

过渡金属催化不对称 C—H 硼化反应研究进展

王文芳*

(西北民族大学化工学院 环境友好复合材料国家民委重点实验室 甘肃省高校环境友好复合材料及
生物质利用重点实验室 甘肃省生物质功能复合材料工程研究中心 兰州 730000)

摘要 过渡金属催化不对称 C—H 硼化反应是构建手性有机硼化合物最为有效的策略之一, 具有原子和步骤经济性, 在合成化学、药物化学和材料学等领域受到广泛关注. 新型手性配体的设计与合成是过渡金属催化不对称 C—H 硼化反应成功的关键, 根据手性配体的设计和发展过程, 对近年来实现的过渡金属催化不对称 C(sp²)—H 和 C(sp³)—H 硼化反应的研究进展进行综述.

关键词 不对称 C—H 硼化; 手性配体; 过渡金属配合物

Recent Progress in Transition-Metal-Catalyzed Asymmetric C—H Borylation

Wang, Wenfang*

(Gansu Provincial Biomass Function Composites Engineering Research Center, Key Laboratory for Utility of Environment-Friendly Composite Materials and Biomass in University of Gansu Province, Key Laboratory of Environment-Friendly Composite Materials of the State Ethnic Affairs Commission, College of Chemical Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou 730000)

Abstract Transition-metal-catalyzed asymmetric C—H borylation is one of the most powerful strategies for the construction of chiral organoborate compounds, which has attracted extensive attention in the fields of synthetic chemistry, medicinal chemistry and materials science due to its atom- and step-economy. The design and synthesis of novel chiral ligands are essential for the success of asymmetric C—H borylation. Based on the design and development of chiral ligands, the recent progress of transition-metal-catalyzed asymmetric C(sp²)—H and C(sp³)—H borylation reactions is summarized.

Keywords asymmetric C—H borylation; chiral ligand; transition metal complex

有机硼化合物是有机合成的重要中间体, 其合成方法一直是有机合成化学领域的研究热点, 特别是具有光学活性的有机硼化合物, 在合成化学、药物化学和材料科学等领域都具有重要意义^[1]. 在合成化学中, 手性有机硼化物中所含的 C—B 键可以通过 C(sp³)—C(sp²) 偶联或 Suzuki-Miyaura 交叉偶联等反应转化为立体构型保持的产物, 可用于醇、胺、醚、卤化物及端烯等化合物的合成^[1,2-4]; 在药物化学领域, 药物硼替佐米(Bortezomib)^[5-6]、伊沙佐米(Ixazomib)^[7]及德兰佐米(Delanomib)^[8-9]等手性硼酸酯类化合物因有良好的抗癌、抗病毒和抗菌活性, 陆续被开发出来并用于临床; 在材料化学方面, 手性含 α -氨基硼酸酯类的有机硼化合物可以作

为荧光探针材料^[10]. 因此, 合成手性有机硼化合物一直是不对称合成的研究热点^[11]. 在过去的几十年里, 已经开发出许多合成手性有机硼化合物的方法, 早期的方法通常依靠手性试剂和助剂, 如锂化硼化和烯炔硼化反应等, 其中一些反应还需要特别严苛的条件才能实现^[12]. 近些年来, 也发展了很多过渡金属催化不对称合成手性有机硼化合物的方法^[13], 如碳卤键的不对称硼化反应、卡宾对 B—H 键的不对称插入反应以及偕二硼类化合物的去对称化反应等^[13a-13g]. 虽然, 这些方法具有底物适用性范围广泛、条件较为温和和能兼容多种官能团的优点, 但是上述反应中, 底物需要预官能化, 会增加额外的实验步骤, 消耗更多的试剂, 为了优化合成

* Corresponding author. E-mail: wangwenfang@xbmu.edu.cn

Received August 1, 2023; revised September 12, 2023; published online September 21, 2023.

Project supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 31920190079) and the Scientific Research Foundation of Northwest Minzu University (No. xbmuyjrc 201905).

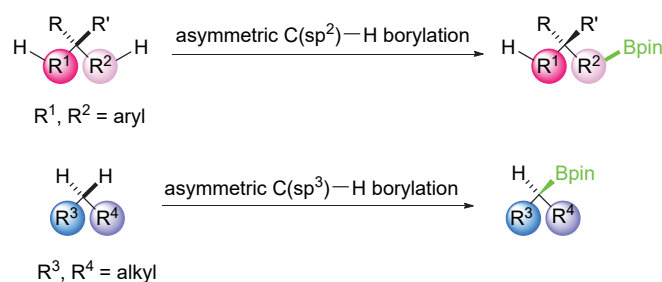
中央高校基本科研业务费(No. 31920190079)和西北民族大学科研(No. xbmuyjrc 201905)资助项目.

过程,就需要一些能够快速高效催化不对称合成手性有机硼化合物的方法.目前,过渡金属催化不对称 C—H 硼化反应的方法成为构建手性有机硼化合物的一个非常有力的策略(Scheme 1),由于其原子和步骤经济性,受到了研究者们广泛的关注与重视,也改变了化学家合成手性有机分子的方式,成为一个重要而活跃的领域,这也是近年来新兴的研究课题^[14].值得一提的是,2020 年,李鹏飞课题组^[14b]对过渡金属催化不对称 C—H 硼化反应的关键进展进行了简要的综述,描述了包含手性双齿氮配体、手性双齿氮硼配体等手性配体以及这些新型手性配体催化的不对称 C—H 硼化反应,该综述对这一领域的快速发展起到了积极的促进作用.本文将对发展至今的过渡金属催化不对称 C—H 硼化反应做一详细阐述,从配体骨架设计的角度出发,着重展示目前已构建的高效不对称 C—H 硼化反应体系中涉及的优势手性配体骨架结构,并根据底物的不同类型和底物中不同导向基团的影响,详细介绍实现不对称 C(sp²)—H 和 C(sp³)—

H 硼化反应所需手性配体的类型以及设计和发展过程,从而概述近年来过渡金属催化不对称 C—H 硼化反应的研究进展.

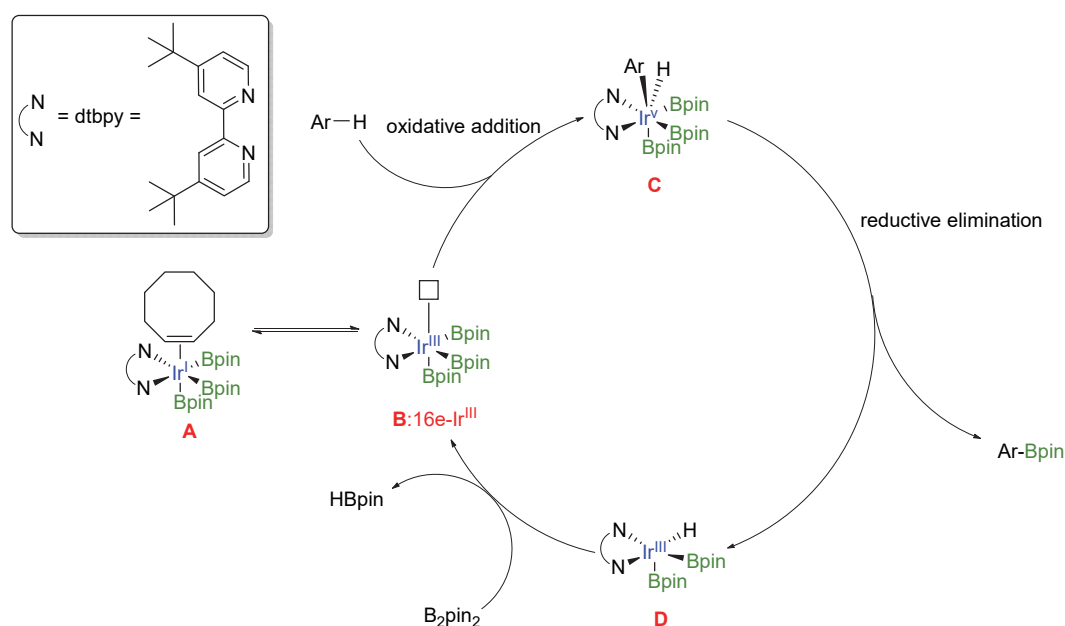
1 不对称 C(sp²)—H 硼化反应

目前所报道的不对称催化 C(sp²)—H 硼化反应多是用金属铱催化剂实现的,铱催化 C—H 硼化反应条件温和、无需添加剂、高效且操作简单.铱催化 C—H 硼化机理研究已有报道^[15],以铱(Ir)/4,4'-二-叔丁基联吡啶(dtbpy)配体的催化体系为例,其催化芳烃 C—H 硼化的一般催化循环的机理见 Scheme 2: 环辛烯(coe)从预催化剂 A 中可逆解离形成 16 电子活性物种 B, B 与芳基 C—H 通过氧化加成反应生成 Ir^V 中间体 C; Ir^V 中间体 C 通过还原消除形成 C—B 键,生成芳基硼酸酯和 Ir^{III} 氢化物物种 D; Ir^{III} 氢化物物种 D 与联硼酸频那醇酯(B₂pin₂)反应生成频那醇硼烷(HBpin)和 16 电子三硼基铱配合物 B,进入下一个催化循环.



图式 1 不对称 C(sp²)—H 和 C(sp³)—H 硼化反应

Scheme 1 Asymmetric C(sp²)—H borylation and C(sp³)—H borylation



图式 2 铱催化芳烃 C(sp²)—H 硼化的一般催化循环

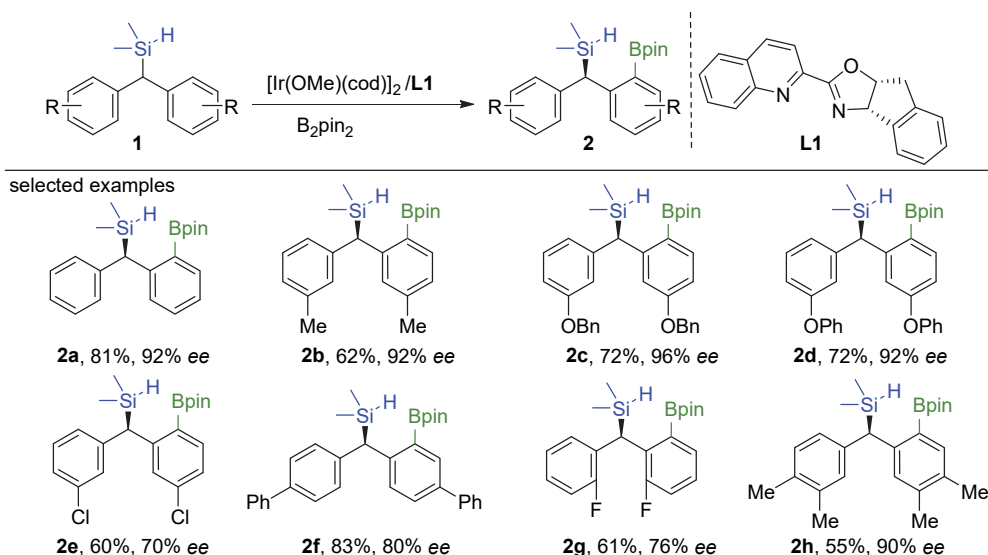
Scheme 2 A general catalytic cycle for the borylation of aryl C(sp²)—H catalyzed by an iridium catalyst

1.1 二芳基二甲基硅烷类化合物对映选择性 C(sp²)—H 硼化反应

2017 年, 施章杰和 Hartwig 课题组^[3]开发了二甲基硅基导向的过渡金属铱催化的芳基 C(sp²)—H 的不对称硼化反应, 通过去对称化实现了温和条件下手性有机硼化合物的合成, 这也是第一个采用过渡金属铱直接催化不对称 C—H 硼化反应的例子. 所报道的二芳基二甲基硅烷类底物是以二甲基硅氢作为导向基团(DG), 使得芳烃中的邻位 C—H 发生硼化反应. 这个不对称反应体系的成功依赖于新开发的手性喹啉基噁唑啉配体(Scheme 3). 通过对配体的喹啉和噁唑啉片段的电子效应和空间效应进行考查发现, 当保持喹啉部分不变, 加大配体噁唑啉片段的位阻, 使噁唑啉环上并入二氢化茚骨架所形成的配体 **L1** (Scheme 3) 反应活性最好. 从底物的普适性考查结果可以发现, 对于二芳基二甲基硅烷类化合

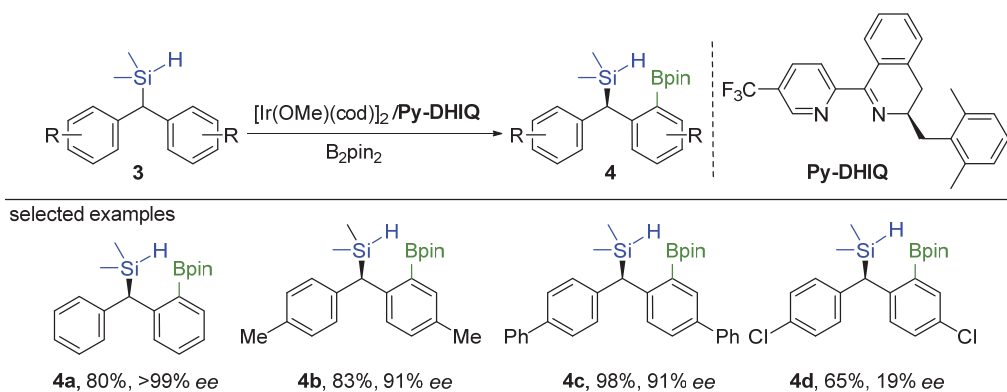
物的对映选择性 C(sp²)—H 硼化反应, 无论底物芳环上的邻位、间位或对位上带吸电子还是供电子的取代基, 亦或是含有较大位阻的苯基以及其他双取代基, 喹啉和噁唑啉骨架构成的配体均可以将底物转化成目标产物, 并且产物 *ee* 值最高可以达到 96% (Scheme 3). 当反应放大到克级规模时, 产率与对映选择性基本保持.

2021 年, Hong 课题组^[16]在其已有工作基础之上^[17], 利用手性吡啶-二氢异喹啉(Py-DHIQ)配体和过渡金属铱组成的配合物, 以 Hartwig 课题组^[3]报道的二芳基二甲基硅烷类化合物作为底物, 也实现了芳烃邻位的 C(sp²)—H 的硼化反应, *ee* 值最高可达 99% (Scheme 4). 但使用这种配体所新开发的催化剂催化 C(sp²)—H 不对称硼化反应的底物普适性一般, 产物的对映选择性取决于底物的空间和电子性质, 当底物的芳烃上含有缺电子取代基时, 其硼化产物仅仅具有低至中等的对映选择性.



