



上海中醫藥大學
Shanghai University of Traditional Chinese Medicine

酰基硼化合物的合成与应用

汇报人：康文郁（硕士一年级）

日 期：2022年06月06日

Leading Reference : J. W. Bode et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 16847 – 16858.



汇报内容

CONTENTS

1

酰基硼化合物的性质

1.1 酰基硼化合物的简介

1.2 酰基硼化合物的性质

2

酰基硼化合物的应用

3

酰基硼化合物的合成方法

3.1 羧酸衍生物的亲核硼化

3.2 从酰基阴离子等价物出发合成

3.3 氧化策略合成

3.4 酰基硼转移试剂

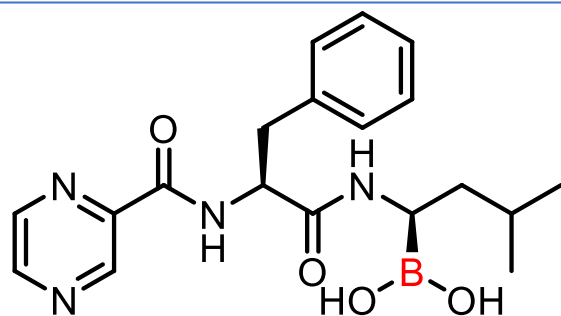
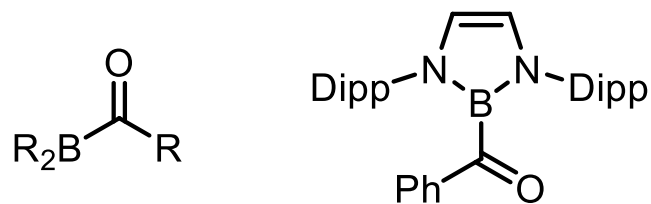
3.5 CO 插入策略

4

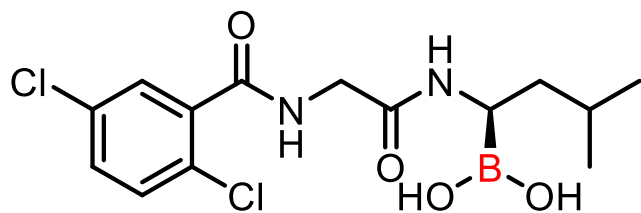
总结与展望



1.1 酰基硼化合物的简介

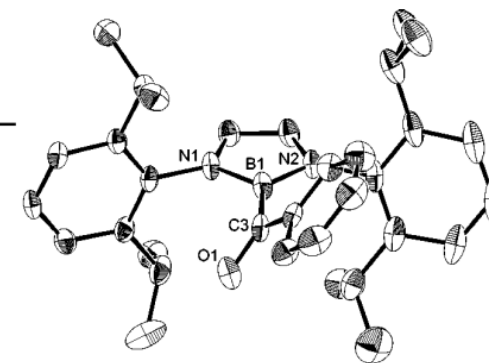


Bortezomib(硼替佐米,商品名Vlecade®)



Ixazomib (依沙佐米, 商品名Ninlaro®)

	7	Ph ₂ C=O
C-O bond	1.241(2) Å	1.222 Å
$\nu_{\text{C=O}}$ (KBr)	1618 cm ⁻¹	1655 cm ⁻¹
δ_{C} (C ₆ D ₆)	218.7 ppm	195.7 ppm

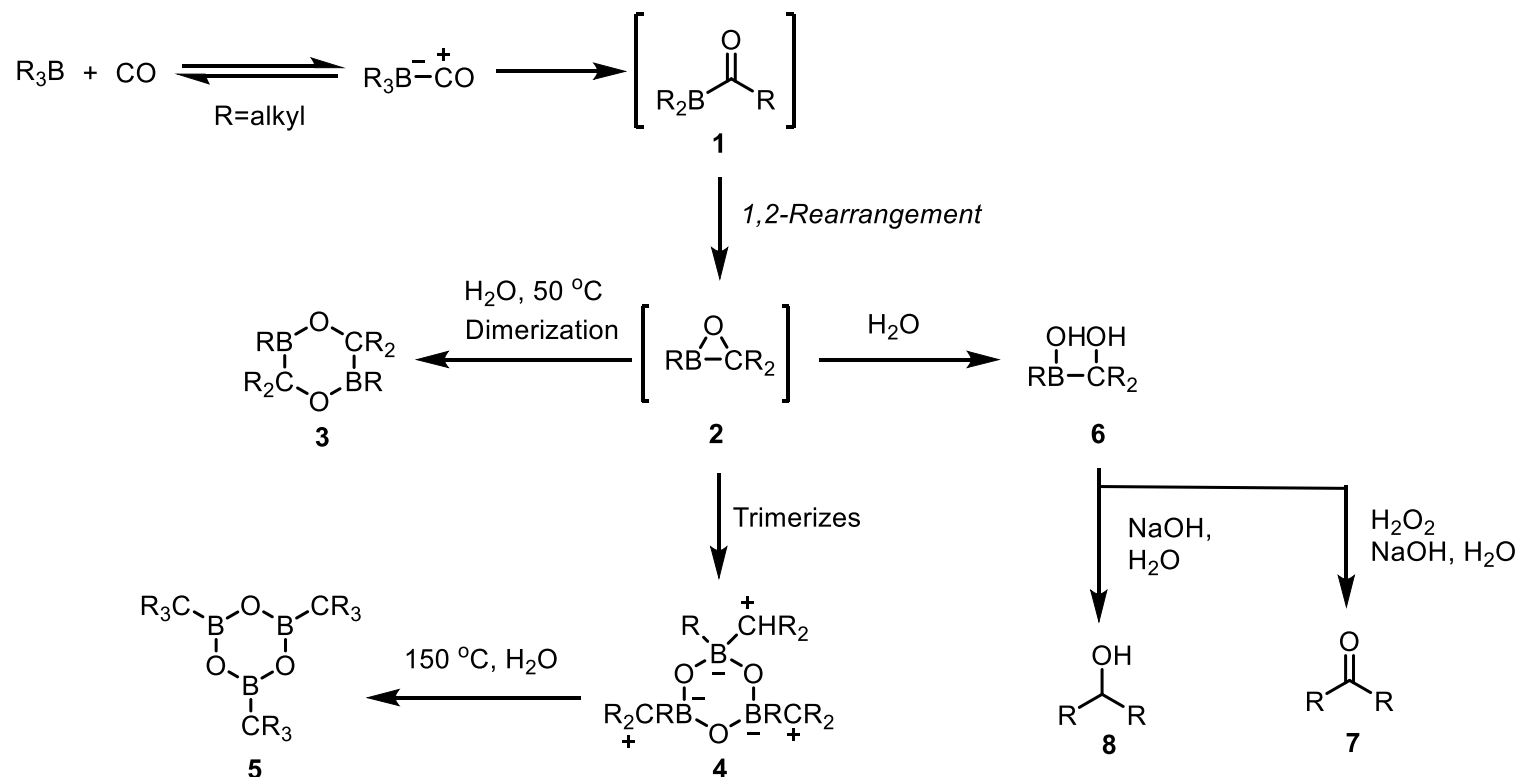


- 有机硼化合物是一类重要的有机合成中间体，在金属有机化学、材料化学和药物化学中具有广泛的应用。
- Nozaki 团队直到 2007 年才报道了第一个经 X 射线衍射晶体学验证的酰基硼化合物。



1.2 酰基硼化合物的性质

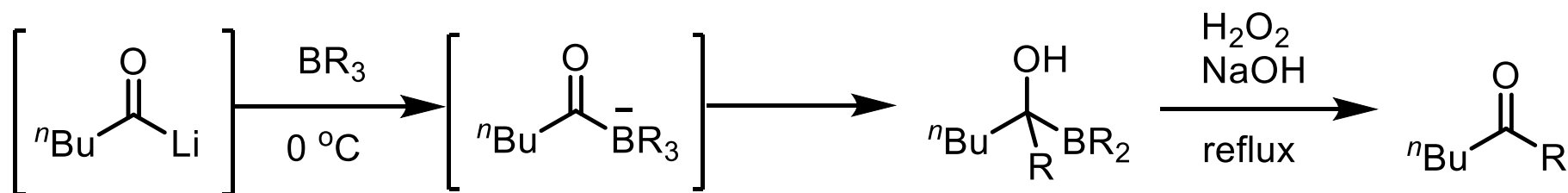
烷基酰基硼烷的重排和氧化反应：



- 硼的缺电子性质通过其空的 p 轨道诱导亲核试剂与硼原子的相互作用。
- 导致其易发生影响酰基硼的稳定性的氧化或 1,2-Brook重排反应。



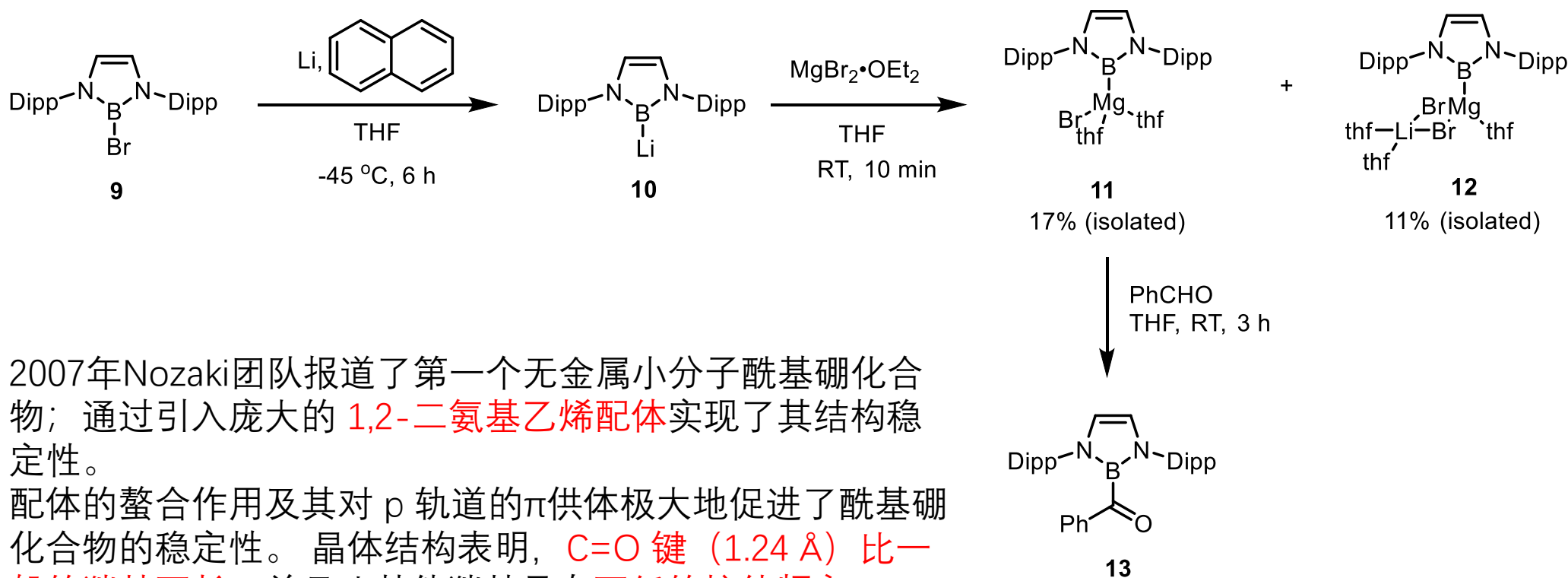
1.2 酰基硼化合物的性质



- 将三烷基硼烷置于酰基锂试剂中，然后用碱性过氧化氢氧化后处理，会导致酮的生成。这生成的酮含有两个烷基基团，其中一个由酰基锂提供，另一个由有机硼烷提供。
- 硼的缺电子性质通过其空的 p 轨道诱导亲核试剂与硼原子的相互作用，使其易发生影响酰基硼的稳定性的氧化反应。



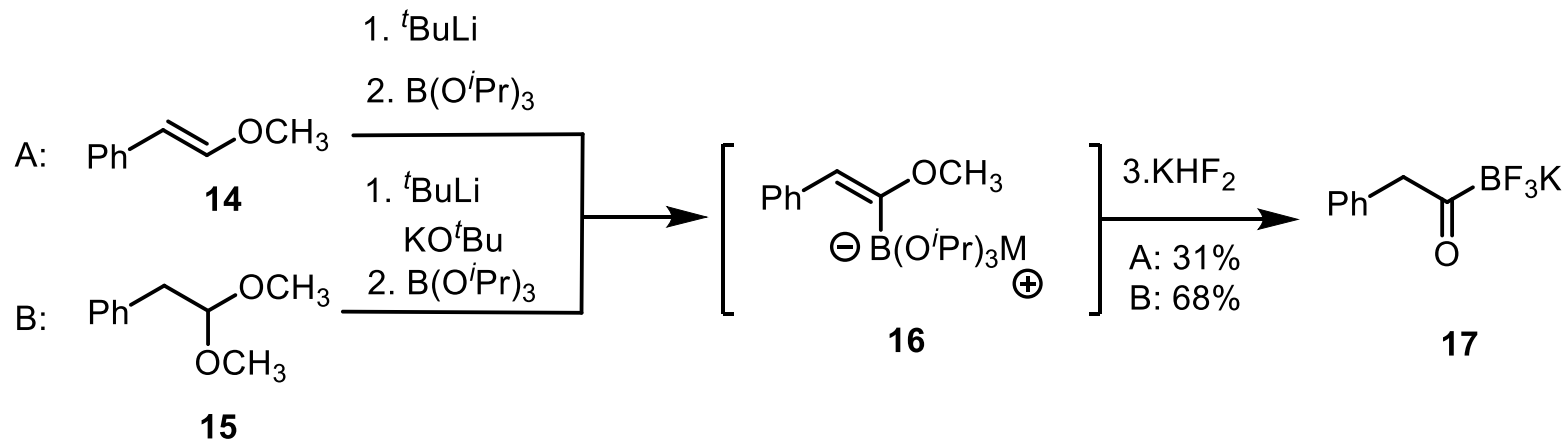
1.2 酰基硼化合物的性质



- 2007年Nozaki团队报道了第一个无金属小分子酰基硼化合物；通过引入庞大的 **1,2-二氨基乙烯配体** 实现了其结构稳定性。
- 配体的螯合作用及其对 p 轨道的 π 供体极大地促进了酰基硼化合物的稳定性。晶体结构表明，**C=O 键 (1.24 Å)** 比一般的羰基更长，并且比其他羰基具有**更低的拉伸频率 (1618 cm^{-1})**，这归因于配体的强供体能力。



1.2 酰基硼化合物的性质

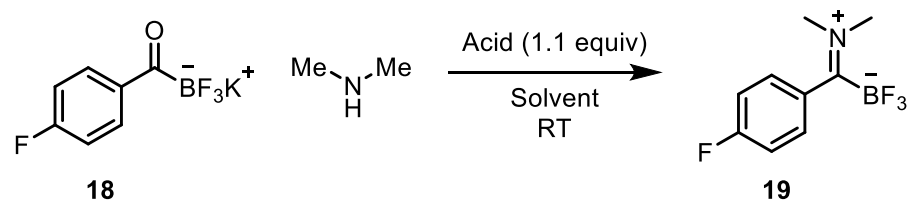


- 由于三配位硼酸的空 p 轨道使它们容易被氧化和原位去硼化，从而限制了它们在进行多个合成步骤时的官能团兼容性，以及它们作为稳定试剂的实用性。
- 2010 年，Molander 报道了第一个**酰基三氟硼酸钾 (KAT) 17**的合成。通过用非重排氟化物填充硼的空 p 轨道，在固体和液态条件下都观察到了 KAT 的高稳定性。
- 2015年，Perrin 的工作支持了这一点，由于带有酰基的三氟硼酸盐的氟化物/羟基交换非常缓慢，因此比不带酰基三氟硼酸盐更加稳定。

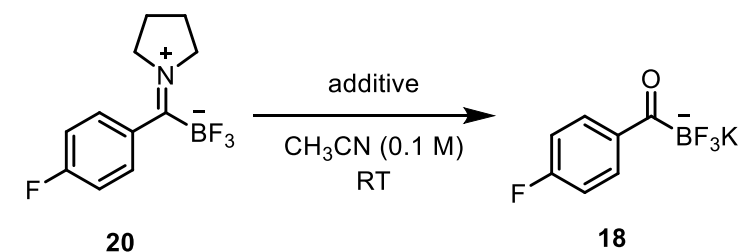
N. M. Ellis et al., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4304 – 4306

