

铁催化区域选择性 C(sp³)—H 键硼化反应

王东平 贾振华*

(河南工业大学前沿交叉科学与技术学院 郑州 450001)

Iron-Catalyzed Regioselective Borylation of C(sp³)—H Bonds

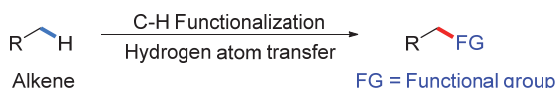
Wang, Dongping Jia, Zhenhua*

(College of Advanced Interdisciplinary Science and Technology, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001)

长期以来, 化学家们一直在寻求 C—H 键直接官能化的有效方法, 可以将惰性烷烃高效转化为高附加值的精细化学品. 然而, 惰性烷烃直接官能化的选择性控制一直是其研究的重点和难点, 目前只有少数报道依赖于贵金属催化剂的反应体系. 此外, 过渡金属催化的反应活性通常取决于相应碳氢键的酸度和解离能(Scheme 1A), 而且末端炔烃 C(sp³)—H 键与芳环 C(sp²)—H 键的反应性要优先于惰性烷烃 C(sp³)—H 键.

(A) The acidity of H and BDE trends with different hybridization

Hybridization	C(sp)-H	C(sp ²)-H	C(sp ³)-H
Examples	$\text{H-C}\equiv\text{C-H}$	Ph-H	$\text{H}_3\text{C-H}$
pK _a	24	< 43	< 48
BDE/(kJ·mol ⁻¹)	558.06	> 472.58	> 439.47

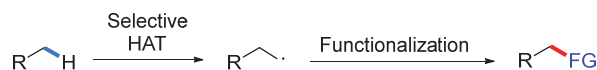
(B) C(sp³)-H functionalization of alkenes via hydrogen atom transfer图式 1 通过氢原子转移策略实现非支链烷烃选择性 C(sp³)—H 键官能化Scheme 1 C(sp³)—H functionalization of linear alkanes via hydrogen atom transfer

碳氢键的均裂过程主要取决于 C—H 键的键解离能(BDE), 其中 C(sp³)—H 键的 BDE 最低^[1]. C(sp³)—H 键的断裂可以通过氢原子转移(HAT)过程进行, C(sp³)—H 键断裂形成烷基自由基后进一步发生反应. 传统的 HAT 过程通常需要化学计量的 HAT 前体或苛刻的反应条件^[2]; 而温和条件下实现分子间 C(sp³)—H 键的均裂时, 则需要使用高活性的 HAT 试剂, 从而产生较差的区域选择性, 并得到多种产物的混合物(Scheme 1B). 此外, 各种 C(sp³)—H 键之间 BDE 的微小差异也是造成反

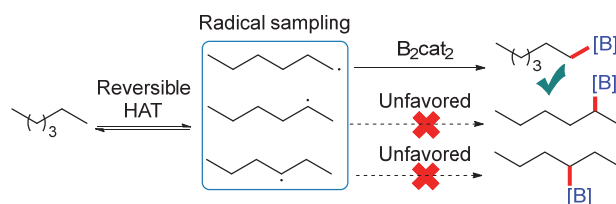
应区域选择性差的主要原因之一. 因此, 如何通过 HAT 过程形成相对不稳定的一级烷基自由基中间体, 从而高效地实现惰性烷烃的高选择性官能化, 特别是链状烷烃的端位 C(sp³)—H 键官能化是该领域面临的重要挑战之一^[3].

近年来, 许多课题组开展烷烃的区域选择性 C(sp³)—H 键直接官能化研究, 传统的策略首先发生区域选择性 HAT 过程得到烷基自由基, 然后再进行官能化(Scheme 2, A), 其中, Aggarwal^[4-5], Noble^[4-5]和夏吾炯^[6]等课题组先后发表了一系列的工作, 但是由于一级烷基自由基不稳定而容易发生其它副反应, 因此这些方法仅实现了中等的选择性官能化.

(A) Previous works: stepwise C-H functionalization via HAT



(B) Hu's recent work: regioselective C-H borylation via HAT

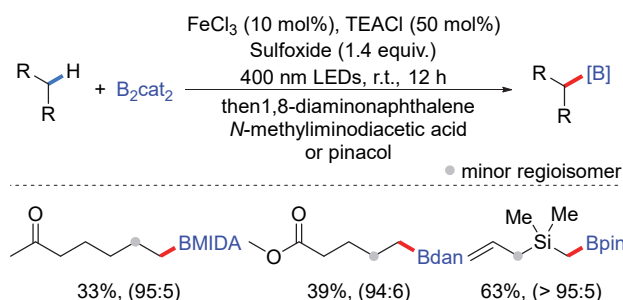
图式 2 通过氢原子转移策略实现 C(sp³)—H 键官能化Scheme 2 Previous works and Hu's recent work of regioselective C(sp³)—H functionalization via HAT

近期, 中山大学化学学院胡鹏教授团队, 在前期铁催化研究工作的基础上^[7-8], 采用另外一种策略实现了具有不同位阻的链状烷烃底物的端位 C(sp³)—H 键硼化反应, 首先发生非区域选择性 HAT 过程, 形成不同活性

* Corresponding author. E-mail: caist_zhja@haut.edu.cn. Published online May 21, 2024.

的一级与二级烷基自由基, 然后通过自由基采样过程实现端位官能化, 而未反应的二级烷基自由基发生反向 HAT 过程, 重新得到底物分子 (Scheme 2, B)^[9].

