



氢原子转移介导的C(sp³)-H键选择性硼基化

王淼, 黄雅豪*, 胡鹏*

绿色化学与分子工程研究所, Lehn功能材料研究所, 中山大学化学学院, 广州 510275

*通讯作者, E-mail: huangyh55@mail2.sysu.edu.cn; hupeng8@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2024-05-30; 接受日期: 2024-07-09; 网络版发表日期: 2024-09-03

广东省高等学校功能分子工程基础研究卓越中心和广东省科技厅(编号: 2019QN01L151, 2023A0505050137, 2022A1515011215)资助项目

摘要 作为一种高度原子经济性和步骤经济性的策略, C(sp³)-H键的选择性官能团化一直备受关注. 其中硼基化反应以低毒害、高效多样的转化能力, 倾注了合成化学家最多的努力. 然而, 由于C(sp³)-H键的惰性, 控制C(sp³)-H键硼基化的化学选择性和区域选择性是一项重大的挑战. 作为一种新兴的方法, 利用氢原子转移(HAT)实现C(sp³)-H键选择性硼基化相比以往过渡金属催化的过程有着其独特之处. 此专题中, 我们对最近兴起的各种HAT介导的C(sp³)-H键选择性硼基化的方法进行了分析. 从分子内和分子间的HAT的角度分类, 重点介绍了各种方法不同选择性的来源, 并对所涉及的机理进行了具体的讨论. 最后, 我们整理了目前方法的局限性, 并对这一领域的前景进行了展望.

关键词 氢原子转移, C(sp³)-H键硼基化, 区域选择性, 烷烃, 光催化

1 引言

有机硼在合成化学、材料科学、药物化学等许多科学领域发挥着重要的作用(图1a)^[1~5]. 因此, 化学家对制备这些分子的合成方法进行了广泛的研究^[6~10]. 通过经典的格氏试剂/锂试剂或Brown硼氢化反应合成硼化物通常导致许多敏感官能团不兼容, 而Suzuki-Miyaura合成含硼化合物的方法则在原子经济性上有待改善(图1b).

鉴于碳氢键在有机物中的广泛存在, C-H键硼化反应的发展为有机硼化合物合成提供了一条便捷绿色的途径. 在过去的几十年中, 过渡金属催化的C-H键官能团化反应已成为制造复杂分子和药物的强大合成途

径^[11,12]. 直接通过C-H键的官能团化可以缩短反应路径, 提高原子和步骤经济性, 并减少相关的环境负担^[13]. 在C-H硼基化方面, 对于C(sp)-H键和C(sp²)-H键, 由于酸性较强, 容易被过渡金属催化, 实现C-H键的活化^[14~16]. 相比之下, C(sp³)-H键酸性较弱, 反应活性较低, 通过过渡金属对C(sp³)-H键进行活化实现硼基化相对困难. 自Chen和Hartwig的开创性报告以来^[17], 近年来出现了几种新颖而有吸引力的策略来推动这一主题的发展^[18~20].

自由基氢原子转移(hydrogen atom transfer, HAT)作为活化C(sp³)-H键的一种方法, 是将底物(也称为氢供体)上的氢原子转移到另一个自由基的氢受体(也称为氢攫取体)上的过程, 这是一个协同的动力学过程

引用格式: Wang M, Huang Y, Hu P. Hydrogen atom transfer-induced selective borylation of C(sp³)-H bonds. *Sci Sin Chim*, 2024, 54: 1444–1454, doi: 10.1360/SSC-2024-0108

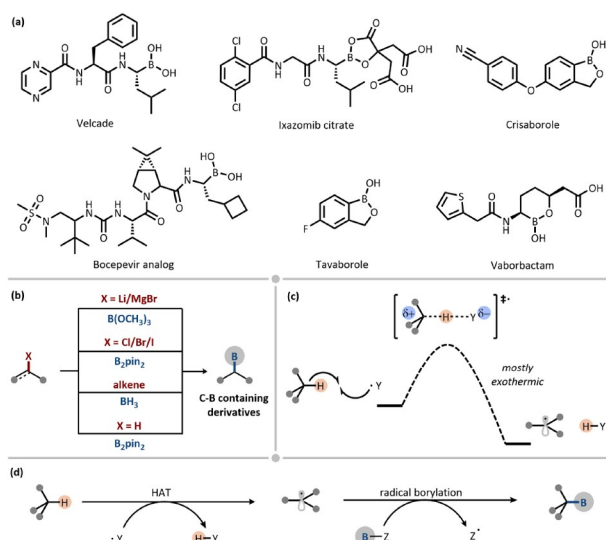


图 1 (a) 有机硼类药物; (b) 有机硼常用合成方法; (c) 氢原子转移示意图; (d) 氢原子转移介导的C(sp³)-H键硼基化示意图(网络版彩图)

Figure 1 (a) Boron-containing drugs; (b) common synthetic methods for organic boron; (c) illustration of hydrogen atom transfer; (d) C(sp³)-H borylation induced by hydrogen atom transfer (color online).

(图1c)^[21~23]. 在HAT断裂烷烃C(sp³)-H键的这个过程中, 烷烃是氢供体, 提供氢原子. 所以要顺利实现烷烃C(sp³)-H键的均裂, 需要一个合适的自由基作为氢攫取体. 21世纪以来, 各种HAT方法在合成领域蓬勃发展^[24~28]. 伴随着光催化领域的兴起, 通过光催化能够稳定高效地产生自由基用于HAT策略, 实现对C(sp³)-H键的活化. 传统上, 为了产生这样一个高活性的自由基氢攫取体, 往往需要强氧化剂或者特殊光催化剂的使用. 这种强氧化剂或者激发态的光催化剂往往有着较高的氧化电势, 导致硼试剂无法兼容, 也使得长期以来HAT策略在C(sp³)-H键的硼基化反应的应用中受限. 自2020年Aggarwal课题组^[29]开创性的报道以来, 近年来出现了各种新颖而有吸引力的策略来推动自由基HAT实现C(sp³)-H键选择性硼基化(图1d). 这篇专题论述中, 我们针对这些C(sp³)-H键选择性硼基化的实例, 按照分子内的HAT和分子间的HAT进行分类, 进行具体的分析. 这些C(sp³)-H键硼基化的反应存在着相似性, 但往往一个条件的改变, 使得最终的选择性和机理大不相同, 所以有必要进行详细的讨论. 我们着重关注了不同体系C(sp³)-H键硼基化的选择性亮点, 并对其关键性的机理实验进行系统的讨论.