图式 3 硅基导向的铱催化对映选择性芳基 C—H 硼化反应

Scheme 3 Silyl-directed iridium-catalyzed enantioselective borylation of aryl C—H bonds



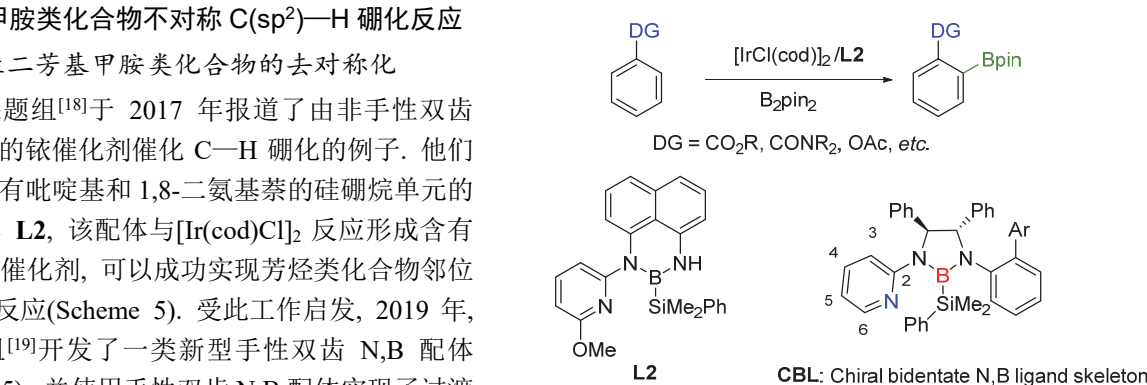
图式 4 铱/Py-DHIQ 体系催化对映选择性芳基 C—H 硼化反应

Scheme 4 Enantioselective borylation of aryl C—H bonds catalyzed by iridium/Py-DHIQ system

1.2 二芳基甲胺类化合物不对称 C(sp²)—H 硼化反应

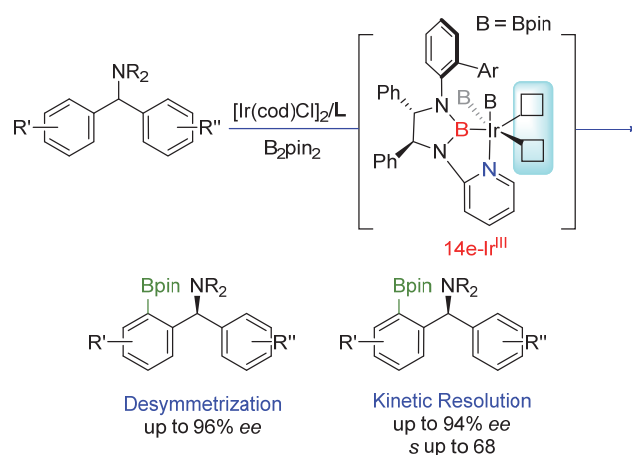
1.2.1 前手性二芳基甲胺类化合物的去对称化

李鹏飞课题组^[18]于 2017 年报道了由非手性双齿 N,B 配体组成的铱催化剂催化 C—H 硼化的例子. 他们制备了一种含有吡啶基和 1,8-二氨基萘的硅硼烷单元的双齿氮硼配体 **L2**, 该配体与 [Ir(cod)Cl]₂ 反应形成含有 N,B 配体的铱催化剂, 可以成功实现芳烃类化合物邻位 C—H 的硼化反应(Scheme 5). 受此工作启发, 2019 年, 徐森苗课题组^[19]开发了一类新型手性双齿 N,B 配体 **CBL** (Scheme 5), 并使用手性双齿 N,B 配体实现了过渡金属铱催化的配位键导向的二芳基甲基胺的 C(sp²)—H 高效高选择性不对称硼化反应(Scheme 6), 包括去对称化反应和外消旋体的动力学拆分. 这类新型的手性双齿 N,B 配体 **CBL** 是由一个平面吡啶基单元以及一个手性含硼五元环组成, 其手性环境是由含硼五元环上的 (S,S)-1,2-二苯基引入的, 所形成的金属 Ir(III) 配合物是含有 14 电子两个空配位点的活性物种(Scheme 6). 该反应是配体控制的反应, 当反应不加配体时, 只有痕量的目标产物; 而当使用 4,4'-二叔丁基联吡啶(dtbpy)作配体时, 没有获得目标产物, 只有一些副产物. 研究者对这一系列新型手性硼基配体进行考察, 发现配体骨架中 *N*-芳基邻位的芳基(Ar)的 3,5-位取代基的电子效应影响反应产物的对映选择性, 当此 Ar 为 3,5-位被甲基(Me)取代的苯基时, 所得到的配体 **L3** 对二芳基甲基胺的 C(sp²)—H 的不对称硼化反应性能最好. 对底物的普适性进行了考察, 结果表明, 该反应具有较好的官能团兼容性. 在二芳基甲胺类底物中, 与具有供电子基团的底物相比, 具有吸电子取代基的底物的产物具有优越的 *ee* 值, 最高可达 96%; 对于苯环上双取代的底物, 也具有较好的兼容性(Scheme 7).



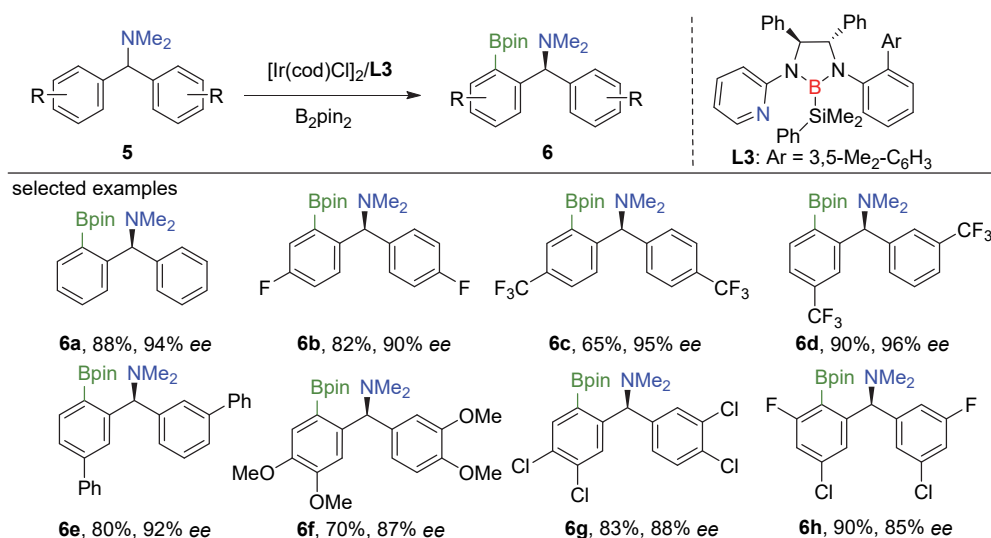
图式 5 非手性双齿 N,B 配体/铱体系催化对映选择性芳基 C—H 硼化反应及新型手性双齿 N,B 配体骨架

Scheme 5 Enantioselective borylation of aryl C—H bonds catalyzed by achiral bidentate N,B ligand/iridium system and novel chiral bidentate N,B ligand skeleton



图式 6 使用手性双齿 N,B 配体的铱催化不对称 C(sp²)—H 硼化反应

Scheme 6 Chiral N,B-bidentate ligand enabled iridium-catalyzed asymmetric C(sp²)—H borylation



图式 7 前手性二芳基甲胺对映选择性 C(sp²)—H 硼化反应的部分底物拓展

Scheme 7 Representative substrate scope of enantioselective C(sp²)—H borylation of prochiral diarylmethylamines

1.2.2 二芳基甲胺外消旋体的动力学拆分

徐森苗课题组^[19]以一个苯环上有 3,5-二(三氟甲基)取代的二芳基甲胺底物作为模板底物, 经过考察动力学拆分反应, 发现当 *N*-芳基中的 Ar 为 3,5-位被叔丁基取代的苯基时, 所构成手性配体 **L4** 为优势配体, 反应所获产物的转化率为 30%, *ee* 值为 94%, 原料 *ee* 值为 41%, *s* 值为 68(表 1, Entry 1). 底物普适性范围考察结果表明, 根据苯环取代基的电子性质和不同位置, 该反应的 *s* 值范围为 9~68(表 1). 当底物左边的苯环为间位取代时, *s* 值范围为 19~45(表 1, Entries 2~4); 而底物左边的苯环是对位取代时, 对反应有很大的影响, *s* 值显著降低(*s*=9, 表 1, Entry 5). 该小组还通过密度泛函理论(DFT)计算研究了此反应的机理, 结果表明该反应是经过 Ir(III)到 Ir(V)催化循环过程, 主要步骤包括: (1) C—H 键的氧化加成; (2) C—B 键的形成; (3) 催化活性物种的再生.

1.3 二芳基膦酸盐类、二芳基甲基醚类及二芳基亚砷亚胺类化合物对映选择性 C(sp²)—H 硼化反应

1.3.1 二芳基膦酸盐类

磷为手性中心的手性膦化合物是不对称催化中普遍存在的一类非常重要的手性配体. 具有步骤和原子经济性的催化不对称合成 *P*-手性膦化合物的方法仍然非常有限, 特别是通过使用过渡金属配合物催化不对称 C—H 硼化反应去构建 *P*-手性膦化合物更加困难^[20]. 2021 年, 徐森苗课题组^[21]报道了一种膦酸导向的铱催化对映选择性邻位 C—H 硼化反应去构建 *P*-手性膦化合物的方法. 此方法中, 底物导向基团, 既磷酸酯上的氟化烷氧基团, 在实现高对映选择性方面起着重要作用. 该研究小组从研究模板底物 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-烷基二苯基磷酸酯(**7a**)的对映选择性邻位 C—H 硼化反应出发, 对手性双齿硼基配体(CBL)的取代基对反应性能的影响做了考察. 结果表明, 当配体吡啶部分 C(5)位上为

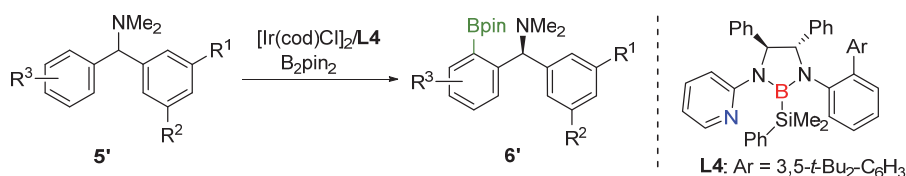
2,4,6-三甲基苯基, 配体的 *N*-芳基为 2,6-二异丙基苯基时, 得到的手性 **L5** 反应性最好, 目标产物 **8a** 的产率为 78%, *ee* 值为 90% (Scheme 8). 此外, 研究还发现产物 **8a** 的 *ee* 值与反应时间无关. 优化后的反应体系对多种官能团耐受性良好, 苯环对位由甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苯基、甲氧基、*N,N*-二甲基、氯和氟取代的 1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-烷基二苯基磷酸酯化合物可以很好地耐受, 得到相应的产物, 获得 54%~80%产率和 80%~91% *ee* 值(Scheme 8, **8b**~**8j**). 间位取代底物以及双取代底物也能顺利地进行对映选择性 C—H 硼化, 大多数情况下得到的硼化产物有良好到优秀的对映选择性(Scheme 8, **8k**~**8r**). 并且, 所获得的硼化产物在合成上应用广泛, 有些可作为手性膦配体前体合成的途径.

1.3.2 二芳基甲基醚类

最近, 徐森苗课题组^[22]报道了一种简单的醚导向的铱催化位点和选择性的 C(sp²)—H 硼化反应. 在已有手性双齿状硼基配体 **CBL** 的工作基础之上, 以二苯基甲基醚(**9a**)为模板底物, 对手性双齿硼基配体进行修饰, 制备了能使二苯基甲基醚类底物实现指定位点高效对映选择性 C(sp²)—H 硼化的优势配体. 结果表明, 在手性双齿硼基配体吡啶的 C(5)位置引入一个体积庞大的 2,6-二苯基苯基, 配体 *N*-芳基苯环的 2 位上引入 3,5-二叔丁基苯基, 5 位为异丙基时, 所得到的配体 **L6** 可以使反应获得高对映选择性硼化产物(Scheme 9, **10a**). 并且, 在这个反应体系中, 硼源 B₂pin₂ 的用量显著影响产物的比率和选择性的表 2, Entries 1~3), 当用 0.50 和 0.75 equiv. 的 B₂pin₂ 时, 副产物 **II** 被显著抑制. 另外, 通过对照实验发现产物 **10a** 的 *ee* 值随着副产物 **II** 比例的增加而增加(表 2, Entry 4, 1.3 equiv. B₂pin₂, 96% *ee*), 说明动力学拆分参与了 C—H 硼化过程. 初步机理研究表明, 在 C—H 硼化过程中动力学拆分对加大对映选择性很重要.

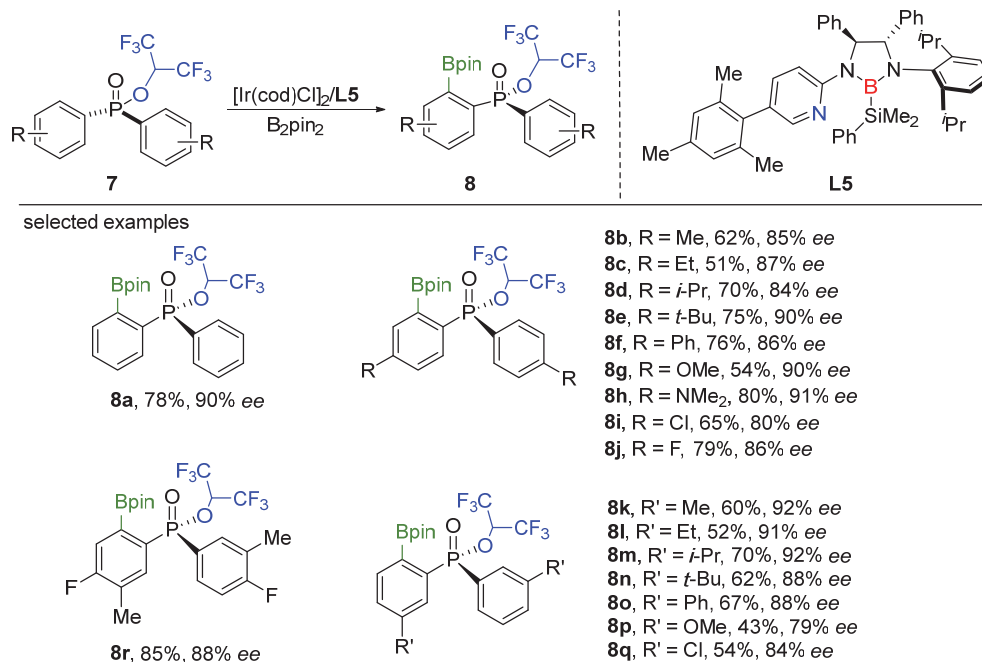
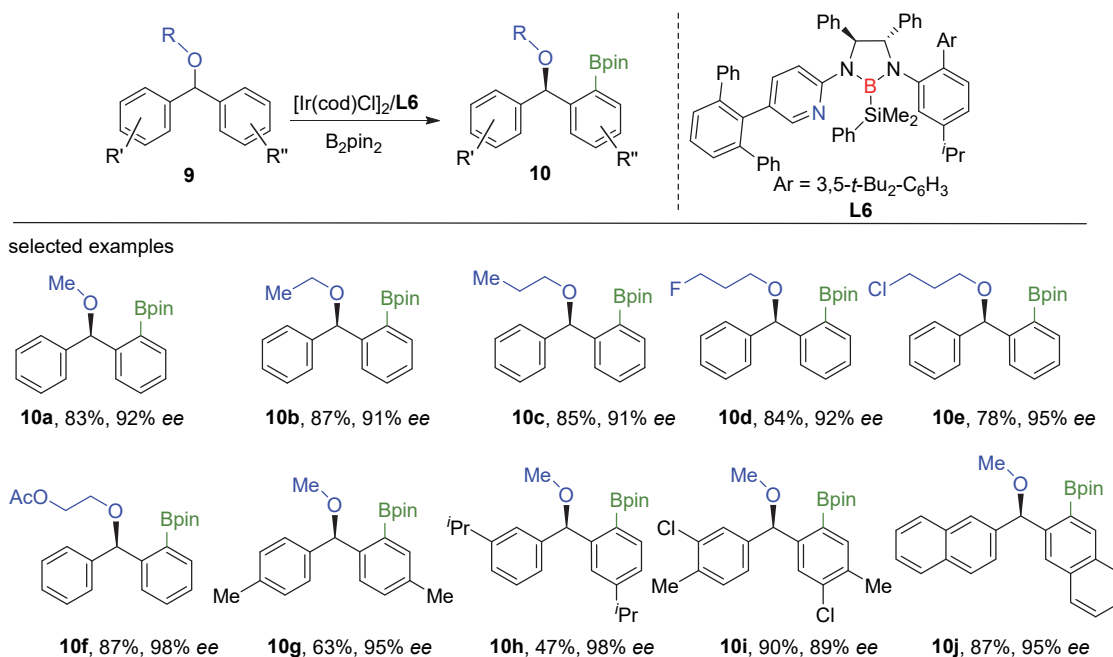
表 1 消旋二芳基甲胺 C(sp²)—H 硼化反应动力学拆分的部分底物

