

离子转移反应的研究进展

李落墨 杨小会*

(北京理工大学 前沿交叉科学研究院&化学与化工学院 医药分子科学与制剂工程工信部重点实验室 北京 100081)

摘要 近年来,一类新颖的名为“离子转移反应”的有机化学反应受到人们的广泛关注.这类反应拥有独特的反应机理,可以避免易燃易爆、剧毒等不易操作试剂的使用,为不饱和化合物的转移官能团化,例如转移氢硅化、转移氢化、转移氢卤化和转移氢氰化等提供了新型强有力的工具.对近年来报道的离子转移反应以及相关的反应机理进行了总结,同时对该领域的未来发展方向进行了展望.

关键词 离子转移反应; 转移氢官能团化; 烯烃; 加成反应; 催化

Recent Advances in Ionic Transfer Reactions

Li, Luomo Yang, Xiaohui*

(Key Laboratory of Medical Molecule Science and Pharmaceuticals Engineering, Ministry of Industry and Information Technology, Advanced Research Institute of Multidisciplinary Science & School of Chemistry and Chemical Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)

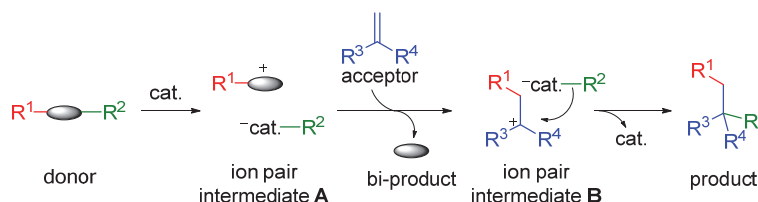
Abstract In recent years, a series of novel organic reactions, named “ionic transfer reaction”, has received much attention. This kind of reaction has a characteristic mechanism and avoids the use of inflammable, explosive, highly toxic and other difficult to operate reagents. It provides a new powerful tool for transfer functionalizations of unsaturated compounds, such as transfer hydrosilylations, transfer hydrogenations, transfer hydrohalogenations, and transfer hydrocyanations. Herein, the recent progress of ionic transfer reactions and related mechanisms are summarized. Furthermore, the future developments of ionic transfer reactions are prospected.

Keywords ionic transfer reaction; transfer hydrofunctionalization; olefins; addition reaction; catalysis

不饱和键的加成反应是有机合成重要的基本反应之一,在有机化学漫长的发展历史中,不饱和键的氢化、氢卤化和氢氰化等反应被广泛应用于天然产物、药物和农用化学品的合成中^[1].然而易燃易爆或有毒气体等试剂的使用限制了这些反应的发展^[2].转移官能团化策略,例如转移氢化^[2]和转移氢氰化^[3]等,可以有效避免剧毒、昂贵或者不易操作等试剂的使用,一定程度上

克服了上述限制.近年来,一种无金属催化名为“离子转移反应(ionic transfer reaction)”的新型转移官能团化策略吸引了科研工作者的注意,目前该策略仍然处于初步发展阶段^[4].

离子转移反应的机理如 Scheme 1 所示,催化剂首先从供体分子中俘获离核体(nucleofuge)阴离子 R^2 形成离子对中间体 **A**,由于中间体 **A** 中阳离子自身不稳定,



图式 1 离子转移反应机理
Scheme 1 Mechanism of ionic transfer reaction

* Corresponding author. E-mail: xhyang@bit.edu.cn

Received November 30, 2022; revised January 5, 2023; published online January 11, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22201018), the Beijing Natural Science Foundation (No. 2222024) and the National Key Research and Development Program of China (No. 2021YFA1401200).

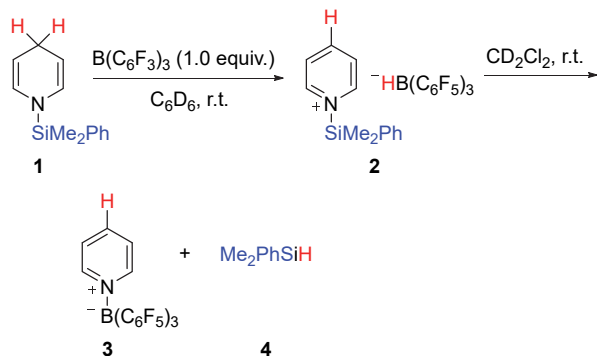
国家自然科学基金(No. 22201018)、北京市自然科学基金(No. 2222024)和国家重点研发计划(No. 2021YFA1401200)资助项目.

基团 R^1 极易作为离电体(electrofuget)脱落并与受体分子(例如烯烃)反应生成碳正离子中间体 **B**, 被催化剂俘获的离核体 R^2 转移至碳正离子上形成相应的目标产物并释放催化剂. 与其它的官能团转移策略相比, 因为离子转移反应中离核体和离电体与底物反应的选择性泾渭分明, 所以该策略的区域选择性可以通过这一性质来有效调节. 本文根据离子转移反应的类型, 对近年来包括转移氢硅化、转移氢化、转移氢氧化、转移氢卤化等离子转移反应的研究进展进行综述.

1 离子转移氢硅化反应

烯烃的氢硅化反应是构建碳-硅键的重要方法之一, 被广泛应用于工业生产之中. 这类反应通常需要在贵金属化合物的催化下进行. 此外, 作为易燃易爆的气体, 小分子硅烷, 例如甲硅烷(SiH_4)、二甲基硅烷(Me_2SiH_2)和三甲基硅烷(Me_3SiH)等, 很难直接应用于烯烃的氢硅化反应来合成相应的有机硅化物, 从而使得该反应的应用受到限制.

针对上述问题, 首先需要解决的是寻找一种稳定的、易操作的小分子硅烷等价物, 用于在反应中原位生成小分子硅烷^[4-5]. 2011年, Nikonov 课题组^[6]发现强受阻 Lewis 酸 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 可以从二氢吡啶的硅基衍生物 **1** 的 4-位亚甲基中攫取负氢离子, 形成离子对 $[\text{C}_5\text{H}_5\text{NSiMe}_2\text{-Ph}]^+[\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]^-$ (**2**) 沉淀(Scheme 2), 该离子对会在氘代二氯甲烷中逐步分解, 生成 Lewis 酸和吡啶的加合物 $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}\cdot\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (**3**) 以及硅烷 HSiMe_2Ph (**4**). 这一发现为探索原位生成硅烷提供了思路.

