

芳烃间/对位选择性碳氢硼化反应研究进展

蒋 旺^{a,b} 史壮志^{*,a}^(a) 南京大学化学化工学院 配位化学国家重点实验室 南京 210000^(b) 扬州大学化学化工学院 江苏扬州 225000

摘要 有机硼化物是实现分子多样性的重要砌块,通过碳氢硼化将碳氢化合物转化为有机硼化物的策略非常具有吸引力。其中铱催化的碳氢硼化取得了重大进展。由于取代芳烃通常含有邻位、间位和对位的碳氢键,因此区域选择控制一直是芳香族碳氢硼化的一个长期挑战。在过去十年中,邻位选择性碳氢硼化取得了重大进展,而间位和对位选择性依然具有挑战性。这篇综述旨在对铱催化的间/对选择性芳香族碳氢硼化反应提供一份详尽的总结,从导向和非导向碳氢硼化两个角度进行梳理。

关键词 间位选择性; 对位选择性; 铱催化; 碳氢硼化; 导向基团

Recent Progress in *meta-/para*-Selective Aromatic C—H BorylationJiang, Wang^{a,b} Shi, Zhuangzhi^{*,a}^(a) State Key Laboratory of Coordination Chemistry, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210093^(b) College of Chemistry and Chemical Engineering, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225000

Abstract Organoboron compounds are important building blocks to create molecular diversity. Strategies that can transform the readily available hydrocarbons into these compounds by C—H borylation are highly attractive. In this context, significant progress has been made towards iridium-catalyzed C—H borylation. Because substituted arenes typically contain *ortho*-, *meta*- and *para*-C—H bonds, regiocontrol has been a long-standing challenge within this type of chemistry. During the past decade, significant progress has been made in the *ortho*-selective C—H borylation, while the *meta/para*-selectivity is still challenging. This review aims to provide a comprehensive overview of this topic on *meta/para*-selective aromatic C—H borylation by iridium catalysis. This topic is categorized into directed and non-directed C—H borylation.

Keywords *meta* selectivity; *para* selectivity; iridium catalysis; C—H borylation; directing groups

在过去的二十年中,碳氢键官能团化因可以有效地修饰、改造有机物原有结构而受到了广泛关注^[1]。其中碳硼键在有机化学反应中易转化,应用价值大,因此碳氢硼化反应的研究在有机合成方法学中很热门^[2]。而碳氢硼化的主要挑战则是如何控制选择性,尤其是芳环远端对位和间位的选择性。芳环间位和对位选择性碳氢硼化在诸多科研工作者的努力下已经形成了两种较为成熟的思路:(1)通过导向实现金属催化剂对芳烃远端碳氢硼化选择性的调控;(2)通过调控位阻实现芳环远端间位或对位选择性的碳氢键活化硼化,如 Scheme 1 所示。具体而言,通过导向实现远端碳氢键活化硼化又可分为三种策略:(a)通过底物中的导向基与配体非共价相互作用

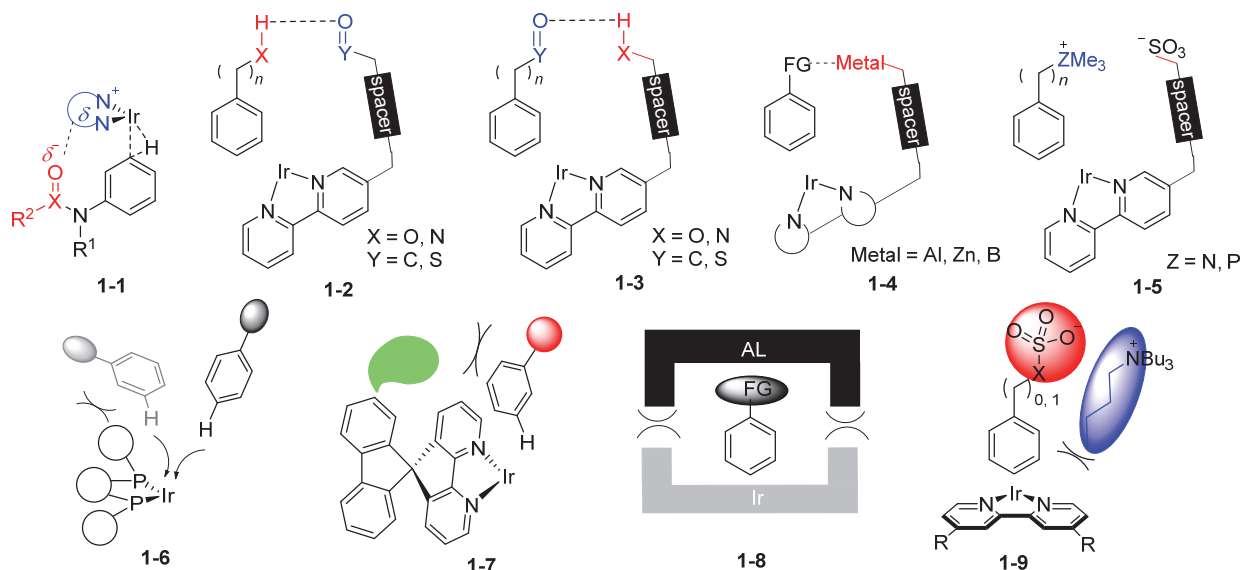
(Scheme 1, 1-1, 1-2, 1-3),将金属导向至远端的碳氢键;(b)通过配体结构的修饰、改造,连接金属原子或硼原子,通过金属原子或硼原子和底物中杂原子配位,实现间位和对位的选择性硼化(Scheme 1, 1-4);(c)通过所形成的离子对或者金属与杂原子离子作用,实现远端选择性(Scheme 1, 1-5)。而非导向的芳烃远端的碳氢硼化则是通过空间位阻效应实现,也可分为两种方式:(a)与金属配位的配体与底物本身的基团产生空间排斥效应,实现底物的间位或者对位的选择性硼化(Scheme 1, 1-6, 1-7);(b)通过底物中带有电荷性的官能团吸附具有较大位阻基团的游离离子,从而将邻位和间位碳氢键屏蔽,实现底物的选择性对位硼化(Scheme 1, 1-8, 1-9)。

* Corresponding author. E-mail: shiz@nju.edu.cn

Received February 22, 2023; revised April 25, 2023; published online May 5, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22025104, 22171134, 21972064, 21901111).

国家自然科学基金(Nos. 22025104, 22171134, 21972064, 21901111)资助项目。



图式 1 芳环间位和对位碳氢硼化的策略

Scheme 1 General strategies for *meta*- and *para*-selective C—H borylation of arenes

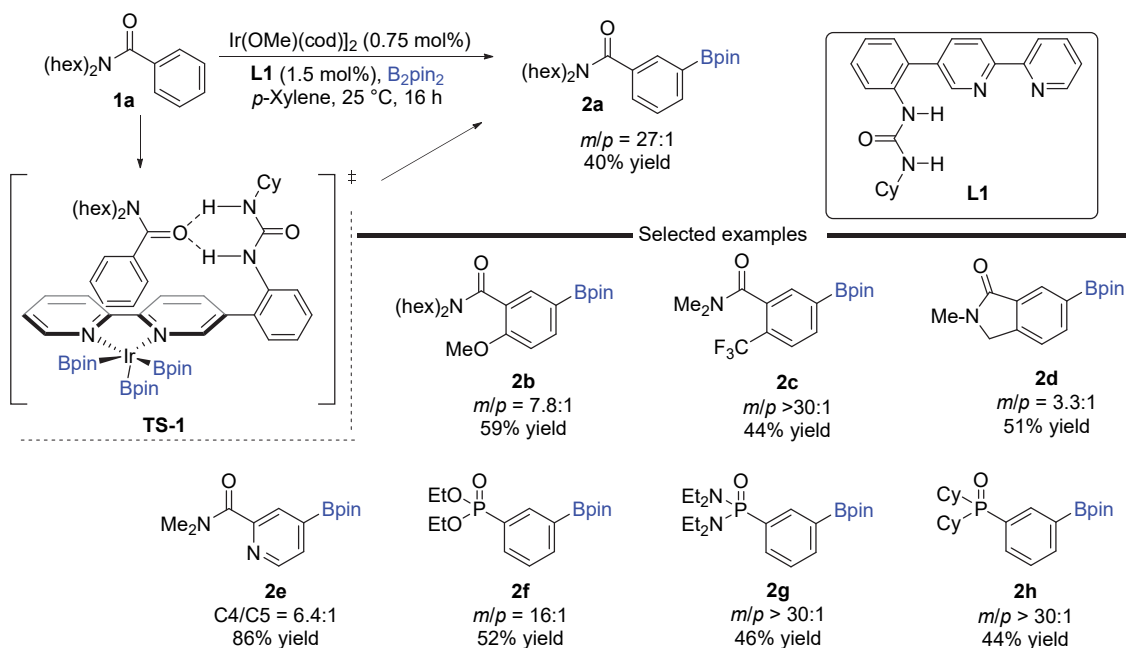
2 导向碳氢硼化

2.1 非共价相互作用导向远端的碳氢硼化

2015 年, Kanai 课题组^[3]报道了通过氢键诱导实现(杂)芳烃间位选择性碳氢硼化(Scheme 2). 他们设计了新的配体 **L1**, 其中氢键供体尿素被连接到联吡啶骨架上. 因此, 该供体和底物中氢键受体之间的相互作用使得催化剂的金属中心非常接近反应所需的碳氢键. 他们发现, **L1**/Ir 催化体系适用于控制(杂)芳基酰胺 **2a**~**2e** 的间位选择性硼化, 具有良好到优异的区域选择性[最高

