

## C-H-Borylierung

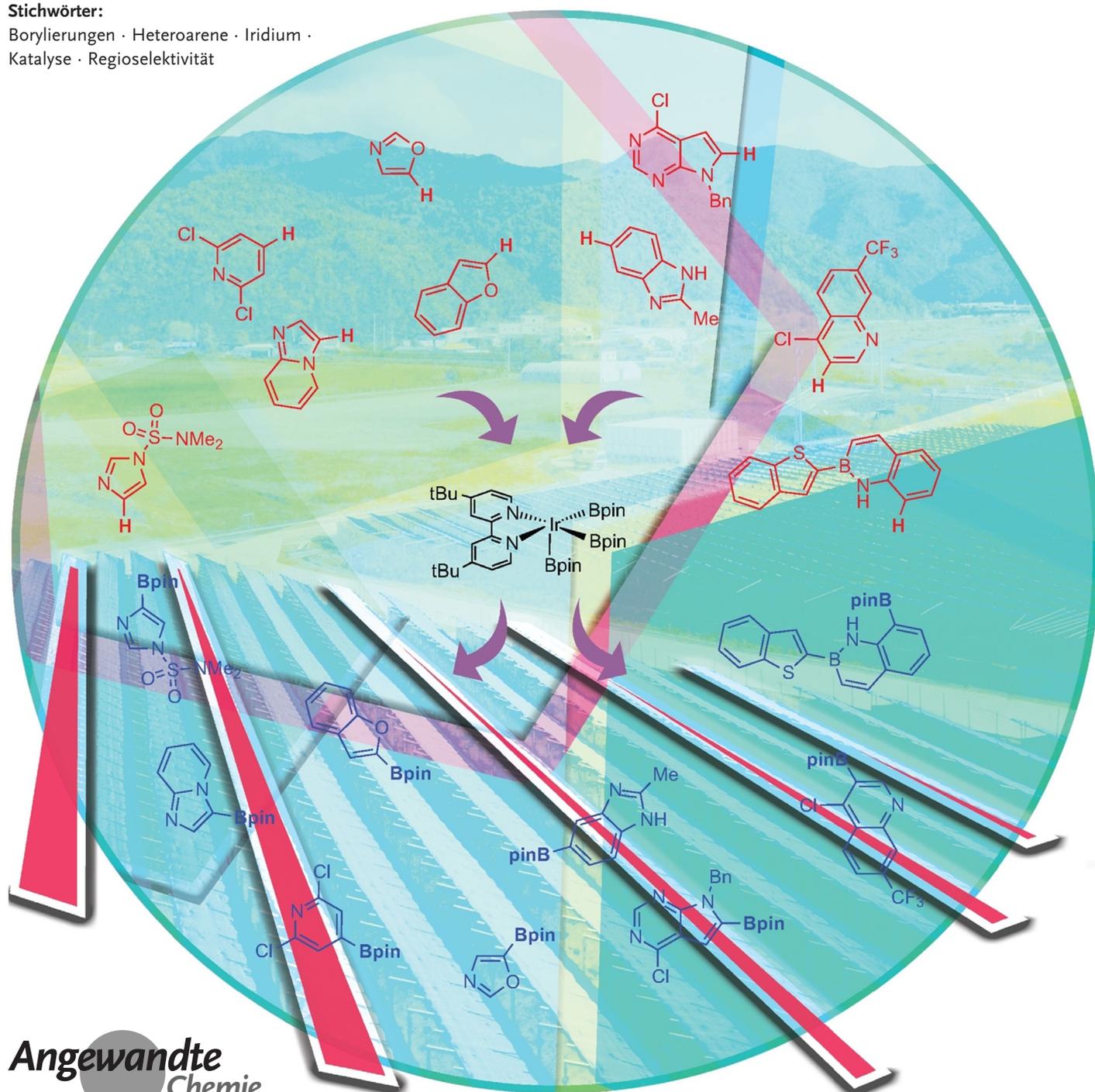
Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 2796–2821Internationale Ausgabe: [doi.org/10.1002/anie.202001520](https://doi.org/10.1002/anie.202001520)Deutsche Ausgabe: [doi.org/10.1002/ange.202001520](https://doi.org/10.1002/ange.202001520)

# Iridium-katalysierte C-H-Borylierung von Heteroarenen: Eine Balance zwischen sterischer and elektronischer Regiokontrolle

Jay S. Wright, Peter J. H. Scott und Patrick G. Steel\*

**Stichwörter:**

Borylierungen · Heteroarene · Iridium ·  
Katalyse · Regioselektivität



**Die Ir-katalysierte Borylierung aromatischer C-H-Bindungen ist heute die bevorzugte Methode zur Synthese aromatischer Organoborverbindungen. Sie ist hocheffizient, toleriert vielzählige Substituenten und kann bei carbo- wie auch heterocyclischen Substraten angewendet werden. Die Regioselektivität der C-H-Aktivierung beruht hauptsächlich auf sterischen Überlegungen, und in den letzten Jahren gab es erhebliche Bemühungen, selektivere Prozesse für weniger eingeschränkte Substrate zu entwickeln. Allerdings haben sich viele Arbeiten auf benzoide Arene konzentriert, wogegen Heteroarene begehrte und anspruchsvolle Substrate bleiben, in denen die Reaktivität und Regioselektivität von der Stellung und/oder Art der Heteroatome abhängt. Dieser Aufsatz gibt einen Überblick über die Borylierung von Heteroarenen und konzentriert sich auf den Einfluss sterischer und elektronischer Effekte auf das regiochemische Ergebnis. Außerdem soll er durch Verknüpfung mit dem derzeitigen mechanistischen Verständnis einen Einblick in die momentanen Möglichkeiten und Richtungen für weitere notwendige Entwicklungen bieten.**

## 1. Einleitung

Verbindungen mit heteroaromatischem Gerüst kommen häufig in Arzneimitteln, bioaktiven Molekülen, Liganden in Metallkomplexen, Naturstoffen, Agrochemikalien und anderen funktionellen Materialien vor.<sup>[1–7]</sup> Deshalb sind atomökonomische, gestraffte Synthesen dieser Moleküle von hohem kommerziellem Wert. Die meisten Heteroarene werden traditionellerweise durch De-novo-Synthese hergestellt, und Variationen von Substitutionsmustern sind oft mit hohem Synthesaufwand verbunden. Somit sind Methoden, die Modifikationen in einem Spätstadium der Synthese ermöglichen, gefragt. Besonders C-H-Aktivierungsstrategien, die die allgemeine Atomökonomie und die Anzahl an Syntheseschritten verbessern, haben die Aufmerksamkeit vieler Forschungsgruppen an Universitäten und in der Industrie erregt, und eine Vielzahl an Synthesemethoden für die Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff- und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen wurde entwickelt. Die Iridium-katalysierte C-H-Borylierung wurde eine der Hauptmethoden dieser Chemie, was die Vielseitigkeit der C-B-Bindung zum Ausdruck bringt. Die Regioselektivität der C-H-Borylierung von Heteroarenen kann jedoch schwierig vorherzusagen sein, und dieser Aufsatz fasst das derzeitige Verständnis dieser wichtigen Transformation zusammen.

## 2. Aromatische Boronsäureester

### 2.1. Einführung in die Organoborverbindungen

Auch wenn Organoborverbindungen in der Natur nicht vorkommen, finden sie immer mehr neue Anwendungen in der Radiochemie, der chemischen Biologie, der medizinischen Chemie sowie in Polymeren und anderen funktionellen

## Aus dem Inhalt

1. Einleitung	2831
2. Aromatische Boronsäureester	2831
3. Aromatische C-H-Borylierung	2833
4. Borylierung von Heteroarenen	2836
5. Zusammenfassung	2854

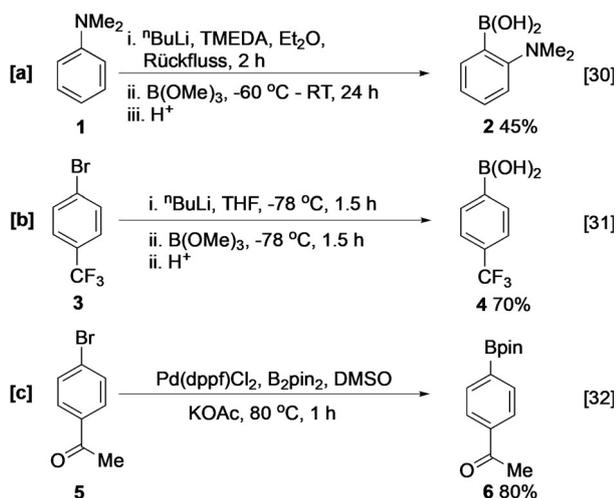
Materialien (Abbildung 1).<sup>[8–18]</sup> Der größte Nutzen dieser Verbindungen ist jedoch ihr Gebrauch als Reagenzien in der Synthese. 1979 berichteten Suzuki und Miyaura über die Möglichkeit der Umsetzung von Organoborverbindungen mit Organohalogenen unter katalytischer Verwendung von Pd in einer Kreuzkupplung unter Bildung einer C-C-Bindung.<sup>[19,20]</sup> Diese Reaktion ist mittlerweile die am zweithäufigsten verwendete in der medizinischen Chemie und Naturstoffsynthese.<sup>[21]</sup> In der Folge wurden viele nützliche Transformationen der C-B-Bindung entwickelt,<sup>[22–27]</sup> wodurch die Stellung von Organoborverbindungen als wichtige Zwischenprodukte gefestigt wurde. Viele verschiedene Organoborderivate (Abbildung 2), wie Borane, Boronsäuren, Boronsäureester (Borate), Borinsäuren, Borinsäureester, Boroxine und Trifluorborate, wurden in diesen Rollen eingesetzt, am häufigsten wird aber der Boronsäureester verwendet. Dies spiegelt die leichte Handhabung, gute Reaktivität und Löslichkeit sowie die – verglichen mit anderen Organometallverbindungen, wie Organozinn-, Organozink- und Organokupferverbindungen – höhere Luftstabilität, geringere Toxizität und kommerzielle Verfügbarkeit wider.<sup>[28,29]</sup> Während Alkyl- und Alkenylboronate immer mehr Verwendung finden, bleiben aromatische Derivate die wichtigste Klasse der Boronsäureester.

[\*] Dr. J. S. Wright, Prof. Dr. P. G. Steel  
Department of Chemistry, University of Durham  
Science Laboratories, South Road Durham, Durham, DH1 3LE  
(Großbritannien)  
E-Mail: p.g.steel@durham.ac.uk  
Dr. J. S. Wright, Prof. Dr. P. J. H. Scott  
Department of Radiology, University of Michigan  
Ann Arbor, Michigan (USA)

 Die Identifikationsnummer (ORCID) eines Autors ist unter: <https://doi.org/10.1002/ange.202001520> zu finden.

 © 2020 Die Autoren. Veröffentlicht von Wiley-VCH GmbH. Dieser Open Access Beitrag steht unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License, die jede Nutzung des Beitrages in allen Medien gestattet, sofern der ursprüngliche Beitrag ordnungsgemäß zitiert wird.



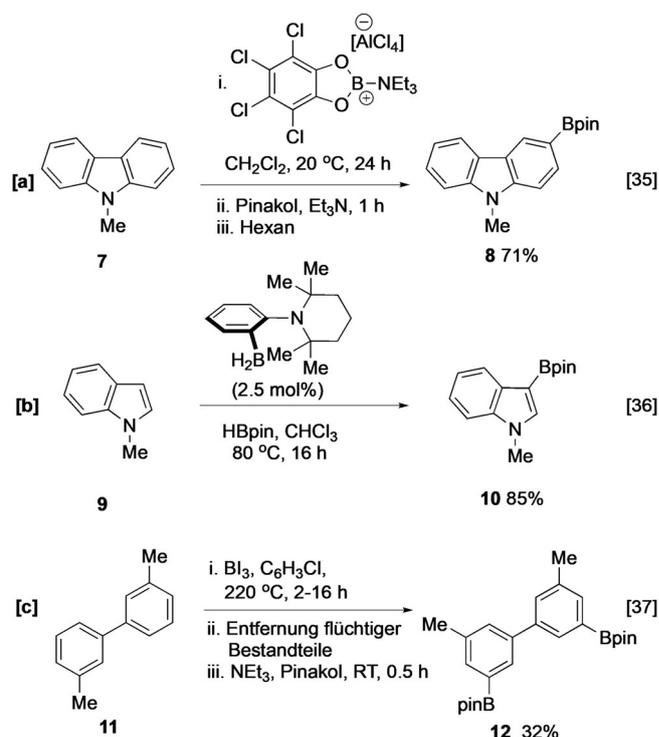


**Schema 1.** Ausgewählte Synthesen von Arylborverbindungen. dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen, pin = Pinakolyl, TMEDA = Tetramethylethylendiamin.

dingungsgebiet, mildere Reaktionsbedingungen und eine verbesserte Atomökonomie ermöglichen (Schema 1c).<sup>[27,32–34]</sup> Während dieser Zugang so angepasst werden kann, dass Modifikationen in einem späten Synthesestadium erfolgen können, ist er immer noch durch den Bedarf eines vorfunktionalisierten Arylhalogenids limitiert. Einen einfacheren Ansatz zur Borylierung bietet die direkte Transformation einer C-H- in eine C-B-Bindung. Die katalytische Borylierung aromatischer C-H-Bindungen hat in einem signifikanten Ausmaß die Defizite dieser anderen Strategien behoben.

### 3. Aromatische C-H-Borylierung

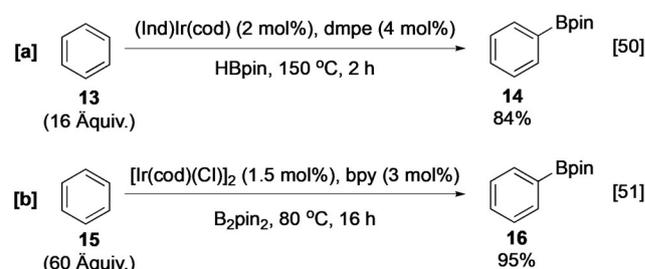
Die C-H-Borylierung von Arenen, die direkte Umsetzung einer C-H- zu einer C-B-Bindung, kann durch elektrophile und frustrierte Lewis-Paare (FLPs) oder metallkatalysierte Wege erzielt werden. Der erste Weg – eine Reaktion eines Arens mit einem in situ generierten Boreniumion – ist generell limitiert auf nukleophile Arene, einschließlich verschiedener heterocyclischer Systeme, wie Carbazol **7** (Schema 2a).<sup>[35]</sup> Amin-Boran-FLPs ermöglichen die katalytische, dehydrierende C-H-Borylierung elektronenreicher (Hetero)arene mit ähnlichen Regioselektivitäten (Schema 2b).<sup>[36]</sup> Eine sterisch kontrollierte elektrophile C-H-Borylierung von Arenen kann auch durch die Verwendung von Bortriiodid erreicht werden (Schema 2c).<sup>[37]</sup> Durch den Einsatz etlicher Übergangsmetallkatalysatoren kann eine weitaus größere Vielfalt an Substraten umgesetzt werden. Von diesen werden vor allem Iridiumtris(boryl)-Komplexe als Katalysatorsysteme bevorzugt, und dieser Aufsatz konzentriert sich auf die Anwendung dieser Systeme in der Borylierung heterocyclischer Substrate. Andere Übergangsmetallkomplexe, darunter Pd-, Co-, Fe-, Zn-, Ru-, Ni-, Pt-, Rh- und Mn-Komplexe, können ähnliche Transformationen katalysieren, werden aber nur besprochen, wenn sie offensichtliche Vorteile in der Regiokontrolle bieten.<sup>[38–46]</sup>



**Schema 2.** Ausgewählte Beispiele elektrophiler aromatischer C-H-Borylierung mithilfe von a) einem Borenium-Kation, b) frustrierten Lewis-Paaren, c) B1<sub>3</sub>.

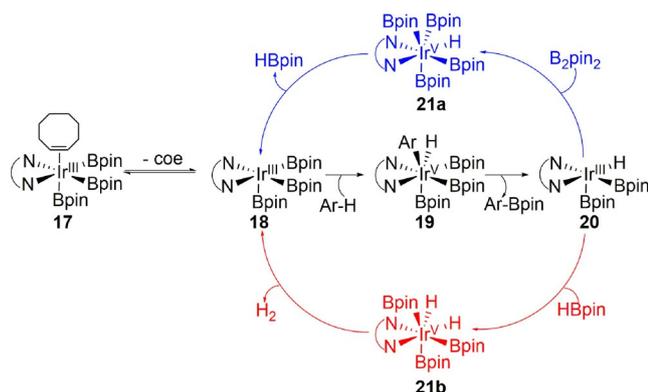
#### 3.1. Ir-katalysierte C-H-Borylierung von Arenen

Aufbauend auf früheren Arbeiten, in denen andere Iridiumboryl-Komplexe verwendet wurden,<sup>[47–49]</sup> publizierten unabhängig voneinander die Gruppen um Smith (Schema 3a) sowie Hartwig, Ishiyama und Miyaura (Schema 3b) die katalytische Borylierung aromatischer C-H-Bindungen durch Ir<sup>III</sup>-Tris(boryl)-Komplexe mit Phosphan- bzw. Bipyridinliganden.<sup>[50,51]</sup> Variationen des letztgenannten Systems werden aufgrund der höheren Umsatzzahl (turnover number) und Stabilität für C-H-Borylierungen heutzutage verwendet, meist in einer Kombination von [Ir(cod)(OMe)]<sub>2</sub> mit 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin (dtbpy) oder 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-phenanthrolin (tmphen) als Ligand und B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> oder HBpin als Borquelle.<sup>[51–54]</sup>



**Schema 3.** Bahnbrechende Berichte über die Ir-katalysierte C-H-Borylierung. bpy = 2,2'-Bipyridin, cod = 1,5-Cyclooctadien, dmpe = 1,2-Bis(dimethylphosphino)ethan, Ind = Indenyl.

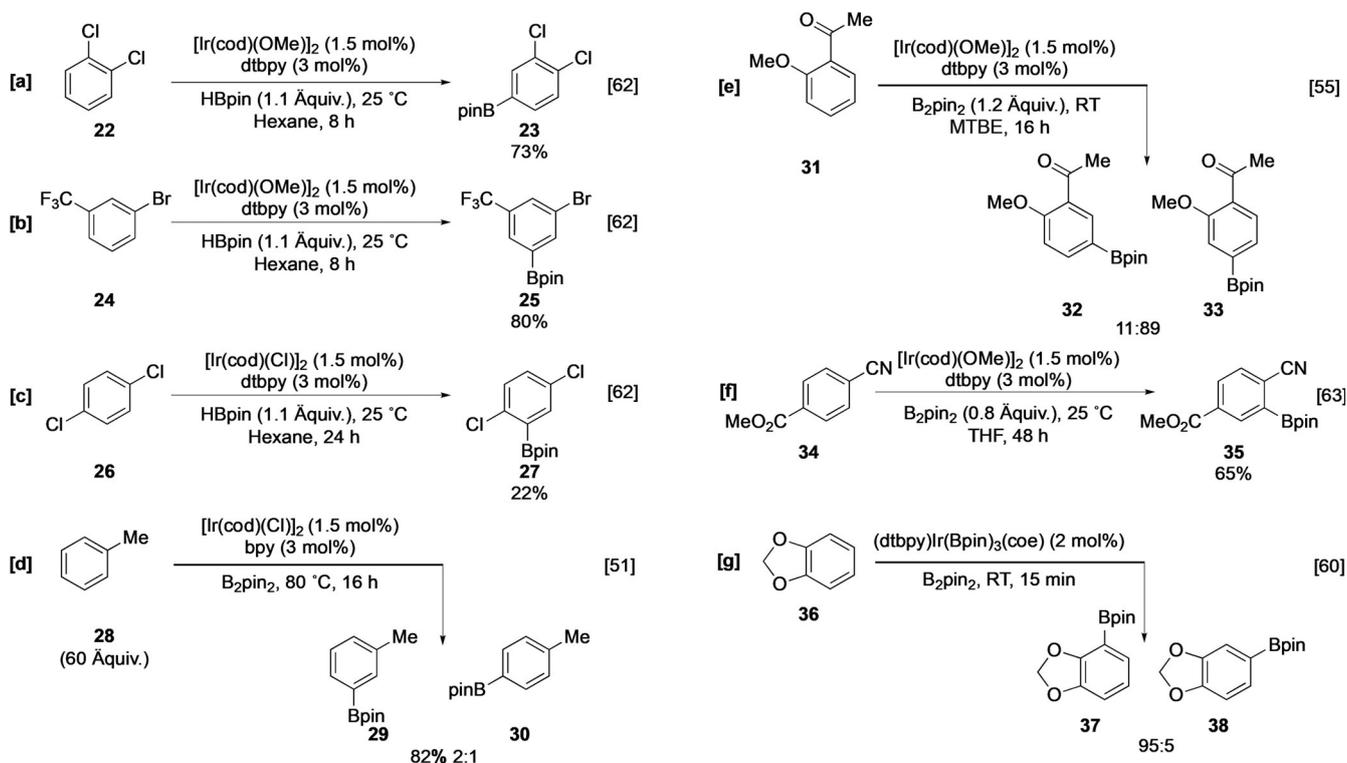
Der allgemein anerkannte Mechanismus umfasst einen katalytischen Kreislauf, der zwischen Ir<sup>III</sup>/Ir<sup>V</sup>-Intermediaten hin- und herwechselt, wobei der Schlüsselschritt eine C-H-Bindungsaktivierung des Arens durch den fünffach koordinierten Bipyridyltris(boryl)-Komplex **18** ist (Schema 4).<sup>[55–59]</sup> Während frühere, computergestützte Berechnungsmethoden eher auf einen oxidativen Additionsschritt schließen lassen, wodurch eine Organoiridiumverbindung gebildet wird, kann auch ein konzertierter  $\sigma$ -Bindungsmetatheseschritt, beeinflusst durch die Basizität der Boryl-Liganden, nicht ausgeschlossen werden. Übereinstimmend dazu korrelieren berechnete Energien der Übergangszustände sehr gut mit der



**Schema 4.** Katalysezyklus der Ir-katalysierten C-H-Borylierung mit einer Darstellung der Katalysatorregeneration durch B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> (blau) und HBpin (rot). coe = Cycloocten.

entstehenden negativen Ladung bei der C-H-Bindungsspaltung an ungehinderten Stellen in Benzolderivaten.<sup>[60]</sup> Indessen zeigten Houk et al. in einer neueren Arbeit unter Verwendung eines Verzerrungs/Wechselwirkungs-Modelles, dass die Ir-C-Bindungsstärke ein zuverlässigerer Wert ist, um die Regioselektivität vorherzusagen.<sup>[61]</sup> Das sterisch überfrachtete Intermediat **19** durchläuft im nächsten Schritt eine Boryl-unterstützte reduktive Eliminierung, was den Arylboronsäureester und einen Iridiumbis(boryl)hydrido-Komplex **20** ergibt. Der Kreislauf wird anschließend durch die oxidative Addition von B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> oder HBpin, gefolgt von der reduktiven Eliminierung von HBpin bzw. H<sub>2</sub>, vervollständigt, wobei **18** regeneriert wird. Die Katalyse kann also je nach verwendetem Borreagenz in zwei unterschiedliche Kreisläufe aufgeteilt werden, wobei B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> bevorzugt gegenüber HBpin reagiert. Im Allgemeinen sind elektronenarme Arene aktiver als elektronenreiche, und die Reaktion zeigt eine gute Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, wobei ein breites Spektrum an funktionellen Gruppen akzeptiert wird.

