电化学还原烷基卤化物制备烷基硼酸酯

余 意 叶克印*

(福州大学化学学院 福州 350108)

Electroreduction of Alkyl Halides to Alkyl Boronic Esters

Yu, Yi Ye, Keyin*

(Department of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108)

有机硼化合物在有机合成、催化、药物发现及材料科学等众多领域中都有着广泛的应用^[1]。特别是近年来,材料化学家们发现有机硼化合物还可以作为共轭材料、共价有机框架和水凝胶的非常理想的组分或者前体^[2]。有机硼酸及其衍生物是有机硼化合物的重要组成部分,它们被广泛应用于过渡金属催化的交叉偶联反应中。此外,有机硼酸可以方便地转化为几乎所有的官能团。经修饰后的硼酸基团还能催化对映选择性 Diels-Alder 反应以及二醇和糖类化合物的选择性活化等^[3]。在生物医药应用方面,有机硼酸可以作为治疗剂和生物探针。例如,硼替佐米及其衍生物是羧基生物蛋白剂,可以取代具有类似化学和物理性质的基因序列,并充当蛋白酶体抑制剂^[4]。

制备有机硼酸酯的经典方法是使用高活性的有机锂试剂或格氏试剂与合适的硼前体发生取代反应,随后进行酯交换或水解。近年来,过渡金属催化的烯炔和炔炔的硼氢化、多硼化反应和光诱导卤代炔硼化反应等新方法、新策略逐渐被发展起来。然而,这些策略严重依赖于含不饱和官能团的底物,需要过渡金属催化剂、化学计量的氧化还原试剂或较长的反应时间等^[5]。因此,发展操作简单、反应条件温和、底物适用范围广泛的高效高选择性烷基硼化合物合成方法是合成化学领域一个重要的问题。近年来,有机电化学合成得到了蓬勃的发展。电子是一种绿色、环保、可持续和内在安全的氧化还原试剂,同时有机电化学合成还能便捷地通过外加电势精细地调控反应的选择性^[6]。因此,发展利用非活化的烷基卤化物,使用电化学方法直接构建烷基硼化合物是一种极具吸引力的策略。目前,对于非活化烷基卤化物的电化学还原在有机合成中的应用却鲜有报道^[7,8]。

针对非活化烷基卤化物在电化学还原条件下低反应活性的难题,武汉大学高等研究院陆庆全和戚孝天课题组^[9]进行了深入的研究,通过使用硼试剂作为反应介质,实现了在较低还原电位下高效还原非活化烷基卤代物(X=I, Br, Cl)的硼化反应。电化学反应介质在电极表面往往具有高的电子转移常数,其在提高反应效率、控制反应选择性、避免产物过度氧化还原和电极钝化等方面起着重要作用^[10]。该策略正是基于硼化合物具有空 p 轨道的结构特性以及具有强亲电性的化学性质发展起来的。该方法使用阴极的电子作为还原剂,反应条件温和,在高电流条件下实现了非活化烷基碘、溴、氯代物的烷基硼化合物的快速、高效、规模化制备,展现出较强的官能团兼容性,可以高效构筑一、二、三级烷基硼化合物。不仅如此,该策略还可以用于双硼或三硼化合物的合成,以及天然产物和药物衍生物的后期硼化反应(Scheme 1)。

机理研究表明,该反应可能经历以下反应历程(Scheme 2): 首先,双联邻苯二酚硼酸酯(B_2cat_2)和 *N,N*-二甲基乙酰胺(DMAc)配位后,通过单电子还原生成自由基阴离子 **II**,进而介导烷基溴还原以生成烷基自由基;随后,烷基自由基可能涉及两种转化途径,在 path a 中,烷基自由基与配合物 **I** 反应,得到烷基硼酸酯以及 DMAc 稳定的硼基自由基 **III/IV**,从而可还原烷基卤以及引发缓慢的自由基链过程以再生烷基自由基, **III/IV** 也可能在阳极进一步被氧化形成配合物 **V**; 在 path b 中,烷基自由基通过自由基交叉偶联与中间体 **II** 反应,获得烷基硼酸酯和配合物 **VI**。密度泛函理论(DFT)计算表明,两条可能的反应路径中, path b 更为合理。

* Corresponding author. E-mail: kyye@fzu.edu.cn. Published online October 15, 2021.

图式 1 天然产物和药物衍生物的后期硼化反应

Scheme 1 Late-stage borylation of natural products and pharmaceutical derivatives

图式 2 可能的反应机理

Scheme 2 Plausible reaction mechanism

综上所述, 陆庆全和戚孝天课题组报道了未活化的烷基卤在电解条件下的硼化反应, 高效地合成了一系列伯、仲和叔硼酸酯衍生物. 同时, 该反应具有底物范围广泛、官能团耐受性高及反应条件温和等特点. 此外, 利用该反应实现了天然产物和药物衍生物的后期修饰, 以及烷基硼化合物的克级快速制备(1.1 g 只需 29 min), 说明此反应具有很高的实用价值, 具有进一步放大生产的潜力.

References

- [1] Cuenca, A. B.; Shishido, R.; Ito, H.; Fernández, E. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 415.
- [2] Zhao, F.; Liu, H.; Mathe, S. D. R.; Dong, A.; Zhang, J. *Nano-materials* **2018**, *8*, 15.
- [3] Taylor, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 295.
- [4] Das, B. C.; Thapa, P.; Karki, R.; Schinke, C.; Das, S.; Kambhampati, S.; Banerjee, S. K.; Veldhuizen, P. V.; Verma, A.; Weiss, L. M.; Evans, T. *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 653.
- [5] Obligation, J. V.; Chirik, P. J. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 15.
- [6] Yuan, Y.; Lei, A. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 802.
- [7] 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.
- [8] Kim, H.; Kim, H.; Lambert, T. H.; Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2087.
- [9] Hosoi, K.; Inagi, S.; Kubo, T.; Fuchigami, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8632.
- [10] Wang, B.; Peng, P.; Ma, W.; Liu, Z.; Huang, C.; Cao, Y.; Hu, P.; Qi, X.; Lu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12985.

(Zhao, C.)