

过渡金属催化的内烯烃不对称硼氢化

陆侯祥 李必杰*

(清华大学化学系 基础分子科学中心 北京 100084)

摘要 金属催化的烯烃不对称硼氢化是构建手性硼酸酯最为有效的方法之一, 具有原料简单易得、原子经济性高、硼化产物结构多样等特点, 受到化学家的广泛关注. 总结了过渡金属催化的内烯烃的不对称硼氢化, 包括张力环状内烯烃、苯乙烯类内烯烃及含配位基团的内烯烃.

关键词 硼氢化; 不对称催化; 内烯烃; 硼酸酯

Transition Metal Catalyzed Asymmetric Hydroboration of Internal Alkenes

Lu, Houxiang Li, Bijie*

(Center of Basic Molecular Science, Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084)

Abstract Transition metal catalyzed asymmetric hydroboration of alkenes is one of the most powerful methods to prepare chiral organoboronates, which has attracted extensive attention of chemists due to its simple raw materials, high atomic economy, diverse structure of borated products, etc. The transition metal catalyzed enantioselective hydroboration of internal alkenes including strained internal alkene, β -substituted styrenes and internal alkenes bearing a coordinating group is summarized.

Keywords hydroboration; asymmetric catalysis; internal alkene; organoboronate

手性有机硼酸酯是一类十分重要的化合物. 例如, 手性的含硼化合物是一些药物分子及生物活性分子的结构单元, 一些手性硼化物是高效的手性催化剂^[1]. 由于有机硼酸酯能够发生许多立体专一性的转化构建碳-碳及碳-杂原子键, 在有机合成中应用十分广泛. 因此, 手性有机硼酸酯的高效不对称合成受到了广泛的关注.

自 Brown 等^[2a]发现烯烃的硼氢化反应以来, 烯烃与硼烷的直接加成逐渐发展成为构建烷基硼化物的最有效的方法之一. 该反应具有 100% 的原子经济性, 并且烯烃是一类十分廉价易得的原料, 在有机分子中广泛存在, 通过烯烃的硼氢化, 结合后续烷基硼酸酯的官能团化, 可以非常高效地在底物上引入官能团. 在此基础上, Brown^[2b-2c]和 Masamune 等^[2d]发展了手性硼烷, 可以实现手性的控制, 但这些手性硼烷通常需要较为复杂的制备步骤, 并且对水氧较为敏感, 此外该过程还需要消耗等化学反应计量的手性试剂, 这些因素限制了该类烯

烃不对称硼氢化的广泛应用.

1985 年, Männig 和 Nöth^[3a]首次发现了铑催化的烯烃硼氢化. 他们发现, 金属催化与非催化的硼氢化表现出了截然不同的选择性. 金属催化的烯烃硼氢化极大地拓展了烯烃的底物范围, 并为金属催化的烯烃不对称硼氢化打下了基础. 1988 年, Burgess 等^[3b]使用双膦配体, 首次实现了铑催化的烯烃不对称硼氢化. 虽然对多数底物只能得到较低的 *ee* 值, 但该发现打开了金属催化的烯烃不对称硼氢化的大门. 随后, 1989 年 Hayashi 和 Ito 等^[3c]利用 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(BINAP)作为配体, 在铑催化的苯乙烯类底物的硼氢化中, 实现了 90% 以上的 *ee* 值, 由此开启了金属催化的烯烃不对称硼氢化的序幕. 手性催化剂的使用极大地提升了手性硼酸酯的合成效率. 金属催化剂的引入为烯烃硼氢化中化学选择性、区域选择性及立体选择性的控制提供了强有力的工具, 是手性硼酸酯的合成领域最为重要的进展之一^[4,13g].

* Corresponding author. E-mail: bijieli@mail.tsinghua.edu.cn

Received July 28, 2022; revised September 19, 2022; published online September 23, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21971139).

国家自然科学基金(No. 21971139)资助项目.

金属催化的烯烃不对称硼氢化中,以苯乙烯类底物的不对称硼氢化研究最多,包括苯乙烯及 α -取代苯乙烯,这可能与苯基对烯烃的活化作用有关.铑催化的苯乙烯硼氢化中由于生成 η -3 苄基金属物种,使得硼化反应发生在 α 位.对于 α -取代苯乙烯,由于 α 位较大的位阻,硼氢化发生在 β 位.与苯乙烯类端位烯烃相比,内烯烃尤其是非活化的内烯烃的硼氢化研究相对较少.一方面,内烯烃的位阻较大,不利于硼氢化反应的发生.另一方面,内烯烃硼氢化中烯烃两侧的区域选择性较难控制.此外,内烯烃可能发生烯烃迁移,得到端位硼氢化的产物^[13c-13g].因此,内烯烃尤其是非活化的内烯烃的不对称硼氢化具有相当的挑战性.本综述将主要按照底物类型进行分类介绍金属催化的内烯烃的不对称硼氢化领域的进展.

1 张力烯烃的不对称硼氢化

降冰片烯是最早用于铑催化不对称硼氢化的底物之一.由于其对称结构及烯烃两个面的位阻的差别,降冰片烯的硼氢化一般得到单一的非对映异构体.1988年, Burgess 等^[3b]首次在铑催化烯烃不对称硼氢化中尝试了降冰片烯的硼氢化.反应的对映选择性随着温度的降低有所提升,在 $-25 \sim -40$ °C 时,使用 4,5-双(二苯基膦甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧五环(DIOP)及 BINAP 分别得到 55% 和 64% 的 *ee* 值.随后, Suzuki 等^[5]报道了类似的结果(Scheme 1).

其他类型的配体陆续被应用到铑催化的降冰片烯的不对称硼氢化中,如 N,P-双齿配体^[6a]、Josiphos 类型

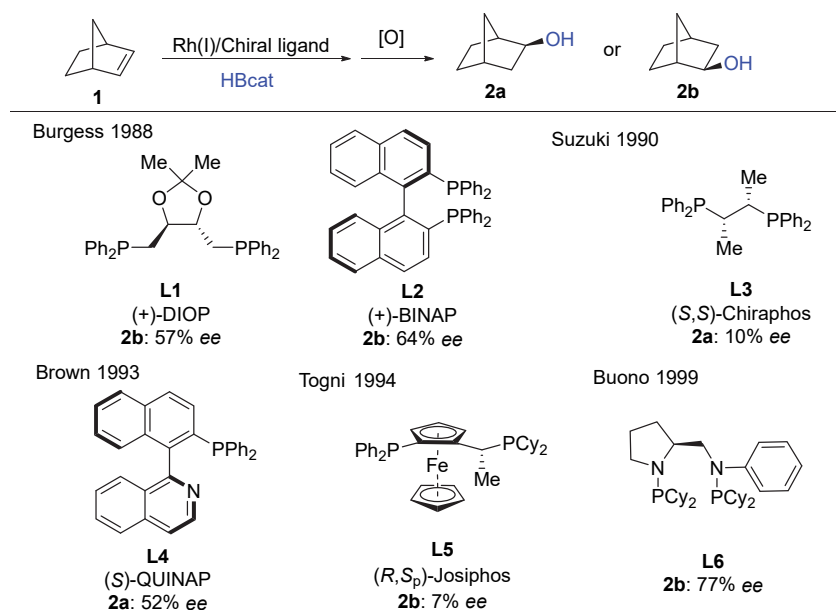
配体^[6b]及双胺基膦配体^[4c]等,但基本都只获得了较为中等的对映选择性(Scheme 1).

2002 年, Micouin 等^[7a]报道了双环肼类化合物的不对称硼氢化.双环肼类化合物可以通过环戊二烯与偶氮化合物便捷合成,使用 2,4-双(二苯基膦)戊烷(BDPP)作为配体,不对称硼氢化可以得到 80% 以上的 *ee* 值.产物中的 N—N 键可发生还原断裂,生成多取代的手性环戊烷类化合物(Scheme 2).

Micouin 等^[7b]进一步研究发现,在该类双环肼类化合物的硼氢化中,使用铑或铱作为催化剂,得到了对映选择性完全反转的产物.使用多类手性配体均观察到了类似的现象.作者将这一现象归因于铑和铱作为催化剂时反应机理的不同.使用铑作催化剂时,硼烷对金属中心进行氧化加成后,烯烃优先对 Rh—H 键进行迁移插入,再发生 C—B 键还原消除得到硼化产物.相反,使用铱作催化剂时,烯烃优先对氧化加成中间体中的 Ir—B 键进行迁移插入,再发生 C—H 键还原消除得到对映选择性反转的硼化产物(Scheme 2).

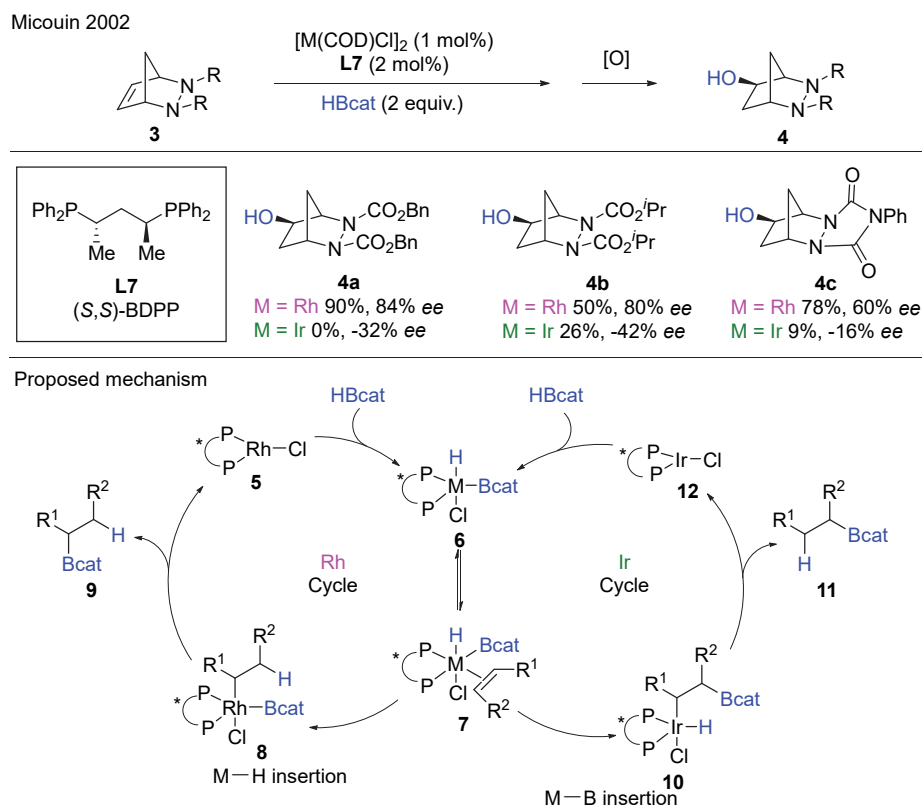
Micouin 等^[7c]发现亚磷酰胺类单齿配体也可应用于铱催化的双环肼类化合物的不对称硼氢化.经过系统考察不同的亚磷酰胺类配体结构,最高可以获得 67% 的 *ee* 值.该研究表明单齿配体亦有一定的应用于烯烃不对称硼氢化的潜力(Scheme 3).