D. M. Perrin et al., *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 3924 – 3928

1.2 酰基硼化合物的性质



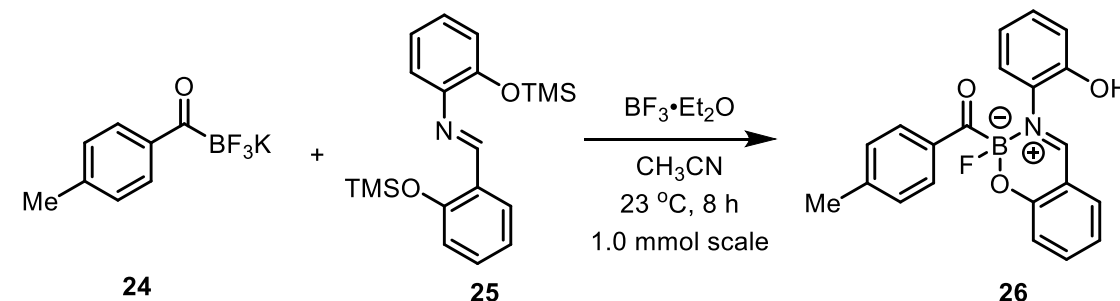
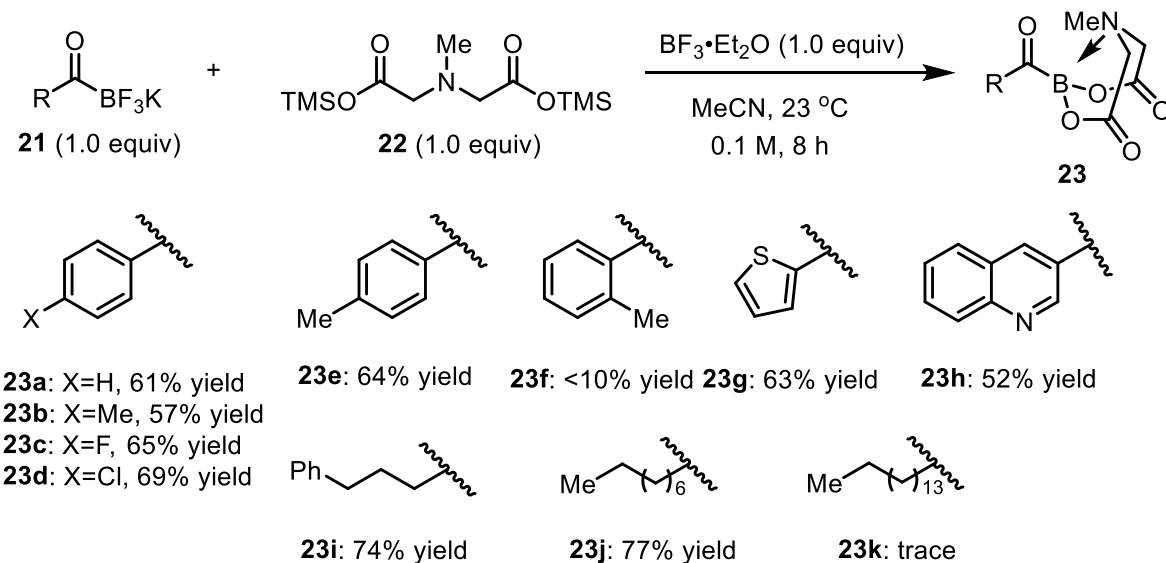
Entry	Amine	Acid	Conditions	Conversion
1	2.0 M in THF	None	CH_3CN (0.2 M), 8 h	< 5 % ^a
2	HCl salt	None	CH_3CN (0.2 M), 1 h	94 % ^b
3	2.0 M in THF	AcOH	CH_3CN (0.2 M), 15 min	93 % ^b
4	2.0 M in THF	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	CH_3CN (0.2 M), 15 min	90 % ^b
5	2.0 M in THF	AcOH	DMF (0.2 M), 1 h	100 % ^a
6	2.0 M in THF	AcOH	CH_3CN (0.02 M), 5 h	98 % ^a
7	2.0 M in THF	AcOH	CH_3CN (0.002 M), 8 h	97 % ^a



Entry	Conditions	Conversion ^a		
		2 h	16 h	24 h
1	Et_3N (5.00 equiv)			0 %
2	Piperidine (20.0 equiv)			0 %
3	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.1 mL) ^b			0 %
4	aq. HCl (0.1 M, pH 1.2)			0 %
5	aq. citric acid (0.1 M, pH 2.0)			0 %
6	aq. citric acid / K_2HPO_4 buffer (0.1 M, pH 3.0)	0 %	2 %	
7	aq. citric acid / K_2HPO_4 buffer (0.1 M, pH 5.0)	2 %	5 %	
8	aq. KH_2PO_4 / K_2HPO_4 buffer (0.1 M, pH 7.0)	4 %	14 %	19 %

- 酰基三氟硼酸钾可以在乙酸存在下用胺处理以形成稳定的三氟硼酸亚胺两性离子，并在温和的碱性条件下反应生成酰基三氟硼酸钾。

1.2 酰基硼化合物的性质



➤ 引入大基团实现酰基硼化合物的合成，同时拓展了烷基，芳基的多种底物。

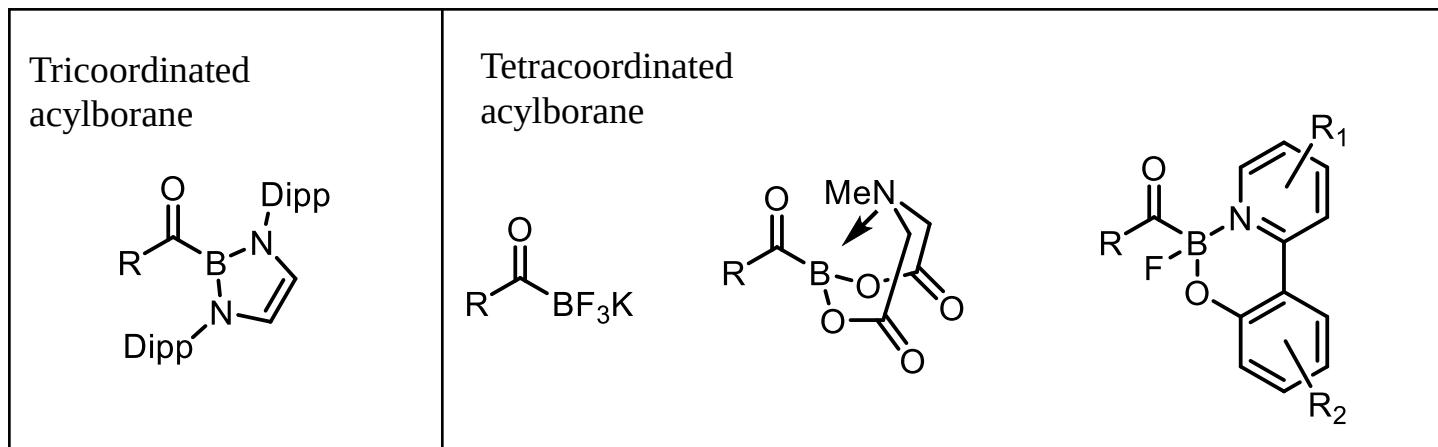
➤ 合成一个保留了一个氟化物配体的六元酰基硼酸酯。

J. W. Bode et al., *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4328 – 4332

J. W. Bode et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3958 – 3966 9



1.2 酰基硼化合物的性质

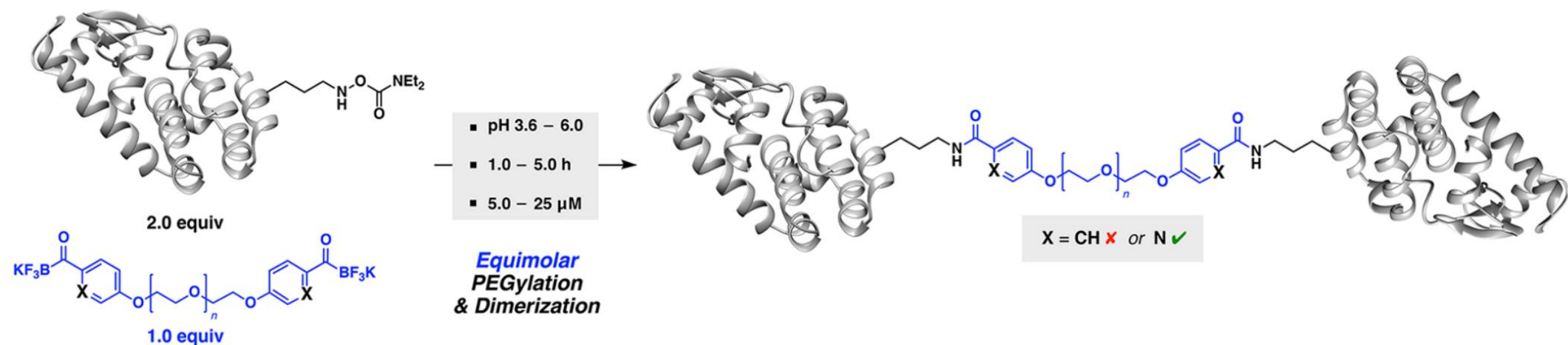


Dipp=2,6-二异丙基苯基

Acyl- [B]	NMR [ppm]			X-ray [Å] or [°]	
	Solvent	¹³ C ^a	¹¹ B	C=O	O-C-B-F
1^b	C ₆ D ₆	218	+21.8	1.241	—
4d^c	d ₆ -acetone	234	-0.8	1.240	9.65 110.06 130.51
4i^c	d ₆ -DMSO	246	-1.9	—	—
5a^d	CD ₃ CN	226	+5.4	—	—
5h^d	CD ₃ CN	239	+4.2	—	—
10a	CDCl ₃	227	+1.7	1.226	166.90
11a	CDCl ₃	229	+2.1	1.235	113.23
11h	CDCl ₃	243	+0.6	—	—
12d	CDCl ₃	227	+0.2	1.234	149.81
13a	CDCl ₃	227	+2.2	1.229	120.58
15a	CDCl ₃	229	+2.0	1.235	113.45
16a	CDCl ₃	229	+2.0	1.234	112.90
17a	CDCl ₃	229	+2.2	1.238	133.34
18a	CDCl ₃	229	+2.6	1.239	143.87
24a	CDCl ₃	228	+2.9	1.229	125.35

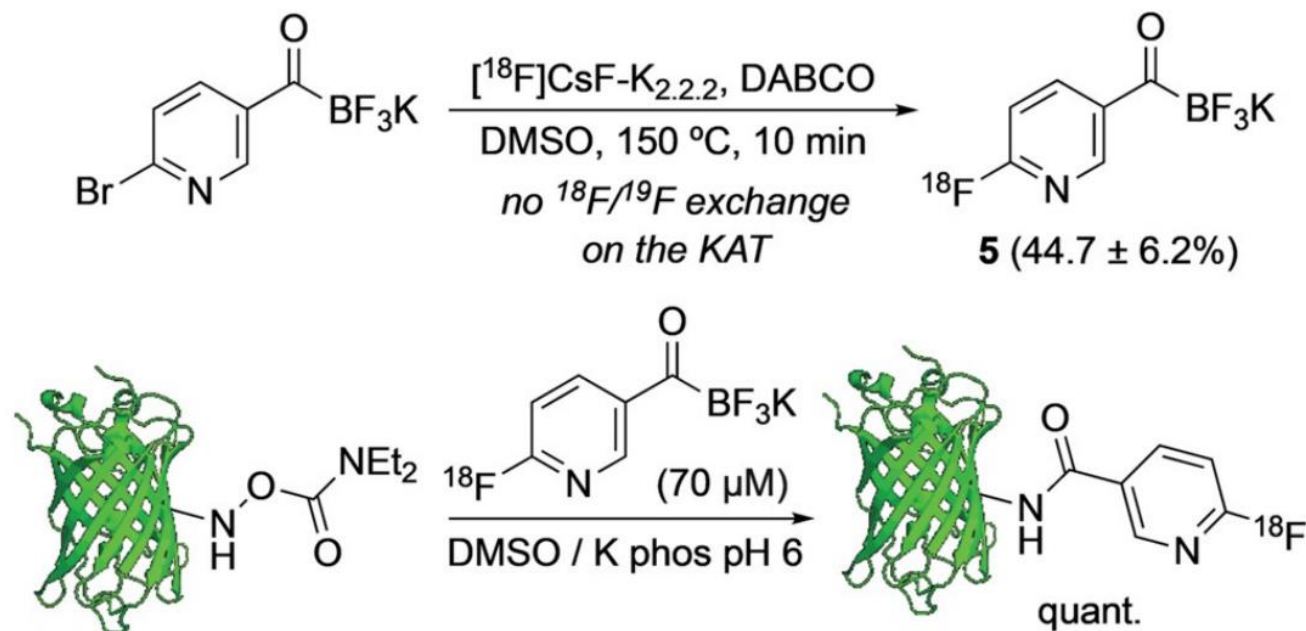
- 四配位酰基硼酸酯的 C=O 键显示出与三配位酰基硼烷相似的键长和振动拉伸频率。
- ¹³C-NMR 显示与四配位硼相邻的羰基化合物的碳信号比三配位硼原子 (200-220 ppm) 更低场 (230-250 ppm)。这表明四配位酰基硼酸盐的羰基更具亲电性和反应性，这解释了为什么与三配位酰基硼烷相比，四配位酰基硼酸酯发现了更多的应用。

2. 酰基硼化合物的应用



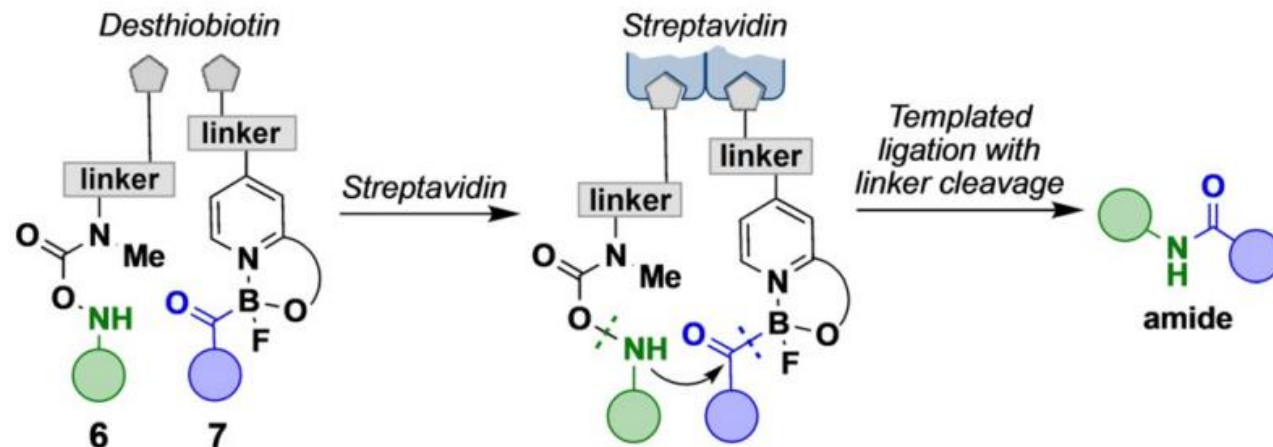
- 2-吡啶基 KAT 连接可以在非常适合处理折叠蛋白质的水的酸性条件下操作，为传统的蛋白质-聚合物偶联提供了一种有效的替代方法。

2. 酰基硼化合物的应用

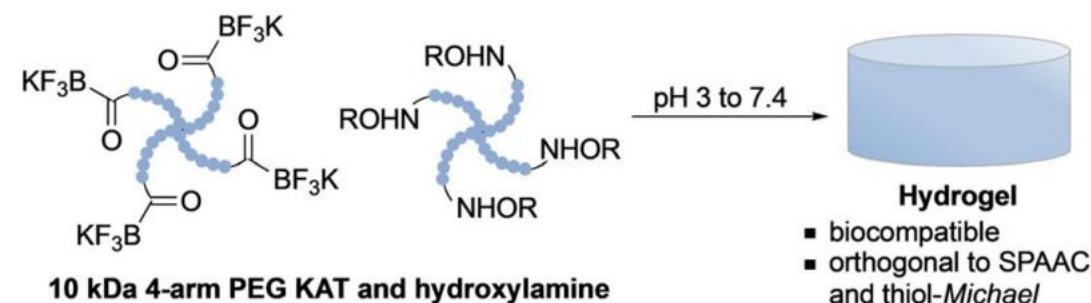


- 酰基三氟硼酸酯基团上没有发生氟化物交换，这使得效有的正交 ^{18}F 放射性标记成为可能，可以用于体内 PET/CT 成像。

2. 酰基硼化合物的应用



- 无痕、模板化的酰胺形成连接，通过将脱硫生物素连接到羟胺 **6** 和单氟酰基硼酸盐 **7** 上，并使用链霉亲和素作为模板，羟胺与酰基硼酸盐在亚微摩尔浓度下有效地产生连接。