2 分子内HAT介导的选择性硼基化

通过HAT均裂C(sp³)-H键, 除了面临C(sp³)-H键键能较高的问题之外, 还需要考虑烷烃以及一系列复杂分子中活化C(sp³)-H键的化学选择性和区域选择性的问题. 通过分子内的基团导向来进行HAT是一种常见的实现区域选择性C(sp³)-H键修饰的方式, 其中最常见的是通过分子内的1,5-HAT来实现有机分子高选择性的远端官能团化(图2)^[21,30].

2022年, Gevorgyan等^[31]报道了酰胺基的 α 位上的C(sp³)-H键选择性硼基化反应(图3). 反应条件温和、无需过渡金属催化, 具有较高的区域和非对映选择性, 可广泛适用于复杂含酰胺基分子的后期硼化. 该方法巧妙地利用了芳基碘化合物作为氧化剂, 采用2-碘代苯甲酰基被还原后生成的芳基自由基与酰胺 α 位上的C(sp³)-H键发生1,5-HAT, 从而高选择性地得到 α -烷基自由基中间体, 继而与联硼酸儿茶酚酯(B₂cat₂)发生硼基化反应. 值得注意的是, 该方法对于酰胺两边不同取代基团 α 位上的C(sp³)-H键也有一定的区分能力. 当酰胺两边 α 位上分别为2° C-H键和3° C-H键时, 硼基化能够选择性地发生在2° C-H键的位置上. 而对于两边 α 位上分别为1° C-H键和3° C-H键, 或1° C-H键和2° C-H键时, 最终会得到混合产物.

2023年, 莫凡洋课题组^[32]报道了酰胺氮 δ 位上的C(sp³)-H键选择性硼基化反应(图4). 通过将酰胺预氧化, 生成氧化性较强的4-三氟甲基苯甲酸酯衍生物. 其较弱的N-O键, 在光催化条件下被曙红Y单电子还原生成N中心自由基, 随后通过1,5-HAT实现氮 δ 位上的C(sp³)-H键的均裂, 最终生成相应的硼基化产物. 几乎同时地, Cook等^[33]也报道了类似的工作, 实现了草酸单甲酯衍生物酰胺氮 δ 位上的C(sp³)-H键的选择性硼基化反应. 尽管两个方法都是通过N中心自由基的1,5-HAT来实现, 但是生成N中心自由基的机理不一样. Cook的方法没有额外加入光催化剂, 而是利用B₂cat₂与N,N-二甲基甲酰胺(DMF)原位生成的复合物在光诱导下生成的DMF稳定的Bcat自由基活化草酸酯, 从而生成N自由基. 从底物适用性来看, 二者的方法对于多种类型的烷基链都可以容忍, 且反应条件温和简单, 也有着不错的官能团耐受性. 整体而言, 两个方法都更倾向于在3°的C(sp³)-H键上发生反应, 对于2° C(sp³)-H键硼基化的产率会略有下降. 当同时存在1°和2°

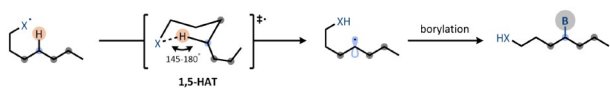


图2 分子内1,5-HAT介导的C(sp³)-H键选择性硼基化(网络版彩图)

Figure 2 Intramolecular 1,5-HAT-induced selective C(sp³)-H borylation (color online).

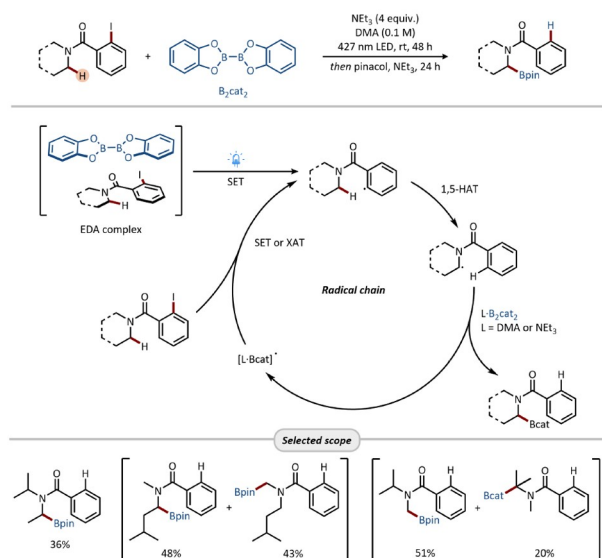


图3 分子内芳基自由基介导的酰胺α位C(sp³)-H键选择性硼基化^[31] (网络版彩图)

Figure 3 Intramolecular aryl radical-induced selective borylation of the α-C(sp³)-H bond in amides ^[31] (color online).

C(sp³)-H键时, Cook等的体系硼基化会高选择性地发生在2° C(sp³)-H键。需要注意的是, 除苄位的甲基之外, 在二者的体系中均未报道烷基链末端甲基C(sp³)-H键选择性硼基化的实例。

3 分子间HAT介导的选择性硼基化

基于HAT的选择性官能团化已经能够很好地实现苄位、烯丙位、杂原子α位等相对活性位置上的C(sp³)-H键的选择性官能团化^[26-28,34,35]。然而对于普通烷烃的C(sp³)-H键, 其化学性质更为惰性, 各个C(sp³)-H键之间性质相似, 难以显著区分, 导致实现普通烷烃的C(sp³)-H键选择性硼基化更为困难。

在2020年, Aggarwal课题组^[29]实现了HAT诱导的无金属非活化烷烃的C(sp³)-H键硼基化反应(图5)。该方法采用氯自由基作为HAT催化剂, 使用*N*-三氟乙氧

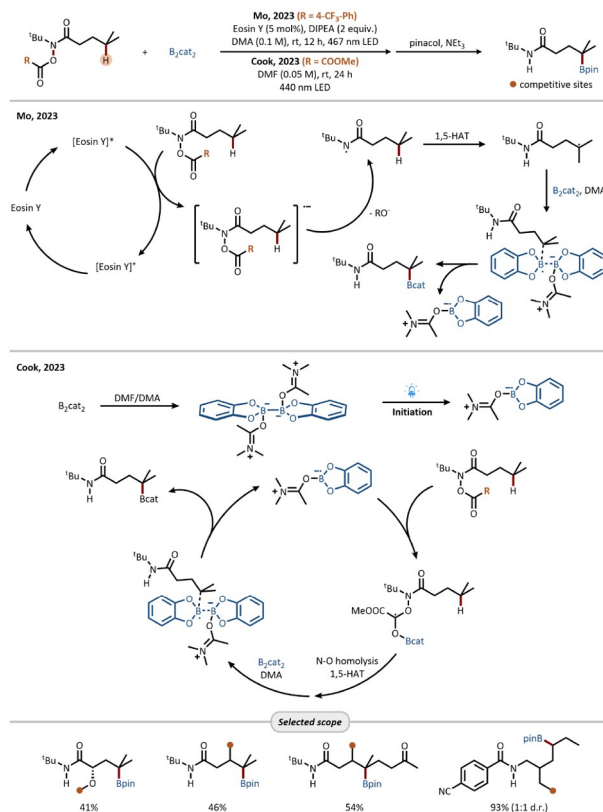


图4 分子内氮中心自由基介导的酰胺远端C(sp³)-H键选择性硼基化^[32,33] (网络版彩图)

Figure 4 Intramolecular nitrogen-centered radical-induced selective remote C(sp³)-H borylation of amides ^[32,33] (color online).