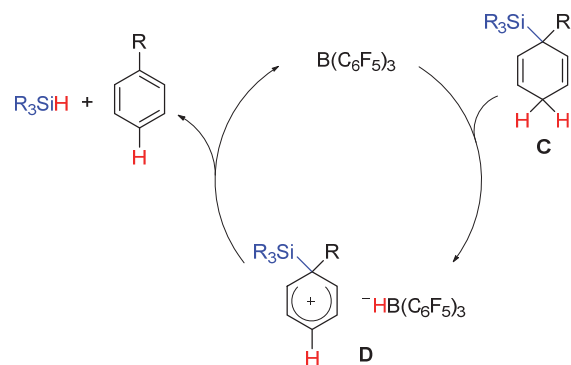


图式 2 *N*-硅基取代二氢吡啶的脱硅烷反应

Scheme 2 Elimination of the silane from the *N*-silyl-dihydropyridine

受到 Nikonov 课题组工作的启发, Oestreich 课题组^[5]将目光投向硅基取代的 1,4-环己二烯类化合物. 如 Scheme 3 所示, 由于共轭 π 键可以稳定碳正离子, 硅基取代的 1,4-环己二烯类化合物 **C** 易被移除一个离核体(此处为负氢离子)形成 Wheland 阳离子 **D** 以及硼氢化物阴离子. Wheland 阳离子倾向于释放一个离电体(此处为

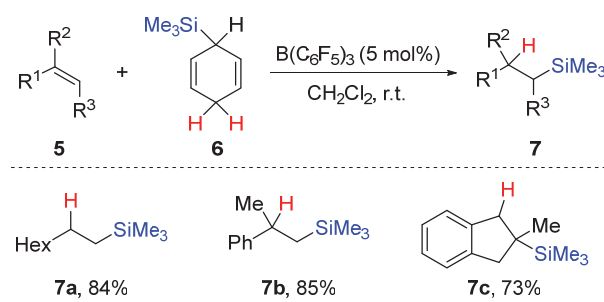
硅基阳离子 R_3Si^+), 形成稳定的芳环, 为反应的顺利进行提供驱动力. 被释放的硅基正离子与负氢离子反应原位生成硅烷, 再与烯烃发生氢硅化反应. 硅基取代的 1,4-环己二烯类化合物 **C** 在空气中稳定且在常温下为液体, 易于操作. 与 Nikonov 课题组工作不同, 在该反应中生成的芳烃类化合物并不会如吡啶般与 Lewis 酸形成加合物, 因此只需要催化量的 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 即可使反应进行.



图式 3 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 催化原位生成硅烷反应机理

Scheme 3 Reaction mechanism of $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -catalyzed *in situ* silane generation

基于上述设计, Oestreich 课题组^[7]于 2013 年实现了烯烃离子转移氢硅化反应. 反应以环-2,5-己二烯-1-基三甲基硅烷(**6**)作为硅烷供体, 以 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 为催化剂, 在常温下于二氯甲烷中反应, 得到一系列相应的氢硅化产物(Scheme 4). 该反应利用原位生成的气态小分子硅烷(例如三甲基硅烷), 实现了单取代(**5a**)、双取代(**5b**)和三取代烯烃(**5c**)的氢硅化反应, 突破了氢硅化反应局限于大分子量硅烷的限制.

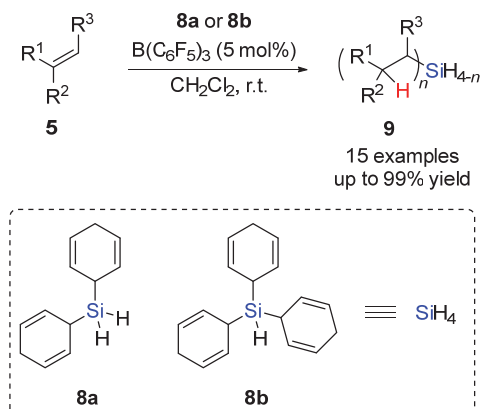


图式 4 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 催化烯烃的转移氢硅化反应

Scheme 4 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -catalyzed transfer hydrosilylation of alkenes

在上述工作的基础上, Oestreich 课题组^[8]利用这种 Lewis 酸剥离环己二烯基团, 原位生成硅-氢键的策略, 创造性地将化合物 **8**(常温下均为液态)作为甲硅烷 SiH_4 的等价物, 用于合成多种包含甲硅基、亚甲硅基和次甲硅基的化合物 **9** (Scheme 5). 这类 SiH_4 的等价物具有安全、稳定和易操作的特点. 在此之前, 化合物 **9** 的制备