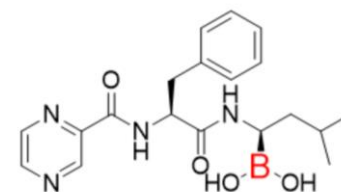
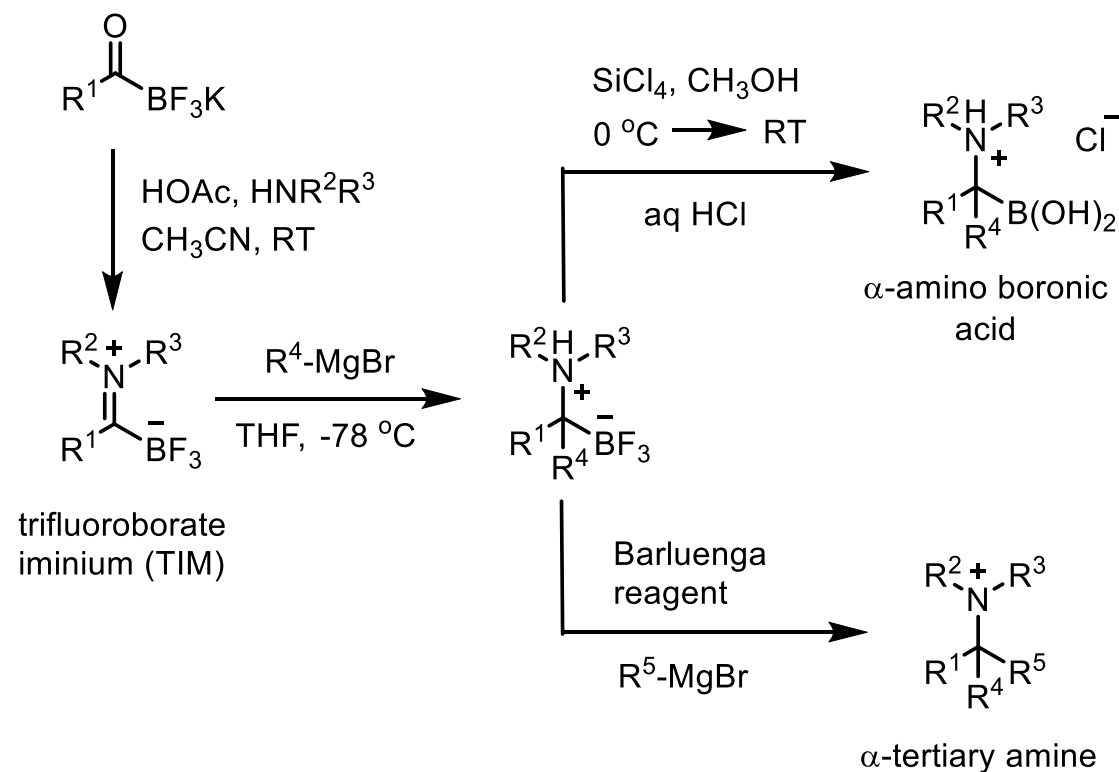
- 新型聚乙二醇（PEG）基水凝胶。通过这些水凝胶包封牛软骨细胞进一步显示了酰基三氟硼酸盐基团的生物相容性。

J. W. Bode et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 8721 – 8726

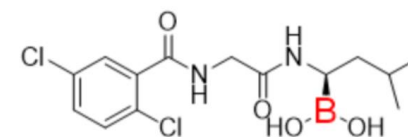
J. A. Johnson et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 14033 – 14037



2. 酰基硼化合物的应用



Bortezomib(硼替佐米,商品名Vlecade®)

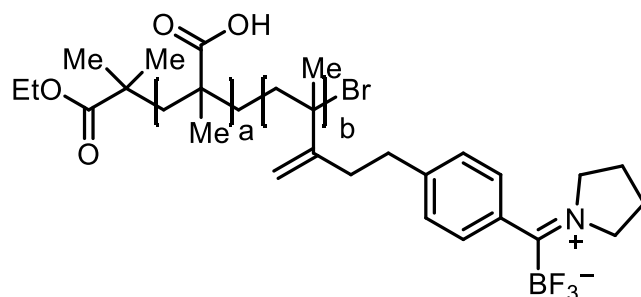
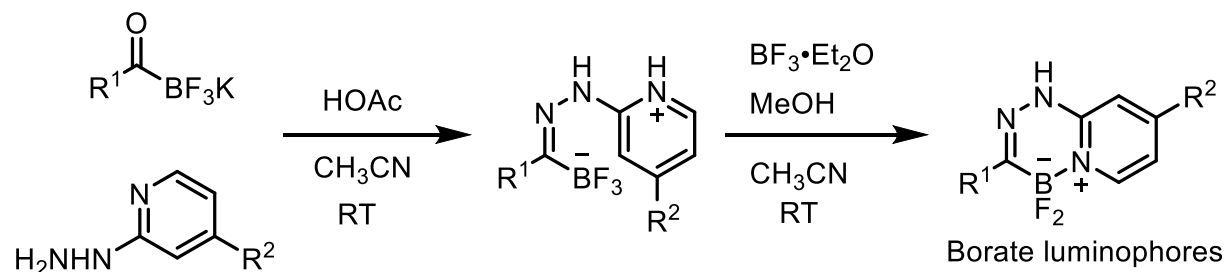


Ixazomib (依沙佐米, 商品名Ninlaro®)

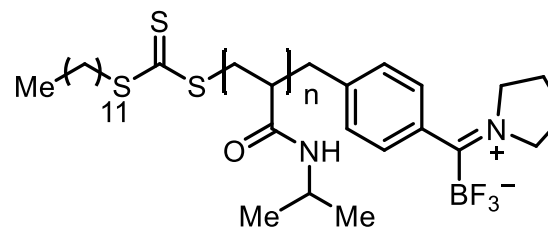
- 酰基三氟硼酸盐可以与胺发生自发反应，形成稳定的两性离子三氟硼酸盐亚胺物种。这些亚胺化合物可以被选择性地还原并容易与多种格氏试剂反应，从而获得高度取代的 α -氨基硼化合物，这是一种可以用于药物（例如硼替佐米、伊沙佐米）的小分子化合物。
- α -氨基三氟硼酸盐可以进一步官能化以提供具有合成挑战性的 α -三取代胺化合物。



2. 酰基硼化合物的应用



side-chain functionalized KAT



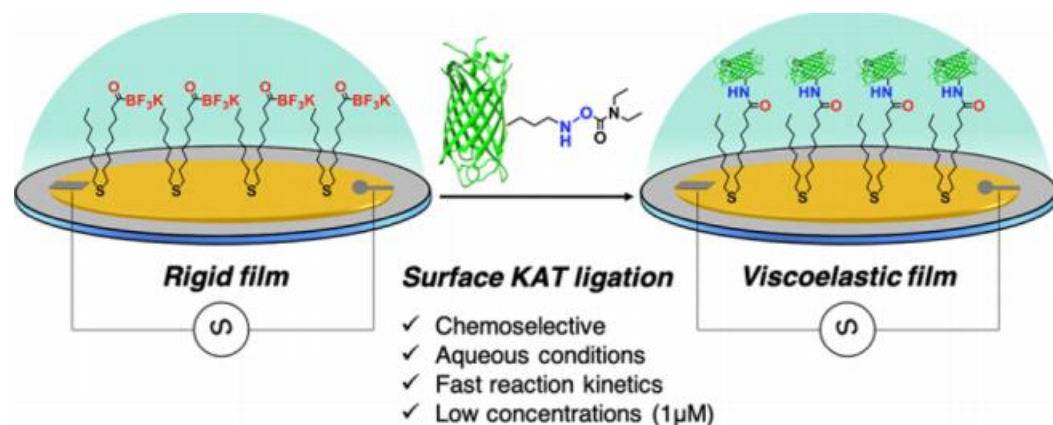
terminus functionalized KAT

- 作为这些亚胺化合物的第二种应用，Ito 团队利用它们的稳定性来形成具有 C、N 螯合硼官能团的发光体。其中一种发色团表现出固态荧光，并表现出从蓝色到黄色/绿色的机械荧光变色。
- 这些亚胺同样可以作为 KAT 的保护基团。Bode 团队合成了在侧链或末端带有三氟硼酸亚胺物种的聚合物。

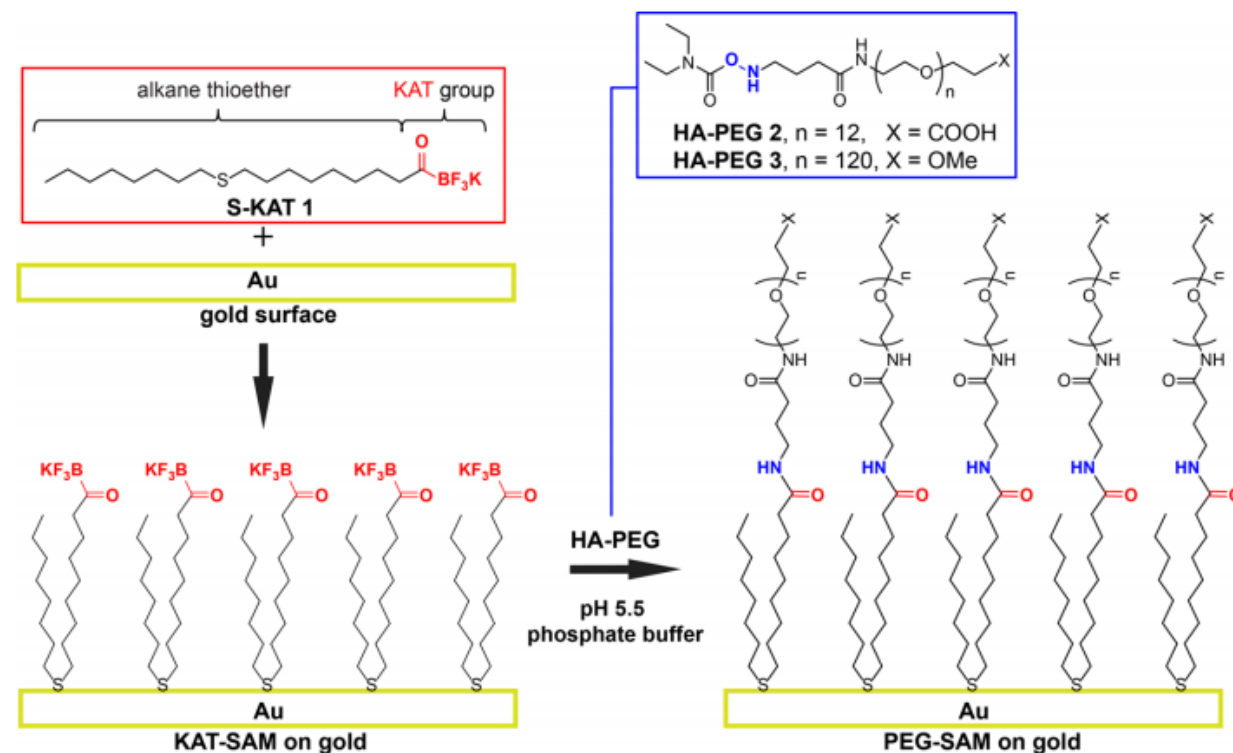
H. Ito et al., *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 2450 – 2455

J. W. Bode et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 14656 – 14663

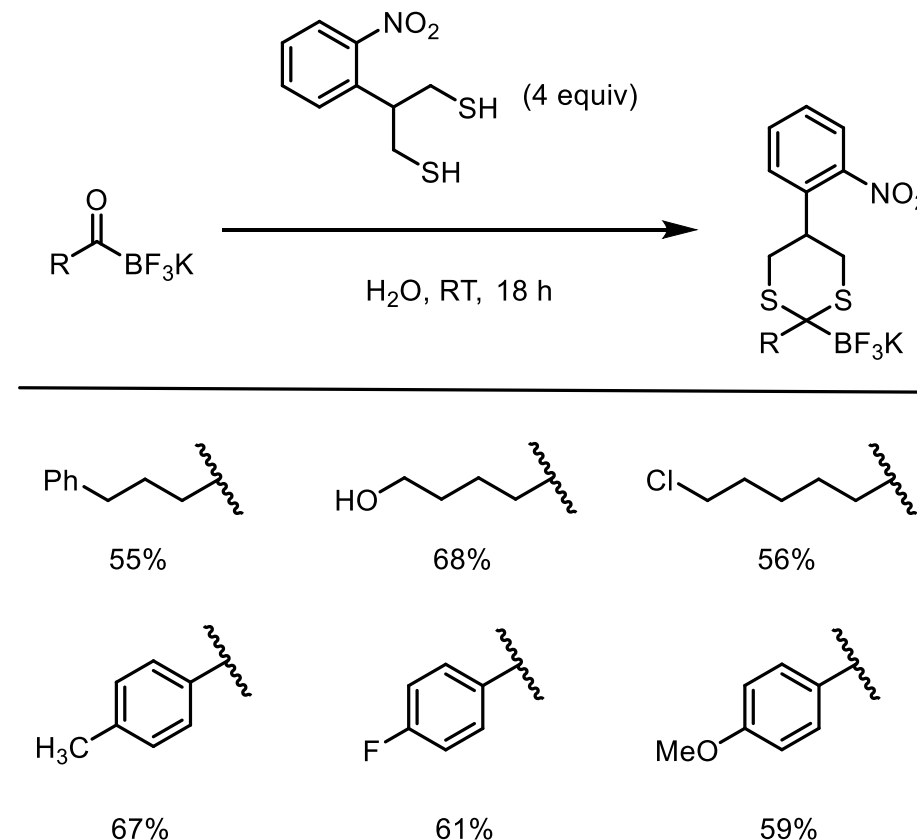
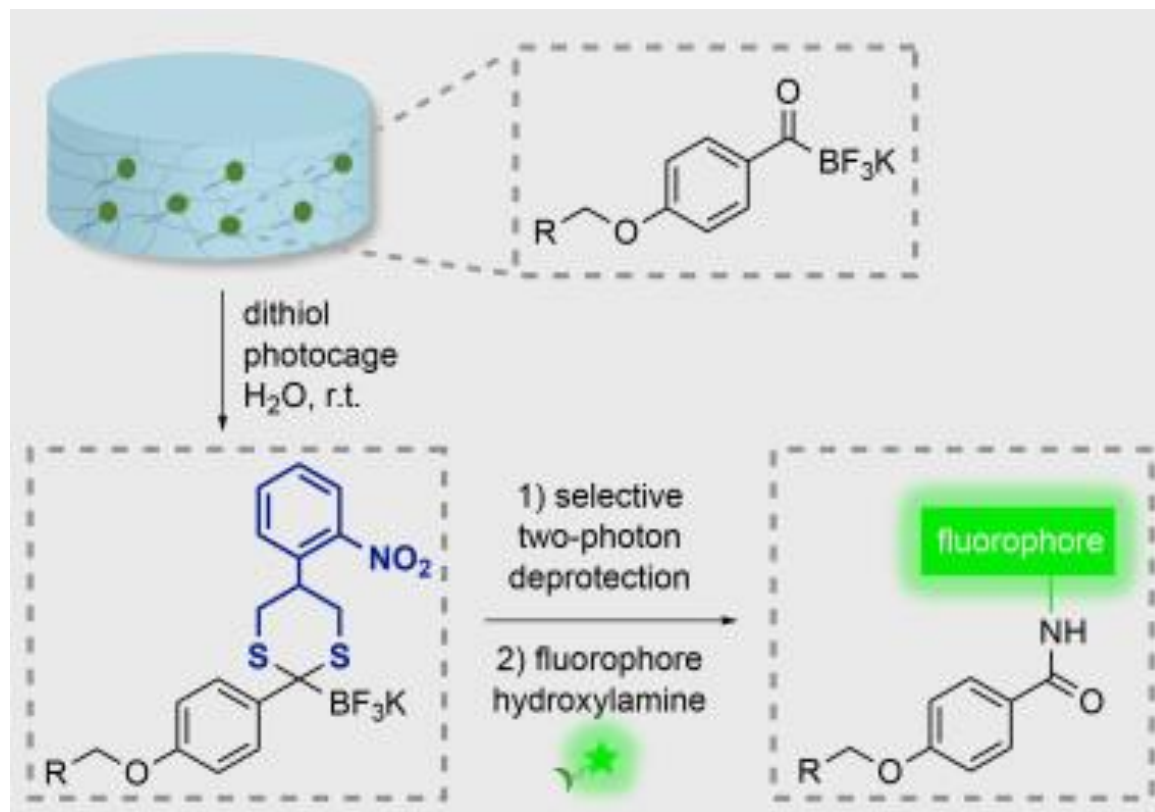
2. 酰基硼化合物的应用



- 合成了具有一个末端 KAT 基团的烷烃硫醚分子并吸附到金表面上。
- 酰基三氟硼酸钾和羟胺之间的高效生物正交化学连接反应用于具有生物分子的自组装单分子层的表面功能化。

