

共轭双烯硼化质子化反应的研究进展

邹辰晨[†] 牛长浩[†] 刘新宇[†] 张 淳*

(天津大学分子+研究院 天津 300072)

摘要 共轭双烯的硼化质子化反应由于反应条件温和以及官能团兼容性广泛, 目前已经成为合成烯丙基硼化物以及高烯丙基硼化物的重要方法之一. 随着多个课题组在本领域取得重要进展, 共轭双烯的硼化质子化反应已经实现高化学选择性、区域选择性以及对映选择性转化. 此外一些基于硼化质子化的高效串联反应已被设计并实现, 并且有的方法已经被证实可以用于生物活性分子的高效合成. 近年来, 无过渡金属催化的共轭烯烃硼化质子化反应也被实现. 本综述将总结共轭双烯的硼化质子化反应的研究进展, 介绍各个反应的底物范围, 并讨论反应的机理过程.

关键词 共轭双烯; 硼化质子化; 区域选择性; 对映选择性

Recent Advances about Protoboration of Conjugated Dienes

Zou, Chenchen[†] Niu, Changhao[†] Liu, Xinyu[†] Zhang, Chun*

(Institute of Molecular Plus, Tianjin University, Tianjin 300072)

Abstract The protoboration of conjugated diene is a kind of important strategy for the synthesis of allylic borides and homo-allylic borides, because of mild reaction conditions and wide functional group compatibility. Till now, several research groups have been reported key progress in this field, some of them could well control the chemical selectivity, regioselectivity and enantioselectivity of these transformations. In addition, some efficient tandem reactions which based on highly efficient protoboration have been designed. These methods could be used for the synthesizing bioactive molecules via novel route. Furthermore, recently, the protoboration of conjugated diene without transition metal catalyst has been realized. The research progress about protoboration of conjugated diene is summarized, the range of substrate scope is introduced, and the reaction mechanism for each reaction is discussed.

Keywords conjugated diene; protoboration; regioselectivity; enantioselectivity

烯丙基硼化物和高烯丙基硼化合物是一类重要的有机合成原料, 在有机合成中有着广泛的应用^[1]. 合成烯丙基硼化物的常用方法需要采用金属有机试剂, 例如格氏试剂以及有机锂试剂等. 采用这些活泼的金属试剂不仅会影响反应的官能团兼容性, 还会提升反应后处理的操作难度. 因此发展温和的合成烯丙基硼化物的方法一直是有机合成的热门研究方向之一. 在众多合成策略中, 共轭双烯的氢硼化加成反应由于条件温和并且具备很高的原子经济性, 从而备受关注^[1]. 早在 1989 年 Suzuki 教授课题组^[2]报道了首例的共轭双烯硼氢化方法. 但是该方法的区域选择性较低, 反应通常会生成 1,2-硼氢化和 1,4-硼氢化两种产物. 在该领域中 Ritter 教授课题组^[3]于 2009 年实现了 1,4-硼氢化的高区域选择性

转化, 他们的成就对于共轭烯烃的选择性硼氢化反应研究具有里程碑意义. 随后 Ito 课题组^[4]实现了首例高选择性硼化质子化方法. 该方法与硼氢化反应的区别在于: 硼化质子化在引入氢原子时是以 H^+ 的形式参与反应, 而硼氢化反应则是以 H^- 的形式引入氢原子. 因此硼化质子化的条件更加温和, 通常此类反应不会受到含水反应体系的干扰. 除此之外, 硼化质子化反应通常使用廉价的过渡金属甚至不需要催化剂就可实现转化, 因此共轭双烯的硼化质子化反应成为合成烯丙基硼化物的有效手段. 近些年来共轭双烯的硼化质子化反应受到较为广泛的关注, 并取得了显著的进展. 本综述将根据不同的金属催化剂对这些反应进行分类介绍. 该综述将总结硼化质子化的研究进展, 并讨论这些反应的底物范

* Corresponding author. E-mail: chunzhang@tju.edu.cn

Received May 31, 2021; revised July 9, 2021; published online July 19, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21801181).

国家自然科学基金(No. 21801181)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

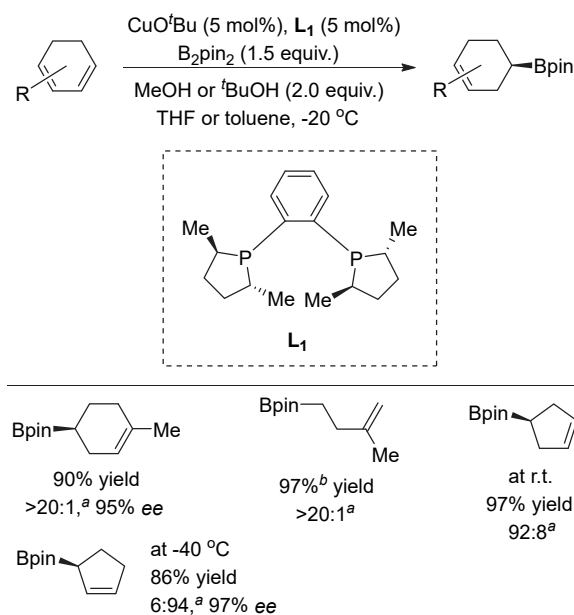
围及反应机理。

1 铜催化共轭双烯的硼化质子化反应

2010 年, Ito 课题组^[4]报道了首例铜催化的 1,3-二烯的对映选择性硼化质子化反应(表 1)。该方法从环二烯出发, 以高产率、高区域和高对映选择性地合成了环状高烯丙基硼酸酯。在其筛选的最优反应条件下, 1,3-环己二烯优先发生 1,2-加成生成高烯丙基产物, 而当选用 1,3-环戊二烯为原料时, 主反应为 1,4-加成反应并最终生成烯丙基硼化物^[4]。此外, 反应的温度对该反应的区域选择性有较大的影响, 例如选用 1,3-环戊二烯进行反应时, 在室温下通过 1,2-加成得到高烯丙基产物, 但在低温条件(-40 °C)下则通过 1,4-加成得到烯丙基产物(表 1)。

表 1 Ito 课题组报道的铜催化 1,3-二烯的不对称硼化质子化反应

Table 1 Copper(I)-catalyzed asymmetric monoborylation of 1,3-dienes reported by Ito group



^a Ratio corresponds to amount of homoallylic vs allylic products.

^b 1.1 equiv. of B_2pin_2 was used.

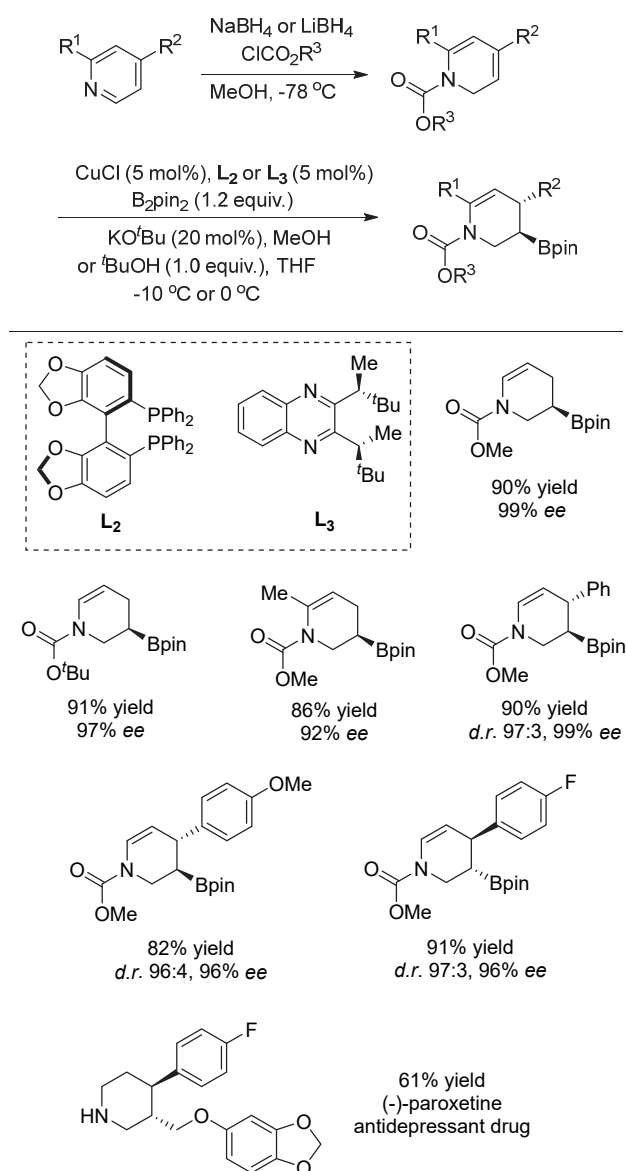
在该项工作中作者对反应区域选择性进行了分析和解释^[4]。他们认为在较低温度下动力学优势的中间体 **1** 以 $\text{S}_{\text{E}}2'$ 质子化的方式生成烯丙基硼酸酯(Scheme 1); 而在较高的温度下 **1** 迅速异构化为热力学稳定的中间体 **2**, 随后 **2** 通过 $\text{S}_{\text{E}}2'$ 质子化生成高烯丙基硼酸酯(Scheme 1)。

在以上工作的基础上, Ito 课题组^[5]将硼化质子化反应发展到去芳构化反应的研究中。2016 年, Ito 课题组^[6]实现了吡啶类化合物的去芳构化串联硼化质子化反应。通过设计一锅多步反应将吡啶的脱芳还原反应与铜催化的不对称硼化质子化反应相结合, 实现了在吡啶的氮

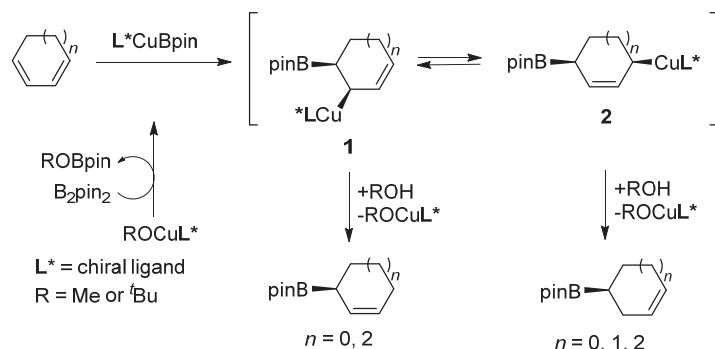
原子间位高选择性构筑碳-硼键(表 2)。当氮原子对位带有取代基时, 该反应可以很好地控制产物的非对映选择性。这种方法在生物活性分子合成中具有很高的应用价值, 可利用硼化产物合成抗抑郁药物(-)-帕罗西汀(表 2)。在该项研究中, 作者通过密度泛函理论 DFT 计算对反应机理进行了研究, 计算结果证实 3,4-铜硼加成是最有利的加成方式。

表 2 铜催化的 1,2-二氢吡啶的不对称硼化质子化反应

Table 2 Copper-catalyzed protoboration of 1,2-dihydropyridines



随后 Ito 课题组^[7]将喹啉的脱芳还原反应与铜催化 1,2-二氢喹啉的不对称硼化质子化反应相结合, 发展了在四氢喹啉 C3 位选择性构筑碳-硼键的方法(表 3)。该反应使用 L_3 作为手性配体时, 能够以高产率和对映选择性合成手性硼酸化合物。当苯环含 Me、 $t\text{-Bu}$ 、MeO

