

基于自由基机理的有机硼酯化反应

刘谦益^a 张雷^a 莫凡洋^{*,a,b}

(^a 北京大学 工学院能源与资源工程系 北京 100871)

(^b 江苏省东海县硅产业科技创新中心 连云港 222300)

摘要 有机硼酸和硼酸酯化合物是以 Suzuki-Miyaura 偶联为代表的众多种重要化学反应的底物。发展有机硼化合物的高效合成方法具有重要意义。近十年来,基于自由基机理的有机硼酯化反应得以发展,并迅速成为高效构建碳硼键的一类重要方法。自由基硼酯化反应的一般策略为,利用不同反应条件产生的碳自由基活泼中间体与联硼化合物反应,生成相应的有机硼酸或硼酸酯。本文根据反应产生的碳自由基种类的不同,将硼酯化反应分为基于芳基自由基和基于烷基自由基两大部分。各部分依据自由基前体种类的不同,又具体分为基于碳氮、碳氧、碳卤等化学键的硼酯化反应以及羧酸脱羧硼酯化反应。最后,我们进一步总结分析了未来自由基硼酯化反应的研究趋势。

关键词 自由基化学; 硼酯化反应; 联硼化合物; 芳基自由基; 烷基自由基

Organic Borylation Reactions via Radical Mechanism

Liu, Qianyi^a Zhang, Lei^a Mo, Fanyang^{*,a,b}

(^a College of Engineering, Peking University, Beijing, 100871)

(^b Jiangsu Donghai Silicon Industry S&T Innovation Center, Lianyungang, 222300)

Abstract Organoboronic acids and esters are highly valuable building blocks in cross-coupling reactions and practical intermediates of various functional group transformations. Additionally, organoboronic acids can be utilized directly as small molecule drugs. Therefore, development of efficient methods to synthesize organoboronic compounds is of significant importance. Traditional pathways to synthesize organoboronic compounds mainly rely on electrophilic borylation of organometallic reagent and transition-metal-catalyzed borylation. Radical intermediates have unique chemical property. It is quite different from the property of polar intermediates resulted from the heterolysis of chemical bonds, and also different from the property of the organometallic compounds during transition metal catalysis. As such, borylation based on radical mechanism can realize distinctive reaction process, substrate scope, reaction selectivity, etc., and have great potential in synthesis of organoboronic compounds. In 2010, the Wang's group first reported borylation via radical mechanism. This method realized an efficient direct conversion of anilines into aryl organoboronic esters. Inspired by this innovative work, more and more borylation methods via radical intermediates have been reported and developed as a new avenues for C–B bond formation in the past decade. A series of studies showed that organoboronic acids and esters could be efficiently constructed by the reaction of aryl/alkyl radicals with diboron compounds. In this paper, we summarized the recent development of borylation reactions via radical mechanism, including aryl and alkyl radical borylation. As for aryl radical borylation, activation of substrates containing C–N, C–O, C–S, C–X (X = halogen) bonds and carboxylic acids to C–B bond was summarized respectively. As for alkyl radical borylation, activation of substrates containing C–N, C–O, C–X (X = halogen), C–C bonds and carboxylic acids to C–B bond was summarized respectively. Finally, we made a perspective on the future development direction of this research area.

Keywords radical chemistry; borylation reaction; diboron compounds; aryl radical; alkyl radical

1 引言

有机硼酸 $\text{RB}(\text{OH})_2$ (图 1a) 是硼酸分子的衍生物, 在分子结构上可以看作是硼酸分子的一个羟基被烷基或芳基取代后的产物。有机硼酸酯的结构丰富, 常见的有 RBpin、RBcat、RBneop、RBdan 等多种类型 (图 1a)。有机硼酸与硼酸酯在室温空气氛围下相对稳定。特别是

有机硼酸化合物, 不仅对酸碱具有一定的耐受性, 还具有低毒甚至无毒的优势, 并已在小分子药物的应用中崭露头角 (图 1b)¹。例如, 含有有机硼酸基团的 bortezomib (Velcade)² 是首个 FDA 审核通过的蛋白酶体抑制剂药物, 临床上用于治疗多发性骨髓瘤与套细胞淋巴瘤。

* E-mail: fmo@pku.edu.cn; Tel.: 010-82529331

Received ; published .

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21772003 and 21933001).

项目受国家自然科学基金(No. 21772003, 21933001)资助。

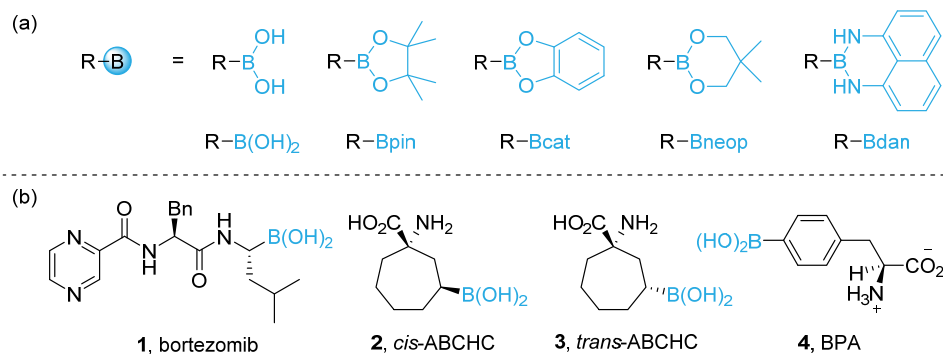
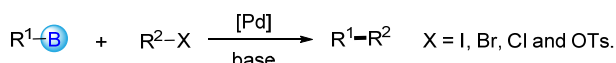


图 1 (a)有机硼酸与硼酸衍生物的结构; (b)含硼酸基团的生物活性分子

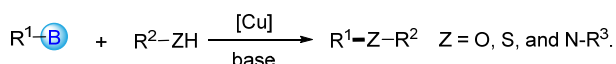
Scheme 1 (a) Organoboronic acids and their common derivative; (b) Bioactive molecules containing organoboronic acid groups

由于硼在元素周期表中属于准金属元素,有机硼酸和硼酸酯不仅具有经典有机化合物的稳定性,还可以在过渡金属催化作用下,通过转金属化过程将有机基团从硼原子转移到金属原子上,生成金属有机配合物,并进一步参与一系列的金属有机化学反应³。特别是Suzuki-Miyaura偶联,即需要有机硼酸或硼酸酯作为底物,在钯催化下进行与卤化物的C-C键构建反应(图2a)⁴。这一偶联方法具有底物普适性广、反应条件温和、产率高等特点,而且已经广泛应用于了医药⁵、农药⁶、有机材料⁷等分子的合成中。除C-C键偶联外,有机硼酸和硼酸酯还可以在铜催化下与酚、芳胺或硫酚等试剂进行Chan-Evans-Lam偶联反应,实现C-B键向C-N、C-O和C-S等多种碳杂键的高效转化(图2b)⁸。

(a) Suzuki-Miyaura coupling



(b) Chan-Evans-Lam coupling



(c) Petasis reaction

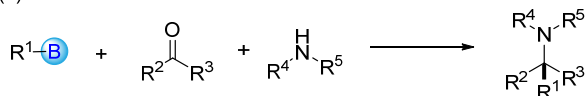


图 2 有机硼酸和硼酸酯在合成中的应用

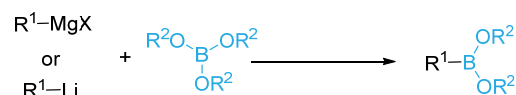
Scheme 2 Application of organoboronic compounds in synthesis

由于电负性的差别,有机硼酸和硼酸酯中与硼直接相连的碳具有亲核性,因此还可以在一定条件下直接与亲电试剂反应。Petasis反应以有机硼酸或硼酸酯、羰基化合物和胺为原料,反应过程中羰基化合物先与胺缩合得到亚胺(或亚胺正离子)中间体,随后有机硼酸或硼酸酯的具有亲核性的有机基团对这一中间体进行亲核加成,最终得到三组分缩合的产物(图2c)⁹。Petasis反应不仅可以构建三级胺骨架,还可以构建四级碳中心,在复杂氨基酸、 β -氨基醇与氨基酚等分子的合成中具有广泛的应用¹⁰。