2015 年, Yun 等^[8]发展了基于铜的催化体系,实现了降冰片烯类化合物的高对映选择性硼氢化,获得了 90% 以上的 *ee* 值.使用 CuTC 作为催化剂、Taniaphos 作为配体,降冰片二烯发生单硼氢化,得到 98% 的 *ee* 值.



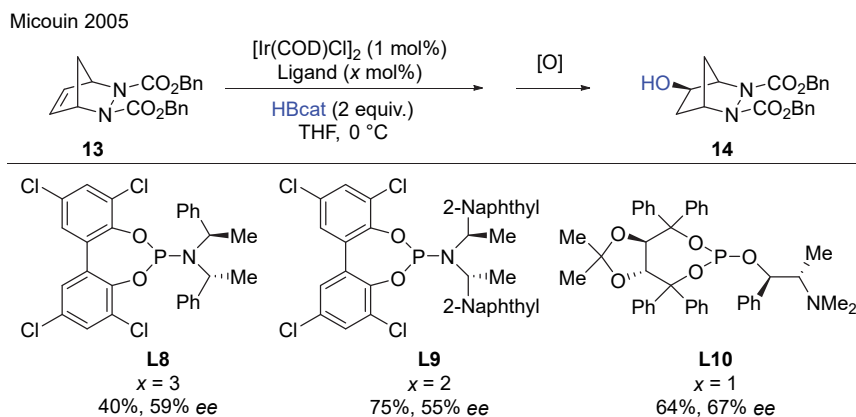
图式 1 降冰片烯不对称硼氢化早期研究中的配体

Scheme 1 Ligands of norbornene asymmetric hydroboration in earlier studies



图式 2 双环肼类化合物的不对称硼氢化

Scheme 2 Asymmetric hydroboration of meso-bicyclic hydrazines



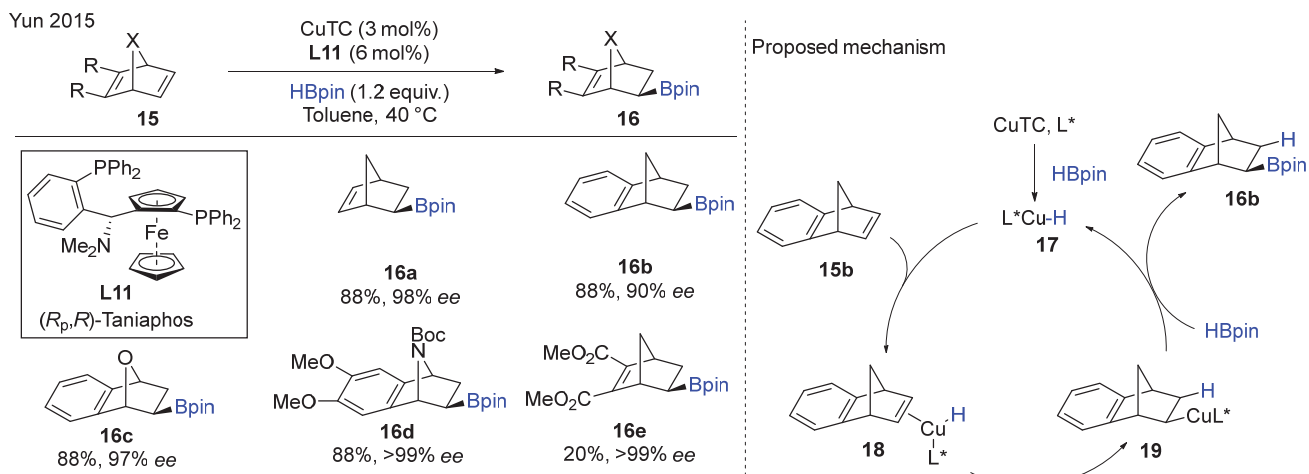
图式 3 双环肼类化合物不对称硼氢化的有效单齿配体

Scheme 3 Effective monodentate ligands of asymmetric hydroboration of meso-bicyclic hydrazines

该体系同样适用于苯并降冰片烯类化合物, 也可以获得很高的对映选择性. 该催化体系的活性及选择性明显优于此前的铑及铱的催化体系. 作者认为该反应首先生成 Cu—H 中间体, 降冰片烯对 Cu—H 发生迁移插入得到烷基铜物种, 再与硼烷发生交换得到硼氢化产物 (Scheme 4).

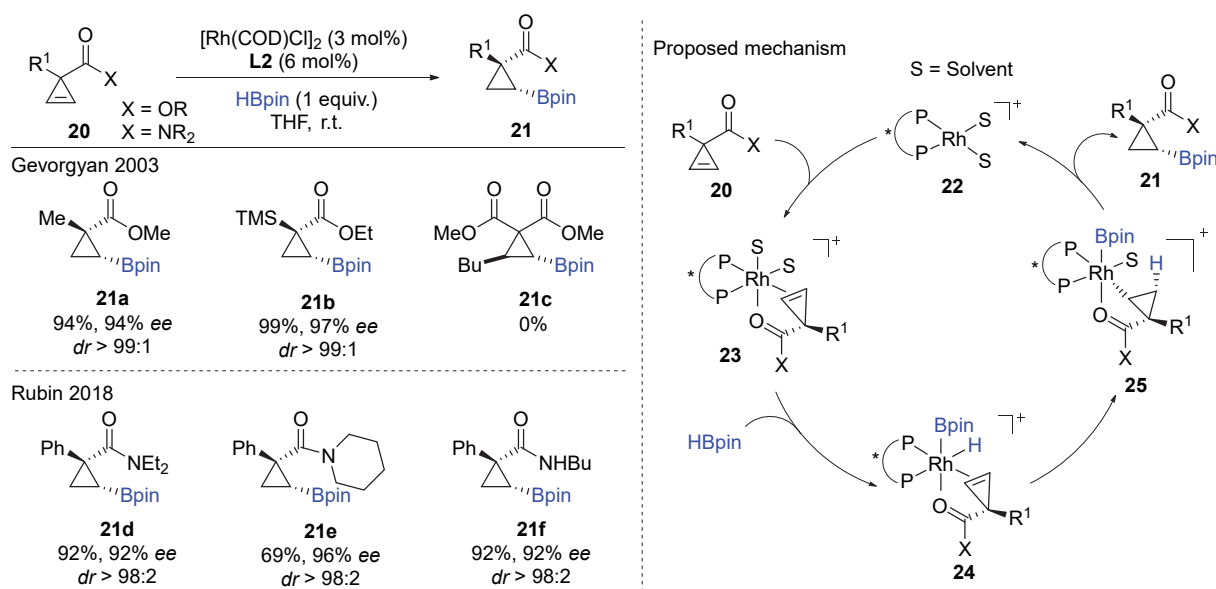
2003 年, Gevorgyan 等^[9a]首次实现了环丙烯的不对称硼氢化. 研究发现, 酯基对烯烃硼氢化的面选择性起

到了导向作用, 硼氢化选择性地发生在酯基同侧烯烃面上, 得到 *cis*-取代的环丙烷. 使用联萘类双膦配体, 酯基取代的环丙烷得到几乎单一的 *cis* 选择性及优秀的对映选择性. 产物中的 C—B 键可以发生钯催化的 Suzuki 偶联, 生成手性的芳基化产物. 后续研究发现, 该方法同样适用于环丙烯酰胺类化合物, 底物中的酰胺可以有效地与催化剂配位, 得到与酰胺同侧硼化的环丙基硼酸酯类化合物^[9b] (Scheme 5).



图式 4 铜催化降冰片烯的不对称硼氢化

Scheme 4 Cu catalyzed asymmetric hydroboration of norbornenes



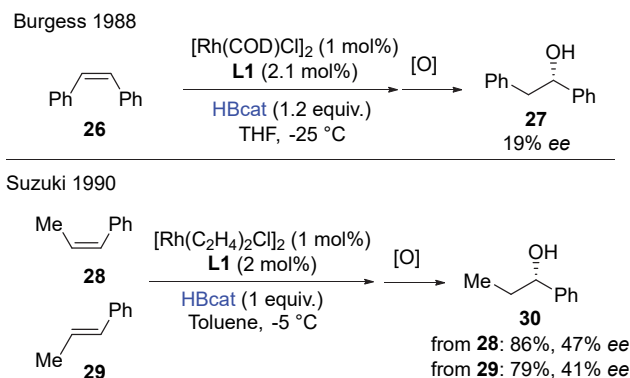
图式 5 铑催化环丙烯的不对称硼氢化

Scheme 5 Rh catalyzed asymmetric hydroboration of cyclopropenes

2 β -取代苯乙烯类化合物的不对称硼氢化

金属催化的烯烃硼氢化中, 苯乙烯是最早可以实现 90%以上 *ee* 的底物^[3c]. 但这些催化体系一般只适用于芳环上取代的苯乙烯, 对 β 位带取代基的苯乙烯类内烯烃, 其不对称硼氢化的 *ee* 值大幅降低. 例如 1,2-二苯基乙烯作为底物时, 使用 DIOP 作为配体, 只得到了 19%的 *ee* 值^[4]. 类似的, *Z* 或 *E* 型 1-苯基 1-丙烯的硼氢化的 *ee* 值分别为 47%及 41%^[5](Scheme 6).