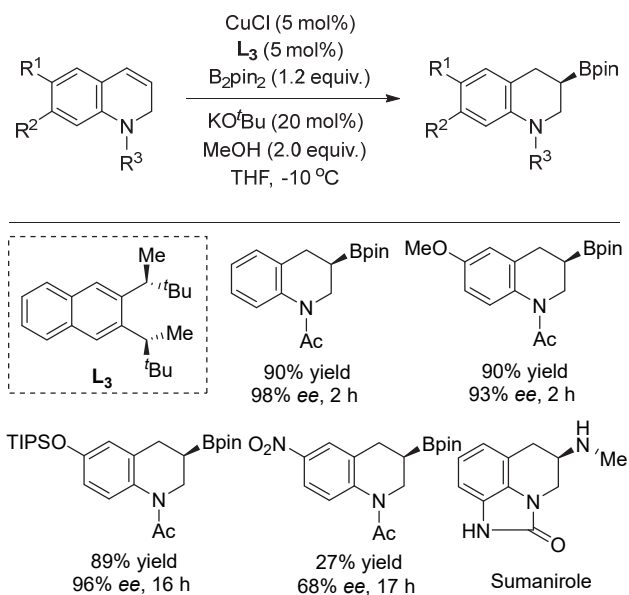


图式1 铜催化1,3-二烯的不对称硼化质子化反应的反应机理

Scheme 1 Reaction mechanism of copper(i)-catalyzed asymmetric monoborylation of 1,3-dienes

表3 铜催化的1,2-二氢喹啉的不对称硼化质子化反应

Table 3 Copper-catalyzed asymmetric protoborylation of 1,2-dihydroquinolines



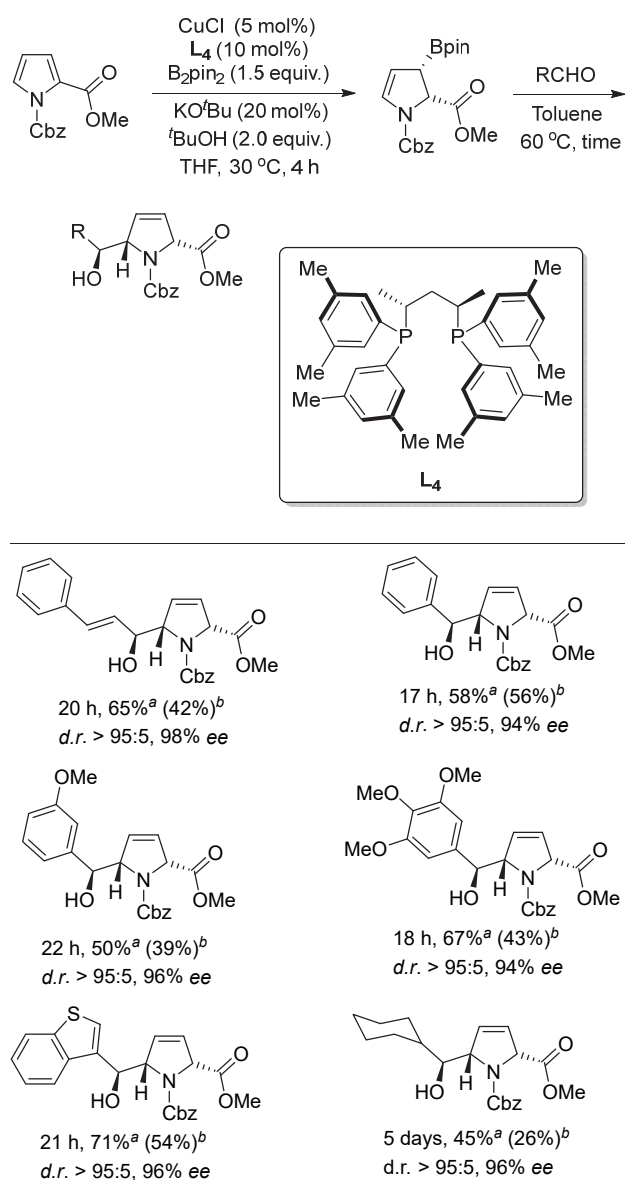
或四异丙基硅(TIPS)等供电子取代基时, 反应可以高效进行, 但当带有吸电子基团时反应的产率和对映选择性均会下降. 该方法所生成的产物是一种重要的合成片段, 例如可以用于高效合成 Sumanriole.

Ito 课题组^[8]进一步发展了吡咯衍生物的硼化质子化的去芳构化转化方法(表4). 该课题组通过合理设计, 首先将吡咯衍生物转化为五元 *N*-杂环烯丙基硼酸酯, 随后通过与醛发生反应生成吡咯烷. 该项工作首次报道了利用吡咯的对映选择性硼化去芳构化策略合成手性五元 *N*-杂环烯丙基硼酸酯的方法. 该课题组通过 DFT 计算对反应的机理进行了研究, 实验结果表明该硼化反应需要克服脱芳香化的较高能垒才能发生.

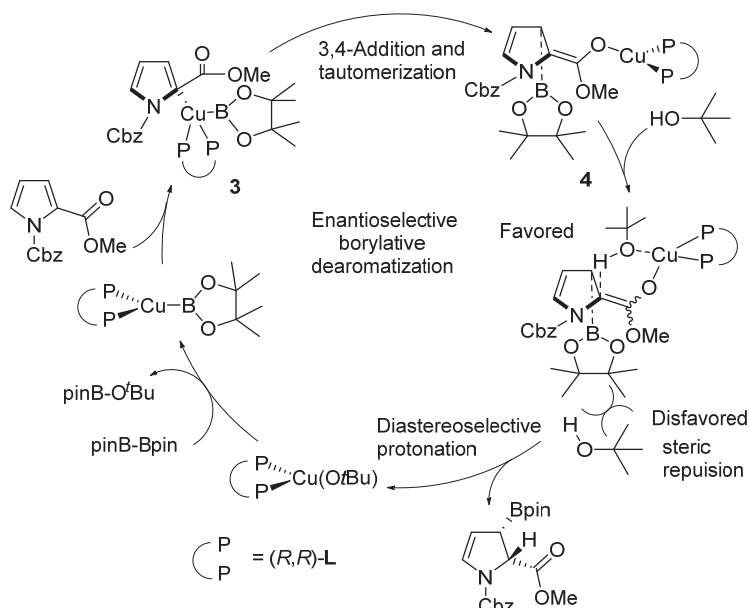
在本研究中该课题组基于机理研究提出了一种合理的吡咯对映选择性硼化反应路径(Scheme 2). Cu-(*O*^{*t*}Bu)物种首先与 B₂pin₂ 反应生成铜硼物种, 然后吡咯

表4 铜催化吡咯的硼化质子化及串联反应^{a,b}

Table 4 Copper-catalyzed protoborylation of pyrrole and tandem reaction



^a NMR yield; ^b Isolated yield



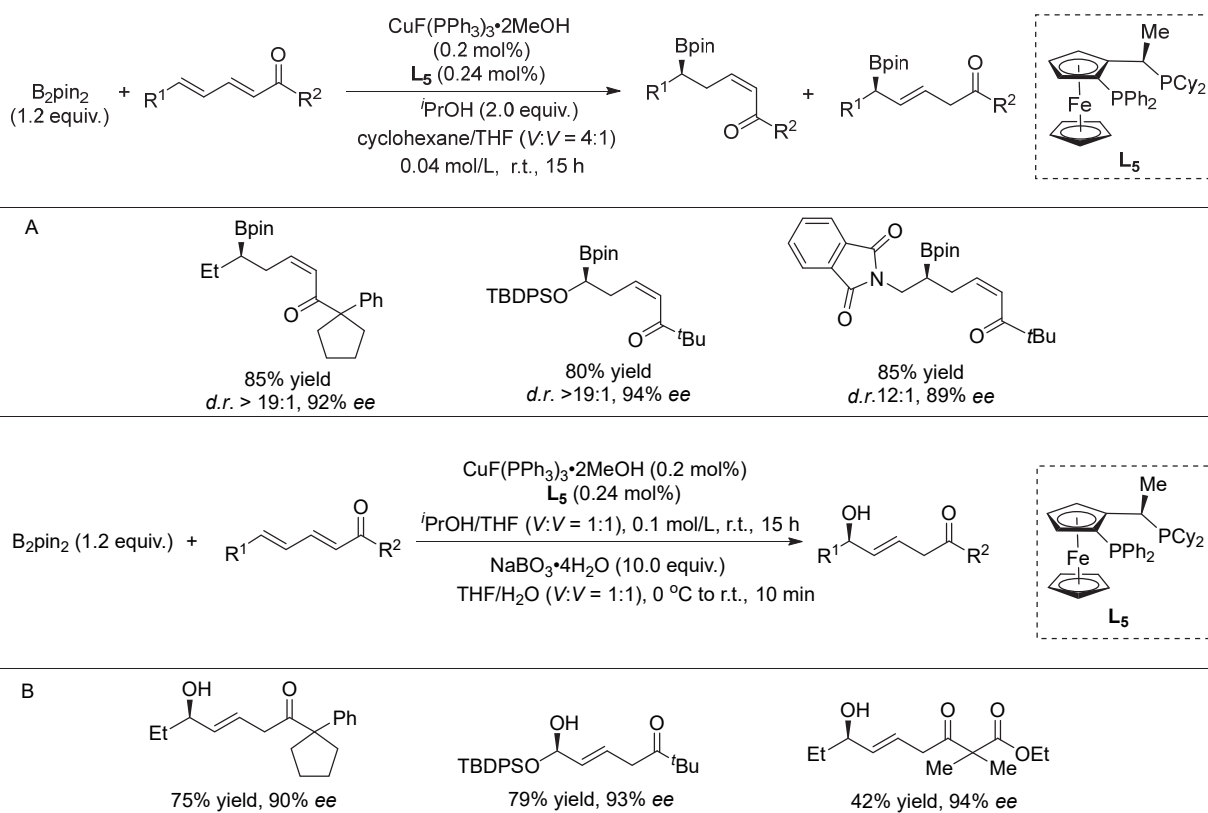
图式 2 铜催化的吡咯的硼化质子化的反应机理

Scheme 2 Possible reaction mechanism of copper-catalyzed protoboration of pyrrole

与铜中心配位形成配合物 **3**。随后发生加成反应并经过互变异构得到中间体 **4**。之后叔丁醇从 C—B 键的背面进行质子化步骤，从而避免 Bpin 和 ^tBu 之间的空间排斥。

2018 年, Lam 课题组^[9]报道了铜催化非环状 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -

不饱和酮的 1,6-硼化质子化反应(Scheme 3)。该方法可以实现对映选择性地合成 *Z*-高烯丙基硼酸酯和 *E*-烯丙基硼酸酯。通过筛选反应条件, 作者发现溶剂的选取对反应的区域选择性有非常重要的影响。当溶剂换成

图式 3 非环状 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不饱和酮的 1,6-硼化质子化反应Scheme 3 1,6-Protoboration of acyclic $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ketones

cyclohexane/THF ($V:V=4:1$)时, 主要产物为 *Z*-高烯丙基硼酸酯(Scheme 3, A); 而当溶剂为 PrOH/THF ($V:V=1:1$)时, 主要产物为 *E*-烯丙基硼酸酯(Scheme 3, B).