Table 1 Representative substrate scope of kinetic resolution of C(sp²)—H borylation of racemic diarylmethylamines



Entry	R ¹ , R ² , R ³	Conv./%	<i>ee</i> (6')/%	<i>ee</i> (5')/%	<i>s</i> ^a
1	CF ₃ , CF ₃ , H	30	94	41	68
2	CF ₃ , CF ₃ , 3-Me	30	90	40	25
3	OMe, OMe, H	33	85	42	19
4	OMe, CF ₃ , 3-Cl	50	88	88	45
5	CF ₃ , CF ₃ , 4-Cl	54	72	62	9

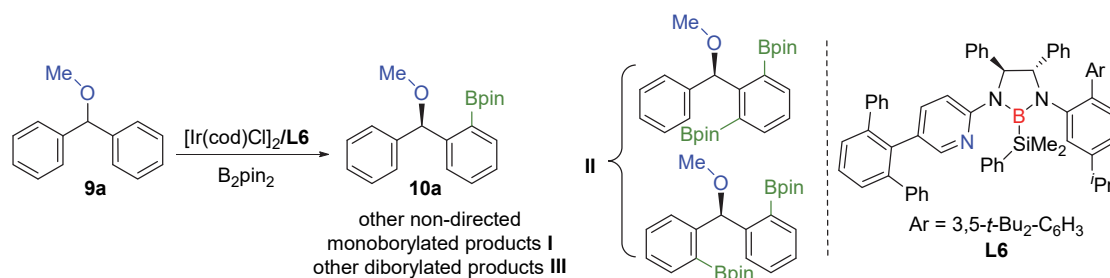
^a *s* = $k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}} = \ln[(1 - \text{conv.}/100)(1 - ee(\mathbf{5}')/100)]/\ln[(1 - \text{conv.}/100)(1 + ee(\mathbf{5}')/100)]$.

图式 8 前手性二芳基磷酸盐对映选择性 C(sp²)-H 硼化反应的部分底物拓展Scheme 8 Representative substrate scope of enantioselective C(sp²)-H borylation of prochiral diarylphosphinates图式 9 铱/L6 体系催化对映选择性 C(sp²)-H 硼化反应的部分底物拓展Scheme 9 Representative substrate scope of enantioselective C(sp²)-H borylation catalyzed by iridium/L6 system

基于控制实验的结果, 研究人员认为: (1) B₂pin₂ 和 HBpin 在 **9a** 的去对称化过程中均具有反应性, 而后者反应性较差但对映选择性优越; (2) B₂pin₂ 参与动力学拆分转换加大了 **10a** 的 ee 值, 而 HBpin 没有参与这一步; (3) 直接 C-H 硼化有助于对映选择性增大. 该体系的底物适用性范围较为广泛, 体系除了兼容甲基醚作为导向基团的底物外, 对乙基醚、正丙基醚、氟丙基醚、氯丙基

醚和乙酰氧基乙基醚作为导向基团的底物也能相容, 均可以得到优良的产率和对映选择性 (Scheme 9, **10a** ~ **10f**). 对二芳基甲基醚化合物中苯环上含间位取代基和对位取代基的底物也能够耐受 (Scheme 9, **10g**, **10h**), 此外, 二取代芳基和萘-2-烷基也具有良好的耐受性 (Scheme 9, **10i**, **10j**).

表 2 B₂pin₂ 用量对二苯基甲基醚对映选择性 C(sp²)—H 硼化反应的影响
Table 2 Effect of B₂pin₂ dosage on enantioselective C(sp²)—H borylation of benzhydryl ethers



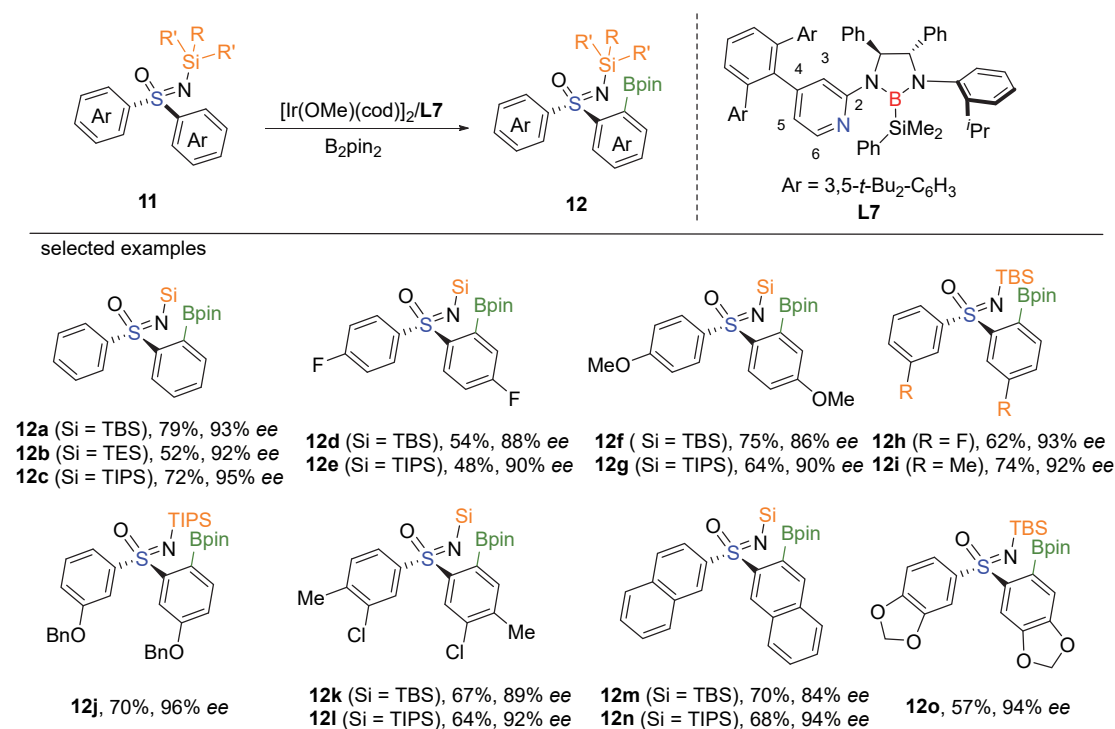
Entry	B ₂ pin ₂ /equiv.	10a : I : II : III ^a	Yield ^a /%	ee ^b /%
1	1.00	87.6 : 0.0 : 9.9 : 2.5	91 (83) ^c	92
2	0.50	98.8 : 0.0 : 1.2 : 0.0	65	87
3	0.75	96.2 : 0.0 : 3.1 : 0.7	88	88
4	1.30	57.7 : 0.0 : 38.8 : 3.5	53 (52) ^c	96

^a The ratio and yield were determined by gas chromatography (GC). ^b The enantiomeric excess (ee) was determined by HPLC. ^c Isolated yield.

1.3.3 二芳基亚砷亚胺类

过渡金属催化前手性亚砷类化合物对映选择性 C—H 活化得到非环化产物仍然是一个艰巨的挑战。2023 年, 徐森苗课题组^[23]实现了铱催化的 N-硅基二芳基亚砷亚胺类化合物对映选择性 C—H 硼化反应。他们精心设计了具有庞大侧臂的手性双齿硼基配体, 其特点是在已有的手性双齿硼基配体骨架(CBL)上, 在 N-芳基的 6 位上引入异丙基基团, 在吡啶部分的 4 位上引入 2,6-二芳基苯基, 并且这个苯基 2 位和 6 位的芳基基团是 3,5-二叔丁基苯基, 所得配体 L7 (Scheme 10)的侧臂具有非常

庞大的取代基, 进而得到非环化的手性产物。同时, DFT 计算结果表明配体庞大侧臂的空间效应对反应的区域选择性和对映体选择性有显著的积极作用。该体系能够在温和的反应条件下兼容广泛的底物, 除了 N-叔丁基二甲基硅基二苯基亚砷(11a, 叔丁基二甲基硅基: TBS)外, 含有不同的 N-硅基, 如 N-三乙基硅基 (11b, 三乙基硅基: TES)和 N-三异丙基硅基(11c, 三异丙基硅基: TIPS)的底物都可以反应, 以优秀的对映选择性得到产物(Scheme 10, 12b~12c)。对于亚砷的芳基含不同取代基的底物, 不论是间位取代、对位取代苯基的底



图式 10 铱/L7 体系催化对映选择性 C(sp²)—H 硼化反应的部分底物拓展

Scheme 10 Representative substrate scope of iridium/L7 system catalyzed enantioselective C(sp²)—H borylation

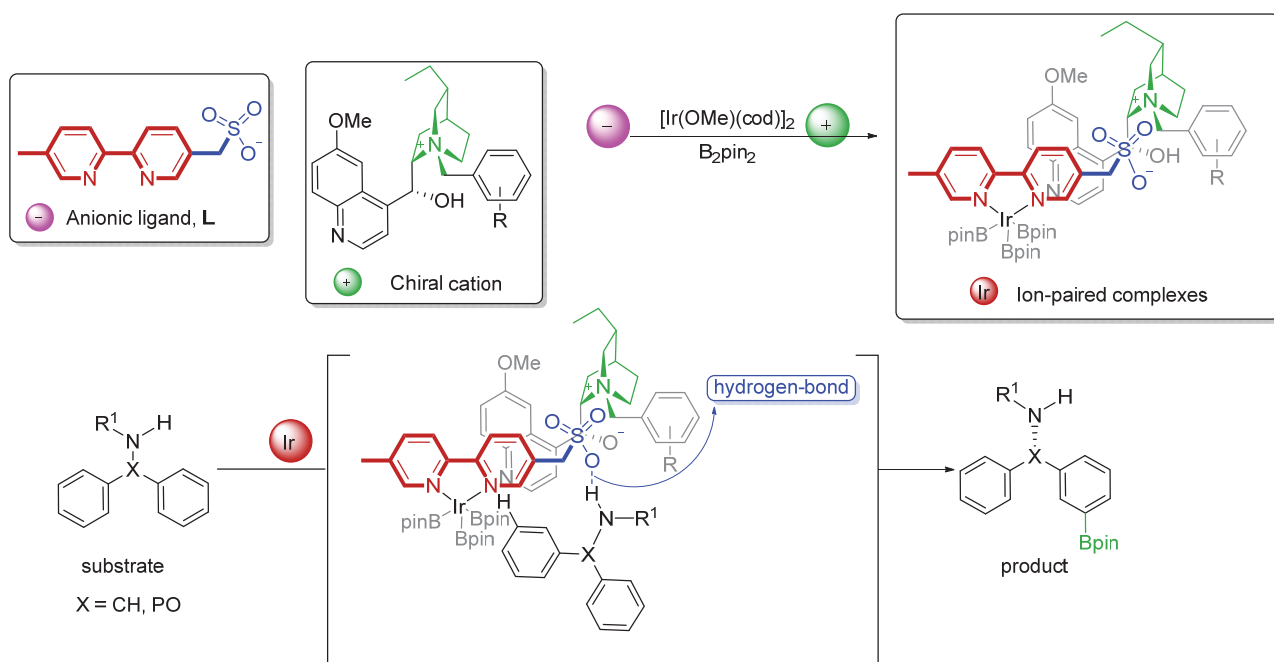
物还是二取代苯基底物, 或者是 2-萘基底物, 均可以高对映选择性(高达 96% *ee*)获得手性亚砷亚胺产物(Scheme 10). 一般来说, *N*-三异丙基硅基底物比 *N*-叔丁基二甲基硅基底物反应后所得的硼化产物具有更高的 *ee* 值. 另外, 研究小组发现通过对产物 C—B 键的一系列转化, 可以合成手性生物活性分子逆转录酶抑制剂和氘化手性舒洛昔芬(Suloxifen), 证明该方法在合成上的重要作用.

1.4 二芳基酰胺类和二芳基膦酰胺类化合物对映选择性 C(sp²)—H 硼化反应

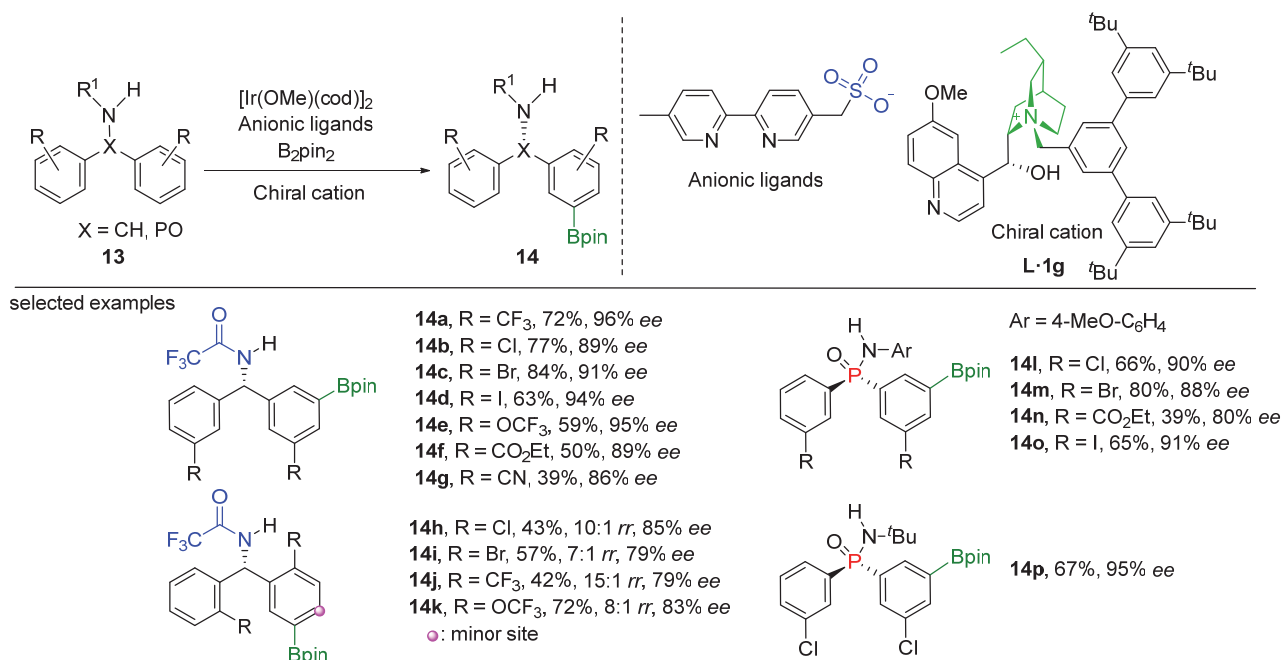
芳烃的直接 C—H 键活化通常发生在定向基团的邻位, 因而远端芳基 C—H 对映选择性活化反应是非常具有挑战性的^[24]. 2020 年, Phipps 课题组^[25]报道了铱催化的通过手性阳离子诱导的芳烃远端 C—H 对映选择性活化硼化反应, 在该体系的反应过程中, 首先是含有阴离子磺酸基的联吡啶配体(Scheme 11)和铱预催化剂组合生成一种阴离子铱催化剂, 然后该阴离子铱催化剂与手性阳离子二氢奎宁配体(Scheme 11)共同作用形成离子对配合物(Scheme 11), 实现了催化芳烃导向基团间位的 C—H 对映选择性硼化(Scheme 11), 产物的不对称因素是通过手性阳离子二氢奎宁配体诱导的. 通过这类偕二芳基底物的对映选择性间位 C—H 硼化, 成功地构建了碳中心手性和磷中心手性产物. 该体系能成功实现间位选择性硼化是由于联吡啶配体上的磺酸基与底物上的定向基之间的氢键作用所致, 因此, 由阴阳离子构成的手性离子对的金属催化剂, 对于控制反应的立体

和区域选择性起到非常重要的作用.