Togni 等^[6b]利用 Josiphos 类配体, 在环状内烯烃茛类底物的硼氢化中获得了较好的收率及 42%的 *ee* 值. Brown 等^[6a]在研究 P,N-双齿配体(QUINAP)促进的烯烃不对称硼氢化时发现, 该类配体对环状内烯烃茛类底物

图式 6 早期金属催化的 β -取代苯乙烯不对称硼氢化Scheme 6 Earlier studies of metal catalyzed asymmetric hydroboration of β -substituted styrenes

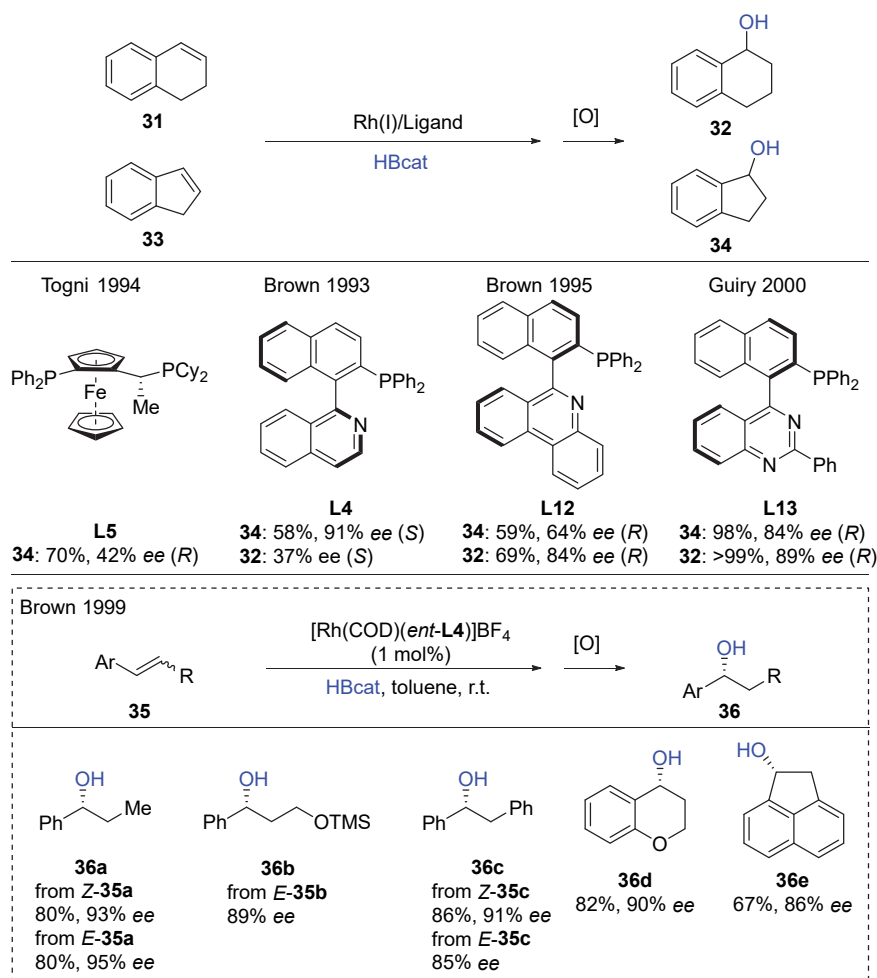
亦有较好的催化活性,可以得到高达 91% 的 *ee* 值. 但该催化体系有一定的局限性,对于同类型的二氢萘类底物,在相同条件下只有 37% 的 *ee* 值(Scheme 7).

Brown 等^[10a]进一步研究了 P,N-双齿配体结构对反应立体选择性的影响. 研究发现,通过增大配体 N 原子周围的位阻,可以大幅提高二氢萘及 1-苯基-1-丙烯两类底物硼氢化的对映选择性,分别得到较高的苄位选择及 *ee* 值. 后续进一步的底物范围拓展发现,该催化体系有一定的普适性,可应用于多个链状及环状苯乙烯类底物,得到较高的产率及较好的对映选择性^[10b](Scheme 7).

Guiry 等^[10c]合成了一类与 QUINAP 结构较为类似

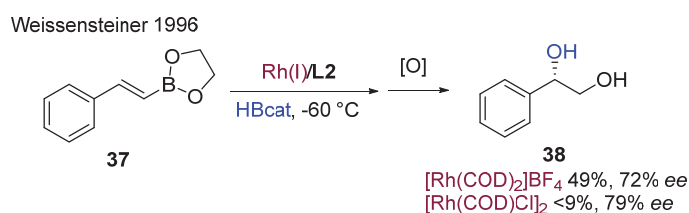
的 P-N 配体,并将其应用于苯乙烯类内烯烃的不对称硼氢化. 该类配体的催化性能与 QUINAP 类似,对茚及二氢萘的硼氢化都得到了单一的苄位硼氢化产物, *ee* 值最高分别为 84% 及 89% (Scheme 7).

Weissensteiner 等^[11]研究了硼酸酯取代的苯乙烯类化合物的不对称硼氢化. 使用中性及阳离子铑为催化剂,尝试多类双膦配体发现,该类底物的硼氢化均选择性地发生在苄位,与无取代的苯乙烯硼氢化的选择性相同. 该反应只能获得较低至中等的 *ee* 值,通过降低反应的温度,最高可以获得 79% 的 *ee* 值,但反应的产物不高 (Scheme 8).



图式 7 铑催化的环状苯乙烯类的不对称硼氢化

Scheme 7 Rh catalyzed asymmetric hydroboration of cyclic styrene-type olefins



图式 8 β -硼酸酯取代的苯乙烯类不对称硼氢化

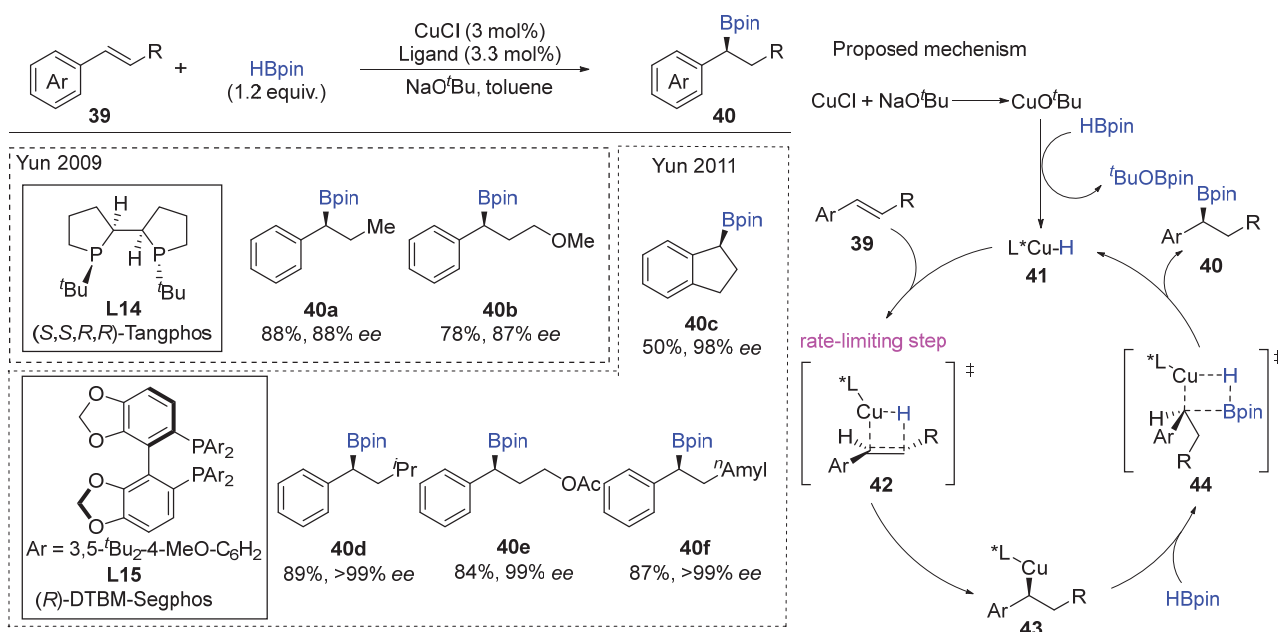
Scheme 8 Asymmetric hydroboration of β -boronic ester substituted styrenes

Yun 等^[12a-12b]发展了一类铜催化的苯乙烯类底物的不对称硼氢化. 该类反应的机理与铑催化的硼氢化有着本质的不同. 反应中首先生成 Cu—H 物种, 烯烃对 Cu—H 键进行迁移插入得到较为稳定的苄基铜中间体, 该中间体再与硼烷反应得到硼氢化产物, 并再生 Cu—H 催化剂. Yun 等使用富电子双膦配体, 在苯乙烯的不对称硼氢化中获得了单一的苄位硼化的选择性, 并且产物 *ee* 值达到 90% 以上. 该体系同样适用于苯乙烯类内烯烃. β 位带取代基的苯乙烯的反应性有所降低, 但对映选择性不受影响 (Scheme 9).

在此基础上, Yun 等发现在该类反应中, 使用大位阻的 DTBM-Segphos 作为配体, 可以获得更高的催化效率和对映选择性. 对于 β -甲基苯乙烯底物, 使用 DTBM-Segphos 作为配体, 在室温下即可以完全的转化率及 99% 的 *ee* 值得到单一的苄位硼氢化产物. 该催化体系可

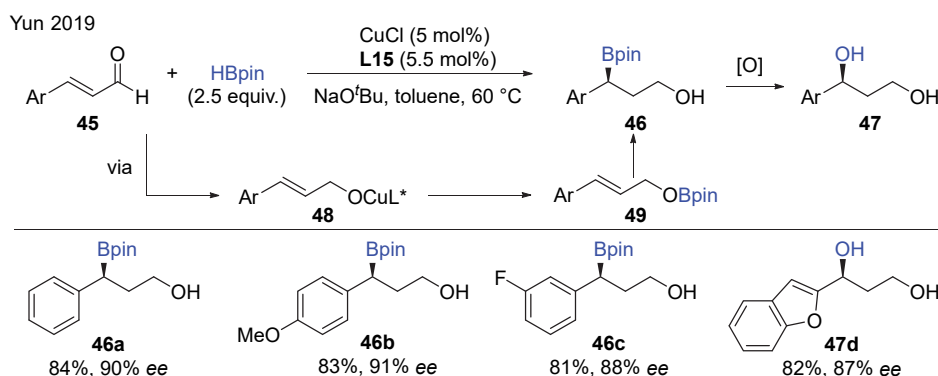
以应用于多个 β -取代的苯乙烯底物, 均得到 >99% 的 *ee* 值. 对于茚类底物, 虽然产率有所降低, 但 *ee* 仍可以达到 98%. 这一催化体系对于 β -取代的苯乙烯类内烯烃的反应性及选择性要明显优于铑催化体系. 反应的立体化学表明, 过程中经历了 Cu—H 对烯烃的顺式加成, 随后 C—Cu 键到产物的转金属化是立体保持的. 计算化学的结果表明, 烯烃对 Cu—H 的迁移插入是反应的决速步, 该过渡态较低的能量使得反应具有很高的催化效率^[12c] (Scheme 9).

该催化体系还可以适用于芳基取代的烯丙醇类化合物的不对称硼氢化. 使用 α,β -不饱和醛作为底物, 首先发生羰基的硼氢化得到烯丙醇硼酸酯, 该中间体迅速发生进一步的硼氢化, 得到苄位硼化产物, 经氧化后得到手性 1,3-二醇^[12d] (Scheme 10).