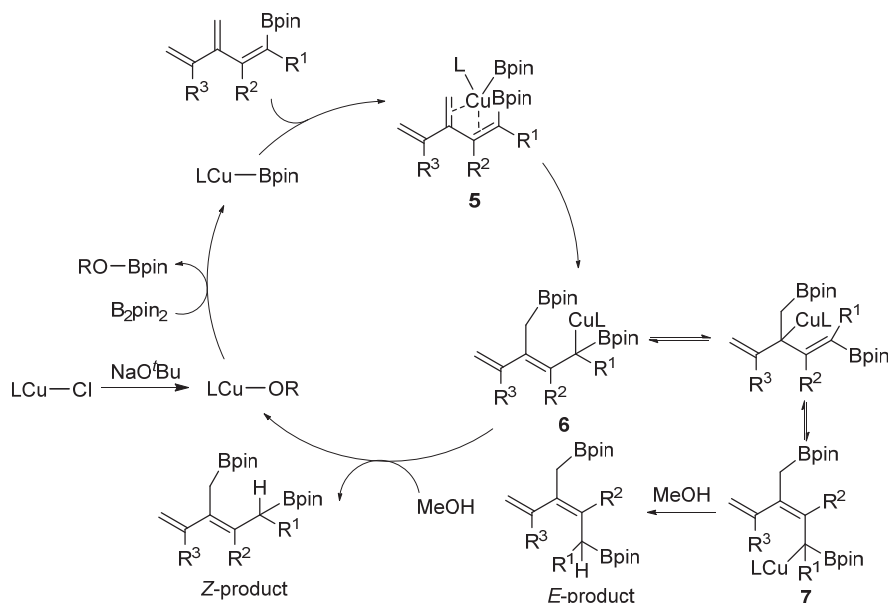
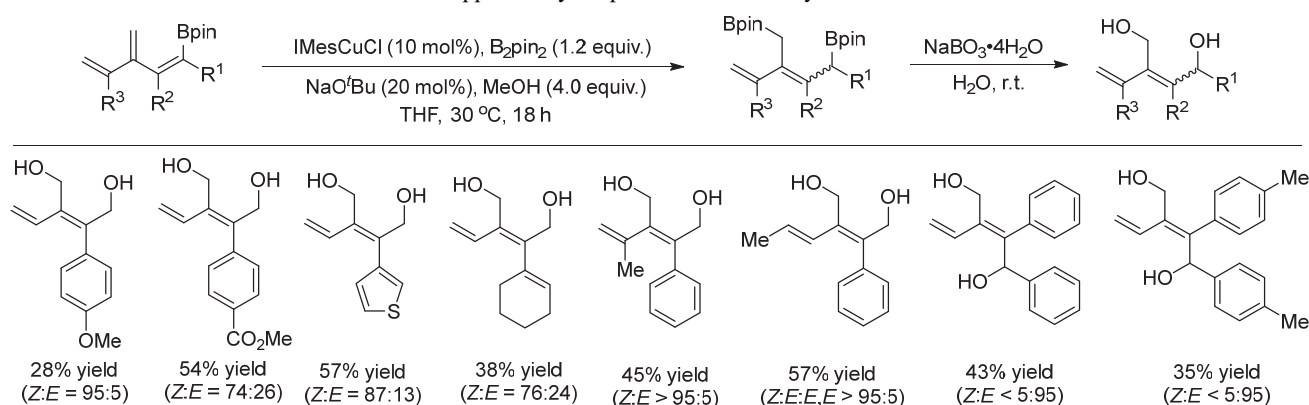
无环支化交叉共轭多烯, 即树枝烯, 是一类很有吸引力的不饱和碳氢化合物, 该类化合物是合成低聚环丙烷的重要前体, 但过渡金属催化树枝烯选择性转化的反应却鲜有进展. 由于过渡金属迁移插入到这些交叉共轭烯烃时, 存在多种潜在的配位和插入方式, 所以控制树枝烯的选择性转化是十分困难的. 2020年, Mastral 课题组^[10]报道了铜催化树枝烯的硼化质子化反应(表 5). 该方法在温和的反应条件下, 以较高的区域选择性生成 *Z* 构型的 1,4-加成产物. 在实验过程中作者发现, 当使用硼原子附近含有芳基的树枝烯作为原料时, 反应产物的顺反立体选择性会发生翻转.

基于控制实验观察和前人文献报道, 该课题组对树

枝烯的硼化质子化反应机理进行了分析与推测(Scheme 4)^[10]. 首先, 体系中生成的铜/硼配合物以 η^4 的方式配位到树枝烯的 *s*-顺式二烯基硼酸盐部分, 得到铜配合物 **5**. 随后经历 1,4-插入反应生成 *Z* 构型的有机铜中间体 **6**. 在以上反应过程中, 邻位硼原子的诱导效应也有利于 **6** 的形成. 随后发生质子化反应生成 *Z* 构型的产物. 而当原料 R^2 为芳基时, 树枝烯的选择性的差异可能是由于有机铜中间体易于发生 1,3-金属迁移, 从而生成有机铜中间体 **7**. 该中间体发生质子化得到 *E* 构型的产物.

2020年, Mazet 课题组^[11]报道了铜催化 2-取代的[*n*]树枝烯的选择性硼化质子化方法(表 6). 以四氢呋喃作为反应溶剂时, 选择 **L6** 作为配体, 该方法能够以优异的反马氏选择性实现末端烯烃的官能团化. 该反应可以扩展到[4]-、[5]-和[6]-树枝状烯烃, 分别以优异的化学选择性和区域选择性得到 5,6-、6,7-和 7,8-加成产物. 该反应

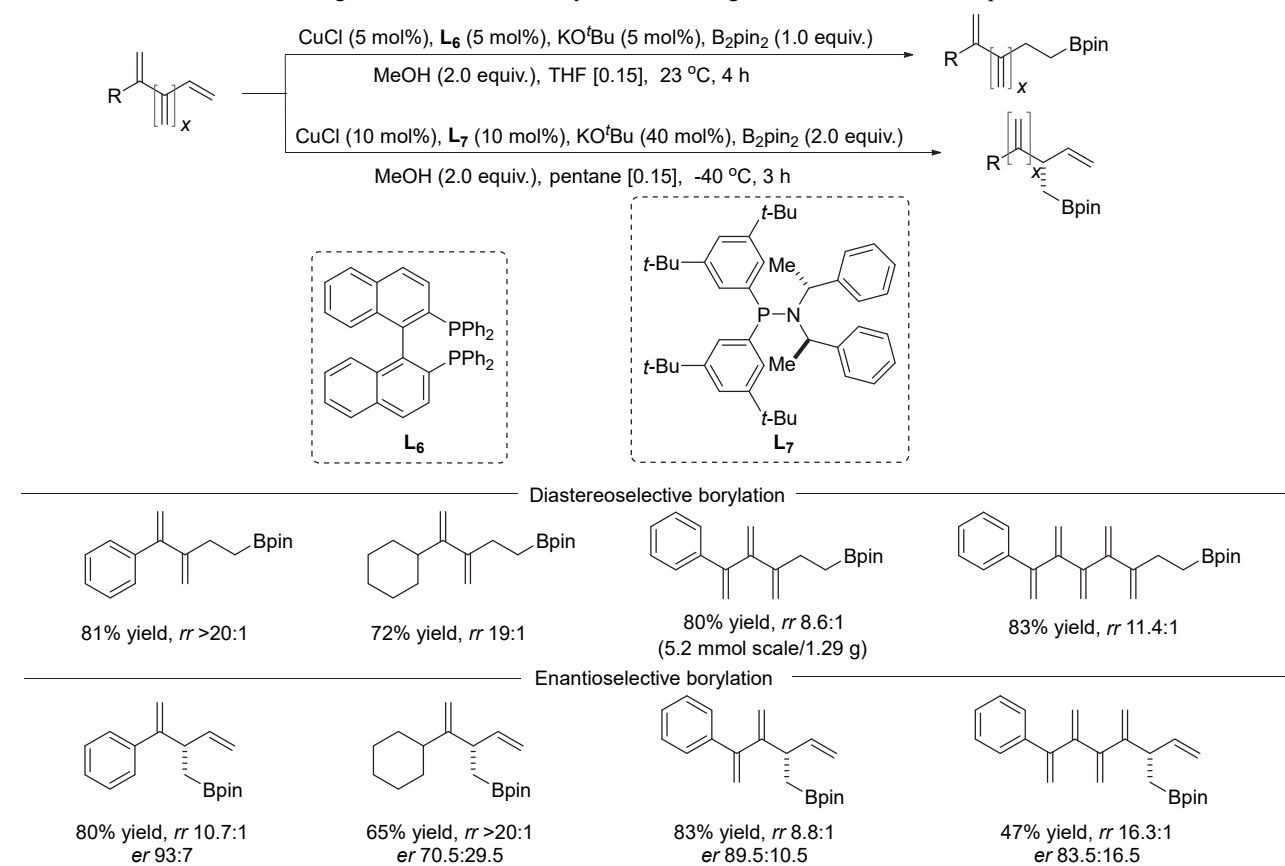
表 5 铜催化树枝烯的硼化质子化反应
Table 5 Copper-catalyzed protoboration of borylated dendralenes



图式 4 铜催化树枝烯的硼化质子化反应的反应机理
Scheme 4 Possible reaction mechanism of copper-catalyzed protoboration of dendralenes

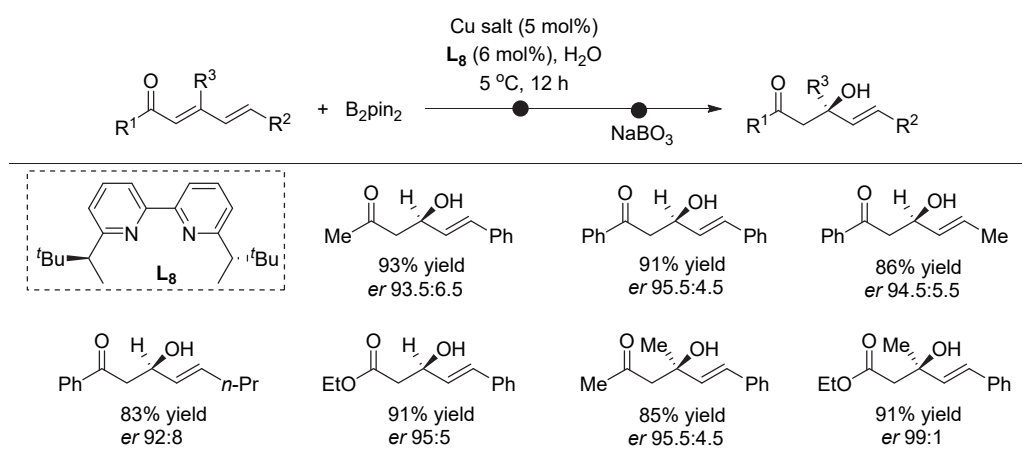
表 6 配体控制的铜催化化学、区域和对映选择性硼化质子化反应

Table 6 Ligand-controlled Cu-catalyzed chemo-, regio-, and enantio-selective protoboration



条件可以用于克级规模的产物制备, 例如使用[4]-树枝状烯烃作为原料进行克级规模反应, 最终以 80% 的产率获得目标产物. 而当反应以戊烷作为溶剂, 并且使用 L_7 作为配体时, 树枝烯末端烯烃交叉共轭的碳-碳双键优先发生反应. 该催化反应同样具有优异的反马氏选择性. 使用手性配体参与反应可以实现产物的手性控制, 但是反应的对映选择性需要进一步的提高(表 6).

