

# 导向碳氢硼化: 从金属催化到非金属转化

吕佳杭, 史壮志\*

南京大学化学化工学院, 配位国家重点实验室, 南京 210023

\* 联系人, E-mail: shiz@nju.edu.cn

2022-05-20 收稿, 2022-06-11 修回, 2022-07-18 接受, 2022-07-19 网络版发表

国家自然科学基金(22025104, 21972064)资助

**摘要** 有机硼化合物是现代合成化学中应用最广泛的试剂之一, 开发更加绿色经济的合成方法具有重要意义. 在过去的十几年里, 芳杂环化合物导向碳氢硼化反应的研究取得了令人瞩目的进展, 其反应体系也正在从贵金属催化逐渐转移到更加绿色的非金属体系, 但是在众多相似性质化学键中实现某一特定位点的选择性硼化仍具有高度挑战性. 本文主要从以下两个方面介绍芳杂环化合物的邻位选择性硼化反应, 包括: (1) 过渡金属催化芳杂环化合物导向碳氢硼化; (2) 非金属参与的芳杂环化合物导向碳氢硼化. 导向碳氢硼化正从金属催化过渡到非金属参与, 突破了传统手段对金属催化剂的依赖, 拓宽了配位导向碳氢官能团化的概念.

**关键词** 碳氢官能团化, 有机硼化合物, 金属催化, 非金属硼化, 芳杂环

近年来, 随着对有机硼化合物研究的深入, 其实用性被越来越多的研究所证明, 在材料化学、天然产物全合成、药物化学和现代合成化学等众多领域都有着广泛的应用<sup>[1,2]</sup>. 关于有机硼酸及硼酸酯类化合物合成方法的研究也一直是热门话题, 传统的有机硼化合物可通过高反应活性的有机锂或镁试剂与亲电硼物种(如硼酸三丁酯、硼酸三甲酯等)发生金属转移后淬灭制得. 但是该类反应操作要求较为苛刻, 一般需要在极限温度下进行, 生成的活性中间体不稳定, 导致体系的官能团兼容性较差, 在一定程度上限制了有机硼化合物的结构多样性. 21世纪初, 不经预活化的芳烃直接碳氢键断裂构建碳硼键正逐渐成为合成有机硼化合物的重要途径<sup>[3]</sup>, 但芳杂环化合物中通常包含多种性质相似的碳氢键, 如何进行精准可控的硼化仍是一个重要的科学问题.

## 1 金属催化导向碳氢硼化

随着金属有机化学的发展, 过渡金属与配体一起

调控的直接碳氢键断裂构建碳硼键为有机硼化合物合成提供了新的思路. 在众多贵金属催化剂中, Ir催化剂广泛应用于碳氢键的选择性硼化反应中, 其代表性的 $[\text{Ir}(\text{X})(\text{COD})]_2/\text{dtbpy}$ ( $\text{X}=\text{OMe}$ 或 $\text{Cl}$ ;  $\text{COD}=1,5$ -环辛二烯;  $\text{dtbpy}=4,4'$ -二叔丁基-2,2'-联吡啶)体系反应条件温和, 官能团兼容性好, 后续还可直接进行多种转化. 在类似的体系中, 因模板底物与配体的不同也会有多种不同的作用方式, 被认为具有成为芳杂环化合物官能团化通用体系的潜力<sup>[4]</sup>.

2006年, Smith和Maleczka课题组<sup>[5]</sup>使用 $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2/\text{dtbpy}$ 的催化体系, 实现了C2位取代吡啶C7号位的选择性硼化, 当使用C2位未取代的吡啶时, 还可获得C2号位与C7号位双官能团化吡啶. 并且该体系还可以直接一锅法实现吡啶C7号位碳氢键断裂构建碳硼键, 制备诸如C7号位芳基化吡啶等杂环衍生物. 在机理研究中, 他们提出金属Ir催化剂通过一个14电子中间体与底物中的氮原子配位后活化邻位碳氢键, 起到整合导向的作用机理(图1(a)).

引用格式: 吕佳杭, 史壮志. 导向碳氢硼化: 从金属催化到非金属转化. 科学通报, 2022, 67: 3823–3835

Lü J H, Shi Z Z. Directed C–H borylation: From metal catalysis to metal free (in Chinese). Chin Sci Bull, 2022, 67: 3823–3835, doi: 10.1360/TB-2022-0577

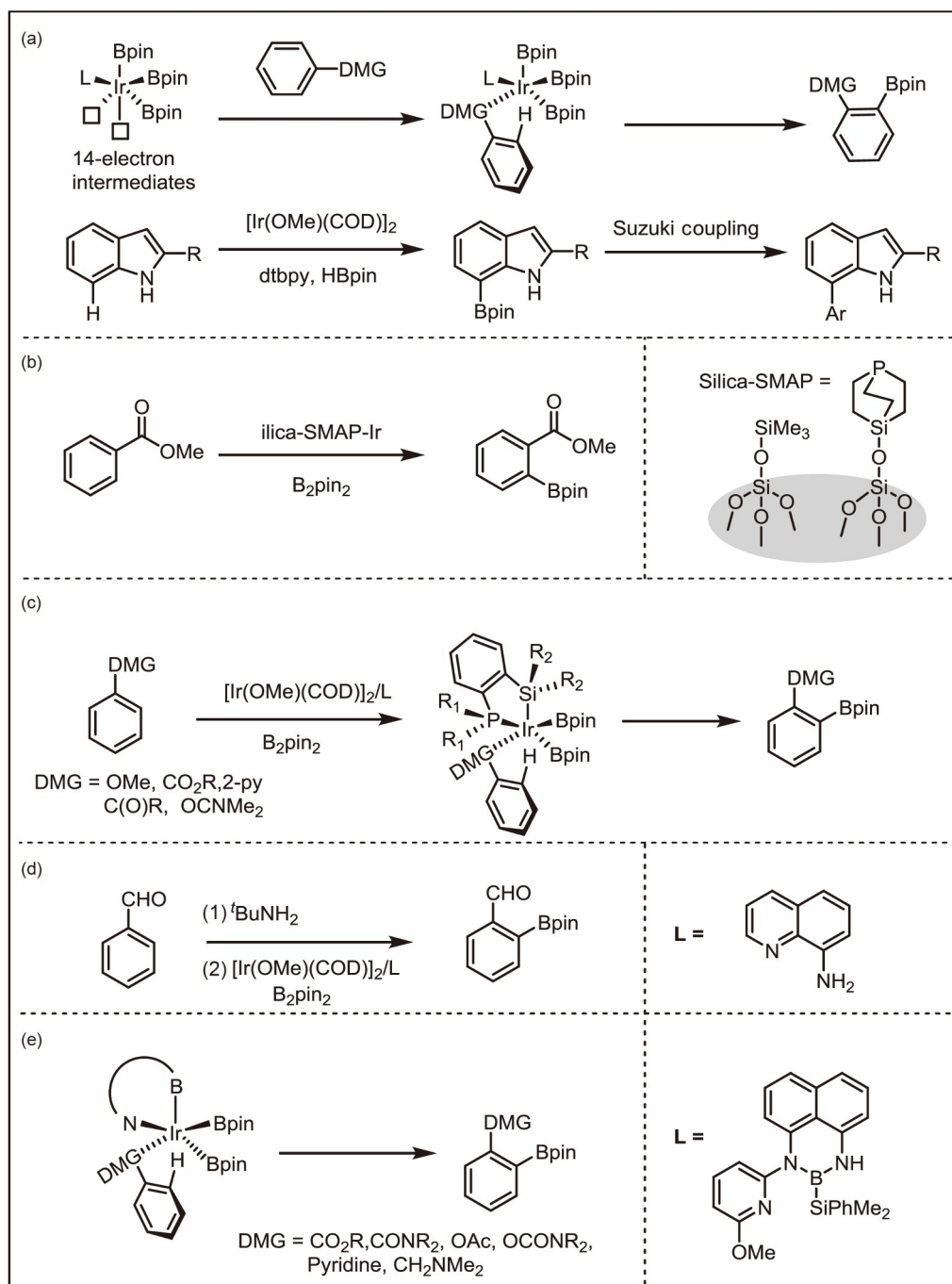


图 1 铱催化整合导向碳氢硼化。(a) 铱催化吲哚7号位碳氢硼化；(b) 负载型配体参与导向碳氢硼化；(c) 硅磷配体参与导向碳氢硼化；(d) 双齿导向碳氢硼化；(e) *N,B*-双齿硼基配体导向碳氢硼化

