

Matteson反应在有机合成中的应用：基础到前沿

肖岩松, 黄熠, 马星星*, 宋秋玲*

福州大学化学学院, 福州 350108

摘要: Matteson反应近年来备受关注, 是有机硼化合物合成的核心技术之一, 且在复杂分子构建与药物开发等领域展现出巨大应用价值。本综述聚焦Matteson反应, 先阐述了其反应原理与基本机理, 为理解后续进展奠定基础。进而深入分析该反应在实际应用中的拓展, 包括作为关键步骤助力复杂天然产物等的全合成以及用于生产药物关键中间体等。

关键词: 有机硼化合物; 合成中间体; Matteson反应; 增碳/同系化反应

中图分类号: G64; O6

The Matteson Reaction in Organic Synthesis: From Fundamentals to Frontiers

Yansong Xiao, Yi Huang, Xingxing Ma*, Qiuling Song*

College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China.

Abstract: The Matteson reaction has garnered significant attention in recent years as one of the cornerstone methodologies for organoboron compound synthesis, demonstrating remarkable utility in complex molecule construction and pharmaceutical development. This comprehensive review systematically examines the Matteson reaction, beginning with an elucidation of its fundamental principles and mechanistic underpinnings to establish a conceptual framework. Subsequently, we provide a critical analysis of contemporary advancements in its practical applications, particularly highlighting its pivotal role as a key transformation in the total synthesis of complex natural products and the production of pharmaceutically relevant intermediates.

Key Words: Organoboron compounds; Synthetic intermediates; Matteson reaction;
Carbon-added/Homologation reaction

Matteson反应是一种基于有机硼化合物的同系化反应, 也是链增长反应的一种有效且有趣的合成策略^[1]。近年来已经在多个领域内得到了广泛应用和发展, 特别是在天然产物合成、手性分子合成以及聚合物制备方面展现了显著的优势。然而, 就目前而言, 国内外的有机化学教材对有机硼化合物及其反应机制的介绍仍停留在较为基础的层面, 对于像Matteson反应这样复杂且具有高度应用价值的有机硼类反应则缺乏足够的关注^[2]。值得关注的是, 硼元素其实在化学界是一个引人注目的存在, 这一点从历史上三次与硼相关的诺贝尔化学奖的颁发即可看出: 1976年, William Lipscomb因揭示硼烷的结构而获奖^[3]; 1979年, Herbert C. Brown因其在硼氢化领域的贡献获此殊荣^[4]; 2010年,

收稿: 2024-11-05; 录用: 2025-01-20; 网络发表: 2025-04-16

*通讯作者, Emails: maxx@fzu.edu.cn (马星星); qsong@fzu.edu.cn (宋秋玲)

基金资助: 污染物分析与资源化技术湖北省重点实验室开放基金重点项目(PA240102); 福建省自然科学基金(2022J02009)

Akira Suzuki因为发现有机硼化合物在交叉偶联反应中的作用而获得诺贝尔化学奖^[5]。这些成就不仅体现了硼化学研究的重要性，也为后续包括Matteson反应在内的多种有机硼反应的发展奠定了坚实的理论基础和技术支持。将Matteson反应等先进的有机硼化学知识纳入教学内容，对于提升学生的综合能力具有重要意义。这不仅能显著拓宽学生的知识面，加深他们对复杂有机合成路径的理解，还能有效促进学生创新能力的培养，激发其在科研领域的探索热情及解决问题的能力。

