无金属导向碳-氢硼化反应

徐明华

南方科技大学化学系/深圳格拉布斯研究院, 深圳 518055

E-mail: xumh@sustech.edu.cn

Metal-free directed C-H borylation

Ming-Hua Xu

Department of Chemistry and Shenzhen Grubbs Institute, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, China

E-mail: xumh@sustech.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2019-0657

有机硼化合物及其衍生物是有机合成中一类重要的合成子, 可以通过简单的化学转化进行丰富多彩的官能团化修饰, 从而高效构建碳-碳和碳-杂原子键。此外, 含硼骨架也存在于bortezomib, ixazomib, vaborbactam, crisaborole等药物分子中, 硼元素独特的化学和物理性质给新药研究和发现带来了全新的机会。基于有机硼化合物的重要性, C-B键的构建一直以来都是化学家研究的热点。碳-氢键是有机分子中最基本的化学键, 如何精准地实现某一特定位置的碳-氢键活化是合成化学中最具挑战性的课题之一。通过C-H键活化构建C-B键, 目前最有效的策略是利用导向基团(directing group, DG)与金属配位来控制选择

性。从早期需要高活性的当量锂试剂, 发展到现在的过渡金属(transition metal, TM)催化的导向碳-氢活化, 这个领域的研究已经取得了极大的进展(图1)^[1,2]。

值得关注的是, 利用过渡金属催化, 通常需要使用贵金属催化剂, 而且金属残留在药物合成中已经成为一个不容忽视的问题。因此, 发展无金属导向的碳-氢硼化反应在经济性、实用性和环境友好方面都具有极其重要的意义^[3]。此前, Fontaine课题组^[4]利用受阻路易斯对催化, 成功实现了吡啶富电子的C3位的无金属碳-氢硼化反应; Grubbs和Stoltz课题组^[5]则报道了KO^tBu催化的吡啶C2位的直接碳-氢硅化反应。

图1 (网络版彩色)碳-氢硼化反应

Figure 1 (Color online) C-H borylation

南京大学史壮志课题组与加州大学洛杉矶分校的 Kendall N. Houk 课题组^[6]合作, 在无金属导向碳-氢硼化反应领域取得突破, 成功发展了一种无金属参与的C-H官能团化直接构建C-B键的方法, 可用于各种芳杂环硼酸酯的合成, 该成果发表在 *Nature* 上。

吲哚结构广泛存在于天然产物、生物活性分子及药物分子中。此前报道的吲哚官能团化反应主要发生在其C2和C3位, 如何实现吲哚苯环区域C4~C7位的精准碳氢活化是一个极具挑战的课题。硼作为一种非金属元素, 有部分金属特性, 可以与具有Lewis碱性的官能团配位。研究人员利

用该特性, 在吲哚N上引入特戊酰基, 以廉价易得的三溴化硼为硼源, 利用硼与酰基氧的配位导向, 巧妙地在吲哚C7位构建C-B键, 得到中间体化合物 **1b**, 随后使用频哪醇后处理即可得到各种C7硼酸酯取代的吲哚化合物(图2(a))。

在接下来的实验中, 研究人员更换了导向基的位置, 他们发现当特戊酰基在吲哚C3位时, 可以导向吲哚C4位的碳氢键活化, 得到C4硼酸酯取代的各种吲哚化合物(图2(b))。研究发现吲哚氮原子上的保护基对反应转化有一定影响, Ts保护能给出最好结果。可喜的是, 该反应体系表现出很好的官能团兼容性, 尤其是该无金属导向策略可以拓

a Directed C-H borylation of indoles at C7 position

b Directed C-H borylation of indoles at C4 position

c Directed *ortho*-selective C-H borylation of (hetero)arenes

图2 (网络版彩色) 吲哚碳-氢硼化反应

Figure 2 (Color online) Directed C-H borylation of (hetero)arenes

展到普通的苯环和其他芳杂环体系制备相应的硼酸酯产物. 例如*N*-特戊酰基保护的各种苯胺可以实现胺基邻位的碳氢硼化反应; 含有强吸电子的三氟甲基以及能够与硼强配位的氰基底物也能以中等收率得到硼化产物(图2(c)).

基于硼类化合物反应的多样性, 研究人员进一步验证了反应策略的实用性. 以吡啶**1a**的碳硼化产物为例, 在相应的反应条件下可以一锅法实现产物的烷基化、羟基化、芳基化、叠氮化等转化, 其中通过串联的Suzuki-Miyaura偶联/内酰胺化反应, 可以方便地实现天然产物pratosine和hippadine的合成.

研究人员基于实验结果, 通过密度泛函理论(DFT)计算, 对反应机理进行了研究. 以*N*-特戊酰基保护的吡啶底

物和三溴化硼反应作为模板, 计算结果表明反应经历一个六元环状过渡态, 很好地解释了吡啶底物在反应转化过程中的C7位选择性, 同时揭示三溴化硼在反应中既是反应试剂, 也是催化剂, 其中碳-氢硼化是决速步, 该反应经历一类新型的自催化过程.

与传统的C-B键构建方法相比, 史壮志课题组与Kendall N. Houk课题组^[6]发展的无金属导向碳-氢硼化反应体系简单、条件温和, 无须使用昂贵的过渡金属催化剂, 为相应有机硼化合物的合成提供了一个高效、实用并环境友好的全新方法, 具有潜在的工业应用前景. 可以预期, 该方法在未来相关天然产物、药物分子和生物活性分子的合成中也有望获得重要应用.

参考文献

- 1 Letsinger R L, MacLean D B. Organoboron compounds. XVI. Cooperative functional group effects in reactions of boronoarylbenzimidazoles. *J Am Chem Soc*, 1963, 85: 2230–2236
- 2 Davis F A, Dewar M J S. New heteroaromatic compounds. XXX. A derivative of 10,9-borathiarophenanthrene. *J Am Chem Soc*, 1968, 84: 3511–3515
- 3 Berger F, Plutschack M B, Riegger J, et al. Site-selective and versatile aromatic C–H functionalization by thianthrenation. *Nature*, 2019, 567: 223–228
- 4 Legare M A, Courtemanche M A, Rochette E, et al. Metal-free catalytic C–H bond activation and borylation of heteroarenes. *Science*, 2015, 349: 513–516
- 5 Toutov A A, Liu W B, Betz K N, et al. Silylation of C–H bonds in aromatic heterocycles by an earth-abundant metal catalyst. *Nature*, 2015, 518: 80–81
- 6 Lv J, Chen X, Xue X S, et al. Metal-free directed C–H bond activation and borylation. *Nature*, 2019, doi: 10.1038/s41586-019-1640-2