Figure 1 Ir-catalyzed chelate-directed C-H borylation. (a) Ir-catalyzed C7-selective C-H borylation of indoles; (b) directed C-H borylation enabled by silica-supported ligand; (c) directed C-H borylation enabled by a silyl phosphorus ligand; (d) C-H borylation using bidentate directed group; (e) directed C-H borylation using an *N,B*-bidentate ligand

配体在调控均相催化剂的活性及反应位点方面往往起着关键的作用,除了最常用的联吡啶型配体外,合成工作者还开发了多种配体来促进该类转化。2009年,

Sawamura课题组<sup>[6]</sup>通过整合导向实现了普通芳烃的邻位选择性硼化,其开发的由二氧化硅负载的单齿磷配体可以与铱催化剂形成一个14电子中间体,包含两个

空轨道, 一个用于与导向基团配位, 另一个可用于裂解邻位碳氢键, 高产率、高选择性得到一系列苯甲酸酯类邻位硼化产物, 且具有较为宽广的底物适用范围(图1(b)). 2014年, Smith课题组<sup>[7]</sup>开发了一类芳烃甲硅烷基磷配体, 同样高产率、高选择性地实现了该类转化(图1(c)). 2016年, Bisht和Chattopadhyay<sup>[8]</sup>还开发了使用8-氨基喹啉作为配体的苯甲醛邻位选择性碳氢硼化反应, 该体系利用叔丁胺原位生成无痕保护/导向基团, 具有优异的底物普适性、良好的产率和区域选择性, 通过不同配体的调控还可以实现远程碳氢键的硼化(图1(d)). 2017年, 李鹏飞课题组<sup>[9]</sup>开发了一类*N,B*-双齿硼基配体参与的选择性硼化反应, 他们利用硅硼烷作为配体前体, 通过硼硅键的氧化加成将配体直接引入Ir中心, 制得一种新的催化剂. 该催化剂应用范围较广, 不限于特定的导向基团, 含有氨基甲酸酯、酰胺、甲酸酯等常见官能团的底物都可以较高收率实现精准邻位硼化反应(图1(e)).

区别于螯合导向的方式, 2008年, Hartwig课题组<sup>[10]</sup>开发了一类铱催化中继导向邻位硼化反应体系. 作为导向基团的烷基硅氢可以通过 $\sigma$ 键复分解可逆地链接到催化剂铱中心, 形成16电子中间体, 促使铱-硼络合物活化邻位碳氢键构建碳硼键. 该体系适用于所有侧链含有硅氢键的模板底物, 在最优的条件下, 苄基硅烷、

苯酚与苯胺类化合物都以较好的收率得到了邻位硼化的产物(图2(a)). 而在后续的工作中, Hartwig课题组<sup>[11]</sup>将该导向体系应用到吲哚分子中, 借助硅基的精准导向, 避免了吲哚C2号位的竞争反应, 得到了单一的吲哚C7号位硼化产物, 还可以从普通吲哚出发一锅法合成天然产物Hippadine(图2(b)).

然而, 无论是导向基团辅助还是配体调控的硼化反应, 通常都需要在底物中安装导向基团. 相比之下, 无痕导向将是更有原子经济性和步骤经济性的选择, 其中, 通过氢键、离子对、路易斯酸碱相互作用和静电作用等非共价键相互作用来控制碳氢硼化反应的区域选择性是一种新的策略.

2012年, Smith课题组<sup>[12,13]</sup>报道了由非共价键相互作用控制的芳胺类化合物邻位选择性碳氢硼化反应, 反应体系不再需要硅氢化合物的辅助, 转化率更高. 而且在大量控制实验和理论计算的辅助下, 提出了一种外球面导向(outer-sphere direction)的反应机理: 体系依靠苯胺底物中的N-H原子与硼酸频那醇酯(Bpin)配体中O原子之间的氢键作用推动邻位碳氢键活化(图3(a)).

2017年, Kanai课题组<sup>[14]</sup>设计了一种含硼的联吡啶配体, 以硫醚类化合物为模板底物, 利用硫原子与硼原子之间的路易斯酸碱相互作用, 实现了芳基硫醚的邻位选择性硼化反应. 他们曾尝试借助氢键作用来实现

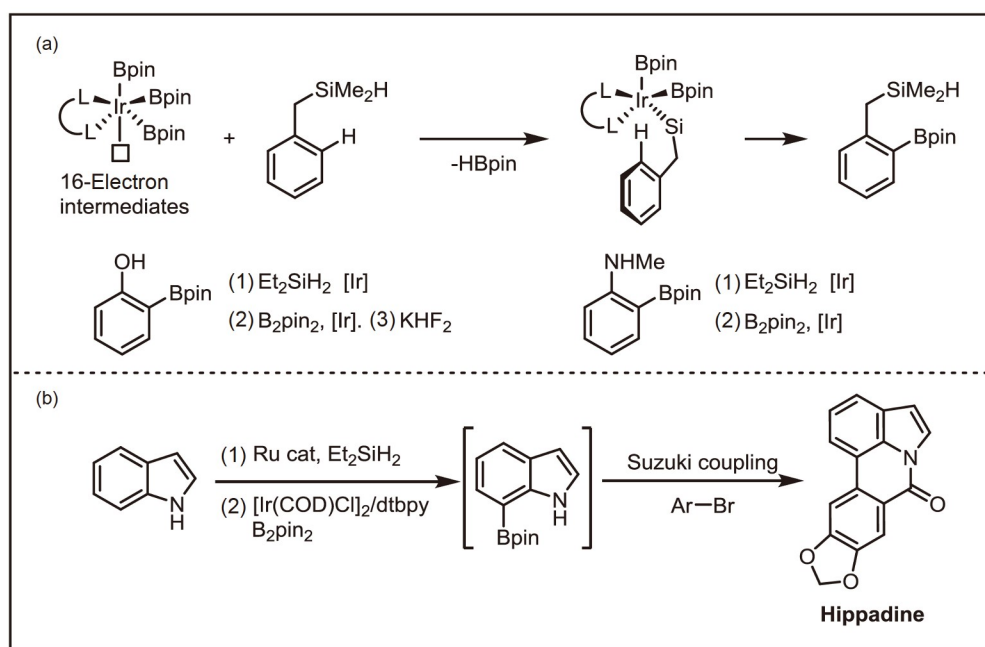


图2 铱催化接力导向碳氢硼化. (a) 硅导向碳氢硼化; (b) 吲哚C7硼化

Figure 2 Ir-catalyzed relay directed C-H borylation. (a) Silyl-directed C-H borylation; (b) C7-selective C-H borylation of indoles