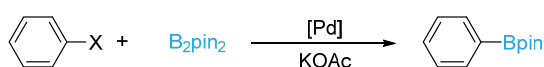
有机硼酸和硼酸酯本身作为药物的潜力以及在合

成中的重要应用一直驱动着C-B键构建方法的探索与发展。传统的合成方法利用芳基格氏试剂或芳基锂试剂与烷氧基硼酸酯反应,再经过水解得到相应的有机硼化物(图3a)¹¹。虽然这一经典的亲电硼酯化合成方法仍被使用,但是反应条件严苛以及底物兼容性差等缺点限制了其广泛应用。1995年,Norio Miyaura课题组报道了钯催化下的卤代芳烃与联硼酸频哪醇酯的偶联反应(图3b)¹²。这一合成方法通过使用合适的弱碱醋酸钾,可以使产物停留在芳基硼酸酯,并具有产率高与底物普适性广等优势,是芳基硼酸酯的重要合成方法。除卤代芳烃外,多种多样的底物(如烯烃¹³、炔烃¹⁴、烯基醇酯¹⁵和酮¹⁶等化合物)也实现了过渡金属催化下的硼酯化过程¹⁷。此外,以John F. Hartwig课题组为代表发展的过渡金属催化的C-H键活化反应可以直接实现在加热条件下对惰性烷烃与芳烃的硼酯化(图3c)¹⁸,极大地推动了有机硼化物合成的发展。

(a) Electrophilic borylation



(b) Miyaura borylation



(c) C-H borylation

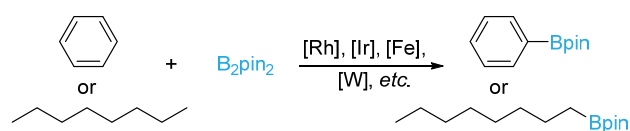


图 3 亲电硼酯化与过渡金属催化的硼酯化反应

Scheme 3 Electrophilic borylation and transition-metal-catalyzed borylation

自由基活性物种的化学性质,明显区别于基于键的异裂所产生的极性物种,以及基于过渡金属催化的反应过程,具有独特的反应规律及适用性¹⁹。因此,自由基化学具有重要的合成应用价值和基础机理研究意义。由于自由基的独特化学性质,自由基化反应可以实现与亲电硼酯化以及过渡金属催化的硼酯化不同的反应机

理、底物适用性及反应选择性等,是一类新兴并具有巨大合成应用潜力的硼酯化方法。本文即根据底物产生的自由基种类的不同,分为芳基和烷基自由基两大部分,并分别总结了不同类型底物的自由基硼化的研究现状。

2 芳基自由基的硼酯化反应

2.1 芳基 C—N 键的硼酯化反应

2010年,北京大学王剑波课题组首次报道了芳胺与叔丁基亚硝酸酯、联硼酸频哪醇酯的重氮化-硼酯化反应(图4a)²⁰,并预测了反应经由自由基历程。2013年,该课题组进一步拓展了反应的底物范围,并正式提

出了自由基的反应机理(图4b)²¹。首先,芳胺与亚硝酸酯发生重氮化反应,生成的叔丁氧负离子与联硼分子络合生成加合物A;随后,具有还原性的阴离子型加合物A通过单电子转移过程将芳基重氮盐还原成芳基自由基D,自身被氧化生成自由基中间体C;最后,芳基自由基D与自由基中间体C作用生成芳基硼酸酯。王剑波课题组的重氮盐硼酯化工作开创了经由自由基机理的C—B键构建方法。受此工作启发,越来越多的自由基硼酯化方法得以发展和丰富。

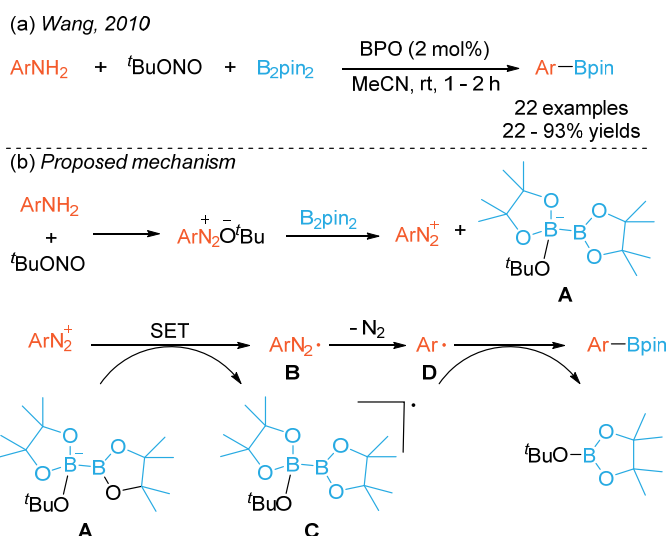


图4 芳胺的原位重氮化-自由基硼酯化反应机理

Scheme 4 Direct conversion of arylamines to the pinacol boronates and mechanism

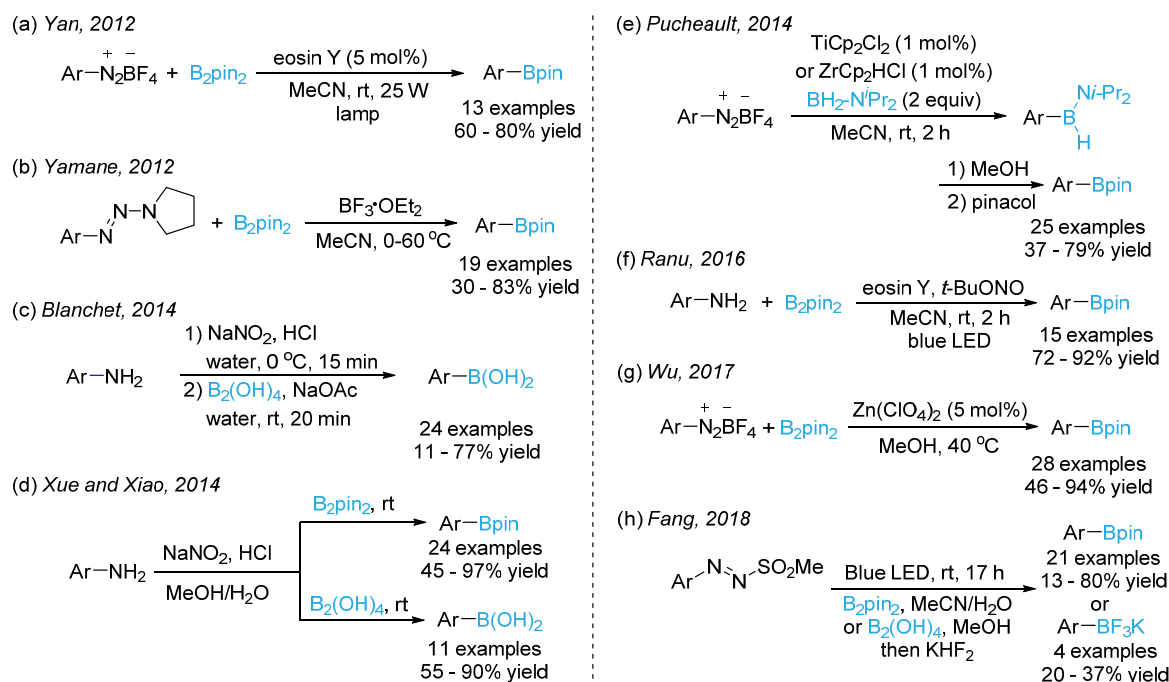


图5 基于自由基机理的芳基 C—N 键到 C—B 键的转化

Scheme 5 Conversion of C—N to C—B based on radical mechanism

此后,许多课题组在这一领域开展了广泛研究。利用芳基重氮盐和偶氮化合物 C—N 键的断裂生成芳基自由基的策略,形式多样的硼酯化反应得以报道(图 5)²²。2012 年,丽水学院严国兵课题组报道了可见光催化的芳基重氮盐与 B₂pin₂ 的硼酯化反应,使用了 5% 的曙红 Y 作为光催化剂(图 5a)^{22a}。B. C. Ranu 课题组利用类似的策略,在 2016 年实现了曙红 Y 催化的芳基胺原位重氮化-硼酯化反应(图 5f)^{22f}。M. Yamane 课题组利用三氮烯在三氟化硼作用下产生芳基重氮盐的方法,也实现了硼酯化过程(图 5b)^{22b}。2014 年, J. Blanchet 课题组^{22c}与陕西师范大学薛东-肖建良团队^{22e}几乎同时报道了芳胺在质子溶剂中的原位重氮化-硼酯化反应,而且可以直接使用联硼酸作为试剂将芳基重氮盐转化成了芳基硼酸(图 5c)。此外,芳基重氮盐还可以在钛、锆(图 5e)^{22d}与锌(图 5g)^{22g}的催化下得到芳基自由基,然后与硼试剂反应得到相应的硼化产物。2018 年,山东大学方浩课题组实现了芳基偶氮砷的硼化反应(图 5h)^{22h}。该反应不借助光催化剂,仅在蓝光照射下即可将芳基偶氮砷转化成芳基硼酸频哪醇酯或芳基氟硼酸钾盐。

除芳基重氮盐和偶氮化合物外,2016 年, F. Glorius 课题组报道了苯并三唑的光催化开环-硼酯化反应(图 6)²³。反应以 Ir 与 2-苯基吡啶及 NHC 的配合物为光催化剂,将苯并三唑还原开环,并脱去氮气形成邻位酰胺基芳基自由基,最后与联硼试剂反应生成硼酯化产物。