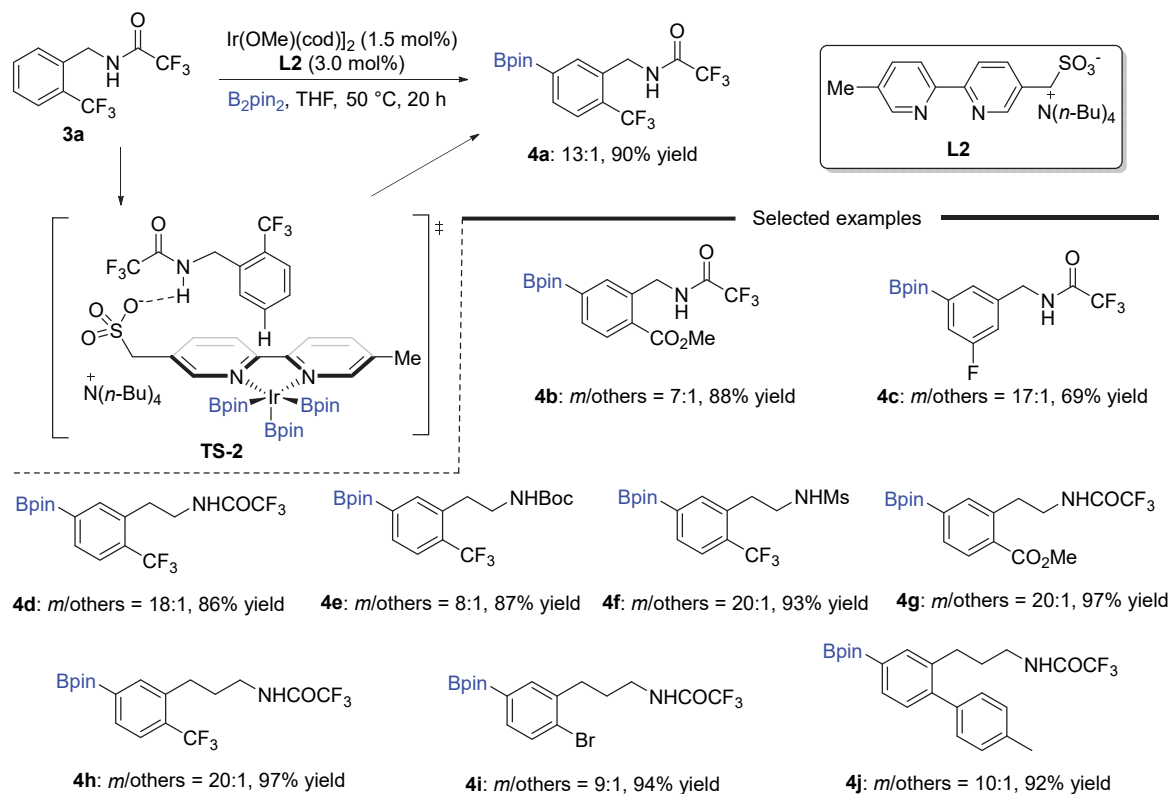
可达 >30 : 1 间位/对位(*m/p*)比]. 除了具有酰胺官能团的底物外, 含磷化合物的碳氢硼化的间位选择性也非常好, 能获得具有高间位选择性的相应产物 **2f**~**2h**, 如磷酸苯基酯 **2f**、磷酸二酰胺 **2g** 和氧化膦 **2h**. 除了提高间位选择性外, Kanai 小组还发现, 由于配体的尿素部分通过氢键识别和捕获底物, 使得反应速度也加快了.

2017 年, Phipps 课题组^[4]又开发了一种使用单一阴离子双吡啶配体实现苄胺、苯乙胺和苯丙胺衍生物的间位选择性硼化(Scheme 3). 这种配体之前在“离子配对模式”中成功地实现了芳烃季铵盐的间位选择性硼



图式 2 氢键诱导芳香酰胺间位碳氢硼化

Scheme 2 *meta*-Selective C—H borylation of aromatic amides via hydrogen bonds



图式3 氢键协助苯胺/苯乙胺/苯丙胺间位碳氢硼化

Scheme 3 *meta*-Selective C—H borylation of benzylic amines/phenylethylamine/amphetamine via hydrogen bonds

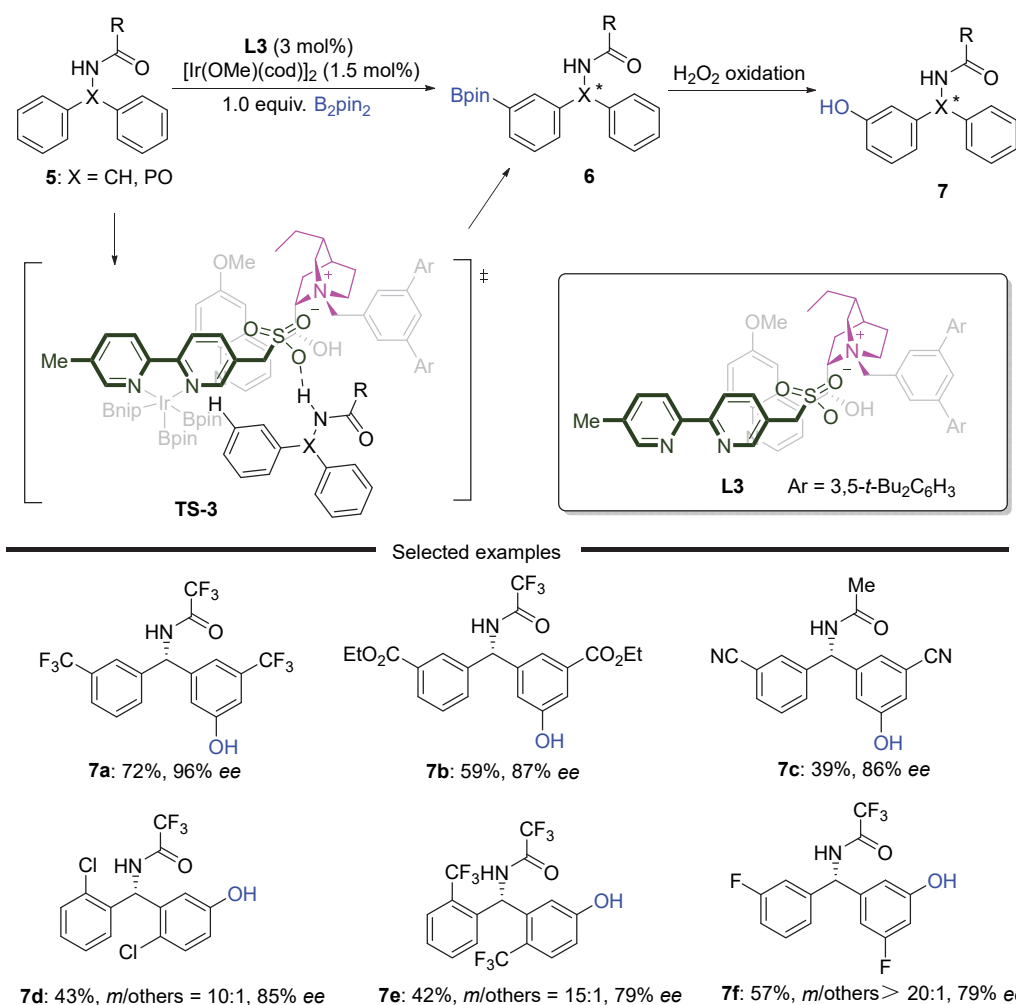
化, 而这篇工作则是证实了该配体在“氢键接受模式”中依然非常有效(TS-2), 并证实了这种策略和配体 L2 用于区域选择性硼化的可行性. 此方法为具有复杂结构的药物分子提供了实用的官能团化途径, 使得非共价相互作用在反应选择性调节的潜力被进一步开发. 该方案通过与 Kanai 课题组相反电子效应策略, 提供了互补的底物范围, 间位/对位的选择性高达 20 : 1, 产率良好, 官能团相容性良好, 在有卤素(4c 和 4i)或者吸电子取代基(4a~4h)的情况下依然有较高的产率. 因此此反应具有工业化潜力, 且为具有相似骨架的复杂结构药物提供了新的官能化方法.

2020 年, Phipps 及其同事^[5]使用二氢喹啉(DHQ)衍生的手性阳离子代替非手性阳离子四正丁基铵(Scheme 4), 以形成手性离子对配体 L3, 通过配体支链的磺酸根与手性铵离子之间的氢键作用(TS-3), 实现了非手性苯甲酰胺底物 5a~5f 与 B₂pin₂ 的对映选择性的间位硼化, 氧化后得到 7a~7f, *ee* 值为 79%~96%. 值得注意的是, 当底物包含竞争性反应位点时, 依然可以得到优异的间选择性产物. 这一方案的提出将芳烃远端选择性硼化拓展到手性构建应用中, 为生物医药领域带来新的发展机遇.

2022 年, 梁勇课题组^[6]开发联吡啶配体 L4 和 L5,

提出了一种精确控制芳烃官能化间位选择性和对位选择性的方法(Scheme 5). 一方面, 将酰胺导向碳氢键活化的环状过渡状态中的共价键模式改变为非共价相互作用(TS-4 和 TS-5), 将配体使用量降至催化量, 提高了原子经济性; 另一方面, 作者基于理论计算的结果, 高效地设计出适用于反应体系的新配体, 减少了筛选配体的重复性实验. 该方法有着良好的官能团相容性, 对于连有给电子基团(8b)、卤素(8c~8e)的苯甲酰胺底物、苯乙酰胺(8g)和芳烃磷酸酯(8h), 均可以选择性较高地分别得到间位选择性硼化的产物(9a~9h)和对位选择性硼化产物(10a~10h).

2022 年梁勇课题组^[7]在此前基础上, 继续通过计算设计出配体 L6, L5 和铱催化剂实现的芳基磺酰基化合物可调的间位和对位选择性碳氢硼化(Scheme 6). 虽然都是通过配体尿素部分和底物磺酰基之间的氢键作用, 但是通过配体骨架结构的调节, 实现了底物间位(TS-6)和对位(TS-7)选择性的调控, 从而做到了芳基磺和芳基磺胺对位/间位选择性硼化. 除了化合物 11d 以外, 11a~11h 均可以获得良好选择性的间位和对位硼化产物, 丰富了芳基磺和芳基磺胺远程碳氢官能团化的方法, 拓展了芳基磺胺和芳基磺构建其他复杂分子的化学空间. 这项工作表明, 过渡态计算在指导选择性碳氢键活化的配



图式 4 氢键协助苯胺间位不对称碳氢硼化

Scheme 4 Asymmetric *meta*-selective C—H borylation of benzylic amines via hydrogen bonds