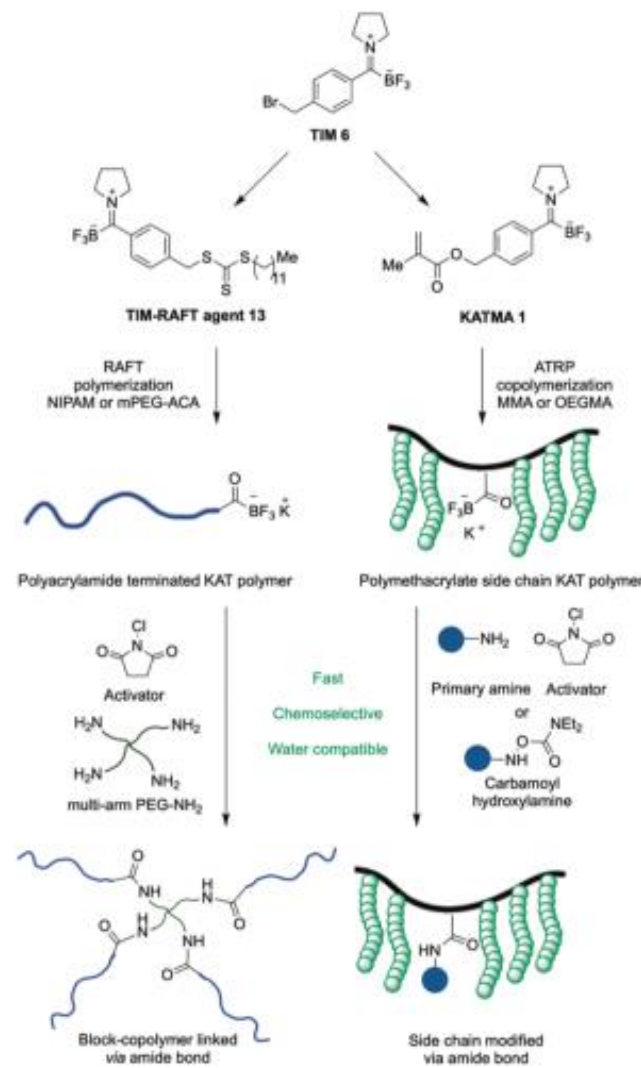
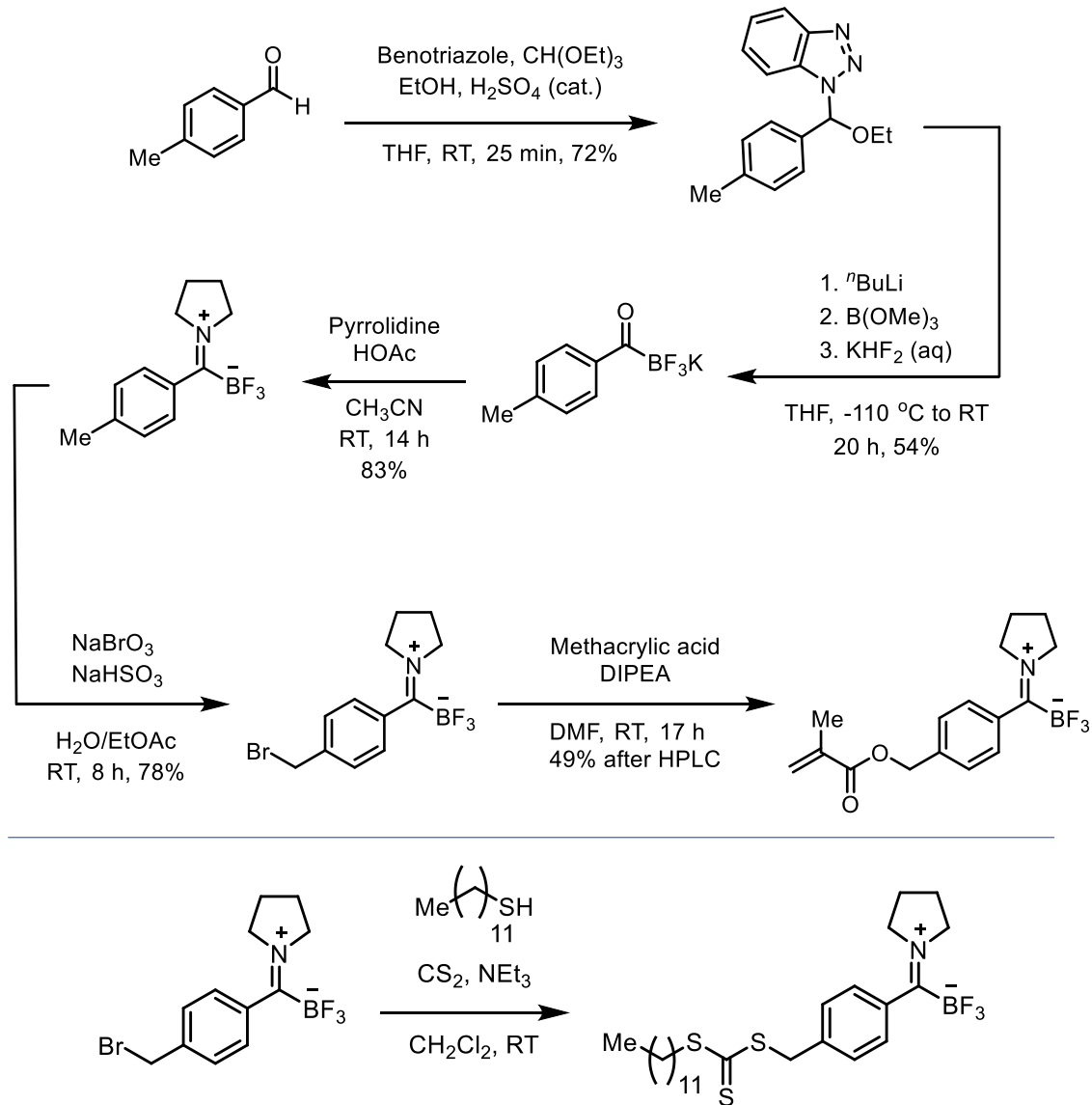


2. 酰基硼化合物的应用



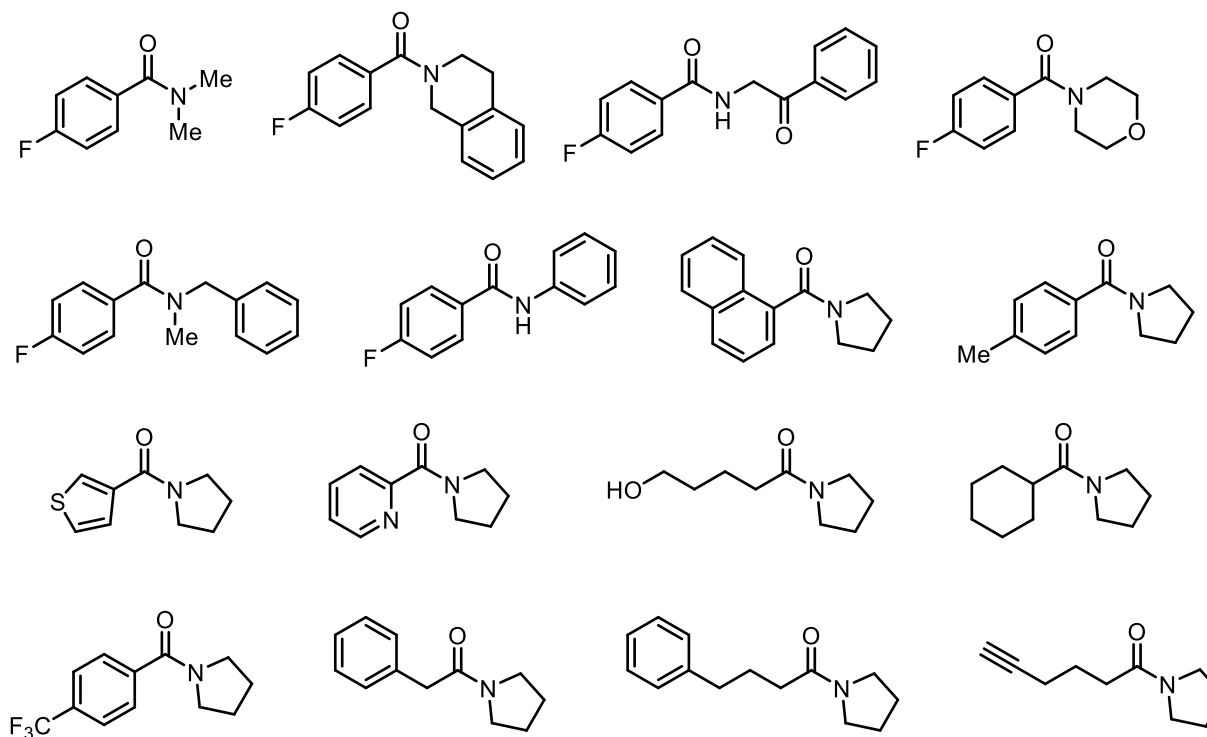
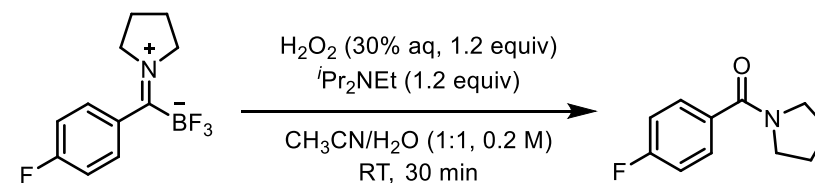
- 开发了一种独特的聚合后保护基策略，通过 KAT 和二硫醇在水中的反应和脱保护、双光子激发。在精确的 3D 空间受限光照射后，未受保护的 KAT 与羟胺功能化的绿色荧光蛋白和磺基罗丹明 B 进行连接，以组成立体构造。

2. 酰基硼化合物的应用



➤ 报道了用于原子转移自由基聚合的单体和带有三氟硼酸亚胺的可逆加成-断裂链转移试剂的合成，这些试剂在聚合后定量转化为酰基三氟硼酸钾。所得的含 KAT 聚合物适用于聚合后修饰和聚合物缀合的快速酰胺形成连接。

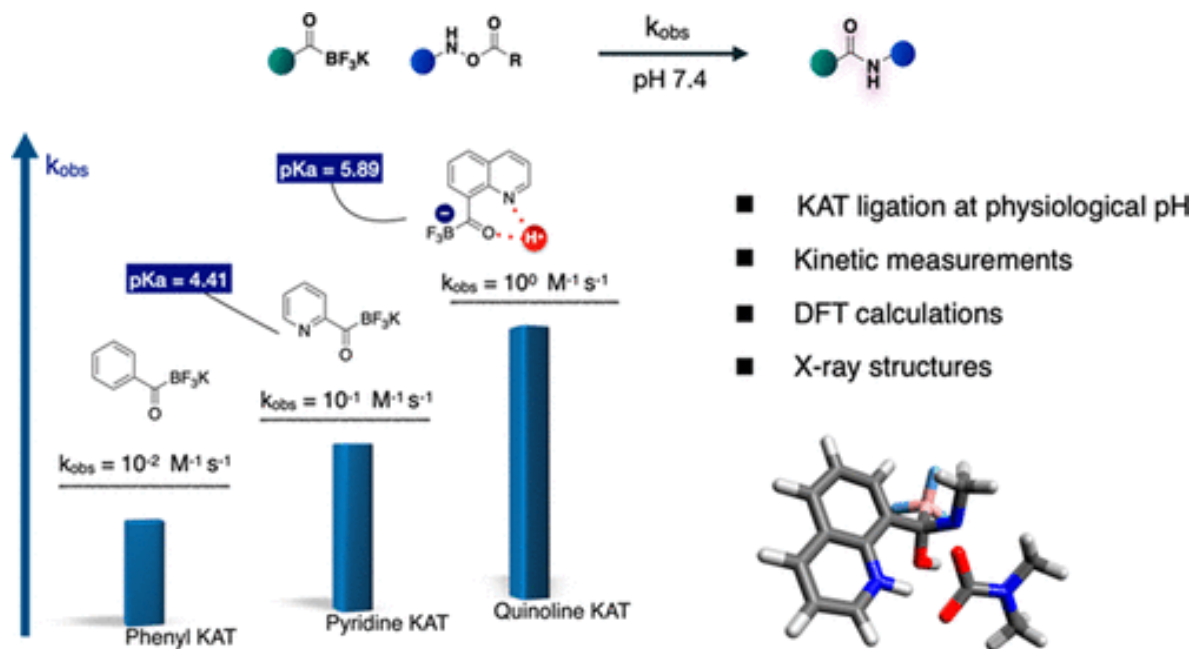
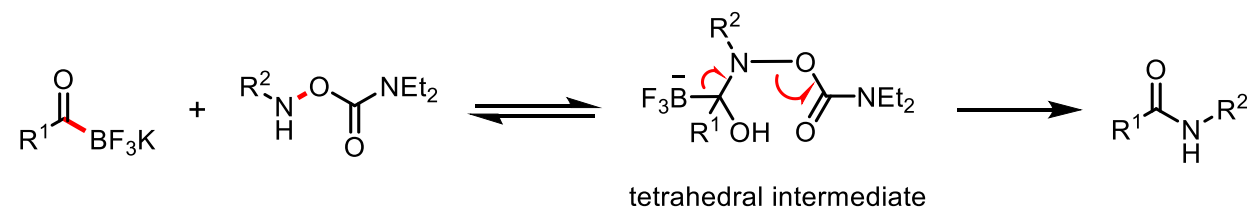
上海中醫藥大學
创新中药研究院
Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine
Shanghai University of Traditional Chinese Medicine



- Jeffrey W. Bode et al.,
- Chem. Sci.*
- 2020**
- ,
- 11*
- , 7609 – 7614
- 19**

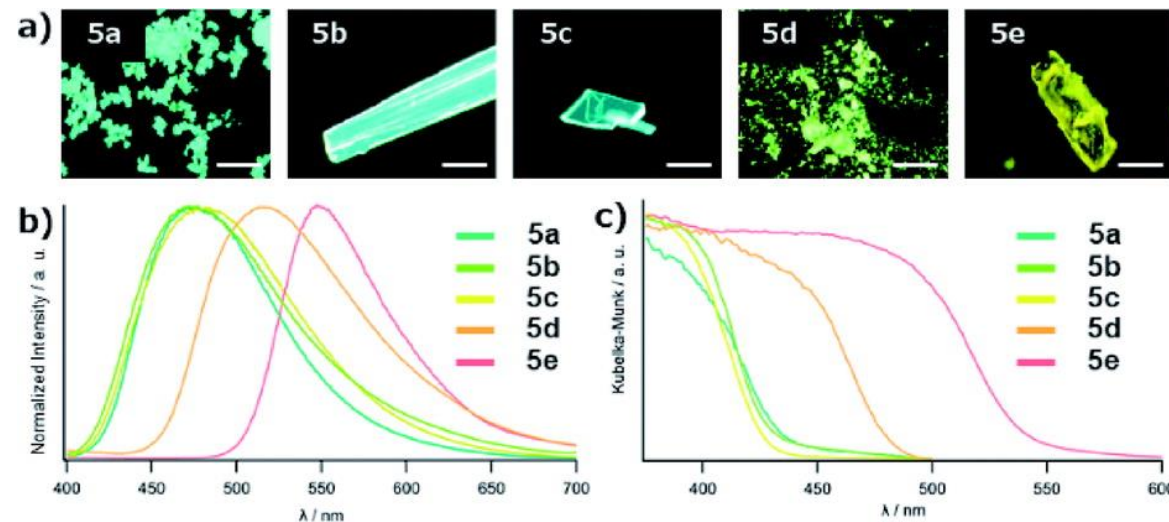
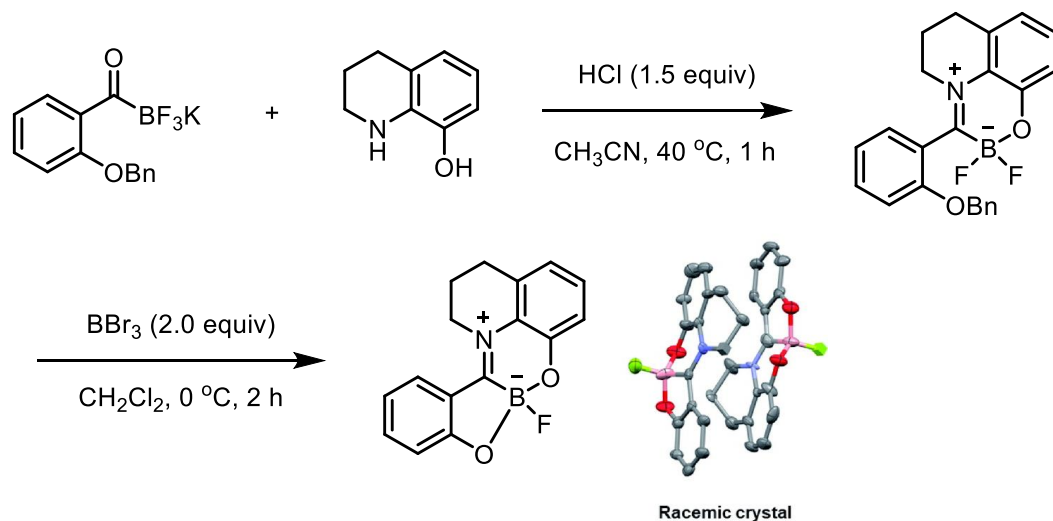
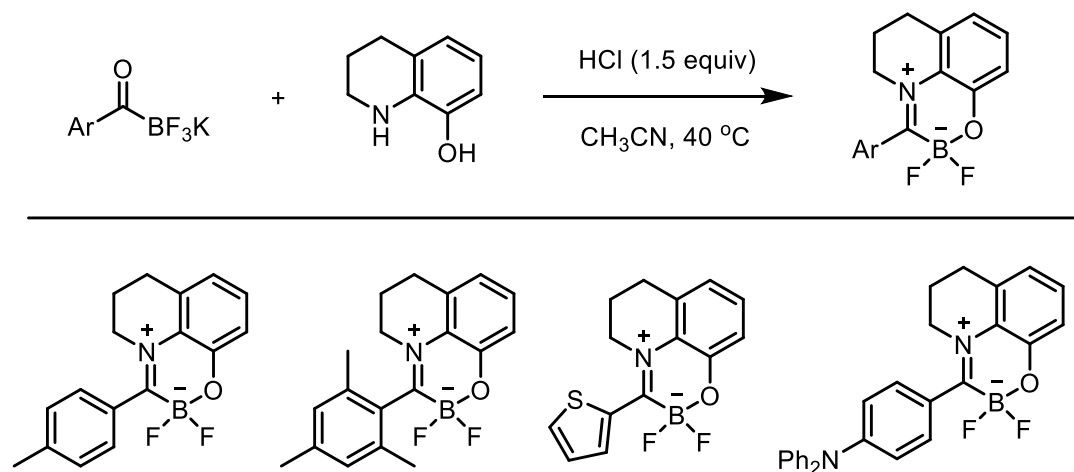
2. 酰基硼化合物的应用