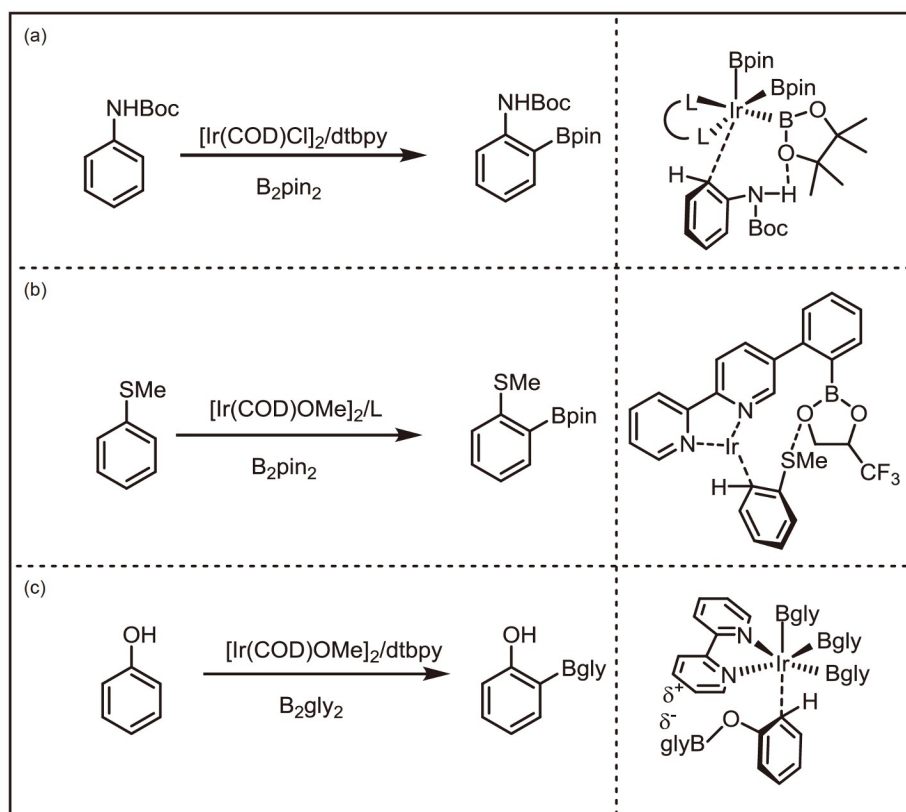


图3 铱催化球外接力导向碳氢硼化。(a) 胺导向碳氢硼化；(b) 硫醚导向碳氢硼化；(c) 羟基导向碳氢硼化

Figure 3 Ir-catalyzed relay outer-sphere-directed C-H borylation. (a) Amine-directed C-H borylation; (b) thioether-directed C-H borylation; (c) hydroxyl-directed C-H borylation

选择性官能团化，但是催化剂与底物取代基之间的位阻使得体系难以得到单一的位点选择性产物(图3(b))。

同年, Smith课题组<sup>[15]</sup>提出了由底物-配体静电相互作用导向的铱催化苯酚邻位硼化策略, 认为反应生成的活性中间体中带负电的OBpin基团与Ir催化剂中带正电联吡啶配体之间的静电相互作用, 实现了邻位选择性(图3(c))。

除Ir之外的其他金属催化剂也广泛应用于碳氢键的精准硼化反应。2011年, Sawamura课题组<sup>[16]</sup>使用二氧化硅支撑桥头单膦配体与金属Rh的催化体系, 完成了氮导向的芳烃邻位硼化反应。该催化体系具有较强普适性, 一系列含氮导向基团都可以良好的产率获得相应的选择性硼化产物(图4(a))。

有机钯物种可以与硼化物快速地发生转金属化反应, 其催化的交叉偶联反应是构建功能性分子骨架和官能团修饰中不可或缺的重要手段, 因此, 钯催化剂在碳氢硼化反应中应用没有那么广泛。无论是自偶联的过度反应, 还是碱性条件下质子化的副产物, 都是钯催

化区域选择性硼化反应中需要解决的问题。困难存在的意义就是为了让我们的去克服。2012年, 余金权课题组<sup>[17]</sup>报道了钯催化苯甲酰胺苯胺类化合物的邻位硼化反应, 在氧化条件下以较好的收率得到单取代硼化衍生物, 但体系中仍存在少量双取代副产物(图4(b))。同年, 傅尧课题组<sup>[18]</sup>开发了酸性条件下单取代的钯催化硼化反应体系, 使用乙酰苯胺为模板底物时, 产物中稳定的四配位硼中间体可有效抑制后续双官能团化进程, 得到单一硼化产物(图4(c))。2013年, Takai课题组<sup>[19]</sup>使用9-硼双环[3.3.1]壬烷(9-BBN)为硼试剂, 醋酸钯为催化剂, 借助氮原子和硼原子之间的路易斯酸碱相互作用, 在室温下实现了2-苯基吡啶衍生物的区域选择性硼化。该类吡啶硼化物在紫外光下有特殊的荧光, 可用于功能材料的制备(图4(d))。

## 2 非金属导向碳氢硼化

金属催化体系虽然导向性强, 但是在工艺生产的过程中随着贵金属使用带来的生产成本增加、痕量金

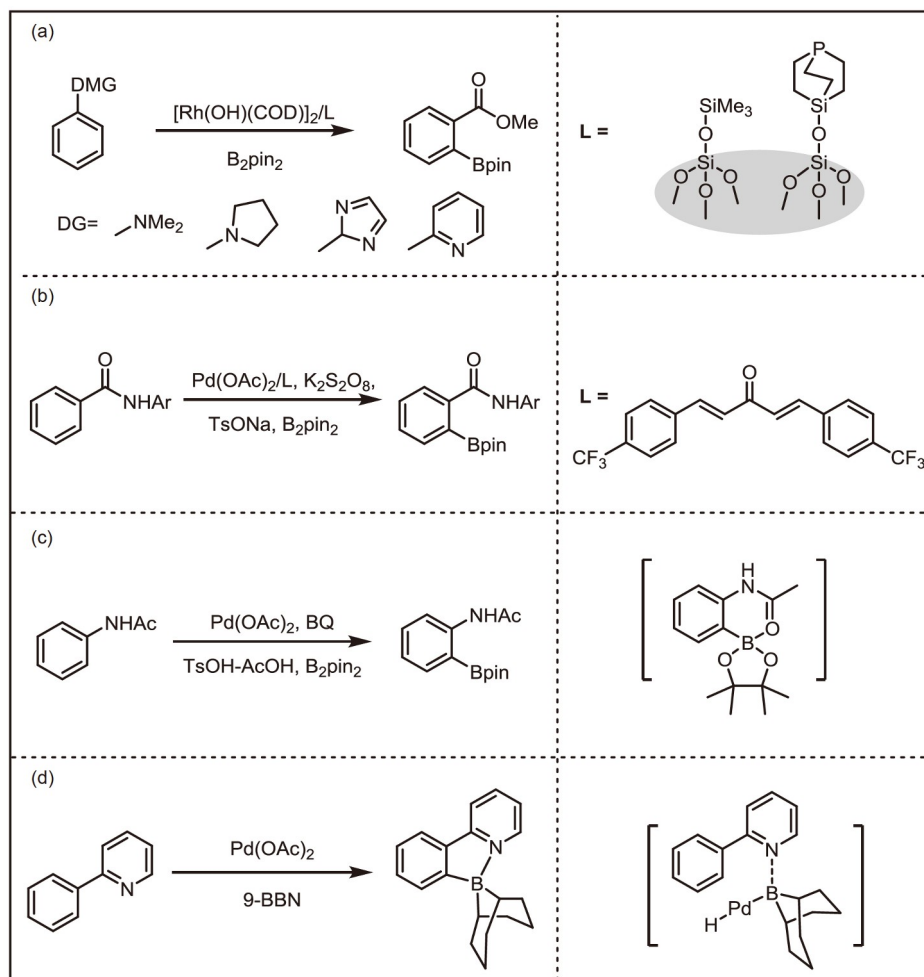


图4 Pd/Rh催化碳氢硼化。(a) 铑催化负载型配体参导向碳氢硼化；(b) 钯催化酰胺导向碳氢硼化；(c) 乙酰苯胺导向碳氢硼化；(d) 2-芳基吡啶导向碳氢硼化