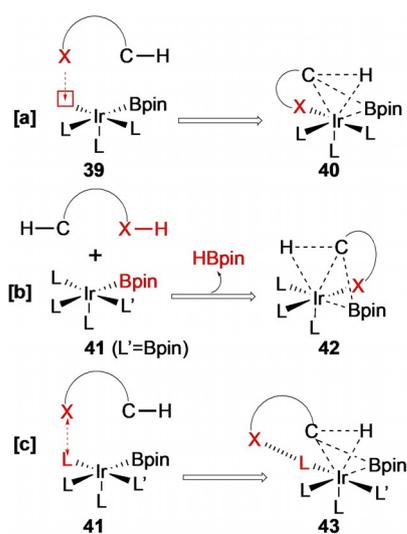
Aufgrund der großen sterischen Hinderung der katalytisch aktiven Spezies wird die Regioselektivität üblicherweise von sterischen Effekten dominiert (Schema 5), und die am leichtesten zugängliche Position wird bevorzugt aktiviert. Die Borylierung 1,2-disubstituierter und symmetrisch 1,3-disubstituierter Arene **22** und **24** verläuft an den ungehinderten C-H-Bindungen (keine *ortho*-Substituenten) und liefert jeweils ein einzelnes Produkt (Schema 5 a,b). Wenn keine ungehinderte C-H-Bindung vorhanden ist, kann Borylierung auch in *ortho*-Stellung beobachtet werden, aber mit einer geringeren Reaktionsgeschwindigkeit und niedrigerem Umsatz und nur



**Schema 5.** Ir-katalysierte C-H-Borylierung von Arenen. MTBE = 2-Methoxy-2-methylpropan.

bei Substituenten moderater Größe (Schema 5 c).<sup>[62]</sup> Sind mehrere C-H-Bindungen im Molekül leicht zugänglich, wird eine Produktmischung erhalten; monosubstituierte Arene wie Toluol liefern dabei bei erhöhten Temperaturen zwei borylierte Produkte in statistischer Verteilung (Schema 5 d).<sup>[51]</sup> Bei niedrigeren Temperaturen weicht die Verteilung der Isomere vom sterisch bestimmten, statistischen Verhältnis ab, und die zugrundeliegende elektronische Selektivität kommt zum Vorschein. Im Allgemeinen bevorzugen  $\pi$ -Akzeptoren ( $-M$ ) *para*-Borylierung und  $\pi$ -Donoren ( $+M$ ; auch  $\sigma$ -Akzeptoren) *meta*-Borylierung (Schema 5 e).<sup>[55]</sup> Eine Borylierung in *ortho*-Stellung kleiner, stark elektronenziehender Substituenten (F, CN) ist leicht möglich, vielleicht infolge eines elektronisch aktivierenden Effektes (Schema 5 f).<sup>[63,64]</sup> Ein deutlicherer Hinweis auf eine intrinsische elektronische Selektivität kann bei Benzodioxol (**36**) beobachtet werden, das fast selektiv in der gehinderteren *ortho*-Stellung boryliert wird, obwohl ungehinderte C-H-Bindungen vorhanden sind (Schema 5 g).<sup>[60]</sup> Dies kann auf die erhöhte CH-Acidität dieser Bindung zurückgeführt werden und ist vergleichbar mit der intrinsischen Selektivität in vielen heterocyclischen Systemen, die nachfolgend diskutiert werden. Aufgrund dieser Beobachtungen ist eine der größten Herausforderungen der C-H-Borylierung die Entwicklung von Methoden, die ein hohes Niveau an Kontrolle in sterisch ungehinderten Substraten garantieren. Eine Vielzahl eleganter Beispiele wurde veröffentlicht, in denen dies gelang, jedoch ist eine umfassende Diskussion außerhalb des Rahmens dieses Aufsatzes, und der interessierte Leser sei auf spezialisierte Aufsätze verwiesen.<sup>[65–67]</sup> Es ist zum Beispiel möglich, Gruppen innerhalb der Koordinationssphäre des Ir-Komplexes zu nutzen, um die Borylierung durch Chelatbildung zu steuern. Dies kann sowohl durch Inner-Sphere- als auch durch Outer-Sphere-dirigierte Prozesse erreicht werden (Abbildung 3).

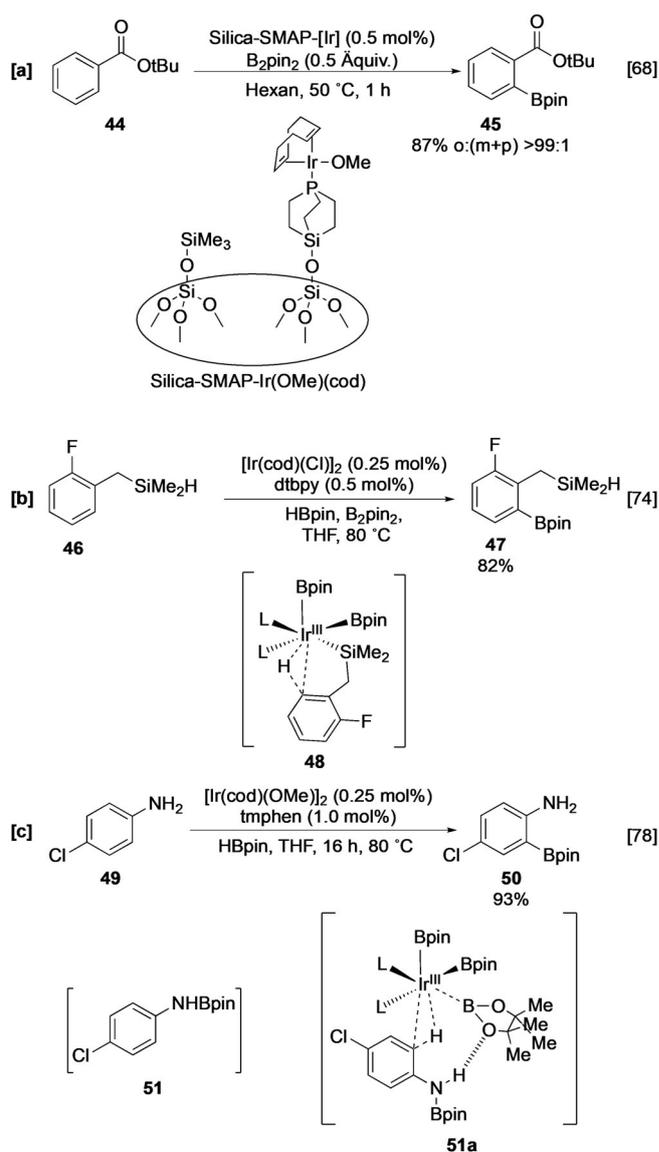
Typischerweise koordiniert beim Inner-Sphere-Mechanismus (Abbildung 3 a) ein Substrat mit einem passenden, bindenden Element am Iridiumzentralatom, wodurch eine



**Abbildung 3.** Dirigierte Borylierung. a) Inner-Sphere-, b) Relay-, c) Outer-Sphere-Mechanismus.

spezifische C-H-Bindung für die Aktivierung orientiert wird. So ergibt zum Beispiel die Reaktion von **44** mit dem Komplex [Silica-SMAP]Ir(Bpin)<sub>3</sub> eine *ortho*-selektive Borylierung (Schema 6 a).<sup>[68–71]</sup>

Während viele dieser Methoden zur Borylierung in *ortho*-Stellung einer koordinierenden Gruppe führen, kann eine weiter entfernte C-H-Aktivierung durch einen Relay-dirigierten Borylierungsweg ermöglicht werden (Abbildung 3 b). In diesem Fall hat das Substrat eine zusätzliche funktionelle Gruppe, die am Zentralatom koordiniert und dabei einen Borliganden ersetzt. Dabei benötigt die bindende dirigierende Gruppe nicht zwangsläufig eine zusätzliche unbesetzte Koordinationsstelle.<sup>[72–76]</sup> Ein Beispiel dafür ist die Borylierung von Hydrosilylaren **46**, das selektiv in *ortho*-Stellung aktiviert wird, nachdem das Substrat durch Addition der Si-H-Bindung an das Iridiumzentralatom gebunden hat (Schema 6 b).



**Schema 6.** Dirigierte *ortho*-Borylierung durch einen a) Inner-Sphere-Mechanismus mittels Silica-SMAP, b) Relay-Inner-Sphere-Mechanismus und c) Outer-Sphere-Mechanismus.

Der Outer-Sphere-Mechanismus ist ein komplementärer Prozess, bei dem das Substrat mit einem Liganden der katalytisch aktiven Spezies wechselwirkt, was zu einer regioselektiven C-H-Aktivierung führt (Abbildung 3c). So wird das in situ N-borylierte Anilin **51** selektiv in *ortho*-Stellung C-boryliert, was durch eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Anilin-N-H und einem O-Atom des Boryl-Liganden am aktiven Katalysator ermöglicht wird, wie zu sehen bei **51a** (Schema 6c).<sup>[77–79]</sup> *tert*-Butoxycarbonyl (Boc)-geschützte Aniline zeigen ein ähnliches Outer-Sphere-Verhalten.

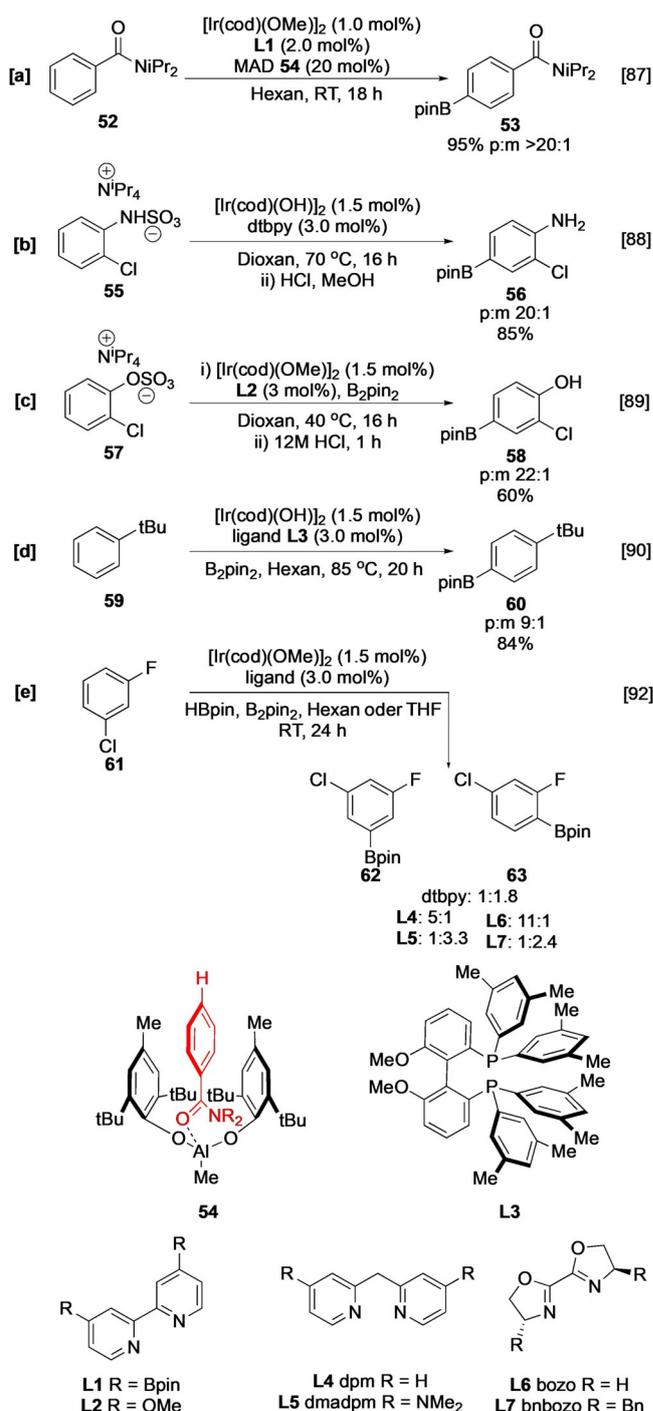
So wie beim Inner-Sphere-Mechanismus, wurde auch hier eine Auswahl an raffinierten Liganden beschrieben, die eine selektive Borylierung in einer weiter entfernten *meta*- oder *para*-Stellung ermöglichen.<sup>[80–86]</sup> Als alternative Strategie wurden Systeme mit sterisch genau definierten Umgebungen entworfen, die nur einen limitierten Zugang des Substrats zum Katalysator ermöglichen (Schema 7). So kann zum Beispiel eine Borylierung in *para*-Stellung aromatischer Ester und Amide erzielt werden, indem eine kooperative Ir/Al-Katalyse verwendet wird, bei der das Substrat mit einer sperrigen Lewis-Säure wie Methylaluminiumbis(2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenolat) (MAD) komplexiert wird (**54**), was den Zugang zur *ortho*- und *meta*-Stellung einschränkt (Schema 7a).<sup>[87]</sup> Erhöhte *para*-Selektivität kann auch bei der Borylierung von Sulfamaten und Sulfaten beobachtet werden, wo ein Tetraalkylammonium-Gegenion die nominal aktive *meta*-C-H-Bindung abschirmt (Schema 7b,c).<sup>[88,89]</sup> Bei einem Ansatz auf Ligandenbasis wird durch die Verwendung eines sperrigen Phosphanliganden **L3** eine flexible Reaktionsstasche am aktiven Katalysator erzeugt, die den Zugang zur *meta*-C-H-Bindung inhibiert (Schema 7d).<sup>[90,91]</sup>

Während die meisten Liganden auf einfachen Bipyridin-Vorlagen beruhen, haben Smith und Maleczka außerdem gezeigt, dass alternative Motive ein beträchtliches Potenzial haben, die Selektivität zu erhöhen, wobei die gehinderten elektronenreichen Liganden Dipyridylmethan (dpm, **L4**) und 4,4'-Bis(dimethylamino)2,2'-dipyridylmethan (dmadpm, **L5**) eine sterische Kontrolle begünstigen und die ungehinderten elektronenarmen Liganden 2,2'-Bis-2-oxazolin (bozo, **L6**) und 2,2'-Bis[(4*S*)-4-Benzyl-2-oxazolin] (bnbozo, **L7**) ein höheres Maß an elektronischer Kontrolle begünstigen (Schema 7e).<sup>[92]</sup>

#### 4. Borylierung von Heteroarenen

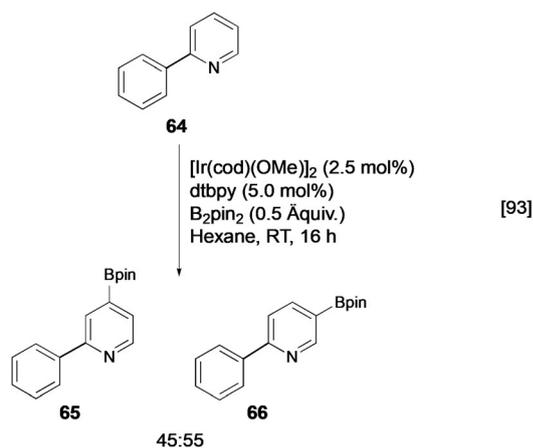
Die Ir-katalysierte C-H-Borylierung eignet sich sehr gut für Modifikationen von Heterocyclen in einem Spätstadium der Synthese, da infolge der höheren CH-Acidität heteroaromatischer C-H-Bindungen substituierte Heteroarene im Normalfall eine höhere Aktivität aufweisen als die äquivalenten benzoiden Systeme. 2-Phenylpyridin (**64**) wird zum Beispiel ausschließlich am heterocyclischen Ring boryliert (Schema 8).<sup>[93]</sup>

Im Unterschied zu der sterisch dominierten Selektivität, die bei carbocyclischen Arenen beobachtet werden kann, zeigen Heteroarene ein höheres Maß an intrinsischer elektronischer Regiokontrolle. Häufig kann beobachtet werden, dass sterisch gehinderte C-H-Bindungen bevorzugt gegen-



Scheme 7. Reagenzbasierte Regiokontrolle der C-H-Borylierung.

über ungehinderten aktiviert werden und dass die Stellung und/oder Art der konstituierenden Heteroatome die Regioselektivität signifikant beeinflussen kann.<sup>[92,94,95]</sup> Dieser Aufsatz fasst die Regioselektivität der Ir-katalysierten C-H-Borylierung von Heteroarenen zusammen. Er konzentriert sich auf die intrinsische substratbezogene Selektivität, zeigt aber auch Beispiele von Designer-Katalysatoren auf, die – wie jene in Abschnitt 3.1 – verwendet wurden, um eine Regiokontrolle auf Reagenzbasis herbeizuführen. Der Aufsatz ist nach Substratklasse gemäß Ringsystem (mono-, bi-, polycy-



**Schema 8.** C-H-Borylierung von 2-Phenylpyridin.

clisch), Ringgröße (5/6) und Heteroatomanzahl organisiert. Heteroarene, die nicht in eine dieser simplen Kategorien passen, werden in Abschnitt 4.8 zusammengefasst.

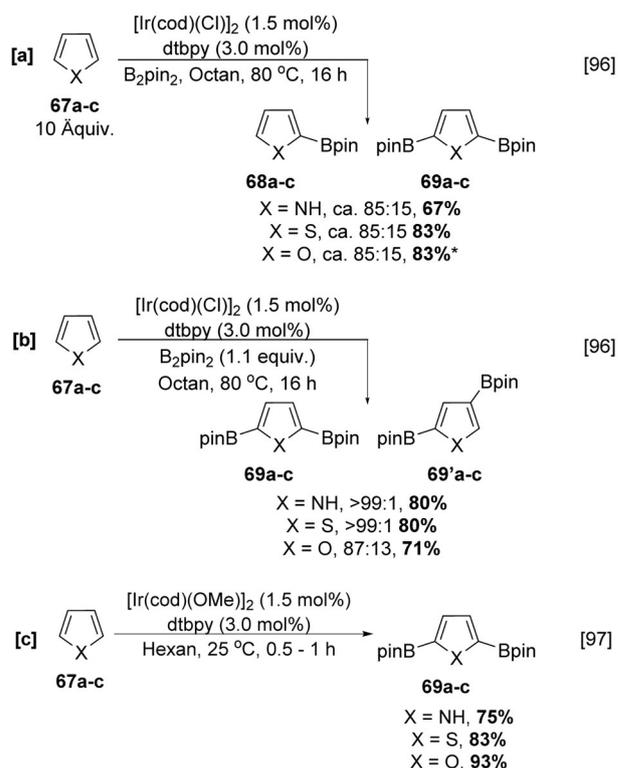
#### 4.1. Fünfgliedrig, monocyclisch, ein Heteroatom

##### 4.1.1. Pyrrol, Thiophen und Furan

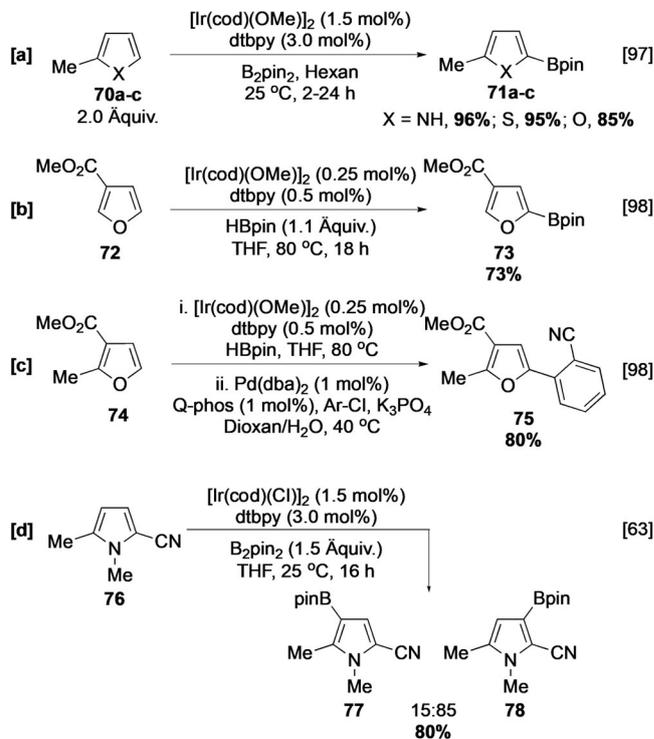
Pyrrole, Thiophene und Furane reagieren viel schneller als elektronenreiche, carbocyclische Arene und liefern sogar in Gegenwart von zehn Äquivalenten Aren eine Mischung an einfach und zweifach boryliertem Produkt (Schema 9a). Ein Überschuss an Aren führt zu einer höheren Selektivität für das einfach borylierte Produkt, aber im Fall von Thiophen auch zu einem geringeren Wirkungsgrad, möglicherweise wegen eines hemmenden Effektes durch Koordination des Schwefelatoms am Katalysator. Borylierung findet wegen der erhöhten CH-Acidität infolge des benachbarten Heteroatoms bevorzugt in  $\alpha$ -Stellung (C-2 und C-5) statt. Aufgrund der ausgeprägteren Elektronegativität von O und einer dadurch erhöhten Reaktivität dieses Heterocyclus können eine geringere Regioselectivität bei Furan und eine gewisse Menge des  $\beta$ -Borylisomers beobachtet werden (Schema 9b).<sup>[96]</sup> Alle diese Heterocyclus zeigen eine hohe Reaktivität bei Raumtemperatur, bei der auch eine verbesserte Selektivität für Furan zu verzeichnen ist (Schema 9c).<sup>[97]</sup>

Substituenten haben einen ähnlichen sterischen Einfluss wie bei carbocyclischen Substraten; die Reaktion erfolgt auch hier bevorzugt in einer Position ohne *ortho*-Substituenten.<sup>[63,97,98]</sup> Folglich werden 2-, 3- und 2,3-substituierte Heterocyclus selektiv in  $\alpha$ -Stellung zum Heteroatom in Position C-5 boryliert (Schema 10a-c). Aufgrund der größeren Bindungswinkel gegenüber denen in Benzolderivaten werden *ortho*-Substituenten leichter toleriert. Zum Beispiel wurde bei Raumtemperatur ein geringes Maß an Borylierung in *ortho*-Stellung der Methylgruppe für Substrat **76** beobachtet, wobei die C-H-Aktivierung wegen des geringen sterischen Bedarfs der Nitrilgruppe hauptsächlich in deren *ortho*-Stellung eintritt (Schema 10d).