基邻苯二甲酰亚胺(PhthNOCH₂CF₃)作为氧化剂。对于支链烷烃而言, 传统的HAT官能团化往往倾向于发生在能量最低的3° C(sp³)-H键上, 而该体系下则选择性地发生在末端甲基的1° C(sp³)-H键上。这与铈催化的C(sp³)-H键硼基化选择性是相似的, 但对于以往由于位阻过大而不能适用于铈催化体系的叔丁基类底物, 该体系可以很好地反应。对于选择性的来源, 他们推测中间体氯-三氟乙氧基-儿茶酚硼酸酯自由基复合物在选择性HAT过程中发挥了重要作用。通过一系列的机理实验研究, 他们提出了一种光诱导的选择性自由基硼基化过程。首先, 氧化剂在光照下被激发, 从而被硼试剂B₂cat₂单电子还原, 发生β键断裂, 离去邻苯二甲酰基离子, 同时生成三氟乙氧基自由基。三氟乙氧基自由基与B-氯代儿茶酚硼酸酯(BcatCl)形成氯-三氟乙氧基-儿茶酚硼酸酯自由基复合物。在该复合物中, 未成对的电子会发生离域, 从而使得该复合物在发生HAT

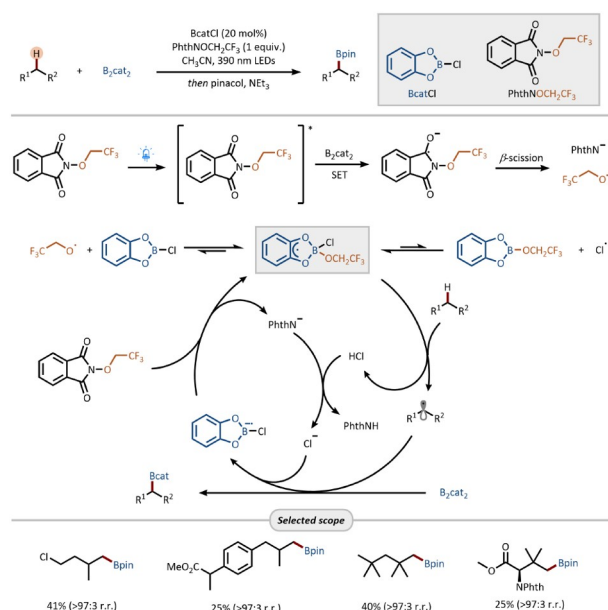


图5 分子间BcatCl催化的支链烷烃末端甲基C(sp³)-H键选择性硼基化^[29] (网络版彩图)

Figure 5 Intermolecular BcatCl-catalyzed selective borylation of the terminal methyl C(sp³)-H bond in branched alkanes^[29] (color online).

时, 对氢原子供体的空间要求更高, 能够选择性地攫取空间位阻更小但更强的C(sp³)-H键的氢原子, 生成相应的1°烷基自由基. 烷基自由基再与B₂cat₂反应, 在氯离子的作用下, 促进B-B键的断裂, 生成目标的硼基化产物, 并生成BcatCl阴离子自由基. 随后其被PhthNOCH₂CF₃氧化, 再生自由基复合物, 完成催化循环.

2023年, 夏吾炯课题组^[36]进一步优化了该反应, 采用氯化铁作为光催化剂产生氯自由基, 将原本需要合成的PhthNOCH₂CF₃氧化剂替换成了商业可得的N-氟代双苯磺酰亚胺(NFSI), 实现了一系列支链烷烃底物的末端甲基C(sp³)-H键的选择性硼基化、硫化、亚砷基化反应(图6). 对于这种非常规的区域选择性, 他们通过对比氯化铁光催化条件下其他的官能团化反应, 认为C(sp³)-H键官能团化的位点选择性不仅与HAT物种有关, 还在很大程度上受到官能团化试剂的影响. 即便都使用氯自由基作为HAT催化剂, 不同的官能团化试剂也会导致截然不同的区域选择性. 根据他们提出的机理, Fe(III)-Cl配合物在光照下发生配体-金属电荷转移(LMCT)生成氯自由基, 随后与烷烃之间发生HAT生成烷基自由基, 而烷基自由基与后续的官

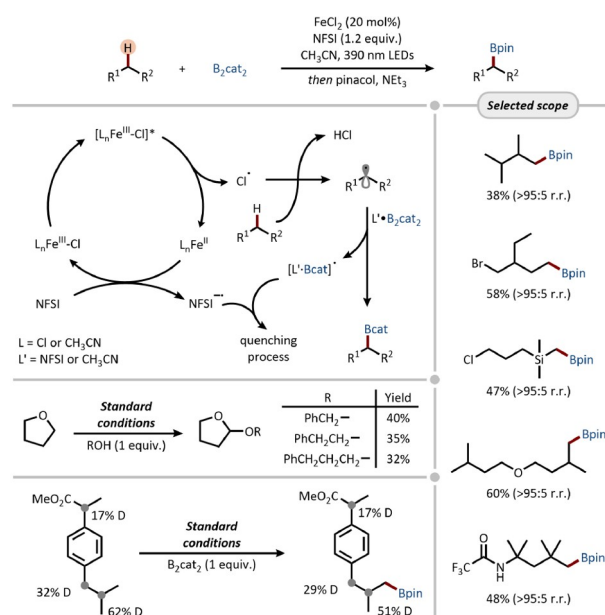


图6 分子间FeCl₂催化的支链烷烃末端甲基C(sp³)-H键选择性硼基化^[36] (网络版彩图)

Figure 6 Intermolecular FeCl₂-catalyzed selective borylation of the terminal methyl C(sp³)-H bond in branched alkanes^[36] (color online).