Figure 4 Pd/Rh-Catalyzed directed C-H borylation. (a) Rh-catalyzed directed C-H borylation enabled by silica-supported ligand; (b) Pd-catalyzed directed C-H borylation of benzamides; (c) directed C-H borylation of *N*-phenylacetamide; (d) directed C-H borylation of 2-phenylpyridine

属残留等问题严重制约着其发展。面对日趋严峻的资源和环境问题，无过渡金属参与的精准官能团化反应体系逐渐被关注，开发操作简单、转化效率高、生产成本低廉的非金属碳氢硼化反应体系具有重要的意义。

早在20世纪60年代，就有合成工作者实现了非金属参与的直接碳氢硼化反应，但是其苛刻的反应条件(>300°C)和对强路易斯酸的需求使其很难得到有效利用。随着金属有机化学的发展，Paetzold课题组<sup>[20,21]</sup>开发了众多金属配合物参与的碳氢硼化策略，在此基础上也衍生出众多当量非金属硼物种参与的亲电硼化反应，但是这类反应通常会生成化学当量的副产物(图5(a))。

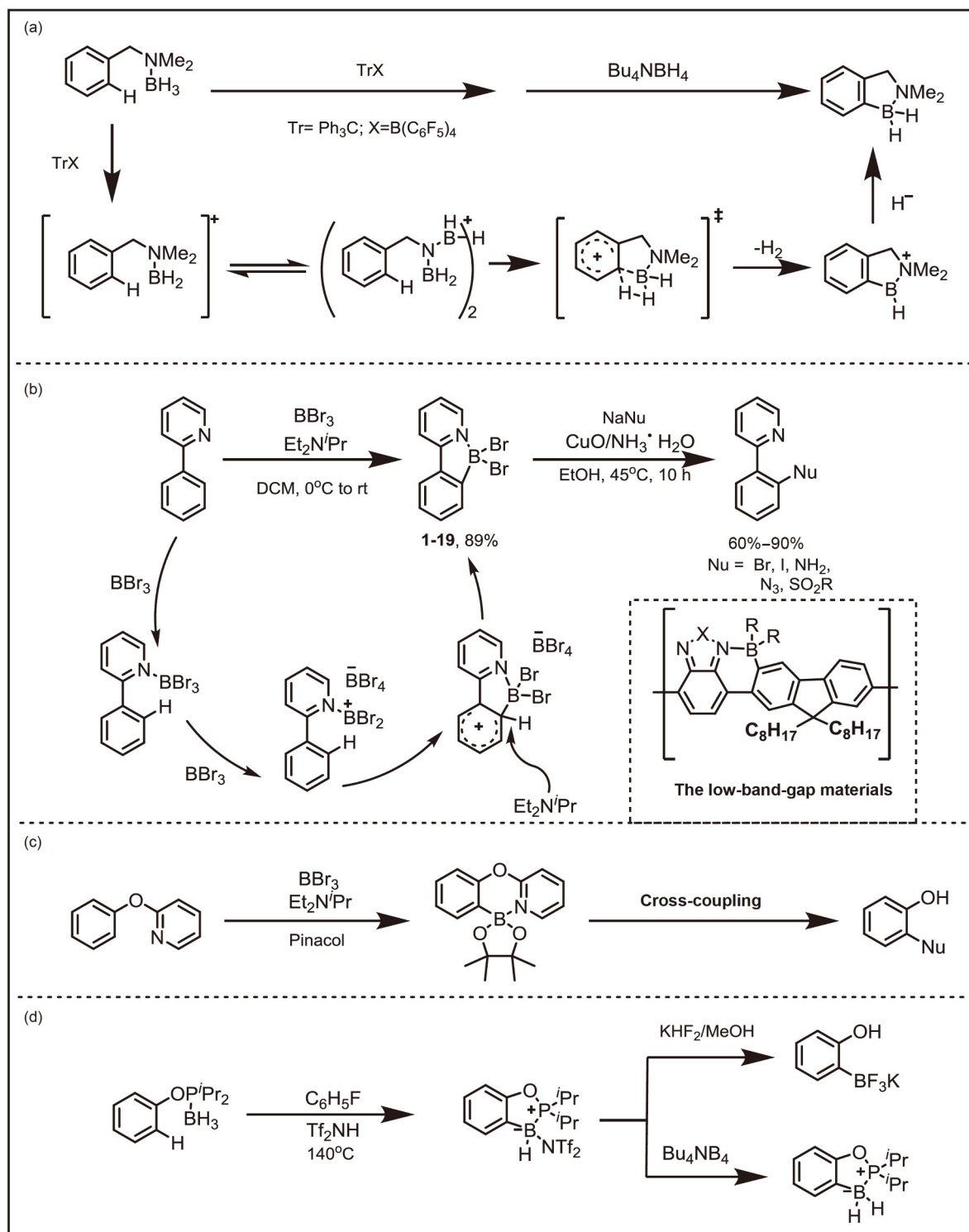
非金属碳氢键硼化也一直在向着更经济、更绿色的方向发展。2010年，Murakami课题组<sup>[22]</sup>使用三溴化硼

为硼源，实现了2-苯基吡啶邻位硼化反应，以良好的产率得到了一系列稳定的2-(2-二溴二芳基)吡啶衍生物。后续衍生化中，可以简单温和地使用氧化铜为催化剂一锅法实现2-芳基吡啶邻位卤素、氨基、叠氮、磺酸酯等吡啶衍生物的合成。该策略还可用于多种低带隙材料的合成，这类氮杂分子骨架制备的稠环共轭聚合物一直是高分子化学家与材料学家关注的热点(图5(b))<sup>[23]</sup>。

路易斯酸参与的硼化反应除了形成N-B络合物外，也可直接制备硼酸酯。2012年，付华课题组<sup>[24]</sup>开发了2-苯氧基吡啶的邻位C-H键硼化反应体系，可以在温和的条件下与Pinacol发生配体交换，合成一系列含有吡啶杂环的芳基硼酸酯，快速参与Suzuki、Chan-Lam胺

化等偶联反应, 制备酚类衍生物(图5(c)). 2013年, Vedejs课题组<sup>[25]</sup>将该类策略应用到了酚的磷导向硼化反应中, 虽然反应温度较高, 但是生成的硼中间体被KHF<sub>2</sub>

处理后可快速、高产率获得一系列酚类三氟硼酸盐. 该体系还可以制备一系列稳定的苯并O-P-B杂环络合物, 拓展了化学结构的多样性(图5(d)).