Glorius, 2016

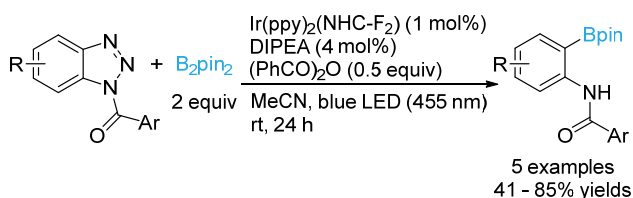


图 6 苯并三唑的光催化开环-硼酯化反应

Scheme 6 Visible-light-promoted borylation of benzotriazoles

芳基 C—N 键的硼酯化反应不仅可以利用脱氮气的策略产生活性中间体,还可以将芳基胺转化为相应的吡啶盐实现对 C—N 键的活化。2020 年, J. Cornella 课题组报道了加热条件下芳基胺经过 C—N 键活化策略实现的自由基硼酯化反应(图 7)²⁴。机理研究认为吡啶盐中间体可以被单电子还原,进而得到芳基自由基,实现硼酯化过程。

Cornella, 2020

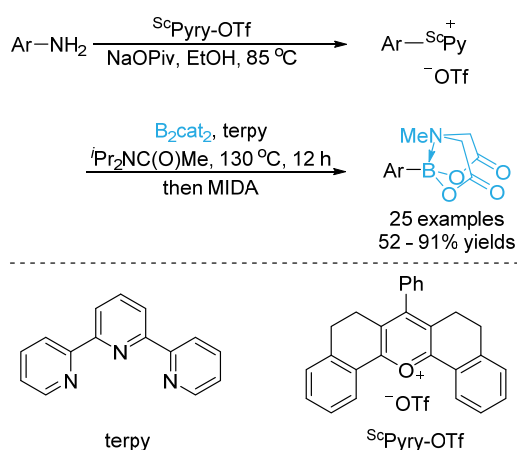


图 7 经由吡啶盐中间体的芳基 C—N 键的硼酯化反应

Scheme 7 Borylation of pyridinium salts

2.2 芳基 C—O 键的硼酯化反应

酚类化合物的磺酸酯和磷酸酯衍生物的还原电位低,而且被还原后会有生成酚的副反应。因此,芳基 C—O 键的硼酯化反应具有很高的挑战性。2016 年,西安交通大学李鹏飞课题组和香港科技大学林振阳课题组合作,报道了一种新颖且高效的流动相条件下的 C—O 键的硼酯化反应,实现了紫外光催化的带供电子基团的芳基酚衍生物(烷基磺酸酯/磷酸酯)的硼化过程(图 8a)²⁵。结合进一步的理论计算分析,他们提出了如下机理:底物在光照条件下被具有光敏性的分子激发,跃迁到三线态;随后,发生 C—X 键的异裂,产生芳基三线态正离子中间体;最后,芳基三线态正离子中间体、X 负离子和联硼分子三组分相互作用,经由能量传递,自旋状态重回到单线态,并得到最终硼化产物。

2017 年,麦吉尔大学李朝军课题组报道了三氟甲磺酸芳基酯的硼酯化反应(图 8b)²⁶。该反应运用了中介量的 NaI 作为光催化剂,在 254 nm 的紫外光的作用下进行,利用碘负离子作为电子转移的媒介。机理中,底物三氟甲磺酸芳基酯被单电子还原得到芳基自由基为关键步骤。

最近, O. V. Larionov 课题组报道了近紫外光催化的磷酸芳基酯的硼酯化反应(图 8c)²⁷。他们使用了廉价易得的有机杂环分子吩噻嗪(phenothiazine, PTH1)作为光催化剂,碳酸铯作为碱,并通过应用质子耦合电子转移(PCET)策略显著地提高了光催化剂的还原能力。此外,这一高效的光催化体系还可以实现芳基胺衍生的四级铵盐(芳基 C—N 键的硼酯化反应)和卤代芳烃(芳基 C—X 键的硼酯化反应)的硼酯化过程。

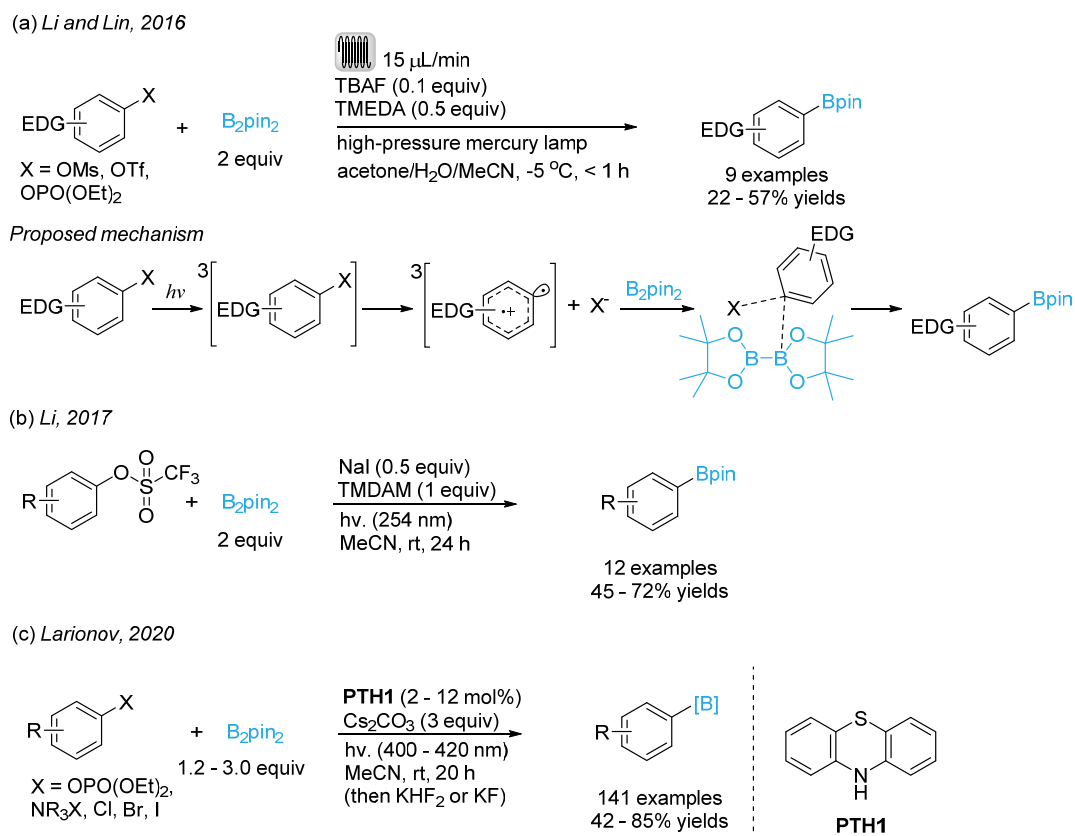


图 8 芳基 C—O 键的硼酯化反应

Scheme 8 Borylation of phenol derivatives

2.3 芳基羧酸衍生物的脱羧-硼酯化反应

羧酸脱羧是一种经典的生成碳自由基的方法。芳基羧酸衍生物可以经过单电子还原及脱羧过程生成芳基自由基，然后与联硼试剂反应得到硼酯化产物。2017年，F. Glorius 课题组实现了光催化的芳基羧酸 NHPI 酯的脱羧硼酯化反应 (图 9a)²⁸。同年，中国科学技术大学傅尧课题组报道了异烟酸酯催化的芳基羧酸 NHPI 酯与联硼试剂的脱羧硼酯化反应 (图 9b)²⁹。这两项工作的具体反应条件尽管有所差异，但反应机理比较类似：利用吡啶或其衍生物与联硼分子配位，形成具有还原性

的加合物，随后经过单电子转移还原芳基羧酸 NHPI 酯，得到的羧酸自由基经过脱羧产生芳基自由基，最后与联硼分子作用生成硼酯化产物 (图 9c)。

2019年，中国科学技术大学的康彦彪课题组报道了加热条件下促进的芳基羧酸 NHPI 酯的脱羧硼酯化反应 (图 10)³⁰。该反应以芳基甲基型化合物作为起始底物，亚硝酸叔丁酯作为氧化剂，可以原位产生芳基羧酸 NHPI 酯，随后在加热条件下经吡啶衍生物的活化，实现自由基过程的硼酯化反应。