能团化试剂之间发生选择性的官能团化, 从而生成相应的C(sp³)-H键官能团化的产物. 在氧化剂的作用下, 亚铁离子被氧化到三价, 完成整个催化循环. 针对未反应的其他烷基自由基, 他们设计了一系列机理实验: 通过亲核试剂的捕获, 证明了体系中的自由基可能被氧化成碳正离子; 通过同位素标记实验提出了自由基经历可逆的HAT转化成烷烃的可能性.

2023年, Aggarwal课题组^[37]采用氯化铜催化, 同样实现了支链烷烃末端甲基的C(sp³)-H键选择性硼基化反应(图7). 尽管在反应体系上, 氯化铜与氯化铁光激发产生氯自由基的机理是类似的, 但是在氯化铜的催化体系中, 无需额外加入氧化剂, 仅依靠反应体系中微量的水作为氧化剂即可实现C(sp³)-H键选择性硼基化, 整个净反应最终得到硼基化产物和氢气, 凸显出了氯化铜催化的优势. 从硼试剂B₂cat₂的原子经济性而言, 在使用氧化剂的C(sp³)-H键硼基化的体系中, 联硼试剂在与自由基反应后, 有一半的硼被氧化, 无法继续参与反应, 而在Aggarwal的氯化铜催化的体系下, 采用环己烷作为底物, 可以得到168%的环己烷C(sp³)-H键硼基化的产物, 这说明反应中B₂cat₂没有被当量消耗, 理论上可以实现100%的原子经济性. 这样的结果也说

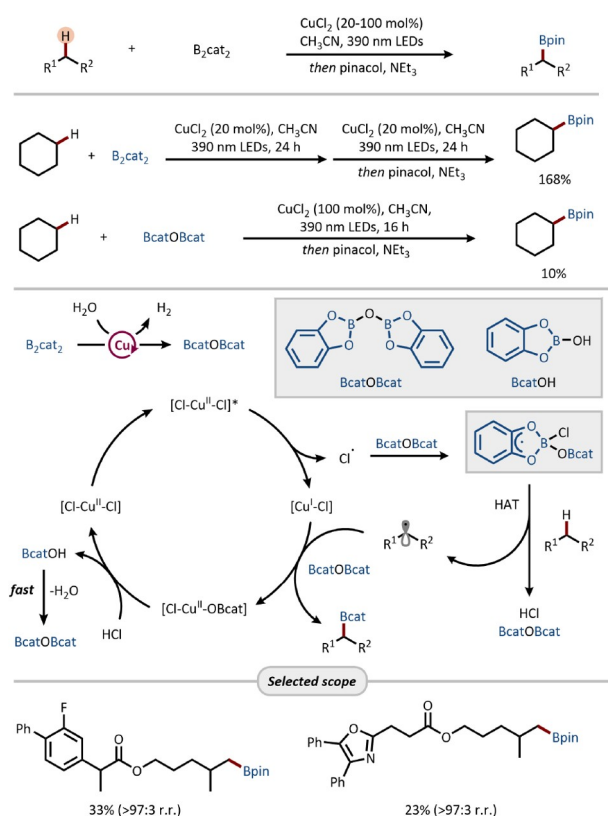


图 7 分子间 CuCl_2 催化的支链烷烃末端甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键选择性硼基化^[37] (网络版彩图)

Figure 7 Intermolecular CuCl_2 -catalyzed selective borylation of the terminal methyl $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ bond in branched alkanes^[37] (color online).

明氯化铜催化硼基化的机理与Xia报道的氯化铁催化的机理不尽相同。通过实验发现,将氯化铜和 B_2cat_2 预先搅拌的操作可以得到更高的硼基化产率。核磁共振硼谱证实,在预先搅拌之后, B_2cat_2 全部转化成了2,2'-氧代双儿茶酚硼酸酯(BcatOBcat),所以他们认为 BcatOBcat 才是反应体系中真正的硼基化试剂。在推测的机理中,氯自由基与 BcatOBcat 的复合物是反应的关键HAT试剂,该复合物能与支链烷烃末端甲基的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键发生选择性的HAT,生成 1° 的烷基自由基,并释放 BcatOBcat 。随后 1° 烷基自由基与 BcatOBcat 发生反应,得到产物并生成儿茶酚硼酸自由基,该自由基再将 $\text{Cu}(\text{I})$ 氧化成二价,同时生成儿茶酚硼酸(BcatOH)。 BcatOH 能够快速脱水,再生 BcatOBcat 。除了机理不同,Aggarwal的方法底物适用性较强,还能用于多种药物或天然产物衍生物的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键后期选择性修饰。另外,他们尝试了采用烷烃作为限制试剂,也取得了不

错的效果。但美中不足的是,该体系中氯化铜的用量较大,在戴建军课题组^[38]的工作中也发现了类似现象。对此他们给出的解释是,体系中所产生的烷基自由基会与氯化铜发生单电子氧化或者氯化,使得具有催化活性的 CuCl_2 还原成 CuCl 消耗掉。

随后,夏吾炯课题组、陆庆全课题组、Ackermann课题组分别独立地在光电催化支链烷烃末端甲基的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键选择性硼基化反应上取得了突破^[39-41]。

其中,夏吾炯课题组^[39]采用的是无金属的策略,利用四乙基氯化铵(TEACl)作为氯源,在电氧化下生成氯气,通过光诱导氯气均裂生成氯自由基,从而发生后续的选择性 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键硼基化过程(图8)。他们对HAT的选择性进行了细致的研究,发现不同位置 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键氘代的反应物在光照后得到相应位置氘代率变化的产物,确认了反应中存在可逆的HAT过程。同时,在角鲨烷的选择性硼基化实验中,他们观察并分离得到了角鲨烷氧化生成端位烯烃的产物,但没有观察到内部烯基化的产物。这说明在体系中存在一个能区分不同 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键并只与端位甲基反应的HAT试剂,从而选择性得到末端的 1° 烷基自由基。最终,他们认为体系中有两种机理共存,第一种是由游离的氯自由基进行的HAT过程。在这个过程中,氯自由基对烷烃各个位置上的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键非选择性地HAT,从而产生各类碳自由基。由于空间位阻的原因,较小位阻的 1° 烷基自由基能够快速地被 B_2cat_2 捕获,而 3° 烷基自由基由于位阻过大,与 B_2cat_2 反应缓慢,更倾向于发生可逆的HAT,或者与其他底物分子之间发生HAT,重新变回原料。第二种机理则是经历选择性HAT的过程。在光照氯气生成氯自由基之后,氯自由基立即被体系中的 BcatOH 捕获,生成大位阻的氯- BcatOH 自由基复合物。这种空间位阻较大的自由基只能与 1° $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键发生HAT,最终得到选择性硼基化的产物。此外,还需要注意的是,夏吾炯课题组发现该方法对于氯源的选择十分重要, TEACl 可以使得反应正常进行,而四丁基氯化铵(TBACl)则会使反应完全停止。他们发现, TBACl 的加入会促使 B_2cat_2 分解,从而抑制硼基化。 HCl 则更多是充当质子源而非氯源的作用,为阴极还原提供质子产生 H_2 ,同时还保护 B_2cat_2 不被单电子还原。采用 H_3PO_4 替换 HCl ,硼基化依然能够顺利进行。