十分困难, 该工作为这类化合物提供了一种简单、实用、绿色且反应条件温和的合成方法。

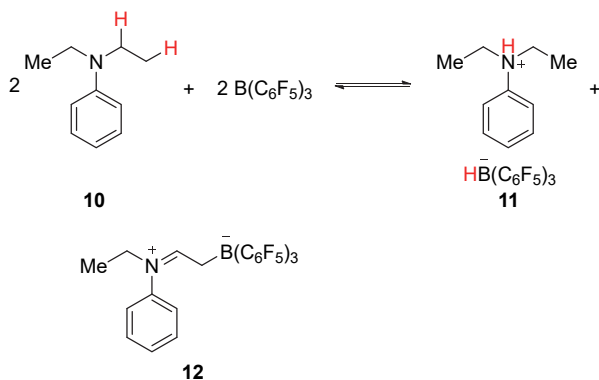


图式 5 使用甲硅烷等价物的烯烃转移氢硅化反应

Scheme 5 Transfer hydrosilylation of alkenes utilizing the SiH_4 -surrogates

2 离子转移氢化反应

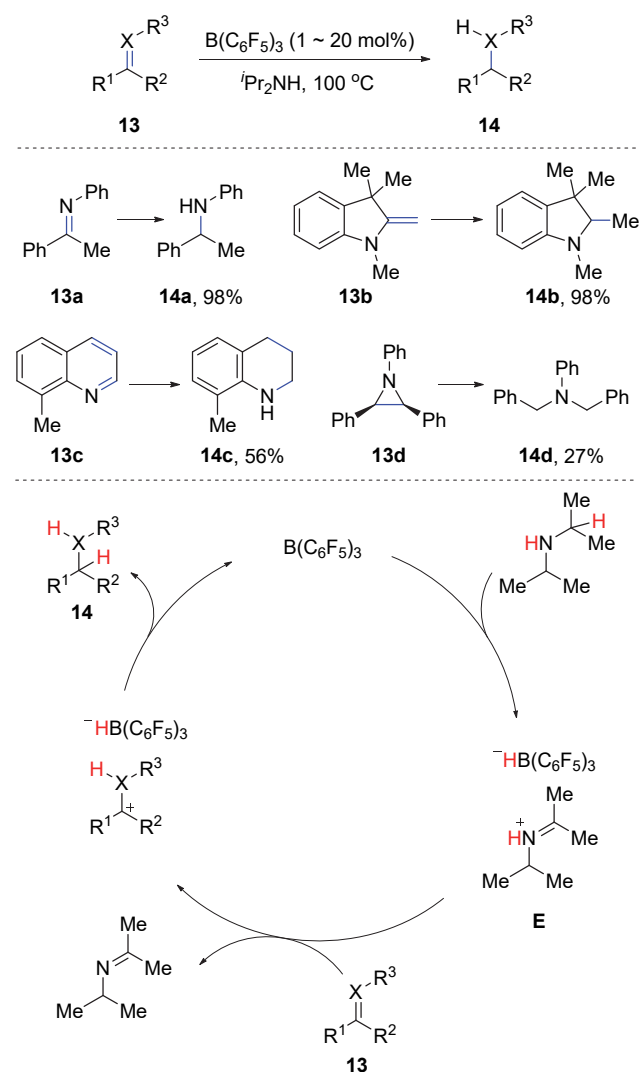
由于可以避免使用高压氢气, 转移氢化反应在不饱和和碳-碳、碳-氮和碳-氧键的还原中得到了广泛的应用^[2]. 传统的转移氢化反应通常需要使用过渡金属催化剂. 因此, 开发更安全、绿色的新型转移氢化反应具有重要意义. 2002 年, Santini 课题组^[9]发现在 N,N -二乙基苯胺(10)和强受阻 Lewis 酸 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 的反应中, 并不能得到预期中的 Lewis 酸碱加合物, 而是得到硼氢化物离子对 $[\text{Et}_2\text{NHP}]^+ [\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]^-$ (11) 和两性离子 12 (Scheme 6). 该实验证明了强受阻 Lewis 酸 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 可以从氨基亚甲基上攫取负氢离子并生成硼氢化物. 生成的硼氢化物的结构和性质与一些常用于还原反应的硼氢化物(例如三乙酰氧基硼氢化钠)类似, 可用于还原不饱和和碳-氮和碳-氧键. 该反应的发现为开发新的转移氢化反应提供了思路。



图式 6 氨基亚甲基的负氢离子攫取

Scheme 6 Hydride abstraction from amino methylene

在 Santini 课题组工作的启发下, 2011 年 Stephan 课题组^[10]发展了以廉价易得的二异丙基胺为氢供体, 强受阻 Lewis 酸 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 为催化剂的转移氢化反应 (Scheme 7). 该策略可被应用于亚胺(13a)、烯胺(13b)和含氮杂环(13c, 13d)的加氢还原, 反应取得较高的收率, 最高可达 98%. 这一反应的发展开启了离子转移氢化反应的研究, 促进了主族元素催化氢化反应的发展. 反应机理如 Scheme 7 所示, 首先强受阻 Lewis 酸 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 攫取二异丙基胺中的负氢离子形成离子对中间体 E, 随后质子化并通过负氢离子转移得到目标产物并完成催化循环。

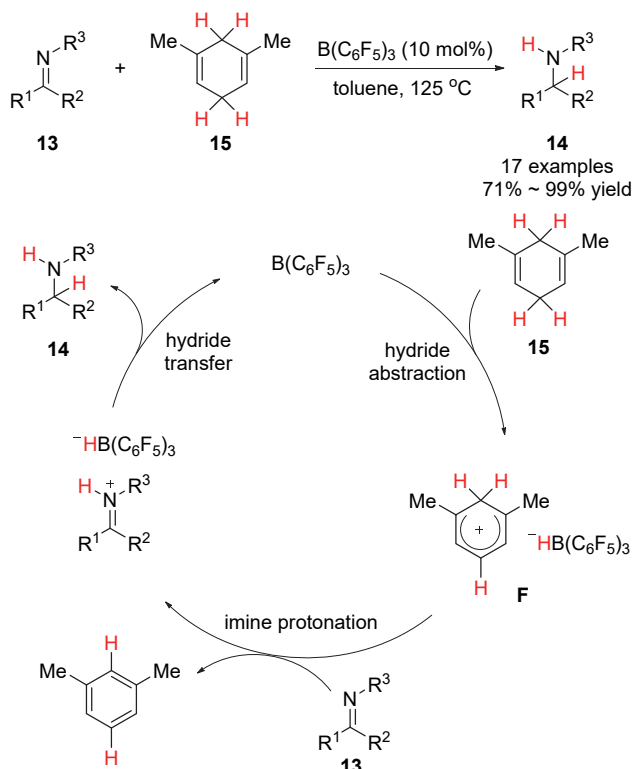


图式 7 二异丙基胺作为氢供体的转移氢化反应

Scheme 7 Transfer hydrogenation utilizing diisopropylamine as the hydrogen donor

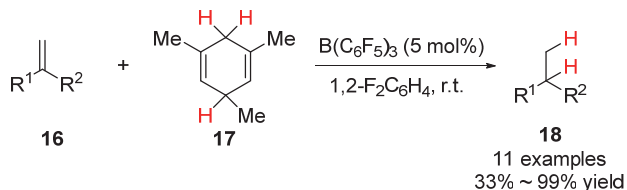
Stephan 课题组发展的 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 催化转移氢化反应激励了化学家对这类转移氢化反应探索的积极性. 2015 年, Oestreich 课题组^[11]将在转移氢硅化反应中取得成功的 1,4-环己二烯类化合物应用于亚胺的转移氢化反应

(Scheme 8). 该项工作开创性地以间二甲苯经 Birch 还原制备的 1,5-二甲基环己-1,4-二烯(**15**)作为氢气的替代物, 以 Lewis 酸 $B(C_6F_5)_3$ 作为催化剂, 成功地将受保护的亚胺催化还原为胺类化合物. 反应的机理如 Scheme 8 所示, 与二异丙胺作为氢供体的机理类似, 首先 Lewis 酸 $B(C_6F_5)_3$ 向 1,5-二甲基环己-1,4-二烯(**15**)攫取负氢离子形成离子对中间体 **F**, 随后强酸性的 **F** 中间体快速对亚胺质子化并通过负氢离子转移得到胺类化合物 **14**.



