harvey JN. *Chem Soc Rev*, 2003, 32: 1–8
- 36 Besora M, Carreón-Macedo JL, Cimas A, Harvey J. *Adv Inorg Chem*, 2010, 61: 573–623
- 37 Zhu H, Ma T, Li G, Wang Z, Li J, Wang X, Peng Q. *Chem Soc Rev*, 2026, 55: 4824–4866
- 38 Harvey JN. *WIREs Comput Mol Sci*, 2014, 4: 1–14
- 39 Carreón-Macedo JL, Harvey JN. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 5789–5797
- 40 Shaik S. *Israel J Chem*, 2020, 60: 938–956
- 41 Minaev BF, Ågren H. *Int J Quantum Chem*, 1996, 57: 519–532
- 42 Minaev BF. *Theor Exp Chem*, 1996, 32: 1–12
- 43 Buchachenko AL, Ruban LV, Step EN, Turro NJ. *Chem Phys Lett*, 1995, 233: 315–318
- 44 Buchachenko AL, Berdinskii VL. *Russ Chem Bull*, 1995, 44: 1578–1584
- 45 Han X, Chen J, He P, Lu J. *Natl Sci Rev*, 2024, 11: nwae217
- 46 Buchachenko AL, Berdinsky VL. *Chem Rev*, 2002, 102: 603–612
- 47 Buchachenko AL, Berdinsky VL. *Russ Chem Rev*, 2004, 73: 1033–1039
- 48 Siegbahn PEM. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 1487–1496
- 49 Halcrow MA. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 4119–4142
- 50 Halcrow MA. *Crystals*, 2016, 6: 58–77
- 51 He P, Guan MH, Zhong Z, Hu MY, Cui C, Zhu SF. *CCS Chem*, 2026, 8: 2363–2374
- 52 Bogdan PL, Weitz E. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 3163–3167
- 53 Lutz SA, Hickey AK, Gao Y, Chen CH, Smith JM. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 15527–15535
- 54 Gao Y, Smith JM. *Acc Chem Res*, 2023, 56: 3392–3403
- 55 Gao Y, Carta V, Pink M, Smith JM. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 5324–5329
- 56 Chivington AD, Jové FA, Ho MB, Yamamoto N, Telser J, Bloch ED, Yap GPA, Theopold KH, Smith JM. *Inorg Chem*, 2025, 64: 18861–18872
- 57 Kochi JK. *Acc Chem Res*, 1974, 7: 351–360
- 58 van Leest NP, Epping RFJ, van Vliet KM, Lankelma Marianne, van den Heuvel, Eline J, Heijtbrink Nicol, Broersen Richard, de Bruin Bas. Single-electron elementary steps in homogeneous organometallic catalysis. In: *Advances in Organometallic Chemistry*, Cambridge: Academic Press, 2018. 71–180
- 59 Epping RFJ, Vesseur D, Zhou M, de Bruin B. *ACS Catal*, 2023, 13: 5428–5448
- 60 *Nat Chem*, 2023, 15: 1499–1500
- 61 Dzik WI, Zhang XP, de Bruin B. *Inorg Chem*, 2011, 50: 9896–9903
- 62 Mansuy D, Lange M, Chottard JC, Bartoli JF, Chevrier B, Weiss R. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2003, 17: 781–782
- 63 Griffin JR, Wendell CI, Garwin JA, White MC. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 13624–13627
- 64 Lee WCC, Wang DS, Zhu Y, Zhang XP. *Nat Chem*, 2023, 15: 1569–1580
- 65 Yang Y, Cho I, Qi X, Liu P, Arnold FH. *Nat Chem*, 2019, 11: 987–993
- 66 Du YD, Zhou CY, To WP, Wang HX, Che CM. *Chem Sci*, 2020, 11: 4680–4686
- 67 Du YD, Xu ZJ, Zhou CY, Che CM. *Org Lett*, 2019, 21: 895–899
- 68 Epping RFJ, Hoeksma MM, Bobylev EO, Mathew S, de Bruin B. *Nat Chem*, 2022, 14: 550–557
- 69 Kuijpers PF, van der Vlugt JJ, Schneider S, de Bruin B. *Chem Eur J*, 2017, 23: 13819–13829