1 有机硼试剂和Matteson反应

1.1 有机硼试剂

硼在有机硼化合物中通常采用 sp^2 或 sp^3 杂化。在 sp^2 杂化时，硼原子形成平面三角形结构，如在硼烯类化合物中。在 sp^3 杂化时，硼原子呈四面体结构，两种不同杂化的硼可以相互转化(图1)^[6]。有机硼试剂是有机合成，特别是对称合成中极为重要的合成砌块，这主要归因于其硼中心的独特性质：(1) 硼元素 sp^2 杂化状态下拥有一个空的 p 轨道，这使得它能够容易地接受亲核试剂(羟基负离子、烷氧基负离子、卤素、胺类、有机金属试剂等)的进攻而得到四配位的亲核性的硼中间体，在分子内部存在离去基团或是亲电部分的诱导下引发电子迁移，通过快速的迁移过程实现多种碳-碳键和碳-杂键的构建(图1)。另外，它也可以接受 π -电子给体发生加成反应，如一些硼氢化物对烯烃炔烃类的加成，以及硼氢化氧化反应。(2) 硼有机化合物拥有相对较弱的C-B键，具有一定的极性，硼原子相对带正电，碳原子相对带负电。正是由于这一独特的特性，使得有机硼化合物在各类化学反应中展现出别具一格反应活性。凭借着这样的特性，有机硼化合物易于借助多种不同的反应模式来进行取代替换操作，进而实现更进一步的官能团化。例如亲核反应以及Suzuki偶联反应，在Suzuki偶联反应中，是利用有机硼试剂与卤代烃在钯催化剂的作用下发生交叉偶联，通过这种方式能够高效地构建起碳-碳键。而这一反应已然成为了合成结构复杂的有机分子时所采用的关键方法之一，在有机合成领域发挥着至关重要的作用^[7]。

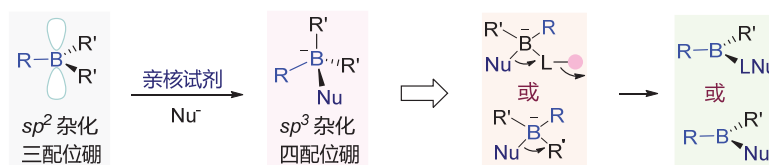


图1 硼的杂化方式以及四配位硼的迁移模式

1.2 Matteson反应

硼的同系化反应指的是在碳硼键中间插入一个亚甲基 CH_2 ，实现碳硼键的增碳同系化转化，由于该反应最早是由美国化学家Donald S. Matteson在1963年发现的，因此被称为Matteson反应或Matteson同系化反应^[8]。Matteson反应是一种在有机合成领域有着广泛应用的重要反应，它借助四配位有机硼酸酯的1,2-迁移来进行取代反应，进而达成有机硼酸酯的增碳目的。其具体的反应机理如下：首先，有机硼酸酯会受到带有离去基团的有机锂试剂的进攻，在此过程中，二者相互作用生成相应的硼酸酯盐，接着，在离去基团所产生的诱导作用下，硼原子上所连接的基团会发生1,2-迁移现象。最后，离去基团脱离整个反应体系，由此便能够得到相应的增碳产物(图2)。

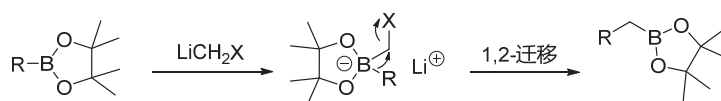


图2 Matteson反应及其反应机制

2 Matteson反应的研究进展

2.1 Matteson反应的发现

1963年, Matteson与其合作者报道了邻位硼介导的亲核取代反应, 该反应首先在醇碱的作用下原位得到四配位的硼化合物, 邻位的卤素作为离去基团诱导其发生1,2-迁移的重排反应, 得到卤素被取代的产物(图3, 式(1))。1980年, 该研究团队再次发表论文, 报道了 α -氯代硼酸酯与多种亲核试剂的反应, 该反应利用同样的策略得到了一系列 α -官能团硼酸酯^[9](图3, 式(2))。同年, 他们还实现了手性硼酸酯的合成, 并发现将其与带有离去基团的烷基锂试剂或格氏试剂反应后, 能够获得构型保持的手性硼酸酯(图3, 式(3))^[10]。Matteson等人的工作奠定了这一领域的基础, 此后, 该反应方法在天然产物合成、手性分子构建及聚合物制备等多个领域均获得了广泛应用。