反应机理：相当于 σ -复分解反应



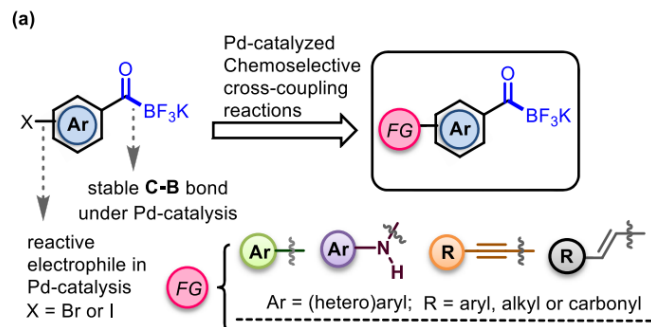
- 设计与合成了8-喹啉酰基三氟硼酸盐，可在 pH 7.4 下与羧胺连接。
- 可以应用于在 pH 7.4，微摩尔浓度下与蛋白质底物进行快速连接。

2. 酰基硼化合物的应用

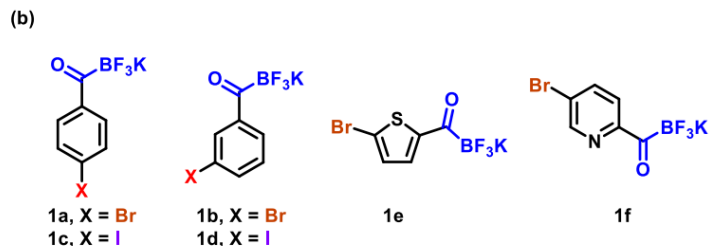


➤ 合成了新型C,O-螯合硼杂环化合物, 得到的五种硼酸盐均呈固态光致发光, 其中一种呈黄色至橙色的可逆机械致变色发光。进一步衍生得到具有 O,C,O-三齿配体的 B-手性硼酸盐, 具有显着的热致变色性。

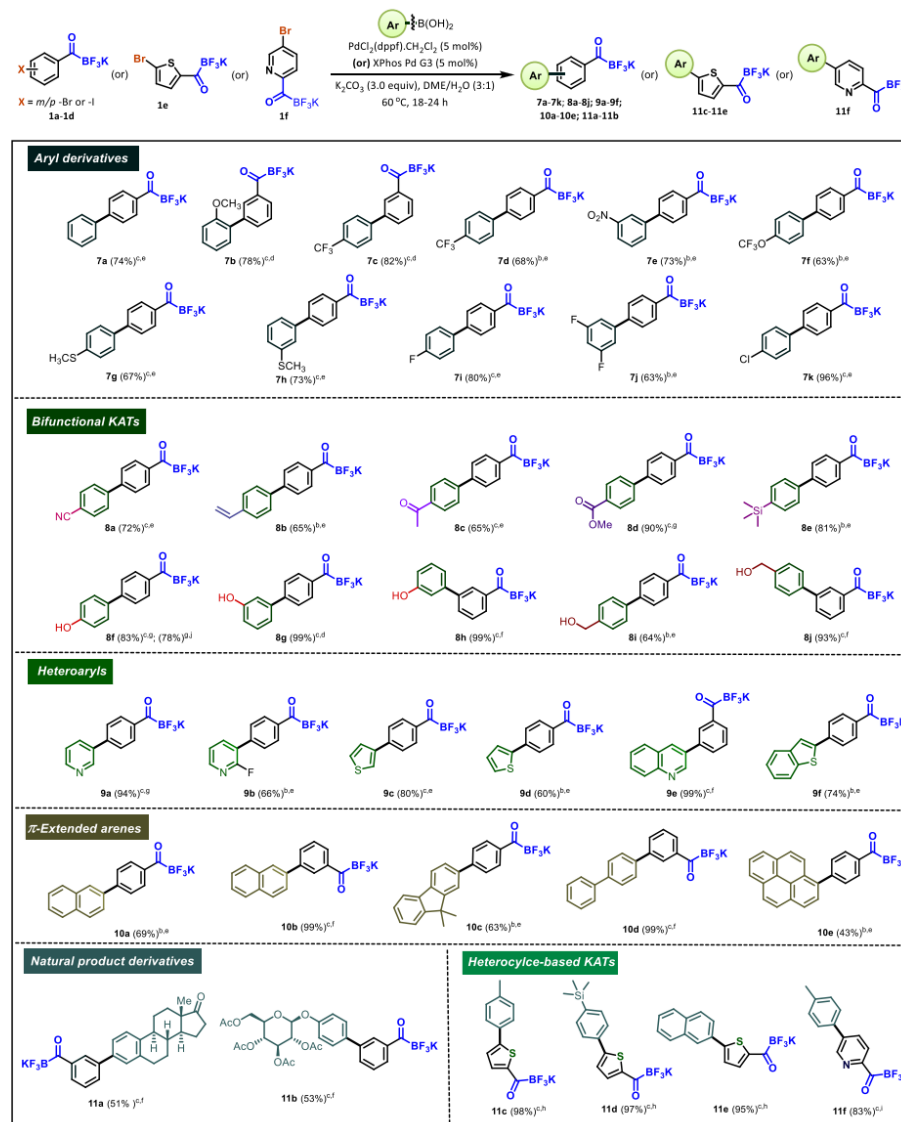
2. 酰基硼化合物的应用



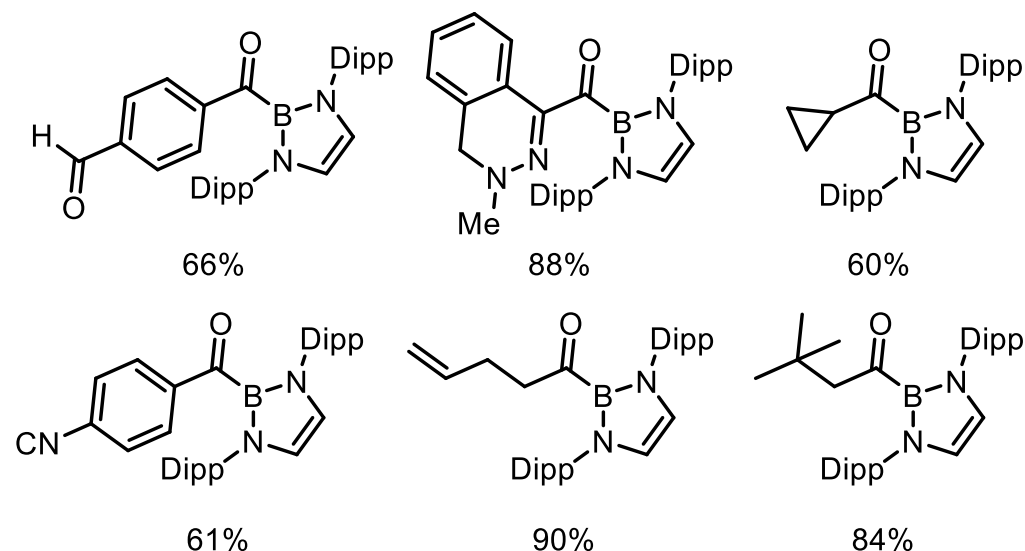
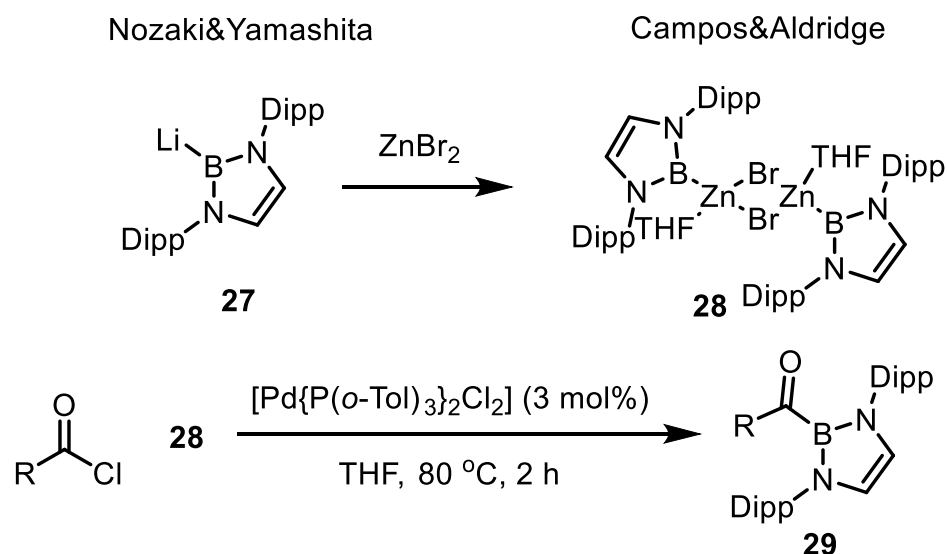
- ◆ chemoselective cross-couplings ◆ 4 sets of diverse KATs (54 examples)
- ◆ complex molecule modification ◆ mild conditions ◆ up to 99% yields



- 开发了化学选择性 Pd 催化方法，用于带有预功能化 KAT 的芳烃的后期多样化。
- 这些方法具有化学选择性交叉偶联、快速多样化、官能团耐受、反应条件温和、操作简单、收率高等特点。

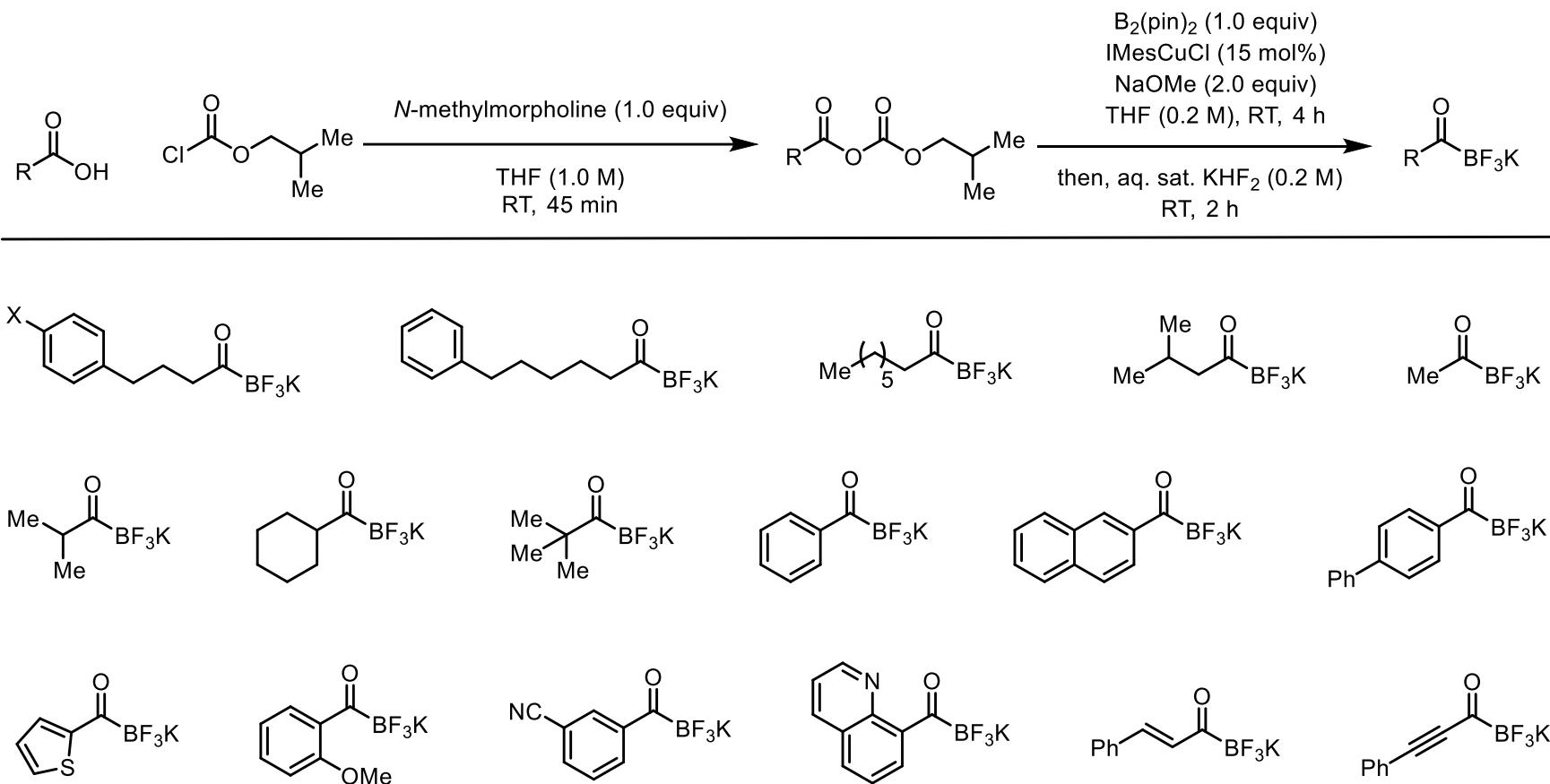


3.1 羧酸衍生物的亲核硼化



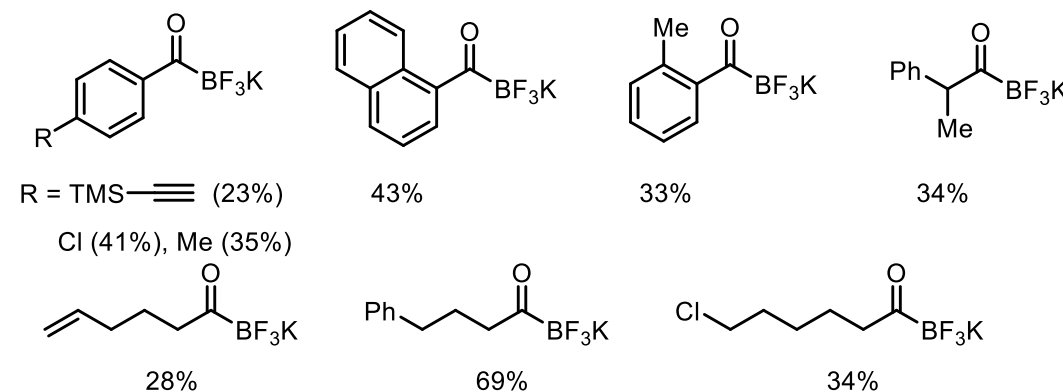
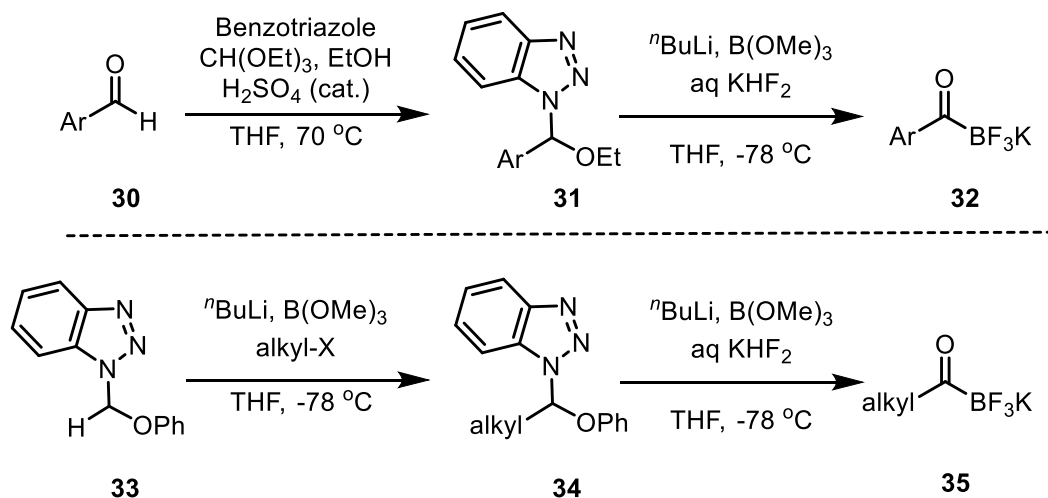
- 将亲核的硼与羧酸衍生物偶联。阴离子亲核硼物种的开发具有挑战性，因为去质子化硼烷物种所需的碱基优先与硼配位，而不是攫取B-H键的质子。
- 目前用于酰基硼合成的硼亲核试剂使用较大的稳定配体来规避这个问题。

3.1 羧酸衍生物的亲核硼化



- 脂肪族和芳香族羧酸通过其混合酸酐的铜催化硼化反应迅速转化为酰基三氟硼酸钾。可以用于制备脂肪族、芳香族和氨基酸衍生的 KAT，并且与多种官能团兼容，包括烯烃、酯、卤化物、腈和受保护的胺。