- 70 Goswami M, Lyaskovskyy V, Domingos SR, Buma WJ, Woutersen S, Troeppner O, Ivanović-Burmazović I, Lu H, Cui X, Zhang XP, Reijerse EJ, DeBeer S, van Schooneveld MM, Pfaff FF, Ray K, de Bruin B. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 5468–5479
- 71 Hennessy ET, Liu RY, Iovan DA, Duncan RA, Betley TA. *Chem Sci*, 2014, 5: 1526–1532
- 72 Hennessy ET, Betley TA. *Science*, 2013, 340: 591–595
- 73 King ER, Hennessy ET, Betley TA. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 4917–4923
- 74 Yoshikai N, Mieczkowski A, Matsumoto A, Ilies L, Nakamura E. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 5568–5569
- 75 Dong Y, Wrobel AT, Porter GJ, Kim JJ, Essman JZ, Zheng SL, Betley TA. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 7480–7489
- 76 Shaik S, Cohen S, Wang Y, Chen H, Kumar D, Thiel W. *Chem Rev*, 2010, 110: 949–1017
- 77 Liu Y, You T, Wang HX, Tang Z, Zhou CY, Che CM. *Chem Soc Rev*, 2020, 49: 5310–5358
- 78 Rao J, Dong S, Yang C, Liu Q, Leng X, Wang D, Zhu J, Deng L. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 25766–25775
- 79 Rittle J, Peters JC. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 12262–12265
- 80 Fischer EO, Schneider J, Neugebauer D. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1984, 23: 820–821
- 81 Glascoe EA, Sawyer KR, Shanoski JE, Harris CB. *J Phys Chem C*, 2007, 111: 8789–8795
- 82 Harris N, Shaik S, Schröder D, Schwarz H. *HCA*, 1999, 82: 1784–1797
- 83 Shaik S, Danovich D, Fiedler A, Schröder D, Schwarz H. *Helvetica Chim Acta*, 1995, 78: 1393–1407
- 84 He P, Guan MH, Hu MY, Zhou YJ, Huang MY, Zhu SF. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63: e202402044
- 85 He P, Hu MY, Li JH, Qiao TZ, Lu YL, Zhu SF. *Natl Sci Rev*, 2024, 11: nwad324
- 86 Shaik S, Chen H, Janardanan D. *Nat Chem*, 2011, 3: 19–27
- 87 Gütlich P, Goodwin HA. *Spin Crossover in Transition Metal Compounds III*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2004
- 88 Gütlich P, Goodwin HA. *Spin Crossover in Transition Metal Compounds II*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2004
- 89 Gütlich P, Goodwin HA. *Spin Crossover in Transition Metal Compounds I*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2004
- 90 Harvey JN, Aschi M. *Phys Chem Chem Phys*, 1999, 1: 5555–5563
- 91 Shaik S, Kumar D, de Visser SP, Altun A, Thiel W. *Chem Rev*, 2005, 105: 2279–2328
- 92 Usharani D, Janardanan D, Li C, Shaik S. *Acc Chem Res*, 2013, 46: 471–482
- 93 Holland PL. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 1696–1702
- 94 Swart M, Costas M. *Spin States in Biochemistry and Inorganic Chemistry*. United Kingdom: John Wiley & Sons, Ltd, 2016
- 95 Mandal D, Mallick D, Shaik S. *Acc Chem Res*, 2018, 51: 107–117
- 96 Filatov M, Shaik S. *J Phys Chem A*, 1998, 102: 3835–3846
- 97 Kwon YH, Mai BK, Lee YM, Dhuri SN, Mandal D, Cho KB, Kim Y, Shaik S, Nam W. *J Phys Chem Lett*, 2015, 6: 1472–1476
- 98 Mallick D, Shaik S. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 11451–11459
- 99 Bellows SM, Cundari TR, Holland PL. *Organometallics*, 2013, 32: 4741–4751
- 100 Sun Y, Tang H, Chen K, Hu L, Yao J, Shaik S, Chen H. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 3715–3730
- 101 Hickey AK, Lutz SA, Chen CH, Smith JM. *Chem Commun*, 2017, 53: 1245–1248
- 102 Massignan L, Zhu C, Hou X, Oliveira JCA, Salamé A, Ackermann L. *ACS Catal*, 2021, 11: 11639–11649
- 103 Ma P, Chen H. *ACS Catal*, 2019, 9: 1962–1972
- 104 Yu Y, Luo G, Yang J, Luo Y. *Catal Sci Technol*, 2019, 9: 1879–1890
- 105 King ER, Sazama GT, Betley TA. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 17858–17861
- 106 Kalman SE, Petit A, Gunnoe TB, Ess DH, Cundari TR, Sabat M. *Organometallics*, 2013, 32: 1797–1806
- 107 Macaulay CM, Gustafson SJ, Fuller Iii JT, Kwon DH, Ogawa T, Ferguson MJ, McDonald R, Lumsden MD, Bischof SM, Sydora OL, Ess DH, Stradiotto M, Turculet L. *ACS Catal*, 2018, 8: 9907–9925
- 108 Li LJ, Zhang Q, He P, Huang MY, Zhu SF. *Nat Commun*, 2025, 16: 7161
- 109 Hu L, Chen H. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 15564–15567
- 110 Norinder J, Matsumoto A, Yoshikai N, Nakamura E. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 5858–5859
- 111 Hu MY, He P, Qiao TZ, Sun W, Li WT, Lian J, Li JH, Zhu SF. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 16894–16902
- 112 Chen JJ, Guan MH, He P, Huang MY, Zhang XY, Zhu SF. *Nat Catal*, 2025, 8: 178–186