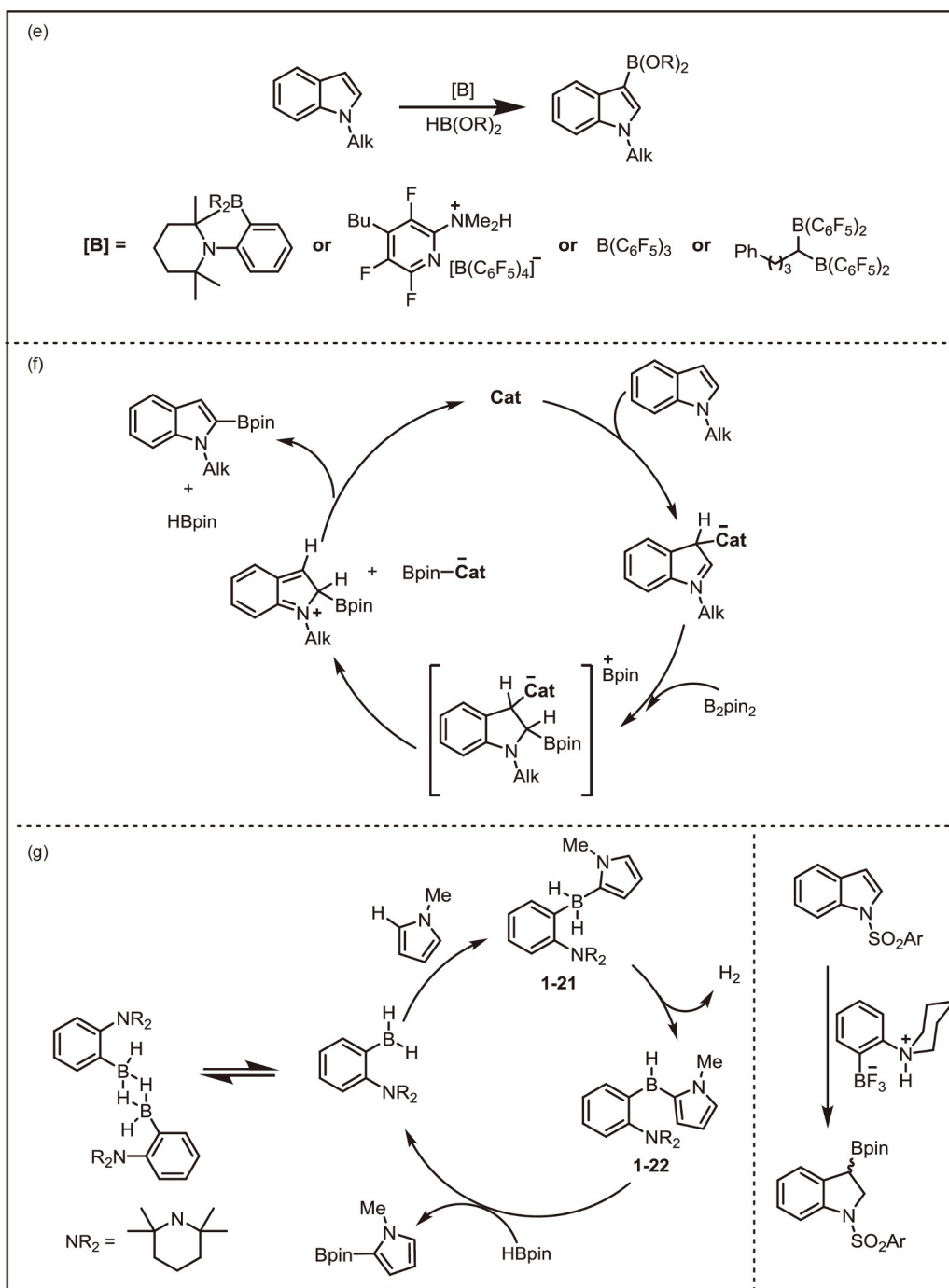


图5 非金属参与的碳氢硼化反应。(a) 胺硼分子内碳氢硼化；(b) BB<sub>3</sub>参与2-芳基吡啶碳氢硼化；(c) 吡啶醚导向碳氢硼化；(d) 膦导向碳氢硼化；(e) 吡啶三号位亲核硼化；(f) 吡啶二号位亲核硼化；(g) 受阻路易斯酸碱对(frustrated Lewis pairs, FLPs)催化碳氢硼化  
 Figure 5 Metal-free C-H borylation. (a) Intermolecular C-H borylation of amine-boranes; (b) BB<sub>3</sub>-mediated C-H borylation of 2-phenylpyridine; (c) C-H borylation of 2-phenoxyindole; (d) phosphane-directed C-H borylation; (e) nucleophilic C-H borylation of indoles at C3 position, (f) nucleophilic C-H borylation of indoles at C2 position; (g) FLPs-catalyzed C-H borylation

吡啶是一类重要的杂环化合物，其C2号位是金属催化中常见的官能团化位点，而C3号位则是一个优势

亲核反应位点，合成工作者利用众多硼试剂可直接对该位点进行修饰，制备吡啶C3号位硼酸衍生物

(图5(e))<sup>[26,27]</sup>. 而在碳氢键亲电硼化反应中, 如何规避这些特殊的反应位点选择性得到吡啶C2号位硼化产物也是合成工作者研究的热点. 2017年前后, Ingleson课题组<sup>[28]</sup>和张华课题组<sup>[29]</sup>相继报道了路易斯酸催化的吡啶C2号位选择性碳氢硼化反应. 二者经历了相似的反应历程: 体系中的路易斯酸催化剂首先进攻吡啶C3号位得到C3号位活化吡啶中间体, 随后C2号位的碳氢键与联硼酸酯发生取代硼化反应, 脱质子得到目标产物的同时完成催化剂的再生(图5(f)).

受阻路易斯酸碱对(frustrated Lewis pairs, FLPs)是指同时含有路易斯酸和路易斯碱, 但因为位阻的原因无法形成有效加合物而呈现特殊配位形式的一类化合物. 缺电子硼化合物如三苯基硼、三(五氟苯基)硼等都是常见的FLPs, 在氢化、CO<sub>2</sub>还原、碳氢键活化等领域都有着重要作用. 2015年, Fontaine课题组<sup>[30]</sup>开发了一种FLPs催化的杂芳烃C-H键硼化反应. 使用(1-TMP-2-BH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(TMP=四甲基哌啶)作为催化剂, 可顺利获得咪唑、吡咯和富电子噻吩等杂芳烃的硼化产物(图5(g)). 其中他们还发现了一类特殊的底物, 对甲苯磺酰吡啶用作起始底物时, 可以得到硼化脱芳构化产物<sup>[31]</sup>, 通过理论计算, 认为是因为其硼氢化反应(25.9 kcal mol<sup>-1</sup>)的能垒低于C-H活化(27.8 kcal mol<sup>-1</sup>)的势垒. 在实验验证后, Fontaine课题组<sup>[30]</sup>认为, 反应开始阶段首先是二聚的FLPs催化剂解离, 然后对底物进行C-H键活化, 形成两性中间体, 释放氢气后与HBpin作用, 经过一个σ键复分解的过程生成目标产物, 同时再生催化剂单体, 完成催化循环. 也正因此, 反应过程中会产生多取代硼化物.

除此之外, 这类具有较高反应活性的催化剂对空气极度敏感. 为解决这一问题, Fontaine课题组<sup>[32]</sup>对催化剂进行了改良, 在研究空间位阻对催化活性的影响作用时, 将路易斯酸部分修饰为高稳定性的有机三氟硼酸盐, 使其对空气和水汽稳定, 更加方便了其在杂芳烃脱氢硼化中的应用. 在此基础上, 2019年, Fontaine课题组<sup>[33]</sup>还使用巯基吡啶为催化剂报道了第一例芳基硼酸酯与芳杂环化合物的硼官能团转移反应. 该体系对官能团兼容性较好, 碘化物、烯烃和炔烃都可耐受. 在机理研究中, 他们发现, 2-巯基吡啶路易斯碱的部分(吡啶)可以激活硼原子, 而路易斯酸的(苯磺酰)可以给咪唑基提供质子以形成咪唑, 完成循环.