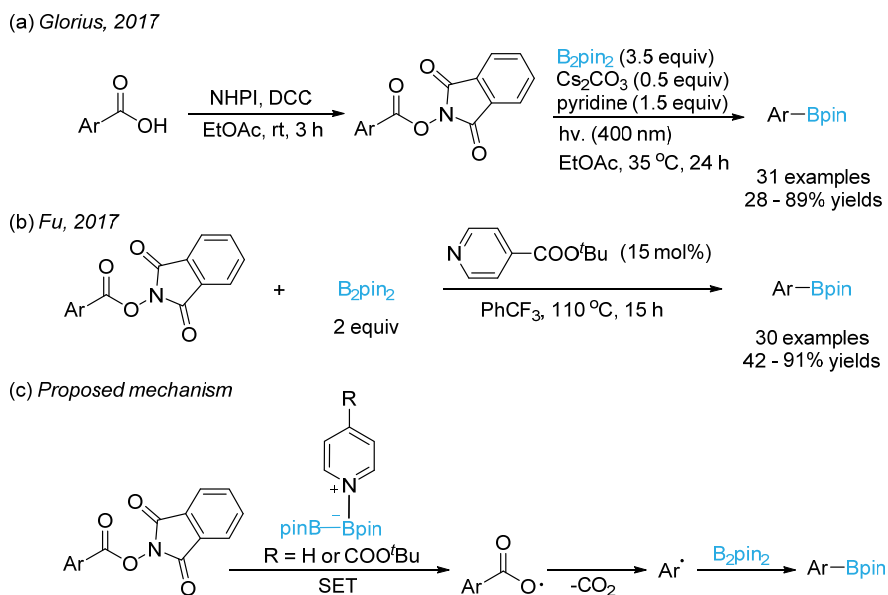
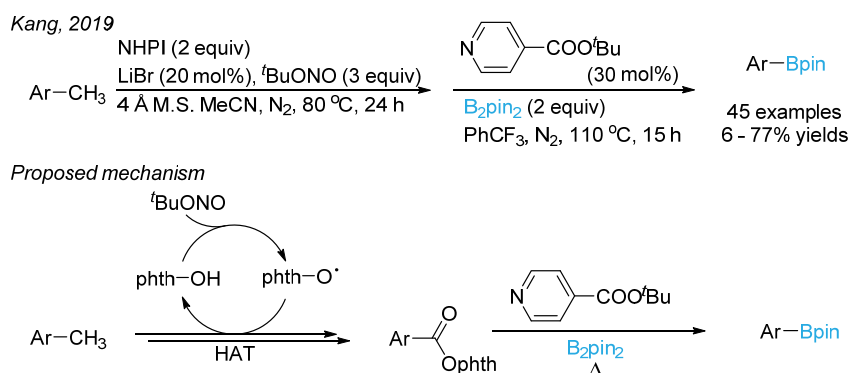


图 9 芳基羧酸衍生物的脱羧硼酯化反应

Scheme 9 Decarboxylative borylation of aryl *N*-hydroxyphthalimide esters图 10 经由芳基羧酸 NHPI 酯的 C(aryl)-CH₃ 硼酯化反应Scheme 10 Borylation of C(aryl)-CH₃ bond via *N*-hydroxyphthalimide ester

2.4 芳基 C-S 键的硼酯化反应

2019 年, T. Ritter 课题组报道了一种高效的芳基 C-H 键活化的反应。该反应的产物芳基硼酯可以进一步实现丰富多样的官能团转化, 其中就包括光催化体系下的硼酯化反应 (图 11a)³¹。

同年, 中国药科大学高健课题组报道了芳基铈盐与 B₂pin₂ 在 254 nm 紫外光催化作用下的硼酯化反应 (图 11b)³²。该方法是首次报道的非过渡金属催化的芳基

C-S 键的硼酯化反应, 并且明确了反应经由自由基机理。首先, 芳基铈离子在紫外光作用下生成具有较强氧化性的激发态, 该激发态可以氧化体系中存在的具有还原性的吡啶和联硼化合物的加合物, 而自身被还原为相应的自由基物种; 随后, 该自由基物种的 C-S 键发生断裂得到芳基自由基, 并进一步与联硼试剂反应得到硼酯化产物。

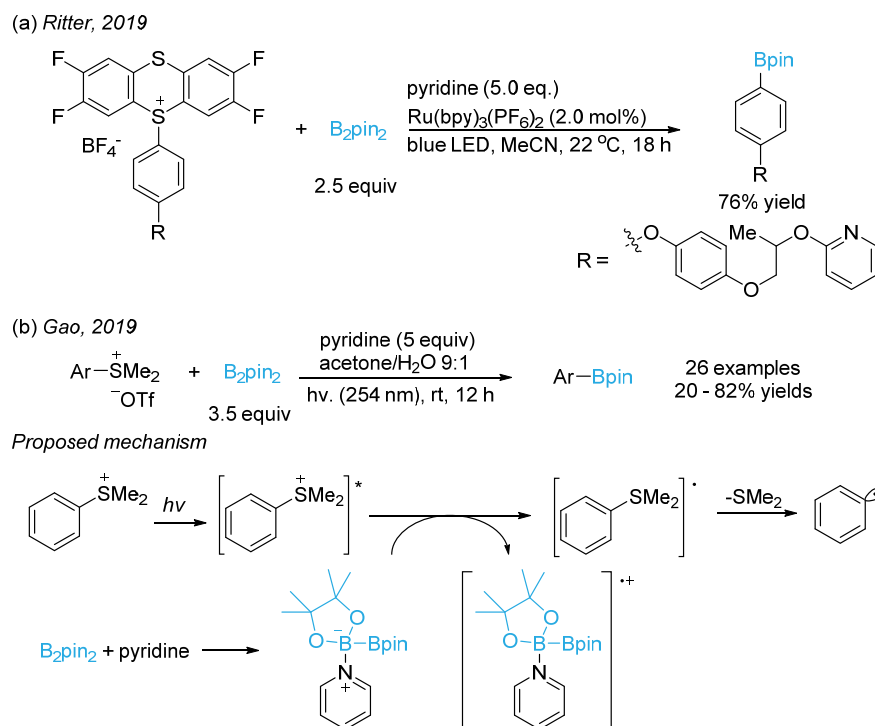


图 11 芳基 C-S 键的硼酯化反应

Scheme 11 Borylation of aryl sulfonium salts via C-S activation

2.5 芳基 C-X 键的硼酯化反应

芳香卤化物是制备芳香硼酸酯最早和最典型的原料,如前文所述的格氏试剂以及 Miyaura 硼化反应,这些都属於使用当量或催化量金属的过程。第一例无过渡金属、非金属有机试剂参与的芳香卤化物硼化反应由华东师范大学张俊良课题组在 2013 年报道(图 12a)³³。芳香卤化物经过单电子还原,可以断裂 C-X 键产生芳基自由基以及卤负离子。然而,经过初步的机理研究,他们排除了自由基机理以及铜催化过程(铜盐的污染)。2019 年,我们课题组将此过程与电化学结合,利用芳基碘化物在阴极的单电子还原过程,实现了室温下芳基硼酸酯的快速合成(图 12b)³⁴。电子顺磁共振(EPR)与循环伏安(CV)的实验结果表明,反应经由自由基过程。

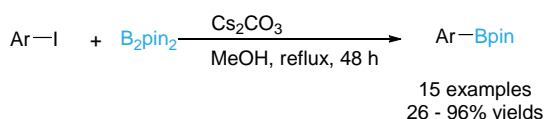
此外,通过光照引发芳基 C-X 键断裂产生自由基,也可进一步硼化得到芳基硼酸酯。2016 年,西安交通大学李鹏飞课题组报道了在 N,N,N',N'-四甲基二氨基甲烷(TMDAM)作用下,芳基溴化物和碘化物在 365 nm 的近紫外光催化下的硼化反应(图 12c)³⁵。

同年, O. V. Larionov 课题组报道了在 254 nm 的紫

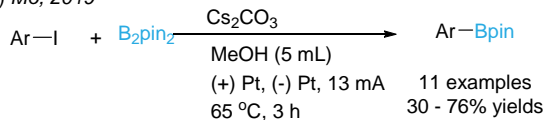
外光催化作用下,芳基卤化物与联硼酸或联硼酸酯直接进行硼酸化和硼酯化反应(图 12d)³⁶。特别地,芳基氟、氯、溴与碘化物都兼容于该硼化方法,而且芳基季铵盐也可以在标准的条件下实现硼化(芳基 C-N 键的硼酯化反应)。紧接着,李鹏飞课题组和林振阳课题组共同报道了流动相条件下紫外光催化的 C-Cl 和 C-F 键的硼酯化反应(图 12e)²⁵。带供电子基团的芳基氯化物和氟化物在过渡金属催化条件下活性很低,而这两例报道都实现了这类惰性化合物的活化,而且初步的机理研究都认为三线态的卤代芳烃是反应的关键中间体(图 8a)。这类活化碳卤键的策略具有反应条件温和和底物兼容性良好的特点,并已经被应用于了复杂生物活性分子的合成³⁷。

2017 年,清华大学焦雷课题组报道了 4-苯基吡啶催化的芳基卤化物与联硼试剂的硼酯化反应(图 12f)³⁸,并通过自由基 Clock 反应和 EPR 实验等方法证明了反应经由自由基机理³⁹。该反应对芳基碘化物、溴化物和氯化物均适用,并且官能团兼容性良好。此外, M. Pucheault 课题组报道了吡啶引发的芳基碘化物的硼酯化反应(图 12g)⁴⁰。