2013 年, Kobayashi 课题组^[12]报道了以水作为溶剂的铜催化共轭双烯的对映选择性硼化质子化反应(表 7). 在使用不同 Cu 盐作为催化剂以及 L_8 作为配体时, 该反应可以实现多种非环状 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不饱和酮/酯的选择性转化. 该反应具有非常出色的区域选择性, 在使用非环底物进行反应时只得到 1,4-加成产物, 对于容易发生 1,6-加成的底物也仅仅得到 1,4-加成的产物.

表 7 非环状 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不饱和酮/酯的硼化质子化反应Table 7 Protoboration of acyclic $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ketones/esters

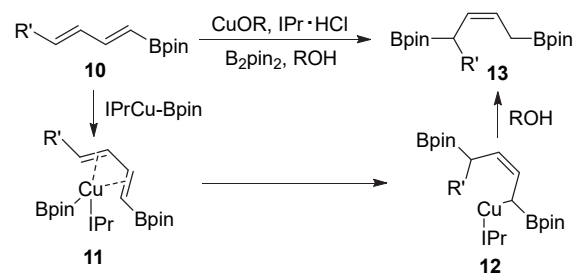
使用环状 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不饱和酮衍生物作为原料时该反应也可以顺利进行^[12]. 作者通过调控催化条件可以控制反应的区域选择性. 例如, 使用 $\text{Cu}(\text{OH})_2$ 和 L_8 的催化体系可以得到 1,6-加成为主的产物, 而在 $\text{Cu}(\text{OH})_2$ 和 L_8 的催化体系中加入 AcOH 或者使用 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 和 L_8 的催化体系可以得到 1,4-加成为主的产物(表 8). 作者分析在此不对称 Michael 加成反应中区域选择性不是依赖于亲核试剂或手性配体, 而是依赖于无机阴离子.

2018 年陈明课题组^[13]开发了一种铜催化共轭二烯硼酸酯的高区域选择性和立体选择性的 1,4-硼化质子化反应(表 9). 该成果可以用于制备不对称 1,4-双硼酸酯. 通过设计串联反应, 共轭双烯硼酸酯在标准条件下生成 Z-构型的烯丙基硼化合物. 随后, 烯丙基硼化合物与醛发生高选择性反应, 最终生成具有高非对映选择性的二醇产物. 该方法具有较好的官能团兼容性, 不同电性的苯甲醛衍生物、杂环芳香醛以及脂肪醛都可以很好地发生反应(表 9).

基于实验结果作者提出了共轭二烯硼酸酯发生 1,4-硼化质子化的反应机理(Scheme 5). 首先铜金属醇盐 (CuOR)、卡宾配体和 B_2pin_2 原位生成 IPrCu-Bpin 物种,

该物种能够与二烯 **10** 发生配位生成络合物 **11**. 随后发生迁移插入生成烯丙基铜中间体 **12**. 烯丙基铜中间体 **12** 与质子源(ROH)发生质子化后, 最终生成(Z)-1,4-双官能烯丙基硼酸酯 **13**, 并再生催化剂 CuOR .

2019 年陈明课题组^[14]在先前工作的基础上发展出铜催化立体选择性合成双硼化合物的方法. 该反应的产物是一类活泼的合成子, 产物中的乙烯基和烷基硼酸酯单元可以发生多种后续转化. 该方法对于醛类化合物具



图式 5 铜催化的共轭二烯硼酸盐的 1,4-硼化质子化的反应机理

Scheme 5 Reaction mechanism of copper-catalyzed 1,4-protoboration of conjugated borate diene

表 8 环状 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不饱和酮的硼化质子化反应

Table 8 Protoboration of cyclic $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated ketones

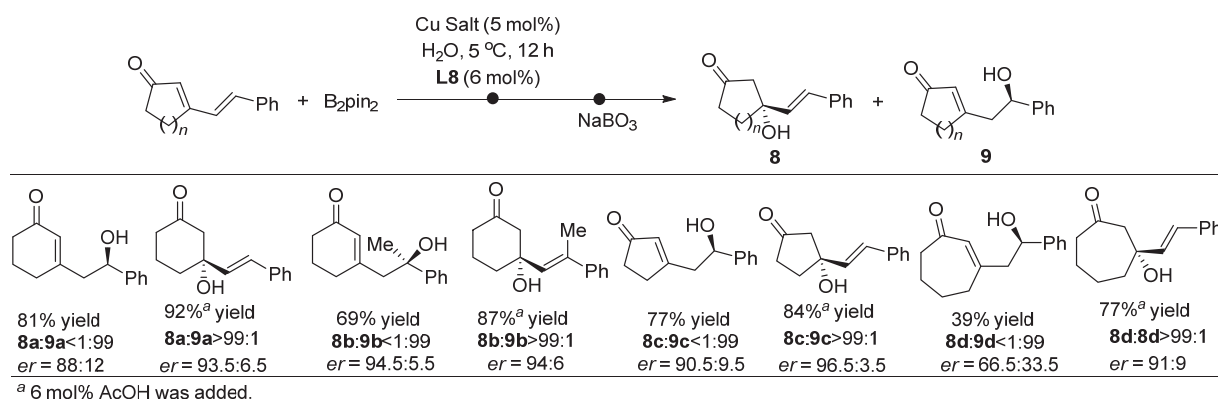
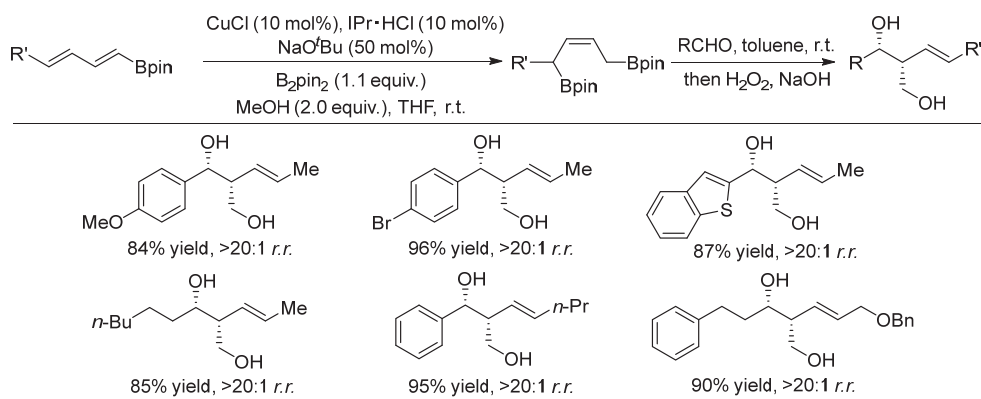


表 9 铜催化的共轭二烯硼酸盐硼化质子化反应

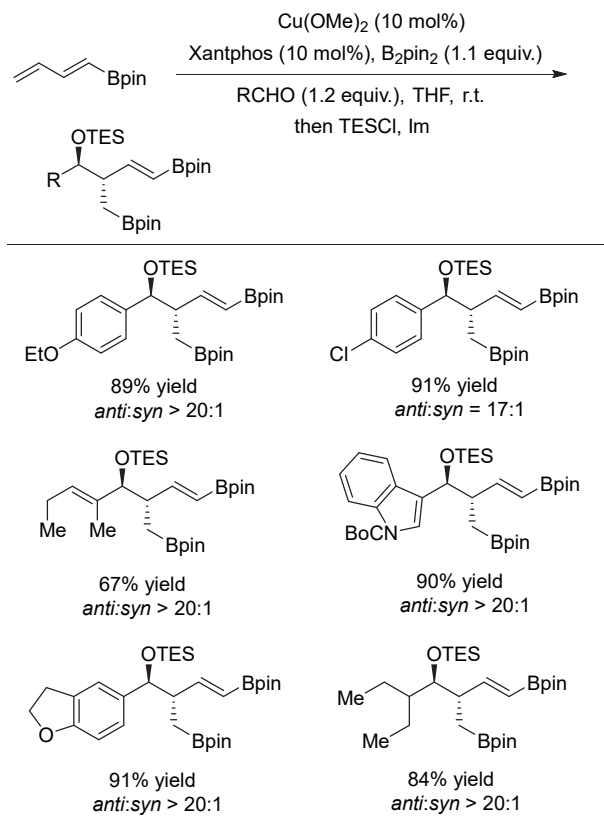
Table 9 Copper-catalyzed protoboration of conjugated borate diene



有非常好的底物范围, 多种敏感基团都可以与该反应体系兼容(表 10).

表 10 铜催化立体选择性合成双硼产物

Table 10 Copper-catalyzed stereoselective synthesis of bis-boron

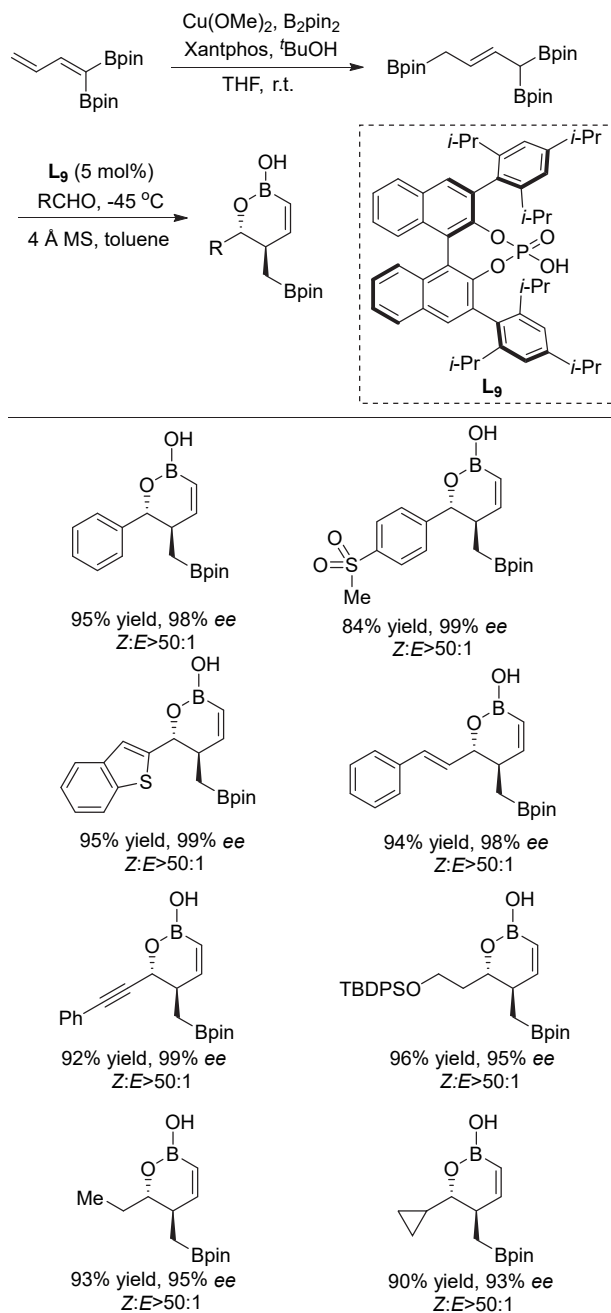


在上述研究的基础上, 陈明课题组^[15]于 2020 年报道了共轭二烯双硼酸盐的硼化质子化研究(表 11). 采用铜盐结合 Xantphos 进行催化, 该反应生成反式的烯基三硼酯产物. 该产物与醛反应可以以较高的产率生成 6 元环的硼酯产物. 通过设计手性磷酸诱导催化, 可以高效的控制反应的对映选择性. 该方法具有官能团耐受性好, 能与多种敏感基团兼容等优点. 与此同时, 作者对以上反应的选择性进行了深入的分析(Scheme 6). 与其他过渡态相比, **TS-1** 没有明显的空间相互作用, 因此苯甲醛与烯基三硼酯产物通过该过渡态发生烯丙化反应. 并且在该过渡态下手性磷酸 **L₉** 可以对反应进行有利的诱导, 并提高反应的反应效率和产物双键的顺/反选择性(Scheme 6). 此外, 在该项研究中作者对利用硼化质子化得到的烯基三硼酯产物进行了合成应用研究. 实验结果证明该类化合物可以用于合成多种更为复杂的合成片段.