在之前的介绍中, 贵金属催化剂参与的碳氢硼化反应往往表现出优异的反应性和选择性, 而硼是一类

具有部分金属特性的非金属元素, 利用该特性, 模仿金属催化的无金属体系成为该领域的重要突破口. 2019年, 本课题组与Houk课题组<sup>[34]</sup>合作使用廉价、易得的三溴化硼作为硼源与导向基团配位, 以很高的产率实现了一系列高附加值芳杂环硼化物的构建. 该反应体系可以在室温下无需任何添加剂的情况下高效生成四面体中心硼中间体, Pinacol淬灭后原位生成稳定的硼酸酯化合物. 以咪唑作为模板底物, 在咪唑氮原子上安装叔丁酰基可实现咪唑C7号位精准硼化(图6(a)); 在咪唑的C3号位安装叔丁酰基可实现咪唑的C4号位硼化(图6(b)). 该策略具有良好的普适性, 还可用于叔丁酰基保护的苯胺邻位碳氢硼化, 而且在普通金属催化碳氢硼化体系中不兼容的碘化物和烯基官能团也可以很好地耐受, 为后续分子修饰或天然产物全合成提供了优秀的前体(图6(d)).

基于硼化学的多样性, 该策略还可以实现其他多种类型官能团化. 例如, 将硼原子原位氧化成羟基, 可用于多取代酚和一些天然产物关键中间体的合成<sup>[35]</sup>. 与Houk团队合作<sup>[34]</sup>的理论计算研究中, 我们发现, 三溴化硼不仅是体系的硼化试剂, 还是催化剂. 同时, 计算表明, 在咪唑C2位上的硼化能垒远高于C7位, 可避免咪唑C2位硼化的竞争反应. 几乎同时, Ingleson课题组<sup>[36,37]</sup>也报道了类似的工作(图6(c)), 开发了更多可用的导向基团, 进一步完善了咪唑C2号位, C5号位的无金属碳氢硼化反应(图6(e)).

在此基础上, 本课题组继续与Houk课题组<sup>[38]</sup>合作研发了吡咯的无金属位点选择性碳氢硼化反应. 在该叔丁酰基导向的BBr<sub>3</sub>反应体系中, 位点选择性由络合与电子效应共同决定, 与贵金属催化的吡咯硼化体系不同, 该反应可违背位阻效应生成各种C2-硼酸化的吡咯. 吡咯类杂环骨架在天然产物和药物分子中广泛存在, 该类硼酸分子砌块可参与众多下游转化, 例如以极短的步骤合成诸如立普妥这样的药物分子.

这类绿色高效的硼化体系很快被应用在苯甲醛类化合物的选择性硼化反应中. Chatani课题组<sup>[39]</sup>使用三溴化硼试剂, 叔丁胺作原位导向基团一锅法实现了苯甲醛的邻位碳氢硼化, 该方法虽然对水氧比较敏感, 但是具有广泛的底物范围, 在众多含醛基硼化化合物的合成中具有很高的实用价值(图6(f)).

除了常见的酰基或胺类导向基团外, Kondo课题组<sup>[40]</sup>还利用三溴化硼体系与偶氮苯通过亲电邻位硼化和格式试剂反应合成了苯并二氮杂硼咪唑类化合物



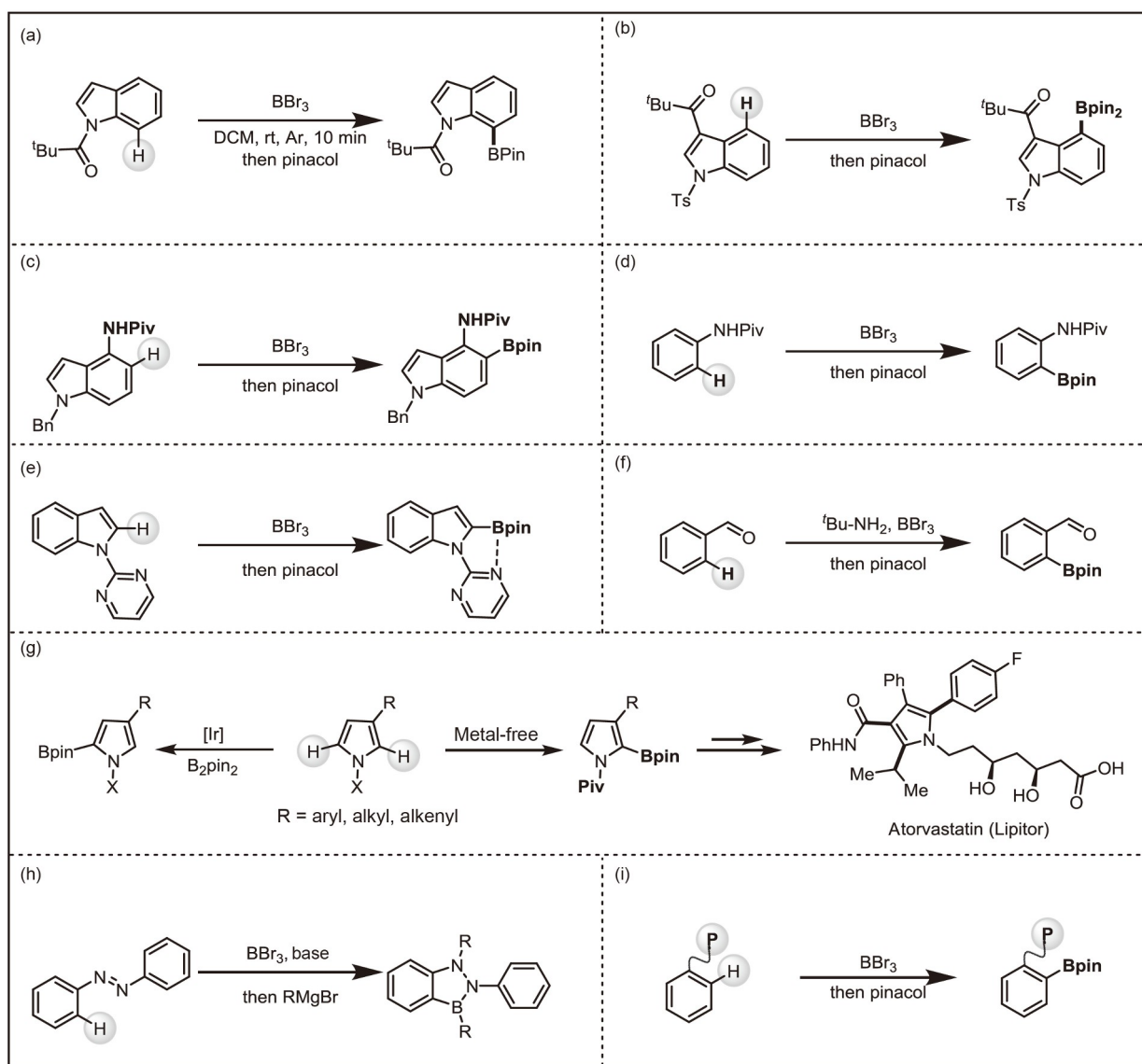


图6 非金属导向碳氢硼化。(a)  $\text{BBr}_3$ 参与吲哚7号位碳氢硼化；(b) 吲哚4号位碳氢硼化；(c) 吲哚5号位碳氢硼化；(d) 酰胺导向碳氢硼化；(e) 嘧啶导向碳氢硼化；(f) 亚胺导向碳氢硼化；(g) 吡咯碳氢硼化；(h) 偶氮导向碳氢硼化；(i) 磷导向碳氢硼化

Figure 6 Metal-free directed C-H borylation. (a)  $\text{BBr}_3$ -mediated C7-selective C-H borylation of indoles; (b) C-H borylation of indoles at C4 position; (c) C-H borylation of indoles at C5 position; (d) NHPiv-directed C-H borylation; (e) pyrimidine-directed C-H borylation; (f) imine-directed C-H borylation; (g) C-H borylation of pyrroles; (h) azo-directed C-H borylation; (i) phosphine-directed C-H borylation

(图6(h)).