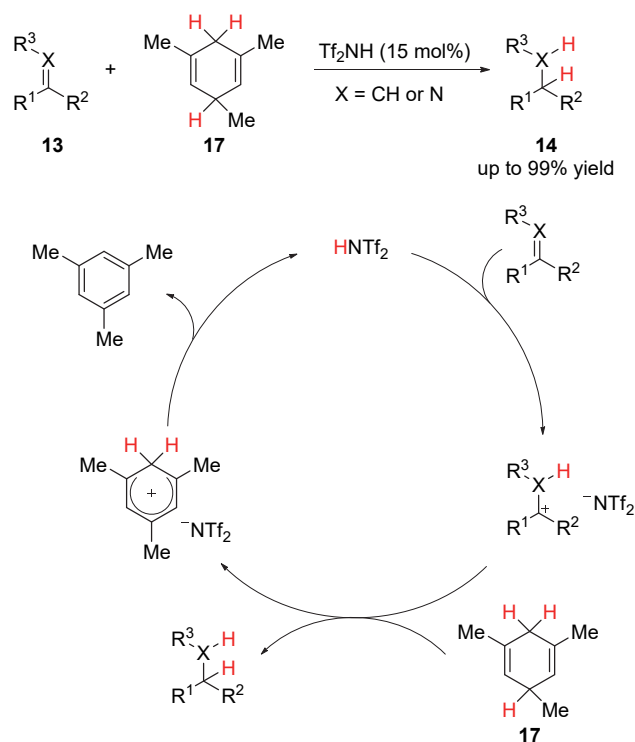
图式 8 使用 1,4-环己二烯类氢供体的亚胺转移氢化反应
Scheme 8 Transfer hydrogenation of imines utilizing 1,4-cyclohexadiene-type hydrogen donor

随后, Oestreich 课题组^[12]又将该反应拓展至双取代烯烃, 实现了罕见的主族元素催化烯烃转移氢化反应. 与之前亚胺还原反应的不同点在于, 这一反应使用了由均三甲苯经 Birch 还原制备的 1,3,5-三甲基环己-1,4-二烯(**17**)作为氢源. 此反应展现出了比亚胺转移氢化反应更高的反应活性, 反应条件更温和, 反应的最高收率可达 99% (Scheme 9).



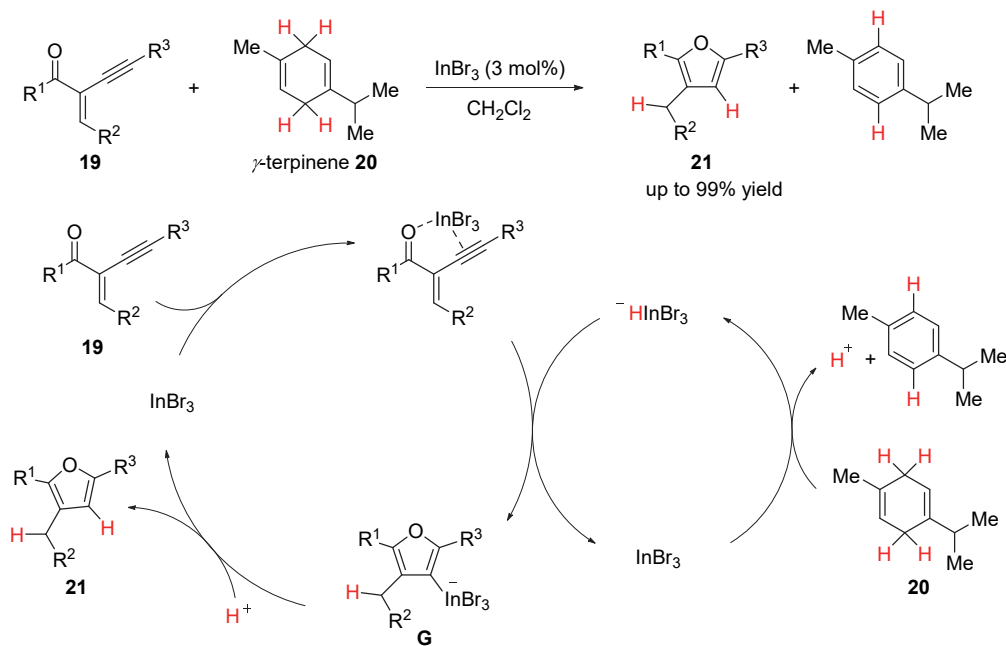
图式 9 使用 1,4-环己二烯类氢供体的烯烃转移氢化反应
Scheme 9 Transfer hydrogenation of alkenes utilizing 1,4-cyclohexadiene-type hydrogen donor

在 Lewis 酸催化转移氢化取得成功, 为扩大离子转移反应的实用性, 2016 年 Oestreich 课题组^[13]进一步探索了 Brønsted 酸催化离子转移氢化反应的可能性 (Scheme 10). 通过筛选, 作者选择强 Brønsted 酸 Tf_2NH 为催化剂. 当反应温度为 125 °C 时, 亚胺可在 15 mol% 的 Tf_2NH 的催化下, 于甲苯中被 1,3,5-三甲基环己-1,4-二烯还原为胺类化合物 **14**. 值得注意的是, 该反应可以将醛酮和胺直接投入反应体系中, 在 Brønsted 酸的催化下原位生成亚胺, 之后再添加还原剂 **17**, 将生成的亚胺还原, 将两步反应合并于一锅完成. 此外, 该方法也适用于烯烃的转移氢化反应, 得到相应的烷烃产物.