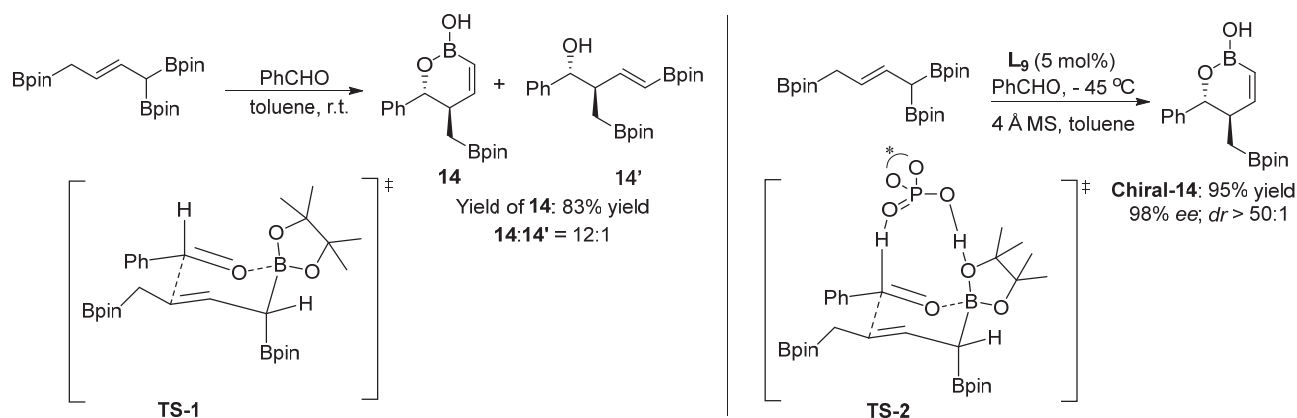
随后陈明课题组^[16]报道了使用手性磷酸催化醛发生硼化质子化分别生成(*E*)-和(*Z*)-烯丙基双硼酯的反应(表 12). 该项研究首先通过铜催化的硼化质子化反

表 11 铜催化对映选择性合成 6 元环硼酸的方法

Table 11 Copper-catalyzed enantioselective synthesis of 6-member-oxaboranoic acid



应生成烯丙基双硼酯产物. 该反应通过调控反应条件可以分别以高反应选择性生成顺式产物和反式产物. 以上两种构型的产物通过手性磷酸催化可以生成相应的非对映异构体. 反应结果显示该反应具有很好的官能团兼容性, 多种带有敏感基团的醛都可以顺利地转化成产物. 该方法可以用于 Morinol D 的全合成. 数据显示(*E*)-烯丙基硼酸酯的反应性高于(*Z*)-烯丙基硼酸酯的反应性, 此外由于存在背景反应, 顺式加合物的对映选择性一般低于反式加合物.

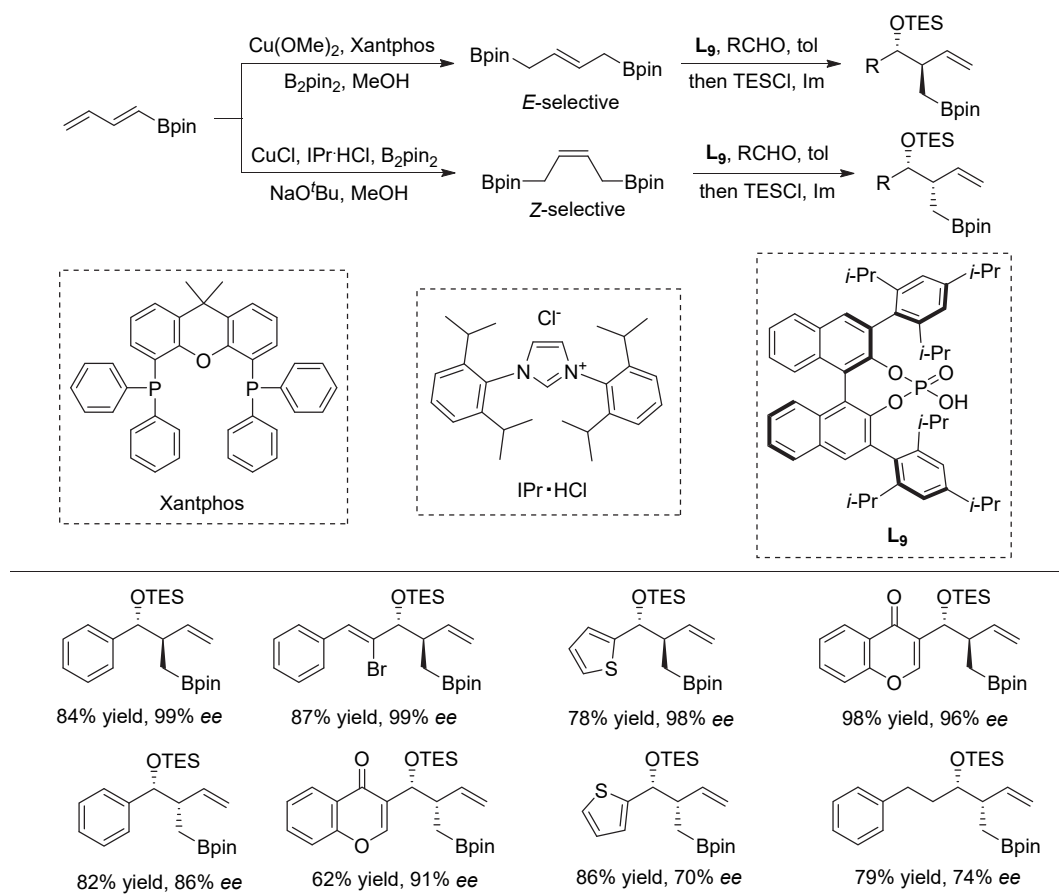


图式 6 铜催化对映选择性合成 6 元环硼酸的过渡态分析

Scheme 6 Transition state analysis about the formation of 6-member-oxaboranoic acid

表 12 硼化质子化及其产物的不对称转化研究

Table 12 Study of protoboronation and further asymmetric transformation

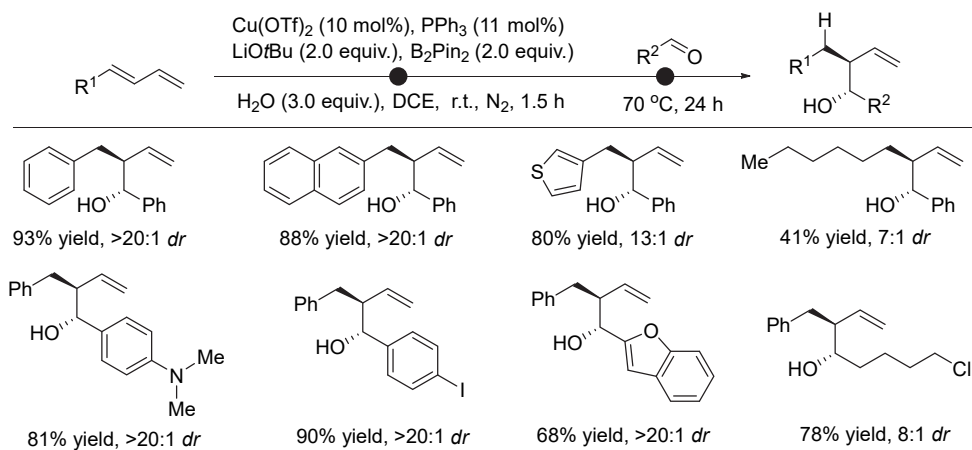


2019 年, 张淳课题组^[17]报道了铜催化 1,3-二烯的高选择性硼化质子化及串联转化研究, 通过设计一锅两步反应可以高效地合成高烯丙基醇衍生物(表 13)。该反应以 B_2pin_2 作为介导试剂, 生成了表观的共轭烯炔大位阻区域加成产物, 从而使产物中保留了末端的烯炔。在最优反应条件下, 芳基醛和芳基双烯可以以

较高的非对映选择性生成目标产物, 但是脂肪族原料的选择性会有所下降。该反应的产物由于含有末端烯炔, 因此较容易通过一些成熟的衍生化反应构建多种复杂分子结构。控制实验证明铜催化剂只在硼化质子化步骤发挥催化作用, 而不参与烯丙基硼与醛反应的过程。

表 13 铜催化 1,3-二烯的高选择性还原官能团化反应

Table 13 Copper-catalyzed highly selective reduction and functionalization of 1,3-diene



在以上工作基础上, 张淳课题组^[18]发展了一种铜催化 1,3-二烯硼化质子化串联二氧化碳固定反应合成 β,γ -不饱和羧酸衍生物的方法(表 14). 该类产物的骨架结构广泛的存在于天然产物和生物活性分子中. 合成该类化合物的常用方法需要使用有机金属试剂, 由此限制了官能团兼容性, 并且会产生不易分离的直链型副产物, 所以该课题组发展的此方法对该类化合物的合成具有重要意义. 控制实验证明该反应与上述醛参与的反应经历了不同的催化循环, 铜催化剂在两步反应中都发挥了至关重要的作用. 该反应具有良好的官能团耐受性, 例如当芳环上连有硼酯基时, 可以顺利的生成目标产物. 但是以烷基为起始原料时, 反应的收率会明显的降低. 值得注意的是, 此反应的产物可以用做合成羧肽酶 A 抑制剂的起始原料.