图式 9 铜催化的 β -取代苯乙烯的不对称硼氢化

Scheme 9 Cu catalyzed asymmetric hydroboration of β -substituted styrenes



图式 10 铜催化的肉桂醛类的不对称硼氢化

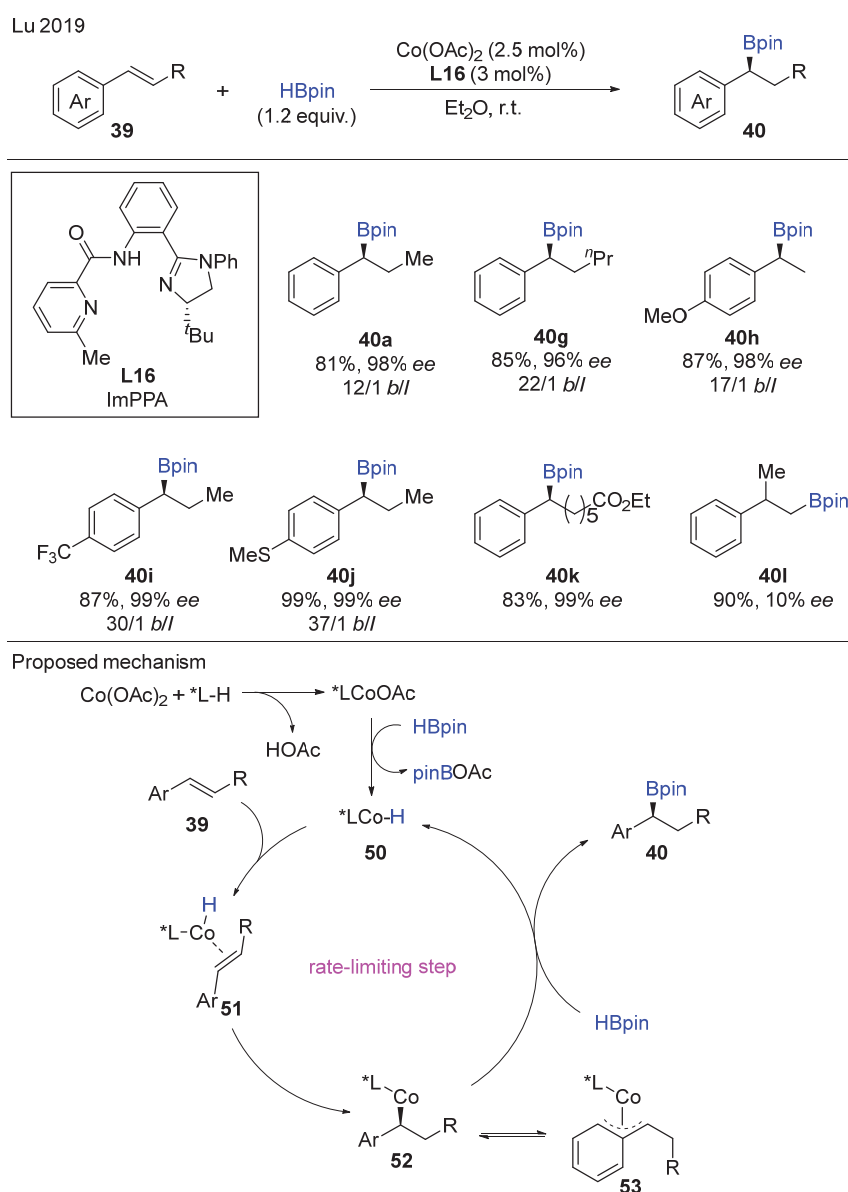
Scheme 10 Cu catalyzed asymmetric hydroboration of cinnamaldehydes

陆展等^[13]发展了一类三齿氮配体, 利用钴作为催化剂, 实现了苯乙烯类化合物的不对称硼氢化. 有别于其他体系中所使用的单齿或双齿磷配体, 该配体是一类阴离子型配体. 对于 β -取代的苯乙烯底物, 可以得到几乎完全的苄位选择性及高达 99% 的 *ee* 值. 该催化体系可以用于烯丙基胺类化合物的硼氢化, 得到 1,3-氨基醇类结构, 用于生物活性分子的简洁合成. 作者认为该反应经历了与铜催化烯烃硼氢化类似的机理. 烯烃对 Co-H 物种进行迁移插入得到苄基钴物种, 再与硼烷发生 σ -键复分解得到硼化产物. 动力学结果表明在该过程中苄基钴物种与硼烷的 σ -键复分解是反应的决速步^[13a](Scheme 11). 该体系也能够以高的对映选择性实现远端二取代内烯烃

的迁移硼氢化反应, 生成苄位手性硼酸酯^[13b].

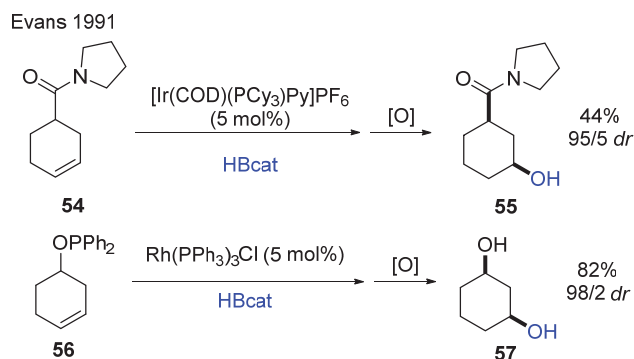
3 配位基团辅助的内烯烃不对称硼氢化

早期, Evans 等^[14]在研究铈及铈催化的烯烃硼氢化时发现, 底物上的酰胺等基团通过与金属中心的配位, 能够控制硼氢化的区域选择性及非对映选择性(Scheme 12). Gevorgyan 等^[9a]在环丙烯的硼氢化中同样观察到了酯基与金属中心的配位对反应面选择性的影响. 在此基础上, Takacs 等^[15,16a-16b]系统研究了含酰胺基团的烯烃的硼氢化, 实现了内烯烃硼氢化中区域及立体选择性的有效控制.



图式 11 钴催化的 β -取代苯乙烯的不对称硼氢化

Scheme 11 Co catalyzed asymmetric hydroboration of β -substituted styrenes



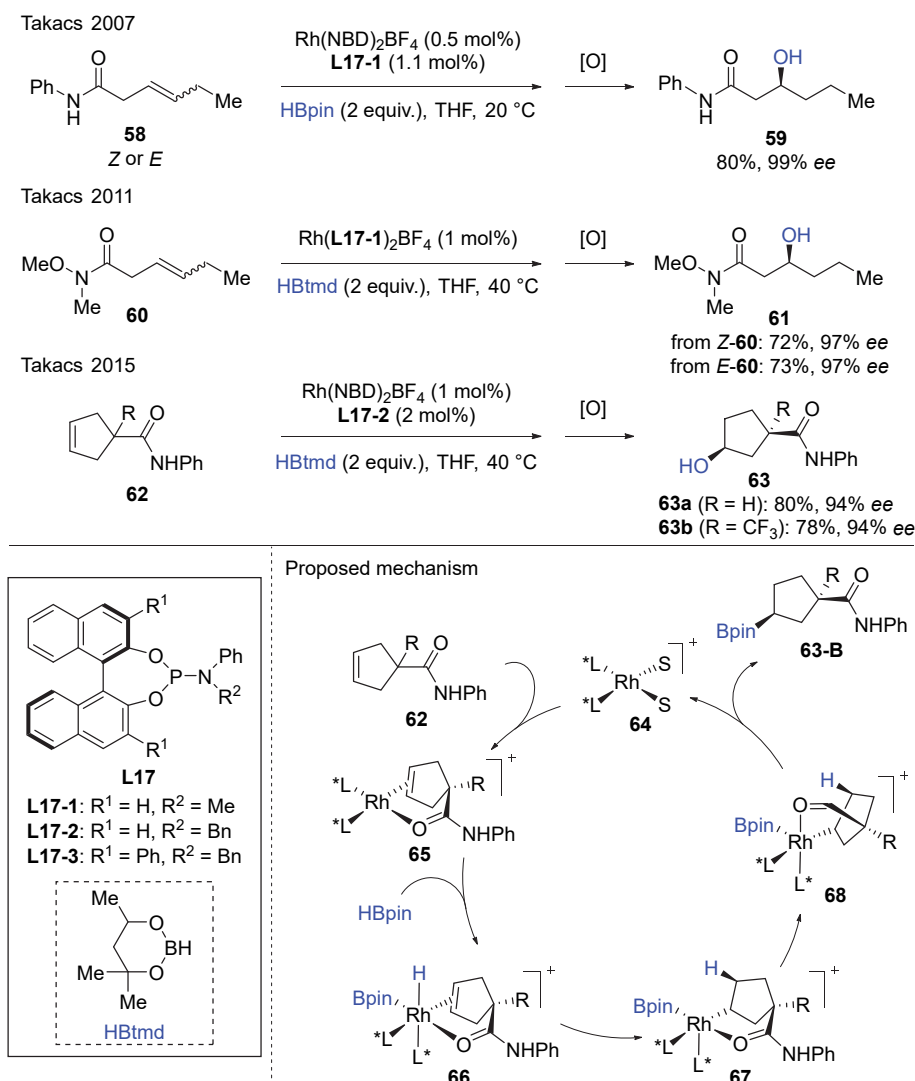
图式 12 配位基团导向的环状烯烃非对映选择性硼氢化
Scheme 12 Diastereoselective hydroboration of cyclo-olefins directed by coordinating groups

3.1 非活化内烯烃

2007 年, Takacs 等^[15a]使用亚磷酰胺类配体, 实现了 β,γ -不饱和酰胺的不对称硼氢化. 该反应区域选择性地

发生 β 位, 得到高达 99% 的 *ee* 值. 烯烃的构型对反应没有影响, 从 *Z* 型及 *E* 型烯烃出发, 得到同样的区域选择性及立体选择性. 阳离子铑催化剂的使用至关重要, 相应的氯配位的铑前体则没有催化活性. 对照实验表明, 该反应并不是经历 α,β 不饱和酰胺的中间体, 而是 β,γ -不饱和酰胺上的烯烃发生硼氢化(Scheme 13).