本课题组也未停止对这类硼化体系的探索。2022年，结合之前磷导向吲哚C4~C7号位选择性官能团化反应的研究工作，实现了无过渡金属参与的联苯型磷配体的邻位精准硼化，含有二苯基磷、二环己基磷、二叔丁基磷等多种导向基团的磷配体都可实现高效的转化<sup>[41]</sup>。体系具有较好的普适性，虽然反应温度较高，但对手性磷配体的光学环境没有影响，可快速高效地

构建一系列含硼磷配体(图6(i))<sup>[41]</sup>。

### 3 总结与展望

碳氢硼化反应是碳氢官能团化领域最重要的反应之一。本文总结了(杂)芳烃导向碳氢硼化过去十几年的发展历程。发展了非金属导向碳氢硼化策略，反应条件变得更温和，同时反应效率也在提高，成功地解决了现有方法对过渡金属的依赖。与传统方法相比，非金属导

向碳氢硼化的创新主要体现在以下几点。(1) 活化方式新: 常规的碳氢键精准剪切技术需要使用过渡金属作为催化剂, 而利用三溴化硼试剂可“模仿”过渡金属活化碳氢键构建碳硼键, 将配位导向碳氢官能团化策略由金属催化拓展到非金属领域。(2) 剪切位点新: 作为一类非常重要的芳香杂环, 吡啶的3号位极富电子, 传统理论认为亲核反应(如傅-克反应)应该发生在该位置, 而使用导向亲核硼化策略, 可以克服其自身固有电荷属性, 优先剪切7号位碳氢键。(3) 合成思路新: 三溴化硼是一类非常廉价的大宗试剂, 是其他常见硼试剂的原料, 是最便宜的硼源之一。利用三溴化硼直接进行碳氢硼化, 为有机硼化合物合成提供了全新的思路。(4) 催化机制新: 三溴化硼试剂体现出对碳氢键精准剪切能力, 与其新颖的作用机制密不可分。大量机理实验揭示了其在反应中的双重角色: 既作为反应原料提供硼源,

又作为催化剂参与碳氢键的活化、断裂与重组。

进入21世纪, 合成化学面临新的机遇与挑战, 人们从效率和环境等角度提出了原子经济性和步骤经济性等指标, 向精准、高效、低污染甚至零污染合成的目标不断努力。发展非金属导向硼化策略, 以绿色、原子经济性和环境友好的方式合成高价值有机硼化合物, 打破了传统路线对贵金属催化剂的依赖, 无疑是符合新时代发展需求的。该发现不仅揭示了碳氢官能团化的新催化机制, 而且为药物、材料等复杂有机分子的合成提供了新的手段, 也极大地简化了合成方式, 降低了反应成本, 减少了环境污染。我们期待, 这项成果的发现未来能够解决烷基碳氢键硼化, 以及拓展到其他非金属碳氢官能团化, 如硅基化、磷化等。非金属导向碳氢官能团化的发现无论是对相关化学理论的完善还是对相关技术瓶颈的有效解决都具有重要影响。

## 参考文献

- 1 Neeve E C, Geier S J, Mkhali I A I, et al. Diboron(4) compounds: From structural curiosity to synthetic workhorse. *Chem Rev*, 2016, 116: 9091–9161
- 2 Wang J Y, Zheng W R, Ding L L, et al. Computational study on C–B homolytic bond dissociation enthalpies of organoboron compounds. *New J Chem*, 2017, 41: 1346–1362
- 3 Ros A, Fernández R, Lassaletta J M. Functional group directed C–H borylation. *Chem Soc Rev*, 2014, 43: 3229–3243
- 4 Boller T M, Murphy J M, Hapke M, et al. Mechanism of the mild functionalization of arenes by diboron reagents catalyzed by iridium complexes. Intermediacy and chemistry of bipyridine-ligated iridium trisboryl complexes. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 14263–14278
- 5 Paul S, Chotana G A, Holmes D, et al. Ir-catalyzed functionalization of 2-substituted indoles at the 7-position: Nitrogen-directed aromatic borylation. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 15552–15553
- 6 Kawamori S, Ohmiya H, Hara K, et al. Directed ortho borylation of functionalized arenes catalyzed by a silica-supported compact phosphine-iridium system. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 5058–5059
- 7 Ghaffari B, Preshlock S M, Plattner D L, et al. Silyl phosphorus and nitrogen donor chelates for homogeneous ortho borylation catalysis. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 14345–14348
- 8 Bisht R, Chattopadhyay B. Formal Ir-catalyzed ligand-enabled *ortho* and *meta* borylation of aromatic aldehydes via *in situ*-generated imines. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 84–87
- 9 Wang G, Liu L, Wang H, et al. *N,B*-bidentate boryl ligand-supported iridium catalyst for efficient functional-group-directed C–H borylation. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 91–94
- 10 Boebel T A, Hartwig J F. Silyl-directed, iridium-catalyzed *ortho*-borylation of arenes. A one-pot *ortho*-borylation of phenols, arylamines, and alkylarenes. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 7534–7535
- 11 Robbins D W, Boebel T A, Hartwig J F. Iridium-catalyzed, silyl-directed borylation of nitrogen-containing heterocycles. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 4068–4069
- 12 Roosen P C, Kallepalli V A, Chattopadhyay B, et al. Outer-sphere direction in iridium C–H borylation. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 11350–11353
- 13 Preshlock S M, Plattner D L, Maligres P E, et al. A traceless directing group for C–H borylation. *Angew Chem Int Edit*, 2013, 52: 12915–12919
- 14 Li H L, Kuninobu Y, Kanai M. Lewis acid-base interaction-controlled ortho-selective C–H borylation of aryl sulfides. *Angew Chem Int Edit*, 2017, 56: 1495–1499
- 15 Chattopadhyay B, Dannatt J E, Andujar-De Sanctis I L, et al. Ir-catalyzed *ortho*-borylation of phenols directed by substrate-ligand electrostatic interactions: A combined experimental/*in silico* strategy for optimizing weak interactions. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 7864–7871
- 16 Kawamori S, Miyazaki T, Ohmiya H, et al. Rh-catalyzed ortho-selective C–H borylation of *N*-functionalized arenes with silica-supported bridgehead monophosphine ligands. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 19310–19313