基于控制实验, 作者在该项工作中对反应机理进行了合理的推测(Scheme 7). 反应首先生成 Cu-B 络合物 **15**, 随后其与 1,3-二烯反应得到关键的中间体硼酸酯 **16**. 之后铜盐和硼酸酯 **16** 的转金属化反应可以得到

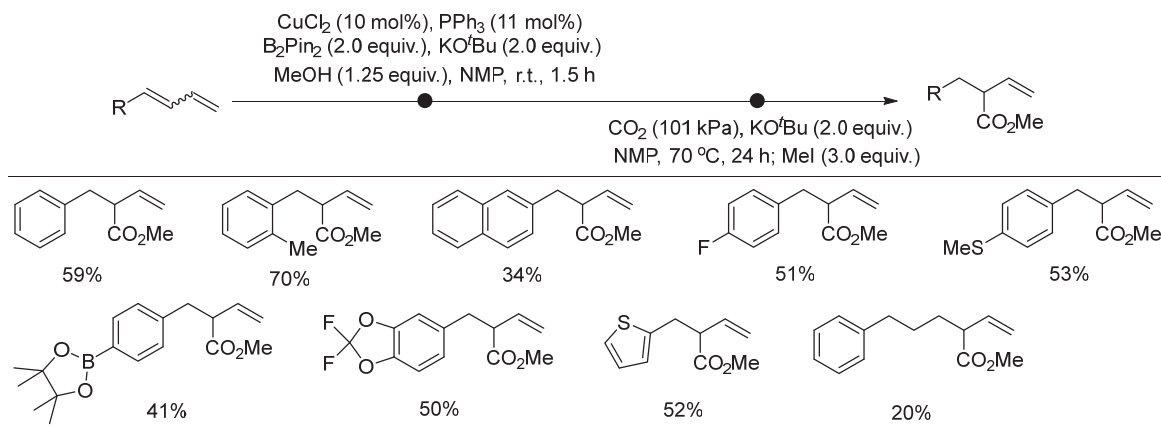
中间体 **17**, 该化合物与二氧化碳反应生成所需的产物 **18**. 此外, 在该反应系统中, 化合物 **19** 可以通过 GC-MS 和 HRMS 进行检测. 它是由 B_2pin_2 与 CO_2 的反应生成的, 它可以消耗铜催化剂并使之失活, 从而对所需的反应路径产生负面影响.

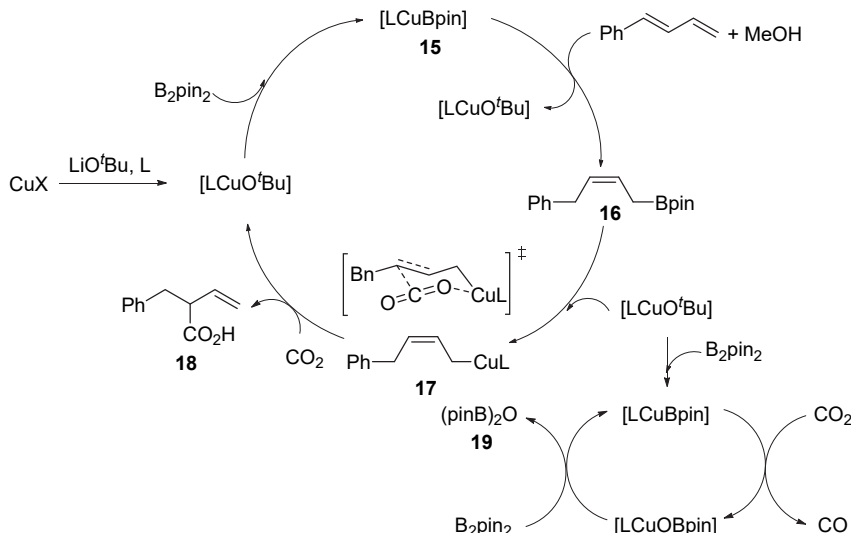
随后张淳课题组^[19]发展了硼化质子化和钯催化 Suzuki 反应的原位串联合成策略(表 15). 该项研究采用末端共轭双烯为起始原料, 实现了一步反应生成末端烯烃的氢化芳基化反应. 该方法对于芳基烯炔和芳基碘化物具有良好的官能团耐受性和较好的反应产率. 但是对于烷基双烯反应的收率会有明显的下降, 而烷基碘化物不能发生此反应. 该反应的产物包含一个末端烯基, 可发生多种已知反应生成相应复杂化合物. 在该项研究中, 作者将此方法成功的用于抗真菌药物和抗肿瘤药物的便捷合成.

在该项研究中作者对反应机理进行了深入的探讨. 首先作者通过反应动力学研究证实了硼化质子化步骤的速率远远快于 Suzuki 反应的速率, 因此本反应体系

表 14 铜催化端 1,3-二烯与二氧化碳的 1,2-氢化羧基化反应

Table 14 Copper-catalyzed highly regioselective 1,2-hydrocarboxylation of 1,3-diene with carbon dioxide



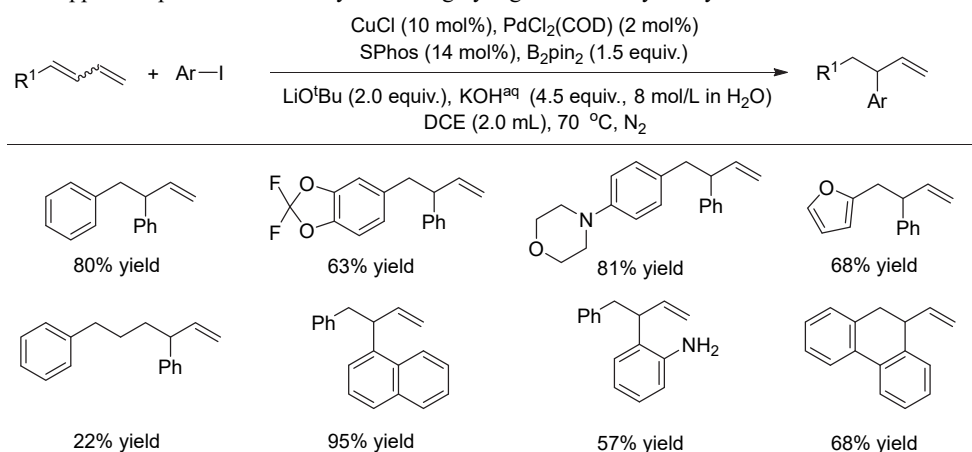


图式 7 铜催化 1,3-二烯与二氧化碳高度区域选择性 1,2-氢化羧基化反应的机理

Scheme 7 Reaction mechanism of copper-catalyzed highly regioselective 1,2-hydrocarboxylation of 1,3-diene with carbon dioxide

表 15 铜和钯共催化末端 1,3-二烯的高度区域选择性氢化芳基化反应

Table 15 Copper and palladium co-catalyzed the highly regioselective hydroarylation reaction of terminal 1,3-diene



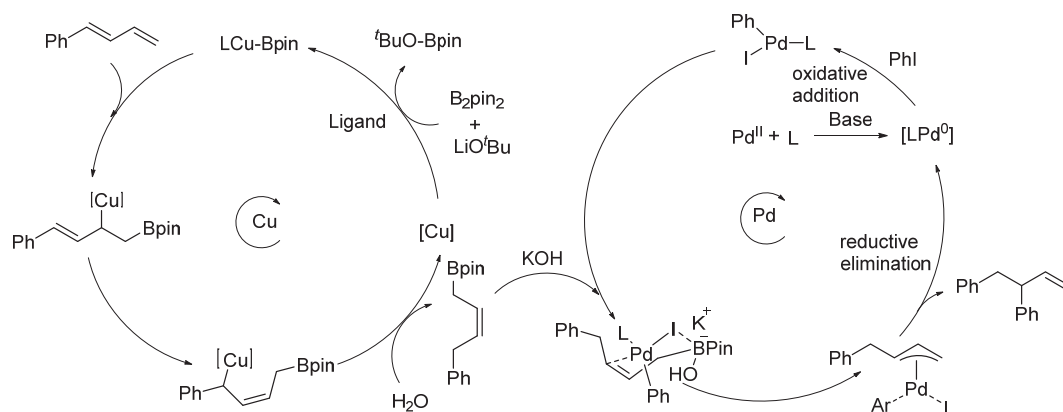
发生串联反应而没有产生硼化芳基化的产物。基于动力学研究和控制实验,作者推测反应经历了以下过程(Scheme 8)。首先反应经历铜催化循环过程,产生烯丙基硼酯中间体。随后该反应经历钯催化烯丙基硼酯与芳基碘化物的 Suzuki 偶联反应生成 1,2-双芳基产物。

2021 年,张淳课题组^[20]发展了铜催化含三氟甲基的 1,3-共轭二烯的高选择性硼化质子化反应(表 16)。该反应可以抑制氟消除反应,因此生成含有三氟甲基的有机硼化合物。研究表明,该反应具有非常出色的官能团兼容性。2-取代和 4-取代的含三氟甲基的 1,3-共轭二烯均能顺利转化为目标产物。并且无论使用芳基取代或是烷基取代的共轭双烯作为原料,反应均可以得到较高产率。与此同时, β -萘乙烯也可实现目标转化,但是该反应较难抑制脱氟副反应。

以上反应在使用手性配体参与反应时可以实现手性诱导,例如在使用配体 **L10** 参与反应时,1,4-硼化质子

化反应可以实现较好的手性控制(表 17)。当使用 **L11** 作为配体时,1,2-硼化质子化也可以控制手性转化,但是产物的 *ee* 值普遍偏低。

进一步的研究证明在以上反应中,三氟甲基基团对 $\text{C}=\text{C}$ 双键的反应活性以及反应的选择性产生了重要的影响^[20,21]。以上反应当将三氟甲基替换为烷基时反应的对映选择性能被较好的控制。例如当使用 1-甲基-1-苯基-1,3-丁二烯作为原料时,使用 **L10** 作为配体能够以很高的对映选择性生成含有叔碳手性中心的烯丙基硼化物(表 18)^[22]。进一步实验结果表明,该反应的官能团兼容性较好,并且纯烷基取代的 1,3-共轭二烯也能够很好的发生反应。该反应的产物是一类重要的合成中间体,其可以在温和的反应条件下生成多种复杂产物。并且在该项研究中,作者证实该反应可用于合成一系列天然产物的关键中间体。



图式 8 铜和钯共催化末端 1,3-二烯的高度区域选择性氢化芳基化反应机理

Scheme 8 Reaction mechanism of Cu and Pd co-catalyzed highly regioselective hydroarylation of 1,3-diene

表 16 铜催化含三氟甲基的 1,3-共轭二烯的硼化质子化反应

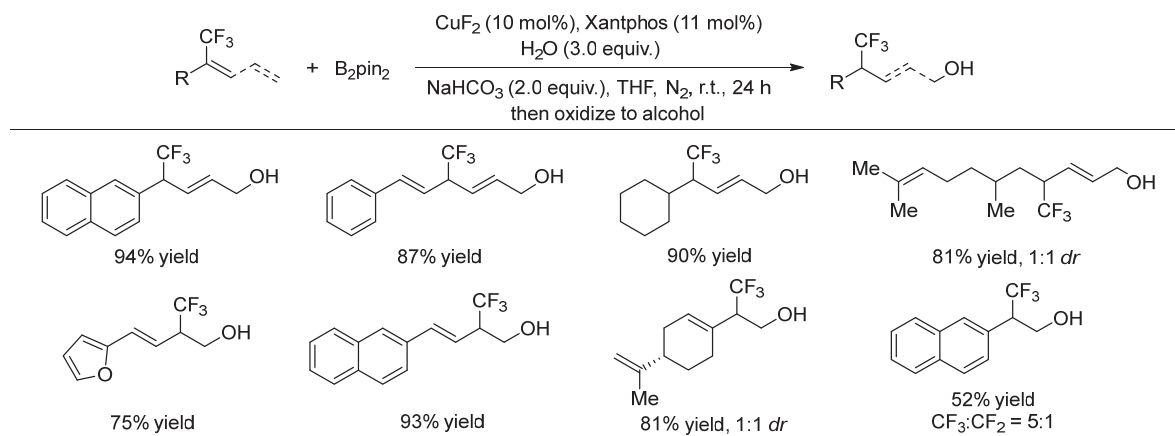
Table 16 Copper-catalyzed protoboration of CF₃-containing 1,3- conjugated dienes