在相同的条件下, β,γ -不饱和 Weinreb 酰胺的不对称硼氢化同样顺利发生在 β 位, 但反应的 *ee* 值有所下降. 针对这一底物, Takacs 等^[15b]研究了不同硼烷的反应性. 在各类硼烷中 4,4,6-三甲基-1,3,2-二氧环己硼烷(HBtmd)表现出最好的反应性及对映选择性, 对 *Z* 型及 *E* 型烯烃均得到 90% 以上的 *ee* 值. 产物中的 Weinreb 酰胺可以非常容易地发生多类转化得到醛、铜及羧酸. 该体系同样适用于环状 γ,δ -不饱和酰胺的硼氢化. 以酰胺取代的环戊烯作为底物, 经由去对称化硼氢化得到手性的硼氢化



图式 13 酰胺导向的远端烯烃不对称硼氢化
Scheme 13 Amide directed asymmetric hydroboration of distal alkenes

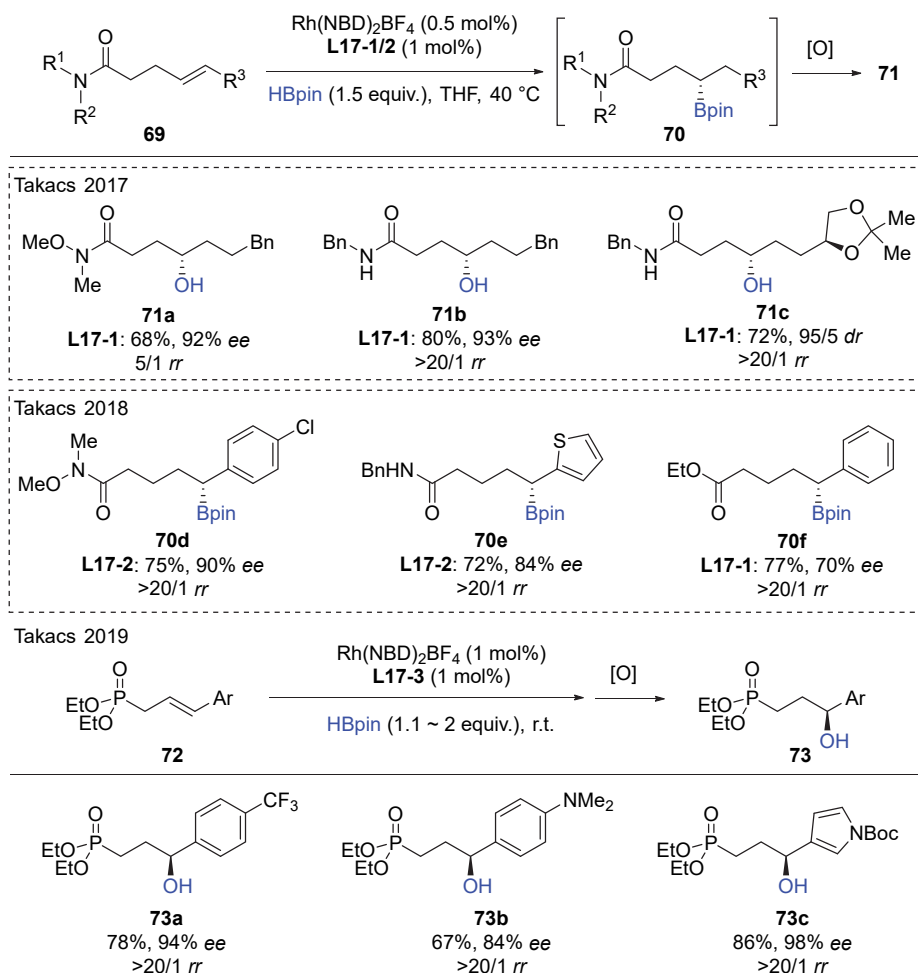
产物, 构建两个手性中心. 由于酰胺的导向作用, 产物中的硼酸酯与酰胺处于五元环的 *cis* 构型. 产物中的硼酸酯可以发生 Suzuki 偶联, 生成相应的芳基化产物. 立体化学的分析结果表明, 该类偶联经历了立体化学保持的转金属化过程^[15c].

Takacs 等^[15d]对这一体系进行了计算化学的研究, 计算化学的结果支持了酰胺与金属配位对硼氢化起到关键作用. 底物中的烯烃及酰胺与阳离子铑中心形成双位点配位模式, 接着发生硼烷的氧化加成. 烯烃对 Rh—H 键而非 Rh—B 键进行迁移插入, 得到的中间体经异构后发生还原消除得到硼氢化产物(Scheme 13).

该体系对于酰胺远端链状的 γ,δ -不饱和酰胺的硼氢化同样适用. 使用阳离子铑催化剂, 亚磷酸酯作为配体, 链状 γ,δ -不饱和酰胺的硼氢化区域选择性地发生在 γ 位, 得到 γ 位含硼手性中心. 该反应有较好的化学选择性, 处于 γ,δ -位的烯烃优先反应, 更远端的烯烃不受影响. γ 位硼化产物可以发生一系列立体专一性的官能团转化, 得到酰胺远端手性中心^[15c](Scheme 14).

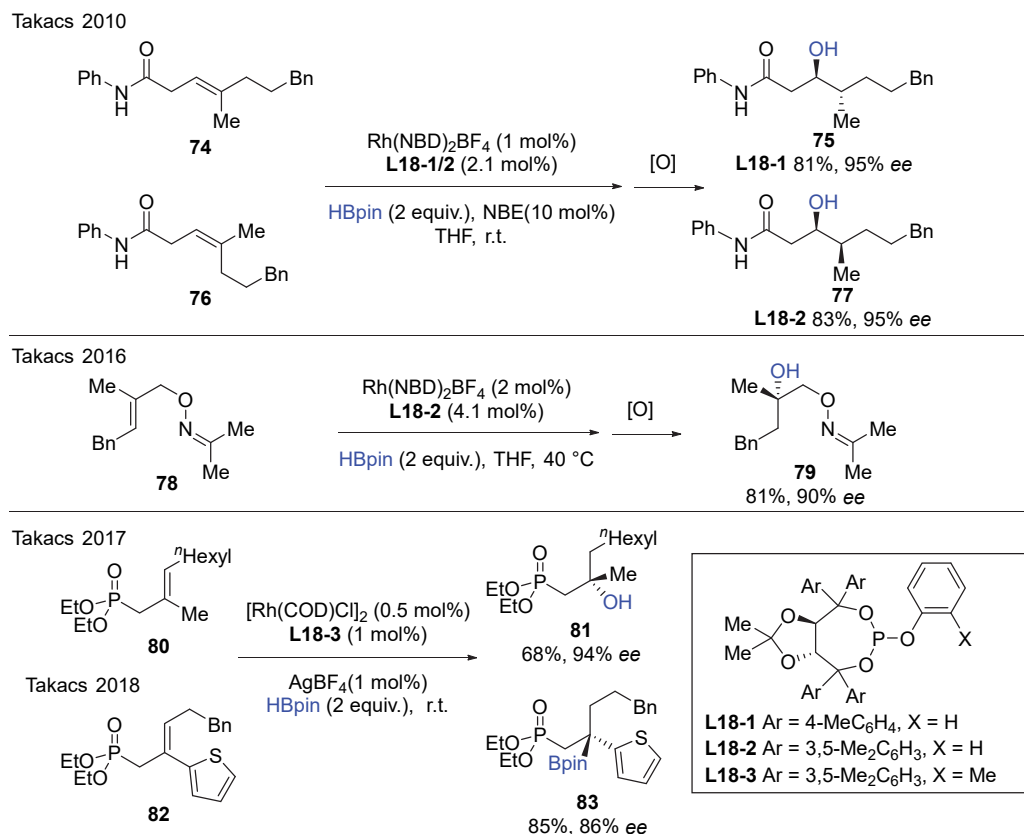
Takacs 等^[15g]在进一步的探索底物范围时发现, 对于 δ 位芳基取代的 γ,δ -不饱和酰胺, 其硼氢化选择性发生在更远的 δ 位, 生成手性苄基硼酸酯. 如果将底物中的酰胺换为酯基或硅醚, 反应同样发生在苄位, 但产物的 *ee* 值大幅降低. 因此该类底物反应的区域选择性在很大程度上是由芳环控制的, 但酰胺对控制硼氢化的面选择性起到了重要作用^[15d]. 使用含磷酸酯的苯乙烯底物时, 硼氢化同样发生在苄位, 得到含磷酸酯的手性苄基硼化合物(Scheme 14).

在此基础上, Takacs 等^[16a]进一步发展了三取代烯烃的不对称硼氢化. 与二取代烯烃相比, 三取代烯烃的反应性显著降低. 对于该类底物, 基于 TADDOL 的磷酸酯类配体表现出较好的反应性(Scheme 15). 得益于酰胺及烯烃与金属中心的双位点配位, 烯烃异构化等副反应得以抑制. 通过立体专一的顺式硼氢化, 有效地控制了非对映选择性, 从 *Z* 型及 *E* 型烯烃出发可以得到一对非对映异构体. 对于多种三取代烯烃底物, 其产物的 *ee* 值均在 90% 以上.



图式 14 配位基团导向的远端烯烃不对称硼氢化

Scheme 14 Asymmetric hydroboration of distal alkenes directed by coordinating group



图式 15 铑催化的配位基团导向的三取代烯烃不对称硼氢化

Scheme 15 Rh catalyzed asymmetric hydroboration of trisubstituted alkenes directed by coordinating groups

该催化体系适用于含脞醚配位基团的三取代烯烃的硼氢化。对于该类底物，硼氢化选择性地发生在位阻更大的近端，得到手性三级硼酸酯。这一过程中克服了位阻的不利因素，硼氢化选择性地发生在位阻更大的一侧，充分体现了配位基团在控制反应的区域选择性中的重要作用。产物中的脞醚可以容易地发生去保护或 N—O 键断裂，进一步提升了产物的实用性^[16b](Scheme 15)。

2017 年，Takacs 等^[16c]将该体系进一步应用于含磷酸酯基团的三取代烯烃。磷酸酯基团同样表现出非常出色的导向作用，硼氢化选择性地发生在位阻更大的近端，得到手性三级硼酸酯。烯烃与磷酸酯间的距离对反应有很大的影响，结构类似的高烯丙基磷酸酯在同样条件下几乎没有反应活性。反应中没有观察到非线性效应，支持了金属与配体 1:1 的配位形式。产物中的硼酸酯可以进行多种官能团化，得到一系列不同结构的手性磷酸酯化合物 (Scheme 15)。

Takacs 等^[16d]进一步探索了 β -芳基取代的烯丙基磷酸酯底物的硼氢化。在使用亚磷酸酯类配体时，硼氢化选择性地发生在位阻更大的 β 位，得到三级苄基硼酸酯。磷酸酯的导向作用控制了反应的区域选择性。硼氢化产物可以发生磷酸酯的 α 位氧化得到 α -氧代磷酸酯，进一