陆庆全课题组^[40]采用的是氯化铁的光电催化体

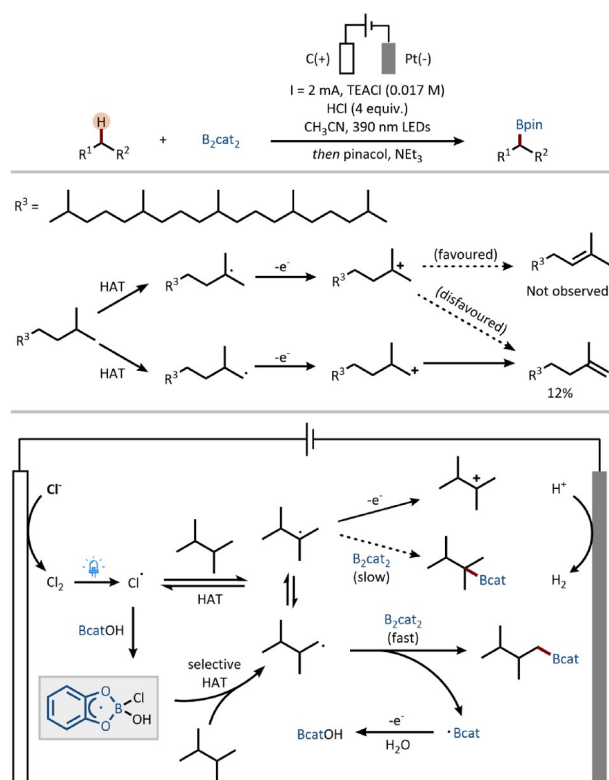


图8 分子间TEACl光电催化的支链烷烃末端甲基C(sp³)-H键选择性硼基化^[39] (网络版彩图)

Figure 8 Intermolecular TEACl-photoelectrocatalytic selective borylation of the terminal methyl C(sp³)-H bond in branched alkanes ^[39] (color online).

系, 其对硼基化的机理提出了新的见解(图9)。他们通过对电极电势以及循环伏安实验的研究, 推测B₂cat₂可能在体系中发生了单电子还原。采用隔膜电解池来避免单电子还原过程导致的硼基化产率大幅下降, 所以他们认为B₂cat₂还原后形成的B₂cat₂⁻阴离子自由基不会失去硼基化的活性, 反而是反应中一种重要的硼基化试剂。在底物适用性方面, 该课题组发现其体系对一系列的不饱和烃类化合物都有着良好的适用性, 乙苯类的底物也能得到相应的硼基化产物, 但甲苯类底物在反应中不能生成目标产物, 并对此进行了深入的研究。由于苯环的共轭效应, 苄基自由基在甲基上的自旋密度小于0.5, 相对稳定, 不是一个规则的1°自由基, 表现出较低的反应性。此外, 苄基自由基容易发生二聚, 生成副产物二苄乙烷。考虑到溶剂效应可以显著影响苄基自由基的自旋分布, 而同时酰胺溶剂可以促进B₂cat₂的活化, 在原体系下, 额外加入了DMF, 顺利地实现了苄位的C(sp³)-H键硼基化反应。此外, 他们还

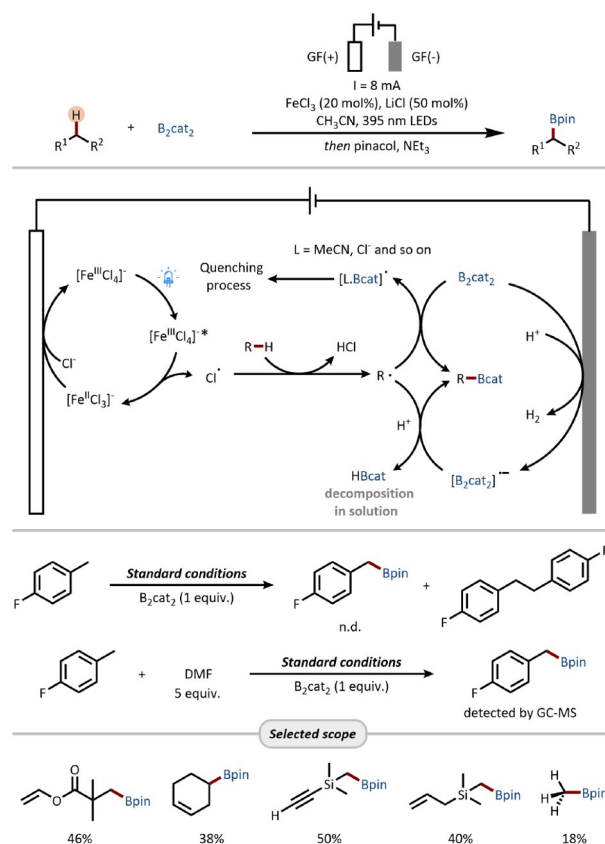


图9 分子间FeCl₃光电催化的支链烷烃末端甲基C(sp³)-H键选择性硼基化^[40] (网络版彩图)

Figure 9 Intermolecular TEACl-photoelectrocatalytic selective borylation of the terminal methyl C(sp³)-H bond in branched alkanes ^[40] (color online).