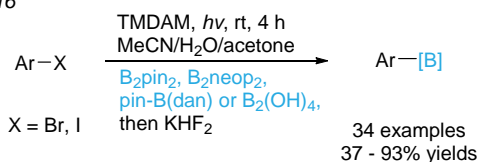
(a) Zhang, 2013



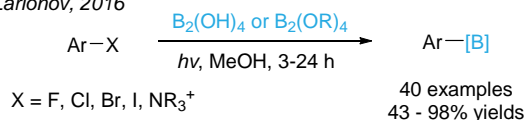
(b) Mo, 2019



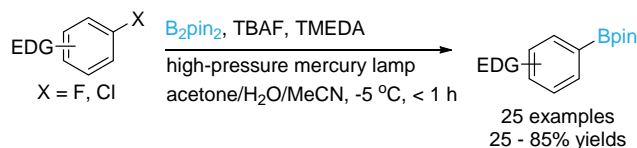
(c) Li, 2016



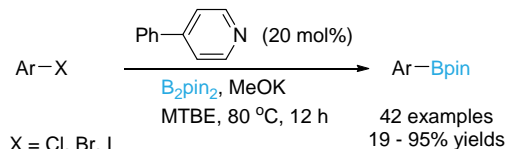
(d) Larionov, 2016



(e) Li and Lin, 2016



(f) Jiao, 2017



(g) Pucheault, 2017

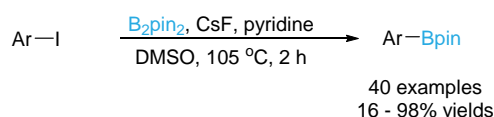


图 12 芳基 C-X 键的硼酯化反应

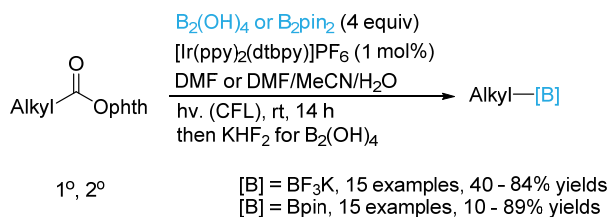
Scheme 12 Borylation of aryl halides via C-X activation

3 烷基自由基的硼酯化反应

3.1 烷基羧酸的脱羧-硼酯化反应

相比于芳基自由基, 烷基自由基与联硼试剂进行的硼酯化反应发展得较晚。直到 2017 年才有报道。西安交通大学李鹏飞课题组报道了光催化的烷基羧酸 NHPI 酯的脱羧-硼酯化反应 (图 13)⁴¹, 首次实现了烷基自由基的硼酯化反应。该反应使用简单的紧凑型荧光灯作为光源, 相对廉价的 B₂pin₂ 与联硼酸作为硼源, 提供了一种高效易行的硼化方法。

Li, 2017



CFL = compact fluorescent lamp, max at 465 nm.

图 13 李鹏飞课题组烷基羧酸的脱羧-硼酯化反应

Scheme 13 Decarboxylative borylation of alkyl esters from Li's group

同年, 英国布里斯托大学 V. K. Aggarwal 课题组以烷基羧酸 NHPI 酯与联硼酸邻苯二酚酯 (B₂cat₂) 为底物, 在蓝光照射下实现了脱羧-硼酯化反应 (图 14)⁴²。该反应的特点为条件温和, 底物兼容范围广, 一级、二级和三级烷基羧酸 NHPI 酯均可进行硼酯化反应, 而且复杂天然产物也展现了良好的兼容性。机理研究认为: 首先, B₂cat₂ 与溶剂 DMAc 和底物 NHPI 酯生成加合物 E, 该加合物的 B-B 键强度比游离的 B₂cat₂ 有所减弱; 随后, 加合物 E 在光激发下发生均裂, 生成溶剂化的 Bcat 自由基 H 与化合物 F, 同时释放出的酰氧基自由基进一步脱羧得到相应的烷基自由基。由烷基自由基出发, 后续的反应可以通过自由基链式循环进行。烷基自由基与游离的 B₂cat₂ 作用生成自由基加合物 G, 并在溶剂作用下发生 B-B 键断裂得到硼酯化目标产物和溶剂化 Bcat 自由基 H。H 这一高活性自由基物种可以进一步和底物的羰基氧络合, 生成四配位硼中心的自由基络合物 I, 进而通过 N-O 键断裂和脱羧再次生成烷基自由基, 形成链式循环。

Aggarwal, 2017

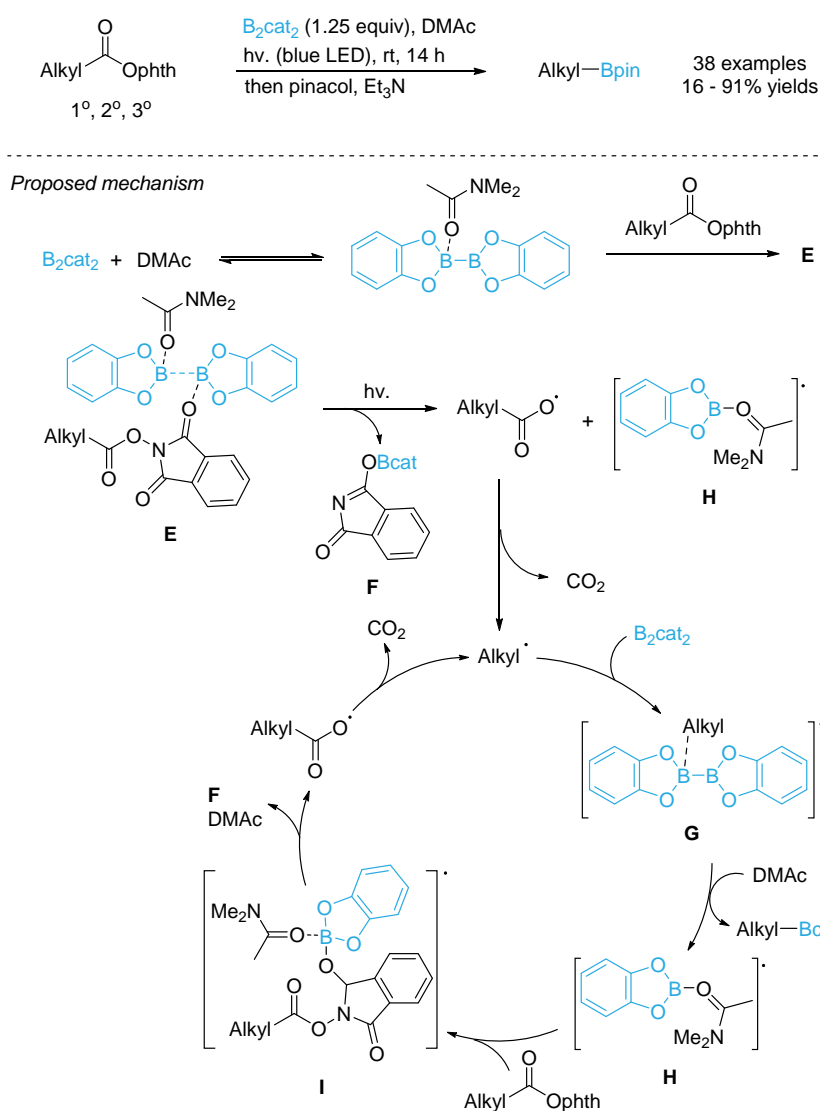
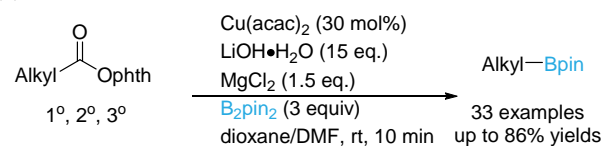


图 14 Aggarwal 课题组烷基羧酸的脱羧-硼酯化反应

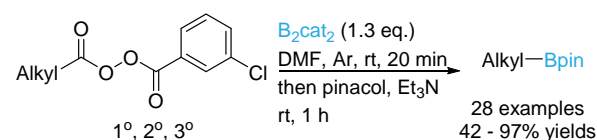
Scheme 14 Decarboxylative borylation of alkyl esters from Aggarwal's group

2018年, P. S. Baran 和 D. G. Blackmond 两课题组共同报道了铜催化的烷基羧酸 NHPI 酯的脱羧自由基硼化反应(图 15a)⁴³。该反应在室温下 10 分钟内即可完成转化, 提供了一种廉价快速的硼酯化方法。2020年, 兰州大学韩丙课题组以间氯过氧苯甲酸活化的烷基羧酸为底物, 无需光照和催化剂, 即可在室温下实现硼酯化过程(图 15b)⁴⁴。

(a) Baran and Blackmond, 2018



(b) Han, 2020

图 15 Baran/Blackmond 和韩丙课题组烷基羧酸的脱羧-硼酯化反应
Scheme 15 Decarboxylative borylation of alkyl esters from Baran/Blackmond and Han's groups