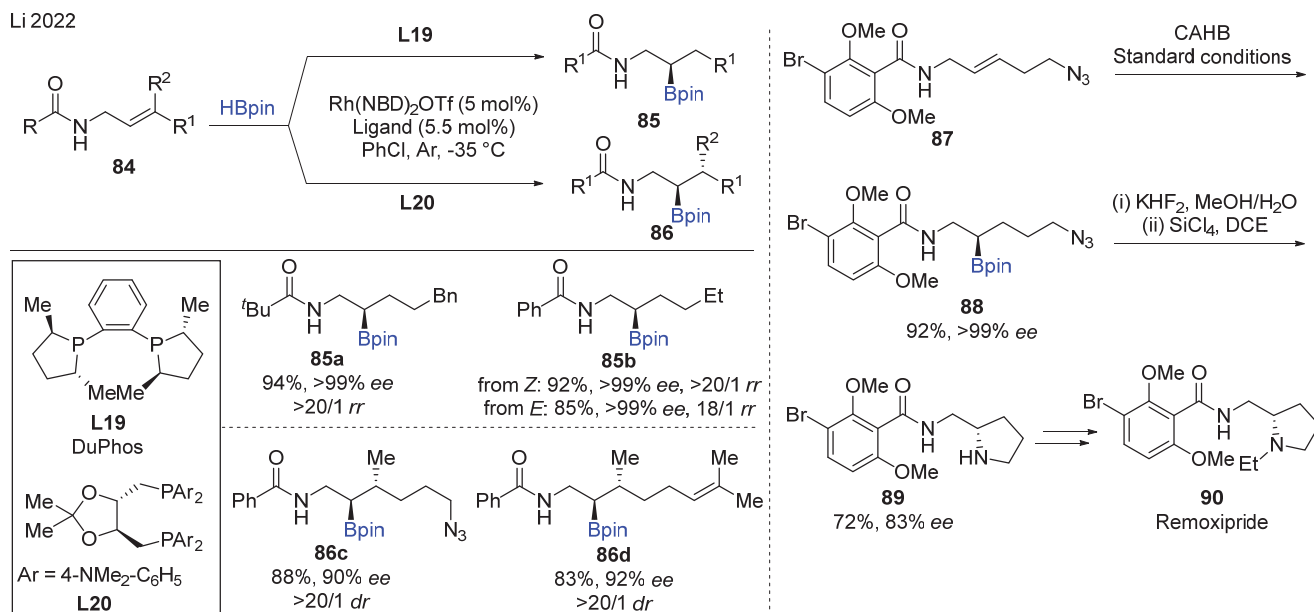
步发生各类消除及取代反应得到醇、醛及酰胺等产物 (Scheme 15)。

李必杰等^[17]发展了烯丙基胺类底物的不对称硼氢化。使用阳离子铑催化剂，Duphos 作为配体， β -单取代烯丙基胺的硼氢化选择性发生在 β 位，得到 β -胺基硼酸酯类产物，对映选择性达到 99% 以上。改用 DIOP 类配体时， β -双取代烯丙基胺的硼氢化亦可以选择性发生在 β 位，同时构建 β,γ -手性中心，区域选择性、非对映选择性及对映选择性都得到了很好的控制。计算结果表明，迁移插入是立体选择性决定步骤，酰胺及烯烃与金属中心的双位点配位模式起到了控制面选择性的作用。该方法可以用于手性含氮杂环的高效不对称合成 (Scheme 16)。

Hartwig 等^[18]报道了铜催化的非活化内烯烃的不对称硼氢化。在该体系中，烷基链上的极性基团如酯基或酰胺等起到了控制区域选择性的作用，硼氢化选择性地发生在靠近极性基团一侧。高烯丙基醇、高烯丙基醚和高烯丙基酰胺等可以有效地发生硼氢化反应，得到较好的区域选择性及优秀的对映选择性。计算化学的研究表明，烯烃迁移插入至 Cu—H 键时会在相应形成 C—Cu 键的碳原子上累积负电荷。极性基团通过吸电子诱导作

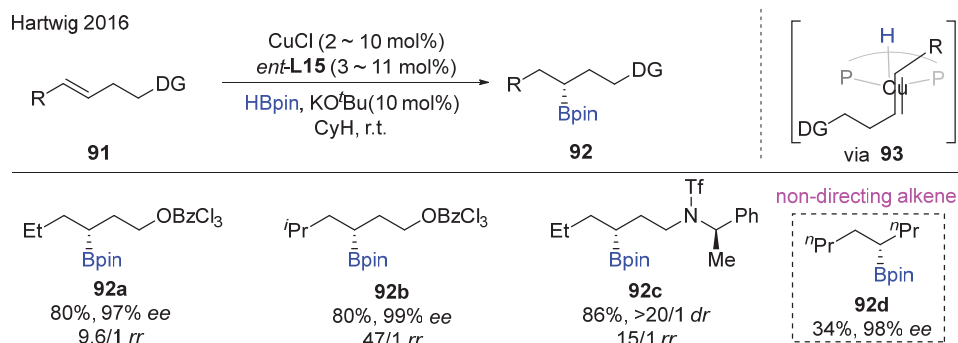
用可以稳定近处的负电荷, 因此 C—Cu 键会优先形成在极性基团的近端, 从而控制了反应的区域选择性. 对于无任何极性基团的普通对称内烯烃, 该反应也能以 98% 的 *ee* 值获得相应硼氢化产物, 但产率不高(Scheme 17). Parrain 等^[19]报道了铑催化的分子内的不对称硼氢

化反应. 在该体系中, 氮杂环卡宾-硼烷配合物(NHC-BH₃)配合物能够在铑催化下与 NHC 环上相连的烯丙基侧链发生硼氢化反应, 生成相应的手性硼杂五元环产物, 反应的 *ee* 值最高可达 98% (Scheme 18).



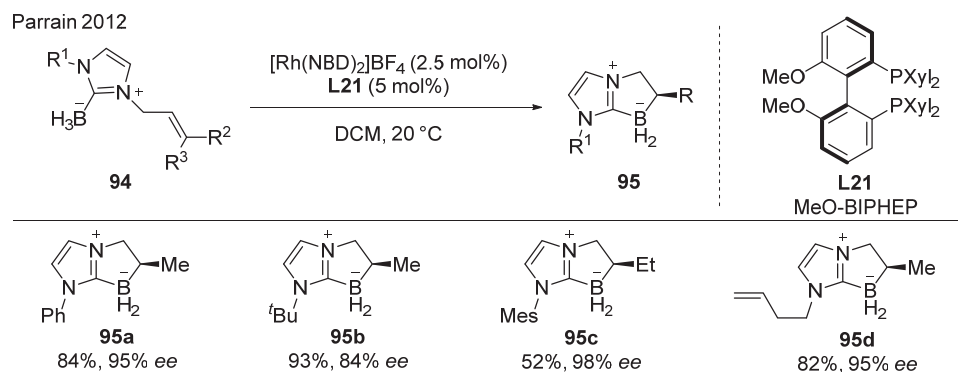
图式 16 铑催化烯丙基酰胺类不对称硼氢化

Scheme 16 Rh catalyzed asymmetric hydroboration of allyl amides



图式 17 铜催化的非活化内烯烃不对称硼氢化

Scheme 17 Cu catalyzed asymmetric hydroboration of non-activated internal olefins



图式 18 铑催化的 NHC 硼烷分子内不对称硼氢化

Scheme 18 Rh catalyzed NHC-borane intramolecular asymmetric hydroboration

3.2 杂原子取代内烯烃

Yun 等^[20]利用铜催化体系实现了 β -硼基取代苯乙烯的不对称硼氢化. 使用 1,8-二氨基萘基硼酰胺基(Bdan)作为硼基取代基, 反应得到近乎完全的选择性. 但与 β -烷基取代的苯乙烯的 β 位选择性硼氢化相反, β -硼基取代苯乙烯的硼氢化专一地发生在 β 位, 得到手性 1,1-二硼基化合物, *ee* 值高达 96%. 使用 Josiphos 配体亦可以得到较好的产率及较高的 *ee* 值. 该催化体系不仅适用于 β -芳基取代的烯基硼化合物, 对于 β -烷基取代的烯基硼化合物同样可以获得很高的产率及 90% 以上的 *ee* 值. 烯炔对 Cu—H 中间体的迁移插入决定了反应的区域选择性, 随后生成的烷基铜物种的 α 位硼原子的拉电子效应稳定了该中间体, 使得硼氢化区域选择性地发生在硼原子的 α 位(Scheme 19).

Yun 2013

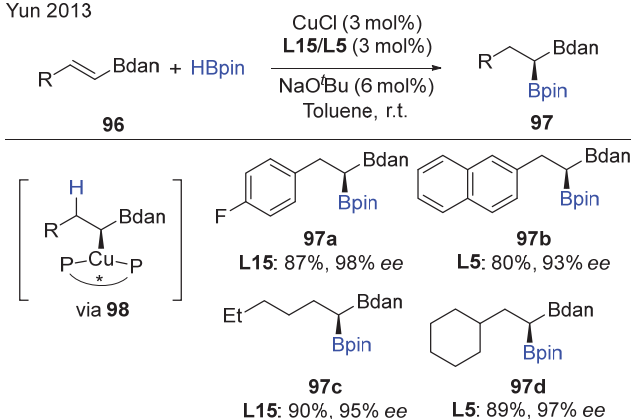


图 19 铜催化的 β -硼基苯乙烯不对称硼氢化

Scheme 19 Cu catalyzed asymmetric hydroboration of β -boryl styrene

李必杰等^[21]发展了铑催化的烯基酰胺类富电子烯烃的不对称硼氢化. 该类底物的区域选择性可以通过配体进行调控. 使用 Duanphos 类配体时, 烯基酰胺的硼氢化选择性发生在 α 位, 得到 α -胺基硼酸酯, 并获得很高的对映选择性. 该体系适用于 β -单取代、 α,β -双取代及 β,β -双取代的烯基酰胺, 得到两个手性中心或三级硼酸酯. 该方法可用于药物分子 Bortezomib 的简洁合成. 使用 Walphos 类配体时, 烯基酰胺的硼氢化选择性发生反转, 得到 β -胺基硼酸酯, 获得中等的对映选择性. 该催化体系对二取代烯基酰胺的反应效率较低(Scheme 20).

赵万祥等^[22]发展了烯醇硅醚类富电子烯烃的不对称硼氢化. 使用中性铑催化剂前体及富电子单膦配体时, β -单烷基取代的烯醇硅醚的硼氢化选择性发生在 β 位, 得到 β -硼基硅醚类产物, 且对映选择性可以得到很好的控制. 从 *Z,E*-烯醇硅醚的混合物出发, 该催化体系可以得到几乎同样的对映选择性, 进一步提升了该反应的实用性. 使用 DIOP 类配体时, β -芳基取代的烯醇硅醚

同样发生对映选择性的硼氢化, 得到手性 β -基硼酸酯. 产物中的硼酸酯可以发生多种立体专一性的转化, 得到一系列 1,2-双官能团化的手性分子(Scheme 21).

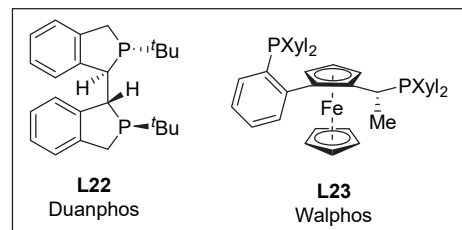
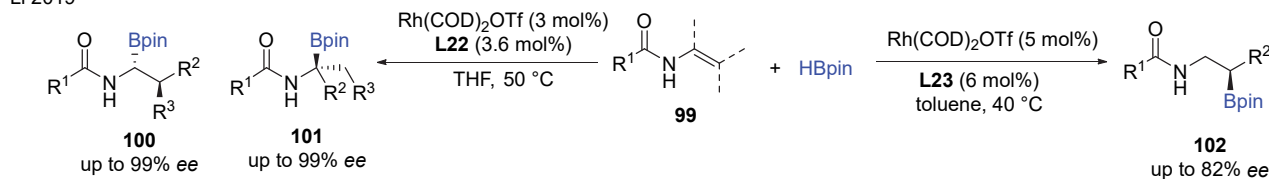
在炔烃的连续氢官能团化中, 生成的乙烯基硅烷中间体可以进一步发生不对称硼氢化反应, 生成手性的硅基硼基取代烷烃. 宋秋玲等^[23a]利用钴催化体系, 以 Josiphos 为手性配体, H_2SiPh_2 和 HBpin 作为官能团化试剂, 可以将端炔直接转化为手性 1,1-硼基硅基化合物. 该体系的立体选择性对脂肪族炔烃的结构不敏感, 产物 *ee* 值最高可达 94%, 对于芳炔底物, 当芳环带有较强给电子基团时, 反应有较好的 *ee* 值, 最高可达 98%. 通过机理研究, 作者认为在反应过程中先发生了炔烃的硅氢化生成端位的乙烯基硅烷中间体 **120**, 随后进一步发生不对称硼氢化生成目标产物. 在同一时期, 葛少中等^[23b]也报道了钴催化的炔烃的不对称硅氢化硼氢化反应, 该体系可以在一锅反应中直接将端炔转化为手性 1,1-硼基硅基化合物, 反应对芳炔类底物的对映选择性控制较好, *ee* 值最高可达 98% (Scheme 22).