对甲烷的硼基化反应进行了研究, 成功实现了甲烷的C(sp³)-H键硼基化, 尽管产率略低。

Ackermann课题组^[41]同样采用氯化铁的光电催化策略, 实现了支链烷烃末端甲基的C(sp³)-H键选择性硼基化(图10)。他们对反应的末端选择性来源进行了一些研究。首先在标准条件下, 以四氢呋喃为底物, 用4-吡啶甲酸乙酯作为亲核试剂, 实现了四氢呋喃的氧α位C-N键的构建。这说明在标准条件下, 四氢呋喃的氧α位的自由基会被氧化成碳正离子。同样地, 在相同条件下, 捕获到了苄位氯代的产物。为进一步确认苄基是通过苄位碳正离子, 而非苄位自由基直接生成, 他们在体系加入了醋酸钠, 分离得到了苄位上碳正离子与乙腈的Ritter型反应产物, 侧面支持了关于选择性的来源来自于自由基过度氧化的推论。他们推测, 在氯自由基HAT生成各类烷基自由基之后, 苄基自由基和3°

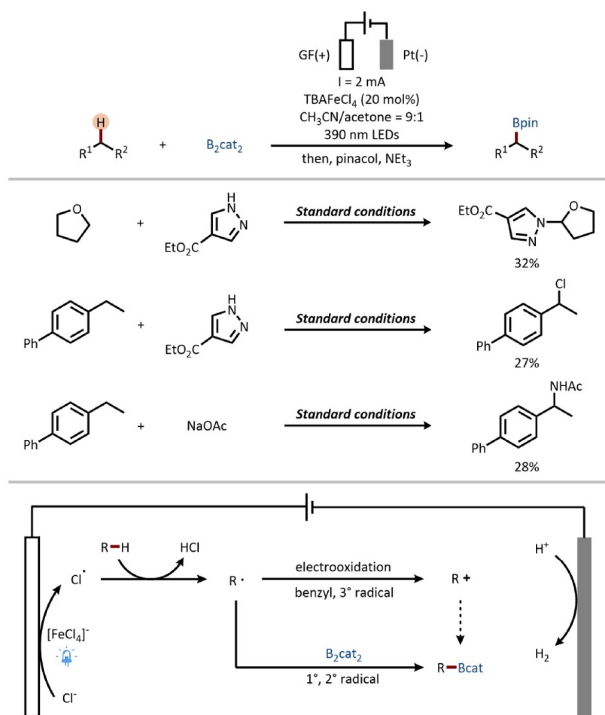


图 10 分子间TBAFeCl₄光电催化的支链烷烃末端甲基C(sp³)-H键选择性硼基化^[41] (网络版彩图)

Figure 10 Intermolecular TBAFeCl₄-photoelectrocatalytic selective borylation of the terminal methyl C(sp³)-H bond in branched alkanes [41] (color online).

自由基会在电催化下被过度氧化, 生成相应的碳正离子, 从而失去硼基化反应的活性。而2°自由基和1°自由基则会与B₂cat₂顺利地发生自由基硼基化反应。

在上述研究中, 支链烷烃的1° C(sp³)-H键和3° C(sp³)-H键已经可以很好区分, 最终实现了末端甲基的C(sp³)-H键选择性硼基化。然而对于直链烷烃和其他位阻较小烷基的末端甲基的C(sp³)-H键, 需要区分键解离能更为相似的1° C(sp³)-H键和2° C(sp³)-H键, 且待区分的C(sp³)-H键的位阻差异更小, 大大提高了相关底物的末端甲基C(sp³)-H键选择性官能团化的难度, 应用上述体系难以得到好的选择性。

2024年, 胡鹏课题组^[42]在氯化铁光催化下, 以亚砷作为氧化剂, 成功实现了包括直链烷烃在内的多种类型底物末端甲基C(sp³)-H键选择性硼基化反应(图11)。该方法可以应用于各种具有直链或支链烷基的底物, 表现出很好的官能团耐受性和区域选择性, 且反应规模可以通过流动装置放大。通过机理研究发现, 反应通过可逆的HAT过程和选择性的自由基采样过程结合

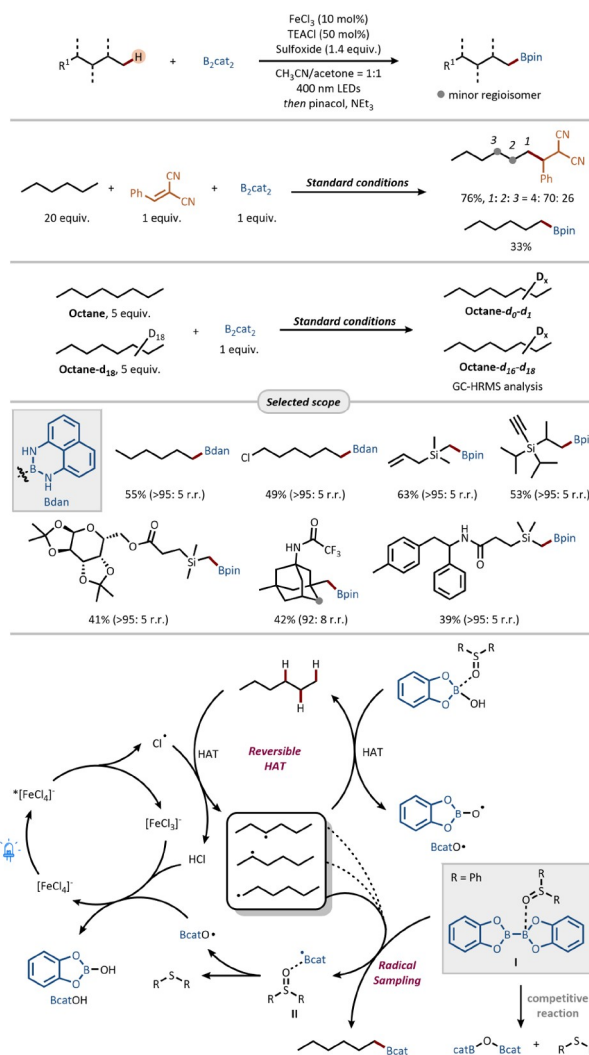


图 11 分子间FeCl₃催化的直链烷烃末端甲基C(sp³)-H键选择性硼基化^[42] (网络版彩图)

Figure 11 Intermolecular FeCl₃-catalyzed selective borylation of the terminal methyl C(sp³)-H bond in linear alkanes [42] (color online).