3.2 烷基 C—N 键的硼酯化反应

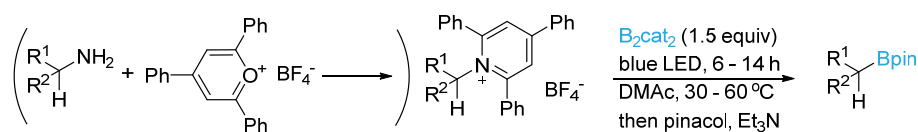
与芳基胺的重氮化-硼酯化反应不同, 烷基胺形成的重氮盐活性高, 产物复杂, 一般不能用于合成, 因此烷基 C—N 键的硼酯化需要发展新的合成策略。2018 年, V. K. Aggarwal 课题组和 F. Glorius 课题组几乎同时实现了烷基胺衍生物的硼酯化过程。他们通过将烷基胺与 2,4,6-三苯基吡啶盐转化为 *N*-烷基-2,4,6-三苯基吡啶盐, 然后与 B_2cat_2 在蓝光的催化作用下进行硼酯化反应 (图 16a)⁴⁵, 底物适用范围为一级和二级的 *N*-烷基吡啶盐。

机理研究认为: B_2cat_2 分子上的苯环为富电子芳环, 与吡啶盐的缺电子芳环接近时, 即可通过“面对面”的方式发生 π 键的络合, 生成电子给体-受体 (Electron

donor-acceptor, EDA) 络合物。这一络合物在光照激发下发生由 B_2cat_2 向吡啶盐的单电子转移过程, 生成相应的 *N*-烷基吡啶自由基中间体。由于重新芳构化的推动力, 这一自由基中间体的 C—N 键发生断裂生成 2,4,6-三苯基吡啶, 同时释放出烷基自由基 (图 16b)。随后烷基自由基即与游离的 B_2cat_2 作用生成硼酯化产物。

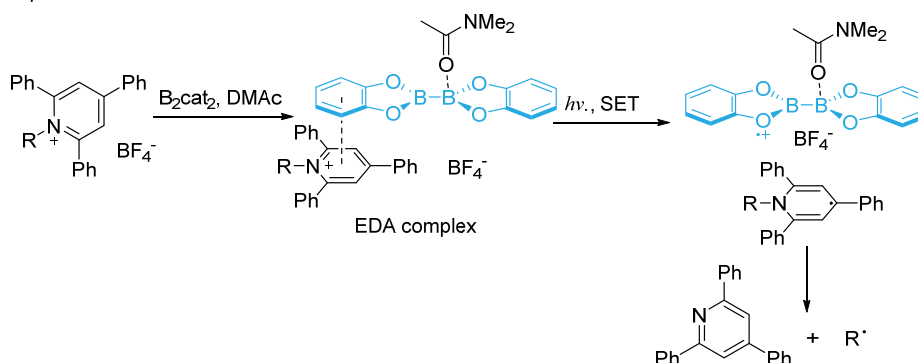
除光催化的烷基 C—N 键硼酯化反应外, 2018 年, 南京大学史壮志课题组报道了 *N*-烷基吡啶盐借助 10% 的 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶 (dtbpy) 为催化剂, 在加热条件下的硼酯化反应 (图 16c)⁴⁶。产物除了转化为频哪醇酯外, 也可以转化为烷基三氟硼酸钾盐。

(a) Aggarwal, 2018. Glorius, 2018



Aggarwal's work 31 examples, 24 - 91% yields
Glorius's work 27 examples, 29 - 98% yields

Proposed mechanism



(b) Shi, 2018

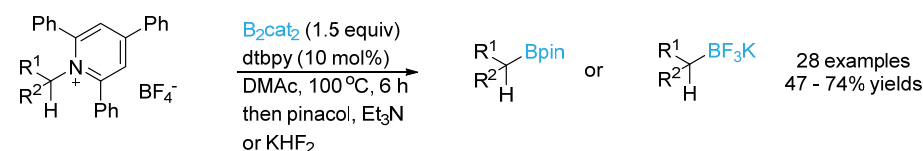


图 16 烷基 C—N 键的硼酯化反应

Scheme 16 Borylation of *N*-alkylpyridinium salts

3.3 烷基 C—O 键的硼酯化反应

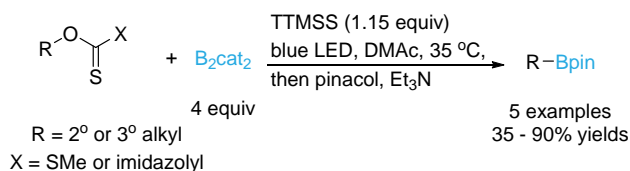
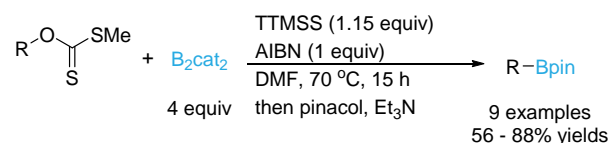
2019 年, 明斯特大学 A. Studer 课题组报道了烷基醇的黄原酸酯的硼酯化反应 (图 17a)⁴⁷, 提供了由烷基醇转化为烷基硼酸酯的方法。该方法借助自由基引发剂 AIBN 或光照条件, 在三(三甲硅基)硅烷的作用下, 烷基醇衍生物与 B_2cat_2 反应生成烷基硼酸酯。机理研究认为: 首先, AIBN 作为自由基引发剂在加热时产生异丁腈自由基, 该自由基攫取 TTMSS 的氢原子生成三(三价硅基)自由基; 随后, 这一硅中心自由基可以与黄原酸酯的具有亲硅性的 S 原子相互作用, 得到碳酰二硫基化合物, 并释放出烷基自由基, 进而与联硼试剂反应得到硼化产物。

同年, Aggarwal 课题组报道了蓝光催化作用下烷基醇的邻碘苯氧基硫碳酸酯衍生物的硼酯化反应 (图 17b)⁴⁸。该反应过程依次经过了芳基 C—I 键的光催化断裂和自由基环合反应实现的 C—O 键断裂, 具有无需光催化剂、自由基引发剂与硅氢物种还原剂的特点。

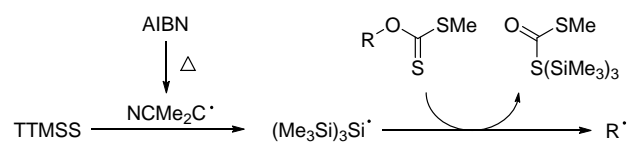
3.4 烷基 C—X 键的硼酯化反应

烷基卤化物是廉价易得、广泛存在的原料, 因此从烷基卤化物出发合成烷基硼酸酯具有重要价值。2018 年, A. Studer 课题组报道了光催化的烷基碘化物与 B_2cat_2 反应生成硼酯化产物的反应 (图 18a)⁴⁹。该反应是首例报道的烷基卤化物的自由基硼酯化方法。

(a) Studer, 2019



Proposed mechanism



(b) Aggarwal, 2019

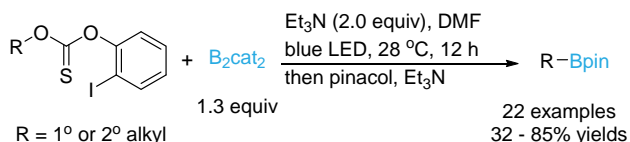
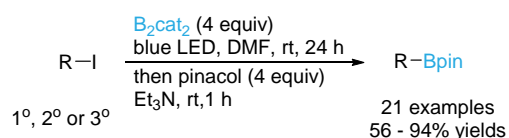