图式 10 Brønsted 酸催化烯烃和亚胺的转移氢化反应
Scheme 10 Brønsted acid-catalyzed transfer hydrogenation of alkenes and imines

炔基烯酮类化合物可在 π -Lewis 酸的催化作用下成环, 同时与一个亲核试剂和一个亲电试剂反应生成呋喃类化合物^[14]. 在离子转移氢化反应中, Lewis 酸攫取的负氢离子以及从 Wheland 过渡态上脱离的质子, 可被等价同时存在于反应体系中的亲核试剂和亲电试剂. 基于这一理解, 2021 年, Hilt 课题组^[15]将离子转移氢化与炔基烯酮的环化反应结合起来, 以三溴化铟为催化剂, 以廉价易得的 1,4-环己二烯类化合物 γ -松油烯(**20**)为氢供体, 实现了炔基烯酮的还原环化反应, 得到了呋喃类化合物 **19** (Scheme 11). 在该反应中, 三溴化铟既可以从 γ -松油烯中攫取负氢离子, 同时也可以活化炔基, 起到双重作用. 反应可以以极少量的催化剂 (3 mol%) 高效



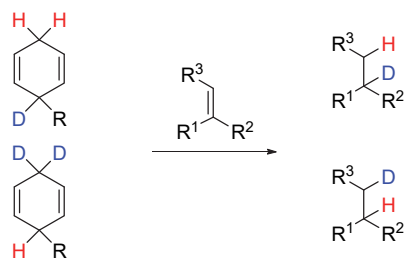
图式 11 三溴化铟催化 2-炔基烯酮的还原环化反应

Scheme 11 InBr_3 -catalyzed reductive cyclization of 2-alkynyl enones

地制备呋喃类化合物 **21** (收率可达 99%), 同时反应具有良好的官能团兼容性。

3 离子转移氢氘化反应

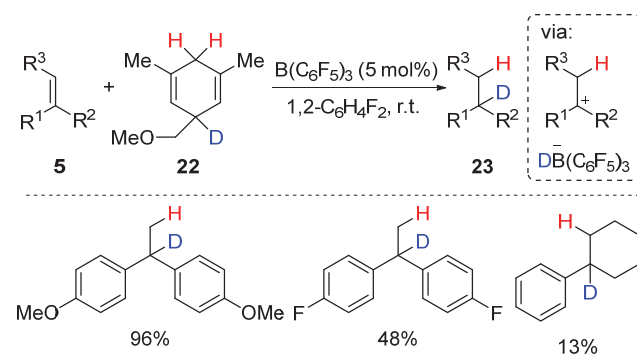
自从氘同位素于 1932 年被发现以来, 氘代分子被广泛应用于化学反应的机理研究和药物研发中^[16], 例如, 2017 年, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了两款氘代药物上市^[17]. 传统获得氘代分子往往需要多步合成且需要昂贵的氘代试剂, 烯烃的氢氘化反应可以克服上述缺点. 然而, 由于氢和氘的化学性质不易区分, 所以使用氘化氢气体(HD)直接加成难以控制反应的区域选择性^[18], 而离子转移反应为这一问题提供了有效的解决方案. 离子转移反应的区域选择性是由原子或基团处于离电体位或离核体位所决定^[4], 当氘原子处于离核体位置时, 反应产物为内侧氘代产物; 当氘原子处于离电体位置时, 反应产物为端基氘代产物(Scheme 12).



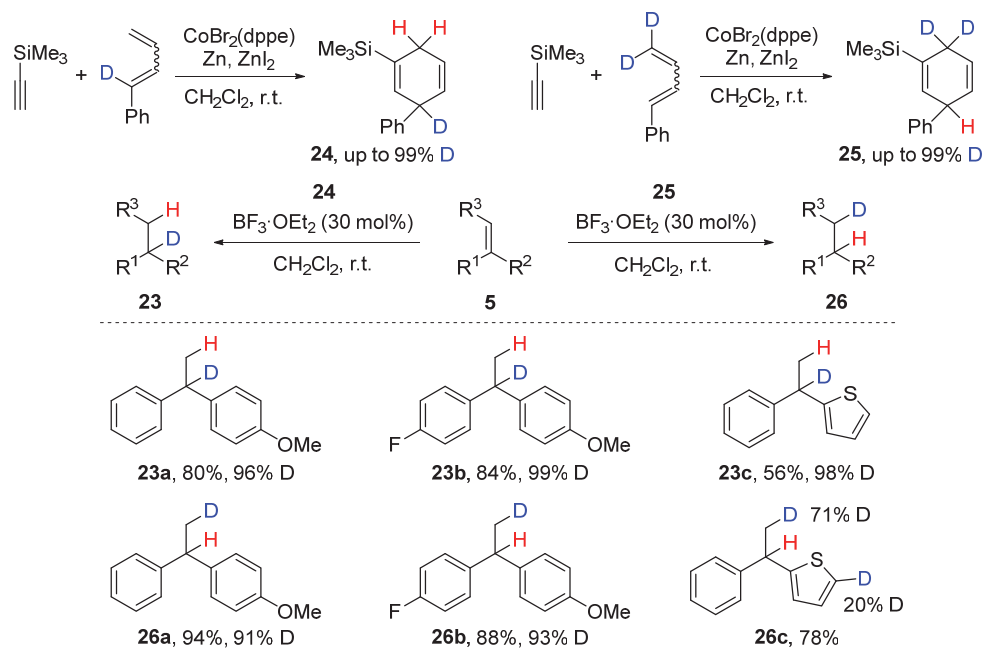
图式 12 离子转移氢氘化反应的区域选择性

Scheme 12 Regioselectivities of ionic transfer hydrodeuteration reactions

2018 年, Oestreich 课题组^[19]从 2,5-二甲基苯甲酸出发, 经过包括 Birch 反应在内的 4 步转化得到了离核体位置被氘代的 1,4-环己二烯类化合物 **22** (up to >99% D). 在类似上述 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 催化的烯烃 **5** 转移氢化反应的条件下, 以中等到高收率和 >99% 的氘代率得到相应的内侧被氘代的烷烃产物 **23**, 实现了区域选择性的转移氢氘化反应(Scheme 13), 但此反应并未实现端基氘代的区域选择性。

图式 13 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -催化区域选择性烯烃离子转移氢氘化反应Scheme 13 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -catalyzed regioselective ionic transfer hydrodeuteration of alkenes

2020 年, 受到 Oestreich 课题组工作的启发, Hilt 课题组^[20]发展了区域发散性的转移氢氘化反应. 该工作以商品化试剂为原料, 利用温和的钴催化 Diels-Alder 反应可合成离核体位被氘代的 1,4-环己二烯化合物 **24** (up to >99% D) 和离电体位被氘代的化合物 **25** (97% D, Scheme 14). 此合成方法避免了不易操作的 Birch 反应,