该研究小组采用对称的三氟甲基取代的二苯基酰胺(**13a**)作为模板底物探索反应体系. 在测试配体的反应性时, 针对一系列的离子对配体做了筛选和比较. 其中, 配体的阴离子均为带有远端磺酸基团的联吡啶配体(**L**), 手性阳离子是由不同 *N*-芳基取代的二氢奎宁(DHQ)衍生而来. 研究者通过修饰手性阳离子的配体结构来探索反应性能, 结果表明, 在手性阳离子中的 *N*-芳基 3 位和 5 位放置苯环, 然后在此阳离子片段上的三元芳基体系的外芳环 3,5-位引入叔丁基后, 所得到的配体 **L•1g** 反应性能最好, 为该反应的优势配体. 另外, 当使手性阳离子配体 **L•1g** 的二氢奎宁中羟基的立体化学翻转, 所得的 **L•1g** 异构体参与反应时, 反应产物仅得到 11% 的 *ee*; 而当使手性阳离子配体 **L•1g** 的羟基被甲基化后(羟基转换为甲氧基), 反应的对映选择性降低了 1%. 由此可见, 反应性能很大程度上取决于配体的结构及其性质, 精准调控配体是获得高效反应体系的重要策略. 该研究小组通过考察底物适用性范围发现, 对于三氟甲基取代的酰胺类底物, 芳环被卤素取代的底物在对映选择性硼化反应中具有很好的耐受性(**14b**: 89% *ee*, **14c**: 91% *ee*, **14d**: 94% *ee*) (Scheme 12). 苯环间位上取代基为三氟甲氧基(**13e**)、酯基(**13f**)和氰基(**13g**)的底物以及苯环上邻位取代(**13h**~**13k**)底物都有很好的适应能力, 均以较高的对映选择性得到间位产物, 这也体现出该反应体系较高的区域选择性. 该研究小组还将该配体组成的金属铱催化剂成功地应用于二芳基膦酰胺类底



图式 11 阴离子配体、手性阳离子、离子对配合物及对映选择性远端 C(sp²)—H 硼化反应
Scheme 11 Anionic ligands, chiral cation, ion-paired complexes and enantioselective remote C(sp²)—H borylation



图式 12 二芳基酰胺类和二芳基膦酰胺类化合物对映选择性 C(sp²)-H 硼化反应的部分底物拓展

Scheme 12 Representative substrate scope of enantioselective C(sp²)-H borylation of benzhydrylamides and diaryl phosphinamides

物的不对称硼化反应中, 与酰胺底物类一样, 芳香环上可以耐受多种有用的官能团, 包括氯(13l)、溴(13m)、碘(13o)和酯基(13n)等, 都以较高的对映选择性得到硼化产物(Scheme 12). 需要指出的是, 当用甲基保护二芳基酰胺底物中的 NH 时, 在标准条件下不发生反应, 升温后能发生反应, 但产物 *ee* 仅有 8%, 表明底物 NH 与阴离子配体间存在的氢键作用对于反应的立体选择性有非常重要的影响。

1.5 联苯-2-吡啶甲烷类化合物对映选择性 C(sp²)-H 硼化反应

徐森苗课题组^[19]于 2019 年研发的新型手性 N,B-配体 **CBL**, 包含一个平面吡啶基单元和一个手性含硼五元环(Scheme 5). 在 2021 年, 李鹏飞和徐亮课题组^[26]报道了另一种手性 N,B-配体, 该配体是由手性的吡啶基单元和一个平面含硼支架组成(图 1), 用这种新型手性

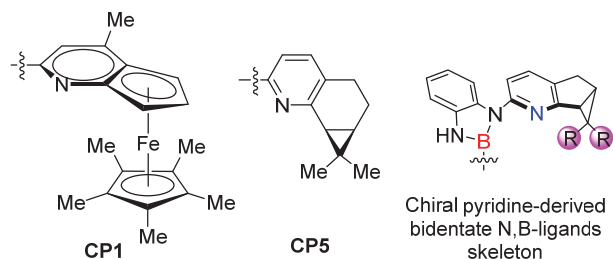
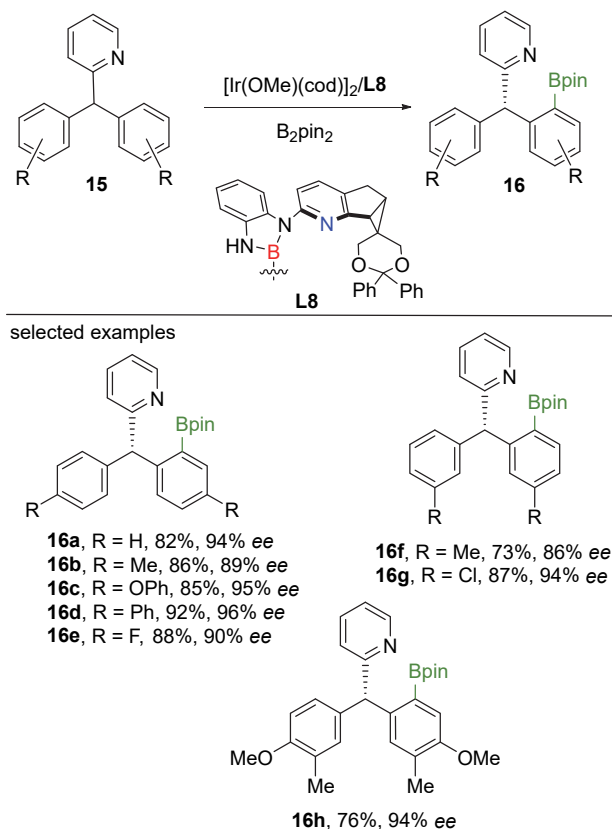


图 1 手性吡啶类配体 CP1 和 CP5 及手性吡啶衍生双齿 N,B-配体骨架

Figure 1 Chiral pyridine-type ligands CP1 and CP5 and chiral pyridine-derived bidentate N,B-ligands skeleton

硼基配体所组成的铱催化剂对 2-吡啶取代的二芳基甲烷衍生物有较高的反应活性, 以高对映选择性和良好的产率得到了硼化产物(Scheme 13).



图式 13 三芳基甲烷化合物部分底物拓展

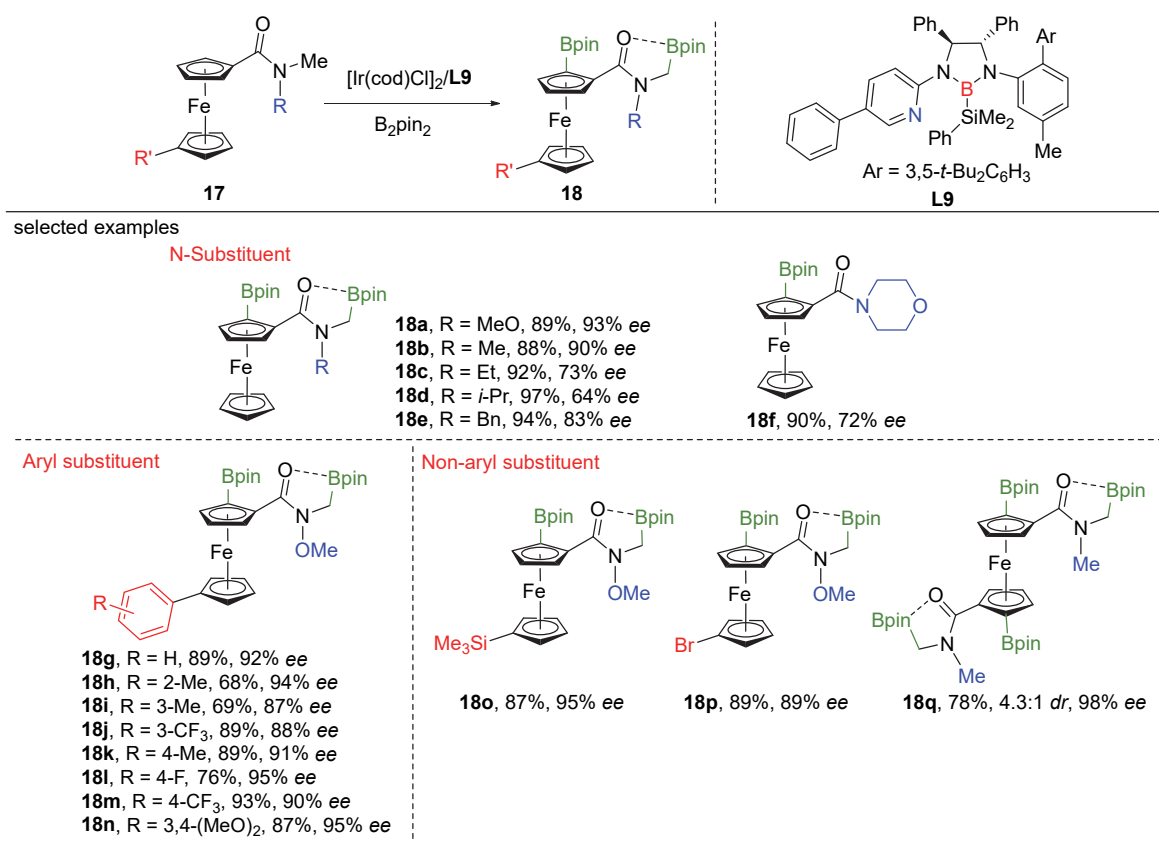
Scheme 13 Representative substrate scope of triarylmethanes

该研究小组设计和开发的这种新型手性硼基配体,是将可调的手性吡啶单元并入 N,B-配体骨架,并将其应用于不对称的 C—H 硼化反应中. 研究者设计配体时是受到已有配体 **CP1**^[27]和 **CP5**^[28](图 1)的启发,他们认为,设计一个具有环化多环的紧凑框架的配体可能是有益的,因为通过这种方法可以减少可能的构象数量和增强不对称催化的可预测性;其次,将吡啶并入环戊烷环,然后进一步将环丙烷环并入环戊烷,通过这种方法可以有效地减少可能阻碍预期反应的局部空间位阻;最后,可以通过调控环丙烷环上的取代基,从而实现手性配体结构的可调性. 研究小组根据此想法设计合成了可调的手性吡啶 N,B-配体骨架(图 1),以二芳基(2-吡啶基)甲烷化合物(**15a**)为模板底物,筛选在不对称 C—H 硼化反应中的优势配体骨架,结果表明,手性吡啶单元的环丙烷片段的取代基影响配体反应活性,用二苯基缩酮修饰环丙烷骨架得到的配体 **L8** (Scheme 13)反应性最好,为优势配体骨架. 并且,如果使用的手性吡啶单元不含环丙烷,而用其他结构代替的配体,反应性低,有些甚至不发生反应,进一步说明了吡啶单元并入多环的紧凑框架的优越性. 考察了底物普适性,在二芳基(2-吡啶基)甲烷衍生物中,芳环上不论是含有吸电子还是供电子取代基的底物,反应都可以得到较好的产率和较高的对映选

择性,最高可达 96% *ee* (Scheme 13). 对苯环上含有双取代基的底物,也可以得到高的对映选择性(Scheme 13, **16h**, 94% *ee*).

1.6 二茂铁类化合物对映选择性 C(sp²)—H 硼化反应

具有“三明治”结构的二茂铁是由两个相互平行的环戊二烯环平面中间夹着一个铁原子构成,骨架结构稳定,物理化学性质优越. 在二茂铁衍生物中,具有平面手性的二茂铁是制备各种手性配体和有机催化剂的一类重要的优势骨架,因而成为化学家们研究的热点^[29]. 2022 年,徐森苗课题组^[30]在其已有的工作基础之上,利用课题组已发展的手性双齿硼基配体 **CBL**,通过对配体的进一步结构修饰,实现了酰胺作为导向基团的铱催化二茂铁类化合物对映选择性双 C—H 硼化反应,使得二茂铁其酰胺导向基邻位的 C(sp²)—H 和导向基甲基上的 C(sp³)—H 同时硼化(Scheme 14),成功地开发出了高效、简洁的在二茂铁骨架中直接引入面手性的方法,这种转化成功的关键在于手性双齿硼基配体和底物导向基团酰胺的成功选择,这也是第一个由手性双齿硼基配体 **CBL** 实现的酰胺导向的铱催化对映选择性双 C—H 硼化的例子,并且双硼化产物中的 C—B 键可以实现多种转化,是非常有用的平台转化分子.



图式 14 二茂铁部分底物拓展

Scheme 14 Representative substrate scope of ferrocene

该研究是以 Weinreb 酰胺作为导向基团的二茂铁作为模板底物(**17a**), 对手性双齿硼基配体 **CBL** 骨架进行修饰, 使 *N*-芳基的 Ar 基团为 3,5-二叔丁基苯基, Ar 对位为甲基, 使配体吡啶中的 C(5)位置取代基为苯基时, 所得到的配体 **L9** (Scheme 14)为该反应的优势骨架, 可以使目标产物得到较高的 *ee* 值(Scheme 14, **18a**, 93% *ee*). 底物适应性范围方面, 分别对酰胺导向基团的取代基和二茂铁的环戊环(Cp)的取代基进行考察(Scheme 14). 对于酰胺导向基团的取代基(Scheme 14), 固定底物中一个 *N*-甲基不变, 另一个 *N*-甲基由乙基、异丙基和苄基替代, 得到的均为双硼化产物, 由于空间位阻较大, 产物的对映选择性都有不同程度的降低, ^{11}B NMR 的化学位移显示, 这些产物的导向基团酰胺的氧原子与硼原子之间存在较强的相互作用; 如若底物的酰胺导向基团中不含 *N*-甲基, 例如吗啉酰胺底物, 不但产物的对映选择性下降, 而且没有任何双硼化产物, 只得到单硼化产物(Scheme 14, **18f**), 这说明导向基团中的 *N*-甲基对于实现高对映选择性和双硼化产物的形成都很重要. 对于二茂铁 Cp 环的取代基(Scheme 14), 当取代基是苯基(Ph), 或在此苯基苯环上的不同位置添加各种不同的取代基时, 无论是吸电子基还是供电子基, 反应体系也能兼容, 包括苯环上含多取代基的底物, 其双硼化产物的产率和 *ee* 值都比较好. 二茂铁 Cp 环除了耐受各种芳基取代基之外, 对于非芳基取代基(Scheme 14)包括三甲基硅基、溴等也能耐受, 得到双硼化产物. 值得一提的是, 对于含有二个酰胺导向基的底物同样能够反应, 且获得四取代

的硼化产物(Scheme 14, **18q**, 产率 78%, 4.3 : 1 *dr*, 98% *ee*).