3.2 从酰基阴离子等价物出发合成

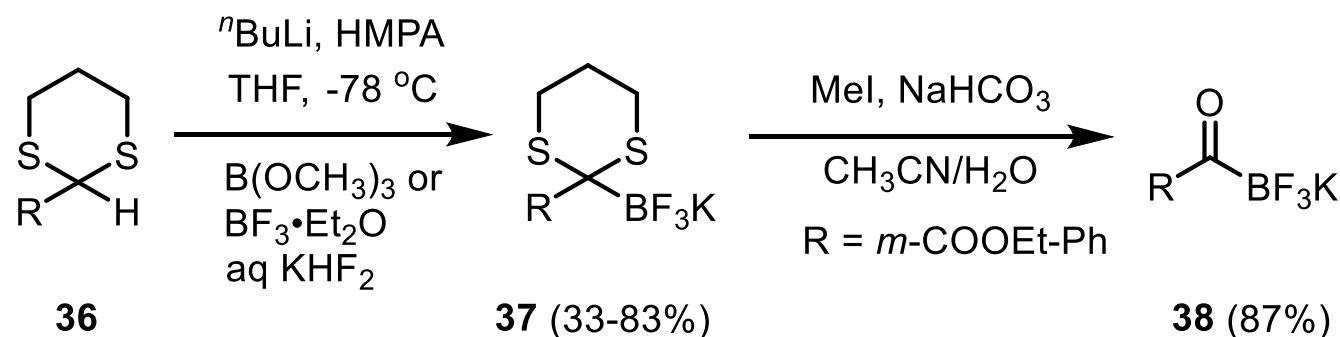


- 有机硼化合物本质上是亲电的，酰基硼化合物可以通过捕获酰基阴离子等价物来获得。这些酰基阴离子被硼酸三甲酯捕获，然后用 KHF_2 水溶液水解以提供各种芳香族和脂肪族 KAT。

J. W. Bode et al., *Org. Lett.* **2012**, 14, 2138 – 2141

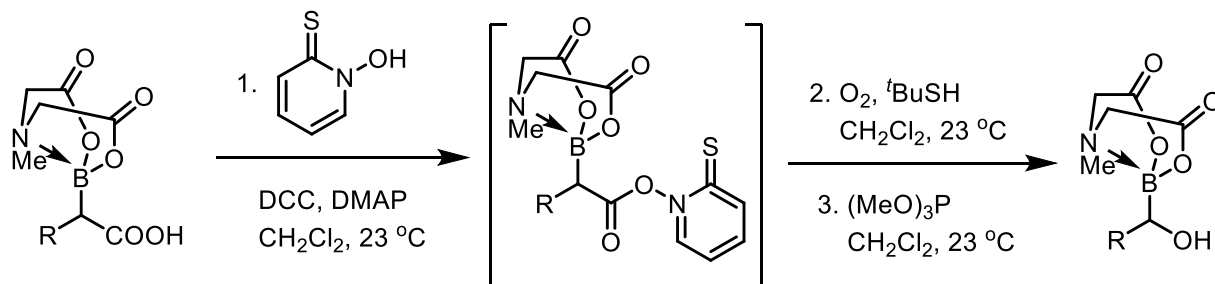
J. W. Bode et al., *Org. Lett.* **2016**, 18, 5336 – 5339 **25**

3.2 从酰基阴离子等价物出发合成

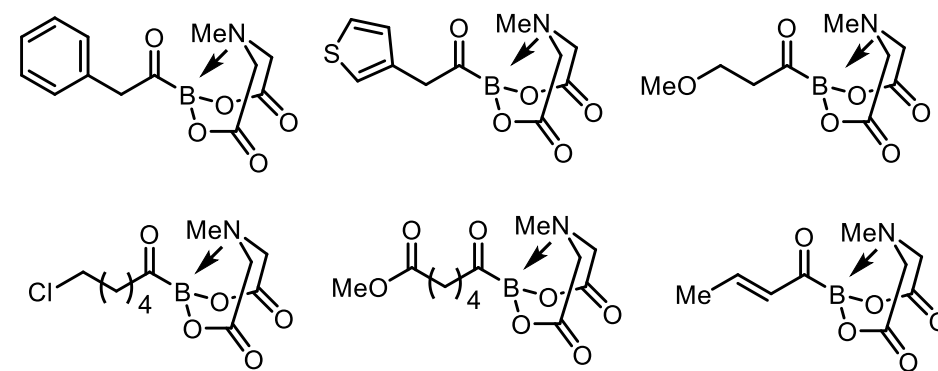
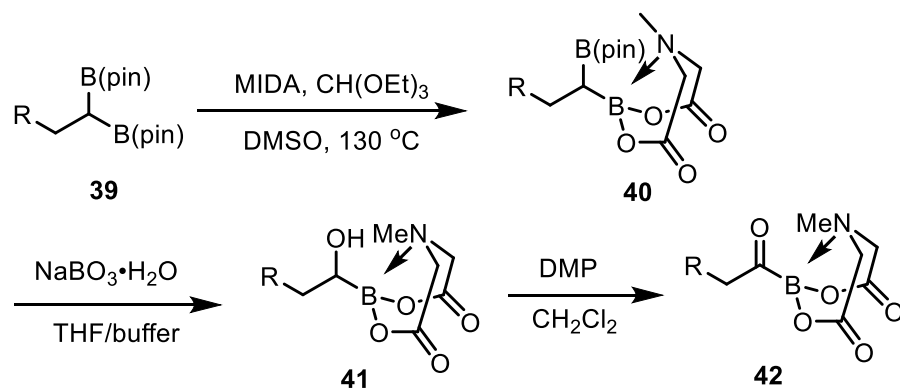


- Stefani 团队在 2008 年报道通过用亲电硼酸盐与 1,3 - 二噻烷 **36** 合成二硫代三氟硼酸钾类化合物 **37**。通过二噻烷的甲基化实现了对酰基三氟硼酸酯 **38** 的脱保护

3.3.1 α -羟基 MIDA 硼酸盐的 Dess-Martin 氧化



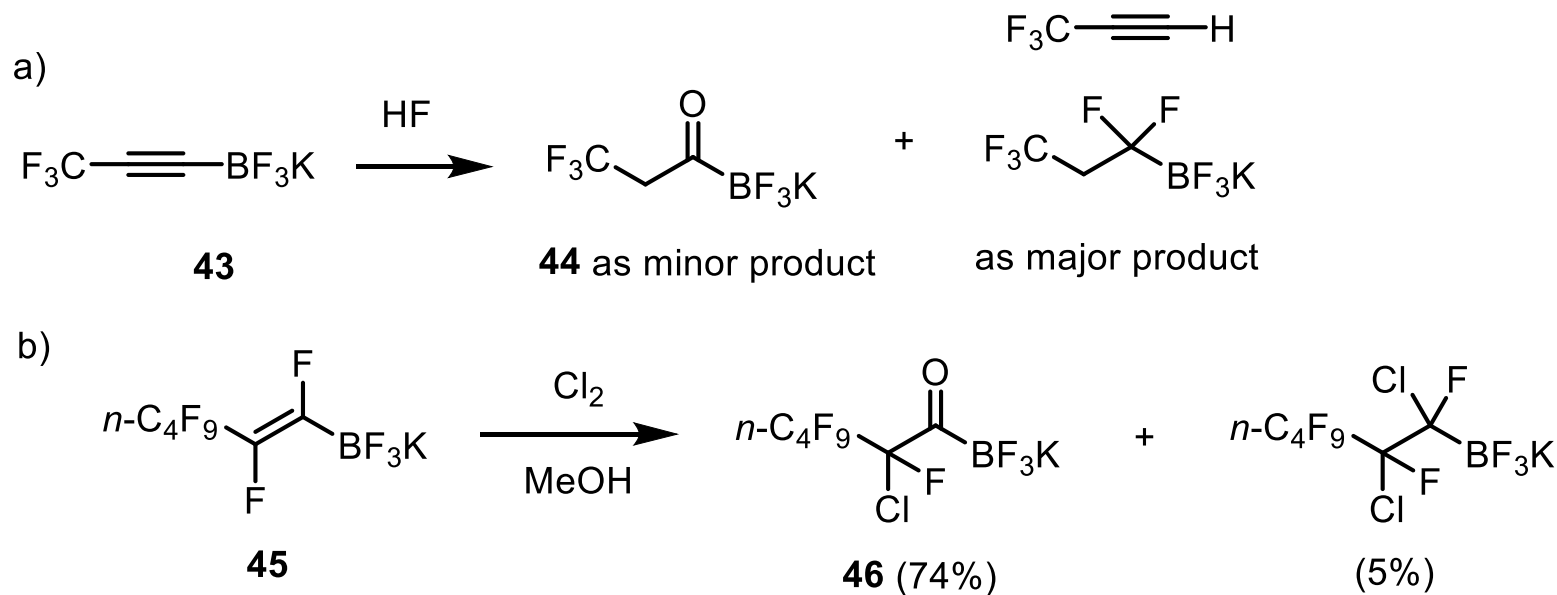
➤ 将硼基保护为三氟硼酸盐或 MIDA 硼酸盐并通过氧化引入羰基来规避直接的酰基硼化。



Yudin, Angew et al., *Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11092 – 11096

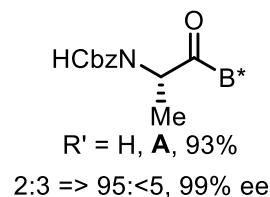
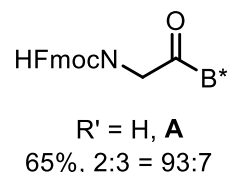
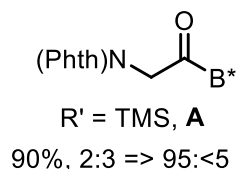
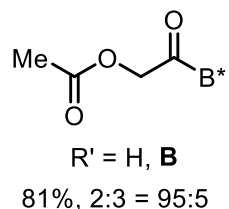
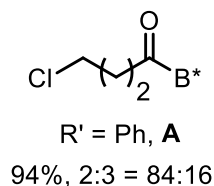
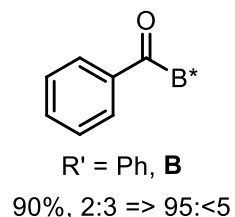
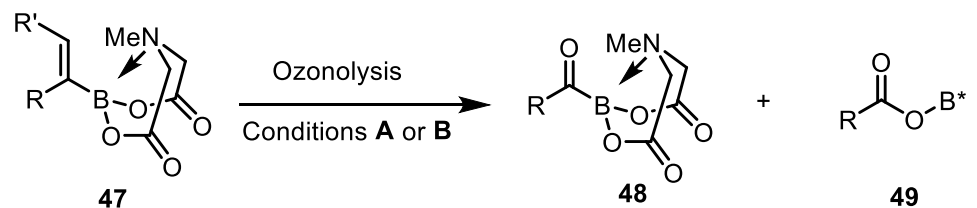
A. Sharma et al., *Chem. Sci.* **2019**, 10, 4684 – 4691

3.3.2 卤代炔烃/烯烃的直接氧化



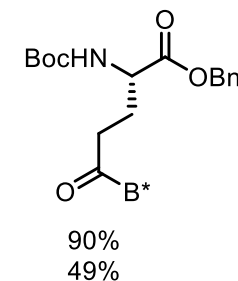
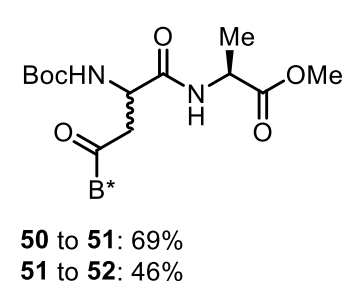
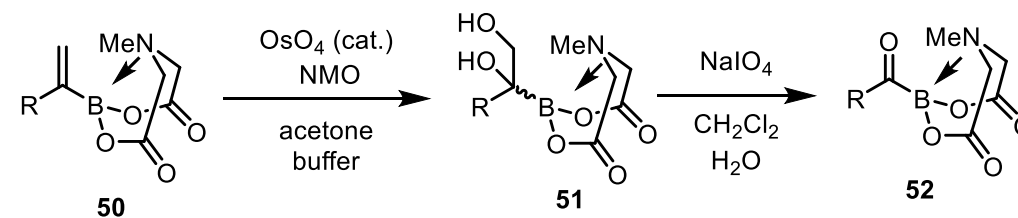
➤ 全氟炔基三氟硼酸盐和全氟烯基三氟硼酸盐的反应。

3.3.3 烯基 MIDA 硼酸盐的氧化裂解



Reaction conditions **A**: O₃, acetone, Me₂S, -78 °C.

Reaction conditions **B**: O₃, pyridine, acetone, -78 °C.

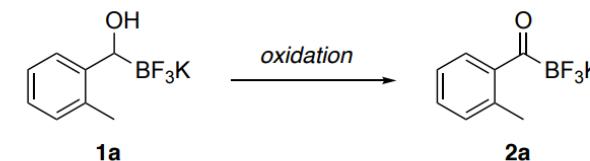
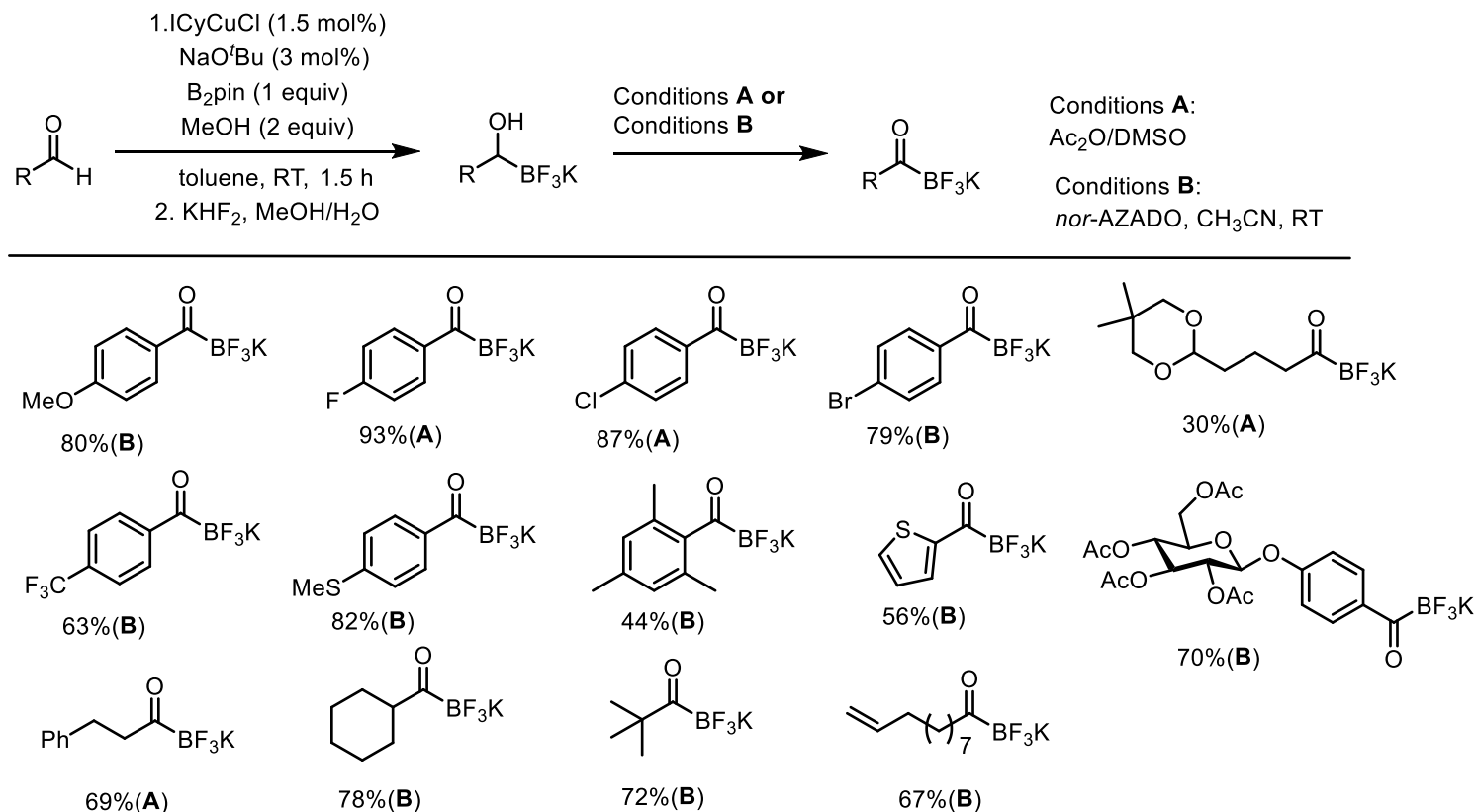


➤ 该反应具有**优异的官能团耐受性**，首次制备了肽连接所必需的**α-氨基酰基硼**。

H. Ito, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 13847 – 13851

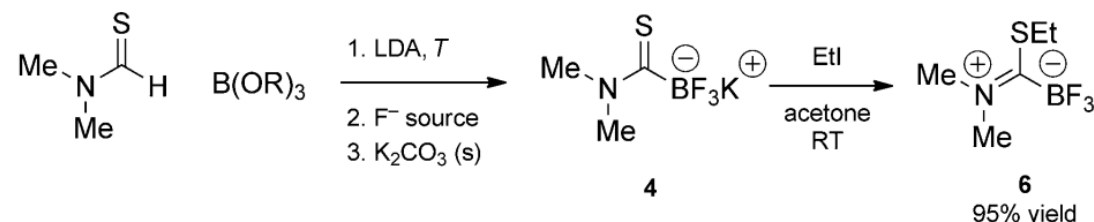
A. Sharma, et al., *Chem. Sci.* **2019**, 10, 4684 – 4691