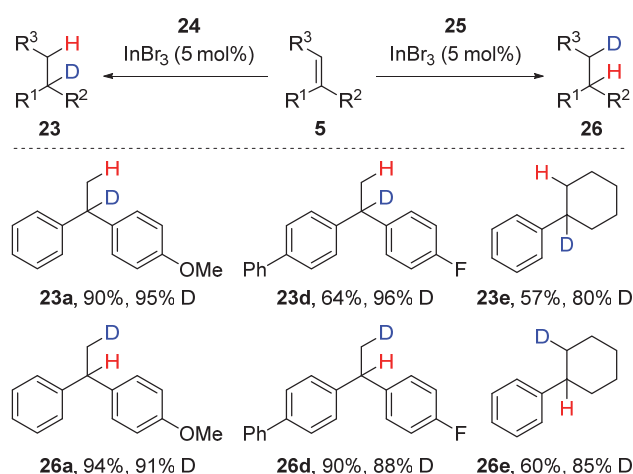
图式 14 三氟化硼催化区域发散性烯烃离子转移氢氘化反应
Scheme 14 BF_3 -catalyzed regiodivergent ionic transfer hydrodeuteration of alkenes

同时由于苯基的存在, Wheland 过渡态的正电荷更稳定, 故离核体位的氢或氘负离子更易被攫取, 所以该反应可以使用商品化且更易操作的 Lewis 酸 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 为催化剂. 当使用化合物 **24** 为氢-氘供体时, 转移氢氘化反应呈现出类似于马氏加成的选择性, 得到内侧被氘代的烷烃产物 **23**; 当化合物 **25** 为氢-氘供体时, 该反应呈现出类似反马氏加成的选择性, 得到端甲基被氘代的产物 **26**. 但由于催化剂 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 的活性不足, 该体系无法实现缺电子烯烃的氢氘化反应.

2021 年, Hilt 课题组^[21]为了改进 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 的催化活性不足以及不适用于缺电子烯烃的问题, 用可活化烯烃的三溴化铟替代了 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 作为转移氢氘化反应的催化剂 (Scheme 15). 当以富电子烯烃作为底物时 (**5a**), 收率和氘代率与 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 作为催化剂时相似; 当以缺电子或者大位阻烯烃作为底物时 (**5d**, **5e**), 同样可以得到较好的收率和氘代率.

4 离子转移氢卤化反应

有机卤化物在医药、农药及材料等领域发挥着重要的作用^[1,22]. 此外, 有机卤化物作为反应合成子被广泛应用于有机合成常用的反应中, 如自由基反应、取代反应和偶联反应等^[1,23]. 烯烃的氢卤化反应无疑是直接获取有机卤化物的高效方法之一, 但是烯烃直接氢卤化反应使用的卤化氢有一定毒性, 且常温下为气体, 不易操作; 其水溶液不能适用于需要无水条件的反应, 因此烯烃的转移氢卤化反应具有广阔的应用前景.

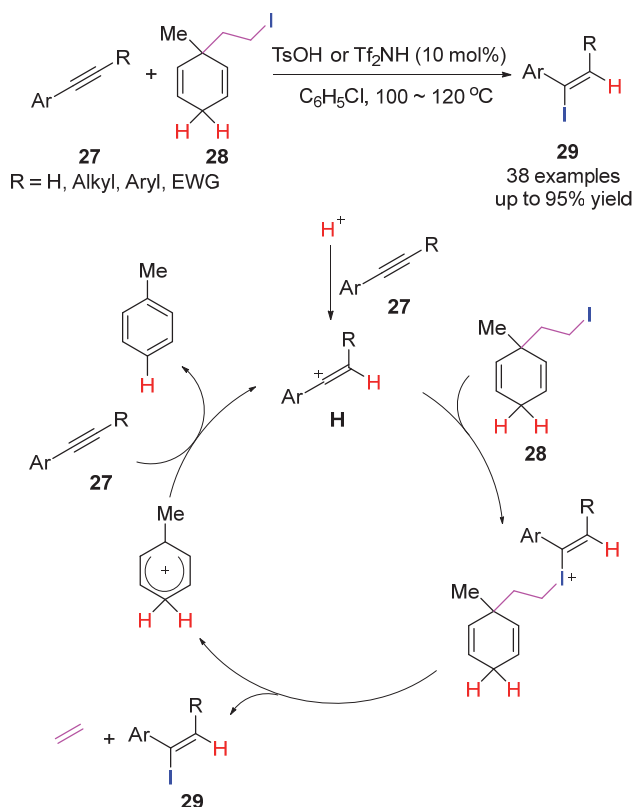


图式 15 三溴化铟催化烯烃的区域选择性离子转移氢氘化反应

Scheme 15 InBr_3 -catalyzed regiodivergent ionic transfer hydrodeuteration of alkenes

2019 年, Oestreich 课题组^[24]报道了 Brønsted 酸催化炔烃的离子转移氢碘化反应. 考虑到直接卤代的 1,4-环己二烯类化合物化学性质不稳定, 能自发发生卤化氢消除反应, 作者引入乙撑基, 增强了碘化氢供体的稳定性. 在碘化氢供体 **28** 和催化剂 TsOH 或 Tf_2NH 的存在下, 炔烃底物 **27** 被高效地转化为碘取代的烯烃 **29** (Scheme 16), 这类产物通常作为重要的合成砌块应用于交叉偶联反应中. 反应机理如 Scheme 16 所示: 炔烃底物被 Brønsted 酸催化剂质子化后, 生成的碳正离子从 **28** 上攫取碘并生成产物 **29**; 供体的剩余部分则解离为乙烯、芳

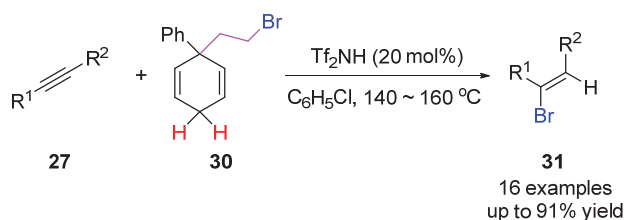
烃并释放一个质子与底物反应,使催化循环继续进行。



图式 16 Brønsted 酸催化炔烃离子转移氢碘化反应

Scheme 16 Brønsted acid-catalyzed ionic transfer hydroiodination of alkynes

同年, Oestreich 课题组^[25]又将该策略拓展到炔烃的转移氢溴化反应中。在类似的条件下, 炔烃 **27** 被高效地转化为溴代烯烃 **31** (Scheme 17)。由于碳-溴键比碳-碘键更难断裂, 这一反应需要 20 mol% 的催化剂 Tf_2NH 和更高的反应温度; 同时, 溴化氢供体上离核位需要被苯基取代, 使得该供体更易裂解。