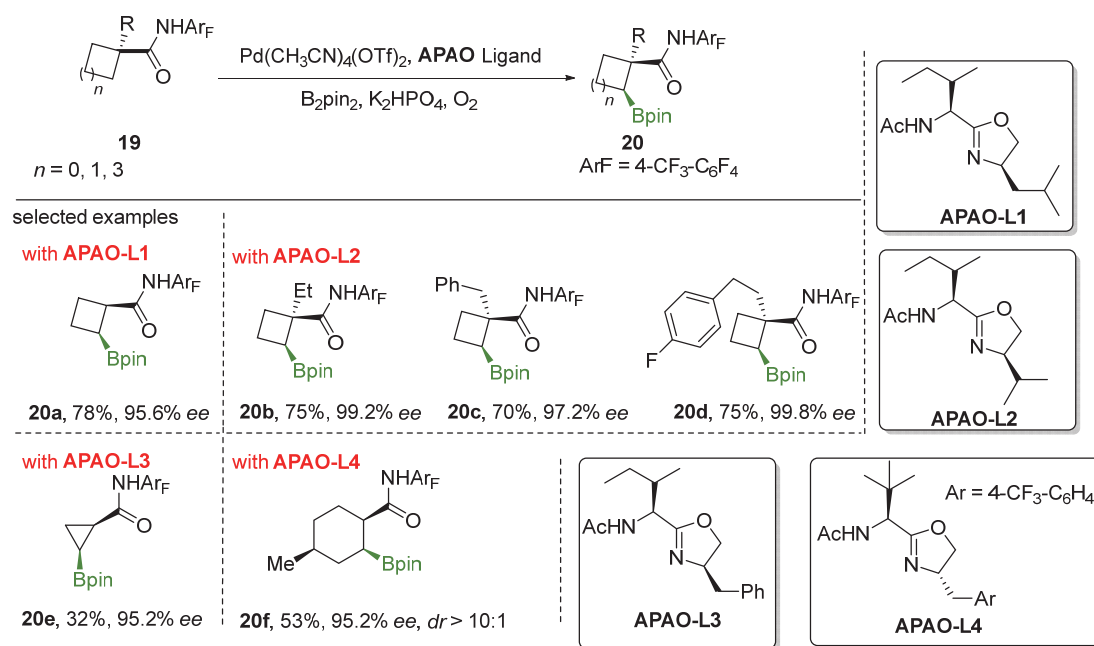
通过原位核磁实验发现, 在反应的初期, 体系中同时存在单硼化产物[包含 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 硼化产物、 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 硼化产物]和双硼化产物, 反应结束后, 产物最终全部转化为双硼化产物. 通过对照实验发现, $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 硼化产物中的硼原子与酰胺里羰基氧原子之间存在相互作用, 并且该产物对于提高整体反应的对映选择性有重要作用, 这也说明导向基团硼化对提高当前体系对映选择性十分重要.

2 对映选择性 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 硼化反应

2.1 环状底物亚甲基对映选择性 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 硼化反应

2.1.1 环丁烷类化合物对映选择性 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 硼化反应

金属钯催化对映选择性 C—H 官能化在近十年来得到了广泛的研究^[31], 但钯催化对映选择性 C—H 硼化并不常见^[32]. 直到 2017 年, 余金权课题组^[33]报道了第一例由钯催化的对映选择性 C—H 硼化反应(Scheme 15). 他们利用手性双齿乙酰基保护的氨基甲基噁唑啉双手性中心配体(**APAO**)与 Pd^{II} 预催化剂共同作用, 首次实现了 $\text{Pd}(\text{II})$ 催化的环状酰胺化合物亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 的对映选择性硼化反应. 该反应体系除了需要金属催化剂、配体、硼源(Bpin_2)和溶剂之外, 还需要加碱和氧化剂, 对照实验表明氧化剂和碱对反应性能有影响. 在最



图式 15 $\text{Pd}(\text{II})$ 催化的对映选择性环状底物亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 硼化反应

Scheme 15 $\text{Pd}(\text{II})$ -catalyzed enantioselective borylation of methylene $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ in cyclic substrates

佳反应条件下, 研究者评估了一系列环丁烷酰胺类衍生底物对映选择性 $C(sp^3)$ -H 硼化的范围(Scheme 15). 总体上, 该反应体系对含 α -叔和 α -季碳中心的底物耐受性良好, *ee* 值高达 99.8%. 分析结果可以发现, 底物结构存在差异, 所对应的最优配体也不同. 例如, **APAO-L1** 配体对含有 α -H 原子的酰胺底物 **19a** 的硼化作用更为优越; 而配体的噁唑啉片段上直接连接异丙基的 **APAO-L2** 配体对含有 α -季碳中心的底物具有更好的对映选择性. 比如, 对于简单的 α -烷基取代环丁烷酰胺底物, 配体 **APAO-L2** 展现出优秀的反应性, 所得产物的对映选择性很好, *ee* 值高达 99.2% (Scheme 15, **20b**); 另外对于环丙烷和环己烷类化合物, 衍生配体 **APAO-L3** 和 **APAO-L4** 分别也能反应(Scheme 15, **20e**, **20f**).

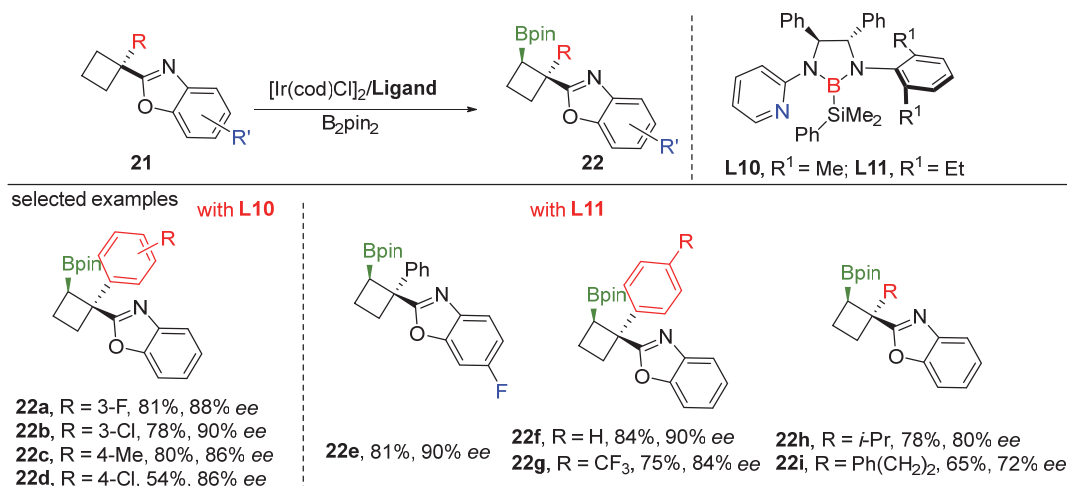
之前所述的 Pd(II)催化的环丁烷亚甲基 $C(sp^3)$ -H 的对映选择性硼化反应的体系需要过量的碱和氧化剂, 并且底物的 α -取代基仅限于烷基^[33], 所以, 利用过渡金属催化环丁烷对映选择性 $C(sp^3)$ -H 硼化反应的领域还需要发展一些具有原子经济和步骤经济互补的新方法. 2020 年, 徐森苗课题组^[34]采用苯并噁唑作为导向基团, 手性双齿硼基配体骨架(**CBL**)的 *N*-芳基上 2 位和 5 位同时被甲基或同时被乙基取代所得配体 **L10** 和 **L11** 分别和 $[Ir(cod)Cl]_2$ 结合形成的配合物作为催化剂, **Bpin**₂ 作为硼源, 四氢呋喃(**Ir/L10** 适用)或正己烷(**Ir/L11** 适用)作为溶剂, 在不需要添加碱和氧化剂的情况下, 实现了高效催化环丁烷类底物的亚甲基对映选择 $C(sp^3)$ -H 硼化 (Scheme 16). 在底物耐受性方面, 研究小组分别对环丁烷环上的取代基 *R* 的耐受性以及底物苯并噁唑环上的取代基 *R'* 的耐受性进行了评估, 结果表明, 当 *R* 为苯基, 或 *R* 为苯环上的对位或间位含有吸电子基或供电子基时, 反应均可以顺利进行; 对于取代基 *R'*, 当其为卤素时, 产物具有良好的对映选择性.

2.1.2 环丙烷类化合物对映选择性 $C(sp^3)$ -H 硼化反应

具有光学活性的环丙烷类化合物, 因为结构和性质特殊, 且许多还具有生物活性, 因此, 在药物化学和合成化学中非常具有吸引力^[35-36]. 虽然人们开发了一些不对称合成方法来构建这些框架^[37], 但是高效合成这些化合物仍然具有非常大的挑战. 近年来, 研究者通过过渡金属催化对映选择性 $C-H$ 活化硼化这一有效策略, 成功地合成了一系列有光学活性的环丙烷类化合物, 也促进了这一领域的快速发展^[4,38-40].

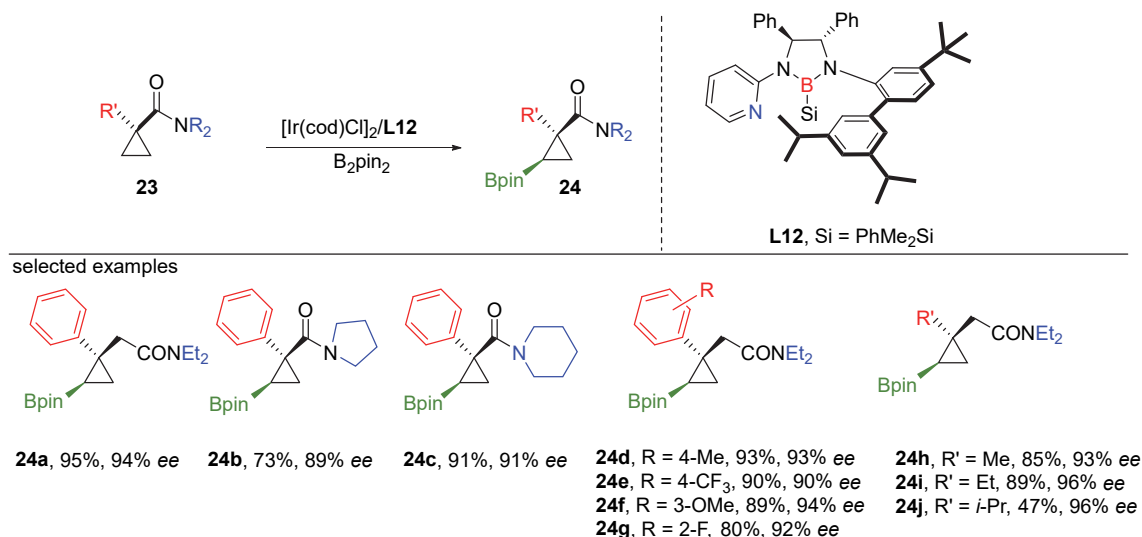
2.1.2.1 环丙烷甲酰胺类

2019 年, 徐森苗课题组^[4]报道了利用手性双齿硼基配体制备的铱催化剂催化环丙烷甲酰胺类化合物的对映选择性 $C(sp^3)$ -H 硼化反应, 成功实现了手性环丙烷硼酸酯类化合物的合成, 并且产物的 $C-B$ 键可以进行多种转化, 在合成上应用广泛. 该反应以 *N,N*-二乙基-1-苯基环丙烷-1-羧酰胺(**23a**)为模板底物进行反应条件筛选. 结果表明, 手性双齿硼基配体骨架 **CBL** 中的 *N*-芳基苯环上邻位的芳基为 3,5-二异丙基苯基, 且该芳基对位的基团为叔丁基的配体 **L12** 为该反应的最优配体. 底物的普适性范围也很广泛 (Scheme 17), 对底物 **23a** 中的 *N,N*-二乙基胺进行替换, 得到的一些衍生的环丙烷甲酰胺类底物, 如吡咯烷、哌啶衍生的底物都能发生反应, 以较好的产率和对映选择性获得硼化产物 (Scheme 17, **24b**, **24c**). 对于底物 **23a** 结构中 α -芳基的取代基也做了进一步考察, 结果表明, 不论取代基是吸电子基还是给电子基, 反应均可以获得较高的产率和良好的对映选择性 (高达 94% *ee*). 另外, 将底物 **23a** 中的 α -芳基替换为 α -烷基, 所得到的一系列底物也表现出优越的反应性, 并且相比 α -芳基取代的底物, α -烷基取代的底物其产物

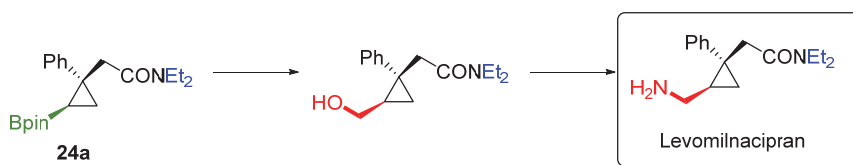


图式 16 铱催化的环丁烷对映选择性 $C(sp^3)$ -H 硼化反应

Scheme 16 Iridium-catalyzed enantioselective $C(sp^3)$ -H borylation of cyclobutanes



图式 17 铱催化的环丙烷甲酰胺对映选择性 C(sp³)—H 硼化反应
Scheme 17 Iridium-catalyzed enantioselective C(sp³)—H borylation of cyclopropanecarboxamides



图式 18 C—B 键转化合成左旋米那普仑
Scheme 18 Synthesis of Levomilnacipran through C—B bond conversion

有更高的对映选择性(Scheme 17, **24h**~**24i**), 最高可达 96%。在应用方面, 因为所获得的产物中的 C—B 键可以有多种转化, 所以在合成上应用广泛, 例如产物 **24a** 经过一系列转化可以制备用于治疗重度抑郁症的左旋米那普仑(Levomilnacipran), 这种药物也可能是治疗阿尔茨海默病的潜在有用药物(Scheme 18)。