体设计中可以起到助力作用。

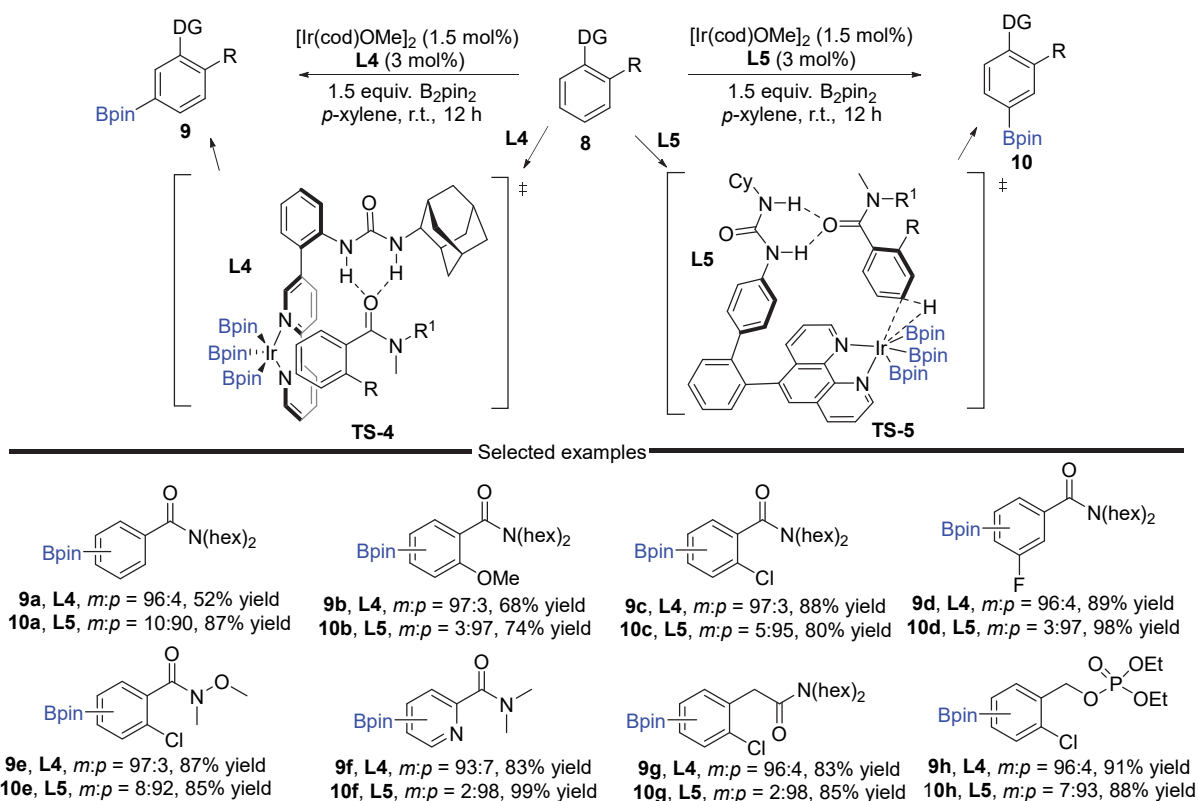
除了氢键协助选择性硼化外, 2021 年 Chattopadhyay 课题组^[8]开发了一种静电模型协助的芳烃间位硼化的方法(Scheme 7). *N*-苯基磺酰胺中氧原子和配体 L7 之间的静电作用使得铱催化剂被推向底物的间位(TS-8). 该方法具有广泛的底物范围(15a~15g). 尽管大多数铱催化的远程碳氢硼化需要 1.0 equiv.的 B₂pin₂, 但该方法只需要一半的 B₂pin₂ (0.5 equiv.), 因此该方法在制药行业有着巨大的应用前景.

2.2 通过配位作用实现远端碳氢硼化

2015 年, Chattopadhyay 课题组^[9]开发了两种互补的方法, 分别实现了芳香醛的邻位和间位选择性碳氢键活化硼化, 在此之前还没有其他方法可以实现芳香醛的间位硼化(Scheme 8). 邻位硼化通过使用叔丁胺作为无痕保护/导向基团, 而间位硼化则通过催化剂配体和底物之间的电荷相互作用, 将金属导向至需要的反应位点, 进而实现间位选择性碳氢键活化硼化. 这两种方法都有

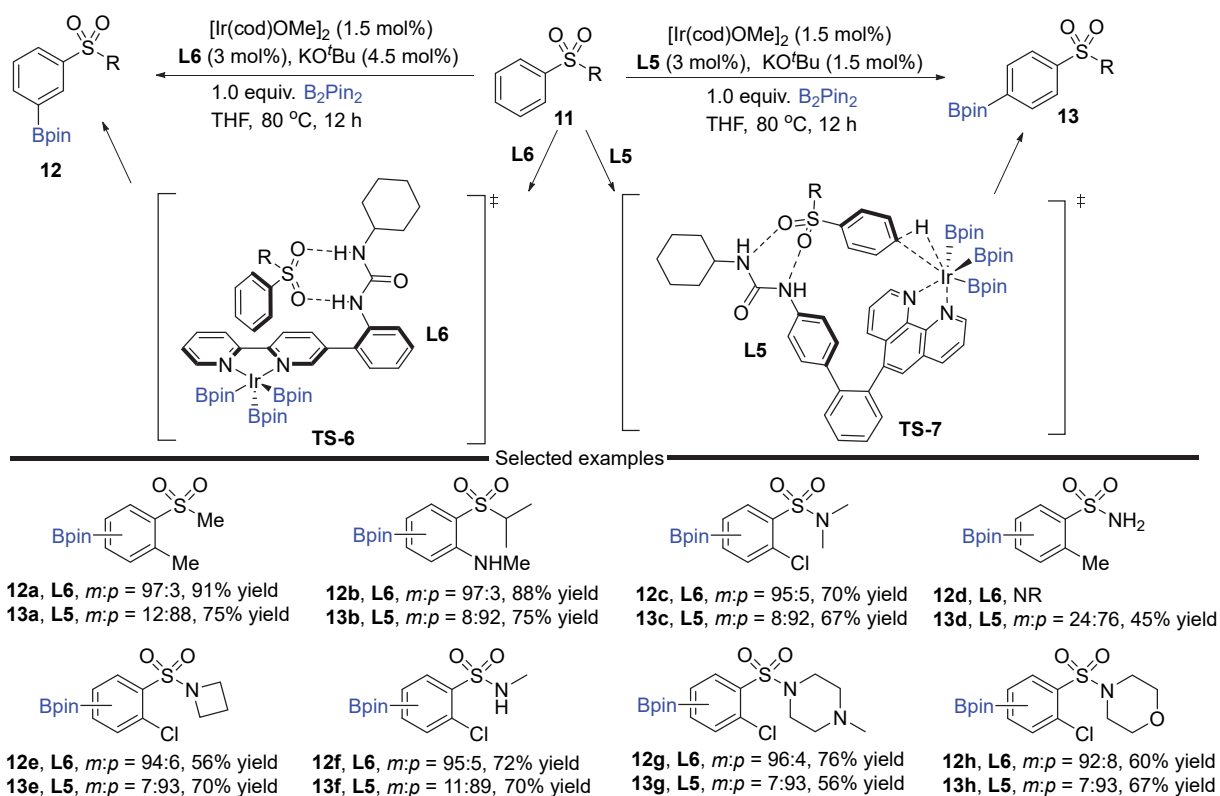
广泛的底物范围和官能团耐受性. 该课题组假设了两种可以增加间位选择性的过渡态: (i)富电子配体和底物中亚胺部分连接的三(硼基)铱络合物产生的静电相互作用, (ii)底物通过亚胺氢原子和催化剂的硼基氧原子之间的氢键(TS-9)或亚胺氮原子和硼原子之间的相互作用(TS-10). 由于在两种情况下(TS-9 和 TS-10)都存在增强间位选择性的静电相互作用的可能, 因此哪种过渡状态(TS-9 或 TS-10)实际控制间位选择性仍然存在疑问. 在氢键导向方法(TS-9)的情况下, 亚胺取代基(R)远离反应中心, 因此, 间位硼化的结果不应取决于 R 基团的大小. 另一方面, 在过渡状态 TS-10 的情况下, 结果应受到 R 基团大小的影响, 因为 R 基团和催化剂的硼基非常近. 通过实验发现, 当亚胺取代基 R 从 *t*-Bu 到 *i*-Pr 到 Me 的立体变化增强了间位选择性. 因此认为过渡状态 TS-10 是更具可能性的合理过渡态.

2021 年, Doria 课题组^[10]报道了一种合理设计的超分子硼化铱-锌催化剂, 通过可逆和动态的锌原子和氮



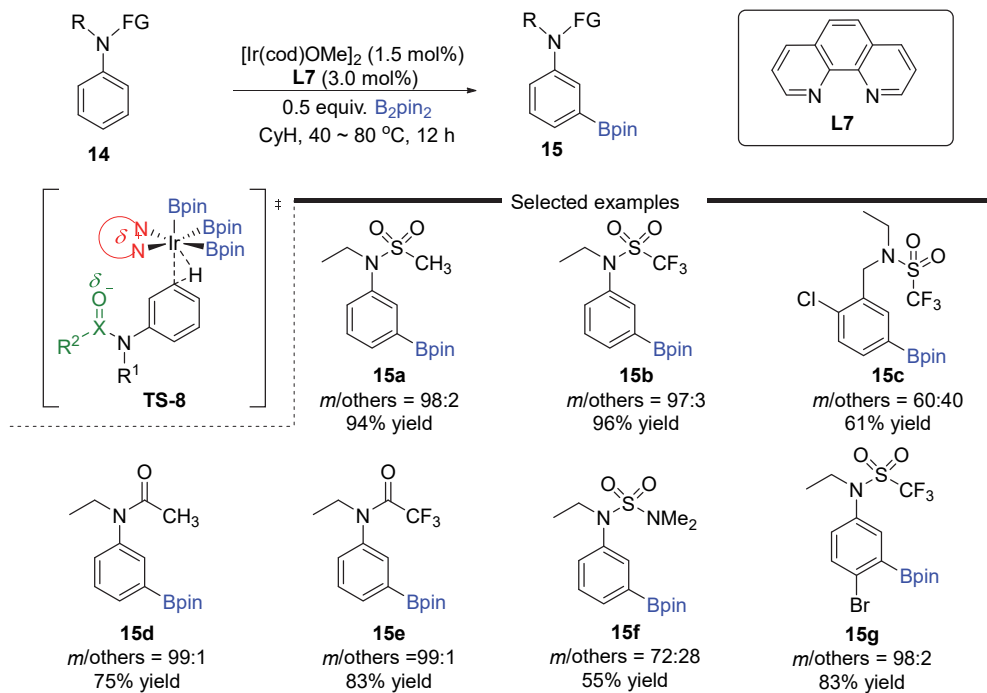
图式 5 计算机辅助设计配体实现芳环远端碳氢可控硼化

Scheme 5 Computationally designed ligands enable tunable borylation of remote C—H bonds in arenes