Die C-H-Borylierung substituierter Thiophene wurde ebenfalls sorgfältig untersucht, und auch diese können an

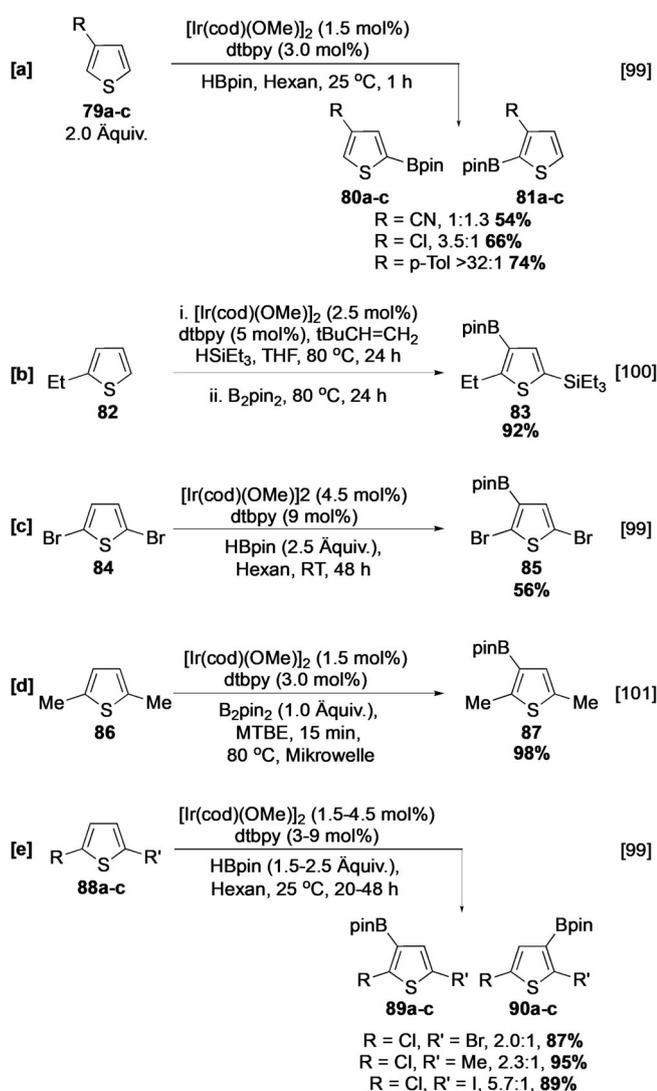


**Schema 9.** C-2-selektive C-H-Borylierung von Pyrrol, Thiophen und Furan. a) Überschuss an Heterocyclus (\* auch C-3-boryliertes Furan beobachtet); b) stöchiometrische Menge an Heterocyclus; c) Raumtemperatur.



**Schema 10.** C-H-Borylierung substituierter Pyrrole, Thiophene und Furane. dba = Dibenzylideneacetone, Q-phos = 1'-[Bis(1,1-dimethyl-ethyl)phosphino]-1,2,3,4,5-pentaphenylferrocen.

sterisch gehinderten C-H-Bindungen reagieren (Schema 11).<sup>[99]</sup> So unterscheidet der Katalysator zum Beispiel nicht zwischen der gehinderten und ungehinderten  $\alpha$ -Stellung in 3-Cyanthiophen (Schema 11 a). Ebenfalls kann bei Verwendung einer simultanen C-H-Silylierungs/Borylierungs-Sequenz eine Borylierung von **82** in *ortho*-Stellung zur Ethylgruppe in Position C-3 eintreten (Schema 11 b).<sup>[100]</sup> Da eine Protodesilylierung einfach möglich ist, kann eine Silylierungs/Borylierungs/Protodesilylierungs-Sequenz eventuell eine Route zur formalen selektiven *ortho*-Borylierung eines 2-substituierten Thiophens darstellen (siehe Abschnitt 4.4). Wie bei anderen Arenen ist die Reaktivität stark sowohl von der Größe wie auch von der elektronischen Natur der Substituenten abhängig. Zum Beispiel kann 2,5-Dibromthiophen (**84**) bei Raumtemperatur reagieren, um **85** (Schema 11 c) zu erhalten, dagegen benötigt das stärker gehinderte ( $A_{Me} \approx 7 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $A_{Br} \approx 2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) und elektronenreiche Dimethylthiophen (**86**) härtere Reaktionsbedingungen, um die Reaktion voranzutreiben (Schema 11 d).<sup>[99,101]</sup> Unsymmetrisch 2,5-disubstituierte Thiophene gehen eine Borylierung

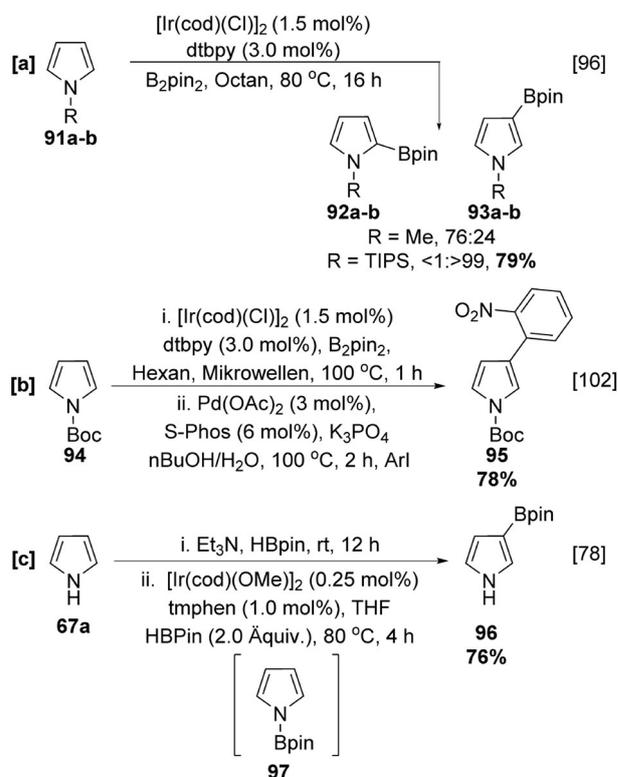


Schema 11. C-H-Borylierung substituierter Thiophene.

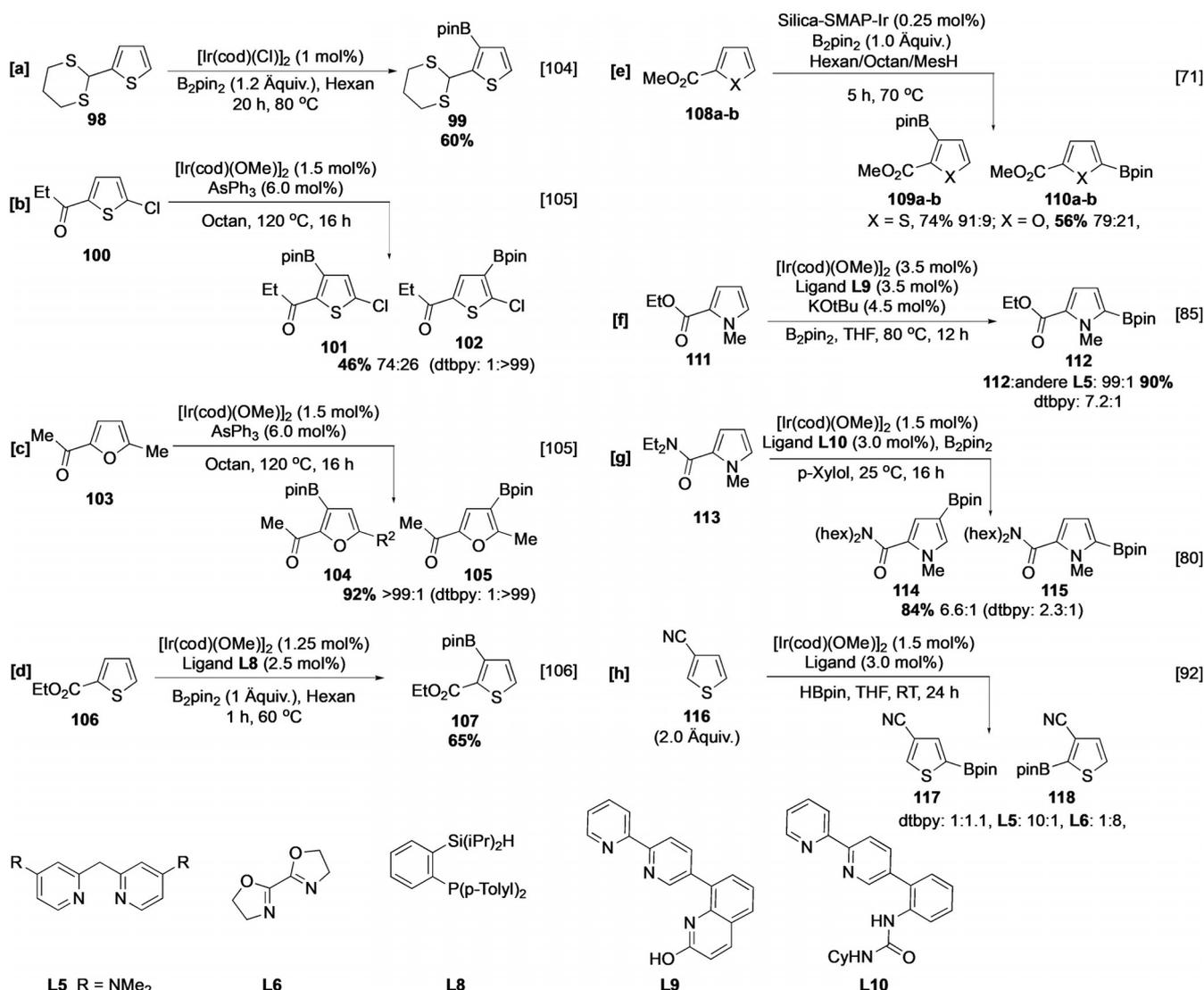
mit Selektivitäten ein, welche die Größe der Substituenten reflektieren (Schema 11 e).

Pyrrrol ist insofern einzigartig, als der N-Substituent die Regioselektivität der Borylierung beeinflussen kann. Während der ungeschützte Heterocyclus in Position C-2 boryliert wird, erzielt die gleiche Reaktion bei *N*-Methylpyrrrol (**91a**) eine Mischung aus 2- und 3-boryliertem Produkt in einem Verhältnis von 76:24, und noch größere *N*-Substituenten (TIPS, Boc, Bpin) führen ausschließlich zu  $\beta$ -borylierten Pyrrolen (Schema 12 a,b).<sup>[78,96,102,103]</sup> TIPS und Boc müssen dabei in einem separaten Schritt eingeführt werden, wohingegen Bpin in situ eingeführt und abgespalten werden kann und dadurch eine „spurlose“  $\beta$ -dirigierende Borylierung von Pyrrrol erzielt (Schema 12 c).<sup>[78]</sup>

Alternative Selektivitäten bei der C-H-Borylierung von Pyrrrol, Thiophen und Furan können durch unterschiedliche Effekte beim Inner- und Outer-Sphere-Mechanismus erzeugt werden (Schema 13). Meist werden speziell entworfene Liganden genutzt; eine Ausnahme bildet dabei jedoch das Substrat **98** mit einer Dithiangruppe. In diesem Fall wird das 3-borylierte Thiophen trotz einer verfügbaren ungehinderten  $\alpha$ -C-H-Bindung mittels einer ligandenfreien Reaktion erhalten, bei der die Dithianverbindung sowohl als Substrat wie auch als Ligand fungiert (Schema 13 a).<sup>[104]</sup> Ein gutes Niveau an *ortho*-Selektivität bei der Borylierung von Pyrrolen, Thiophenen und Furanen mit Keton-, Ester- oder Amidfunktionen ist erzielbar über den Inner-Sphere-Mechanismus, ermöglicht durch spezielle Liganden wie  $\text{AsPh}_3$ .<sup>[105]</sup> zweizäh-



Schema 12. C-H-Borylierung N-substituierter Pyrrole. S-Phos = 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl, TIPS = Triisopropylsilyl.



Schema 13. Dirigierte C-H-Borylierung fünfgliedriger Heterocyclen. Cy = Cyclohexyl.

nige Si-P-Chelatoren<sup>[106]</sup> und Silica-SMAP<sup>[71]</sup> (Schema 13b–e). Kontrollexperimente deuten an, dass die Verwendung von AsPh<sub>3</sub> zu einer komplementären Regioselektivität gegenüber der mit dtbpy führt und dass diese Methode wahrscheinlich auf der Labilität des Liganden beruht, wodurch eine unbesetzte Koordinationsstelle erzeugt wird, was einen Inner-Sphere-Mechanismus möglich macht. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, dass ein Chlorsubstituent, ein bekannter Brückenligand bei Inner-Sphere-Reaktionen,<sup>[68]</sup> im Substrat bei Verwendung von AsPh<sub>3</sub> zu geringerer Selektivität als ein Methylsubstituent in gleicher Position führt (Schema 13b,c). Gleichmaßen wird mit Ligand **L8** ein koordinativ ungesättigter, aktiver Katalysatorkomplex produziert, der die Komplexierung von Ester **106** erlaubt und die Borylierung trotz einer sonst sehr reaktiven  $\alpha$ -C-H-Bindung in Position C-3 fördert (Schema 13d). Mit Silica-SMAP ist der dirigierende Effekt groß genug, um eine Borylierung *ortho* zu zwei Substituenten in Gegenwart einer ungehindernten  $\alpha$ -C-H-Bindung zu ermöglichen. Allerdings führt die er-

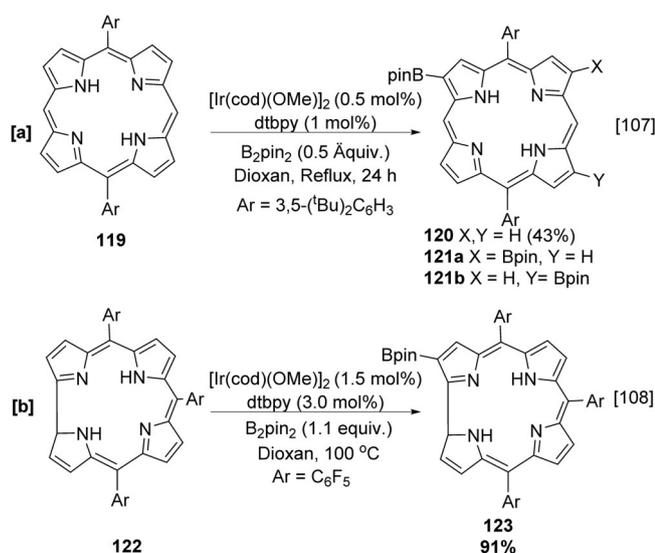
höhte CH-Acidität in Furan, wie zuvor gesehen, zu einer konkurrierenden  $\alpha$ -Reaktivität in Ester **108b** (Schema 13e).

So wie bei der Borylierung von Arenen, kann Regio-kontrolle auch hier durch Verwendung maßgeschneiderter Systeme von Liganden und Additiven erreicht werden. Zum Beispiel kann eine erhöhte 2,5-Selektivität durch den L-förmigen Liganden **L9** beobachtet werden (Schema 13f).<sup>[85]</sup> Alternativ dazu führt Wasserstoffbrücken-vermittelte Regioselektivität bei Verwendung von Harnstoffligand **L10** zu einer verbesserten *meta*-Selektivität bei der Borylierung von 2-Amidopyrrol **113** (Schema 13g).<sup>[80]</sup> Diskriminierung zwischen elektronischen und sterischen C-H-Einheiten kann in 3-Cy-anthiophen (**116**) unter Verwendung von **L6** oder **L5** herbeigeführt werden (siehe Abschnitt 3.1). In diesen letzten beiden Beispielen zeigte der „Standard“-Ligand dtbpy eine geringere Selektivität.<sup>[92]</sup>

## 4.1.2. Porphyrine and Corrole

Porphyrine und Corrole sind eng verwandte Makrocyclen, die aus vier modifizierten Pyrroleinheiten bestehen und deshalb bei der Borylierung eine ähnliche Regioselektivität wie 2,5-disubstituierte Pyrrole vorweisen. Die Borylierung von Porphyrin **119** mit limitierendem Bor-Reagenz erfolgt zum Beispiel an der am wenigsten gehinderten Stellung am Pyrrolring, wodurch *peri*-Wechselwirkungen vermindert werden. Als Hauptisomer wird dabei die monoborylierte Verbindung **120a** gewonnen, zusammen mit den beiden bisborylierten Isomeren **121b** und **121c** in einem Verhältnis von 1:1 (Schema 14a). Bemerkenswert ist, dass die Borylierung mit ähnlichen Selektivitäten auch dann funktioniert, wenn Porphyrin **119** an Ni oder Cu koordiniert ist.<sup>[107]</sup>

Wohlüberlegte *meso*-Substitution blockiert die entsprechenden *peri*-Stellungen und ermöglicht so einen Grad an regiochemischer Kontrolle bei schrittweisen Borylierungsreaktionen. Bei der Reaktion von Corrol **121** erfolgt nur eine einmalige Borylierung, da die anderen C-H-Bindungen wegen der *meso*-Pentafluorphenylgruppen sterisch gehindert sind (Schema 14b). Substitution an allen vier *meso*-Positionen eines Porphyrins verhindert eine Borylierung am makrocyclischen Ring.<sup>[108,109]</sup>



Schema 14. Borylierung von Porphyrinen und Corrolen.

## 4.2. Fünfgliedrig, pericyclisch, ein Heteroatom

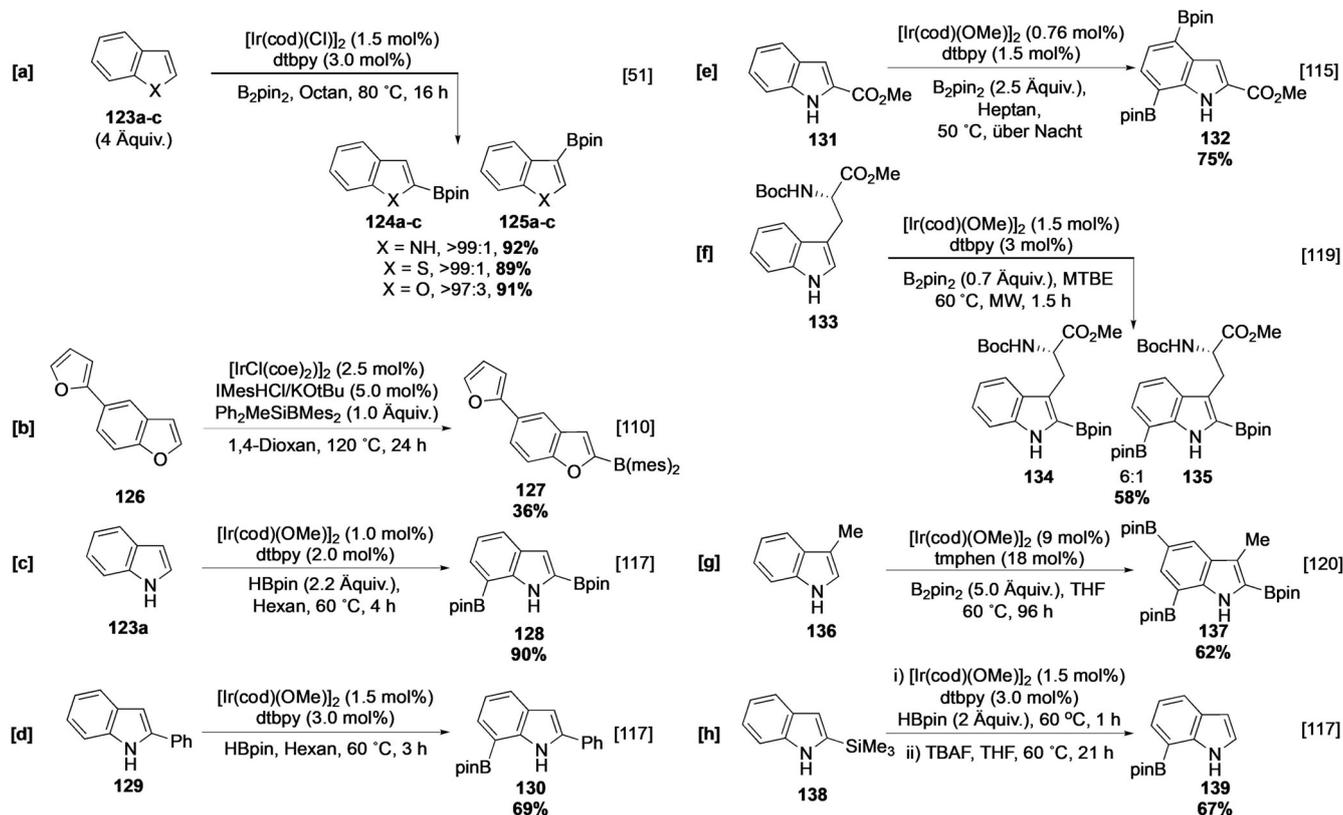
## 4.2.1. Indol, Carbazol, Benzothiophen und Benzofuran

Die Gegenwart eines carbocyclischen Rings in Indol, Benzothiophen und Benzofuran eröffnet die Möglichkeit einer Borylierung an mehreren Stellen. In allen drei Heterocyclen wird jedoch die Borylierung am heterocyclischen Ring bevorzugt. So wie bei den analogen nichtanelierten Verbindungen geht der Ausgangsheterocyclen, sofern im Überschuss vorhanden, bei erhöhten Temperaturen selektiv in  $\alpha$ -Stellung zum Heteroatom eine Borylierung ein, wobei im Fall von Benzofuran (**123c**), analog zur C-H-Borylierung von

Furan (siehe Abschnitt 4.1), eine geringfügig niedrigere Selektivität zu beobachten ist (Schema 15a).<sup>[51]</sup> Werden die Äquivalente an Aren oder die Temperatur verringert, ändert sich das Verhältnis der Produkte für diese drei Heterocyclen kaum. Im Unterschied dazu können bei der elektrophilen Borylierung, die in metallfreien Systemen erfolgt, die komplementären, 3-funktionalisierten Produkte erzeugt werden (siehe Abschnitt 3). Interessanterweise erfolgt die Borylierung von 5-Furylbenzofuran bei Verwendung eines Silyldimesitylboran-Reagenzes selektiv in Position C-2 des anelierten Heterocyclen (Schema 15b).<sup>[110]</sup> Auch wenn ein direkter Vergleich mit traditionellen C-H-Borylierungssystemen wegen des sehr unterschiedlichen Liganden und Katalysators sowie der unterschiedlichen Reagenzien schwierig ist, rechtfertigt dieses Experiment weitere Untersuchungen der relativen Reaktivitäten von anelierten Heterocyclen und deren monocyclischen Gegenstücken und könnte auf eine höhere Reaktivität der Erstgenannten schließen lassen.