实现了最终的选择性硼基化。通过苄烯丙二腈和B₂cat₂与正己烷的竞争反应, 他们发现烷基自由基与苄烯丙二腈的Giese加成产物是没有区域选择性的, 加成位点主要在2°碳上, 而硼基化仅发生在末端的甲基上。这说明在反应体系中C(sp³)-H键的HAT过程是没有选择性的, 选择性发生在碳自由基与硼基化试剂反应过程中。通过核磁滴定氢谱和硼谱, 他们发现亚砷和B₂cat₂之间存在着相互作用, 推测亚砷与B₂cat₂原位形成了类似DMF-B₂cat₂的复合物。使用二苯基亚砷时, 这种复合物位阻较大, 能够选择性地识别直链烷烃末端甲基的

1°自由基, 而不能与2°自由基反应, 基于这种分子间的自由基采样过程, 反应最终达到了末端甲基C(sp³)-H键选择性硼基化反应的结果。有趣的是, 未参与硼基化反应的烷基自由基, 会在亚砷-BcatOH复合物作为氢原子供体的情况下, 通过逆向HAT过程重新变回烷烃底物, 而不会通过副反应消耗掉。通过一系列H-D交换实验, 验证了这一特殊的可逆HAT过程, 并发现氯自由基对C(sp³)-H键的HAT过程是没有显著动力学效应的($k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=1:1$), 而烷基自由基对亚砷-BcatOH复合物的HAT过程具有显著动力学效应。基于这种可逆HAT, 未反应的烷基底物可以以优异的比例回收。

4 总结与展望

烷烃的C(sp³)-H键的硼基化反应开辟了一种新的途径, 以步骤经济性和原子经济性更好的方式获取高合成价值的烷基硼酸酯。在过去几十年间, 以过渡金属催化剂为核心的C(sp³)-H键的硼基化反应方面取得了重大的进展, 但大多离不开铈、铈、钪等贵金属催化剂的使用。此外, 由于不同碳氢键活性的天然限制, 导致相关反应的底物范围具有难以规避的制约。从反应经济性、底物兼容性和催化效率的角度, 目前非常需要开发新的选择性C(sp³)-H键硼基化反应体系。通过HAT是一种新型实现烷烃C(sp³)-H键硼基化的途径, 并且在最近几年得到了迅速发展。这些反应主要通过廉价金属或者无金属的体系发生, 避免了贵金属催化剂使用。另外, 由于HAT是一个键能选择的过程, 底物中的C(sp²)-H键和C(sp)-H键基于较高的键能, 将会在反应中保持惰性, 使得反应往往有较好的底物适用性, 能够兼容芳环、烯烃、炔烃等官能团。此外, 这类体系还能兼容氯、溴、酮、酰胺等多样性的官能团, 这种丰富的官能团兼容性是以往过渡金属催化的C(sp³)-H键活化体系难以做到的。HAT介导的烷烃C(sp³)-H键的硼基化反应在未来的发展有望展现出更大的价值。

尽管近两年来, HAT介导的烷烃C(sp³)-H键的硼基化的研究得到了快速的发展, 但还存在着很多不足之处和悬而未决的问题。

(1) 对于分子内的C(sp³)-H键的硼基化, 目前的方法都需要先进行预官能团化, 这无疑会降低C(sp³)-H

键硼基化的原子经济性和步骤经济性。能否通过底物中原有的基团, 如酰胺、羟基, 在体系中直接生成相应的氮自由基和氧自由基, 发生后续的1,5-HAT, 从而实现高选择性的C(sp³)-H键的硼基化反应^[30,43,44]?

(2) 对于烷烃的分子间C(sp³)-H键硼基化, 虽然在底物范围方面取得了不错的进展, 但是在底物用量方面还有着很大的局限性, 反应普遍需要加入大大过量的底物, 这对于复杂分子的C(sp³)-H键硼基化后修饰在成本上是非常不利的。是否可以实现烷烃为限制底物的高效选择性C(sp³)-H键硼基化反应? 除此之外, 在以上介绍的经历HAT过程的C(sp³)-H键硼基化反应中, 所使用的硼试剂均为B₂cat₂, 其硼基化所形成的儿茶酚硼酸酯稳定性较差, 往往需要额外的后转化步骤, 降低了反应的产率和实用性。能否采用其他更稳定的硼试剂, 如在其他自由基硼基化中使用的四羟基二硼[B₂(OH)₄]或者联硼酸频那醇酯[B₂(pin)₂]实现C(sp³)-H键的自由基硼基化^[45-50]?

(3) 从反应结果上看, 分子内的C(sp³)-H键硼基化倾向于发生在键能更弱的3° C(sp³)-H键上, 而分子间的C(sp³)-H键硼基化则表现出对空间位阻的高度敏感性。这种同样由HAT介导的C(sp³)-H键硼基化的选择性的差异是如何产生的? 在铈催化的硼基化反应中, 由于3° C(sp³)-H键上的空间位阻较大, 反应往往难以发生, 成功的例子主要局限于空间位阻稍小的桥环结构的3° C(sp³)-H键上^[51]。能否通过分子间HAT的策略, 实现简单烷烃3° C(sp³)-H键上的选择性硼基化反应?

(4) 立体选择性的C(sp³)-H键硼基化是一项重大的挑战, 目前仅有少数办法实现了特定位点的手性控制^[19,52-54]。通过简单、高效的方法实现C(sp³)-H键硼基化反应的区域选择性和对映选择性控制将会是未来的重要发展趋势。在支链烷烃的C(sp³)-H键选择性硼基化中, 通过HAT已经实现了对末端异丙基结构的甲基C(sp³)-H键高选择性的硼基化。能否通过设计新的催化剂或者手性配体体系, 实现在支链烷烃末端甲基C(sp³)-H键的去对称化硼基化反应?

总而言之, HAT介导的C(sp³)-H键选择性硼基化是一种正在兴起的方向, 近期越来越多关于HAT的C(sp³)-H键硼基化的报道也突出了这一专题的重要性。我们希望这篇论述能引起更多的关注, 推动HAT介导的C(sp³)-H键选择性硼基化的发展。