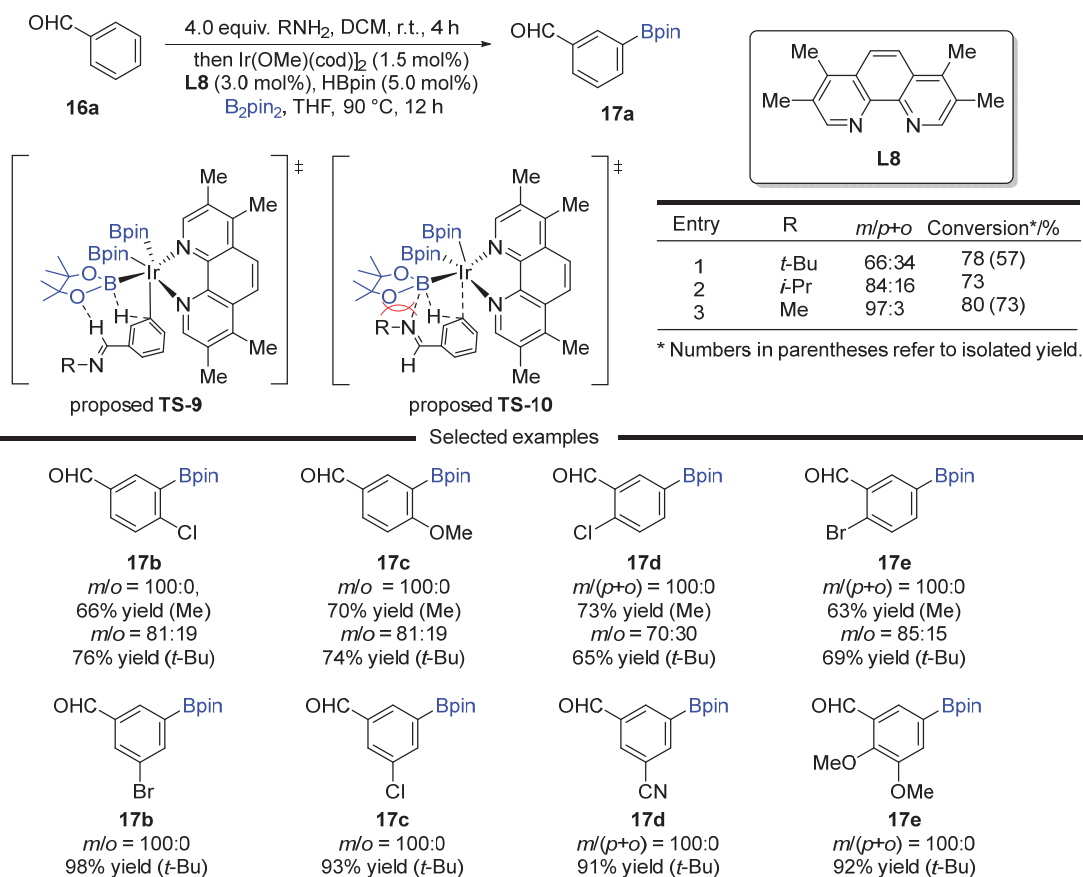
图式 6 氢键协助磺酰芳烃的间/对选择性碳氢硼化

Scheme 6 Controlled *meta*-/*para*-selective C—H borylation of aryl sulfonyl compounds via hydrogen bonds



图式 7 静电作用协助酰基芳胺间位碳氢硼化

Scheme 7 *meta*-Selective C—H borylation of acyl aromatic amines via electrostatic interactions



图式 8 氮硼配位协助芳香醛间位碳氢硼化

Scheme 8 *meta*-Selective C—H borylation of aromatic aldehyde via B—N coordination

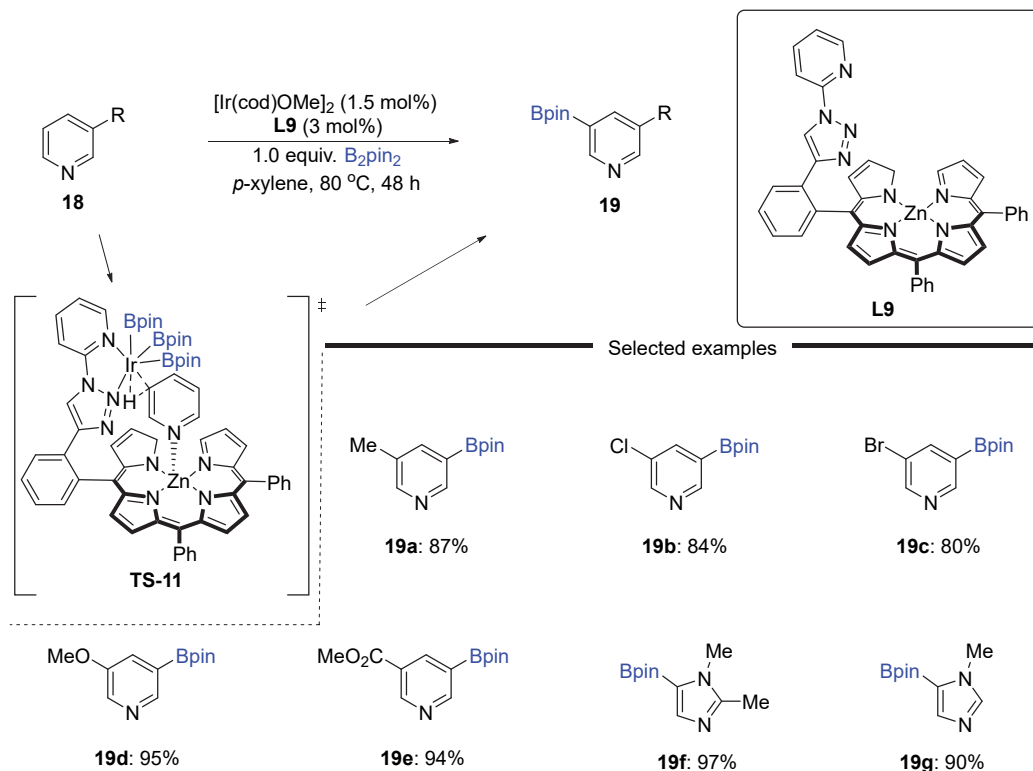
原子非共价相互作用, 对吡啶类衍生物实现间位碳氢键的选择(**TS-11**) (Scheme 9). 利用配体卟啉部分络合的金属锌和底物吡啶之间的配位作用, 以及配体骨架的可调节性, 实现了催化金属反应位点的选择. 该文所述的催化系统动力学、机理和底物选择性方面具有较高的新颖性. 基于锌(II)-卟啉支架 **L9** 的底物识别位点和活性位点之间的距离调控, 实现了 3-取代吡啶和 *N*-甲基咪唑的间位硼化(**18a**~**18g**). 此外, 除了联吡啶或菲啰啉衍生物之外, 该方法中通过调节配体支架从而改变催化金属识别位点和反应活性位点的思路, 可运用至其他金属催化体系中.

2.3 通过离子作用实现芳烃季铵盐间位导向的碳氢硼化

2016年, Phipps 课题组^[11]开发了一种容易制备的阴离子配体, 其参与底物-催化剂-离子配对相互作用, 以实现两种不同类别的芳香族季铵盐的间选择性硼化 (Scheme 10). 在过渡金属催化中使用非共价相互作用来控制区域选择性是一个很有潜力的策略. 这项研究证明了通过离子配对实现区域选择性的可行性. 在设计合适的离子配对配体时, 他们首先阐述了一个铱催化硼化的基本过渡态, 由 Singleton、Maleczka、Smith 及其同事计算. 通过修改结构将含磺酸根的支链连接到联

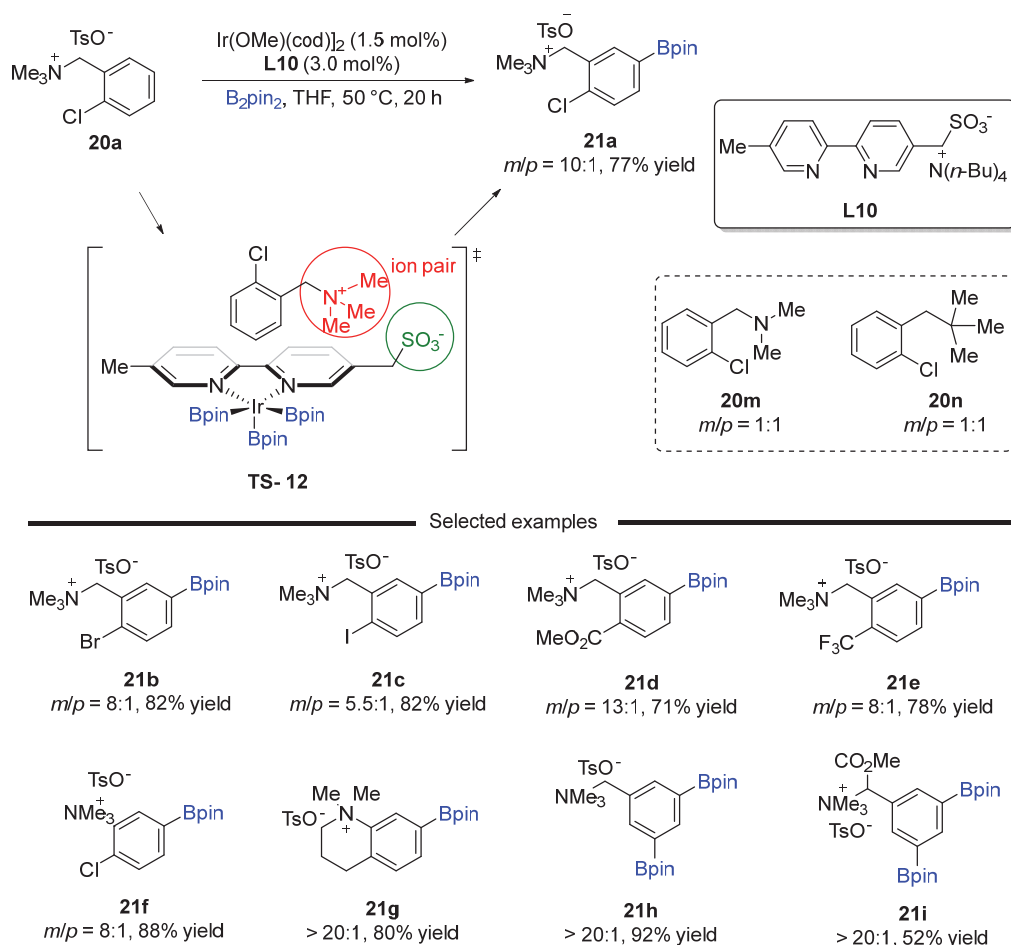
吡啶主链上. 在烷基铵盐上, 正电荷分布在与氮直接相邻的甲基/亚甲基单元上, 发生的离子配对相互作用 (**TS-12**) 产生了良好的间位选择性. 同时该组也使用季铵化的 2-氯苯胺(**20a**)作为底物, 联吡啶作为配体, 在四氢呋喃和环己烷中的选择性很低. 用两种非阳离子替代物(**20m**, **20n**)对 **20a** 进行的对照实验, 在使用 **L10** 为配体的情况下并没有选择性, 证明了基质上正电荷的重要性, 支撑起离子配对假设. 此外, 向使用 **L10** 为配体的 **20a** 的硼化反应中添加过量磺酸叔丁胺, 导致间选择性降低, 这可能是由于过量的四丁基铵正离子取代了吸引配体中阴离子的底物, 以至于随后非定向硼化增加. 该反应底物范围广、产率良好和选择性高, 当邻位有取代基时, 可以较优的间对比得到间位单硼化的产物(**21a**~**21g**), 而没有官能团的芳烃季铵盐则得到了两个间位双硼化的产物(**21h** 和 **21i**).