Wegen der hohen Verbreitung von Indol in pharmazeutischen Präparaten ist die Ir-katalysierte C-H-Borylierung von vielen substituierten Indolderivaten gut dokumentiert, und dieser Aufsatz beschränkt sich darauf, die maßgeblichen Unterschiede zu anderen Heterocyclen aufzuzeigen.<sup>[111–118]</sup> Bisborylierung von Indol führt zum 2,7-disubstituierten Produkt **128**, und andere C-2-substituierte Indole, wie 2-Phenylindol, werden selektiv in Position C-7 boryliert. Auffallend dabei ist, dass 2-Phenylindol ausschließlich am anelierten Ring reagiert und die Phenylgruppe unangetastet bleibt (Schema 15c,d).<sup>[117]</sup> Mehrfachborylierung des 2-substituierten Indols **131** findet zunächst in Position C-7 und danach bevorzugt in Position C-4 statt. Dieser zweite Borylierungsschritt findet vermutlich wegen des *para*-dirigierenden Effektes von Bpin statt (Schema 15e).<sup>[63,115]</sup> Aufgrund des verminderten sterischen Anspruches in einem fünfgliedrigen Ring zeigen 3-substituierte Indole auch ein gutes Niveau an C-2-Selektivität, was nochmals den aktivierenden Effekt des Heteroatoms betont (Schema 15f).<sup>[119]</sup> Werden die Äquivalente an  $\text{B}_2\text{pin}_2$  erhöht, erfolgt eine schrittweise Borylierung von 3-substituierten Indolen wie 3-Methylindol (**136**) nacheinander in Position C-2, C-7 und C-5 (Schema 15g).<sup>[120]</sup> Eine formale, selektive Monoborylierung in Position C-7 ist möglich, indem Position C-2 mit einer labilen Gruppe, die anschließend wieder entfernt wird, blockiert wird. Ein 2-Silylsubstituent kann zum Beispiel nach einer Borylierung in Position C-7 selektiv mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) abgespalten werden (Schema 15h).<sup>[117]</sup>

Smith schlug vor, dass eine C-7-Selektivität bei Indolen von einer Komplexierung des Substrats an den Katalysator herrührt, was möglicherweise eine C-H-Aktivierung durch Chelatbildung fördert. Dieses Modell erklärt eventuell die Bisborylierung in Position C-1 und C-8 von Carbazol **140** (Schema 16a). Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass der hohe Grad an sterischer Hinderung infolge der *peri*-Wechselwirkungen zwischen N und der Borylgruppe sowie dem Carbocyclen eine Metallkomplexierung im zweiten Borylierungsschritt verhindert, was auf die Beteiligung eines elektronischen Effektes mit dirigierender Wirkung schließen lässt.<sup>[118]</sup> Diese These wird zusätzlich dadurch gestützt, dass die Borylierung von Benzofuran ebenfalls Selektivität für C-7



**Schema 15.** C-H-Borylierung von Indolen. IMes = 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolium.

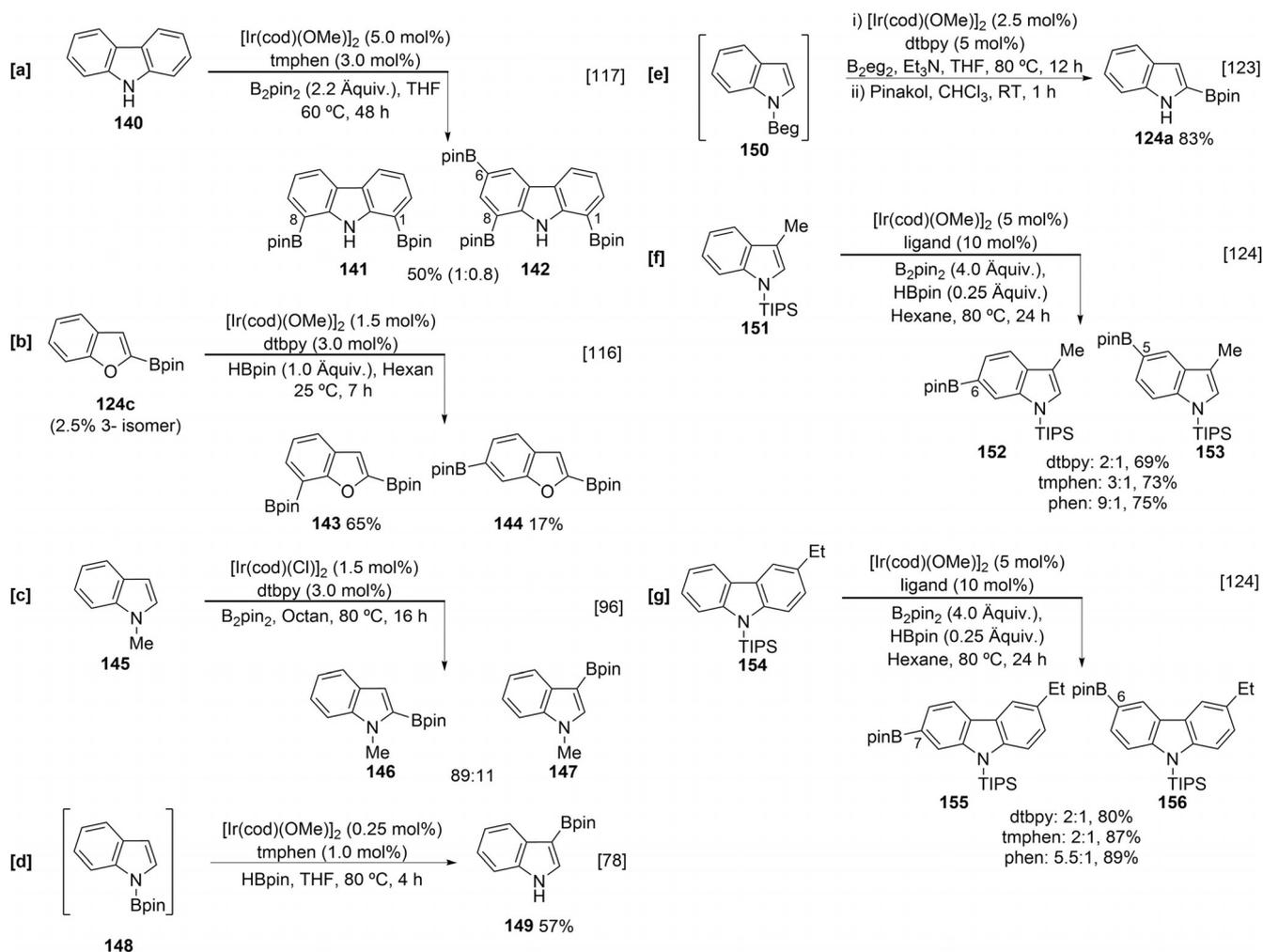
zeigt, wenn auch zusätzlich 2,6-bisboryliertes Produkt erhalten wird (Schema 16b). Während letztgenannte Beobachtung mit der schwächeren Koordination eines Sauerstoffatoms in Einklang ist, wird die Möglichkeit einer einfachen intrinsischen Aktivierung dieser Positionen durch das Heteroatom von den berechneten relativen freien Enthalpien des Anions in 2-Phenylindol (**129**) gestützt. Diese lassen darauf schließen, dass Position C-7 ( $-10.96 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) im Vergleich mit den anderen ungehinderten C-H-Bindungen, die zwischen  $-9.4$  und  $0 \text{ kcal mol}^{-1}$  liegen, die reaktivste sein sollte.<sup>[121]</sup> Außerdem sind die Selektivitäten, die bei Benzofuran beobachtet werden, ähnlich zu den Selektivitäten bei der Borylierung von Benzodioxol (**36**; siehe Abschnitt 3.1).<sup>[60]</sup>

Analog zur C-H-Borylierung von Pyrrol können N-Substituenten die Regioselektivität der Reaktion beeinflussen, wie bei der Borylierung von *N*-Methylindol (**145**) beobachtet werden kann, wo eine Mischung an C-2- und C-3-funktionalisierten Produkten gewonnen wird (Schema 16c). Unabhängige Berichte geben unterschiedliche Selektivitäten für diesen Prozess an, was möglicherweise an der Verwendung verschiedener Lösungsmittel, Liganden und Reaktionszeiten liegt. Insgesamt lässt dies darauf schließen, dass leicht unterschiedliche katalytische Zyklen/Spezies vorliegen könnten.<sup>[96,122]</sup> So wie bei den entsprechenden Pyrrol-Verbindungen werden Indole mit größeren *N*-Schutzgruppen wie TIPS, Bpin und Boc mit vollständiger  $\beta$ -Selektivität boryliert. Das NBpin-Substrat **148** wird *in situ* hergestellt, in ähnlicher Weise wie NBpin-Pyrrol **97** (siehe Abschnitt 4.1.1; Schema 16d).<sup>[78,96,103,123]</sup> Interessanterweise erzeugt die entsprechende Reaktion mit  $\text{B}_2\text{eg}_2$  (eg = Ethylenglycolato) über

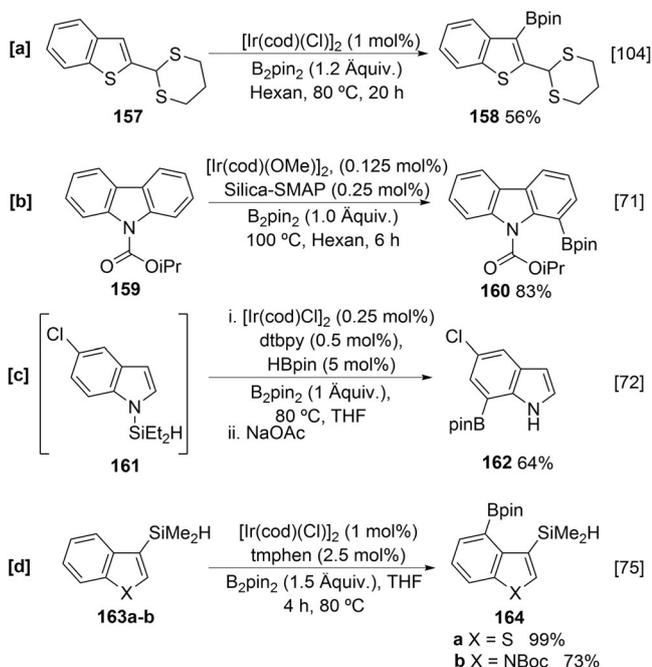
einen Prozess, der eine elektrostatische Outer-Sphere-Wechselwirkung zwischen der NBeg-Gruppe und dem Zuschauerliganden involviert, das  $\alpha$ -borylierte Produkt (Schema 16e).<sup>[124]</sup>

Wenn die Borylierung am heterocyclischen Ring sterisch gehindert wird, findet die Borylierung am carbocyclischen Ring statt, oft mit sterisch kontrollierter Regioselektivität. Zum Beispiel führt die Borylierung von *N*-TIPS-geschütztem Indol **151**, bei dem die Positionen C-2, C-4 und C-7 sterisch überfrachtet sind, zu relativ unselektiver Borylierung in Position C-5 und C-6. Die Selektivität in Indolen und Carbazolen kann erhöht werden, indem der Ligand von dtbpy/tmphen zu 1,10-Phenanthrolin (phen) geändert wird, wie bei der Borylierung von **151** und **154** beobachtet werden kann (Schema 16 f,g). Diese Selektivität, die durch einen Liganden vermittelt wird, beruht relativ sicher auf elektronischer Kontrolle, wenn auch weitere Studien nötig sind, um den genauen Ursprung zu ermitteln.<sup>[125]</sup> Bemerkenswert ist, dass diese Substrate eine vergleichbare Struktur zu einem 1,2-disubstituierten Aren aufweisen, in dem elektronische Effekte signifikant zur beobachteten Selektivität beitragen, wenn die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt wird.<sup>[55]</sup>

So wie bei den entsprechenden Monocyclen können die intrinsischen Selektivitäten von Indol, Carbazol, Benzothiofophen und Benzofuran mithilfe verschiedener dirigierender Effekte verändert werden. Zum Beispiel führt die Borylierung von 2-substituiertem Benzothiofophen **157** infolge der dirigierenden Wirkung der Dithiangupe zum *ortho*-funktionalisierten Produkt **158** (Schema 17a).<sup>[104]</sup> Gleichmaßen gehen 2-, 3- und *N*-substituierte Carbonylderivate dieser



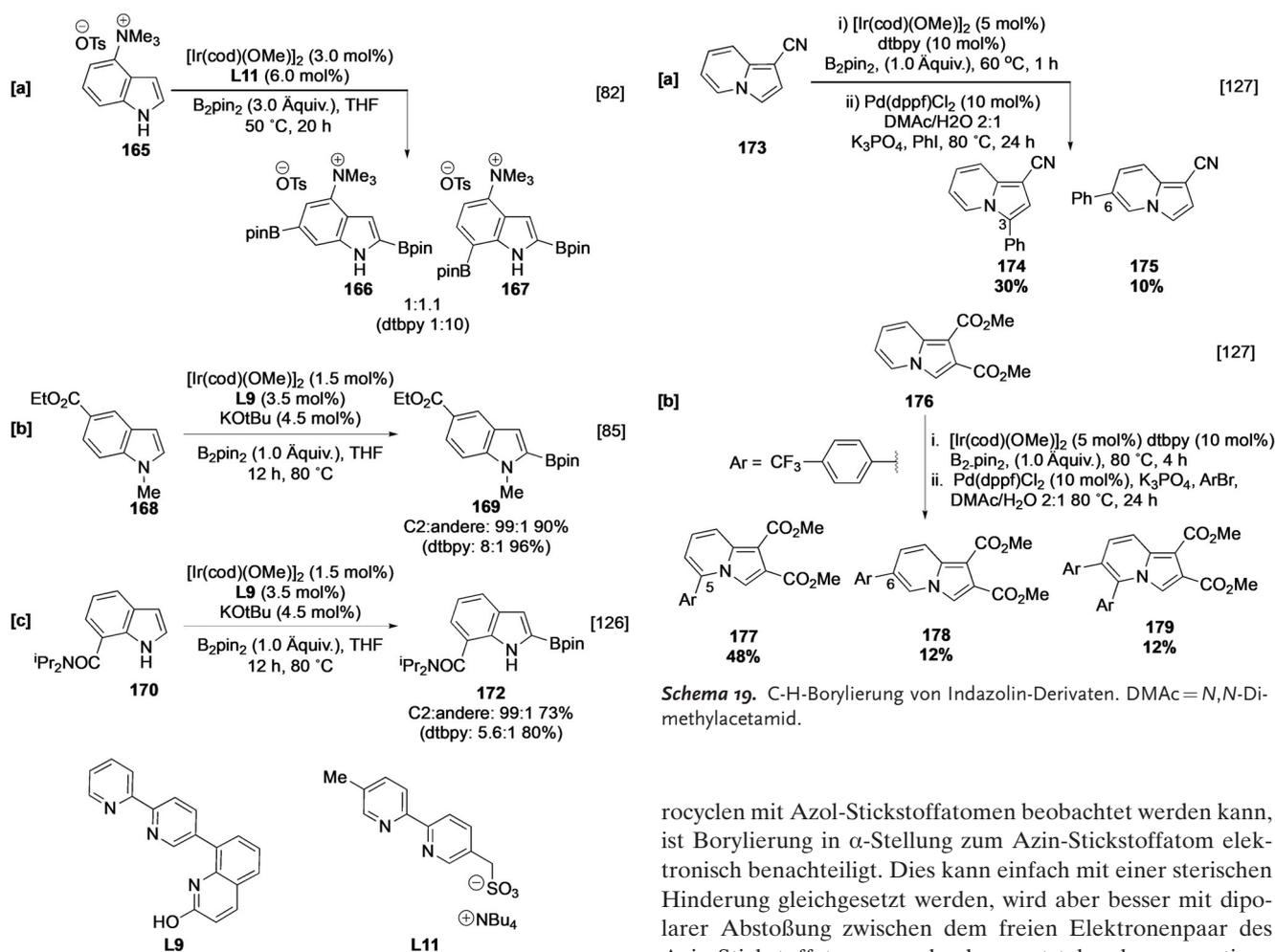
Schema 16. C-H-Borylierung anellierter Heterocyklen.



Schema 17. *ortho*- und *peri*-dirigierte Borylierung anellierter Heterocyklen.

Heterocyklen bei Verwendung von Silica-SMAP eine *ortho*- oder *peri*-Borylierung ein, wie bei der effizienten C-1-Borylierung von N-substituiertem Carbazol **159** veranschaulicht wird (Schema 17b).<sup>[71]</sup> Relay-dirigierte Borylierung bietet einen alternativen Weg zur Regiokontrolle in polycyclischen Heterocyklen. Diese kann durch Verwendung einer Hydro-silylgruppe, die entweder in situ generiert oder vorher hinzugefügt wird, erreicht werden. Zum Beispiel ist die Borylierung von Chlorindol **161** ausschließlich C-7-selektiv, während 3-Hydrosilylbenzothiophen **163a** und Indol **163b** eine *peri*-selektive Borylierung in Position C-4 eingehen (Schema 17d).<sup>[72,75]</sup> Vermutlich hilft in beiden Fällen die voluminöse Silylgruppe, die konkurrierende C-2-Borylierung zu vermindern.

Auch Outer-Sphere-Systeme können die Selektivität in substituierten Indolen verändern. Zum Beispiel ermöglicht eine Ionenpaar-Erkennung eine konkurrierende *meta*-Borylierung von Ammoniumindol **165** in Position C-6 bei Verwendung von Ligand **L11** (Schema 18a),<sup>[82]</sup> während die C-H-Borylierung mit dem L-förmigen Liganden **L9** bei Indolester **168** und Indolamid **170** zu gesteigerter  $\alpha$ -Selektivität führt (Schema 18b,c).<sup>[85,126]</sup>



**Schema 18.** Inner-Sphere-dirigierte Borylierung von Indolen.

#### 4.2.2. Indazolin

Indazolin ist strukturverwandt zu Indol und kann als dessen Bioisoster eingesetzt werden. Während die C-H-Borylierung des unsubstituierten Heterocyclus langsam verläuft, erhöht die Substitution mit elektronenziehenden Gruppen die Reaktivität.<sup>[127]</sup> Analog zur C-H-Borylierung von Pyrrol geht das Cyanindazolin **173** eine C-3-Borylierung in  $\alpha$ -Stellung zum Heteroatom ein und zeigt zusätzlich Reaktivität in Position C-6, wie auch der Indazolindiester **176** (Schema 19). Interessanterweise wurde bei letztgenannter Transformation auch das 5,6-bisarylierte Produkt **179** gewonnen, ein Hinweis auf eine ungewöhnliche C-H-Borylierung in *ortho*-Stellung zum Bpin-Substituenten.

### 4.3. Sechsgliedrige, monocyclische Heterocyclen mit einem Heteroatom

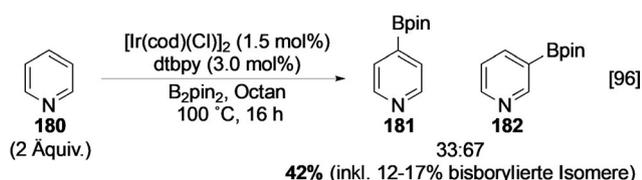
#### 4.3.1. Einleitung

Heteroarene mit basischen Azin-Stickstoffatomen stellen eine große Herausforderung in der Borylierungsschemie dar. Im Unterschied zur selektiven  $\alpha$ -Borylierung, die bei Hete-

rocyclen mit Azol-Stickstoffatomen beobachtet werden kann, ist Borylierung in  $\alpha$ -Stellung zum Azin-Stickstoffatom elektronisch benachteiligt. Dies kann einfach mit einer sterischen Hinderung gleichgesetzt werden, wird aber besser mit dipolarer Abstoßung zwischen dem freien Elektronenpaar des Azin-Stickstoffatoms und der entstehenden negativen Ladung am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom im C-H-Aktivierungs-Übergangszustand erklärt. In einem vorgegebenen Substrat ist der Grad an  $\alpha$ -Borylierung abhängig von der Elektronendichte an N und den sterischen Beschränkungen im Rest des Moleküls. Dichtefunktionalrechnungen zum Reaktionsmechanismus der C-2-Borylierung von Pyridin ergeben, dass die Barriere um ca. 1 kcal mol<sup>-1</sup> höher ist als bei der Borylierung in anderen Positionen.<sup>[128]</sup> Da diese Differenz relativ klein ist, kann der Mangel an  $\alpha$ -Produkt auch auf die geringe Stabilität von 2-Azaarylboronaten zurückgeführt werden. Diese sind dafür bekannt, sich über einige unterschiedliche Wege, zum Beispiel Protodeborylierung, zu zersetzen.<sup>[129]</sup> Die Einführung einer Borylgruppe in  $\alpha$ -Position kann jedoch durch stabilisierende Gruppen, typischerweise elektronenziehende Substituenten wie andere N-Ringatome, Sulfonyl- oder Trifluormethylgruppen oder Halogenide, unterstützt werden.