- 17 Dai H X, Yu J Q. Pd-catalyzed oxidative *ortho*-C–H borylation of arenes. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 134–137
- 18 Xiao B, Li Y M, Liu Z J, et al. Palladium-catalyzed monoselective C–H borylation of acetanilides under acidic conditions. *Chem Commun*, 2012, 48: 4854–4856
- 19 Kuninobu Y, Iwanaga T, Omura T, et al. Palladium-catalyzed *ortho*-selective C–H borylation of 2-phenylpyridine and its derivatives at room temperature. *Angew Chem Int Edit*, 2013, 52: 4431–4434
- 20 Prokofjevs A, Kampf J W, Vedejs E. A boronium ion with exceptional electrophilicity. *Angew Chem Int Edit*, 2011, 50: 2098–2101
- 21 Grosso A D, Ingleson M J, Murn C A, et al. Pinacol boronates by direct arene borylation with borenium cations. *Angew Chem Int Edit*, 2011, 50: 2102–2106
- 22 Ishida N, Moriya T, Goya T, et al. Synthesis of pyridine-borane complexes via electrophilic aromatic borylation. *J Org Chem*, 2010, 75: 8709–8712
- 23 Dash B P, Hamilton I, Tate D J, et al. Benzoselenadiazole and benzotriazole directed electrophilic C–H borylation of conjugated donor-acceptor materials. *J Mater Chem C*, 2019, 7: 718–724
- 24 Niu L, Yang H, Wang R, et al. Metal-free *ortho* C–H borylation of 2-phenoxy pyridines under mild conditions. *Org Lett*, 2012, 14: 2618–2621
- 25 Cazorla C, De Vries T S, Vedejs E. P-directed borylation of phenols. *Org Lett*, 2013, 15: 984–987
- 26 Liu Y L, Kehr G, Daniliuc C G, et al. Metal-free arene and heteroarene borylation catalyzed by strongly electrophilic bis-boranes. *Chem Eur J*, 2017, 23: 12141–12144
- 27 Takita R, Uchiyama M, Kitani F, et al. Catalytic aromatic borylation via *in situ*-generated borenium species. *Heterocycles*, 2017, 95: 158–166
- 28 McGough J S, Cid J, Ingleson M J. Catalytic electrophilic C–H borylation using NHC-boranes and iodine forms C2-, not C3-, borylated indoles. *Chem Eur J*, 2017, 23: 8180–8184
- 29 Zhong Q, Qin S, Yin Y, et al. Boron(III)-catalyzed C2-selective C–H borylation of heteroarenes. *Angew Chem Int Edit*, 2018, 57: 14891–14895
- 30 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
- 31 Jayaraman A, Misal Castro L C, Desrosiers V, et al. Metal-free borylative dearomatization of indoles: Exploring the divergent reactivity of aminoborane C–H borylation catalysts. *Chem Sci*, 2018, 9: 5057–5063
- 32 Lavergne J L, Jayaraman A, Castro L C M, et al. Metal-free borylation of heteroarenes using ambiphilic aminoboranes: On the importance of sterics in frustrated lewis pair C–H bond activation. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 14714–14723
- 33 Rochette É, Desrosiers V, Soltani Y, et al. Isodesmic C–H borylation: Perspectives and proof of concept of transfer borylation catalysis. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 12305–12311
- 34 Lv J, Chen X, Xue X S, et al. Metal-free directed sp<sup>2</sup>-C–H borylation. *Nature*, 2019, 575: 336–340
- 35 Lv J, Zhao B, Yuan Y, et al. Boron-mediated directed aromatic C–H hydroxylation. *Nat Commun*, 2020, 11: 1316–1324
- 36 Iqbal S A, Cid J, Procter R J, et al. Acyl-directed *ortho*-borylation of anilines and C7 borylation of indoles using just BBr<sub>3</sub>. *Angew Chem Int Edit*, 2019, 58: 15381–15385
- 37 Wu G, Xu X, Wang S, et al. Metal-free directed C–H borylation of 2-(*N*-methylanilino)-5-fluoropyridines and 2-benzyl-5-fluoropyridines. *Chin Chem Lett*, 2022, 33: 2005–2008
- 38 Wang Z J, Chen X, Wu L, et al. Metal-free directed C–H borylation of pyrroles. *Angew Chem Int Edit*, 2021, 60: 8500–8504
- 39 Rej S, Chatani N. Transient imine as a directing group for the metal-free *o*-C–H borylation of benzaldehydes. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 2920–2929
- 40 Shigeno M, Imamatsu M, Kai Y, et al. Construction of 1,2,3-benzodiazaborole by electrophilic borylation of azobenzene and nucleophilic dialkylative cyclization. *Org Lett*, 2021, 23: 8023–8027
- 41 Lü J H, Zhang X J, Wang M Y, et al. BBr<sub>3</sub>-mediated P(III)-directed C–H borylation of phosphines. *Chem Eur J*, 2022, 28: e202104100

Summary for “导向碳氢硼化: 从金属催化到非金属转化”

## Directed C–H borylation: From metal catalysis to metal free

Jiahang Lü & Zhuangzhi Shi\*

State Key Laboratory of Coordination Chemistry, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China

\* Corresponding author, E-mail: [shiz@nju.edu.cn](mailto:shiz@nju.edu.cn)

Organoborons play a highly important role in many science fields, range from synthetic chemistry to materials science to medicinal chemistry. The C–H borylation strategy has made significant development in recent decades, and its reaction system is changing from noble-metal catalysis to more environmentally friendly metal-free systems. Typically, an organic molecule contains multiple C–H bonds with subtle difference in activation barrier. Therefore, controlling the positional selectivity represents a key challenge in complex molecules. To override this intrinsic selectivity, introducing a directing group in molecules can exhibit different site-selectivity. This review focuses on the development of ortho-selective borylation of (hetero)arenes by various directing groups, including: (1) Metal-catalyzed directed C–H borylation; and (2) metal-free directed C–H borylation. The directed C–H borylation is shifting from noble metals to metal-free systems, breaking through the dependence of traditional means on metal catalysts and broadening the concept of C–H functionalization.

In the first section, the development of transition metal catalysts for directed C–H borylation is summarized. Among various catalysts, the iridium complexes have proven to be most active toward C–H borylation. The 16e intermediate  $[\text{Ir}(\text{dtbpy})(\text{Bpin})_3]$  (dtbpy=4,4'-di-tert-butyl-2,2'-bipyridine, Bpin = 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) has been proved to be the catalytically active species in the  $[\text{Ir}(\text{X})(\text{cod})_2]/\text{dtbpy}$  (X=OMe or Cl, cod=1,5-cyclooctadiene) catalyzed directed C–H borylation. Three different strategies have been developed for the direct regioselective C–H bond borylation: Chelate directed, relay directed, and outer-sphere directed. Notably, dimethylsilyl can be employed as the directing group in Ir-catalyzed ortho-borylation of arenes. In addition to iridium, the use of other transition metal catalysts including rhodium and palladium has met some success as well.

The second section first analyses the disadvantages of traditional C–H borylation by transition metal catalysts. The requirement of precious metals and metal residues in the final product will limit the application of these processes, especially in large-scale synthesis. Alternatively, some novel metal-free electrophilic borylations of arenes have been reported which proceed via borenium or boronium species, but stoichiometric quantities of by-products are formed at the same time. Therefore, the development of simpler and efficient metal-free C–H bond borylation is highly desirable. Then we show our discovery on the development of a talent approach for the C–H bond borylation of (hetero)arenes including indoles, pyrroles and amides using the readily available  $\text{BBr}_3$  without any additive. Other groups also reported some similar examples after our discovery.

The concluding section of this review discusses the significance of the directed C–H borylation under metal-free conditions, and limitations of the known approaches in this field. The additional breakthroughs required to further advance the metal-free C–H functionalization are described in the concluding section of this review. We hope that this review will not only present the most exciting new discoveries for the C–H borylation of feedstock chemicals into valuable organoboron products, but also provide valuable guidance for researchers, especially in drug and natural product research, facilitating the continued development of synthetic chemistry.

**C–H functionalization, organoboron, metal catalysis, metal-free borylation, (hetero)arenes**

doi: [10.1360/TB-2022-0577](https://doi.org/10.1360/TB-2022-0577)