2018年, Chattopadhyay 课题组^[12]开发了一种新颖、有效的苯甲酰胺的间对位选择性硼化的方法 (Scheme 11), 可以分别实现苯甲酰胺的间位选择性硼化和对位选择性硼化, 该方案使用带有支链呈 L 形双功能配体 **L11**, 其在碱的作用下, 形成钾盐. 其中钾离子与底物产生非共价相互作用. 该配体与酰胺基团或者酯基产生非共价相互作用时有着截然不同的结果, 配体原位产生的钾离子和苯甲酰胺类底物产生非共价相互作用时



图式 9 配位作用协助吡啶间位碳氢硼化

Scheme 9 *meta*-Selective C—H borylation of pyridines via coordination



图式 10 离子对协助间位碳氢硼化

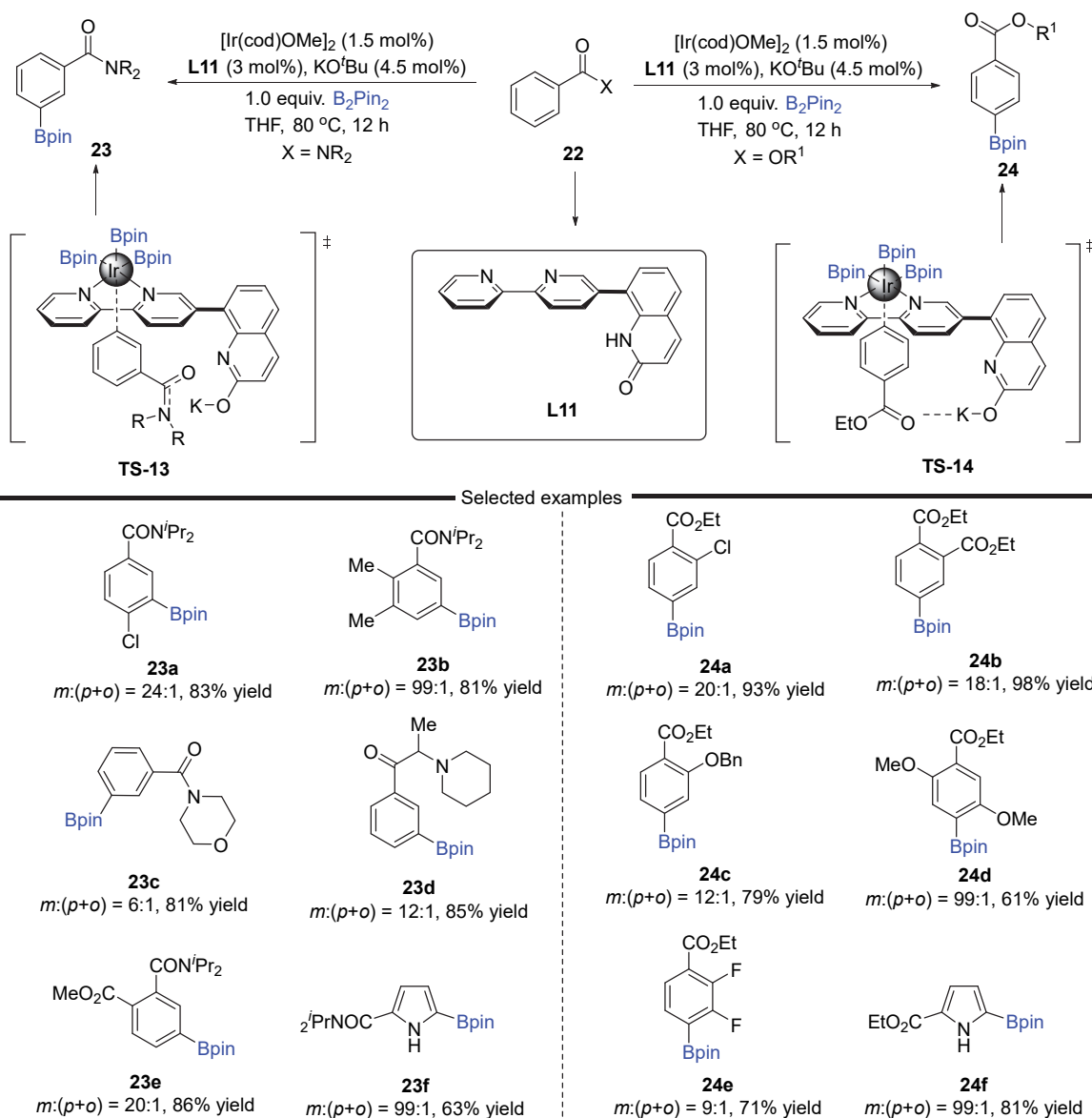
Scheme 10 Ion-pair assisted *meta*-selective C—H borylation

(TS-13), 催化剂的反应活化位点在底物的间位(23a~23f), 而在与苯甲酸酯类底物产生非共价相互作用时(TS-14), 铱催化剂的反应活化位点在底物的对位, 得到的是对位选择性硼化的产物(24a~24f). 该反应广泛的底物范围、官能团耐受性和较好的间、对位选择性, 给具有类似骨架的化合物提供了后续修饰的方法.

2019年, Nakao 课题组^[13]基于之前位阻效应实现对位选择性硼化的基础上, 开发了一种新的 Ir-LA 双功能催化剂, 用于苯甲酰胺和吡啶的间位选择性碳氢硼化(Scheme 12). 带有一定正电荷性的铝原子或硼原子识别富电子的羰基(TS-15)或吡啶的氮原子(TS-16), 通过非共价作用相连, 而后再通过链状吡啶骨架将铱催化剂中心置于底物间位附近. 在苯甲酰胺的间位选择性硼化中, 选择侧链连接金属铝的配体 L12, 该配体中铝原子和酰胺羰基的配位作用, 将催化金属铱推向了间位的碳氢键, 实现了 25a~25f 等的苯甲酰胺碳氢键间位硼化. 而在吡啶底物中则是通过支链连接硼原子的配体 L13, 利用氮硼原子之间的电荷作用实现了吡啶 27a~

27c 的间位碳氢硼化. 反应底物官能团良好的耐受性, 以及较高的选择性都是该反应的特色. 证明了该新颖的配体通过路易斯酸碱相互作用来控制碳氢键官能化反应的选择性可以实现, 该方案可以用于其他过渡金属催化的碳氢键官能团化中, 且在生物医药合成修饰方面有着重要的作用.

2022年, 梁勇课题组^[14]设计了一种容易获得的阴离子配体, 并开发了七类芳香季铵盐和磷盐的铱催化对位选择性的碳氢硼化(Scheme 13). 所开发的“联苯菲咯啉”配体 L14, 利用配体支链上的氨基磺酸与芳烃季铵盐形成的离子对, 为远程碳氢键选择性硼化提供了一种新途径. 该方法实现了芳香季铵盐的对位碳氢键硼化, 丰富了区域选择性碳氢键硼化的合成方法. 该反应有着良好的底物兼容性, 含有卤素(30a~30c, 30g~30h)或酯基(30d)的底物都有优异的产率, 即使是含有大位阻的三甲基硅基或者在杂芳环中也依然有着较高的收率(30e~30f). 该方案为芳烃季铵盐对位选择性修饰提供了一种新的可能, 有望在生物制药中获得应用.



图式 11 芳香酰胺的间位碳氢硼化和芳香酯的对位碳氢硼化

Scheme 11 *meta-/para*-Selective C—H borylation of aromatic amide/aromatic esters

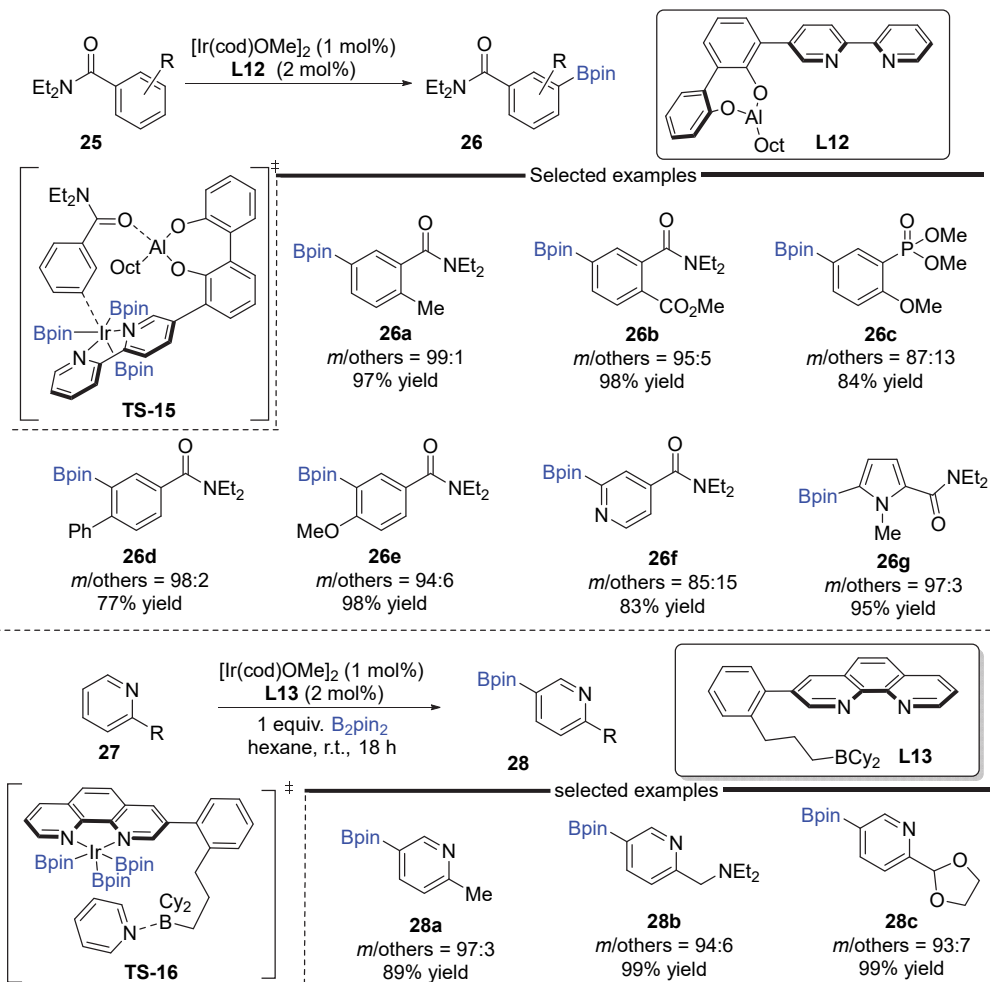
3 非导向碳氢硼化

3.1 配体与底物的空间效应实现远端选择性硼化

2015年, Itami 课题组^[15]开发了一种新的铱催化体系, 实现了对位选择性的芳香族碳氢硼化(Scheme 14). 通过使用大位阻的双膦配体 **L15**, 单取代苯的碳氢硼化的对位选择性高达 91%. 该催化体系与通常反应体系截然不同, 能解决普通铱催化剂无法区分单取代苯衍生物的间位和对位碳氢键的问题. 对位选择性随着芳烃上取代基体积的增加而增加, 表明该反应的区域选择性主要由底物和催化剂之间的空间排斥控制. 空间效应和电子效应都会影响化学反应的区域化学结果, 大多数情况下, 设计一种仅依赖空间因素的碳氢键官能化方法是一