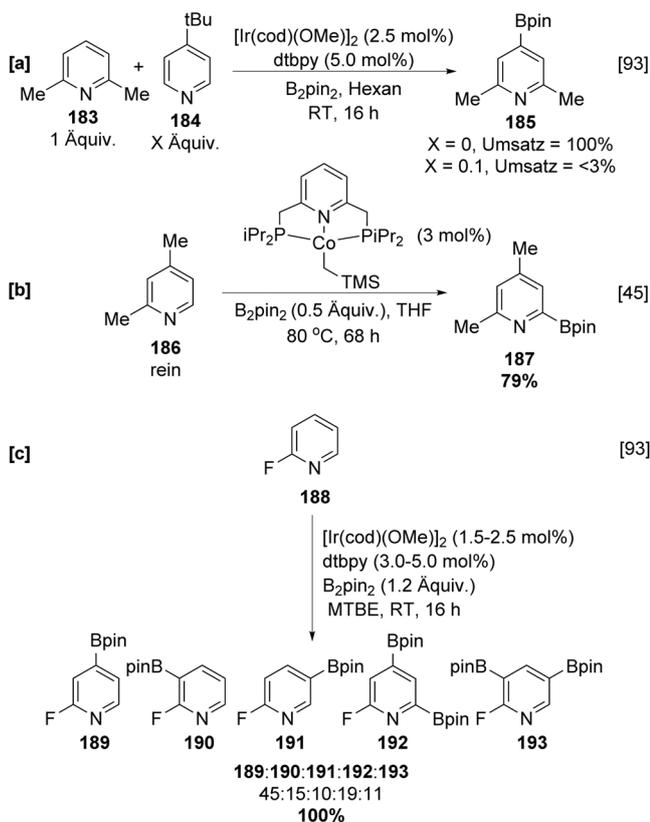
#### 4.3.2. Pyridin

Bei der erstmaligen Erwähnung der Ir-katalysierten C-H-Borylierung von Heteroarenen fiel Pyridin (**180**) als ungewöhnlich inaktives Substrat auf, das erhöhte Temperaturen benötigt und eine geringe Ausbeute an C-3- und C-4-boryliertem Produkt in einer statistischen Mischung erzielt (Schema 20).<sup>[96]</sup> C-2-borylierte Produkte wurden infolge des hemmenden Effektes vom Azin-Stickstoffatom nicht beob-



**Schema 20.** Ir-katalysierte C-H-Borylierung von Pyridin.

achtet. Im Unterschied dazu werden verschiedene 2-substituierte Pyridine ohne weiteres bei Raumtemperatur boryliert und zeigen dabei die erwartete sterisch kontrollierte Selektivität (Schema 21). Die vollständige Selektivität für eine Reaktion am heterocyclischen Ring bei 2-Phenylpyridin bietet eine neuerliche Veranschaulichung der höheren Reaktivität von Heteroarenen gegenüber jener von carbocyclischen Arenen. Zwar können die geringen Ausbeuten bei der Borylierung von Pyridin möglicherweise auf die rasche Zersetzung von in situ C-2-borylierten Produkten zurückgeführt werden, eine wahrscheinlichere Erklärung ist jedoch die reversible Inhibition des aktiven Katalysators durch Koordination des Substrates. Belege dafür liefert die Borylierung von 2,6-Lutidin (**183**) und 4-*tert*-Butylpyridin (**184**). Letzteres ist – in Ermangelung jedweder ungehinderter C-H-Bindungen, die nicht in  $\alpha$ -Stellung zum Azin-Stickstoffatom sind – inert, während das Erstgenannte eine selektive C-H-Borylierung in der sterisch ungehinderten C-4-Position einleitet (Schema 21 a). Die Zugabe kleiner Mengen **184** zur

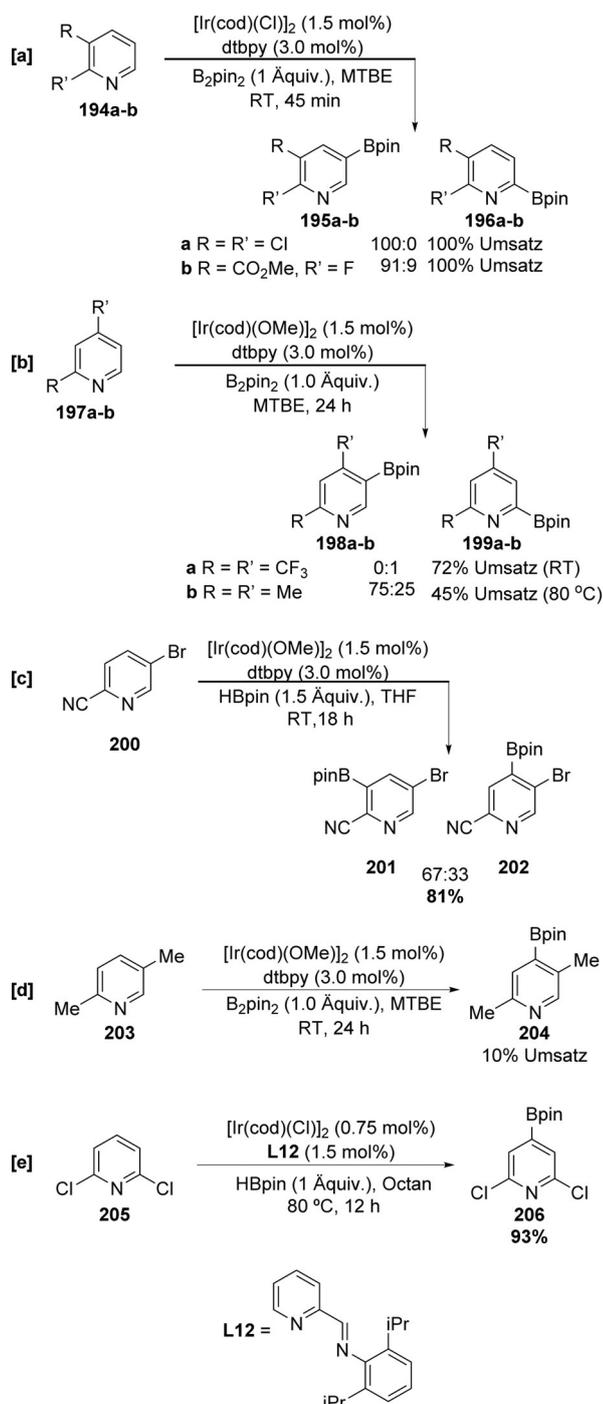


**Schema 21.** C-H-Borylierung 2-substituierter Pyridine. TMS = Trimethylsilyl.

Reaktionsmischung bei der Borylierung von **183** hemmt jedoch die Reaktion durch Koordination an der unbesetzten Koordinationsstelle im Iridiumtris(boryl)-Komplex.<sup>[93]</sup> Während sterisch blockierte Substrate, wie 2,4-disubstituierte Pyridine, generell eine geringe Reaktivität aufweisen, können Chiriks Cobaltkomplexe mit Pincer-Liganden problemlos die C-H-Borylierung von 2,4-Lutidin (**186**) in  $\alpha$ -Stellung zum Azin-Stickstoffatom fördern, wobei das C-2-funktionalisierte Pyridin **187** in 79% Ausbeute (GC-MS) nachweisbar ist (Schema 21 b).<sup>[45]</sup> Es ist schwieriger, in dieser Position unter Verwendung von Ir zu aktivieren (siehe Schema 22 b), was wahrscheinlich darauf hinweist, dass ein unterschiedlicher Mechanismus mit diesem Co-Katalysator vorliegt. Bei der Ir-katalysierten C-H-Borylierung von Azinylheterocyclen kann der Einfluss der Substratinhibition durch elektronegative Substituenten, die die Basizität des Azin-Stickstoffatoms vermindern und dadurch die Wechselwirkung mit dem Katalysator schwächen, reduziert werden. Die C-H-Borylierung von 2-Fluorpyridin bei Raumtemperatur ist zum Beispiel einfach möglich und erzeugt fünf verschiedene, isomere Pyridylboronate. Die Elektronendichte an N wird durch F in einem ausreichenden Maß reduziert, sodass das  $\alpha$ -Azinylborylierte Produkt **192** beobachtet werden kann (Schema 21 c).

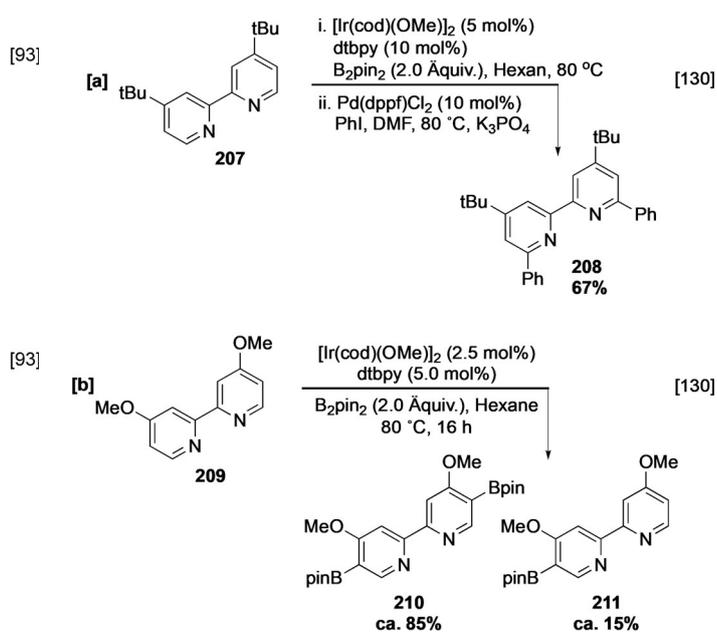
Andere substituierte Pyridine weisen eine Selektivität auf, die ein Gleichgewicht zwischen sterischen und elektronischen Effekten darstellt. Zum Beispiel werden 2,3-disubstituierte Pyridine hauptsächlich unter sterischer Kontrolle in Position C-5 boryliert, aber elektronenärmere Systeme zeigen eine erhöhte Reaktivität in  $\alpha$ -Stellung zum Azin-Stickstoffatom (Schema 22 a). Ähnliche Trends können bei 2,4-disubstituierten Pyridinen beobachtet werden, wobei der hemmende Effekt des Azin-Stickstoffatoms zu einer Borylierung in Position C-5 führt, vorausgesetzt die Größe des C-4-Substituenten wird toleriert. So wie **188** ist auch Pyridin **197a** ausreichend elektronenarm, sodass C-H-Borylierung auch bei Raumtemperatur selektiv in Position C-2 stattfindet. Im Unterschied dazu benötigt das elektronenreiche und sterisch gehinderte Pyridin **197b** harschere Reaktionsbedingungen und reagiert bevorzugt in Position C-5 (Schema 22 b).

Interessanterweise geht auch dtbpy unter verschärften Reaktionsbedingungen eine C-H-Borylierung in der  $\alpha$ -Position ein, jedoch konnte dies in Ermangelung eines Überschusses an dtbpy nicht beobachtet werden, was darauf schließen lässt, dass Ligandendissoziation während der Katalyse nicht einfach vorkommt (Schema 23 a).<sup>[53,130]</sup> Die Regioselektivität wurde durch anschließende Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung im Ein-Topf-Verfahren bestätigt, wobei das arylierte Produkt **208** gewonnen wurde. Diese Möglichkeit einer direkten Umsetzung borylierter Produkte ist eine nützliche Strategie für weniger stabile Boronsäureester. Weil das ähnliche 4-*tert*-Butylpyridin (**184**) unreaktiv ist (siehe oben), fördert die 2-Pyridylgruppe in **207** wahrscheinlich die Aktivität, indem die Einheit sowohl als sterische Blockade wie auch als elektronenziehende (aktivierende) Gruppe fungiert. Sterische Effekte bleiben der dominierende Einfluss bei dieser Transformation; so ergibt das entsprechende 4,4'-Dimethoxy-2,2'-bipyridin (**209**) die *ortho*-Methoxy-funktionalisierten Produkte **210** und **211** (Schema 23 b), bei denen



**Schema 22.** C-H-Borylierung substituierter Pyridine.

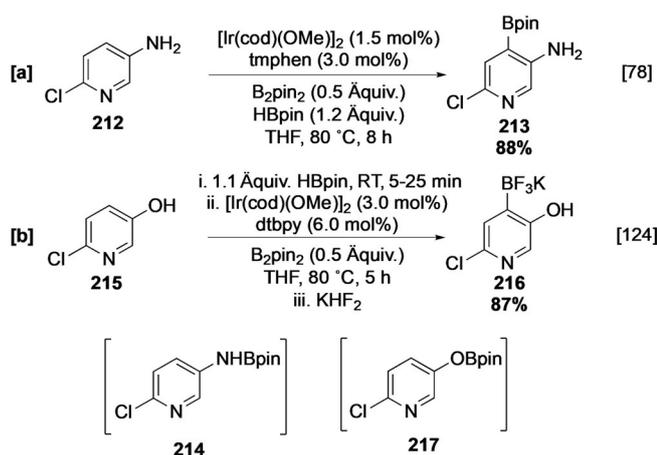
Borylierung fern vom Azin-Stickstoffatom und Pyridylsubstituenten stattfindet. Borylierung von 2,5-disubstituierten Pyridinen ist nur bei moderat großen Substituenten praktikabel und findet wegen des hemmenden Effektes des Azin-Stickstoffatoms bevorzugt in Position C-3 oder C-4 statt, in einem Verhältnis, das die konkurrierenden sterischen und elektronischen Effekte der Substituenten widerspiegelt. Zum Beispiel verläuft die Borylierung von 2-Cyan-5-brompyridin (**200**) effizient und liefert die C-3- und C-4-borylierten Verbindungen **201** und **202** in einem Verhältnis von 67:33



**Schema 23.** Borylierung von 2,2-Bipyridinen.

(Schema 22 c),<sup>[63]</sup> während 2,5-Lutidin (**203**) einen schlechten Umsatz bei vergleichbaren Bedingungen ergibt (Schema 22 d). 2,6-Disubstituierte Pyridine, bei denen der hemmende Effekt des Azin-Stickstoffatoms blockiert ist, reagieren schließlich wie elektronenarme Arene, generell mit guter Aktivität und C-4-Selektivität, und Liganden, die wie **L12** auf dem Bipyridin-Gerüst beruhen, begünstigen diese Transformation (Schema 22 e).<sup>[131]</sup>

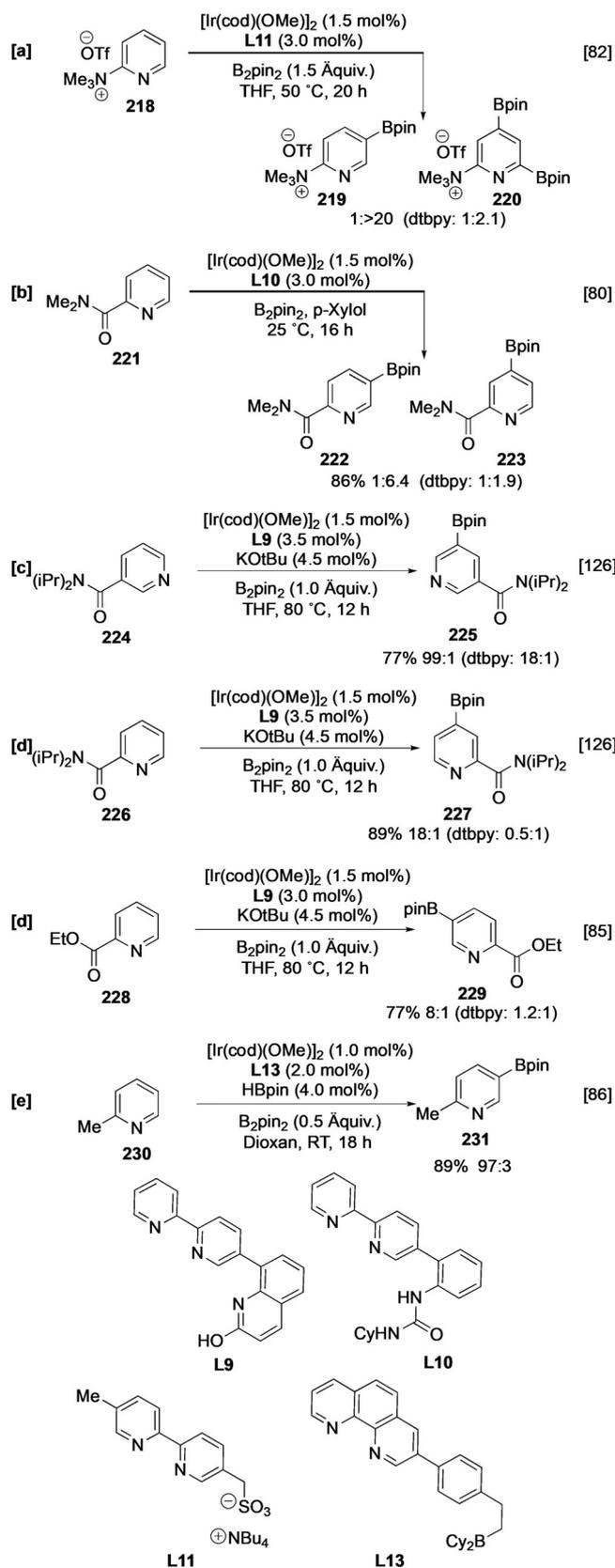
Outer-Sphere-dirigierende Effekte wurden genutzt, um diese Selektivitäten zu überwinden. Zum Beispiel gehen Aminopyridine eine rasche N-H-Borylierung ein, wobei das entsprechende NHBpin-Addukt erhalten wird. Dieses Zwischenprodukt ermöglicht die *ortho*-selektive Borylierung von 2-substituierten 4- und 5-Aminopyridinen, was bei der Borylierung von **212**, über die anfängliche In-situ-Bildung von **214**, beobachtet werden kann (Schema 24 a). Außerdem ist die Borylierung von 5-Hydroxypyridin (**215**) im Anschluss an eine „spurlose“ O-Borylierung mit HBpin *ortho*-selektiv (zu OH) und liefert das C-4-funktionalisierte Produkt **216** (Schema 24 b).<sup>[78,124]</sup> Es ist jedoch unklar, inwieweit sich das regiochemische Ergebnis dieser Prozesse von der intrinsischen Selektivität unterscheidet. Im Besonderen kann argumentiert werden, dass wegen der relativ ähnlichen Größe der beiden Substituenten die Selektivität ein Maß für die *ortho*-Aktivierung wegen der konkurrierenden elektronenziehenden Wirkung des Stickstoff- oder Sauerstoffsubstituenten ist. Dies wird dadurch unterstützt, dass spurlose *ortho*-Dirigierung bei 2,6-Aminopyridinderivaten nicht beobachtet wird und stattdessen C-4-Borylierung aufgrund sterischer Effekte analog zur Borylierung von **205** stattfindet.<sup>[78]</sup> Auch andere Outer-Sphere-dirigierte (Liganden-vermittelte) Systeme können die Regioselektivität der Borylierung von Pyridinen beeinflussen. Zum Beispiel wird durch Gebrauch des ionischen Liganden **L11** die C-4-Selektivität in Pyridylamiden und Trialkylammoniumsalzen erhöht, was bei der Borylie-



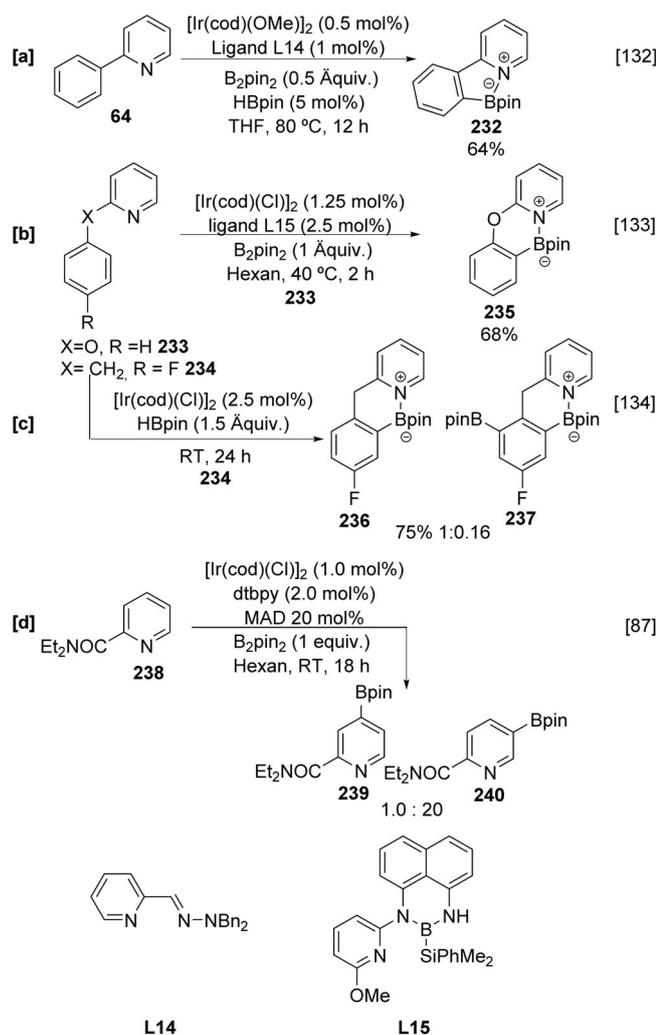
Schema 24. Outer-Sphere-dirigierte C-H-Borylierung von Pyridinen.

ung von **218** beobachtet werden kann.<sup>[82–84]</sup> Anschließend an die C-4-Borylierung erleichtert die Trimethylammoniumgruppe durch ihre stark elektronenziehende Wirkung eine weitere Borylierung in Position C-6, wobei bisboryliertes Produkt **220** selektiv gewonnen wird (Schema 25 a). Alternative Selektivitäten können auch durch Komplexierung mit Liganden erhalten werden, um die Borylierung von Pyridinamiden und -estern zu dirigieren (Schema 25 b–e).<sup>[80,85,126]</sup> Kontrollexperimente mit dtbpy deuten an, dass die C-2-Substituenten in diesen Substraten modulierende Effekte auf die intrinsischen Selektivitäten haben, die von einer simplen sterischen Kontrolle abweichen. Bemerkenswert ist, dass die Komplexierung von Isonicotinamid **224** zum L-förmigen Liganden **L9** den intrinsischen, hemmenden Effekt des ungehinderten Azin-Stickstoffatoms überkompensiert und das *meta*-borylierte Produkt **225** erhalten wird (Schema 25 c). Die Lewis-Basizität des Azin-Stickstoffatoms kann zusammen mit einer Lewis-Säure, die direkt an einem Bipyridinliganden angebracht ist, zum Beispiel in **L13**, auch für einen Outer-Sphere-dirigierten Borylierungsweg genutzt werden (Schema 25 e). Wahrscheinlich überkompensiert die Koordination dieser Liganden an das Substrat die Koordination an den Katalysator und ermöglicht so eine komplementäre C-3-(*meta*)-Borylierung des Pyridinringgerüsts bei Raumtemperatur. Interessanterweise scheint ein C-2-Substituent, wie bei diesem Beispiel zu sehen, die Komplexierung nicht zu blockieren, und 2,5-disubstituierte Pyridine können selektiv gewonnen werden (Schema 25 e).<sup>[86]</sup>

Das Azin-Stickstoffatom kann auch direkt an das Iridiumzentralatom koordinieren und dadurch eine selektive Borylierung des Arensubstituenten über einen Inner-Sphere-Mechanismus ermöglichen (Schema 26). Ähnlich dirigierte C-H-Aktivierungsprozesse von 2-Arylpyridinen sind bei anderen Metallkatalysatoren, wie Ru-Katalysatoren, üblich.<sup>[41]</sup> Wird dieser Zugang verwendet, kann die elektronische Bevorzugung der Borylierung am Pyridin zugunsten einer Funktionalisierung am carbocyclischen Rest überwunden werden.<sup>[106,132]</sup> Zum Beispiel fördert der hemilabile Ligand **L14** wirksam die *ortho*-Borylierung von 2-Phenylpyridin am Phenylring, wobei das N-B-Ylid **232** gebildet wird (Schema 26 a).<sup>[132]</sup> Gleichermaßen wird, vermittelt durch den B-Si-



Schema 25. Liganden-vermittelte Outer-Sphere-dirigierte C-H-Borylierung von Pyridinen. Cy = Cyclohexyl, OTF<sup>-</sup> = Triflat.