2.1.2.2 氨基环丙烷类

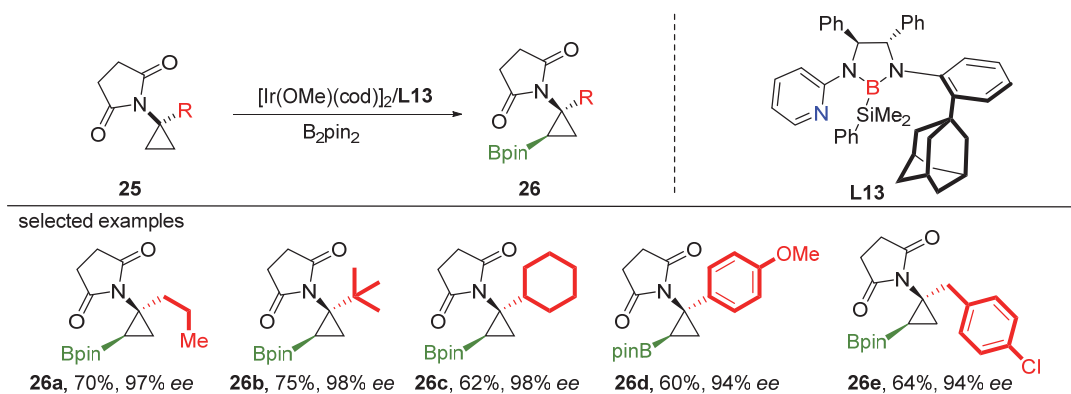
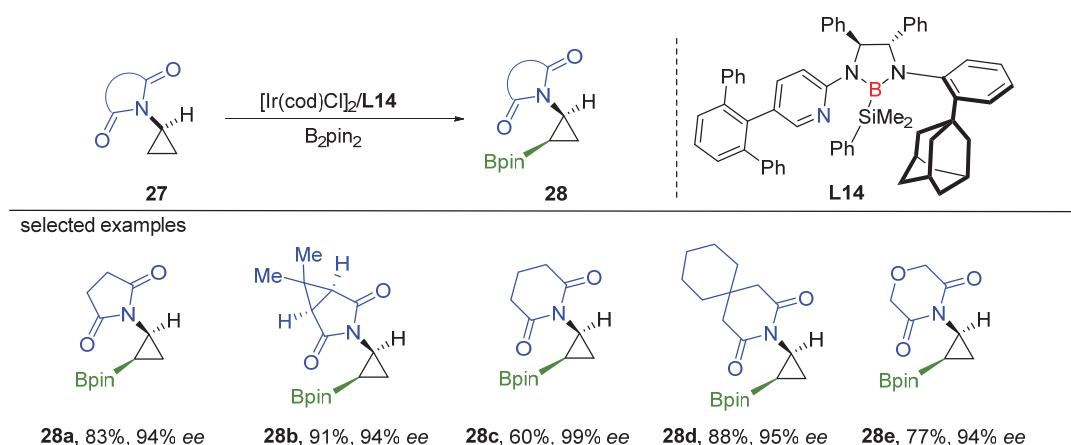
虽然光学活性氨基环丙烷及其衍生物是许多具有生物活性的天然产物、药物和农用化学品中普遍存在的片段, 但是, 对于氨基环丙烷衍生物的对映选择性 C—H 活化确少有研究, 2022 年, 徐森苗课题组^[38]首次报道了一种在温和反应条件下以简单的酰亚胺作为弱配位导向基团的铱催化氨基环丙烷对映选择性 C(sp³)—H 硼化的例子, 该反应通过一个六元铱金属环进行, 通过该方法可以获得大量的手性氨基环丙基硼酸盐(Schemes 19, 20)。

该研究小组认为氨基环丙烷衍生物的对映选择性 C—H 活化存在巨大挑战, 可能是由于缺乏一种合适的、能够形成一个可行的氨基环丙烷金属环的导向基团; 其次, 底物在频那醇硼烷(HBpin)存在下, 竞争的开环 σ 键硼氢化反应可能会使反应更加复杂化; 氨基环丙烷环

甲基 C—H^a 的键解离能(BDE)小于亚甲基 C—H^b 的键解离能, 因而在对映选择性亚甲基 C—H^b 硼化时存在竞争反应。考虑到上述存在的问题, 该研究小组在已有工作基础之上, 选择弱配位的琥珀酰亚胺作为导向基团, 将其课题组开发的新型手性硼基配体 **CBL** 骨架上的 *N*-芳基邻位引入 1-金刚烷基团所得到的配体 **L13** 和 [Ir(OMe)(cod)]₂ 组成的反应体系, 成功运用于手性氨基环丙烷类化合物的不对称构建中。该体系对一系列含不同 α -取代基的 1-环丙基吡咯烷-2,5-二酮衍生物都可以耐受, 包括 α -取代基为直链烷基、支链烷基、环烷基、芳环上含取代基的苯基及芳环上含取代基的苄基的底物, 都可以反应, 并且产物的对映选择性十分优秀(Scheme 19, **26a**~**26e**)。另外, 对于其他环状酰亚胺作为导向基团的环丙烷类底物, 使用吡啶 C(5)位置引入 2,6-二苯基苯基, *N*-芳基上的邻位引入 1-金刚烷基团所得到的配体 **L14**, 与 [Ir(cod)Cl]₂ 组成的反应体系, 酰亚胺为六元环胺(**28c**)、螺旋环(**28d**)或杂环(**28e**)胺的底物均可以反应, 得到的相应硼化产物对映选择性较好, 最高可达 99% (Scheme 20)。

2.1.2.3 环丙醇衍生物

2023 年, 徐森苗课题组^[39]报道了 [Ir(cod)Cl]₂/L14 催

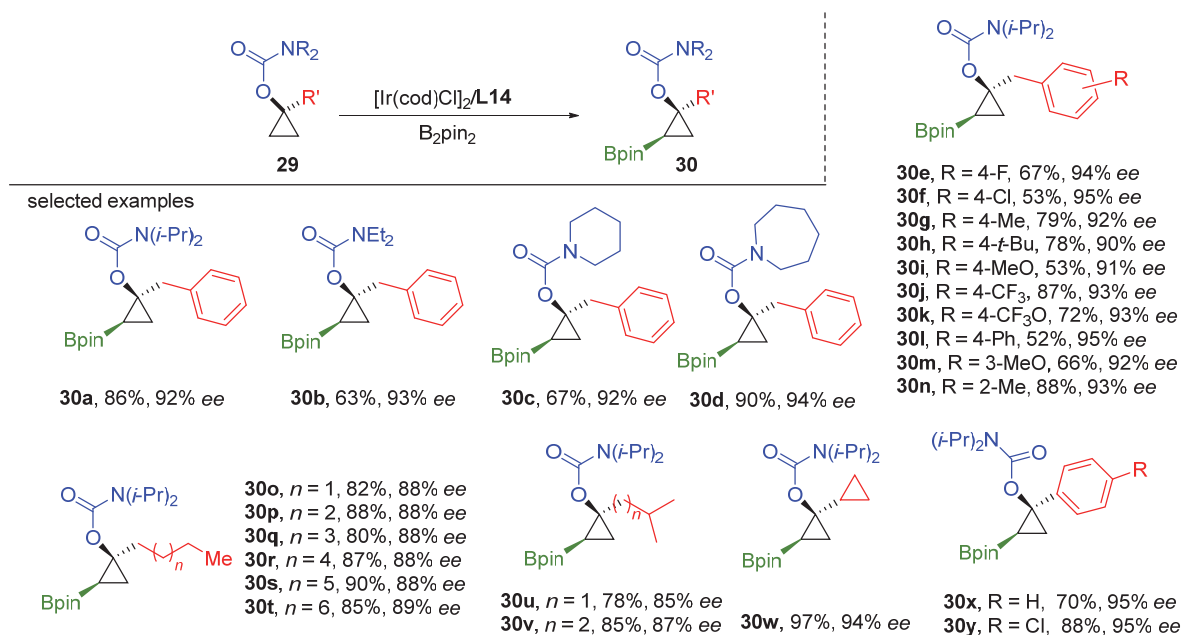
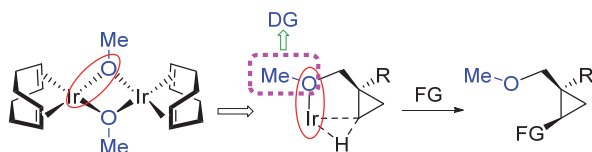
图式 19 $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{cod})]_2/\text{L13}$ 体系催化氨基环丙烷对映选择性 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 硼化反应Scheme 19 $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{cod})]_2/\text{L13}$ system catalyzed enantioselective $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ borylation of aminocyclopropanes图式 20 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{L14}$ 体系催化氨基环丙烷对映选择性 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 硼化反应Scheme 20 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{L14}$ system catalyzed enantioselective $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ borylation of aminocyclopropanes

化体系实现二异丙基氨基甲酸酯导向的环丙醇衍生物的不对称 $\beta\text{-C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 硼化反应(Scheme 21). 该体系底物适用性范围非常广泛, 除了导向基为二异丙基氨基甲酸酯的底物(29a), 对于其他氨基甲酸酯导向基, 例如, 二乙胺(29b)、哌啶(29c)和氮烷(29d), 也顺利地进行了硼化反应, 以优秀的对映选择性得到产物(Scheme 21, 30b~30d, 92%~94% ee). 其次, 保持导向基为二异丙基氨基甲酸酯, 而 28a 的 α 位置含各种取代基的底物也可以兼容, 例如 α -苄基的苯环上含不同取代基的底物、 α -线性烷基底物、支链烷基底物、环烷基底物以及 α -苯基底物, 都可以很好地发生反应, 以良好对映选择性获得手性硼化环丙醇衍生物. 另外, 他们还利用动力学拆分的方法, 对外消旋的反式 1,2-环丙醇衍生物进行反应, 也获得了具有高对映选择性的手性硼化环丙醇衍生物, 该反应的 s 值范围为 49~78.

2.1.2.3 醚基环丙烷类化合物

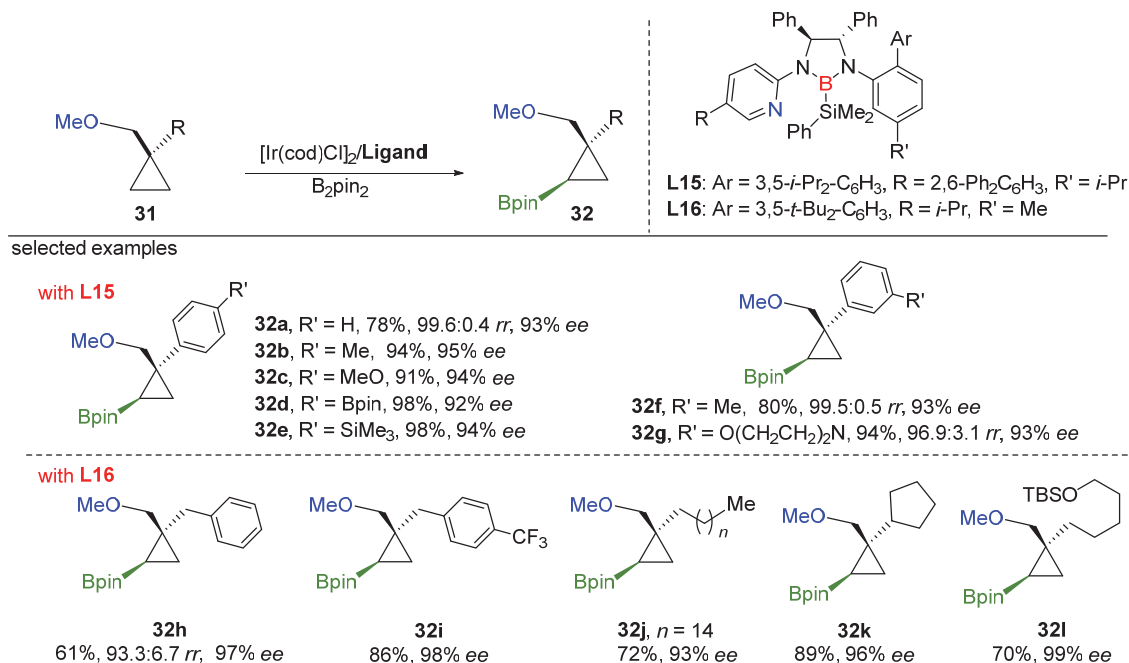
2023 年, 徐森苗课题组^[2]在已有的工作基础上, 考虑到复合物 $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$ 分子中铱和甲氧基(MeO)存

在 Ir—O 桥联, 他们认为环丙烷底物中如若含醚官能团, 则底物中的醚基可以作为导向基团与金属铱形成 Ir—O 桥联, 从而实现环丙烷的对映选择性 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 的硼化(Scheme 22). 基于此理念, 该研究小组使用简单醚作为导向基团, 开发了 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{L15}$ 体系和 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{L16}$ 体系高效催化环丙烷对映选择性 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 硼化的方法(Scheme 23). 通过考察底物的普适性范围可以看出, 当底物导向基团为甲基醚时, 另一个取代基为芳基时, 配体 L15 为优势配体, 并且对于芳基上含不同取代基的底物, 均能获得对映选择性较高的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 硼化产物; 对于底物导向基团为甲基醚, 另一个取代基为苄基或不同 α -烷基取代的底物, 在手性硼基配体 CBL 骨架基础上吡啶 5 位引入异丙基, N -芳基邻位引入 3,5-二叔丁基苯基, Ar 基团对位引入甲基的配体 L16 反应效果最好, 产物对映选择性都在 92% 以上, 并且最高可达 99%. 克级规模实验结果表明, 当催化剂用量为 0.2 mol% 时, 不但反应产物的对映选择性基本保持, 反应的转化数也可高达 335, 催化效率很高.

图式 21 [Ir(cod)Cl]₂/L14 体系催化环丙醇衍生物对映选择性 C(sp³)—H 硼化反应Scheme 21 [Ir(cod)Cl]₂/L14 system catalyzed enantioselective C(sp³)—H borylation of cyclopropanol derivatives

图式 22 Ir—O 桥联催化设想

Scheme 22 Ir—O bridging catalytic hypothesis

图式 23 铱催化醚基环丙烷对映选择性 C(sp³)—H 硼化反应Scheme 23 Iridium-catalyzed enantioselective C(sp³)—H borylation of ether cyclopropane

2.1.3 氮杂环类化合物对映选择性 C(sp³)—H 硼化反应

脂肪族含氮杂环 C(sp³)—H 活化这一领域仍然存在很大的挑战, 首先, 反应类型仅限于 C—Ar 键的形成; 第二, 四氢异喹啉类(THIQ)类底物的 C(sp³)—H 活化一般发生在 C(3)位置, 对 C(1)位的活化尚不清楚. 鉴于 C(1)位取代的 THIQ 的重要性, 开发 α -C(sp³)—H 活化方法极具吸引力, 2020 年, 徐森苗课题组^[40]报道了一种铱催化含氮杂环对映选择性 α -C(sp³)—H 硼化反应, 实现了对四氢异喹啉类(THIQ)和其他氮杂环类底物 C(1)位的活化(Scheme 24). 研究小组在已有工作基础上, 所设计的配体 **L17**~**L19** 既能实现底物 α -C(sp³)—H 硼化, 又能较大幅度抑制底物中 C(sp²)—H 硼化. 其中, 手性硼基配体 **CBL** 吡啶部分的 5 位为 2,6-二苯基苯基, *N*-芳基的 2 位和 6 位被乙基取代后所得到的配体 **L17**, 与 [Ir(cod)Cl]₂ 组成的催化体系可以成功地使一系列以 *N,N*-二乙基甲酰胺作为导向基团的底物发生对映选择性 α -C(sp³)—H 硼化. 例如, 对于 THIQ 的芳环上含不同取代基的底物, 均可以以优秀的 *ee* 获得产物(Scheme 24, **34b**~**34e**, 88%~93% *ee*), 但是产物 **34f** 是双硼化产物, 在其芳环上发生了 C(sp²)—H 硼化, 可能是与苯环相比, 异芳香环 C(sp²)—H 空间位阻更小, 反应性更强导致. 反应体系对手性底物也可以兼容, 例如 4 位含立体中心的底物反应后得到产物 **34h**, 产率为 78%, *dr* 值为 11:1. 另外, 导向基团除了 *N,N*-二乙基甲酰胺外, *N,N*-二异丙基甲酰胺作为导向基团的底物也可以很好地发生反应, 高产率地获得高对映选择性的硼化产物

(Scheme 24, **34i**, 产率 97%, 93% *ee*).