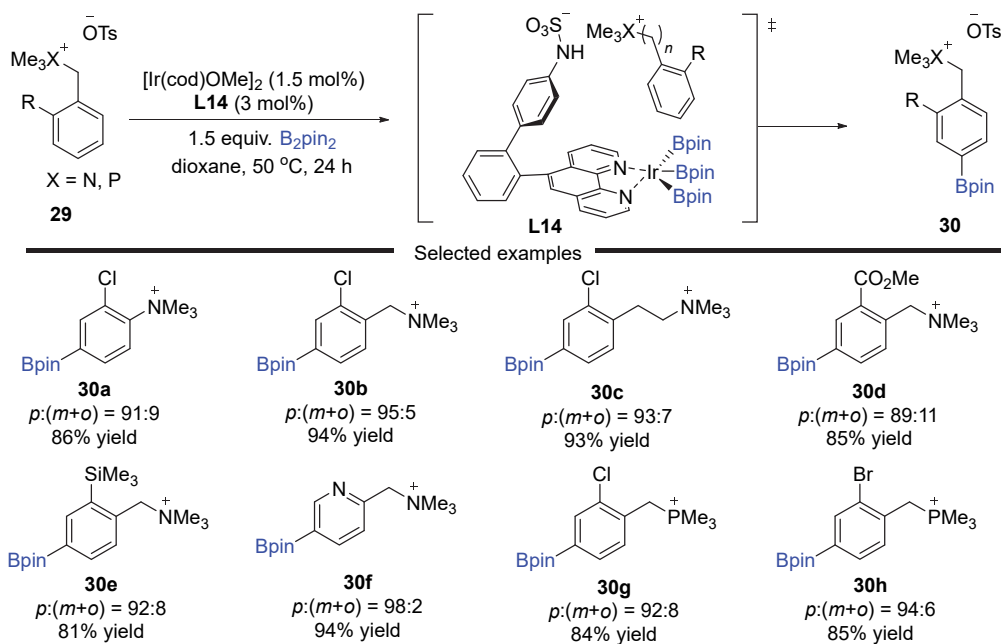
项挑战, 而此方案中利用体积庞大的催化剂和邻位以及间位碳氢键之间的空间排斥(TS-17), 这一简单有效的策略实现了产物(**32a**~**32h**)的合成, 可能适用于一系列芳香族碳氢键官能化反应.

2022年, Ilies 课题组^[16]报道了一种基于远程空间控制的间位选择性硼化策略(Scheme 15), 该策略中屋顶状配体除了保护邻位外, 还保护远端的对位(TS-18), 从而使得金属催化剂只选择性地对间位反应. 该方法实现了铱催化的各种单取代芳烃间位硼化, 无论是连有吸电子基(**33d**)、给电子基(**33e**~**33g**)或是芳基磷酸酯(**33h**)的底物, 均有很好的间位选择性和产率. 该策略仅通过空间效应实现单取代芳基间位硼化.



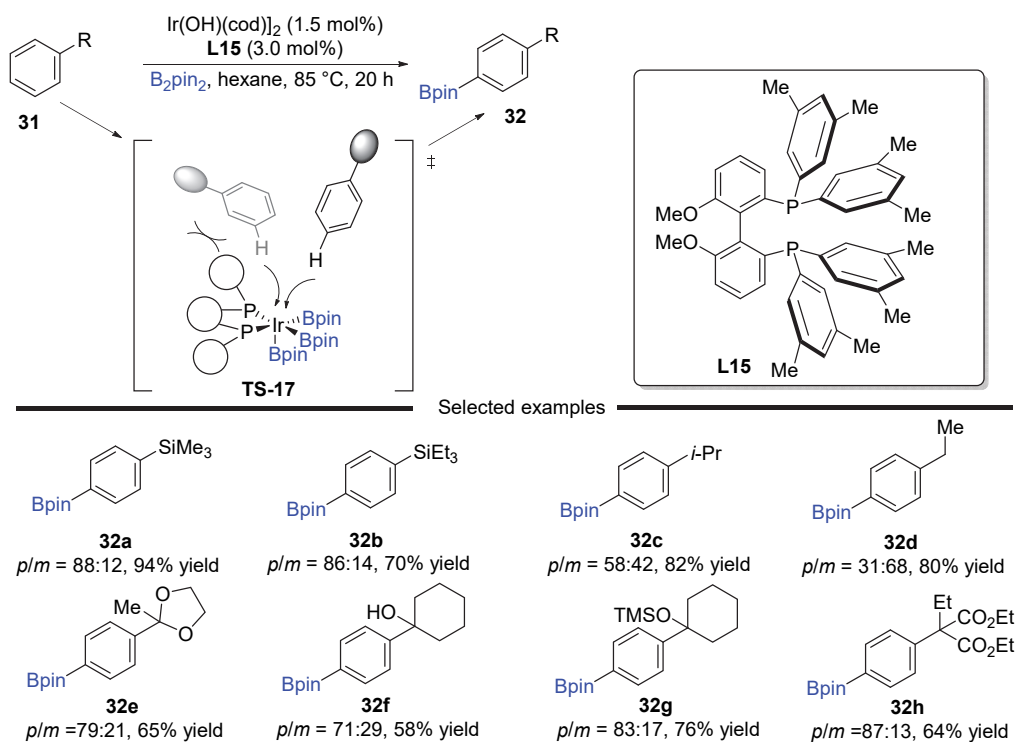
图式 12 酰胺和吡啶的间位选择性硼化

Scheme 12 *meta*-Selective borylation of amide and pyridine

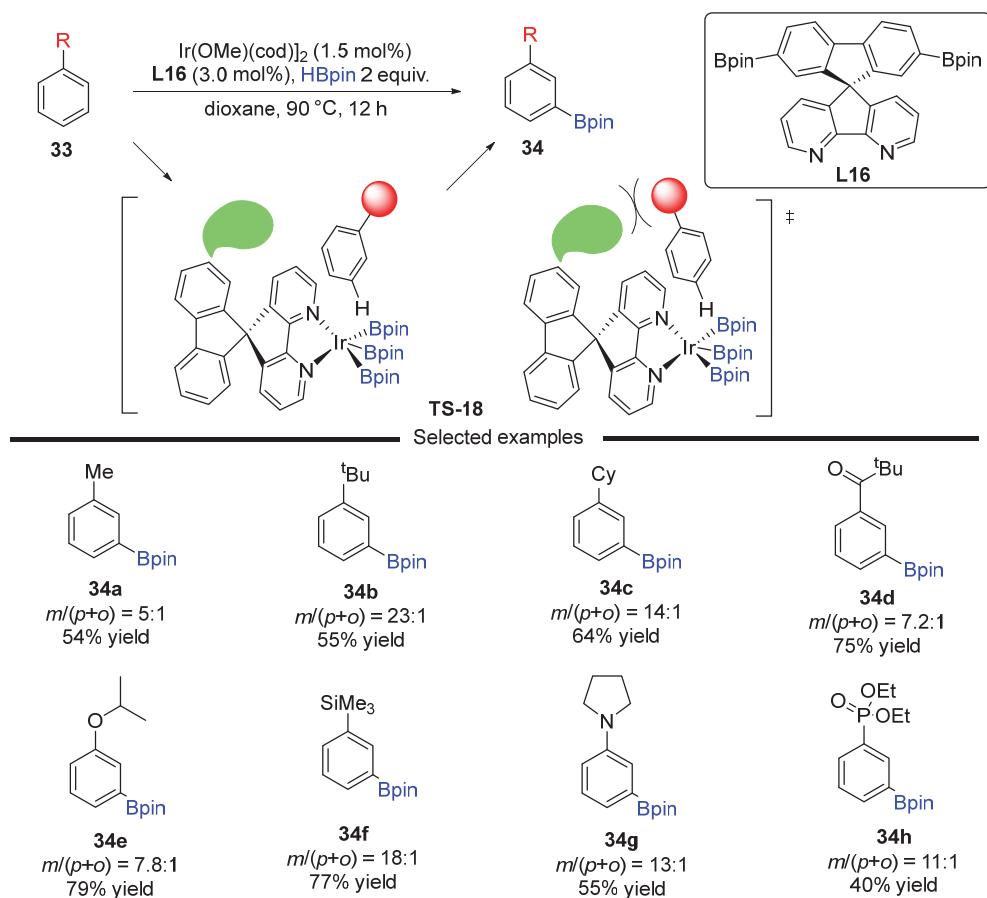


图式 13 离子对协助芳香季铵盐间位碳氢硼化

Scheme 13 Ion-pair assisted *meta*-selective C—H borylation aromatic quaternary ammonium salt