表 17 铜催化含三氟甲基的 1,3-共轭二烯的对映选择性硼化质子化反应

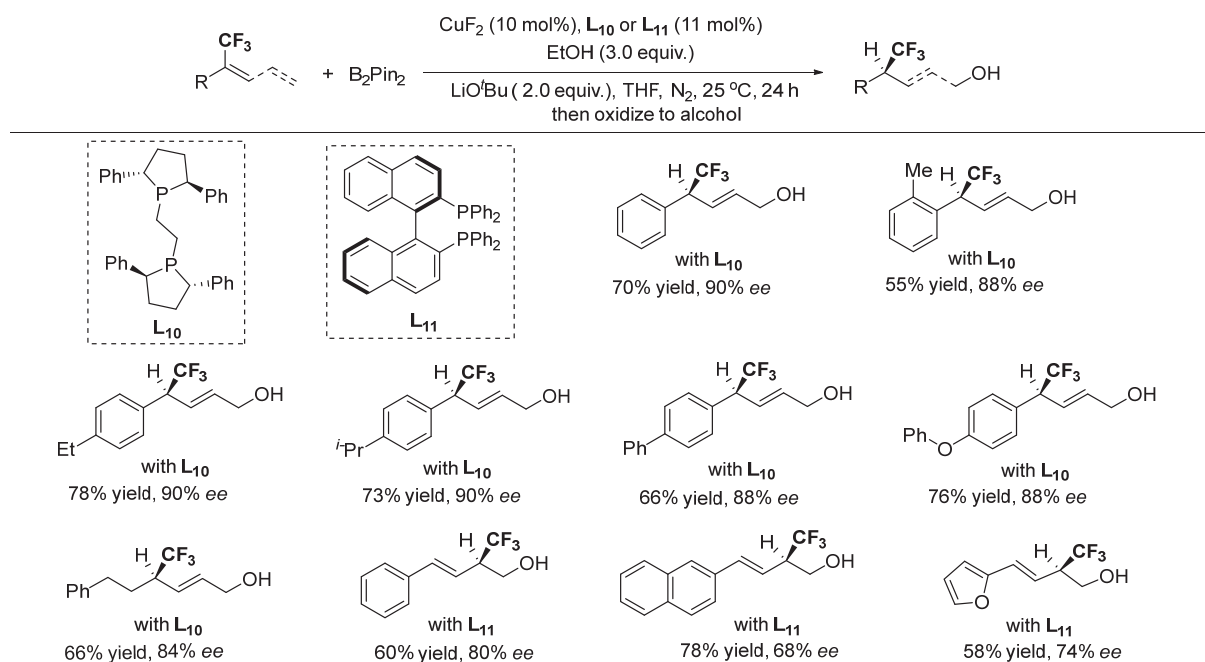
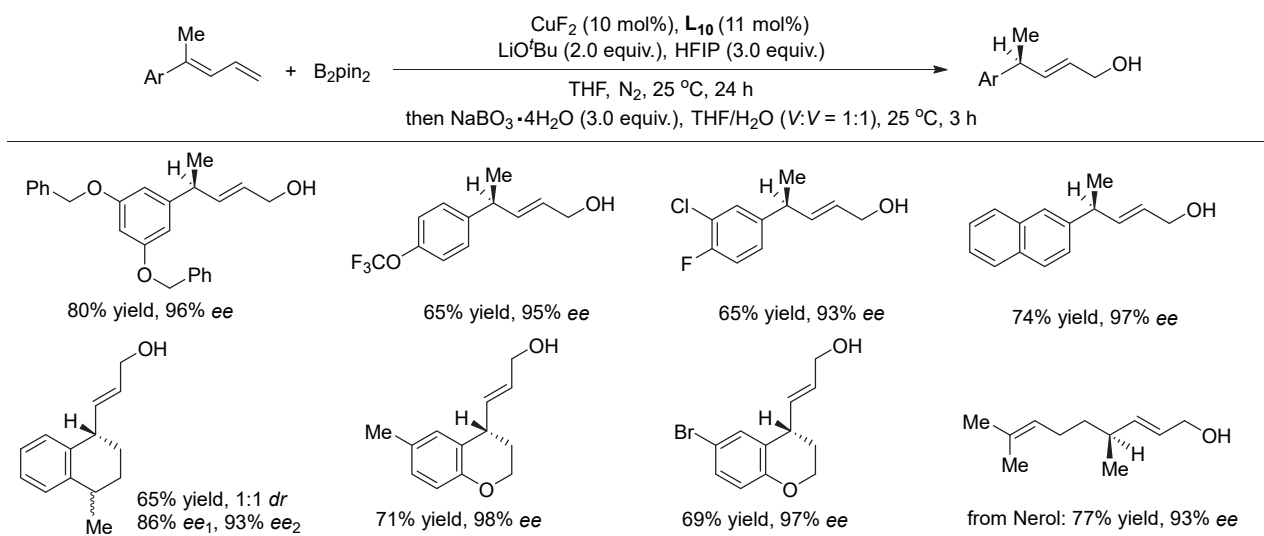
Table 17 Copper-catalyzed enantioselective protoboration of CF₃-containing 1,3-dienes

表 18 铜催化的 1,3-共轭二烯高对映选择性的 1,4-硼化质子化反应
Table 18 Copper-catalyzed highly enantioselective 1,4-protoboration of 1,3-dienes



由于过渡金属催化剂与 2-取代的 1,3-二烯具有多种配位和插入模式, 所以实现该类型共轭双烯的高选择性转化具有很大的挑战性. 在该领域 Suzuki, Fount, Chirik 和 Ritter 小组^[23]已经报道了通过使用钯、铑和铁催化实现该类共轭双烯的高度化学、区域和立体选择性的硼氢化反应, 但是对于合成 1,2-, 2,1-和 3,4-选择性硼化产物的方法一直鲜有进展. 2018 年, Mazet 小组^[24]报道了一种高对映选择性的铜催化 2-取代-1,3-二烯的 1,2-硼化质子化反应(表 19). 其中手性膦胺配体 **L**₁₂ 对于实现高化学、区域、非对映体和对映体选择性起到至关重要的作用. 该方法可以与广泛的官能团相容,

对于大多数含有富电子、电子中性和缺电子芳香取代基的共轭 1,3-二烯都可以很好的发生反应. 以上转化可以较好的控制反应的区域选择性和对映选择性, 并以中等至较高的收率得到目标产物.

2013 年, Lam 课题组^[25]报道了铜催化 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不饱和羰基化合物的高对映选择性的 1,6-硼化质子化反应(表 20). 该反应在室温下即可进行, 并且使用 0.2 mol% 的催化剂即可实现高效转化. 该反应可以兼容克级规模的产物制备. 在本文中, 作者采用该方法发展了降胆固醇药物阿托伐他汀的便捷合成.

表 19 铜催化 2-取代 1,3-二烯的硼化质子化研究
Table 19 Cu-catalyzed protoboration of 2-substituted 1,3-dienes

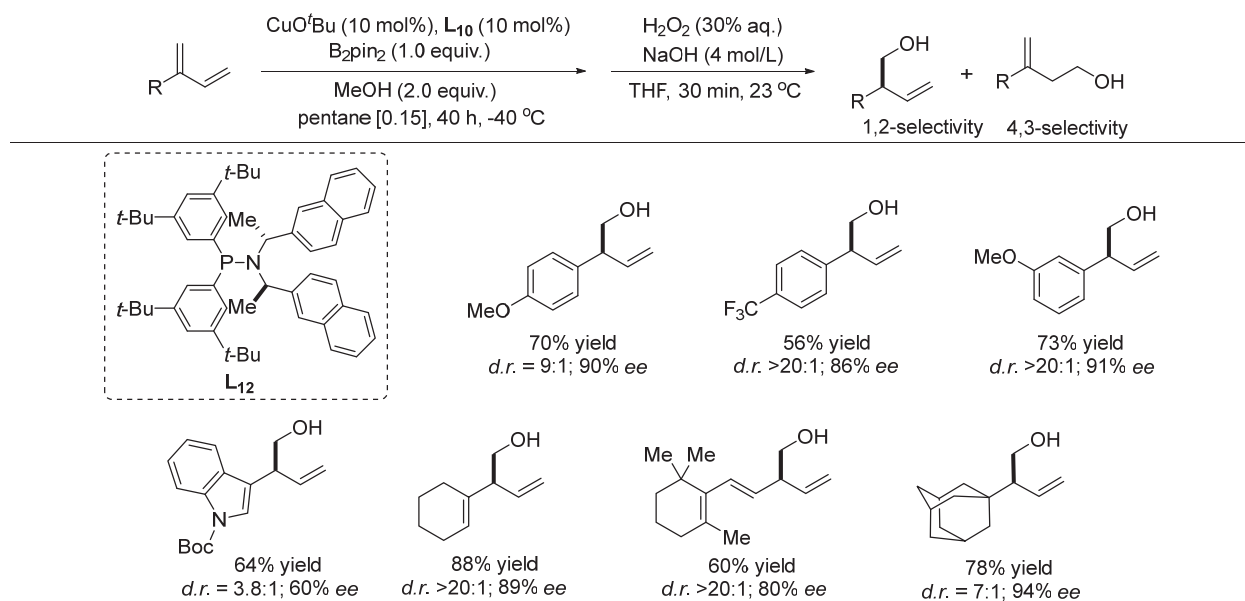
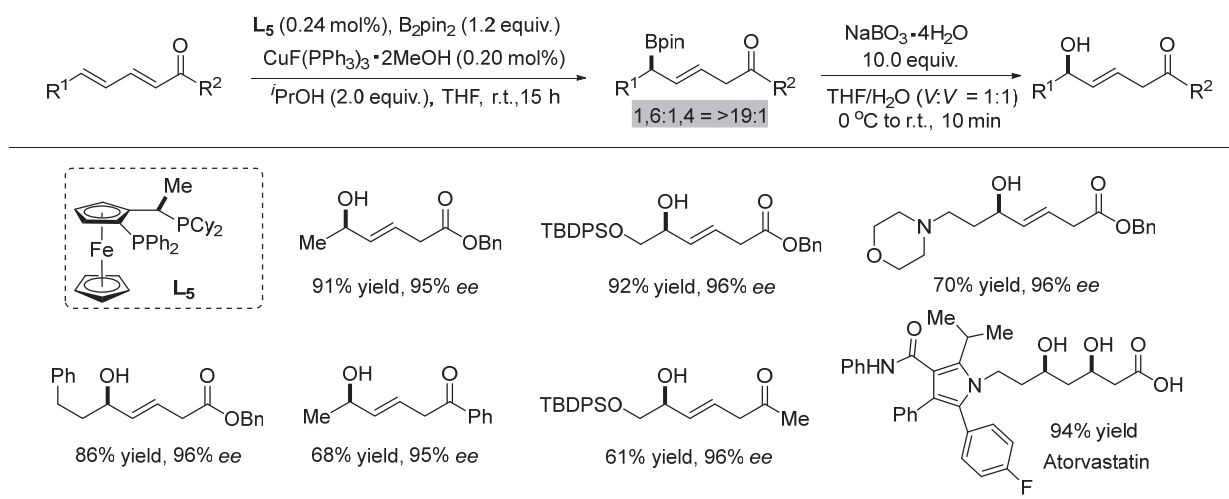