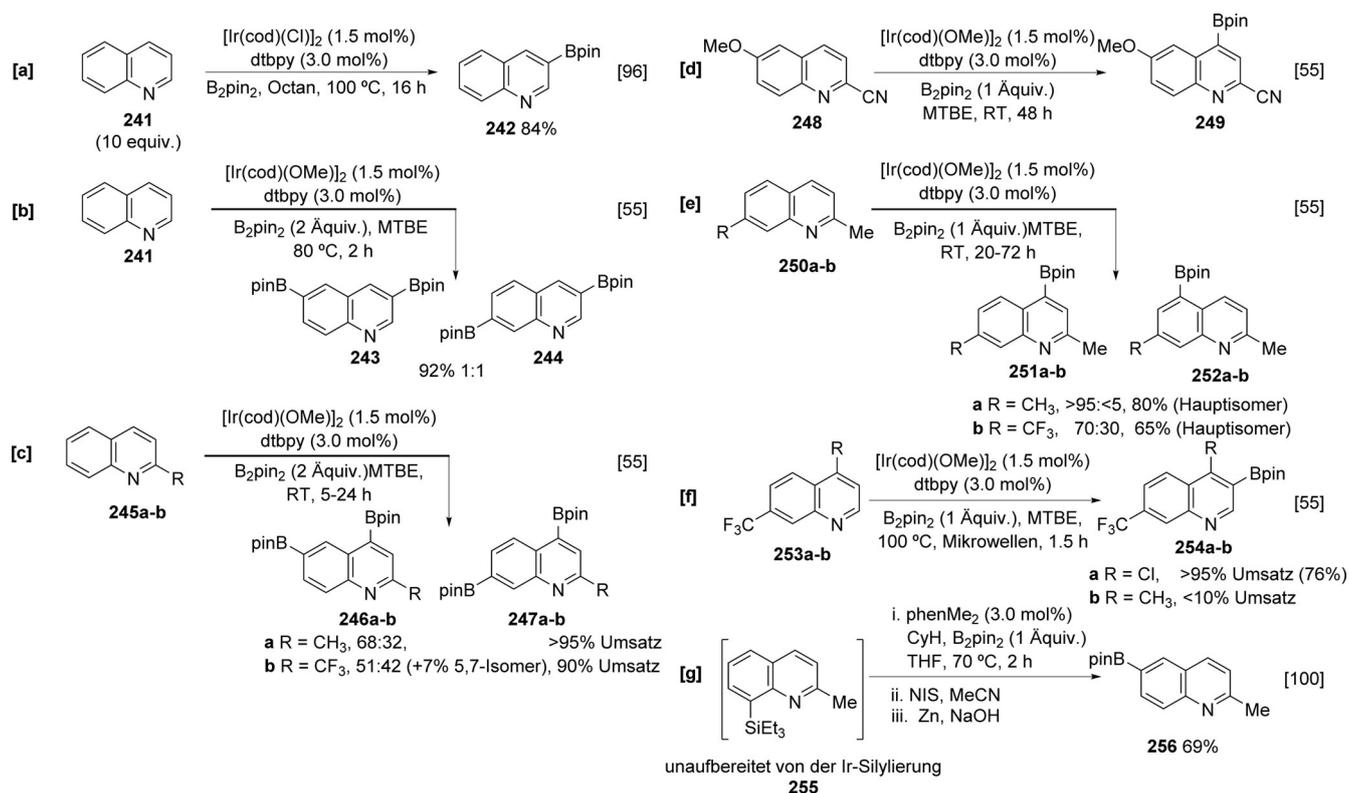


**Schema 26.** Inner-Sphere-dirigierte C-H-Borylierung 2-substituierter Pyridine.

Liganden **L15**, 2-Phenoxy-pyridin (**233**) am carbocyclischen Ring boryliert (Schema 26b).<sup>[133]</sup> Bei einem vergleichbaren Ansatz dienen 2-Benzylpyridine zugleich als Substrat, als Ligand und zur Inner-Sphere-Steuerung und werden selektiv am carbocyclischen Ring boryliert. Bemerkenswert ist, dass das fluorierte Aren **234** selektiv das Produkt **236** liefert und dabei sowohl die intrinsische Aktivität des Pyridinringes als auch den aktivierenden Effekt des Fluorsubstituenten gegenüber *ortho*-C-H-Aktivierung überwindet (Schema 26c).<sup>[64,134]</sup> Nakao et al. nutzten die Koordinationsfähigkeit des Azin-Stickstoffatoms, um die Borylierung in Position C-4 zu dirigieren, indem sie gehinderte Aluminium-Lewis-Säuren, die den Zugang zur *meta*-Position blockieren, verwendeten. Überraschend ist, dass dies auch gut in Gegenwart eines C-2-Substituenten funktioniert und dieser anscheinend nicht die entscheidende Bindung an die Lewis-Säure verhindert (Schema 26d).<sup>[87]</sup>

#### 4.4. Sechsgliedrig, polycyclisch, ein Heteroatom (Chinoline und Isochinoline)

Unsubstituiertes Chinolin (**241**) ist, obwohl es ein Azin ist, ein reaktives Substrat für die C-H-Borylierung, da die *peri*-C-H-Bindung des carbocyclischen Ringes in Position C-8 die hemmende Komplexierung zum aktiven Katalysator blockiert. So wie bei anderen anellierten Heteroarenen wird auch Chinolin bevorzugt am heteroaromatischen Ring aktiviert. In Gegenwart eines Überschusses an Heteroarenen kann eine selektive Monosubstituierung in Position C-3 erzielt werden (Schema 27a), was auf eine Kombination aus sterischer Hemmung durch das *peri*-Wasserstoffatom in Position C-5 und einem hemmenden Effekt des freien Elektronenpaares am Azin-Stickstoffatom auf die Aktivierung in Position C-2 zurückzuführen ist.<sup>[96]</sup> In Gegenwart eines Überschusses an Borreagenz geht Chinolin eine Bisborylierung in Position C-3 und C-6/C-7 in einem Verhältnis von 1:1 ein (Schema 27b).<sup>[55]</sup> Anders als bei anellierten Azolen, die eine Selektivität für C-7 zeigen, ist die analoge Position C-8 in Chinolin normalerweise unreaktiv, was einen weiteren Beweis für die Hemmwirkung eines freien Elektronenpaares am nahegelegenen Azin-Stickstoffatom liefert. So wie bei anderen (Hetero)arenen mündet die Einführung von Substituenten in eine sterisch kontrollierte Regioselektivität. Bei simplen 2-substituierten Chinolinen bedeutet die ungehinderte Beschaffenheit des carbocyclischen Ringes, dass eine Polyborylierung einfach möglich ist, und die Art des Substituenten kann den regiochemischen Ausgang der Reaktion bestimmen, wobei eine erhöhte elektronenziehende Wirkung zu einem größeren Maß an C-7-Substitution führt (Schema 27c).<sup>[55]</sup> Eine Substitution am carbocyclischen Ring erzielt ein höheres Maß an Kontrolle und offenbart die zugrundeliegende Rolle von elektronischen Effekten in diesen Reaktionen. Während z.B. 2,6-disubstituierte Chinoline ausschließlich an C-4 boryliert werden (Schema 27d), was auf eine einfache sterische Dirigierung zurückgeführt werden kann, zeigen 2,7-disubstituierte Chinoline unterschiedliche Selektivität, wobei stärker elektronenziehende Gruppen zu erhöhten Mengen des C-5-Boronatesters **252b** führen (Schema 27e). Da diese Positionen sterisch äquivalent sind, muss dies einen elektronischen Einfluss widerspiegeln, und dies wird wahrscheinlich durch die erhöhte C-H-Acidität an C-5 des carbocyclischen Rings im CF<sub>3</sub>-haltigen Substrat **250b** verursacht. In der Tat bieten die berechneten CH-Aciditäten der Positionen C-4 (38.6) und C-5 (39.7) in **250b** eine qualitative Korrelation zur experimentellen Selektivität. So wie bei anderen Arenen sind auch gehinderte Chinoline brauchbare Substrate, aber harschere Reaktionsbedingungen sind notwendig, und die Bevorzugung einer Reaktion am heterocyclischen Ring bleibt bestehen. Zum Beispiel sind alle C-H-Bindungen in 2,4-disubstituierten Chinolinen gehindert, wodurch die Borylierung ausschließlich C-3-selektiv ist. Allerdings ist die Umsetzung von **253a** mit einem Chlorsubstituenten in Position C-4 deutlich effizienter als jene des entsprechenden C-4-Methylderivates (Schema 27f). Wie in Abschnitt 4.2.1 angemerkt, ist die schrittweise Silylierung, Borylierung und Desilylierung ein einfacher Ansatz, um eine selektive Borylierung in Heteroarenen zu erzielen. Wurde 2-



**Schema 27.** Ir-katalysierte C-H-Borylierung von Chinolinen. NIS = *N*-Iodsuccinimid.

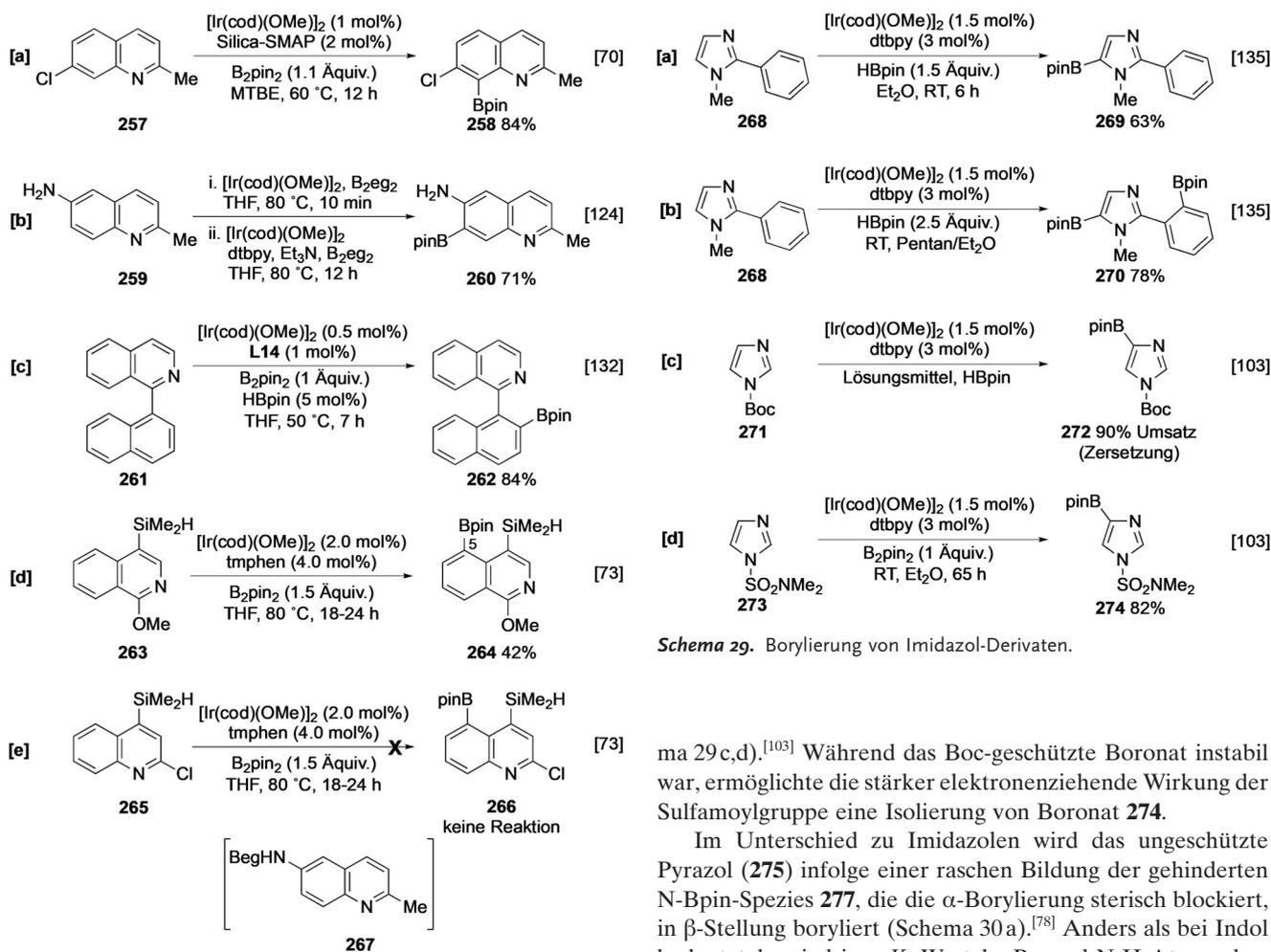
Methylchinolin diesem Prozess unterzogen, konnte exklusiv das 6-borylierte Isomer **256** über das silylierte Aren **255** gewonnen werden. Da das entsprechende 2,8-Dimethylchinolin unter denselben Reaktionsbedingungen ein komplexes Gemisch an mono- und diborylierten Produkten hervorbringt, scheint dies eine Kombination aus elektronisch und sterisch gesteuerter Selektivität widerzuspiegeln. Die Silylgruppe kann selektiv abgespalten werden, um einen formalen, selektiven und sonst schwierig erreichbaren C-6-Borylierungsprozess zu erzielen (Schema 27 g).<sup>[100]</sup>

Indem sie dtbpy durch den an Siliciumdioxid immobilisierten, einzähnigen Phosphanliganden Silica-SMAP ersetzen, nutzten Sawamura et al. elegant die Inner-Sphere-Koordination zur selektiven Aktivierung der C-8-Position in einer Vielzahl von 2-substituierten Chinolinen (Schema 28 a).<sup>[70]</sup> Silica-SMAP dirigiert die Borylierung von unterschiedlichen mono-, di- und trisubstituierten Chinolinen in die sonst unreaktive Position C-8. Bemerkenswert dabei ist, dass dieses System sogar bei sehr gehinderten Substraten wie **257** mit einem Substituenten in C-7-Position zu C-8-Regioselektivität führt. Andere Gruppen können verwendet werden, um die Regioselektivität zu dirigieren; so wurde zum Beispiel gezeigt, dass das Aminochinolin **259** über das NHBeg-Zwischenprodukt **267** eine *ortho*-selektive Borylierung in Position C-7 eingeht (Schema 28 b).<sup>[124]</sup> Bisher wurde keine der mannigfaltigen und raffinierten, ligandenkontrollierten Borylierungsmethoden für die Borylierung von Chinolin herangezogen, was möglicherweise die schwierige Herstellung geeigneter Substrate widerspiegelt.

Die C-H-Borylierung von Isochinolin ist relativ unerforscht und die intrinsische Regioselektivität unbestimmt. Dies ist vermutlich auf die Inhibition des Katalysators durch das Heteroarene, außer wenn es in Position C-1 und/oder C-3 substituiert ist, zurückzuführen. Es wurden jedoch einige Beispiele für dirigierte Borylierung beschrieben. In einer ähnlichen Weise wie bei 2-Arylpyridinen fördern hemilabile Liganden die selektive Borylierung von 2-Arylisochinolinen (Schema 28 c),<sup>[132]</sup> während eine Relay-dirigierte Aktivierung mithilfe einer Hydrosilylgruppe zur *peri*-Borylierung von geeigneten 1-substituierten Isochinolinen führt (Schema 28 d).<sup>[73]</sup> Interessanterweise war eine ähnliche Reaktion mit dem 2-Chlor-4-hydrosilylchinolin **265** nicht erfolgreich (Schema 28 e); dieses Resultat zeigt den Grad an Substratspezifität auf, der in diesen komplexeren Systemen mit vielen Einflüssen auf das Reaktionsergebnis vorliegt.

#### 4.5 Fünfgliedrig, monocyclisch, zwei Heteroatome (Imidazole, Pyrazol, Oxazol)

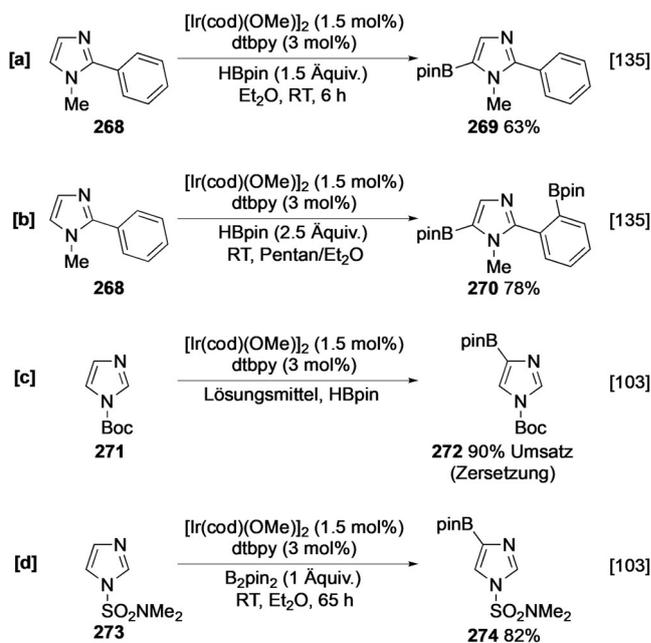
Die Borylierung von Imidazol, Pyrazol und Oxazol findet, sofern sterisch zugänglich, generell in  $\alpha$ -Stellung zum Sauerstoffatom oder Azol-Stickstoffatom und weiter entfernt zum Azin-Stickstoffatom statt, was die beobachteten Selektivitäten bei Pyrrol und Pyridin widerspiegelt. Allgemein bedeutet die höhere Reaktivität dieser Heterocyclen, zusammen mit der geringeren sterischen Hinderung durch Substituenten in fünfgliedrigen Ringen, dass sterische Effekte weniger ausgeprägt sind und *ortho*-substituierte Positionen und sogar Stel-



**Schema 28.** Dirigierte Borylierung von Chinolinen.

lungen mit zwei moderat großen *ortho*-Substituenten boryliert werden können (siehe unten). Das ungeschützte Imidazol wird nicht boryliert, was möglicherweise an der raschen N-Borylierung liegt, wobei das entsprechende N-Bpin-Addukt gebildet wird und dadurch alle C-H-Bindungen entweder sterisch gehindert oder durch das Azin-Stickstoffatom gehemmt sind. N-methylierte Imidazole gehen jedoch eine effiziente Borylierung in Position C-5 ein, was bei der Borylierung von **268** in Gegenwart von 1.5 Äquivalenten HBpin beobachtet werden kann (Schema 29a). Interessant ist, dass bei Verwendung von 2.5 Äquivalenten HBpin **268** einen zweiten Borylierungsschritt in *ortho*-Stellung am Phenylring eingeht (Schema 29b), wahrscheinlich herbeigeführt durch einen Outer-Sphere-dirigierenden Effekt, der das Azin-Stickstoffatom involviert.<sup>[135]</sup>

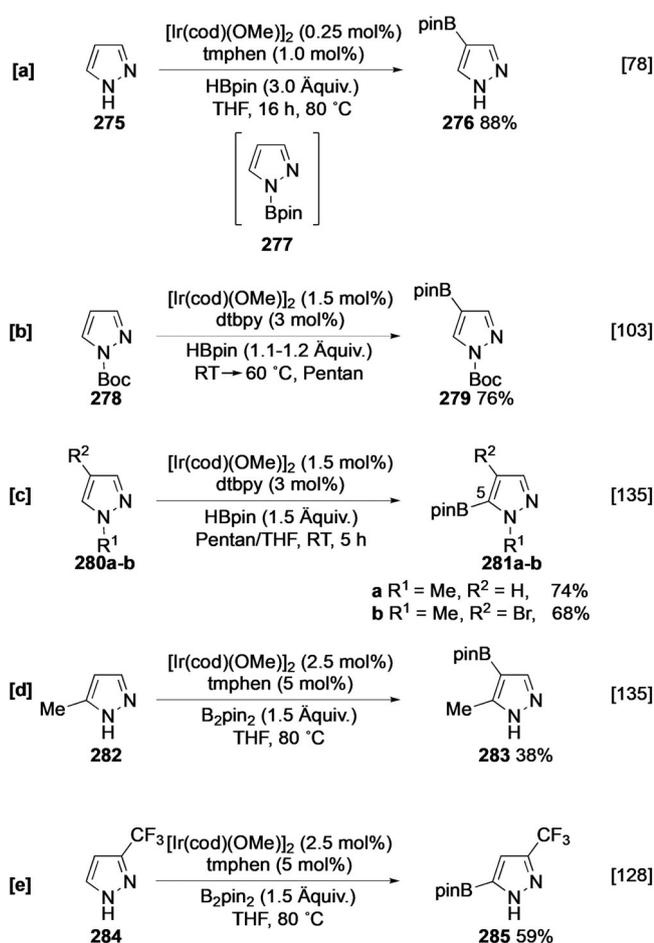
So wie bei 2-substituierten Pyridinen ist eine Borylierung in  $\alpha$ -Stellung zum Azin-Stickstoffatom normalerweise benachteiligt, jedoch kann eine Kombination aus sterischer Hinderung und Reduzierung der Elektronendichte am Azin-Stickstoffatom eine solche Reaktion ermöglichen. Wird das Azol-Stickstoffatom zum Beispiel mit einem Boc-Carboxylat oder einer Dimethylsulfamoylgruppe blockiert, können die  $\alpha$ -borylierten Boronate **272** und **274** gewonnen werden (Sche-



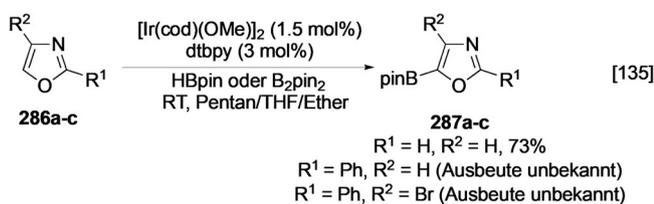
**Schema 29.** Borylierung von Imidazol-Derivaten.

ma 29c,d).<sup>[103]</sup> Während das Boc-geschützte Boronat instabil war, ermöglichte die stärker elektronenziehende Wirkung der Sulfamoylgruppe eine Isolierung von Boronat **274**.

Im Unterschied zu Imidazolen wird das ungeschützte Pyrazol (**275**) infolge einer raschen Bildung der gehinderten N-Bpin-Spezies **277**, die die  $\alpha$ -Borylierung sterisch blockiert, in  $\beta$ -Stellung boryliert (Schema 30a).<sup>[78]</sup> Anders als bei Indol bedeutet der niedrige  $pK_a$ -Wert des Pyrazol-N-H-Atoms, dass keine exogene Base benötigt wird und **275** ohne Katalyse N-boryliert wird. Andere große Schutzgruppen wie Boc führen gleichermaßen zu einer Borylierung in  $\beta$ -Position (Schema 30b), und jüngste Befunde legen nahe, dass die beobachtete  $\beta$ -Selektivität bei **278** auch ein gewisses Element an elektronischer Kontrolle umfasst, da auch das kleinere Methylcarbammat zu einer Reaktion in dieser Position führt.<sup>[103,136]</sup> Andere Pyrazole mit kleinen Substituenten am Azol-Stickstoffatom, zum Beispiel N-Methylpyrazol (**280a**), werden selektiv  $\alpha$ -boryliert, was die höhere intrinsische Reaktivität dieser C-H-Bindung (Schema 30c) widerspiegelt. Diese Selektivität bleibt sogar in Gegenwart eines *ortho*-Bromsubstituenten bei **280b** aufrechterhalten. Auch C-5-substituierte Pyrazole wie **282** gehen eine N-Borylierung ein, und eine C-Borylierung findet selektiv in Position C-4 statt (Schema 30d).<sup>[135]</sup> Allerdings wird die Tautomerie in Pyrazolen stark von den Substituenten gesteuert, und im Unterschied zu ungeschützten Imidazolen wird 3-Trifluormethylpyrazol **284** in Position C-5 und nicht C-4 boryliert, wobei sterische und elektronische Einflüsse parallel wirken (Schema 30e).<sup>[128]</sup> Es wurden signifikant weniger Oxazolinderivate als Substrate in der C-H-Borylierung herangezogen, aber einige Beispiele sind in Schema 31 aufgeführt. In diesen Substraten gibt es eine normale Präferenz zur Borylierung der acidesten C-H-Bindung in  $\alpha$ -Stellung zum O-Atom.<sup>[135]</sup> Etwas überraschend wurde bisher keine dirigierte Borylierung – weder Inner noch



Schema 30. Borylierung von Pyrazol und seinen Derivaten.



Schema 31. Borylierung von Oxazol-Derivaten.