图式 14 双膦配体实现芳烃对位选择性硼化

Scheme 14 *para*-Selective borylation of aromatics by diphosphate ligands

图式 15 芳烃的间位选择性硼化

Scheme 15 *meta*-Selective borylation of aromatic hydrocarbons

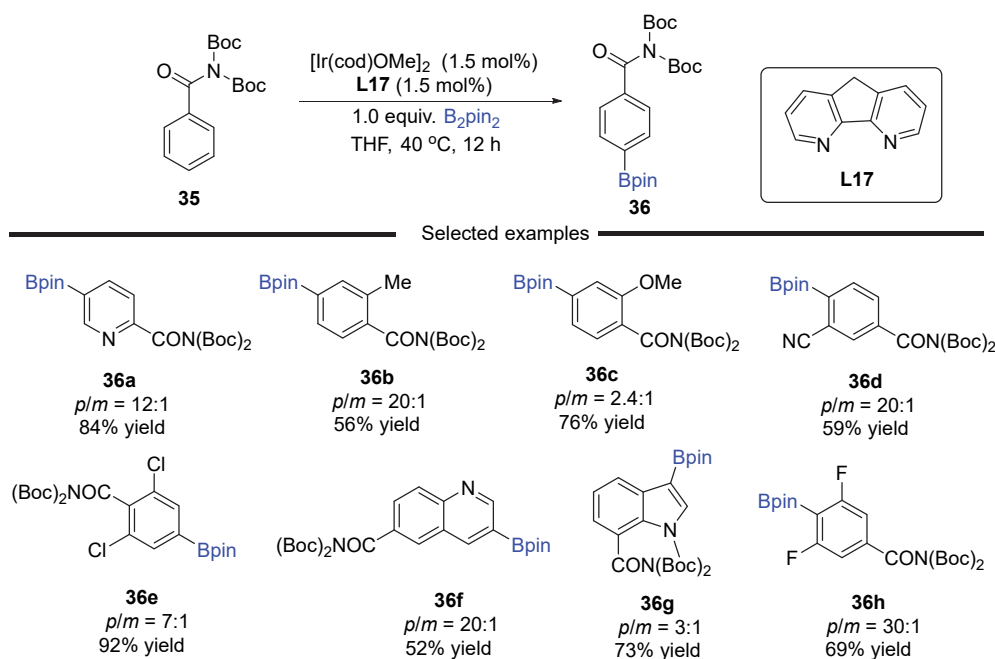
2022年, Chattopadhyay 课题组^[17]开发了一种用于(杂)芳酰胺的通用对位选择性硼化方法(Scheme 16). 所开发的方法显示了广泛的底物范围, 并能耐受各种官能团. 有吸电子基团的底物(**36d**, **36h**)或给电子基团的底物(**36c**)都有中等偏上的选择性, 在杂芳环中更有着优异的选择性(**36f**, **36g**). 为了实现高效的远程对位选择性, 该课题组使用了金属铱和新配体 **L17** 组成的新催化剂体系. 由于中间的亚甲基而发生面内畸变和双叔丁基羰基(Boc)酰胺完全扭曲的几何结构之间产生的空间排斥, 产生了苯甲酰胺的对位选择性. 配体和底物的空间效应和电子效应都具有对位选择性优势, 且该反应在克级合成中催化剂负载可以降低. 此外, 对于进一步的合成应用, 双 Boc 基团可以通过简易的反应条件去除. 该方法实现了芳酰胺的对位官能团化, 并有望在医药合成领域中加以运用.

3.2 催化剂辅助底物与配体空间效应实现远端选择性硼化

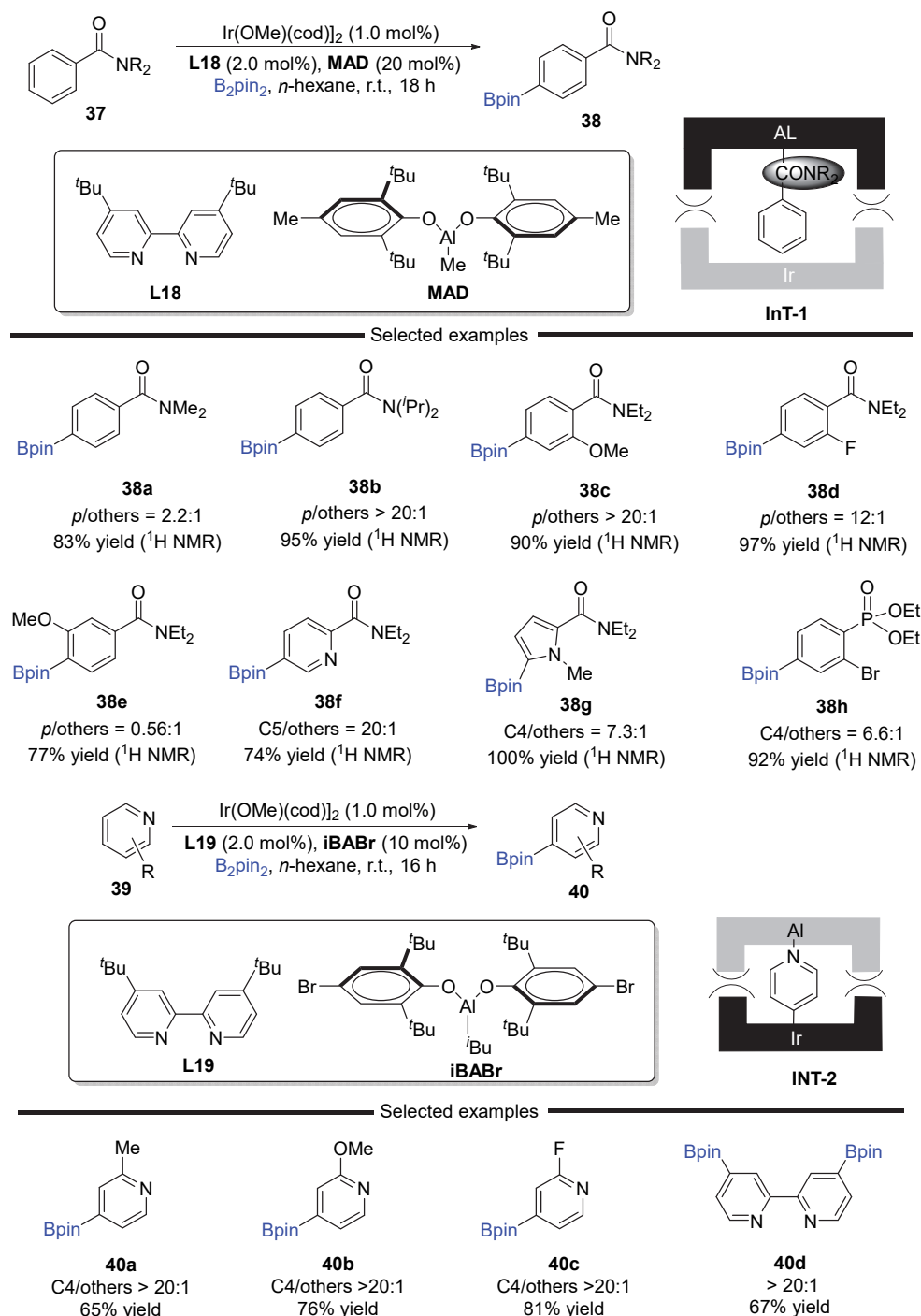
2017年, Nakao 课题组^[18]成功地实现了铱/铝协同催化苯甲酰胺和吡啶的对位选择性碳氢硼化(Scheme 17). 该策略通过铝催化剂连接大位阻的基团和铱催化剂配位的配体之间的空间排斥作用, 分别实现了苯甲酰胺(**InT-1**)和吡啶(**InT-2**)的对位选择性硼化. 尽管使用了强路易斯酸助催化剂, 但该方法对一系列官能团(包括路易斯碱性基团)表现出良好的耐受性, 且不会降低区域选择性. 这项工作证明铱/铝协同催化通过位阻效应实

现化合物对位选择性的碳氢硼化是有效的. 该工作中铝催化剂所起到的作用包括: (1)具有路易斯碱性官能团的芳烃与路易斯酸的络合导致电荷转移, 使芳烃核心更缺乏电子, 因此反应性更强; (2)铱催化剂配体和铝催化剂上的大位阻基团之间的空间排斥将阻断金属铱在邻位和间位碳氢键活化的可能, 从而实现对位选择性硼化. 最后通过调节铝催化剂和铱催化剂的配体, 分别实现了芳基酰胺或芳基磷酸酯(**37a**~**37h**)和吡啶(**39a**~**39d**)的对位选择性硼化.

2019年, Phipps 课题组^[19]和 Maleczka 课题组^[20]几乎同时分别发表了他们所开发的, 利用配体的阴离子和体系中的大位阻基团阳离子产生的离子对(**TS-19**), 使得铱催化剂对底物的对位实现选择性地碳氢键活化硼化(Scheme 18). 其中 Phipps 课题组使用配体 **L20**, 分别实现了苯胺、苄胺、苯酚和苯甲醇的对位选择性硼化(**42a**~**42d**), Maleczka 课题组则使用配体 **L21**, 完成了苯胺、苯酚和苯甲醇的对位选择性硼化(**44a**~**44d**). 此外, 除了配体和反应温度稍有不同外, 两个反应体系也很相近. 他们的方案均是通过大体积四丁基铵阳离子与底物的离子配对, 底物呈阴离子. 大体积阳离子阻断了金属和底物间位碳氢键反应, 促进了最偏远且通常最具挑战性的对位的硼化. 从而实现了最为常见的芳烃结构(包括苯胺、苄基胺、酚和苄基醇)的对位选择性硼化. 利用该方法制备的苯胺、苄胺、苯酚和苯甲醇硼化产物可以用于制备更复杂的化合物.