3.3 贫电子内烯烃

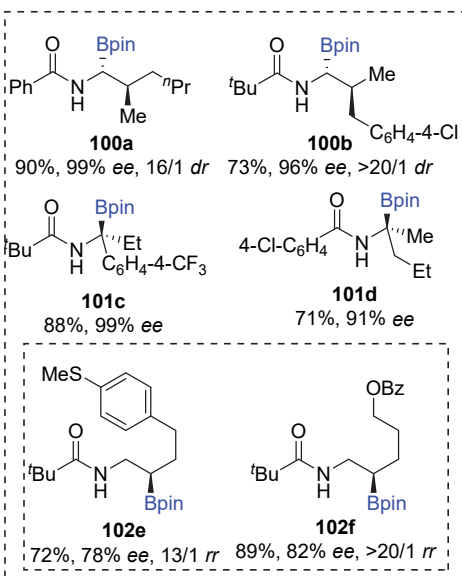
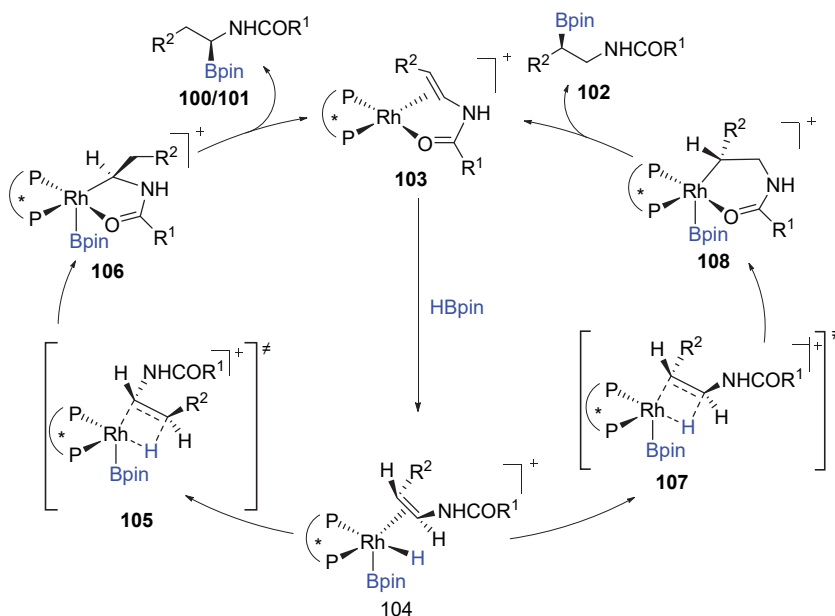
贫电子烯烃如 α,β -不饱和羰基化合物与硼烷反应, 一般会得到共轭还原的产物. 李必杰等^[24a]发展了反向硼氢化策略, 实现了铑催化的 α,β -不饱和酰胺的不对称硼氢化. 使用阳离子铑催化剂, JoSPO 作为配体, α,β -不饱和酰胺的硼氢化优先发生在 β 位, 得到酰胺 β 位手性硼酸酯, 对映选择性达到 90% 以上. 该催化体系适用于 α,β -二取代的 α,β -不饱和酰胺, 同时构建 α,β -相邻手性中心, 其非对映选择性由硼氢化的立体专一性控制. 计算化学的结果表明, 使用 PPh_3 配体时, 共轭还原的路径能量更低. 使用 JoSPO 作为配体时, 反向硼氢化的能量变得更低, 从而导致选择性的反转. 在反应硼氢化烯烃迁移插入至 Rh—H 键的过渡态中, 配体通过与硼酸酯基和 α,β -不饱和酰胺分别形成氢键及 C—H $\cdots$ O 相互作用, 降低了过渡态的能量, 从而使反向硼氢化路径更加有利(Scheme 23).

在此基础上, 李必杰等^[24b]进一步发展了 β,β -二取代的 α,β -不饱和酰胺的反向硼氢化. 尽管该类底物 β 位的位阻较大, 但使用阳离子铑催化剂, DIOP 作为配体, β,β -二取代的 α,β -不饱和酰胺的硼氢化同样优先发生在 β 位, 得到酰胺 β 位的三级手性硼酸酯. 该催化体系适用于多种官能团化的底物的不对称硼氢化. 计算化学的研究表明, 烯烃迁移插入至 Rh—H 键, 同样是反应的决速步. 配体与底物间的 C—H $\cdots$ O 相互作用, 控制了迁移插入时烯烃的面选择性, 从而决定了反应的立体化学(Scheme 24).

Li 2019



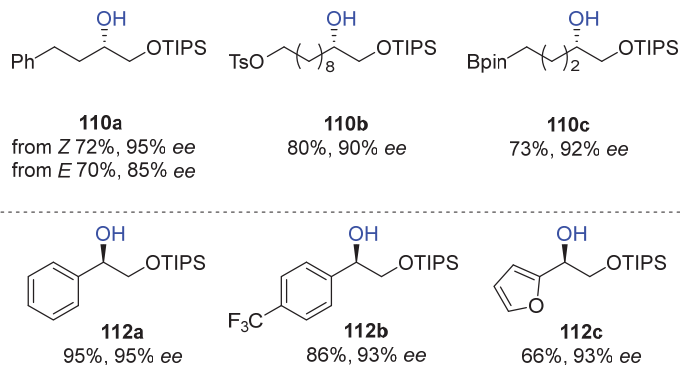
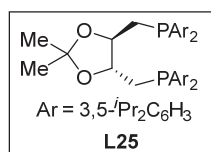
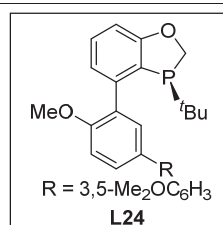
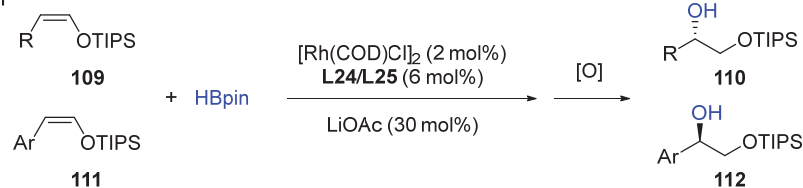
Proposed mechanism



图式 20 铑催化的烯基酰胺的不对称硼氢化

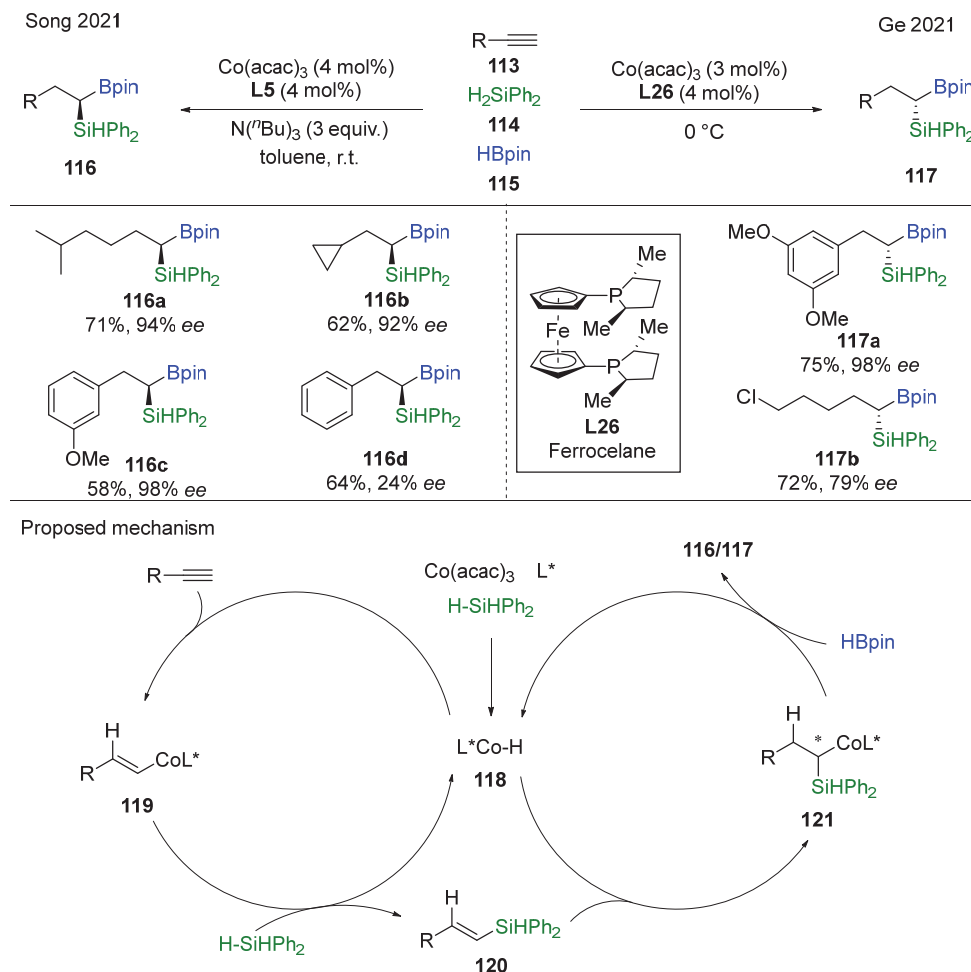
Scheme 20 Rh catalyzed asymmetric hydroboration of enamides