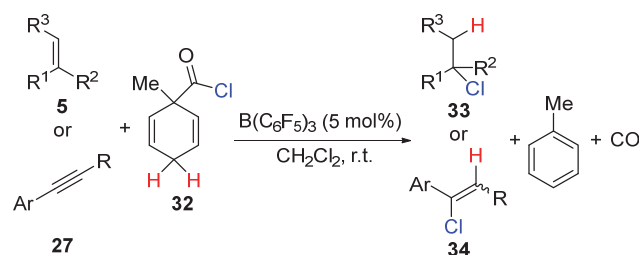


图式 17 Brønsted 酸催化炔烃离子转移氢溴化反应

Scheme 17 Brønsted acid-catalyzed ionic transfer hydrobromination of alkynes

由于 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—Cl}$ 键的稳定性高于 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—Br}$ 键和 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—I}$ 键, 所以当使用类似上述碘代物和溴代物的乙撑基桥键 1,4-环己二烯氯代物时, 会导致该氯化氢供体过于稳定, 无法经过类似转移氢溴化和氢碘化反应的策略实现转移氢氯化反应。2022 年, Oestreich 课题组^[26]通

过改变供体克服了上述挑战, 实现了 Lewis 酸催化的不饱和碳-碳双键和叁键的转移氢氯化反应。他们以酰氯化合物 **32** 作为氯化氢供体, 其中使用酰氯替代了乙撑基桥键的氯原子, 大大降低了 Lewis 酸攫取氯离子的难度 (Scheme 18)。当氯负离子被 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 攫取之后, 供体的剩余部分发生 Grob 裂解, 释放一分子一氧化碳、一分子芳烃和一个质子, 不饱和碳-碳键与生成的质子、被攫取的氯离子发生氢氯化反应。该反应适用于单取代、双取代或三取代烯烃 **5** 以及芳基炔烃 **27**, 并能以中等以上的收率得到对应的氯代烷烃产物 **33** 或氯代烯烃产物 **34**。

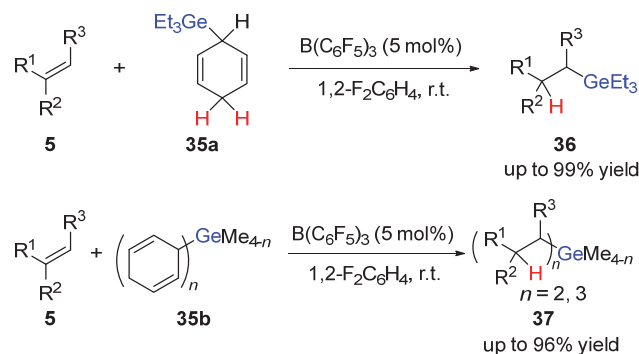


图式 18 Brønsted 酸催化离子转移氢氯化反应

Scheme 18 Brønsted acid-catalyzed ionic transfer hydrochlorination reaction

5 其他离子转移反应

基于氢硅化反应的成功经验, 2017 年 Oestreich 课题组^[27]发展了与离子转移氢硅化反应类似的离子转移氢锗化反应 (Scheme 19)。首先, 作者发展了不同 2,5-环己二烯-1-基取代的锗烷 **35**, 并使其在 Lewis 酸 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 催化下与一系列的烯烃反应, 实现了在室温下烷基取代锗烷的无金属催化合成, 为锗烷衍生物的制备提供了高效的方法。

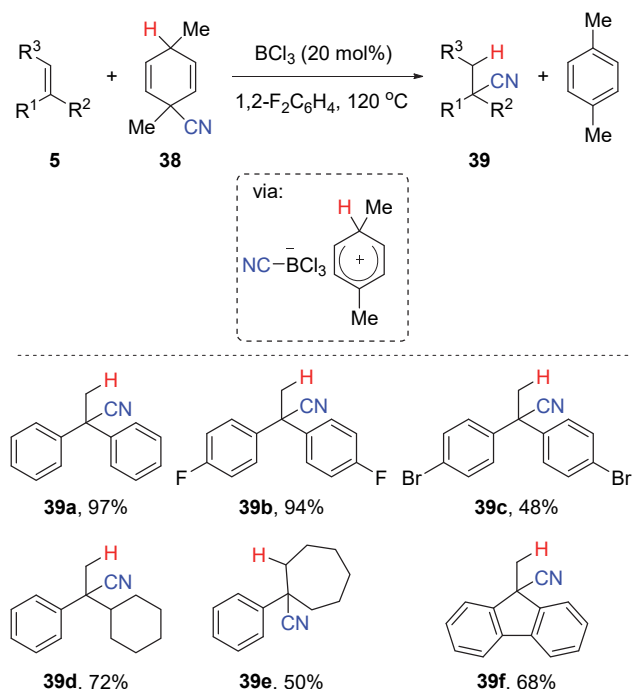


图式 19 离子转移氢锗化反应

Scheme 19 Ionic transfer hydrogermylation reaction

2019 年, Oestreich 课题组^[28]通过离子转移氢氯化反应, 发展了一种由烯烃出发制备腈类的方法 (Scheme 20)。他们以 1,4-环己二烯类化合物 **38** 作为 HCN 的供体, 该化合物可从 4-甲基苯甲腈通过 Birch 反应制备。在商

品化试剂三氯化硼的催化下, HCN 被分步地从 1,4-环己二烯化合物 **38** 转移至烯烃 **5** 上, 得到马氏加成产物 **39**. 该反应使用的催化剂为商品化的三氯化硼, 且反应中途不产生有毒的 HCN 分子, 因此对于腈类化合物的制备具有重要的参考意义.