表 20 铜催化 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不饱和羰基化合物对映选择性 1,6-硼化质子化Table 20 Copper-catalyzed enantioselective 1,6-protoboration of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated carbonyl compounds

2 无过渡金属催化的共轭双烯硼化质子化反应

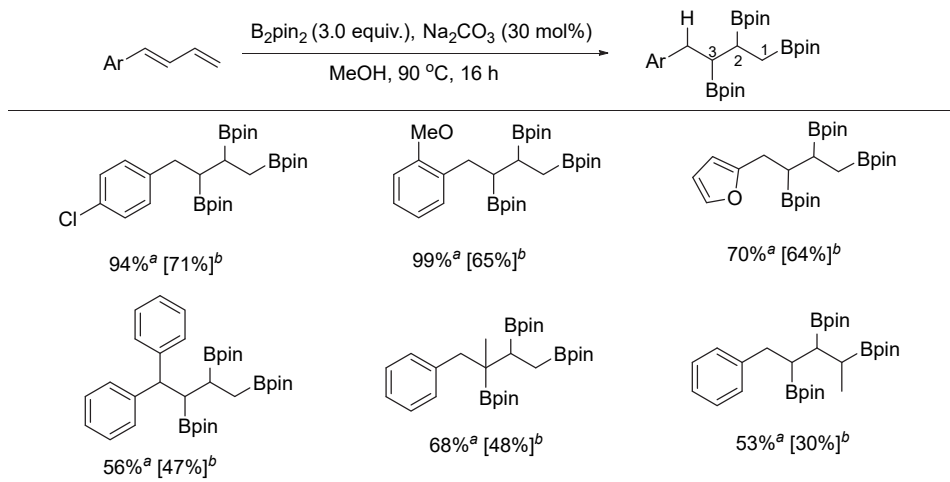
2016 年, Fernández 课题组^[26]首次报道了无金属催化的烯丙醇的双硼化和三硼化反应. 该反应通过加入甲醇和碱产生路易斯酸-碱加合物 $[\text{Hbase}]^+[\text{MeO-B}_2\text{pin}_2]^-$ 实现活化硼酯. 2018 年, 该课题组^[27]利用以上策略实现了 1,3-二烯的无过渡金属催化的 1,2,3-三硼化反应. 该反应具有较好的官能团兼容性, 例如呋喃、吡啶, 以及空间受阻的反式 1-芳基-1,3-丁二烯都可以适用于该反应(表 21). 为了研究反应的机理, 他们分离了 1,4-氢硼化的中间体, 并且该化合物在反应条件下可以生成 1,2,3-三硼化产物, 由此证明其是该反应的关键中间体. 在该项工作中作者对产物的合成应用进行了研

究, 实验结果表明当 1,2,3-三硼化合物进行交叉偶联时, C2 位的碳-硼键优先发生芳基化. 2019 年, Fernández 课题组^[28]报道了一例 1,3-二烯的无过渡金属硼化质子化反应. 该反应在甲醇溶剂中只加入 Na_2CO_3 及 B_2pin_2 就可以使 1,3-二烯发生 1,4-硼化质子化反应(表 22). DFT 计算表明 E 式烯丙基中间体异构化成 Z 式烯丙基中间体的势垒为 $80.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 高于质子化反应的能垒($21.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), 所以反应优先形成 E 式烯丙基硼酸酯产物.

3 总结与展望

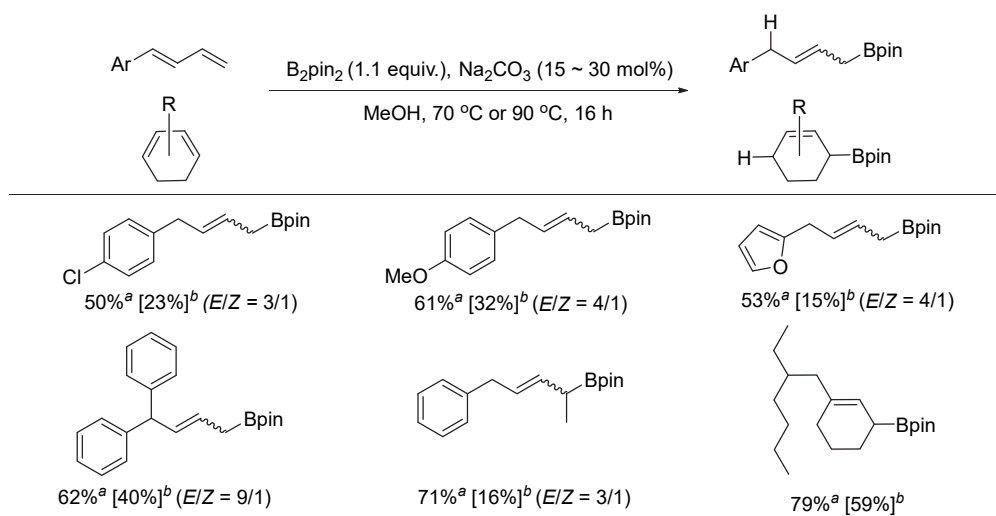
共轭双烯的硼化质子化反应由于反应条件温和并且具有较好的官能团兼容性, 因此具备很好的合成应

表 21 反式-1-芳基-1,3-二烯的无过渡金属三硼化反应

Table 21 Transition-metal-free triboration of *trans*-1-aryl-1,3-dienes

^a NMR yields calculated in ¹H NMR spectra with naphthalene as internal standard, ^b Isolated yields.

表 22 无过渡金属的反式-1,3-二烯的 1,4-氢化硼化反应
Table 22 Transition-metal-free 1,4-hydroboration of trans-1,3-dienes



^a NMR yields calculated in ¹H NMR spectra with naphthalene as internal standard, ^b Isolated yields.

用潜力. 该研究方向受到了很多课题组的关注, 目前已获得很多重要进展. 这些研究成果揭示了控制反应区域选择性和对映选择性的关键反应条件, 并且证实该合成策略可以兼容克级规模制备以及用于生物活性分子的高效合成. 但是, 该项研究领域依然存在一些挑战性问题. 首先, 当使用烷基取代的共轭烯烃进行反应时, 反应的产率通常会明显降低. 其次, 当使用非末端共轭双烯进行反应时, 反应的区域选择性较难控制. 此外, 目前能够催化共轭双烯硼化质子化的过渡金属类别较少, 并且通过配体调控反应选择性依然是该领域的难点问题. 因此, 对于共轭双烯的硼化质子化反应依然需要进行更加深入的研究

References

- [1] (a) Ji, Y.; Zhang, M.; Xing, M.; Cui, H.; Zhao, Q.; Zhang, C. *Chin. J. Chem.* **2021**, 39, 391.
(b) Wang, H.; Jing, C.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 16859.
(c) Wang, M.; Shi, Z. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 7348.
(d) Diner, C.; Szabó, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 2-14.
- [2] Satoh, M.; Nomoto, Y.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3789.
- [3] Wu, J. Y.; Moreau, B.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12915.
- [4] Sasaki, Y.; Zhong, C.; Sawamura, M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1226.
- [5] Kubota, K.; Hayama, K.; Iwamoto, H.; Ito, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 8809.
- [6] Kubota, K.; Watanabe, Y.; Hayama, K.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 4338.
- [7] Kubota, K.; Watanabe, Y.; Hayama, K.; Ito, H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2379.
- [8] (a) Hayama, K.; Kubota, K.; Iwamoto, H.; Ito, H. *Chem. Lett.* **2017**, 46, 1800.
(b) Hayama, K.; Kojima, R.; Kubota, K.; Ito, H. *Org. Lett.* **2020**, 22, 739.
- [9] Luo, Y.; Wales, S. M.; Korkis, S. E.; Lam, H. W. *Chem.-Eur. J.*, **2018**, 24, 8315.
- [10] Chaves-Pouso, A.; Rivera-Chao, E.; Fananas-Mastral, M. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 12230.
- [11] Desfeux, C.; Besnard, C.; Mazet, C. *Org. Lett.* **2020**, 22, 8181.
- [12] Kitanosono, T.; Xu, P.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8184.
- [13] Gao, S.; Wang, M. Z.; Chen, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7921.
- [14] Gao, S.; Chen, M. *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 11199.
- [15] Chen, J. C.; Chen, M. *Org. Lett.* **2020**, 22, 7321.
- [16] Liu, J. M.; Chen, M. *Org. Lett.* **2020**, 22, 8967.
- [17] Li, Q. F.; Jiao, X. Y.; Xing, M. M.; Zhang, P. L.; Zhao, Q.; Zhang, C. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 8651.
- [18] Zhang, P. L.; Zhou, Z. L.; Zhang, R. M.; Zhao, Q.; Zhang, C. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 11469.
- [19] Zhang, R. M.; Li, Q. F.; Zhang, M.; Chai, S. D.; Duan, Y. Q.; Su, J. F.; Zhao Q.; Zhang, C. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 13551.
- [20] Wu, J.; Wu, H.; Li, X.; Liu, X.; Zhao, Q.; Huang, G.; Zhang, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 20376.
- [21] Hu, Y.; Huang, D.; Wang, K.; Zhao, Z.; Zhao, F.; Xu, W.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 1689 (in Chinese).
(虎永琴, 黄丹凤, 王克虎, 赵转霞, 赵芳霞, 徐炜刚, 胡雨来, 有机化学, **2020**, 40, 1689.)
- [22] Guan, Q.; Ji, Y.; Zhao, Q.; Zhang, C. *CCS Chem.* **2021**, 3, 2000.
- [23] (a) Ibrahim, A. D.; Entsminger, S. W.; Fout, A. R. *ACS Catal.* **2017**, 7, 3730.
(b) Obligacion, J. V.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 19107.
(c) Wu, J. C.; Moreau, B.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12915;
(d) Sasaki, Y.; Zhong, C.; Sawamura, M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1226.
- [24] Liu, Y.; Fiorito, D.; Mazet, C. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 5284.
- [25] Luo, Y. F.; Roy, I. D.; Madec, A. G. E.; Lam, H. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 4186.
- [26] Miralles, N.; Alam, R.; Szabo, K.; Fernández, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 4303.
- [27] Davenport, E.; Fernandez, E. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 10104.
- [28] Maza, R. J.; Davenport, E.; Miralles, N.; Carbó, J. J.; Fernández, E. *Org. Lett.* **2019**, 21, 2251.

(Li, L.; Fan, Y.)