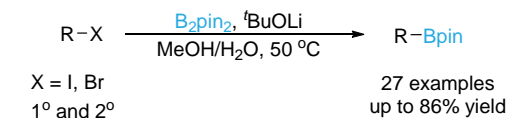
图 17 烷基 C—O 键的硼酯化反应

Scheme 17 Borylations of alkyl alcohols

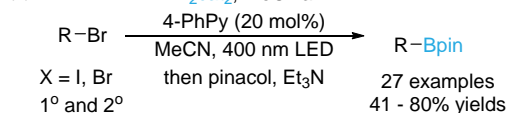
(a) Studer, 2018



(b) Mo, 2019



(c) Jiao, 2019



Proposed mechanism from Mo's group

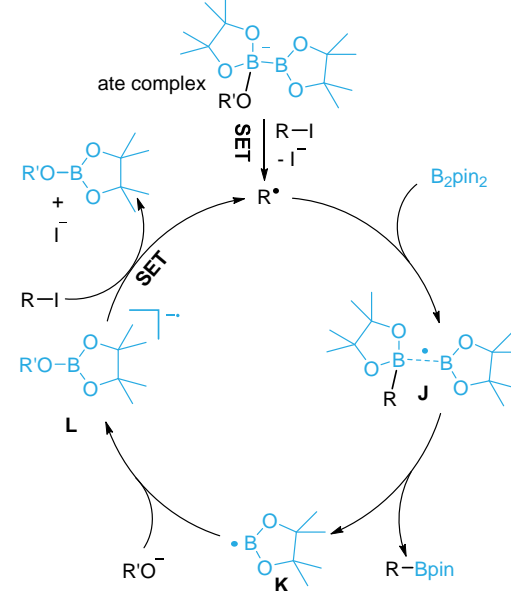


图 18 烷基 C—X 键的硼酯化反应

Scheme 18 Borylation of alkyl halides

2019 年, 我们课题组报道了无过渡金属参与的、非光催化的烷基卤化物的自由基硼酯化反应 (图 18b)⁵⁰。

该反应的特点为硼源 B_2pin_2 相对廉价, 对水氧不敏感, 反应条件与实验操作简便易行。此外, 通过运用动力学

控制实验、电子顺磁共振 (EPR) 实验以及 DFT 计算等方法, 我们提出如下反应机理: 首先, 叔丁基氧负离子和 B_2pin_2 反应生成具有还原性的加合物, 并通过单电子转移过程将烷基卤化物还原, 生成关键的烷基自由基物种; 随后, 烷基自由基与游离的联硼试剂作用生成自由基加合物 **J**, 再发生 B-B 键断裂得到目标产物和 Bpin 自由基 **K**; **K** 物种寿命极短, 或者可以理解为在溶剂的帮助下直接得到阴离子自由基 **L**; 最后进一步通过单电子转移还原另一分子烷基卤化物形成链式循环。

同年, 焦雷课题组报道了在 4-苯基吡啶作用下, 光催化的烷基溴化物的硼酯化反应 (图 18c)⁵¹。该反应实现了更普遍范围的烷基 C-Br 键到 C-B 键的转化。

3.5 烷基 C-C 键的硼酯化反应

2018 年, 西安交通大学郭丽娜课题组报道了四元环肟与联硼酸的开环硼化反应 (图 19)⁵²。这是首例也是目前仅有的一例烷基 C-C 键硼酯化反应。该反应通过引发, 底物可以产生相应的亚胺氮自由基, 随后发生 β -碳碳键断裂, 产生烷基自由基, 最后与联硼酸反应得到硼化产物。

Guo, 2018

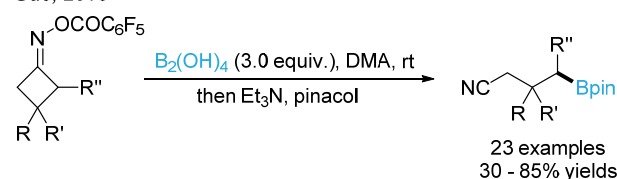


图 19 张力环烷基 C-C 键的硼酯化反应

Scheme 19 Borylation of strained rings via C-C activation

4 小结与展望

本文总结了当前基于自由基机理的有机硼酯化反应进展, 包括了芳基和烷基自由基两大类硼酯化反应。可用于自由基硼酯化反应的底物来源广泛, 包括胺、醇、硫醇、卤代烃与羧酸等众多种类的化合物。特别地, 自由基硼酯化反应条件温和, 多数反应在室温下即可高效地构建 C-B 键, 避免了过渡金属催化的 C-H 键活化硼酯化反应需要的加热条件。此外, 自由基硼酯化反应还对酮羰基/酯基/氰基等亲电基团具有良好的官能团兼容性。因此, 自由基硼酯化反应是过渡金属催化硼酯化与亲电硼酯化的重要补充, 并具有广阔的发展空间。

但是, 现阶段的自由基硼酯化方法还存在局限性, 也需要进一步的改良与发展。胺、醇、硫醇以及羧酸脱羧的自由基硼酯化反应通常需要对相应简单底物进行活化, 引入辅基。辅基的引入不仅降低了反应转化的效率, 也减小了反应的原子利用率, 不符合绿色化学的要求。因此, 对简单胺、醇、硫醇以及羧酸分子的直接脱官能团硼酯化具有重大意义。另外, 联硼化合物的合成通常使用金属钠还原 $CIB(NMe_2)_2$, 得到 $B_2(NMe_2)_4$ 联硼化合物, 再与醇反应得到联硼醇酯⁵³。金属钠的使用提高了对反应装置的要求, 也带来了联硼化合物合成的成

本与安全性问题。所以, 联硼化合物的安全廉价合成也需要科研人员的不断探索。

根据本文的调研, 基于芳基和烷基的 C-N、C-O、C-S、C-X 键以及羧酸脱羧的自由基硼酯化反应已经有一系列的进展。然而, 对于有机化学中最为普遍的 C-C 和 C-H 键的自由基硼酯化反应研究目前还十分匮乏或暂缺, 是未来自由基硼酯化研究中亟待发展的重要方向。

C-C 键作为有机化合物的骨架, 是最基本的化学键之一。C-C 单键的键能约 90 kcal/mol, 热力学性质稳定; 而且 C-C 键处于 C-H 键和 C-X 键等化学键的包围中, 不易被活性试剂接近。此外, 由于有机化合物骨架具有多个类似的 C-C 键, 选择性断裂并活化 C-C 键十分具有挑战性。截止目前, C-C 键的自由基硼酯化反应仅有郭丽娜课题组的一例报道, 而且反应需要特殊的四元张力环作为底物。更具有一般性的 C-C 键的自由基硼酯化反应仍未实现 (图 20a)。鉴于选择性的 C-C 活化的硼酯化反应对分子骨架修饰具有十分重要的意义, 此后这一方向也必将吸引越来越多的研究者的关注。

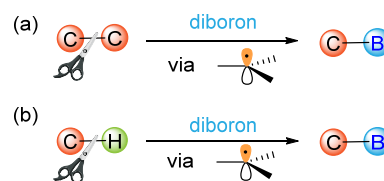


图 20 C-C 键与 C-H 键的自由基活化硼化示意图

Scheme 20 Outlook on radical borylation via C-C and C-H activation

与 C-C 键类似, C-H 键也是有机化合物中最基本的化学键之一。无论从原子经济性还是步骤经济性上来讲, C-H 键直接官能化都是最理想也最具有挑战性的硼酯化过程。但是, 据我们调研所知, 非过渡金属催化的、基于自由基过程的烷基 C-H 键的硼化反应尚未见报道 (图 20b)。C-H 键的自由基硼酯化不仅极具挑战性, 而且从转化本身来看, 也具有十分重要的合成价值和研究意义。

作者简介



刘谦益, 北京大学工学院 2017 级博士生。本科毕业于北京大学工学院, 博士阶段师从莫凡洋特聘研究员, 主要从事有机自由基硼酯化和清洁高效有机合成方法学研究。



张雷, 北京大学工学院 2016 级博士生。2012-2016 年于北京理工大学获得学士学位, 2016 年至今, 在莫凡洋特聘研究员指导下攻读博士学位, 主要从事有机电化学合成与过渡金属催化反应机理研究。



莫凡洋, 北京大学工学院特聘研究员、博士生导师。分别于 2004 年与 2006 年在北京理工大学获得学士与硕士学位 (导师: 周智明教授)。2006 至 2010 年就读于北京大学化学与分子工程学院, 获得有机化学博士学位 (导师: 王剑波教授)。2010 至 2012 年在 Scripps 研究所从事博士后研究 (导师: 张庆海教授); 2012 至 2015 年在德克萨斯州大学奥斯汀分校从事博士后研究 (导师: 董广彬教授)。2015 年起担任北京大学工学院特聘研究员, 主要研究方向包括资源导向的有机合成方法学、半导体氧化物的改性以及分子电子学。

致谢

感谢国家自然科学基金委的支持 (No. 21772003, 21933001); 感谢北京大学-必和必拓气候变化项目。

References

- [1] (a) Barth, R. F.; Kabalka, G. W.; Yang, W.; Huo, T.; Nakkula, R. J.; Shaikh, A. L.; Haider, S. A.; Chandra, S., *Appl. Radiat. Isotopes* **2014**, *88*, 38; (b) Barth, R. F.; Mi, P.; Yang, W., *Cancer Commun.* **2018**, *38*, 35.
- [2] (a) San Miguel, J. F.; Schlag, R.; Khuageva, N. K.; Dimopoulos, M. A.; Shpilberg, O.; Kropff, M.; Spicka, I.; Petrucci, M. T.; Palumbo, A.; Samoilova, O. S.; Dmoszynska,