图式 20 离子转移氢氰化反应

Scheme 20 Ionic transfer hydrocyanation reaction

2019 年, Oestreich 课题组^[29]制备了离核体位被甲基烯丙基取代的化合物 **40**, 并将其应用于 Lewis 酸催化的富电子苯乙烯衍生物的转移氢甲基烯丙基化反应 (Scheme 21). 该反应成功地通过无过渡金属参加的反应构筑了季碳中心, 并且该反应是罕见的由苯乙烯衍生物质子化形成的碳正离子出发构筑 C(sp³)—C(sp³)键的案例. 但由于反应活性不足, 该反应只适用于富电子烯烃底物.

6 总结与展望

在过去二十年, 作为一个尚处于初步探索阶段的有机合成策略, 离子转移反应已经展现出了许多的亮点, 为有机合成中需要使用危险品或难以操作的试剂的反应提供了众多新颖、反应条件温和且安全可靠的替代方案, 实现了碳-碳键、碳-硅键、碳-锆键和碳-卤键等化学键的快速构筑. 另外, 该反应不依赖过渡金属催化剂, 符合绿色化学的特点, 也为新型催化反应的开发提供了新的思路. 但该反应的缺点仍然很明显, 目前绝大多数的离子转移反应仍然依赖 1,4-环己二烯类化合物作为被转移部分的载体, 这类化合物大多合成过程复杂, 且有

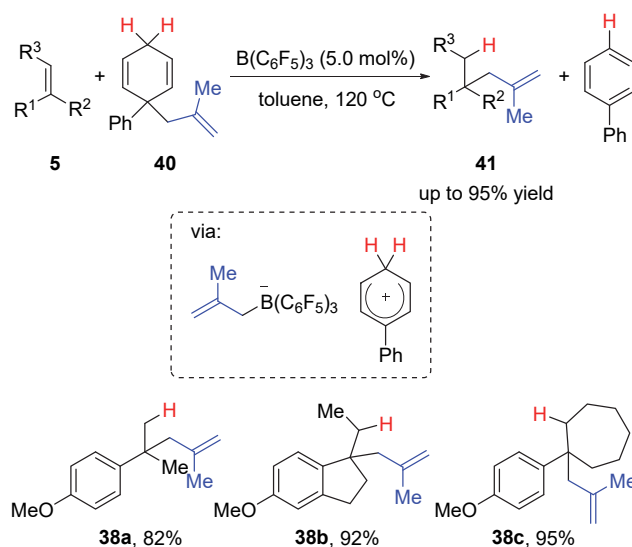


图 21 离子转移氢甲基烯丙基化反应

Scheme 21 Ionic transfer hydromethallylation reaction

一定的危险性, 例如对 Birch 还原的依赖是目前阻碍该反应继续发展的一大障碍. 未来若能克服这些障碍, 离子转移反应必定能为有机合成化学贡献更多的新思路.

References

- [1] (a) Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B.; Snyder, S. A. *Organic Chemistry*, 12th ed., Wiley, New York, **2016**.
(b) de Vries, J. G.; Elsevier, C. J. *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
(c) Beller, M.; Bolm, C. *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**.
- [2] (a) Zassinovich, G.; Mestroni, G. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051.
(b) Wang, D.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621.
(c) Zhou, X.-Y.; Wang, X.-C. *Chem. Reag.* **2022**, *44*, 1012 (in Chinese).
(周新悦, 王晓晨, 化学试剂, **2022**, *44*, 1012.)
- [3] (a) Fang, X.; Yu, P.; Morandi, B. *Science* **2016**, *351*, 832.
(b) Bhunia, A.; Bergander, K.; Studer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16353.
(c) Bhawal, B. N.; Reisenbauer, J. C.; Ehinger, C.; Morandi, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10914.
(d) Long, J.; Yu, R.; Gao, J.; Fang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 6785.
- [4] Walker, J. C. L.; Oestreich, M. *Synlett* **2019**, *30*, 2216.
- [5] Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 494.
- [6] Gutsulyak, D. V.; van der Est, A.; Nikonov, G. I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1384.
- [7] Simonneau, A.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11905.
- [8] Simonneau, A.; Oestreich, M. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 816.
- [9] Millot, N.; Santini, C. C.; Fenet, B.; Basset, J. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, *2002*, 3328.
- [10] Farrell, J. M.; Heiden, Z. M.; Stephan, D. W. *Organometallics* **2011**, *30*, 4497.
- [11] Chatterjee, I.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1965.
- [12] Chatterjee, I.; Qu, Z.-W.; Grimme, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12158.
- [13] Chatterjee, I.; Oestreich, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2463.
- [14] Qian, D.; Zhang, J. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2358.
- [15] Li, L.; Kail, S.; Weber, S. M.; Hilt, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 23661.

- [16] (a) Mullard, A. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2016**, *15*, 219.
(b) Gant, T. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3595.
(c) Pirali, T.; Serafini, M.; Cargnin, S.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5276.
- [17] Schmidt, C. *Nat. Biotechnol.* **2017**, *35*, 493.
- [18] Vang, Z. P.; Hintzsche, S. J.; Clark, J. R. *Chem.-Eur. J.* **2021**, *27*, 9988.
- [19] Walker, J. C. L.; Oestreich, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6411.
- [20] Li, L.; Hilt, G. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1628.
- [21] Li, L.; Hilt, G. *Chem.-Eur. J.* **2021**, *27*, 11221.
- [22] (a) Wang, Y.; Cui, C.; Yang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 3808 (in Chinese).
(王耀鑫, 崔晨, 杨小会, *有机化学*, **2021**, *41*, 3808.)
(b) Jeschke, P. *Pest Manage. Sci.* **2010**, *66*, 10.
(c) Smith, B. R.; Eastman, C. M.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9764.
(d) Lin, R.; Amrute, A. P.; Pérez-Ramírez, J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4182.
- [23] (a) Rudolph, A.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656.
(b) Kambe, N.; Iwasaki, T.; Terao, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4937.
(c) Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
(d) Ye, S.; Xiang, T.; Li, X.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2183.
(e) Juliá, F.; Constantin, T.; Leonori, D. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2292.
- [24] Chen, W.; Walker, J. C. L.; Oestreich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1135.
- [25] Chen, W.; Oestreich, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4531.
- [26] Xie, K.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202203692.
- [27] Keess, S.; Oestreich, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1898.
- [28] Orecchia, P.; Yuan, W.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 3579.
- [29] Walker, J. C. L.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 15386.

(Cheng, F.)