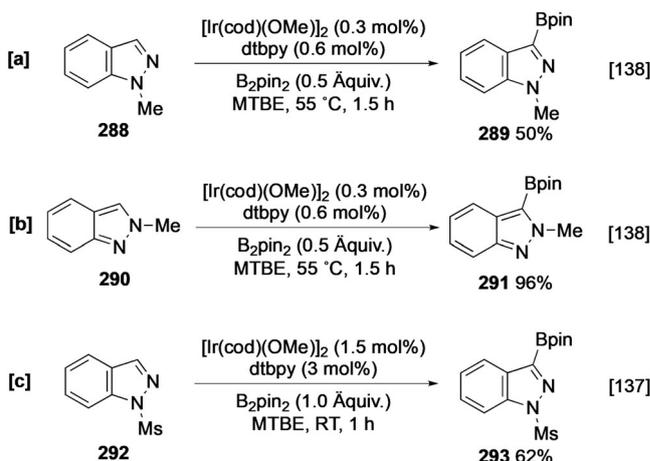
Outer Sphere – für Imidazole, Pyrazole oder Oxazole beschrieben.

#### 4.6. Fünfgliedrige, polyclische Heterocyclen mit zwei Heteroatomen

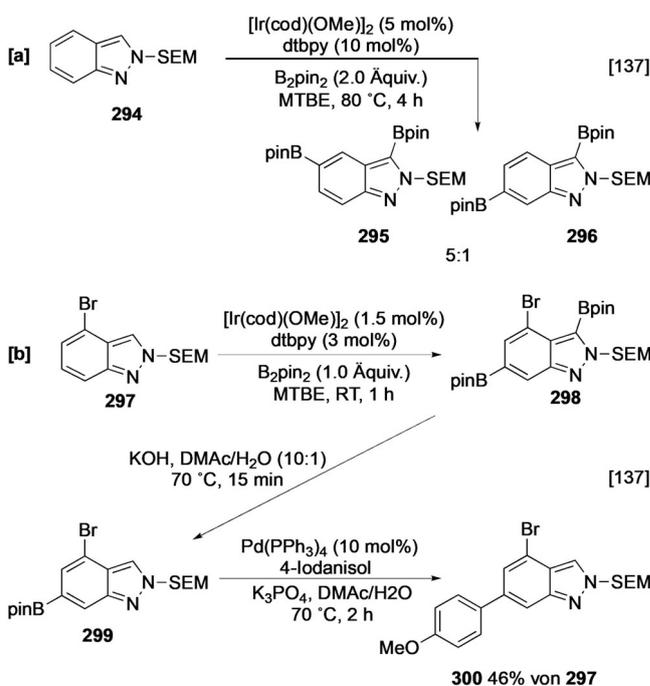
##### 4.6.1. Indazol

So wie bei Imidazol ist auch die Borylierung ungeschützter Indazole nicht erfolgreich. Dies ist überraschend, weil das strukturell ähnliche Heteroaren Pyrazol ein aktives Substrat ist und nach einer anfänglichen N-H-Borylierung in Position C-4 boryliert wird. Die nicht beobachtete Borylierung von Indazol wurde auf einen inhibierenden Effekt des Azin-Stickstoffatoms auf den Katalysator zurückge-

führt.<sup>[137,138]</sup> Außerdem könnten die Parallelen zu Imidazol auch darauf hindeuten, dass entweder das Unvermögen zur N-Borylierung oder – wahrscheinlicher – die Instabilität der N-borylierten Spezies entscheidend ist. Die einfache Borylierung des stabileren N-substituierten Indazolderivates stützt die letztgenannte Vorstellung. Bemerkenswert ist, dass sowohl *N*-Methyl-1*H*-indazol (**288**) als auch *N*-Methyl-2*H*-indazol (**290**) eine vollständige Selektivität für den heteroaromatischen Ring aufweisen (Schema 32a,b). Wird von *N*-Me zu größeren Substituenten wie *N*-Boc, *N*-Tetrahydropyranyl (*N*-THP), *N*-2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl (*N*-SEM) oder *N*-3,5-Dimethylbenzyl übergegangen, ändert sich die Regioselektivität weder bei 1*H*- noch bei 2*H*-Indazolen (Schema 33). Dies liefert einen weiteren Beleg für die un-



Schema 32. C-H-Borylierung von Indazolen. Ms = Methansulfonyl.



Schema 33. Vielseitige Funktionalisierung von 2*H*-Indazolen. SEM = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl.

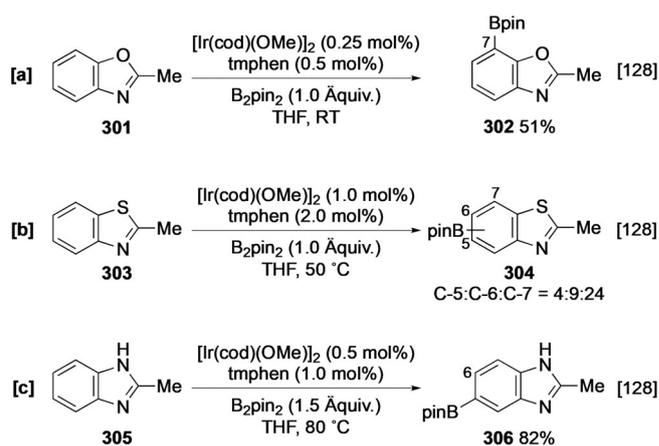
terschiedliche Reaktivität in fünf- und sechsgliedrigen Heterocyclen bei der Borylierung neben einem *peri*-C-4-Substituenten und einem Azin-Stickstoffatom (Schema 33b). Dies spiegelt sowohl den geringeren sterischen Anspruch des *ortho*-Substituenten als auch die geringere Hemmwirkung des Azin-Stickstoffatoms wider, die stark vom elektronenziehenden Effekt des Azol-Stickstoffatoms abhängig ist ( $pK_a(\text{Indazolium}) = 1.25$ ).

Der Effekt des Azin-Stickstoffatoms wird nicht komplett abgeschwächt, da die Borylierung von *2H*-Indazol-Isomeren, die hemmende Wechselwirkungen vermeiden, sehr viel rascher ist und die entsprechenden C-3-Boronate langsamer protodeboryliert werden. Das Problem der Protodeborylierung kann durch die Verwendung einer elektronenziehenden N-Ms-Gruppe wie bei **292** verbessert werden, wodurch das Boronat **293** stabilisiert und eine Isolierung mittels Kieselgel-Säulenchromatographie in einer Ausbeute von 62 % ermöglicht wird (Schema 32c).

So wie bei Pyridinen ermöglicht die Einführung blockierender Gruppen (z. B. Halogene) komplexere Sequenzen, die weitere Reaktionen wie Polyborylierung und selektive Transformationen wie Kreuzkupplung und Deborylierung umfassen, wodurch andere Regioisomere gewonnen werden können. Zum Beispiel wird bei erhöhter Temperatur *N*-SEM-*2H*-Indazol (**294**) in Gegenwart von 2 Äquiv.  $\text{B}_2\text{pin}_2$  schrittweise zunächst an C-3 und dann in Position C-5/C-6 mit einem Produktverhältnis von 5:1 bisboryliert (Schema 33a), während eine Substitution in Position C-4, wie bei **297**, zu einer zweiten C-H-Aktivierung ausschließlich in Position C-6 führt (Schema 33b). Im zweiten Beispiel ermöglicht die Nutzung des destabilisierenden Effektes des Azin-Stickstoffatoms eine selektive Protodeborylierung in Position C-3, was zu einer formalen Monoborylierung in Position C-6 führt, wobei **299** gewonnen wird.

#### 4.6.2. Benzoxazol, Benzothiazol und Benzimidazol

Die Borylierung von Benzoxazolen, Benzothiazolen und Benzimidazolen setzt einen Substituenten in Position C-2 voraus, wahrscheinlich um eine Koordination des Substrates an den Katalysator über das Azin-Stickstoffatom zu verhindern. Gründe dafür sind nicht sofort offensichtlich, da Oxazol selbst ein reaktives Substrat ist (siehe Abschnitt 4.5), jedoch spiegelt dies möglicherweise neuerlich die höhere Reaktivität heterocyclischer C-H-Bindungen gegenüber jenen in carbocyclischen Ringen wider. In 2-Methylbenzoxazol (**301**) findet die Borylierung selektiv in Position C-7 in *ortho*-Stellung zum O-Atom statt (Schema 34a), und auch andere Derivate mit Substituenten in Position C-4 oder C-5 zeigen diese Regio-selektivität.<sup>[128]</sup> Dies stimmt mit der *ortho*-Selektivität überein, die bei Benzodioxol (**36**; siehe Abschnitt 3.1) beobachtet wurde, und korreliert mit der erhöhten CH-Acidität an dieser Stelle. Die geringere Aktivität von 2-Methylbenzothiazol (**303**) für eine C-H-Borylierung und die schlechte Selektivität spiegeln die niedrigere Elektronegativität von Schwefel wider (Schema 34b). Die Notwendigkeit erhöhter Temperaturen und Katalysatorbelastung gibt wahrscheinlich den deaktivierenden Effekt von Schwefel auf den Katalysator wieder, und Parallelen zu Thiophen, das aus denselben Gründen weniger



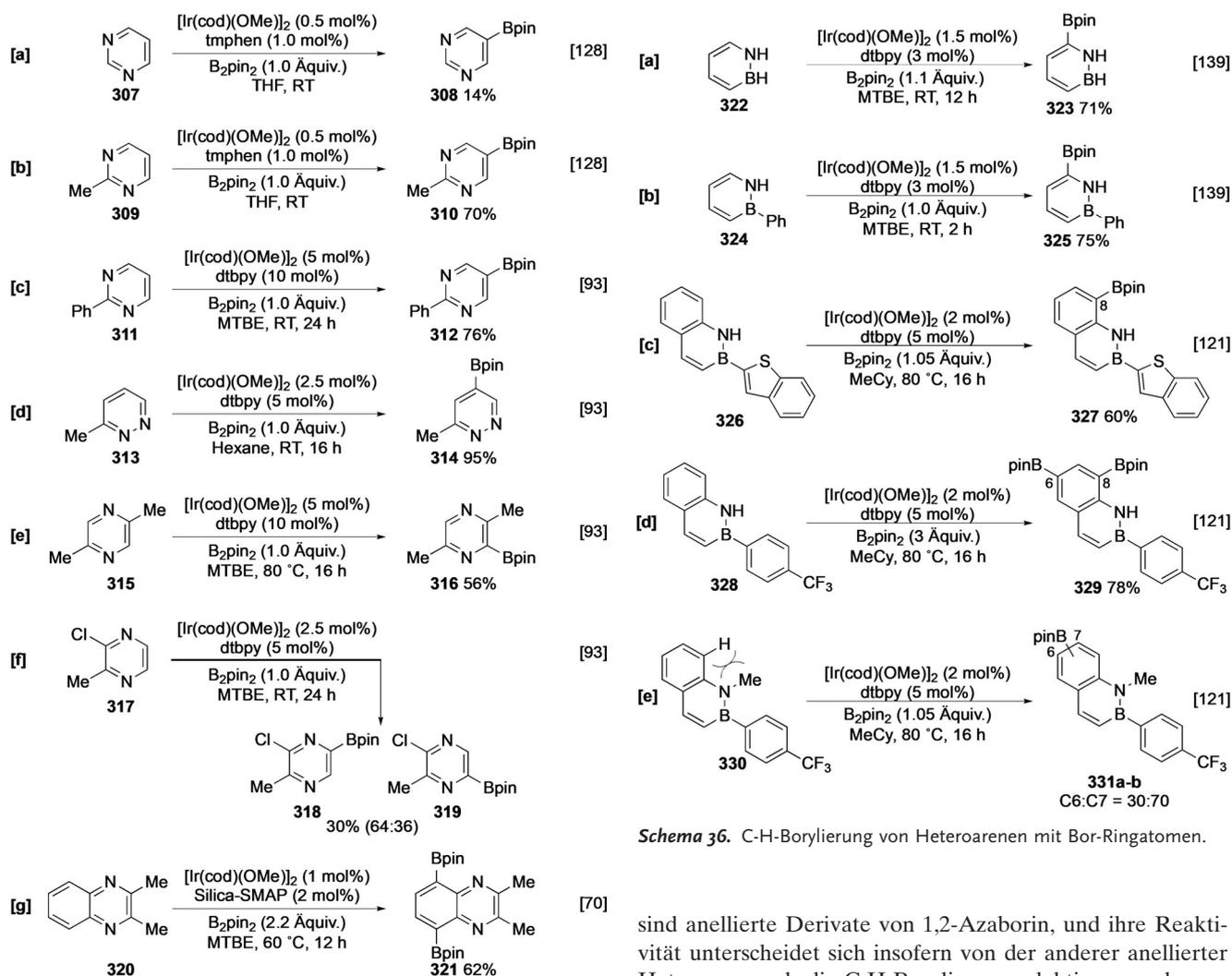
**Scheme 34.** C-H-Borylierung von Benzoxazol-, Benzothiazol- und Benzimidazol-Derivaten.

reaktiv als Pyrrol und Furan ist, können gezogen werden (siehe Abschnitt 4.1.1). Im Unterschied zu diesen beiden Heterocyclen geht 2-Methylbenzimidazol (**305**) eine effiziente, distale Borylierung in Position C-5 ein (Schema 34c). Der Mangel an *ortho*-Reaktivität (C-4/C-7) kann auf einen hemmenden Effekt des Azin-Stickstoffatoms zurückgeführt werden, analog zur Inhibition der C-8-Aktivierung in Chinolin, jedoch kann der Beitrag eines N-Bpin-Adduktes, das auch die *peri*-Position sterisch hindert, nicht ausgeschlossen werden. Letzgenannte Möglichkeit wird durch den erhöhten Bedarf an  $\text{B}_2\text{pin}_2$ -Äquivalenten zur effizienten Borylierung von Benzimidazolen gestützt.

### 4.7. Sechsgliedrige Heterocyclen, zwei Heteroatome

#### 4.7.1. Diazine

Die Gegenwart zweier N-Ringatome macht Diazine weniger basisch als Pyridin. Zusammen mit einer erhöhten CH-Acidität führt dies zu einer größeren intrinsischen Aktivität. In der Tat wird Pyrimidin (**307**) bei Raumtemperatur unter Verwendung von tmphen als Liganden boryliert, wenn auch mit geringem (NMR-)Umsatz.<sup>[128]</sup> Analog zur C-H-Borylierung anderer Azin-Systeme vermeidet der Katalysator die  $\alpha$ -Stellung zum Azin-Stickstoffatom und ergibt das C-5-funktionalisierte Boronat **308** selektiv (Schema 35a). Die Reaktivität kann durch Blockierung der Koordination des Azin-substrates mit Substituenten erhöht werden, wie dies bei der effizienteren Borylierung von 2-substituierten Pyrimidinen beobachtet werden kann (Schema 35b,c). So wie bei anderen heterocyclischen Ringen tritt die Aktivierung von C-H-Bindungen innerhalb des heterocyclischen Ringes rascher als in carbocyclischen Arenen ein, was durch die Reaktion von 2-Phenylpyrimidin (**311**; Schema 35c) veranschaulicht wird. Genauso ist die Borylierung von 6-Methylpyridazin (**313**) effizient und selektiv in Position C-4 (Schema 35d). Im Unterschied zu Pyridinen gehen substituierte Pyrazine eine Borylierung in  $\alpha$ -Stellung zum Azin-Stickstoffatom ein, ohne Notwendigkeit elektronenziehender Substituenten. Zum Beispiel wird das Pyrazin **315** effizient in Position C-6 bory-

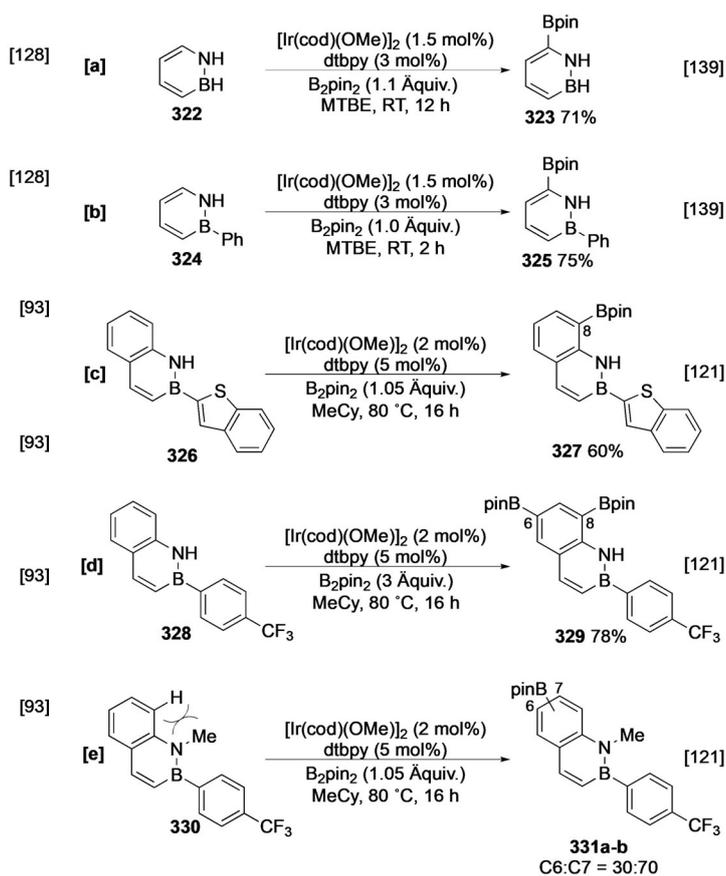


**Schema 35.** C-H-Borylierung von Diazinen.

liert, trotz der Gegenwart eines Azin-Stickstoffatoms und einer Methylgruppe in *ortho*-Stellung (Schema 35 e). Interessanterweise wird 2-Chlor-3-methylpyrazin (**317**) bevorzugt in *meta*-Stellung zum Chloratom boryliert, da der Stickstoff eine geringe Elektronendichte aufweist (Schema 35 f).<sup>[93]</sup> Schließlich wurde, ebenso wie bei Chinolinen, auch über die Borylierung von Chinoxalin mithilfe von Silica-SMAP berichtet, wobei das bisborylierte Produkt **321** über eine Inner-Sphere-Koordination des Azin-Stickstoffatoms erhalten wurde (Schema 35 g).<sup>[70]</sup>

#### 4.7.2. Azaborin and Borazaronaphthalin

Bor-Stickstoff-Heterocyclen wie Azaborin und 2,1-Borazaronaphthalin sind isoster zu klassischen Arenen und gehen Ir-katalysierte C-H-Borylierungen ein. Analog zu anderen Azolen wird Azaborin (**322**) selektiv in Position C-6 boryliert, in  $\alpha$ -Stellung zu N (Schema 36 a).<sup>[139]</sup> Unter diesen Reaktionsbedingungen wird ein Arylsubstituent am Boratom nicht angegriffen, was gut mit den berechneten Aciditäten in der Gasphase korreliert (Schema 36 b). 2,1-Borazaronaphthaline



**Schema 36.** C-H-Borylierung von Heteroarenen mit Bor-Ringatomen.

sind anellierte Derivate von 1,2-Azaborin, und ihre Reaktivität unterscheidet sich insofern von der anderer anellierter Heteroarene, als die C-H-Borylierung selektiv am carbocyclischen Ring erfolgt. Zum Beispiel ist der Carbocyclus von **326** reaktiver als der Azaborin- und der Benzothiophenring und geht eine selektive Borylierung in Position C-8 ein (Schema 36 c).<sup>[121]</sup> Es ist möglich, dass – so wie bei Indol<sup>[116]</sup> – die N-H-Gruppe eine Rolle spielt, indem durch diese eine Inner-Sphere-dirigierte Borylierung ermöglicht wird. Rechnungen haben jedoch gezeigt, dass diese Position am besten die anionische Ladung stabilisiert, was auf eine mögliche intrinsische Selektivität schließen lässt. Außerdem wird die Ansicht, dass in Borazaronaphthalinen der carbocyclische Ring reaktiver ist, durch die Tatsache bekräftigt, dass sowohl Bisborylierung von **328** als auch Borylierung der N-methylierten Verbindung **330** am carbocyclischen und nicht am heterocyclischen Ring stattfindet, wenn auch bei den am leichtesten zugänglichen C-H-Bindungen (Schema 36 d,e).

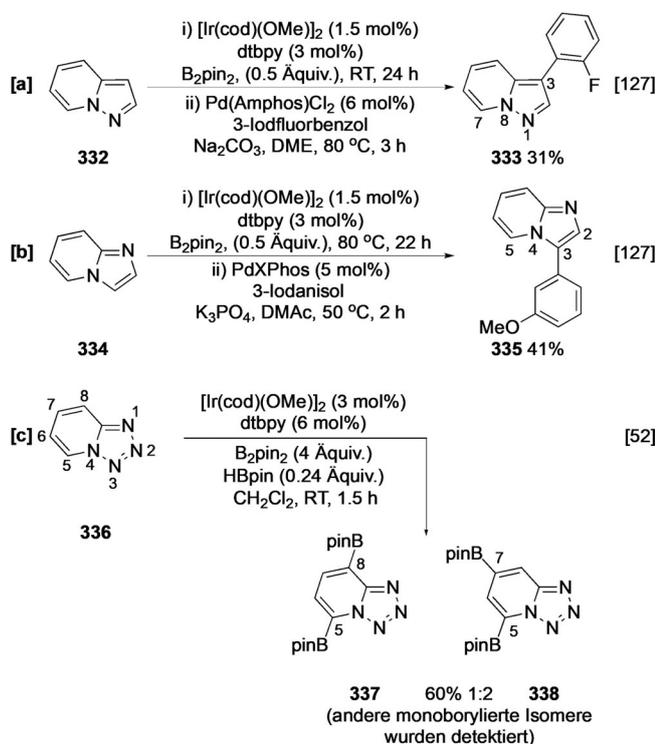
#### 4.8. Anellierte heterocyclische Ringe mit mehreren Heteroatomen

Eine Borylierung anellierter Heterocyclen mit mehreren Heteroatomen ist möglich, es wurden allerdings weniger Beispiele berichtet. Im Allgemeinen kann ein ähnliches Reaktionsprofil etabliert werden, wobei die Selektivität ein

Balanceakt zwischen Zugänglichkeit und intrinsischer C-H-Aktivität (CH-Acidität/C-Ir-Bindungsstärke) ist, dem der hemmende Effekt eines proximalen und/oder Lewis-basischen Azin-Stickstoffatoms entgegenwirkt.