- 113 Volz TJ, Rock DA, Jones JP. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 9724–9725
- 114 de Visser SP, Ogliaro F, Sharma PK, Shaik S. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 11809–11826
- 115 Sharma PK, De Visser SP, Shaik S. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 8698–8699
- 116 Li C, Wu W, Kumar D, Shaik S. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 394–395
- 117 Huang Q, Su YX, Sun W, Hu MY, Wang WN, Zhu SF. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 515–526
- 118 Li LJ, He P, Zhang XY, Zhu SF. *J Am Chem Soc*, 2026, 148: 9698–9708
- 119 Huang Q, Wang WN, Zhu SF. *ACS Catal*, 2022, 12: 2581–2588
- 120 Zhang YD, Liu XY, He P, Zhang Q, Huang MY, Zhu SF. *CCS Chem*, 2025, 7: 3421–3434
- 121 McWilliams SF, Broere DLJ, Halliday CJV, Bhutto SM, Mercado BQ, Holland PL. *Nature*, 2020, 584: 221–226
- 122 Li Y, Hidalgo N, Bhutto SM, Chew NB, Mercado BQ, Holland PL, Chen H. *Inorg Chem*, 2025, 64: 17387–17398
- 123 Jin M, Adak L, Nakamura M. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 7128–7134
- 124 Lee W, Zhou J, Gutierrez O. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 16126–16133
- 125 Liu J, Hu L, Wang L, Chen H, Deng L. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 3876–3888
- 126 Woof CR, Durand DJ, Fey N, Richards E, Webster RL. *Chem Eur J*, 2021, 27: 5972–5977
- 127 Shaver MP, Allan LEN, Rzepa HS, Gibson VC. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 1241–1244
- 128 Denisov IG, Makris TM, Sligar SG, Schlichting I. *Chem Rev*, 2005, 105: 2253–2278
- 129 Meunier B, de Visser SP, Shaik S. *Chem Rev*, 2004, 104: 3947–3980
- 130 Shankar S, Peters M, Steinborn K, Krahwinkel B, Sönnichsen FD, Grote D, Sander W, Lohmiller T, Rüdiger O, Herges R. *Nat Commun*, 2018, 9: 4750
- 131 Zhang T, Pecoraro MV, Chirik PJ. *ACS Catal*, 2026, 16: 6088–6097

Electron spin effects in iron-catalyzed organic synthesis

Peng He¹, Mu-Han Guan¹, Shou-Fei Zhu^{1,2*}

¹ State Key Laboratory and Institute of Elemento-Organic Chemistry, Frontiers Science Center for New Organic Matter, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China

² Haihe Laboratory of Sustainable Chemical Transformations, Tianjin 300192, China

*Corresponding author (email: sfzhu@nankai.edu.cn)

Abstract: Iron catalysts usually possess open-shell electronic structures and can access multiple spin states, in sharp contrast to many noble-metal catalysts that commonly follow closed-shell two-electron pathways. As a result, the reactivity and selectivity of iron-catalyzed organic reactions are often strongly affected by electron spin. This review summarizes spin effects in iron-catalyzed organic synthesis, focusing on how spin states influence complex structures and properties, reaction rates, selectivity, and mechanisms, as well as strategies for spin-state regulation. Representative studies show that spin states can regulate metal-ligand bond lengths, ligand association and dissociation, radical character, and metal-ligand spin transfer, thereby reshaping reaction barriers and pathways. Spin crossover can connect different spin-state potential energy surfaces and lead to spin acceleration, altered selectivity, or mechanistic divergence. Examples from alkyne hydrosilylation, allylic C(sp³)-H silylation, P450 enzymes, and iron porphyrin model systems demonstrate that catalyst spin state is not only an electronic-structure descriptor but also a potential design element for controlling open-shell metal catalysis. Although general principles and quantitative descriptions remain underdeveloped, spin effects offer a promising dimension for the rational design of earth-abundant metal catalysts.

Keywords: electron spin effect, iron catalysts, open-shell catalysts, spin-responsive catalysis, organic synthesis

doi: [10.1360/SSC-2026-0112](https://doi.org/10.1360/SSC-2026-0112)