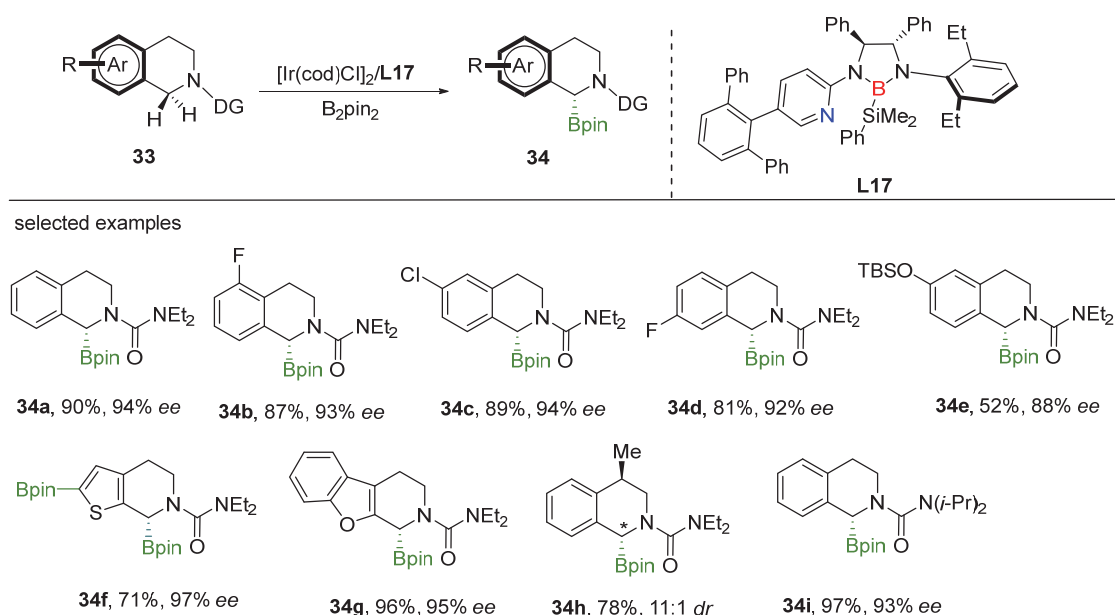
对于脂肪族含氮杂环底物, 例如吡咯烷类、哌啶类、吗啉类衍生物以及多元氮杂环类底物, 利用吡啶部分 5 位上为 2,6-二苯基苯基, *N*-芳基的 2 位是环己基(Cy)的配体 **L18** 或 *N*-芳基的 2 位是叔丁基的配体 **L19**, 分别与 [Ir(cod)Cl]₂ 组成的催化体系顺利实现 C(sp³)—H 硼化反应, 得到相应的 α -C(sp³)—H 硼化产物(Scheme 25).

2.2 链状底物亚甲基对映选择性 C(sp³)—H 硼化反应

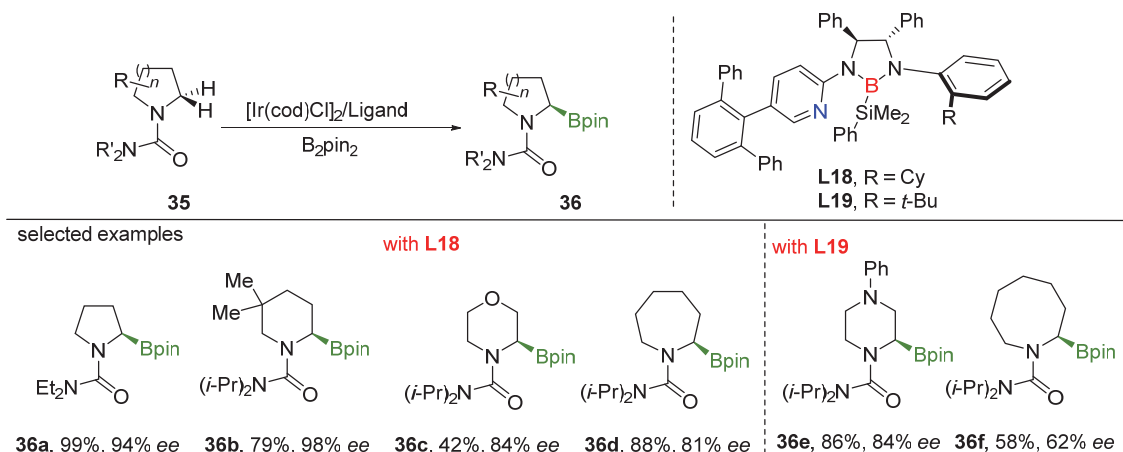
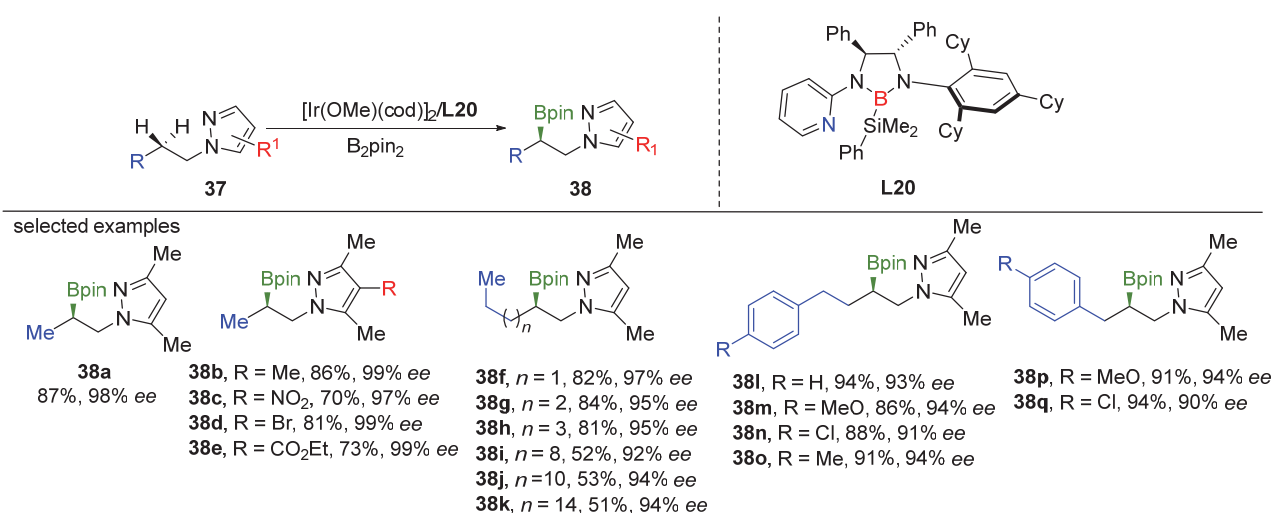
相比于环状底物, 链状底物对映选择性非活化亚甲基 C(sp³)—H 硼化更加艰难, 因为链状底物 C(sp³)—H 的键解离能非常高, 不但活性低, 立体化学诱导也很困难. 因此, 发展高效的链状底物亚甲基对映选择性 C(sp³)—H 硼化的催化体系具有挑战性^[41].

2.2.1 吡啶类化合物对映选择性 C(sp³)—H 硼化反应

具有生物活性和药用性质的吡啶分子常被用作 C—H 活化的导向基团^[42], 它可以形成五元环金属中间体, 活化反应物中的 N- β -C(sp³)—H. 另外, 吡啶可以很容易地通过臭氧分解转化为酰胺^[43], 在合成上很有用. 所以, 在不对称 C(sp³)—H 活化过中使用吡啶作为导向基团, 不但可以获得具有光学活性的吡啶化合物, 还可以得到 β -手性胺衍生物. 2021 年, 徐森苗课题组^[44]以吡啶作为导向基团, 使用 [Ir(OMe)(cod)]₂/L20 催化体系实现了 N- β 位 C(sp³)—H 的对映选择性硼化反应, 配体 **L20** 是在已有的手性双齿硼基配体 **CBL** 骨架上, 在 *N*-芳基上 2 位 4 位、6 位引入环己基(Cy)后得到. 该催化体系底物适用性范围非常广泛(Scheme 26), 对于吡啶环上 4



图式 24 铱催化四氢异喹啉类对映选择性 C(sp³)—H 硼化反应
Scheme 24 Iridium-catalyzed enantioselective C(sp³)—H borylation of THIQ

图式 25 铱催化氮杂环类对映选择性 C(sp³)-H 硼化反应Scheme 25 Iridium-catalyzed enantioselective C(sp³)-H borylation of azacycles图式 26 铱催化吡唑类对映选择性 C(sp³)-H 硼化反应Scheme 26 Iridium-catalyzed enantioselective C(sp³)-H borylation of pyrazoles

位由 Me、NO₂、Br 和 CO₂Et 取代的底物, 反应可以以非常优秀的对映选择性得到目标产物(Scheme 26, 38b~38e), ee 值范围为 97%~99%。具有不同链长的线性 N-烷基底物(链长为 4 到 18 个碳原子)均可以发生反应, 以较高的对映选择性获得产物(Scheme 26, 38f~38k), ee 值范围为 92%~97%。对于直链 N-烷基末位为芳基的底物, 无论此末位芳环上含吸电子取代基或供电子取代基, 反应体系都能兼容, 以较高收率和对映选择性获得产物, ee 值高达 94%。

2.2.2 直链酰胺对映选择性 C(sp³)-H 硼化反应

2021 年, 徐森苗课题组^[45]以酰胺为导向基团, 使用在 CBL 配体骨架中吡啶 5 位引入大位阻 2,6-Ph₂C₆H₃ 取代基, N-芳基引入大位阻的 1-金刚烷取代基后所得的配体 L14 与 [Ir(cod)Cl]₂ 组成的催化体系, 成功实现了无环酰胺化合物对映选择性 β-C(sp³)-H 硼化反应, 得到了一系列手性 β-官能团化酰胺化合物(Scheme 27)。该体系

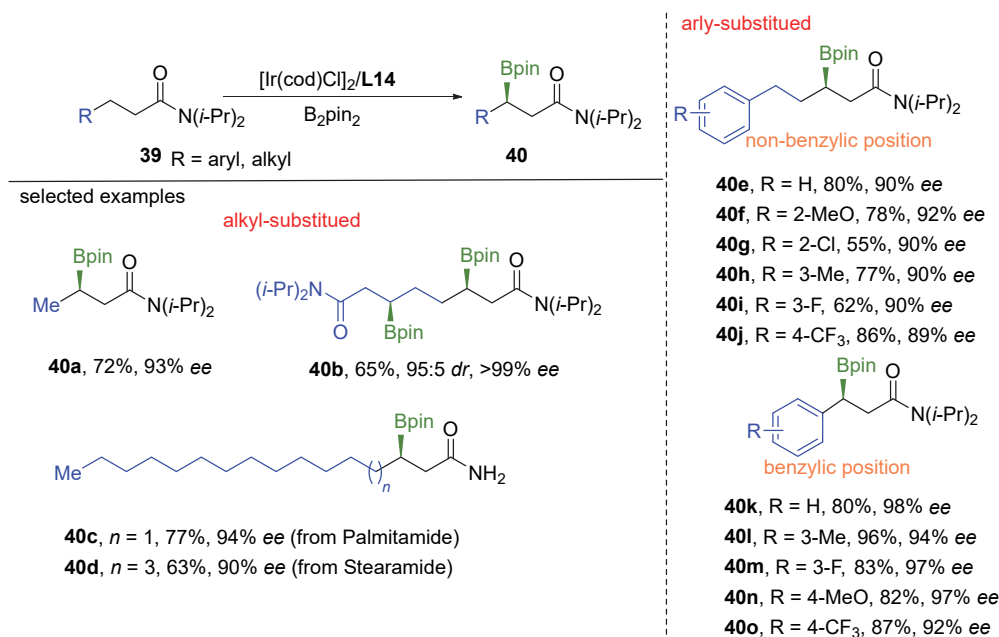
可以对酰胺为导向基团含多种官能团的无环酰胺底物耐受, 例如, 对于非苄位-酰胺底物, 在苯基戊酰胺(39e)底物的芳环上含不同取代基的底物 39f~39j 都可以顺利地进行 β-C(sp³)-H 硼化; 对于苄位-酰胺的底物 39k~39o, 芳环上无论是含供电子基团还是吸电子基团, 无论是单取代还是双取代, 反应都具有较高的活性, 产物对映选择性均在 90% 以上, 最高可达 98% ee。当前方法对脂肪族酰胺类底物也能耐受, 简单的丁酰胺也能顺利地进行硼化反应, 相应产物 40a 的 ee 值为 93%。对于更长碳链的酰胺底物, 反应也能顺利发生, 相应的产物均具有优秀的对映选择性(Scheme 27, 40c, 94% ee; 40d, 90% ee)。此外, 当前方法对于辛二酰胺底物也能兼容, 可以得到双硼化产物, dr 值为 95:5, ee 值大于 99% (Scheme 27, 40b)。

2.2.3 内烯烃不对称远端 C(sp³)-H 硼化反应

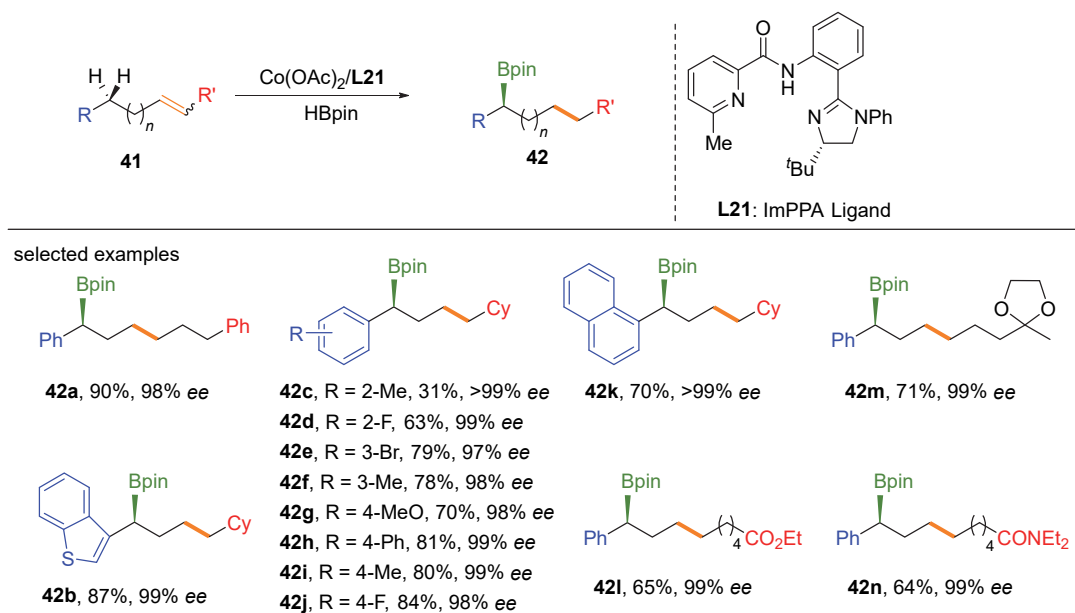
与前面所介绍的导向基团理念活化 C(sp³)-H 的机

理不同, 烯烃的远程官能化是通过烯烃异构化/官能化来活化远端 $C(sp^3)-H$, 并且采用单一过渡金属催化剂来催化对映选择性异构化/官能化更加罕见, 2018 年, 陆展课题组^[46]报道了一种高区域选择性和对映选择性的钴催化的内烯烃不对称远端 $C(sp^3)-H$ 硼化反应, 该反应采用频那醇硼烷(HBpin)为硼源, 使用手性咪唑啉苯基吡啶酰胺配体(L21: ImPPA)和醋酸钴($Co(OAc)_2$)共同作用, 通过内烯烃异构化/氢硼化来活化远端 $C(sp^3)-H$ 硼化, 此配体(L21)的骨架中吡啶 6 位是由甲基取代, 咪