#### 4.8.1. Pyrazolo-, Imidazo- und Tetrazolopyridin

Pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (**332**) kann man sich als ein 1,5-disubstituiertes Pyrazol vorstellen, wobei die C-H-Borylierung C-5-Selektivität aufweist und die  $\alpha$ -Stellung zum Azin-Stickstoffatom meidet (Schema 37a). Gleichermäßen kann man sich Imidazo[1,2-*a*]pyridin (**334**) als ein 1,2-disubstituiertes Imidazol vorstellen, wobei die C-H-Borylierung C-3-Selektivität in  $\alpha$ -Stellung zum Azol-artigen N-4-Stickstoffatom aufweist und die  $\alpha$ -Stellung zum Azin-Stickstoffatom in Position C-2 meidet (Schema 37b). Keine C-H-Borylierung wird am sechsgliedrigen Ring beobachtet, und im Anschluss an die Tandemreaktion aus Borylierung und Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung weisen beide Substrate Selektivitäten auf, die jene der entsprechenden fünfgliedrigen Heteroarene widerspiegeln.<sup>[127]</sup> Das Tetrazolopyridin **336** kann nur im sechsgliedrigen Ring C-H-boryliert werden. So wie bei anderen Azolen ist die C-5-Funktionalisierung in  $\alpha$ -Stellung zum Azol-artigen N-4-Stickstoffatom am meisten begünstigt. Mit einem Überschuss an Borreagenz findet eine Funktionalisierung an C-7 bevorzugt gegenüber der an C-8 statt, was wahrscheinlich eine Balance zwischen sterischer Zugänglichkeit, Hemmung durch das freie Elektronenpaar am N-1-Azin-Stickstoffatom und Aktivierung durch die *para*-Bpin-

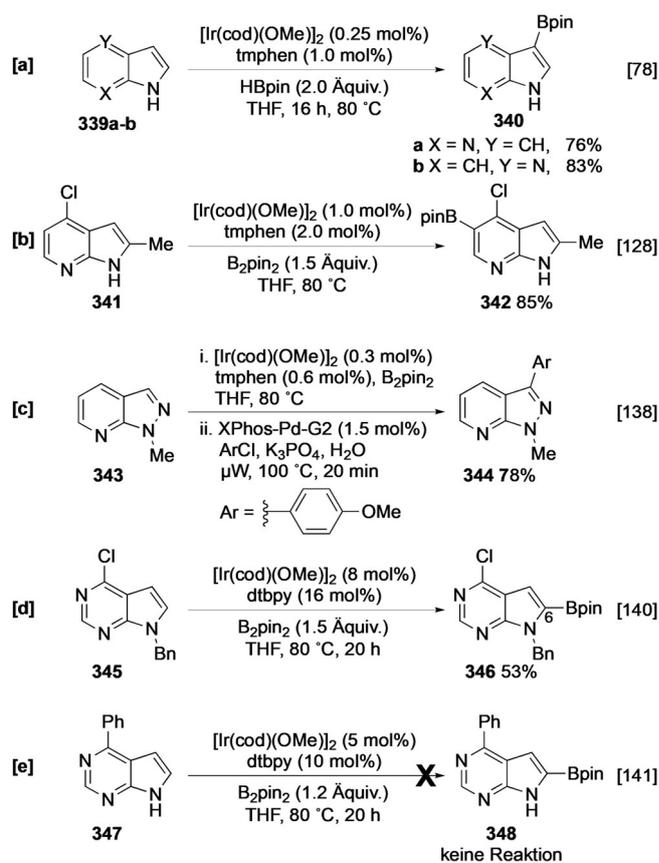


**Schema 37.** C-H-Borylierung von Imidazo-, Pyrazolo- und Tetrazolopyridin. Amphos = Bis(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin, DME = Dimethylether, XPhos = 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl.

Gruppe in Position C-5 ist. Interessanterweise war die Borylierung von **336** sehr viel effizienter in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als in THF oder MTBE, trotz der Tatsache, dass chlorierte Lösungsmittel selten in Ir-katalysierten C-H-Borylierungen eingesetzt werden, da sie allgemein Alkanen und Ethern unterlegen sind.

#### 4.8.2. Azaindol, Azaindazol und Deazapurin

In ungeschützten Azaindolen **339 a,b** mit freiem N-H wird die NH-Acidität durch die Gegenwart des Azin-Stickstoffatoms erhöht, was die spontane N-H-Borylierung mit HBpin ermöglicht. Infolgedessen blockiert das entsprechende N-Bpin-Addukt Position C-2, was zu C-3-selektiver Borylierung führt (Schema 38a).<sup>[78]</sup> Im Allgemeinen ist der fünfgliedrige Ring reaktiver und wird boryliert, außer wenn zusätzliche sterische Hinderung eingeführt wird (Schema 38b).<sup>[128]</sup> Die C-H-Borylierung von *N*-Methylazaindazol (**343**) ist gleichermaßen C-3-selektiv und ergibt **344**, was die erhöhte CH-Acidität der Wasserstoffatome am Pyrazolring widerspiegelt (Schema 38c).<sup>[138]</sup> Die Gegenwart und Art der Substituenten sowie die Borquelle spielen eine Rolle bei der Bestimmung der Aktivität; so ist die Borylierung von *N*-benzyltem 7*H*-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin selektiv (Schema 38d), wohingegen bei der Borylierung von C-4-substituiertem Deazapurin **347** mit freiem N-H kein Produkt gewonnen werden kann (Schema 38e).<sup>[140,141]</sup>



**Schema 38.** C-H-Borylierung anellierter Heterocyclen.  $\mu\text{W}$  = Mikrowellen.

## 5. Zusammenfassung

Organoborverbindungen sind vielseitige Intermediate, und ihre selektive Erzeugung ist von höchster Bedeutung für viele Anwendungen. Fast zwanzig Jahre nach ihren Anfängen bleibt die Ir-katalysierte aromatische C-H-Borylierung die modernste Methode zur regioselektiven Generierung von C-B-Bindungen an Arenen. Im Allgemeinen ermöglicht die überfrachtete Natur des Katalysators eine sterisch kontrollierte Borylierung carbocyclischer C-H-Bindungen, und die am wenigsten gehinderten Positionen sind allgemein am reaktivsten. Elektronische Effekte sind, auch wenn sie zum Reaktionsergebnis beitragen, nur eine Nebenkomponente und werden im Allgemeinen nur bei niedrigeren Temperaturen beobachtet. Im Unterschied dazu ist – wenngleich bei der selektiven Borylierung von Heteroarenen auch ein Grad an sterischer Kontrolle zu beobachten ist – ein signifikanter Beitrag durch elektronische Effekte offensichtlich, deutlich erkennbar durch die Beobachtung, dass stärker gehinderte C-H-Bindungen selektiv boryliert werden können. Faktoren wie Ir-C-Bindungsstärke, relative anionische Stabilisation und CH-Acidität tragen offenkundig in Kombination mit sterischen Anforderungen alle zum Ergebnis dieser Transformation bei und sollten in Betracht gezogen werden, um die Selektivitäten einer heterocyclischen Borylierung vorhersagen und verstehen zu können. Während die intrinsischen, sterisch kontrollierten Selektivitäten der carbocyclischen aromatischen C-H-Borylierung durch ligandenbasierte dirigierende Effekte verändert werden können, verkomplizieren die mannigfaltigen Faktoren, die bei vielen heterocyclischen Systemen zu beobachten sind, die Anwendung dieser Strategien für solche Substrate.

Die stetig wachsende Zahl an Berichten, die die Anwendung der Ir-katalysierten C-H-Borylierung neuer heterocyclischer Systeme beschreiben, demonstriert die Wichtigkeit dieser Methode. Selektivität bleibt ein anspruchsvoller Aspekt, und wir hoffen, dass dieser Aufsatz als nützliche Quelle zur Voraussage der intrinsischen Regioselektivität dieser und verwandter heterocyclischer Systeme dienen wird. Vorausblickend kann angemerkt werden, dass ein Großteil dieser Chemie durch ein relativ limitiertes Set an Liganden und Borreagenzien erreicht wurde, und die Entwicklung neuer Systeme, die einen größeren Gültigkeitsbereich und eine verstärkte Kontrolle dieser Transformationen ermöglichen, bleibt eine wichtige Zielsetzung für die Synthese.<sup>[92]</sup>

## Danksagung

Wir danken den unterschiedlichen Organisationen, die unsere Forschung in der C-H-Borylierungschemie über die Jahre unterstützt haben, darunter der EPSRC (Stipendium für JSW), GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Pfizer und Syngenta.

## Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

- [1] R. A. Ward, J. G. Kettle, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4670–4677.
- [2] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
- [3] A. R. D. Taylor, M. Maccoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859.
- [4] W. Pitt, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2952–2963.
- [5] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.
- [6] P. Jeschke, *Pest Manage. Sci.* **2016**, *72*, 210–225.
- [7] K. Murakami, S. Yamada, T. Kaneda, K. Itami, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9302–9332.
- [8] D. B. Diaz, A. K. Yudin, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 731–742.
- [9] P. Hunter, *EMBO Rep.* **2009**, *10*, 125–128.
- [10] S. K. Mellerup, S. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 3537–3549.
- [11] Y. Qin, C. Pagba, A. Piotrowiak, F. Jäkle, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7015–7018.
- [12] C. R. Wade, A. E. J. Broomsgrove, S. Aldridge, F. P. Gabbaï, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3958–3984.
- [13] C. D. Entwistle, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2927–2931; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3051–3056.
- [14] A. Markham, *Drugs* **2014**, *74*, 1555–1558.
- [15] L. Ji, S. Griesbeck, T. B. Marder, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 846–863.
- [16] A. V. Mossine, A. F. Brooks, K. J. Makaravage, J. M. Miller, N. Ichiishi, M. S. Sanford, P. J. H. Scott, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5780–5783.
- [17] S. Preshlock, S. Calderwood, S. Verhoog, M. Tredwell, M. Huiban, A. Hienzsch, S. Gruber, T. C. Wilson, N. J. Taylor, T. Cailly, M. Schedler, T. L. Collier, J. Passchier, R. Smits, J. Mollitor, A. Hoepping, M. Mueller, C. Genicot, J. Mercier, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8361–8364.
- [18] A. V. Mossine, S. S. Tanzey, A. F. Brooks, K. J. Makaravage, N. Ichiishi, J. M. Miller, B. D. Henderson, M. B. Skaddan, M. S. Sanford, P. J. H. Scott, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8701–8705.
- [19] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866–867.
- [20] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440.
- [21] D. G. Brown, J. Boström, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.
- [22] S. Namirembe, J. P. Morken, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 3464–3474.
- [23] J. W. B. Fyfe, A. J. B. Watson, *Chem* **2017**, *3*, 31–55.
- [24] S. Darses, J.-P. Genet, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288–325.
- [25] J. Qiao, P. Lam, *Synthesis* **2011**, 829–856.
- [26] D. Leonori, V. K. Aggarwal, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3174–3183.
- [27] N. Miyaura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1535–1553.
- [28] M. A. Soriano-Ursúa, E. D. Farfán-García, Y. López-Cabrera, E. Querejeta, J. G. Trujillo-Ferrara, *Neurotoxicology* **2014**, *40*, 8–15.
- [29] E. D. Farfán-García, N. T. Castillo-Mendieta, F. J. Ciprés-Flores, I. I. Padilla-Martínez, J. G. Trujillo-Ferrara, M. A. Soriano-Ursúa, *Toxicol. Lett.* **2016**, *258*, 115–125.
- [30] G. Wulff, M. Lauer, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *256*, 1–9.
- [31] J. Morgan, J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 715–720.
- [32] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508–7510.
- [33] W. K. Chow, O. Y. Yuen, P. Y. Choy, C. M. So, C. P. Lau, W. T. Wong, F. Y. Kwong, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 12518.
- [34] M. Murata, *Heterocycles* **2012**, *85*, 1795–1819.

- [35] A. Del Grosso, P. J. Singleton, C. A. Muryn, M. J. Ingleson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2102–2106; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2150–2154.
- [36] M. A. Légaré, M. A. Courtemanche, É. Rochette, F. G. Fontaine, *Science* **2015**, *349*, 513–516.
- [37] S. Oda, K. Ueura, B. Kawakami, T. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 700–704.
- [38] H.-X. Dai, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 134–137.
- [39] T. Dombay, C. G. Werncke, S. Jiang, M. Grellier, L. Vendier, S. Bontemps, J. B. Sortais, S. Sabo-Etienne, C. Darcel, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4062–4065.
- [40] S. K. Bose, A. Deißberger, A. Eichhorn, P. G. Steel, Z. Lin, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11843–11847; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12009–12014.
- [41] J. a. Fernández-Salas, S. Manzini, L. Piola, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6782–6784.
- [42] T. Furukawa, M. Tobisu, N. Chatani, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6508–6511.
- [43] T. Furukawa, M. Tobisu, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12211–12214.
- [44] C. B. Bheeter, A. D. Chowdhury, R. Adam, R. Jackstell, M. Beller, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10336–10340.
- [45] J. V. Obligacion, S. P. Semproni, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4133–4136.
- [46] T. J. Mazzacano, N. P. Mankad, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17258–17261.
- [47] P. Nguyen, H. P. Blom, S. A. Westcott, N. J. Taylor, T. B. Marder, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9329–9330.
- [48] C. N. Iverson, M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696–7697.
- [49] K. Kawamura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8422–8423.
- [50] J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *Science* **2002**, *295*, 305–308.
- [51] T. Ishiyama, J. Takagi, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3056–3058; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3182–3184.
- [52] S. M. Preshlock, B. Ghaffari, P. E. Maligres, S. W. Krska, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7572–7582.
- [53] R. J. Oeschger, M. A. Larsen, A. Bismuto, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16479–16485.
- [54] T. Ishiyama, N. Miyaura, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 1369–1375.
- [55] H. Tajuddin, P. Harrisson, B. Bitterlich, J. C. Collings, N. Sim, A. S. Batsanov, M. S. Cheung, S. Kawamorita, A. C. Maxwell, L. Shukla, J. Morris, Z. Lin, T. B. Marder, P. G. Steel, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3505–3515.
- [56] H. Tamura, H. Yamazaki, H. Sato, S. Sakaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16114–16126.
- [57] C. W. Liskey, C. S. Wei, D. R. Pahls, J. F. Hartwig, *Chem. Commun.* **2009**, 5603–5605.
- [58] G. A. Chotana, B. A. Vanchura II, M. K. Tse, R. J. Staples, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *Chem. Commun.* **2009**, 5731–5733.
- [59] T. M. Boller, J. M. Murphy, M. Hapke, T. Ishiyama, N. Miyaura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263–14278.
- [60] B. A. Vanchura II, S. M. Preshlock, P. C. Roosen, V. A. Kallepalli, R. J. Staples, R. E. Maleczka, Jr., D. A. Singleton, M. R. Smith III, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7724–7726.
- [61] A. G. Green, P. Liu, C. A. Merlic, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4575–4583.
- [62] T. Ishiyama, Y. Nobuta, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Chem. Commun.* **2003**, 2924.
- [63] G. A. Chotana, M. A. Rak, M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10539–10544.
- [64] M. Ding, P. G. Steel, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [65] A. Ros, J. M. Lassaletta, R. Fernandez, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3229–3243.
- [66] Y. Kuroda, Y. Nakao, *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 1092–1100.
- [67] C. Haldar, M. Emdadul Hoque, R. Bisht, B. Chattopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1269–1277.
- [68] S. Kawamorita, H. Ohmiya, K. Hara, A. Fukuoka, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5058–5059.
- [69] Y. Kenji, K. Soichiro, O. Hirohisa, S. Masaya, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3978–3981.
- [70] S. Konishi, S. Kawamorita, T. Iwai, P. G. Steel, T. B. Marder, M. Sawamura, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 434–438.
- [71] S. Kawamorita, H. Ohmiya, M. Sawamura, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3855–3858.
- [72] D. W. Robbins, T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4068–4069.
- [73] B. Su, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10163–10167; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 10320–10324.
- [74] T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7534–7535.
- [75] Y. Sumida, R. Harada, T. Sumida, D. Hashizume, T. Hosoya, *Chem. Lett.* **2018**, *47*, 1251–1254.
- [76] Y. Sumida, R. Harada, T. Kato-Sumida, K. Johmoto, H. Uekusa, T. Hosoya, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6240–6243.
- [77] P. C. Roosen, V. A. Kallepalli, B. Chattopadhyay, D. A. Singleton, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11350–11353.
- [78] S. M. Preshlock, D. L. Plattner, P. E. Maligres, S. W. Krska, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12915–12919; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13153–13157.
- [79] B. Chattopadhyay, J. E. Dannatt, I. L. Andujar-De Sanctis, K. A. Gore, R. E. Maleczka, Jr., D. A. Singleton, M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc. J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7864–7871.
- [80] Y. Kuninobu, H. Ida, M. Nishi, M. Kanai, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 712–717.
- [81] M. Mihai, R. Phipps, *Synlett* **2017**, *28*, 1011–1017.
- [82] H. J. Davis, M. T. Mihai, R. J. Phipps, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12759–12762.
- [83] H. J. Davis, G. R. Genov, R. J. Phipps, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13351–13355; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 13536–13540.
- [84] M. T. Mihai, H. J. Davis, G. R. Genov, R. J. Phipps, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3764–3769.
- [85] M. E. Hoque, R. Bisht, C. Haldar, B. Chattopadhyay, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7745–7748.
- [86] L. Yang, N. Uemura, Y. Nakao, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7972–7979.
- [87] L. Yang, K. Semba, Y. Nakao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4853–4857; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 4931–4935.
- [88] M. T. Mihai, B. D. Williams, R. J. Phipps, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15477–15482.
- [89] J. R. Montero Bastidas, T. J. Oleskey, S. L. Miller, M. R. Smith III, R. E. Maleczka, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15483–15487.
- [90] Y. Saito, Y. Segawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5193–5198.
- [91] B. E. Haines, Y. Saito, Y. Segawa, K. Itami, D. G. Musaev, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7536–7546.
- [92] S. L. Miller, G. A. Chotana, J. A. Fritz, B. Chattopadhyay, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6388–6392.
- [93] S. A. Sadler, H. Tajuddin, I. A. I. Mkhalid, A. S. Batsanov, D. Albesa-Jove, M. S. Cheung, A. C. Maxwell, L. Shukla, B. Roberts, D. C. Blakemore, Z. Lin, T. B. Marder, P. G. Steel, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7318–7327.
- [94] N. Primas, A. Bouillon, S. Rault, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8121–8136.
- [95] J. F. Hartwig, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1992–2002.

- [96] J. Takagi, K. Sato, J. F. Hartwig, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5649–5651.
- [97] T. Ishiyama, J. Takagi, Y. Yonekawa, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1103–1106.
- [98] D. W. Robbins, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4266–4269.
- [99] G. A. Chotana, V. A. Kallepalli, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6103–6114.
- [100] M. Murai, N. Nishinaka, K. Takai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5843–5847; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5945–5949.
- [101] P. Harrisson, J. Morris, T. B. Marder, P. G. Steel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3586–3589.
- [102] E. M. Beck, R. Hatley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3004–3007; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3046–3049.
- [103] V. A. Kallepalli, F. Shi, S. Paul, E. N. Onyeozili, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9199–9201.
- [104] L. Liu, G. Wang, J. Jiao, P. Li, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6132–6135.
- [105] I. Sasaki, J. Taguchi, S. Hiraki, H. Ito, T. Ishiyama, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9236–9241.
- [106] B. Ghaffari, S. M. Preshlock, D. L. Plattner, R. J. Staples, P. E. Maligres, S. W. Krska, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14345–14348.
- [107] H. Hata, H. Shinokubo, A. Osuka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8264–8265.
- [108] S. Hiroto, I. Hisaki, H. Shinokubo, A. Osuka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6763–6766; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6921–6924.
- [109] H. Hata, S. Yamaguchi, G. Mori, S. Nakazono, T. Katoh, K. Takatsu, S. Hiroto, H. Shinokubo, A. Osuka, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 849–859.
- [110] R. Shishido, I. Sasaki, T. Seki, T. Ishiyama, H. Ito, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 12924–12928.
- [111] V. A. Kallepalli, K. A. Gore, F. Shi, L. Sanchez, G. A. Chotana, S. L. Miller, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8341–8353.
- [112] G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875–2911.
- [113] F. Batool, S. Parveen, A. H. Emwas, S. Sioud, X. Gao, M. A. Munawar, G. A. Chotana, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4256–4259.
- [114] A. S. Eastabrook, C. Wang, E. K. Davison, J. Sperry, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1006–1017.
- [115] W. F. Lo, H. M. Kaiser, A. Spannenberg, M. Beller, M. K. Tse, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 371–375.
- [116] F. Shen, S. Tyagarajan, D. Perera, S. W. Krska, P. E. Maligres, M. R. Smith III, R. E. Maleczka, Jr., *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1554–1557.
- [117] S. Paul, G. A. Chotana, D. Holmes, R. C. Reichle, R. E. Maleczka, Jr., M. R. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15552–15553.
- [118] J. Liyu, J. Sperry, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1699–1701.
- [119] F.-M. Meyer, S. Liras, A. Guzman-Perez, C. Perreault, J. Bian, K. James, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3870–3873.
- [120] A. S. Eastabrook, J. Sperry, *Aust. J. Chem.* **2015**, *68*, 1810–1814.
- [121] G. H. M. Davies, M. Jouffroy, F. Sherfat, B. Saeednia, C. Howshall, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8072–8084.
- [122] K. Mertins, A. Zapf, M. Beller, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2004**, *207*, 21–25.
- [123] C. C. C. J. Seechurn, V. Sivakumar, D. Satoskar, T. J. Colacot, *Organometallics* **2014**, *33*, 3514–3522.
- [124] M. R. Smith III, R. Bisht, C. Haldar, G. Pandey, J. E. Dannatt, B. Ghaffari, R. E. Maleczka, Jr., B. Chattopadhyay, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6216–6223.
- [125] Y. Feng, D. Holte, J. Zoller, S. Umemiya, L. R. Simke, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10160–10163.
- [126] R. Bisht, M. E. Hoque, B. Chattopadhyay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15762–15766; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 15988–15992.
- [127] C. R. d. S. Bertallo, T. R. Arroio, M. F. Z. J. Toledo, S. A. Sadler, R. Vessecchi, P. G. Steel, G. C. Clososki, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5205–5213.
- [128] M. A. Larsen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4287–4299.
- [129] P. A. Cox, A. G. Leach, A. D. Campbell, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9145.
- [130] I. A. I. Mkhaliid, D. N. Coventry, D. Albesa-Jove, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. N. Perutz, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 489–491; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 503–505. Ein aktueller Bericht zeigt, dass bei Borylierungen, die erhöhte Temperaturen und längere Reaktionszeiten erfordern, dtbpy dissoziieren kann, wie anhand der Bildung borylierter Addukte beobachtet wurde; siehe Lit. [53].
- [131] T. Tagata, M. Nishida, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1655–1660.
- [132] A. Ros, B. Estepa, R. López-Rodríguez, E. Álvarez, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11724–11728; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11928–11932.
- [133] G. Wang, L. Liu, H. Wang, Y.-S. Ding, J. Zhou, S. Mao, P. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 49.
- [134] Y. Yang, Q. Gao, S. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 858–862.
- [135] M. R. Smith III, R. E. Maleczka, Jr., A. K. Venkata, E. Onyeozili, *Process for Producing Oxazole, Imidazole, Pyrazole Boryl Compounds*, US Pat. 7,709,654B2, **2008**.
- [136] J. S. Wright, P. G. Steel, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [137] S. A. Sadler, A. C. Hones, B. Roberts, D. Blakemore, T. B. Marder, P. G. Steel, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5308–5314.
- [138] B. A. Egan, P. M. Burton, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 27726.
- [139] A. W. Baggett, M. Vasiliu, B. Li, D. A. Dixon, S. Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5536–5541.
- [140] M. Klečka, R. Pohl, B. Klepetářová, M. Hocek, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 866.
- [141] M. Klečka, L. P. Slavětínská, M. Hocek, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7943–7961.

Manuskript erhalten: 29. Januar 2020

Veränderte Fassung erhalten: 9. März 2020

Akzeptierte Fassung online: 22. März 2020

Endgültige Fassung online: 3. November 2020