图式 16 *N*-Boc 酰胺的对位选择性硼化
Scheme 16 *para*-Selective borylation of *N*-Boc amide



图式 17 铝路易斯酸协助的对位选择性硼化

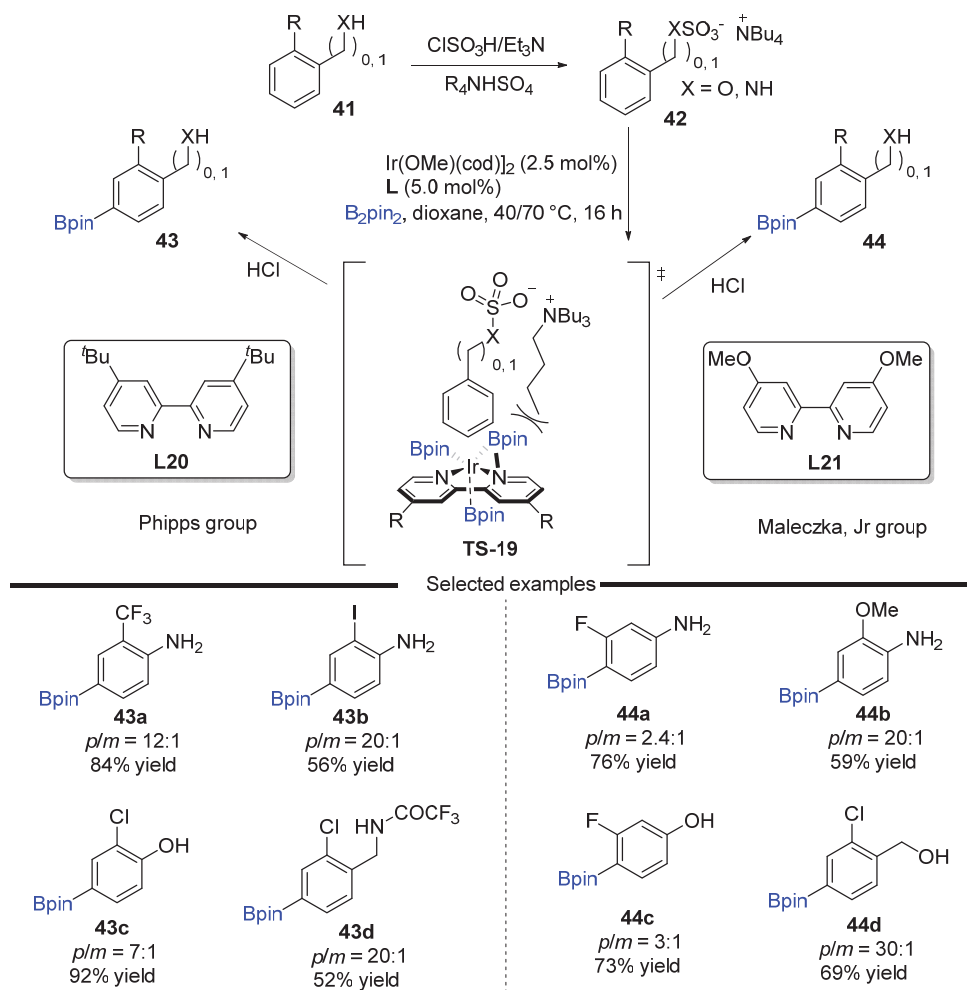
Scheme 17 *para*-Selective borylation assisted by aluminum lewis acid

2022 年, Chattopadhyay 课题组^[21]又在此前基础上设计了一种新的配体框架 L22. 使用该配体可以实现室温下芳香胺的对位选择性硼化(Scheme 19), 从而开发了一种用于苯胺对位选择性硼化的新方法. 所开发的方法无需多步骤的保护/脱保护过程即可实现芳香胺的对位硼化. 利用该方案的配体系统, 已经实现了多种不同结构、不同取代基的芳香胺的对位选择性硼化(46a~46f). 各种对照实验表明, 对位选择性的起源仅取决于原位生成

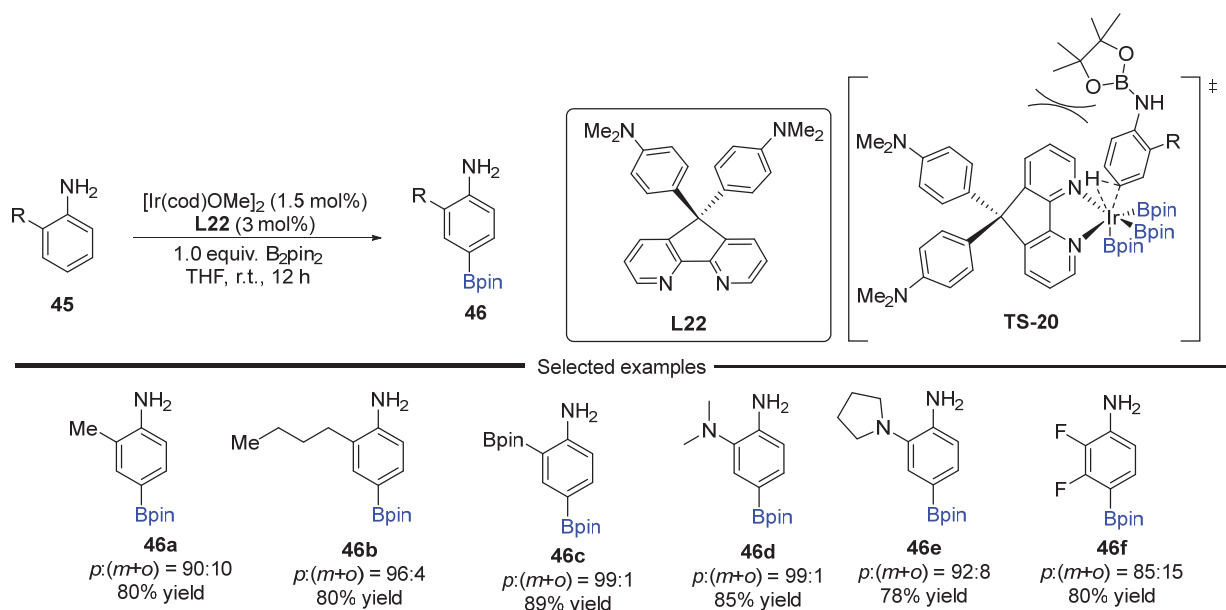
的 *N*-Bpin 和苯胺底物的邻位取代所产生的空间拥挤 (TS-20). 该方法有望在药物化学、制药工业和天然产物合成中得到广泛应用.

4 总结和展望

分别从导向和非导向的角度讨论了铱催化的(杂)芳烃的远程区域选择性碳氢硼化. 通过非共价相互作用, 如氢键、离子配对、路易斯酸碱复合、空间排斥和其他



图式 18 离子对协助的对位选择性硼化
 Scheme 18 Ion-pair assisted *para*-selective borylation



图式 19 芳胺的对位选择性硼化
 Scheme 19 *para*-Selective borylation of aromatic amines

非共价识别, 实现了间位选择性或对位选择性. 尽管取得了一些进展, 但挑战依然存在. 首先, 底物类型非常有限, 尤其是对脂肪族化合物区域选择性碳氢硼化的研究仍然较少^[22]. 其次适用的催化金属通常较为昂贵, 以及手性配体的构建依然一片空白. 最后非金属(如 BBr_3)实现的导向碳氢硼化位点选择依然停留在近端位点^[23], 无法实现远端的碳氢硼化. 因此, 这一领域仍需要更多的努力, 重点是开发新的策略和新型手性/非手性配体.

References

- [1] (a) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
(b) Zhang, F.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6906.
(c) He, J.; Wasa, M.; Chan, K.S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754.
(d) Sambiagio, C.; Schönbauer, D.; Blicke, R.; Dao-Huy, T.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delord, J.; Besset, T.; Maes, B. U. W.; Schnurch, M. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603.
- [2] (a) Kuninobu, Y.; Torigoe, T. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4126.
(b) Haldar, C.; Hoque, M. E.; Chaturvedi, J.; Hassan, M. M. M.; Chattopadhyay, B. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 13059.
(c) Dutta, U.; Maiti, S.; Bhattacharya, T.; Maiti, D. *Science* **2021**, *372*, 701.
(d) Wang, M.; Shi, Z. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 7348.
(e) Hu, J.; Fergar, M.; Shi, Z.; Marder, T. B. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 13129.
(f) Hu, J.; Lv, J.; Shi, Z. *Trends Chem.* **2022**, *4*, 685.
- [3] Kuninobu, Y.; Ida, H.; Nishi, M.; Kanai, M. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 712.
- [4] Davis, H. J.; Genov, G. R.; Phipps, R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 13351.
- [5] Genov, G. R.; Douthwaite, J. L.; Lahdenperä, A. S. K.; Gibson, D. C.; Phipps, R. J. *Science* **2020**, *367*, 1246.
- [6] Chang, W.; Chen, Y.; Lu, S.; Jiao, H.; Wang, Y.; Zheng, T.; Shi, Z.; Han, Y.; Lu, Y.; Wang, Y.; Pan, Y.; Yu, J.; Houk, K. N.; Liu, F.; Liang, Y. *Chem* **2022**, *8*, 1775.
- [7] Wang, Y.; Chang, W.; Qin, S.; Ang, H.; Ma, J.; Lu, S.; Liang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202206797.
- [8] Chaturvedi, J.; Haldar, C.; Bisht, R.; Pandey, G.; Chattopadhyay, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7604.
- [9] Bisht, R.; Chattopadhyay, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1, 84.
- [10] Trouv, J.; Zardi, P.; Al-Shehimi, S.; Roisnel, T.; Doria, R. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 18006.
- [11] Davis, H. J.; Mihai, M. T.; Phipps, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 39, 12759.
- [12] (a) Hoque, M. E.; Bisht, R.; Haldar, C.; Chattopadhyay, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7745.
(b) Bisht, R.; Hoque, M. E.; Chattopadhyay, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 15762.
- [13] Yang, L. C.; Uemura, N.; Nakao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7972.
- [14] Lu, S.; Zheng, T. Y.; Ma, J. W.; Deng, Z. M.; Qin, S. M.; Chen, Y.; Liang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202201285.
- [15] Saito, Y.; Segawa, Y.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5193.
- [16] Ramadoss, B.; Jin, Y.; Asako, S.; Ilies, L. *Science* **2022**, *375*, 658.
- [17] Hoque, M. E.; Bisht, R.; Unnikrishnan, A.; Dey, S.; Hassan, M. M. M.; Guria, S.; Rai, R. N.; Sunoj, R. B.; Chattopadhyay, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202203539.
- [18] Yang, L.; Semba, K.; Nakao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4853.
- [19] Mihai, M. T.; Williams, B. D.; Phipps, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15477.
- [20] Bastidas, J. R. M.; Oleskey, T. J.; Miller, S. L.; Smith III, M. R.; Maleczka, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15483.
- [21] Haldar, C.; Bisht, R.; Chaturvedi, J.; Guria, S.; Hassan, M. M. M.; Ram, B.; Chattopadhyay, B. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8147.
- [22] (a) Gao, P.; Yuan, C.; Zhao, Y.; Shi, Z. *Chem* **2018**, *4*, 2201.
(b) Wang, D.; Xue, X.; Houk, K. N.; Shi, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 16861.
- [23] (a) Lv, J.; Chen, X.; Xue, X.; Zhao, B.; Liang, Y.; Wang, M.; Jin, L.; Yuan, Y.; Han, Y.; Zhao, Y.; Lu, Y.; Zhao, J.; Sun, W.; Houk, K. N.; Shi, Z. *Nature* **2019**, *575*, 336.
(b) Iqbal, S. A.; Cid, J.; Procter, R. J.; Uzelac, M.; Yuan, K.; Ingleston, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 15381.
(c) Yamazaki, K.; Rej, S.; Ano, Y.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 213.

(Lu, Y.)