唑啉上的 N 用苯基保护, 并且咪唑啉片段上还含有大体积的叔丁基. 该催化方法操作简单, 催化剂负载低, 也不需要额外的催化剂, 且底物的耐受性范围广泛, 相应的产物具有良好的对映选择性, 且大部分都高于 97% (Scheme 28). 例如, 模板底物 **41a** 反应可获得 90% 产率和 98% *ee* 的目标产物. 将模板底物 **41a** 中的一个苯环替换成环己基(Cy), 另一个苯环上无论是含有供电子基团还是含有吸电子基团的一系列底物, 均可以以较高对映选择性获得产物(Scheme 28, **42c~42j**), *ee* 值范围是



图式 27 铱催化无环酰胺类对映选择性 $C(sp^3)-H$ 硼化反应
Scheme 27 Iridium-catalyzed enantioselective $C(sp^3)-H$ borylation of acyclic amides



图式 28 通过烯烃异构化实现钴催化内烯烃不对称远端 $C(sp^3)-H$ 硼化反应
Scheme 28 Cobalt-catalyzed asymmetric remote $C(sp^3)-H$ borylation of internal alkenes via alkene isomerization

97%~>99%。含多环和杂环的烯烃底物,也可得到优秀对映选择性的产物, *ee* 值范围是 97%~>99%。对于内烯烃链一侧为苯基,另一侧含有其他各种官能团的底物,如缩醛、酯和酰胺,反应均可得到相应的目标产物 (Scheme 28, 42l~42n), *ee* 均为 99%。

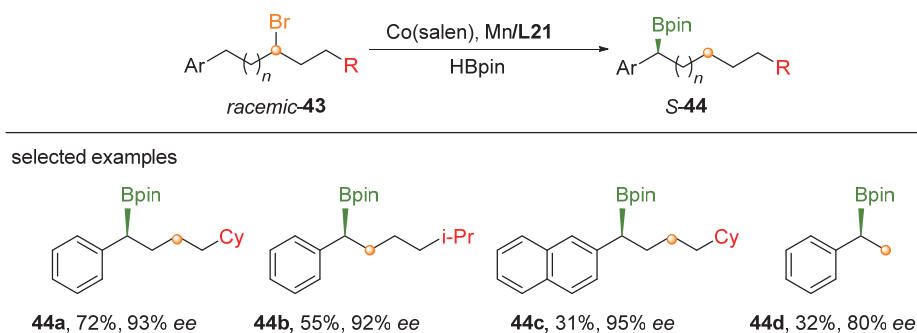
2.2.4 烷基卤代烃对映选择性远端 C(sp³)—H 硼化反应

2023 年,赵万祥课题组^[47]报道了钴催化烷基卤代烃的不对称远端硼化反应。受到陆展课题组^[46]2018 年报道的内烯烃不对称远端 C(sp³)—H 硼化工作的启发,该研究小组以 HBpin 为硼源,利用 Co(salen)和锰(Mn)以及手性配体 L21 组成的催化体系,发展了脱卤远端苄位 C(sp³)—H 不对称硼化反应 (Scheme 29)。该体系可以耐受一些含芳基的烷基溴底物,对映选择性最高可达 95%。研究小组通过自由基钟实验、电子顺磁共振(EPR)实验和氘代实验来初步探索了反应机理,结果显示,这种远端硼化涉及一个自由基反应途径。

3 总结与展望

过渡金属催化 C—H 不对称硼化反应成为合成手性

含硼化合物的重要策略,且反应所形成的 C—B 键可方便地转化成其他官能团,从而实现底物官能化,这也为合成生物活性分子提供了有效的策略。实现这些反应的重要因素之一是新型手性配体的发展,虽然近年来该领域取得了重大进展,但是不对称 C—H 硼化反应仍存在明显的局限和挑战。首先,尽管已有钯、钴的配合物实现对映选择性 C—H 硼化反应的例子,但是目前的不对称 C—H 硼化反应主要集中在金属铱催化剂上;其次,这些反应体系的底物范围相对有限,通常对于含有特殊导向基团的底物才能取得较高的催化活性和立体控制能力。为了克服这些限制,需要开发更具活性和选择性的过渡金属催化体系,这依赖于新配体的设计,以及对控制反应速率和选择性及反应机制等因素的更深入理解,从而使这些反应在合成化学、药物化学以及材料学方面更有实用价值。总之,本文综述了一系列新型手性配体的金属配合物催化不对称 C—H 硼化反应的研究进展,结合底物类型及手性配体结构,阐述了目前所实现的不对称 C—H 硼化反应的一些实例,希望这些结果能够促进不对称 C—H 硼化反应的快速发展,从而开发出底物范围广泛、催化活性和选择性更高的反应体系。



图式 29 钴催化卤代烃不对称远端 C(sp³)—H 硼化反应

Scheme 29 Cobalt-catalyzed asymmetric remote C(sp³)—H borylation of alkyl halides

References

- [1] (a) Sun, H.-Y.; Hall, D. G. In *Synthesis and Application of Organoboron Compounds*, Eds.: Fernandez, E.; Whiting, A., Springer International, Cham, **2015**, p. 221.
(b) Leonori, D.; Aggarwal, V. K. In *Synthesis and Application of Organoboron Compounds*, Eds.: Fernandez, E.; Whiting, A., Springer International, Cham, **2015**, p. 271.
(c) Jakle, F. In *Synthesis and Application of Organoboron Compounds*, Eds.: Fernandez, E.; Whiting, A., Springer International, Cham, **2015**, p. 297.
(d) Wang, M.; Shi, Z. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 7348.
(e) Hall, D. G. *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis Medicine and Materials*, Ed.: Hall, D. G., Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, p. 28.
(f) Cui, P.-F.; Gao, Y.; Guo, S.-T.; Jin, G.-X. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 281.
(g) Wang, Q.-T.; Meng, W.; Feng, X.-Q.; Du, H.-F. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 918.
- [2] Xie, T.; Chen, L.-L.; Shen, Z.-L.; Xu, S.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202300199.
- [3] Su, B.; Zhou, T.-G.; Xu, P.-L.; Shi, Z.-J.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7205.
- [4] Shi, Y.-J.; Gao, Q.; Xu, S.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10599.
- [5] Dick, L. R.; Fleming, P. E. *Drug Discovery Today* **2010**, *15*, 243.
- [6] Adams, J.; Kauffman, M. *Cancer Invest.* **2004**, *22*, 304.
- [7] Gentile, M.; Offidani, M.; Vigna, E.; Corvatta, L.; Recchia, A. G.; Morabito, L.; Morabito F.; Gentili S. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2015**, *24*, 1287.
- [8] Gallerani, E.; Zucchetti, M.; Brunelli, D.; Marangon, E.; Noverasco, C.; Hess, D.; Delmonte, A.; Martinelli, G.; Bohm, S.; Driessen, C.; De Braud, F.; Marsoni, S.; Cereda, R.; Sala, F.; D'Incalci, M.; Sessa, C. *Eur. J. Cancer* **2013**, *49*, 290.
- [9] Roemmele, R. C.; Christie, M. A. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 422.
- [10] (a) Jin, S.; Zhu, C.; Li, M.; Wang, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1596.
(b) Jin, S.; Zhu, C.; Cheng, Y.; Li, M.; Wang, B. *Bioorg. Med.*

- Chem.* **2010**, *18*, 1449.
- [11] Andres, P.; Ballano, G.; Calaza, M. I.; Cativiela, C. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2291.
- [12] (a) Brown, H. C.; Cole, T. E. *Organometallics* **1983**, *2*, 1316.
 (b) Burgess, K.; Van der Donk, W. A.; Westcott, S. A.; Marder, T. B.; Baker, R. T.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9350.
 (c) Crudden, C. M.; Edwards, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4695.
 (d) Burgess, K.; Ohlmeyer, M. J. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179.
 (e) Matteson, D. S.; Sadhu, K. M.; Lienhard, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5241.
 (f) Matteson, D. S. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1535.
 (g) Mantri, P.; Duffy, D. E.; Kettner, C. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5690.
 (h) Carmes, L.; Carreaux, F.; Carboni, B.; Mortier, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 555.
 (i) Lebarbier, C.; Carreaux, F.; Carboni, B.; Boucher, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2573.
 (j) Singh, R. P.; Matteson, D. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6650.
 (k) Jagannathan, S.; Forsyth, T. P.; Kettner, C. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6375.
 (l) Matteson, D. S. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 233.
 (m) Matteson, D. S.; Maliakal, D.; Fabry-Asztalos, L. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2258.
 (n) Batsanov, A. S.; Grosjean, C.; Schutz, T.; Whiting, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6276.
- [13] (a) Wang, Z.; Bachman, S.; Dudnik, A. S.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 14529.
 (b) Cheng, Q. Q.; Zhu, S. F.; Zhang, Y. Z.; Xie, X. L.; Zhou, Q. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14094.
 (c) Joannou, M. V.; Moyer, B. S.; Meek, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6176.
 (d) Chen, D.; Zhang, X.; Qi, W. Y.; Xu, B.; Xu, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5268.
 (e) Zhan, M.; Li, R.-Z.; Mou, Z. D.; Cao, C.-G.; Liu, J.; Chen, Y.-W.; Niu, D.-W. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3381.
 (f) Potter, B.; Szymaniak, A. A.; Edelstein, E. K.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17918.
 (g) Sun, C.; Potter, B.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6534.
 (h) Smilovic, I. G.; Casas-Arce, E.; Roseblade, S. J.; Nettekoven, U.; Zanotti-Gerosa, A.; Kovacevic, M.; Casar, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1014.
 (i) Chen, I.-H.; Yin, L.; Itano, W.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11664.
 (j) Sim, H.-S.; Feng, X.; Yun, J. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 1939.
 (k) Kitanosono, T.; Xu, P.; Isshiki, S.; Zhu, L.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9336.
 (l) Lee, J. E.; Yun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 145.
 (m) Kitanosono, T.; Kobayashi, S. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 961.
 (n) O'Brien, J. M.; Lee, K.-S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10630.
- [14] (a) Woźniak, L.; Tan, J. F.; Nguyen, Q. H.; Madron du Vigné, A.; Smal, V.; Cao, Y. X.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 10516.
 (b) Zhao, M.; Song, P.-D.; Jiao, J.; Li, P.-F. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 665.
 (c) Wang, X.-Y.; Zhang, P.-F.; Ye, M.-C. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1762.
 (d) Wang, W.-F.; Sun, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 1605 (in Chinese).
- (王文芳, 孙伟, 有机化学, **2023**, *43*, 1605.)
- [15] (a) Su, B.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202113343.
 (b) Tamura, H.; Yamazaki, H.; Sato, H.; Sakaki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16114.
 (c) Boller, T. M.; Murphy, J. M.; Hapke, M.; Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263.
- [16] Park, D.; Baek, D.; Lee, C.-W.; Ryu, H.; Park, S.; Han, W.; Hong, S. *Tetrahedron* **2021**, *79*, 131811.
- [17] Baek, D.; Ryu, H.; Ryu, J. Y.; Lee, J.; Stoltz, B. M.; Hong, S. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4602.
- [18] Wang, G.-H.; Liu, L.; Wang, H.; Ding, Y. S.; Zhou, J.; Mao, S.; Li, P.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 91.
- [19] Zou, X.-L.; Zhao, H.-N.; Li, Y.-W.; Gao, Q.; Ke, Z.-F.; Xu, S.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5334.
- [20] Lemouzy, S.; Giordano, L.; Hérault, D.; Buono, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 3351.
- [21] Song, S.-Y.; Li, Y.-W.; Ke, Z.-F.; Xu, S.-M. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 13445.
- [22] Jing, K.; Chen, L.-L.; Zhang, P.; Xu, S.-M. *Chin. J. Chem.* **2023**, *41*, 2119.
- [23] Song, S.-Y.; Zhou, X.-Y.; Ke, Z.-F.; Xu, S.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202217130.
- [24] (a) Kim, B.; Chinn, A. J.; Fandrick, D. R.; Senanayake, C. H.; Singer, R. A.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7939.
 (b) Metrano, A. J.; Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 199.
- [25] Genov, G. R.; Douthwaite, J. L.; Lahdenperä, A. S. K.; Gibson, D. C.; Phipps, R. J. *Science* **2020**, *367*, 1246.
- [26] Song, P.-D.; Hu, L.-L.; Yu, T.; Jiao, J.; He, Y.-Q.; Xu, L.; Li, P.-F. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 7339.
- [27] (a) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 853.
 (b) Rios, R.; Liang, J.; Lo, M. M. C.; Fu, G. C. *Chem. Commun.* **2000**, 377.
- [28] Lötscher, D.; Rupprecht, S.; Stoeckli-Evans, H.; von Zelewsky, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4341.
- [29] (a) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542.
 (b) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412.
 (c) Gomez Arrayas, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7674.
 (d) Dai, L.-X.; Tu, T.; You, S.-L.; Deng, W.-P.; Hou, X.-L. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 659.
- [30] Zou, X.-L.; Li, Y.-W.; Ke, Z.-F.; Xu, S.-M. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 1830.
- [31] (a) Newton, C. G.; Wang, S. G.; Oliveira, C. C.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908.
 (b) Saint-Denis, T. G.; Zhu, R.-Y.; Chen, G.; Wu, Q.-F.; Yu, J.-Q. *Science* **2018**, *359*, eaao4798.
- [32] (a) He, J.; Jiang, H.; Takise, R.; Zhu, R.-Y.; Chen, G.; Dai, H.-X.; Dhar, T. G. M.; Shi, J.; Zhang, H.; Cheng, P. T.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 785.
 (b) Zhang, L.-S.; Chen, G.-H.; Wang, X.; Guo, Q.-Y.; Zhang, X.-S.; Pan, F.; Chen, K.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3899.
- [33] He, J.; Shao, Q.; Wu, Q.-F.; Yu, J.-Q.; J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3344.
- [34] Chen, X.; Chen, L.-L.; Zhao, H.-L.; Gao, Q.; Shen, Z.-L.; Xu, S.-M. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1533.
- [35] Ebner, C.; Carreira, E. M. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11651.
- [36] (a) Gagnon, A.; Duplessis, M.; Fader, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, *42*, 1.
 (b) Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712.
- [37] Wu, W.-Q.; Lin, Z.-M.; Jiang, H.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7315.

- [38] Shi, Y.-J.; Yang, Y.-H.; Xu, S.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202201463.
- [39] Gao, Q.; Xu, S.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202218025.
- [40] Chen, L.-L.; Yang, Y.-H.; Liu, L.-H.; Gao, Q.; Xu, S.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12062.
- [41] Giri, R.; Shi, B.-F.; Engle, K. M.; Mangel, N.; Yu, J.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242.
- [42] (a) Kang, E.; Kim, H. T.; Joo, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6192.
(b) Lee, W.-G. C.; Shen, Y.; Gutierrez, D. A.; Li, J. J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2660.
(c) Shen, Y.; Lee, W.-G. C.; Gutierrez, D. A.; Li, J. J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11620.
(d) Yuan, C.; Tu, G.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 356.
(e) Kim, H.; Thombal, R. S.; Khanal, H. D.; Lee, Y. R. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 13402.
- [43] Kashima, C.; Hibi, S.; Maruyama, T.; Harada, K.; Omote, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 637.
- [44] Du, R.-R.; Liu, L.-H.; Xu, S.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 5843.
- [45] Yang, Y.-H.; Chen, L.-L.; Xu, S.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 3524.
- [46] Chen, X.; Cheng, Z.-Y.; Guo, J.; Lu, Z. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3939.
- [47] Zhang, M.-H.; Ye, Z.-Y.; Zhao, W.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202306248.

(Zhao, C.)