3.3.4 α -羟基三氟硼酸盐的氧化

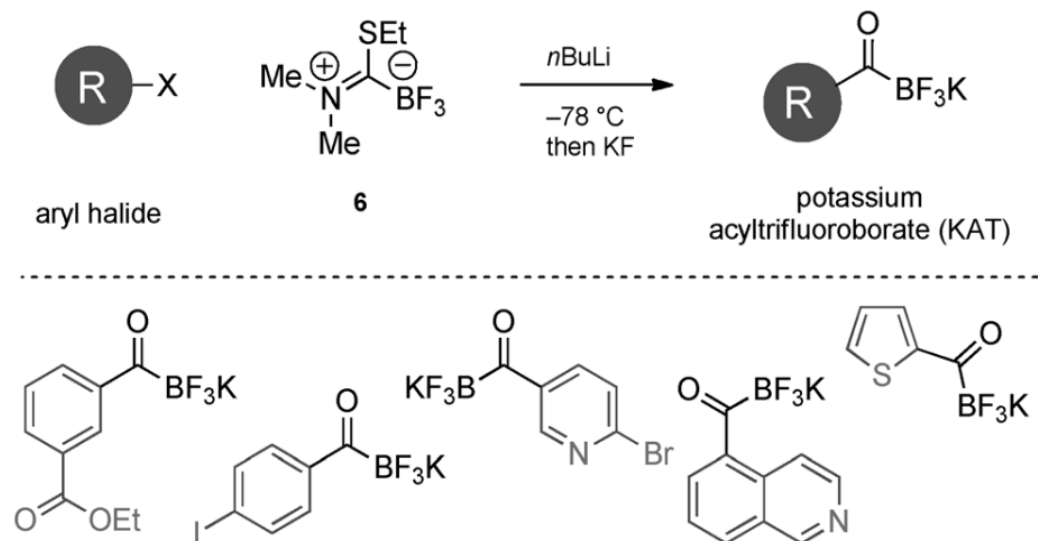


entry	oxidation conditions	yield (%) ^[a]
1 ^b	Dess-Martin periodinane, CH ₂ Cl ₂ , rt, 1.5 h	<5
2 ^c	DMSO, (COCl) ₂ , Et ₃ N, THF, -78 °C, 0.25 h	<5
3 ^d	DMSO, Ac ₂ O, rt, 4 h	85
4 ^e	<i>nor</i> -AZADO, NaNO ₂ , AcOH, rt, 0.5 h	92
5 ^f	AZADOL, NaNO ₂ , AcOH, rt, 17 h	66
6 ^g	AZADOL, NaClO, rt, 0.5 h	<5
7 ^h	AZADOL, PhI(OAc) ₂ , rt, 1 h	<5
8 ⁱ	TPAP, NMO, MS 3A, rt, 2 h	38

3.4 酰基硼转移试剂



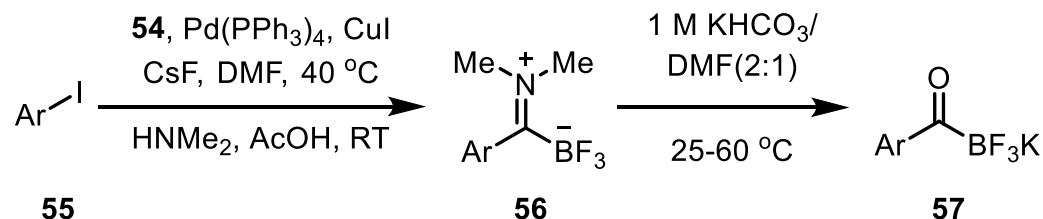
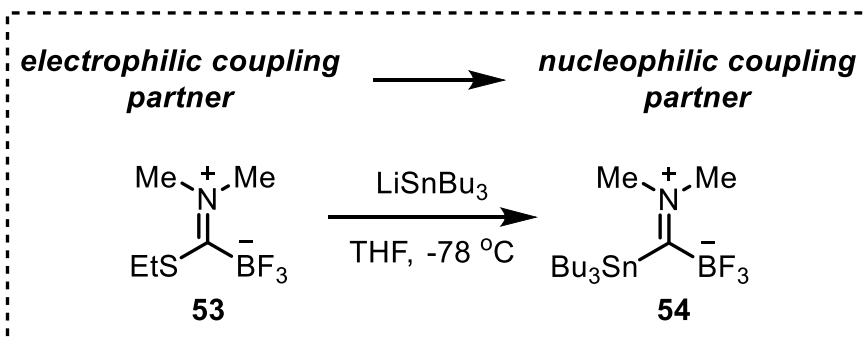
Entry	B(OR) ₃	F ⁻ source	T [°C] ^[b]	Yield [%] ^[c]
				4
1	B(OMe) ₃	KHF ₂ (aq)	-110	15
2	B(OMe) ₃	HF (aq)	-110	40
3	B(OEt) ₃	HF (aq)	-110	80
4	PinB(<i>i</i> OPr)	HF (aq)	-110	90 ^[d]
5	B(OEt) ₃	HF (aq)	-78	3



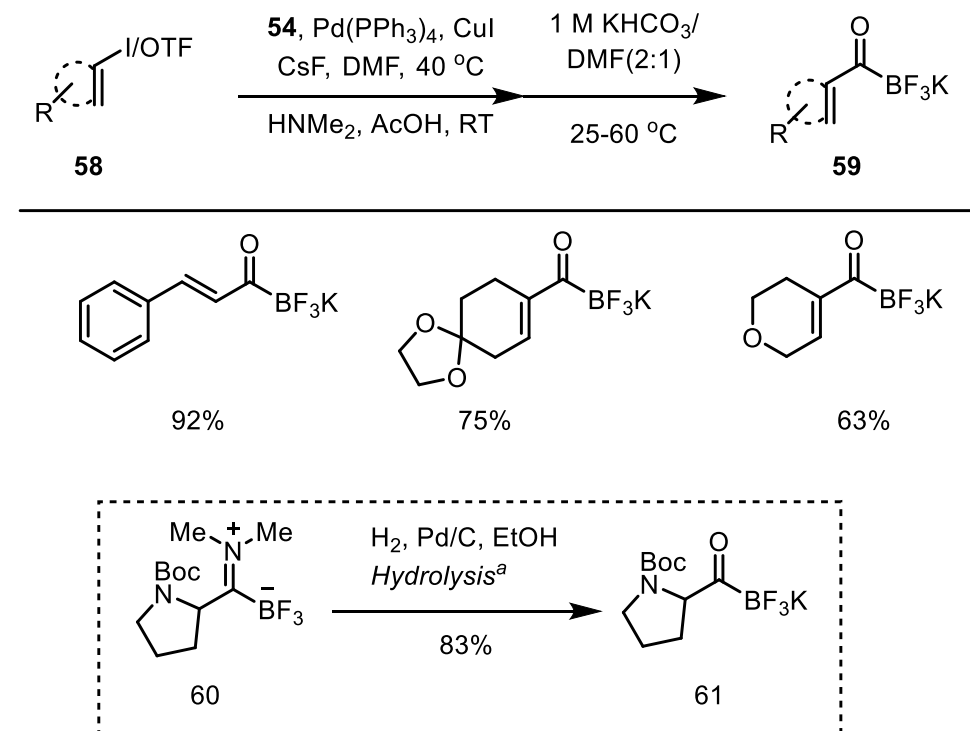
Scheme 1. One-step synthesis of acyltrifluoroborates.

- 酰基硼转移试剂通过 C-C 键进行亲核加成或交叉偶联引入。这提高了对合成 KAT 衍生物特别重要的**官能团耐受性**。
- 2014年，Bode团队报道了一种新试剂的设计和合成，用于从芳基卤化物和杂芳基卤化物一步制备酰基三氟硼酸钾（KATs）。

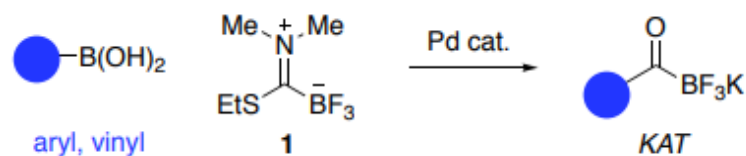
3.4 酰基硼转移试剂



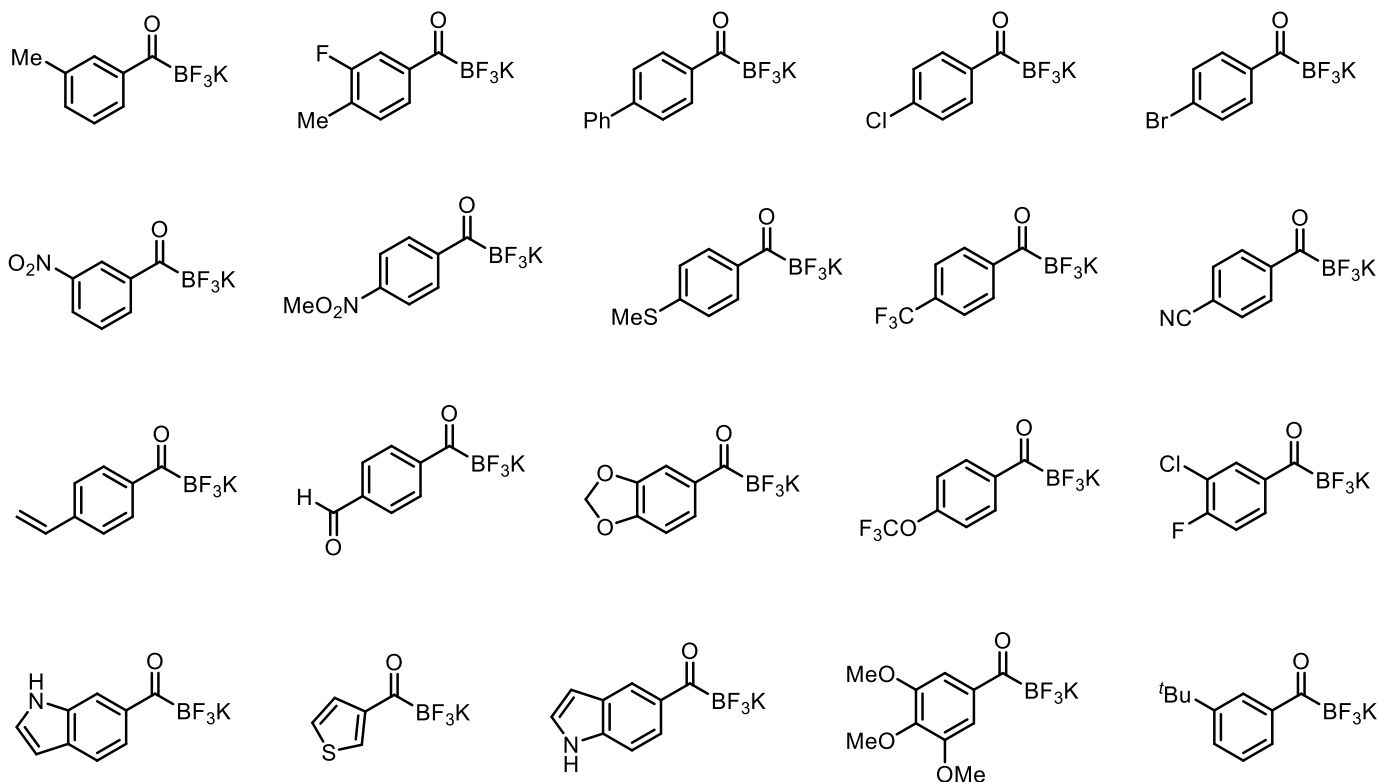
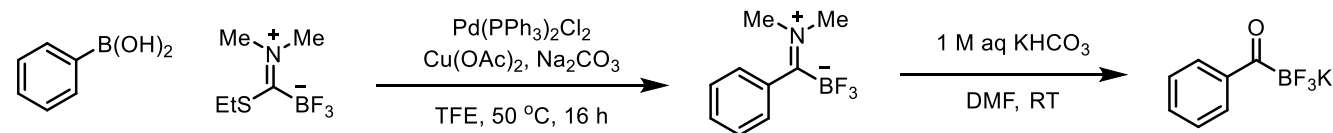
- 该方法首次使制备 α,β -不饱和酰基三氟硼酸盐以及氨基酸KATs的前体成为可能。



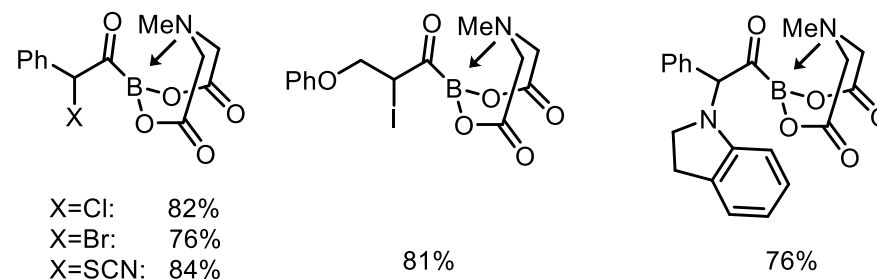
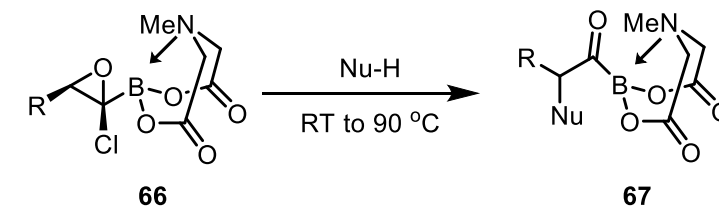
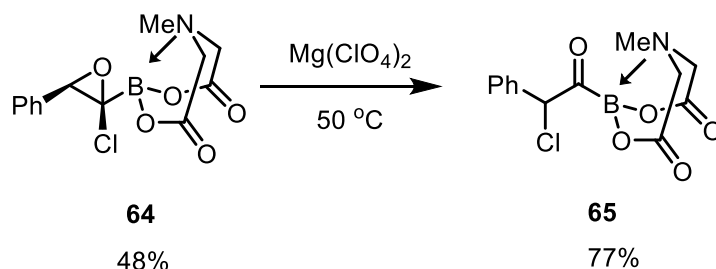
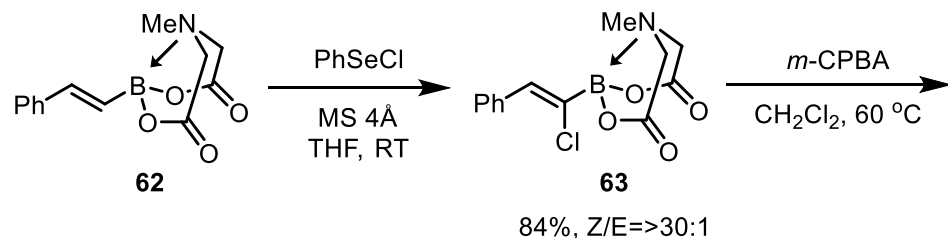
3.4 酰基硼转移试剂



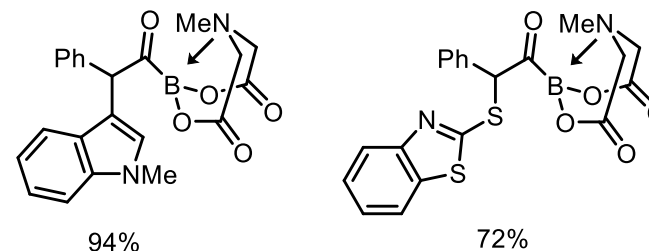
- 报道了通过硼酸和硫代亚胺酯 KAT 转移试剂的钯催化的交叉偶联反应合成酰基三氟硼酸钾。



3.4 酰基硼转移试剂



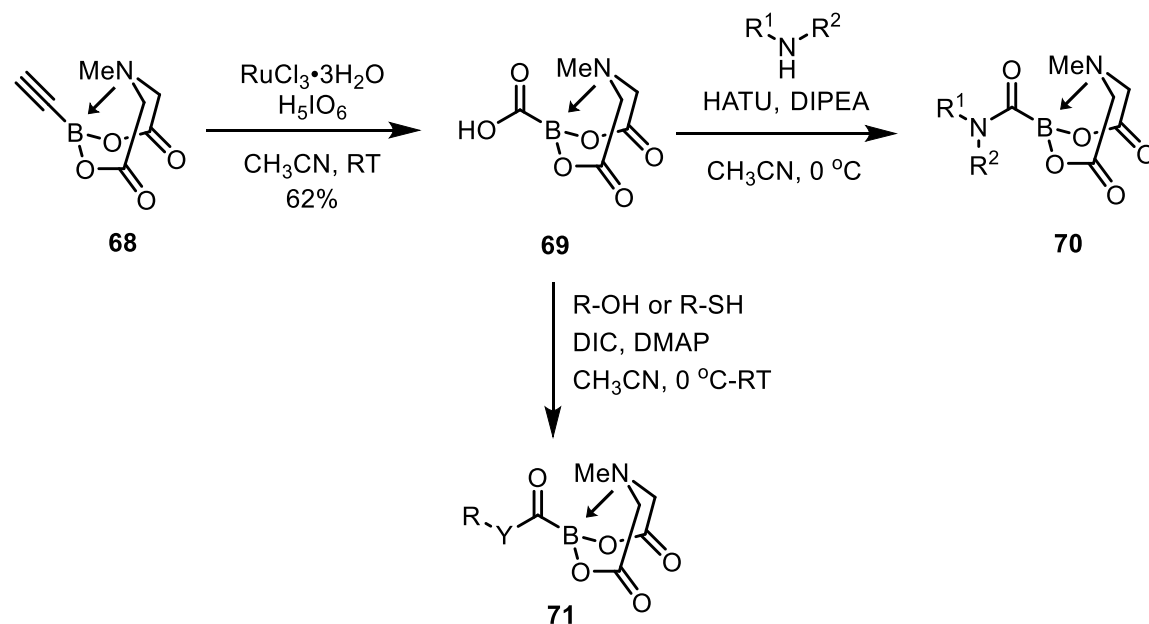
- Wang 团队报道 α -氯取代的酰基硼，合成了几种 α -功能化酰基 MIDA 硼酸酯。
- 这种方法的优点是底物乙烯基硼酸酯较为容易获得，缺点是收率较低、复杂的环氧化步骤。