- A.; Abdulkadyrov, K. M.; Schots, R.; Jiang, B.; Mateos, M. V.; Anderson, K. C.; Esseltine, D. L.; Liu, K.; Cakana, A.; Van De Velde, H.; Richardson, P. G., *New Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 906; (b) Beenen, M. A.; An, C.; Ellman, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6910.
- [3] (a) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544; (b) Moreno-Mañas, M.; Pérez, M.; Pleixats, R., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346.
- [4] (a) Miyaura, N.; Suzuki, A., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866; (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A., *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.
- [5] (a) Schneider, N.; Lowe, D. M.; Sayle, R. A.; Tarselli, M. A.; Landrum, G. A., *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4385; (b) Boström, J.; Brown, D. G.; Young, R. J.; Keserü, G. M., *Nat. Rev. Drug Discov.* **2018**, *17*, 709.
- [6] Torborg, C.; Beller, M., *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027.
- [7] (a) Liu, M.; Su, S.-J.; Jung, M.-C.; Qi, Y.; Zhao, W.-M.; Kido, J., *Chem. Mater.* **2012**, *24*, 3817; (b) Wong, K.-T.; Hung, T. S.; Lin, Y.; Wu, C.-C.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M.; Chou, C. H.; Su, Y. O., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 513.
- [8] (a) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933; (b) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937; (c) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941; (d) Herradura, P. S.; Pendola, K. A.; Guy, R. K., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2019.
- [9] Petasis, N. A.; Akritopoulou, I., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583.
- [10] Wu, P.; Givskov, M.; Nielsen, T. E., *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11245.
- [11] (a) Brown, H. C.; Cole, T. E., *Organometallics.* **1983**, *2*, 1316; (b) Brown, H. C.; Srebnik, M.; Cole, T. E., *Organometallics.* **1986**, *5*, 2300.
- [12] Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.
- [13] Li, Z.; Zheng, J.; Li, C.; Wu, W.; Jiang, H., *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 140.
- [14] Yoshida, H., *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1799.
- [15] Li, S.; Li, J.; Xia, T.; Zhao, W., *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 462.
- [16] He, Z.; Fan, M.; Xu, J.; Hu, Y.; Wang, L.; Wu, X.; Xia, C.; Liu, C., *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3438.

- [17] Wang, M.; Shi, Z., *Chem. Rev.* **2020**, DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00384.
- [18] (a) Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F., *Science* **2000**, *287*, 1995; (b) Mkhaliid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F., *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890; (c) Jiang, Z.-T.; Wang, B.-Q.; Shi, Z.-J., *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 950; (d) Zhan, M.; Song, P.; Jiao, J.; Li, P., *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 665.
- [19] (a) (a) Xiao, L., Li, J.-H., Wang, T. *Acta Chim. Sinica*, 2019, *77*, 841 (in Chinese); (肖丽, 李嘉恒, 王挺, *化学学报* **2019**, *77*, 841.) (b) Ye, S.-Q., Wu, J. *Acta Chim. Sinica*, **2019**, *77*, 814 (in Chinese). (叶盛青, 吴劫, *化学学报* **2019**, *77*, 814.)
- [20] Mo, F.; Jiang, Y.; Qiu, D.; Zhang, Y.; Wang, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1846.
- [21] Qiu, D.; Jin, L.; Zheng, Z.; Meng, H.; Mo, F.; Wang, X.; Zhang, Y.; Wang, J., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1923.
- [22] (a) Yu, J.; Zhang, L.; Yan, G., *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2625; (b) Zhu, C.; Yamane, M., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4560; (c) Erb, W.; Hellal, A.; Albini, M.; Rouden, J.; Blanchet, J., *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6608; (d) Marciasini, L. D.; Vaultier, M.; Pucheault, M., *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1702; (e) Zhao, C.-J.; Xue, D.; Jia, Z.-H.; Wang, C.; Xiao, J., *Synlett* **2014**, *25*, 1577; (f) Ahammed, S.; Nandi, S.; Kundu, D.; Ranu, B. C., *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1551; (g) Qi, X.; Jiang, L.-B.; Zhou, C.; Peng, J.-B.; Wu, X.-F., *ChemistryOpen* **2017**, *6*, 345; (h) Xu, Y.; Yang, X.; Fang, H., *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12831.
- [23] Teders, M.; Gómez-Suárez, A.; Pitzer, L.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 902.
- [24] Ma, Y.; Pang, Y.; Chhabra, S.; Reijerse, E. J.; Schnegg, A.; Niski, J.; Leutzsch, M.; Cornella, J., *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 3738.
- [25] Chen, K.; Cheung, M. S.; Lin, Z.; Li, P., *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 875.
- [26] Liu, W.; Yang, X.; Gao, Y.; Li, C.-J., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8621.
- [27] Jin, S.; Dang, H. T.; Haug, G. C.; He, R.; Nguyen, V. D.; Nguyen, V. T.; Arman, H. D.; Schanze, K. S.; Larionov, O. V., *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1603.
- [28] Candish, L.; Teders, M.; Glorius, F., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7440.
- [29] Cheng, W.-M.; Shang, R.; Zhao, B.; Xing, W.-L.; Fu, Y., *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4291.
- [30] Dai, P.-F.; Ning, X.-S.; Wang, H.; Cui, X.-C.; Liu, J.; Qu, J.-P.; Kang, Y.-B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5392.
- [31] Berger, F.; Plutschack, M. B.; Riegger, J.; Yu, W.; Speicher, S.; Ho, M.; Frank, N.; Ritter, T., *Nature* **2019**, *567*, 223.
- [32] Huang, C.; Feng, J.; Ma, R.; Fang, S.; Lu, T.; Tang, W.; Du, D.; Gao, J., *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9688.
- [33] Zhang, J.; Wu, H.-H.; Zhang, J., *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6263.
- [34] Hong, J.; Liu, Q.; Li, F.; Bai, G.; Liu, G.; Li, M.; Nayal, O. S.; Fu, X.; Mo, F., *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 347.
- [35] Chen, K.; Zhang, S.; He, P.; Li, P., *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3676.
- [36] Mfuh, A. M.; Doyle, J. D.; Chhetri, B.; Arman, H. D.; Larionov, O. V., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2985.
- [37] Mukai, K.; de Sant'Ana, D. P.; Hirooka, Y.; Mercado-Marin, E. V.; Stephens, D. E.; Kou, K. G. M.; Richter, S. C.; Kelley, N.; Sarpong, R., *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 38.
- [38] Zhang, L.; Jiao, L., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 607.
- [39] Zhang, L.; Jiao, L., *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 2711.
- [40] Pinet, S.; Liautard, V.; Debais, M.; Pucheault, M., *Synthesis* **2017**, *49*, 4759.
- [41] Hu, D.; Wang, L.; Li, P., *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2770.
- [42] Fawcett, A.; Pradeilles, J.; Wang, Y.; Mutsuga, T.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K., *Science* **2017**, *357*, 283.
- [43] Wang, J.; Shang, M.; Lundberg, H.; Feu, K. S.; Hecker, S. J.; Qin, T.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S., *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9537.
- [44] Wei, D.; Liu, T.-M.; Zhou, B.; Han, B., *Org. Lett.* **2020**, *22*, 234.
- [45] (a) Wu, J.; He, L.; Noble, A.; Aggarwal, V. K., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10700; (b) Sandfort, F.; Strieth-Kalthoff, F.; Klauck, F. J. R.; James, M. J.; Glorius, F., *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17210.
- [46] Hu, J.; Wang, G.; Li, S.; Shi, Z., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15227.
- [47] Friese, F. W.; Studer, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9561.
- [48] Wu, J.; Bär, R. M.; Guo, L.; Noble, A.; Aggarwal, V. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18830.
- [49] Cheng, Y.; Mück-Lichtenfeld, C.; Studer, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16832.
- [50] Liu, Q.; Hong, J.; Sun, B.; Bai, G.; Li, F.; Liu, G.; Yang, Y.

Mo, F., *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6597.

[51] Zhang, L.; Wu, Z.-Q.; Jiao, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2095.

[52] Zhang, J.-J.; Duan, X.-H.; Wu, Y.; Yang, J.-C.; Guo, L.-N., *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 161.

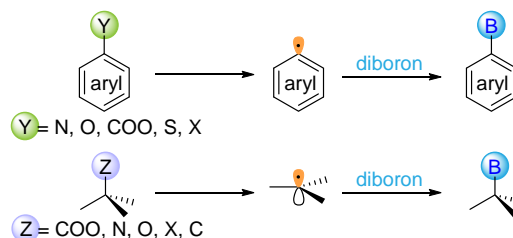
[53] Neeve, E. C.; Geier, S. J.; Mkhaliid, I. A. I.; Westcott, S. A.; Marder, T. B., *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9091.

Graphical Abstract

To create your abstract, type over the instructions in the template box below. Fonts or abstract dimensions should not be changed or altered.

Review

Organic Borylation Reactions via Radical Mechanism



Liu, Qianyi; Zhang, Lei; Mo, Fanyang*

Acta Chim. Sinica **201x**, 7x(X), XXX-XXX

We summarized the development of borylation reactions via radical mechanism, including aryl and alkyl radical borylation via activation of C–N, C–O, C–X, C–S, C–C bonds and decarboxylation of carboxylic acids in the last 10 years.