在最优的反应条件下, 作者对底物范围进行拓展, 发现底物适用性良好, 直链底物与不同位阻的支链底物均可以顺利进行, 而且反应可以进行克级放大并实现后期衍生化, 作者发现原位形成的硼-亚砷物种是控制区域选择性的关键所在 (Scheme 3).

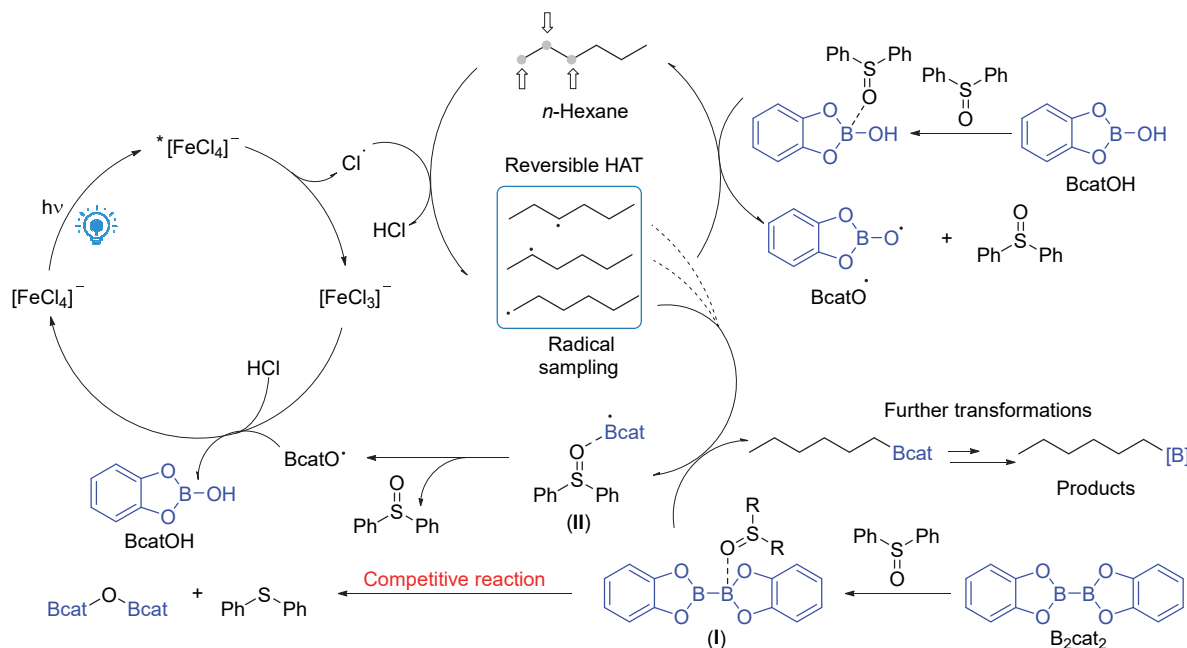


图式 3 铁催化端位 C(sp³)-H 键硼化反应

Scheme 3 Iron-catalyzed borylation of terminal C(sp³)-H bonds

随后, 作者进行了详尽的机理研究实验, 设想的可能反应机理如 Scheme 4 所示: FeCl₃ 形成的 [FeCl₄]⁻ 配合物被紫光激发, 经历配体金属电荷转移 (LMCT) 过程释放氯自由基, 随即与正己烷底物发生 HAT 过程, 以非选择性的方式生成烷基自由基. B₂cat₂ 分子与亚砷相互作用后形成配合物 **I**, 随后与烷基自由基反应生成相应的硼化产物. 当使用二苯基亚砷时, 不受空间阻碍的端位自由基将优先发生硼化反应; 而二级烷基自由基的反应则被完全抑制. 随后, 由亚砷稳定的硼自由基中间体 **II** 分解成硫醚和 BcatO•, 该自由基作为氧化剂, 与 [FeCl₄]⁻ 进行单电子转移, 从而生成 [FeCl₃]⁻ 和副产物 BcatOH, 而未反应的二级烷基自由基与 BcatOH-亚砷物种发生可逆 HAT 反应重新得到正己烷. 此外, 该反应过程的竞争反应是 B₂cat₂ 与亚砷之间反应生成硫醚和 BcatOBcat, 从而影响反应的效率.

综上所述, 胡鹏教授团队以廉价的三氯化铁为催化剂, 在光激发的条件下实现了不同位阻链状烷烃的端位 C(sp³)-H 键硼化反应. 与传统的过渡金属催化不同, 该方法能够实现烷烃端位选择性的 C(sp³)-H 键官能化, 并显示出广泛的底物适用范围.



图式 4 铁催化端位 C(sp³)-H 键硼化反应的可能机理

Scheme 4 Plausible mechanism of Iron-catalyzed borylation of terminal C(sp³)-H bonds

References

- [1] Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255.
- [2] Stateman, L. M.; Nakafuku, K. M.; Nagib, D. A. *Synthesis* **2018**, 50, 1569.
- [3] Li, Y.; Lei, M.; Gong, L. *Nat. Catal.* **2019**, 2, 1016.
- [4] Shu, C.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Nature* **2020**, 586, 714.
- [5] Sang, R.; Han, W.; Zhang, H.; Saunders, C. M.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 15207.
- [6] Tu, J.-L.; Hu, A.-M.; Guo, L.; Xia, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 7600.
- [7] Yin, C.; Wang, M.; Cai, Z.; Yuan, B.; Hu, P. *Synthesis* **2022**, 54, 4864.
- [8] Zhang, Y.; Qian, J.; Wang, M.; Huang, Y.; Hu, P. *Org. Lett.* **2022**, 24, 5972.
- [9] Wang, M.; Huang, Y.; Hu, P. *Science* **2024**, 383, 537.

(Lu, Y.)