Yudin, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13770 – 13773

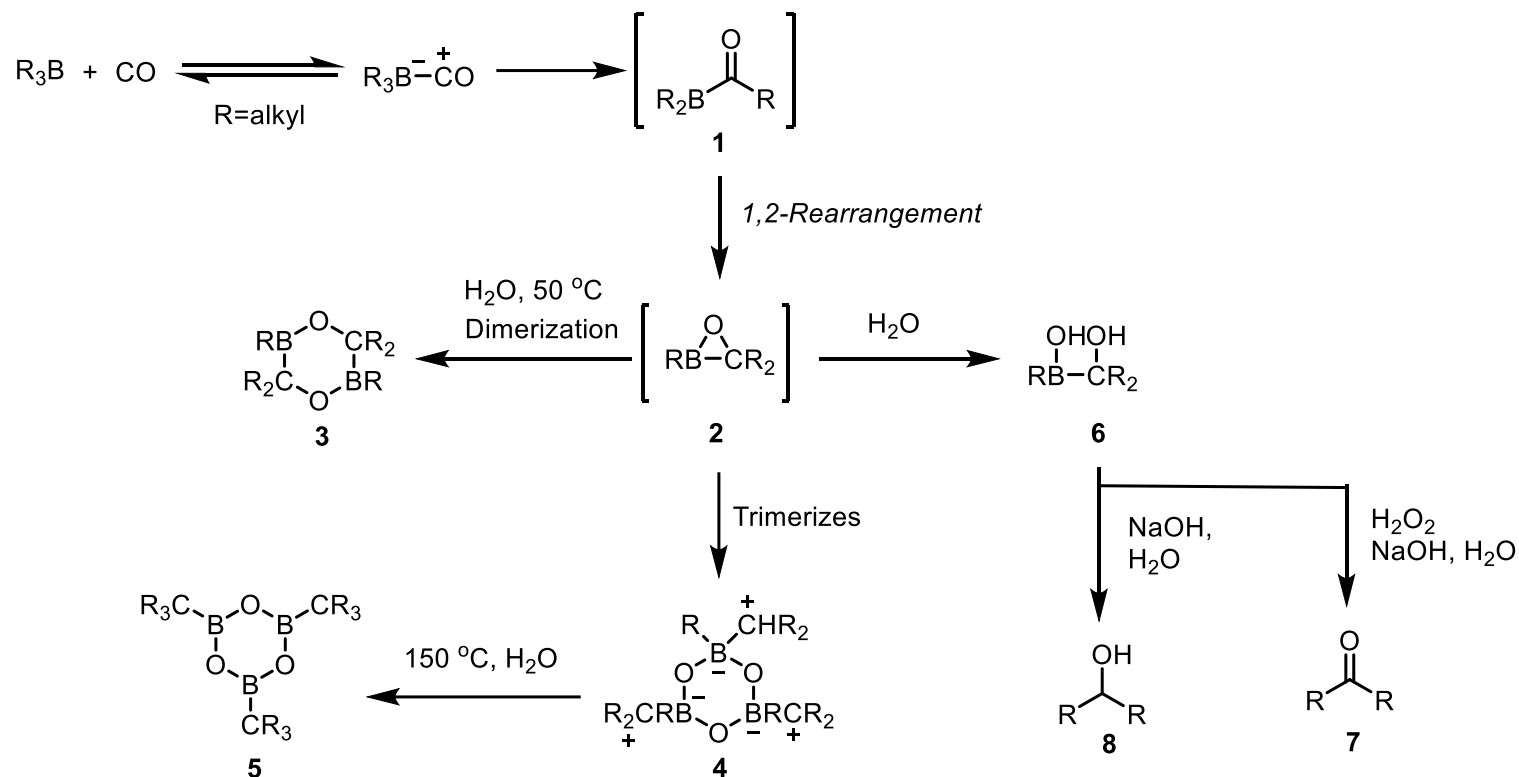
M. D. Burke, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13774 – 13777

3.4 酰基硼转移试剂



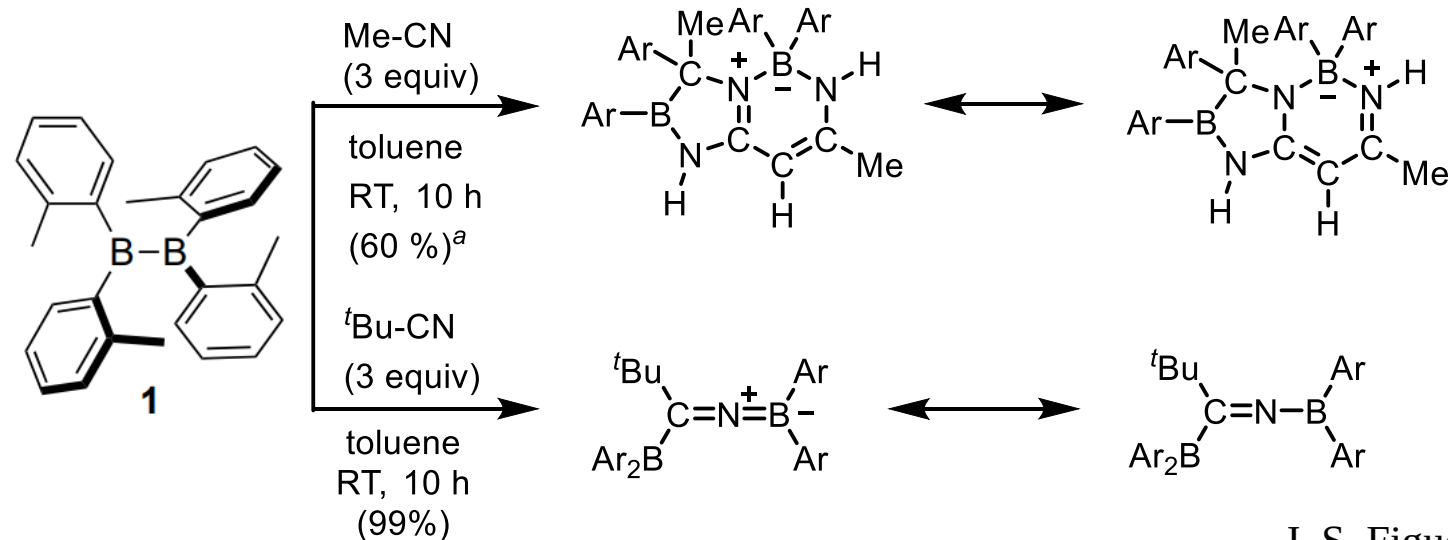
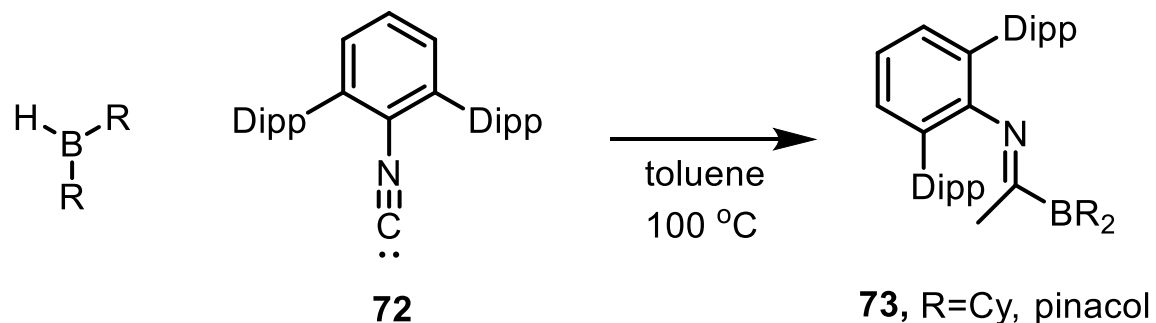
- 报道了新型结构单元羧基-MIDA-硼酸盐的合成和应用。
- 羧基-MIDA-硼酸盐可以进行类似于有机羧酸的反应，从而提供氨基甲酰基-、氧代碳-和硫代碳硼酸盐。

3.5 CO 插入策略



- Hillman 和 Brown 在 1970 年代在研究三烷基硼烷-CO 配合物时尝试在没有过渡金属的情况下插入 CO。但是由于重排和二聚化，无法合成分离酰基硼烷。

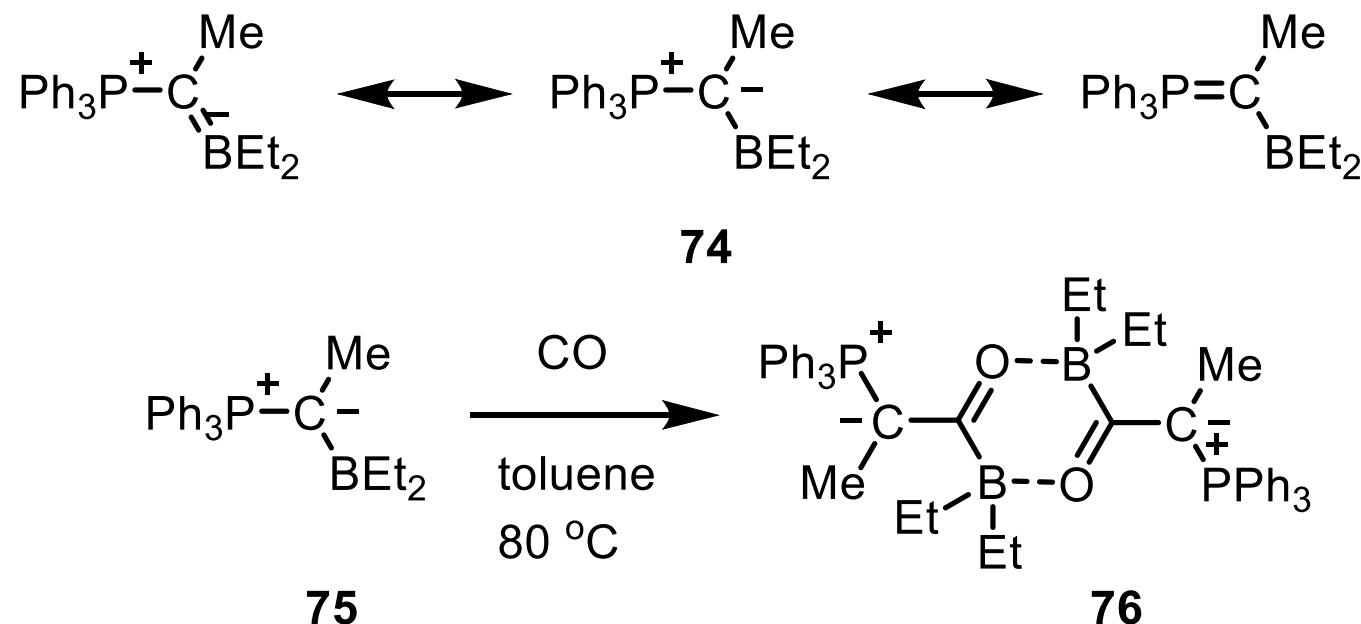
3.5 CO 插入策略



- Figueroa 团队的研究表明，可以通过在异氰化物上引入大体积的取代基来防止二聚化。
- 使用大体积新戊腈与四（邻甲苯基）二硼烷二硼化合成 N, C-二硼亚胺。

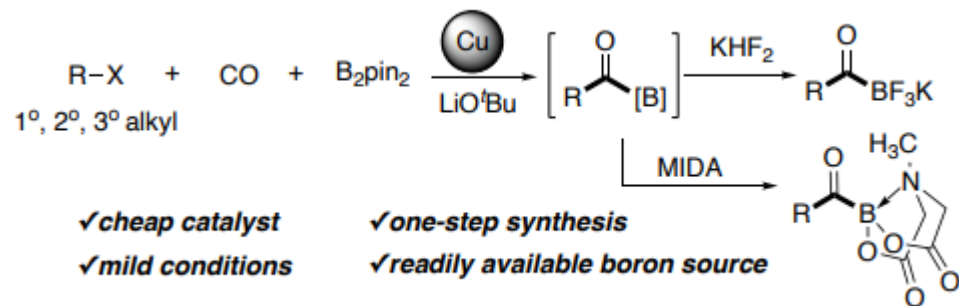
J. S. Figueroa, et al., *Chem. Commun.* **2015**, 51, 541 – 544

M. Yamashita, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 317 – 321 **37**

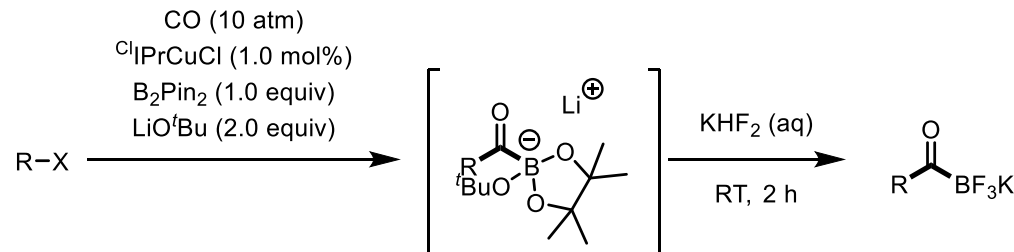


- 2018年, Breher 团队合成了 α -硼化磷鎓内盐 **74**, 它显示出类似“受阻Lewis酸碱对”(FLP) 的特性。
- 这种方法的研究较为初步的, 但结果表明, 在没有进一步重排的情况下, 用CO插入硼烷化合物是可行的, 提示了这种方法作为合成酰基硼化合物的可行途径的潜力。

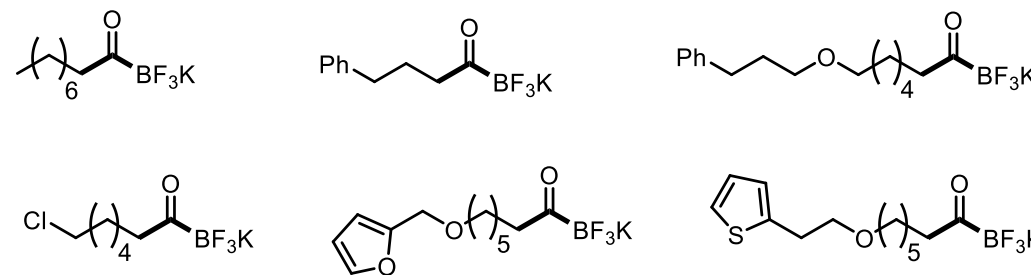
3.5 CO 插入策略



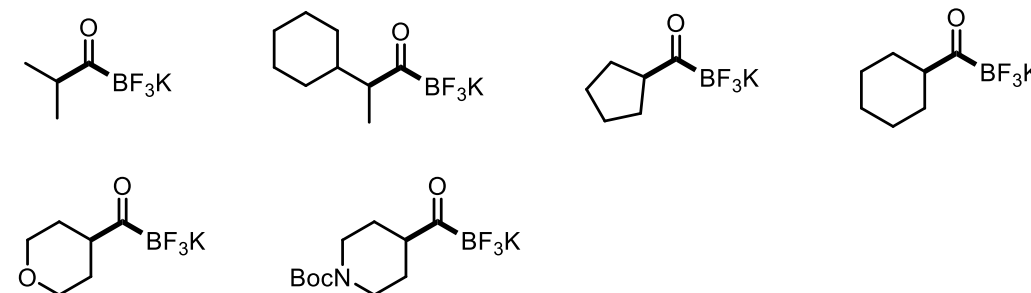
- 一种铜催化的未活化烷基卤化物的羰基化硼化反应，通过用 KHF_2 水溶液处理原位形成的四配位酰基硼中间体，能够以高产率有效合成脂肪族酰基三氟硼酸钾。
- 提供了以一锅方式轻松获得 N-甲基亚氨基二乙酰 (MIDA) 酰基硼酸盐以及 α -甲基化酰基三氟硼酸钾的方法。



primary alkyl iodides

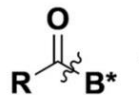


secondary alkyl iodides

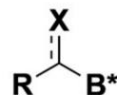


3. 总结与展望

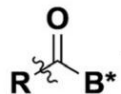
1), 2) Borylation of acyl cation/anion



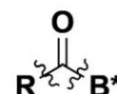
3) Oxidation of $C\equiv X$



4) Transfer reagents containing (CO)-B bond



5) CO insertion



1. 羧酸衍生物的亲核硼化;
2. 用亲电硼捕获酰基阴离子等价物;
3. 含有预先安装的 C-B 键的底物的氧化;
4. 含有完整 (CO)-B 键的转移试剂;
5. 羰基插入 C-B 键。

- 在过去的几年中，合成酰基硼化合物的路线研究取得了取得了较大的突破，尤其是合成脂肪族衍生物。
- 目前的亲核试剂要么不具备必要的反应性，要么难以大规模合成。
- 炔基衍生的酰基硼化合物的合成尚未实现，提示这种结构可能存在不稳定性。
- 需要合成更多带有更复杂侧链氨基酸的KATs。
- 通过硼自由基物种进行光氧化还原化学的近期前景可能会提出另一种有待探索的有希望的方法。

敬请大家批评指正!

汇报人：康文郁（硕士一年级）

日期：2022年06月06日