Zhao 2021



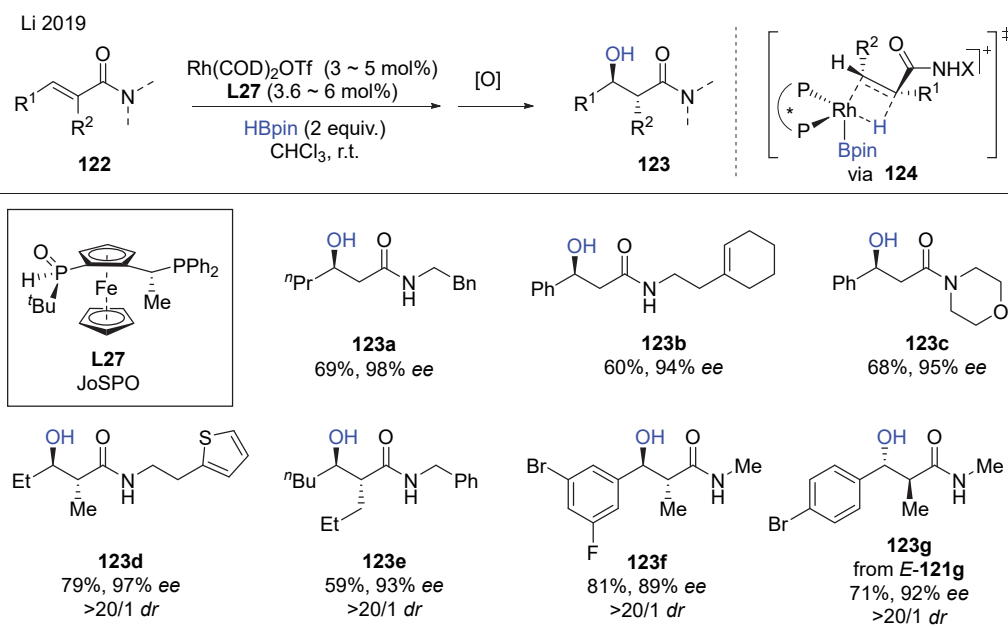
图式 21 铑催化的醛基烯醇硅醚的不对称硼氢化

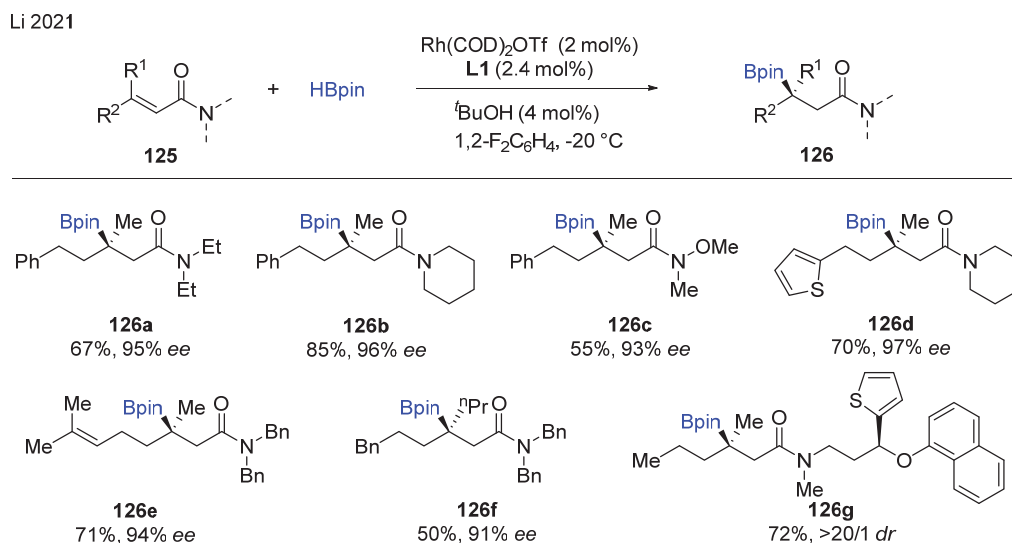
Scheme 21 Rh catalyzed asymmetric hydroboration of silyl enol ethers



图式 22 钴催化的端炔不对称硅氢化串联硼氢化

Scheme 22 Co catalyzed asymmetric cascade hydrosilylation-hydroboration of terminal alkynes

图式 23 铑催化的 α,β -不饱和酰胺的不对称硼反向硼氢化Scheme 23 Rh catalyzed asymmetric reversed hydroboration of α,β -unsaturated amides

图式 24 铑催化的 β,β -二取代 α,β -不饱和酰胺的不对称硼氢化Scheme 24 Rh catalyzed asymmetric hydroboration of β,β -disubstituted α,β -unsaturated amides

4 结论

从 20 世纪 80 年代末发现金属催化的烯烃不对称硼氢化以来, 该领域一直是有机合成中极为重要的研究方向, 当前金属催化的不对称硼氢化的研究仍然非常活跃. 在过去几十年间, 在催化体系的发展、催化效率的提升、底物的适用范围以及立体选择性的控制等方面取得了巨大的进展. 但是, 内烯烃的不对称硼氢化仍然是该领域面临的关键挑战之一. 例如, 能适用于多取代内烯烃如三取代、四取代内烯烃不对称硼氢化的催化体系十分有限; 非活化、不含导向基团的内烯烃的不对称硼氢化仍有待进一步开发, 内烯烃不对称硼氢化的机理及立体选择性控制机制仍有待进一步明确. 发展新型催化策略和方法、进一步建立覆盖多种底物类型的不对称催化转化体系是未来该领域重要的研究方向.

References

- [1] Brown, H. C.; Kramer, G. W.; Levy, A. B.; Middledand, M. M. *Organic Synthesis via Boranes*, Wiley-Interscience, New York, **1975**.
(b) Hall, D. G., *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2011**.
(c) Neeve, E. C.; Geier, S. J.; Mkhaliid, I. A. I.; Westcott, S. A.; Marder, T. B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9091.
(d) Sandford, C.; Aggarwal, V. K. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5481.
(e) Smoum, R.; Rubinstein, A.; Dembitsky, V. M.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4156.
- [2] (a) Brown, H. C.; Rao, B. C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694.
(b) Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486.
(c) Brown, H. C.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5514.
(d) Masamune, S.; Kim, B. M.; Petersen, J. S.; Sato, T.; Veenstra, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4549.
- [3] (a) Männig, D.; Nöth, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 878.
(b) Burgess, K.; Ohlmeyer, M. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5178.
(c) Hayashi, D.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3426.
- [4] (a) Collins, B. S. L.; Wilson, C. M.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 11700.
(b) Crudden, C. M.; Edwards, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4695.
(c) Carrol, A. -M.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 609.
(d) Chen, J. H.; Guo, J.; Lu, Z. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 1075.
(e) Guo, J.; Cheng, Z. Y.; Chen, J. H.; Chen, X.; Lu, Z. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 11, 2701.
(f) Chen, J. H.; Lu, Z. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 260.
- [5] Sato, M.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 231.
- [6] (a) Brown, J. M.; Hulmes, D. I.; Layzell, T. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1673.
(b) Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062.
(c) Brunel, G. -M.; Buono, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3561.
- [7] Pérez Luna, A.; Ceschi, M. A.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H.-P.; Gougeon, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Marabout, B.; Sevrin, M.; George, P. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 3522.
(b) Luna, A. P.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12098.
(c) Alexakis, A.; Polet, D.; Bournaud, C.; Bonin, M.; Micouin, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3672.
- [8] Lee, H.; Lee, B. Y.; Yun, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 764.
- [9] (a) Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198.
(b) Edwards, A.; Rubina, M.; Rubin, M. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 1394.
- [10] (a) Valk, J. M.; Whitlock, G. A.; Layzell, T. P.; Brown, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2593.
(b) Doucet, H.; Fernandez, E.; Layzell, T. P.; Brown, J. M. *Chem.-Eur. J.* **1999**, *5*, 1320.
(c) McCarthy, M.; Hooper, M. W.; Guiry, P. J. *Chem. Commun.* **2000**, 1333.
- [11] Wiesauer, C.; Weissensteiner, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 5.
- [12] (a) Noh, D.; Chea, H.; Ju, J.; Yun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6062.
(b) Xi, Y.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12758.
(c) Noh, D.; Yoon, S. K.; Won, J.; Lee, J. Y.; Yun, J. *Chem.-Asian J.* **2011**, *6*, 1967.
(d) Jang, W. J.; Song, S. M.; Park, Y.; Yun, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12758.

- 84, 4429.
- [13] (a) Chen, X.; Cheng, Z.; Lu, Z. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 4025.
(b) Chen, X.; Cheng, Z. Y.; Guo, J.; Lu, Z. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3939.
(c) Chen, C. H.; Wang, H. L.; Li, T. T.; Lu, D. P.; Li, J. J.; Zhang, X.; Hong, X.; Lu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205619.
(d) Obligation, J. V.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19107.
(e) Palmer, W. N.; Diao, T. N.; Pappas, I.; Chirik, P. J. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 622.
(f) Ogawa, T.; Ruddy, A. J.; Sydora, O. L.; Stradiotto, M.; Turculet, M. *Organometallics* **2017**, *36*, 417.
(g) Obligation, J. V.; Chirik, P. J. *Nat. Rev. Chem.* **2018**, *2*, 15.
- [14] (a) Evans, D. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4042.
(b) Evans, D. A.; Fu, G. C.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6671.
- [15] (a) Smith, S. M.; Thacker, N. C.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3734.
(b) Smith, S. M.; Uteuliyev, M.; Takacs, J. M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7812.
(c) Hoang, G. L.; Yang, Z.-D.; Smith, S. M.; Pal, R.; Miska, J. L.; Pérez, D. E.; Pelter, L. S. W.; Zeng, X. C.; Takacs, J. M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 940.
(d) Yang, Z. D.; Pal, R.; Hoang, G. L.; Zeng, X. C.; Takacs, J. M. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 763.
(e) Hoang, G. L.; Takacs, J. M. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4511.
(f) Hoang, G. L.; Zhang, S.; Takacs, J. M. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4838.
(g) Chakrabarty, S.; Palencia, H.; Morton, M. D.; Carr, R. O.; Takacs, J. M. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4854.
- [16] (a) Smith, S. M.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1740.
(b) Shoba, V. M.; Thacker, N. C.; Bochat, A. J.; Takacs, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1465.
(c) Chakrabarty, S.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6066.
(d) Chakrabarty, S.; Takacs, J. M. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10530.
- [17] Zhao, W.; Chen, K.-Z.; Li, A.-Z.; Li, B.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 13071.
- [18] Xi, Y.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6703.
- [19] Toure, M.; Chuzel, O.; Parrain, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17892.
- [20] Feng, X.; Jeon, H.; Yun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3989.
- [21] Bai, X.-Y.; Zhao, W.; Sun, X.; Li, B.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19870.
- [22] Dong, W.; Xu, X.; Ma, H.; Lei, Y.; Lin, Z.; Zhao, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10902.
- [23] (a) Jin, S. N.; Liu, K.; Wang, S.; Song, Q. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13124.
(b) You, Y. E.; Ge, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 20684.
(c) Cheng, Z. Y.; Guo, J.; Sun, Y. F.; Zheng, Y. S.; Zhou, Z. H.; Lu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 22454.
- [24] (a) Gao, T.-T.; Zhang, W.-W.; Sun, X.; Lu, H.-X.; Li, B.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4670.
(b) Gao, T.-T.; Lu, H.-X.; Gao, P.-C.; Li, B.-J. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3776.

(Zhao, C.)