参考文献

- 1 Xu L, Zhang S, Li P. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 8848–8858
- 2 Brooks WLA, Sumerlin BS. *Chem Rev*, 2015, 116: 1375–1397
- 3 Grams RJ, Santos WL, Scorei IR, Abad-García A, Rosenblum CA, Bitá A, Cerecetto H, Viñas C, Soriano-Ursúa MA. *Chem Rev*, 2024, 124: 2441–2511
- 4 Miyaoura N, Suzuki A. *Chem Rev*, 1995, 95: 2457–2483
- 5 Suzuki A. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 6722–6737
- 6 Leonori D, Aggarwal VK. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 54: 1082–1096
- 7 Fyfe JWB, Watson AJB. *Chem*, 2017, 3: 31–55
- 8 Collins BSL, Wilson CM, Myers EL, Aggarwal VK. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 11700–11733
- 9 Hazra S, Mahato S, Kanti Das K, Panda S. *Chem Eur J*, 2022, 28: e202200556
- 10 Bose SK, Mao L, Kuehn L, Radius U, Nekvinda J, Santos WL, Westcott SA, Steel PG, Marder TB. *Chem Rev*, 2021, 121: 13238–13341
- 11 Wu K, Lam N, Strassfeld DA, Fan Z, Qiao JX, Liu T, Stamos D, Yu JQ. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63: e202400509
- 12 Bellotti P, Huang HM, Faber T, Glorius F. *Chem Rev*, 2023, 123: 4237–4352
- 13 Zhang Y, Szostak M. *Chem Eur J*, 2022, 28: e202104278
- 14 Guria S, Hassan MMM, Chattopadhyay B. *Org Chem Front*, 2024, 11: 929–953
- 15 Yu IF, Wilson JW, Hartwig JF. *Chem Rev*, 2023, 123: 11619–11663
- 16 Rej S, Chatani N. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202209539
- 17 Chen H, Hartwig JF. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 3391–3393
- 18 Bisht R, Haldar C, Hassan MMM, Hoque ME, Chaturvedi J, Chattopadhyay B. *Chem Soc Rev*, 2022, 51: 5042–5100
- 19 Ghosh S, Ghosh A, Pyne P, Hajra A. *Org Biomol Chem*, 2022, 20: 4496–4511
- 20 Hu J, Lv J, Shi Z. *Trends Chem*, 2022, 4: 685–698
- 21 Sarkar S, Cheung KPS, Gevorgyan V. *Chem Sci*, 2020, 11: 12974–12993
- 22 Golden DL, Suh SE, Stahl SS. *Nat Rev Chem*, 2022, 6: 405–427
- 23 Bonciolini S, Noël T, Capaldo L. *Eur J Org Chem*, 2022, 2022: e202200417
- 24 Capaldo L, Ravelli D. *Eur J Org Chem*, 2017, 2017: 2056–2071
- 25 Taniguchi T. *Synthesis*, 2017, 49: 3511–3534
- 26 Zhang J, Rueping M. *Chem Soc Rev*, 2023, 52: 4099–4120
- 27 Galeotti M, Salamone M, Bietti M. *Chem Soc Rev*, 2022, 51: 2171–2223
- 28 Capaldo L, Ravelli D, Fagnoni M. *Chem Rev*, 2021, 122: 1875–1924
- 29 Shu C, Noble A, Aggarwal VK. *Nature*, 2020, 586: 714–719
- 30 Stateman L, Nakafuku K, Nagib D. *Synthesis*, 2018, 50: 1569–1586
- 31 Sarkar S, Wagulde S, Jia X, Gevorgyan V. *Chem*, 2022, 8: 3096–3108
- 32 Sun BQ, Li WK, Liu QY, Zhang GG, Mo FY. *Commun Chem*, 2023, 6: 156
- 33 He J, Cook SP. *Chem Sci*, 2023, 14: 9476–9481
- 34 Zhang Z, Chen P, Liu G. *Chem Soc Rev*, 2022, 51: 1640–1658
- 35 Tao Y, Guo K, Chen H, Yan G, Guo M. *Org Chem Front*, 2024, 11: 3270–3280
- 36 Tu JL, Hu AM, Guo L, Xia W. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 7600–7611
- 37 Sang R, Han W, Zhang H, Saunders CM, Noble A, Aggarwal VK. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 15207–15217
- 38 Fang W, Wang HQ, Zhou W, Luo ZW, Dai JJ. *Chem Commun*, 2023, 59: 7108–7111
- 39 Zhong PF, Tu JL, Zhao Y, Zhong N, Yang C, Guo L, Xia W. *Nat Commun*, 2023, 14: 6530
- 40 Cao Y, Huang C, Lu Q. *Nat Synth*, 2024, 3: 537–544
- 41 Wei W, Wang B, Homöle SL, Zhu J, Li Y, von Münchow T, Maksso I, Ackermann L. *CCS Chem*, 2024, 6: 1430–1438
- 42 Wang M, Huang Y, Hu P. *Science*, 2024, 383: 537–544

- 43 Guo W, Wang Q, Zhu J. *Chem Soc Rev*, 2021, 50: 7359–7377
- 44 Wu X, Zhu C. *CCS Chem*, 2020, 2: 813–828
- 45 Zhang L, Jiao L. *J Am Chem Soc*, 2016, 139: 607–610
- 46 Jing R, Powell WC, Fisch KJ, Walczak MA. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 22354–22360
- 47 Hu D, Wang L, Li P. *Org Lett*, 2017, 19: 2770–2773
- 48 Zhang JJ, Duan XH, Wu Y, Yang JC, Guo LN. *Chem Sci*, 2019, 10: 161–166
- 49 Dong W, Yen-Pon E, Li L, Bhattacharjee A, Jolit A, Molander GA. *Nat Chem*, 2022, 14: 1068–1077
- 50 Candish L, Teders M, Glorius F. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 7440–7443
- 51 Yu IF, Manske JL, Diéguez-Vázquez A, Misale A, Pashenko AE, Mykhailiuk PK, Ryabukhin SV, Volochnyuk DM, Hartwig JF. *Nat Chem*, 2023, 15: 685–693
- 52 He J, Shao Q, Wu Q, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 3344–3347
- 53 Chen X, Cheng Z, Guo J, Lu Z. *Nat Commun*, 2018, 9: 3939
- 54 Yang Y, Chen J, Shi Y, Liu P, Feng Y, Peng Q, Xu S. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 1635–1643

Hydrogen atom transfer-induced selective borylation of C(sp³)-H bonds

Miao Wang, Yahao Huang^{*}, Peng Hu^{*}

Institute of Green Chemistry and Molecular Engineering, Lehn Institute of Functional Materials, School of Chemistry, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

**Corresponding authors (email: huangyh55@mail2.sysu.edu.cn; hupeng8@mail.sysu.edu.cn)*

Abstract: As a highly atom- and step-economic strategy, the selective functionalization of C(sp³)-H bonds has been attracting considerable attention. Among them, borylation reactions, with their low toxicity and highly diverse transformative capabilities, have received lots of efforts from synthetic chemists. However, due to the inertness of C(sp³)-H bonds, controlling the chemo- and regioselectivity of C(sp³)-H borylation presents a significant challenge. As an emerging approach, achieving selective borylation of C(sp³)-H bonds through hydrogen atom transfer (HAT) offers unique advantages compared to conventional transition metal-catalyzed processes. In this review, we analyze various recent HAT-mediated methods for selective borylation of C(sp³)-H bonds. Categorizing them from the perspectives of intramolecular and intermolecular HAT, we emphasize the different sources of selectivity for each method and provide a detailed discussion of the involved mechanisms. Finally, we summarize the current limitations of the methods and provide outlooks for the future development in this field.

Keywords: hydrogen atom transfer, C(sp³)-H borylation, regioselectivity, alkane, photocatalysis

doi: [10.1360/SSC-2024-0108](https://doi.org/10.1360/SSC-2024-0108)