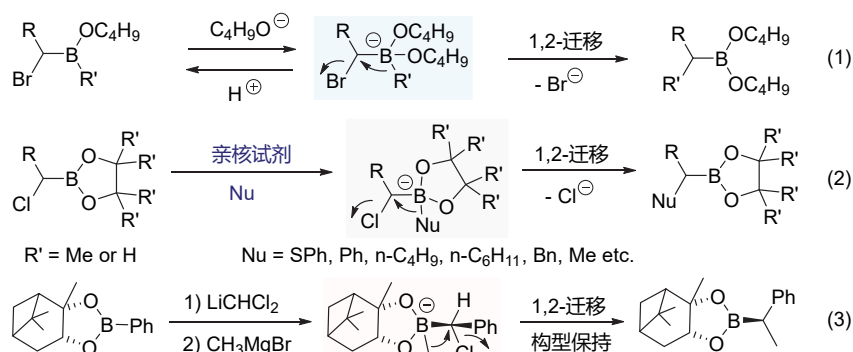


图3 传统的Matteson反应

2.2 Matteson反应的立体选择性之美

手性分子是指不能与镜像分子完全重合的分子, 在天然产物、药物和有机材料中广泛存在^[11]。这类分子在药物研发、化学合成、生命科学、材料科学等领域具有重要意义。由于Matteson反应能够保持分子的手性, 因此该反应被广泛应用于手性分子的合成。2021年, Jacobsen及其合作者报道了一种对映选择性催化1,2-硼酸酯重排反应, 该反应从容易获得的硼酸酯和二氯甲烷出发, 在手性辅助剂[L_i]的催化下, 实现了手性 α -氯代频哪醇硼酸酯的合成(图4)^[12]。这一成果的关键在于通过构建锂-异硫脲-硼酸酯络合物, 利用催化剂骨架上路易斯碱性官能团的双重锂诱导机制, 有效地促进了1,2-迁移反应的发生, 同时确保了高度的对映选择性。这种方法不仅为手性分子的合成提供了新的策略, 而且拓宽了Matteson反应的应用范围, 尤其是在合成复杂手性分子方面展现出了巨大的潜力。

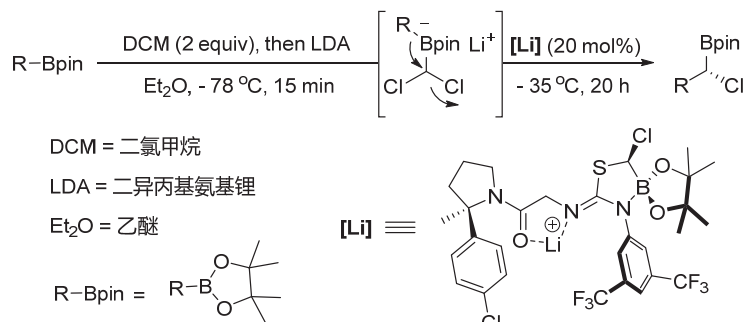


图4 对映选择性催化的Matteson同系化反应

近些年, 科学家们发现, 如果使用乙烯基亲核试剂进行的Matteson同系化反应, 可以合成高度取代和官能化的烯丙基硼酸酯。2022年, Kazmaier课题组报道了乙烯基格氏试剂与含有手性的 α -氯代

硼酸酯的反应(图5)。该反应使用当量的氯化锌作为添加剂,在低温条件下,成功实现手性烯丙基硼化合物的构建。此方法的关键在于其独特的反应机制:首先手性 α -氯代硼酸酯与烯基格氏试剂在低温下形成四配位硼中间体**Int-a**,随后在离去基团的诱导下,烯基(带有大位阻)发生1,2-迁移伴随着氯离子的离去得到目标产物(图5)^[13]。该方法的创新之处在于它提供了一种制备手性烯丙基硼化合物的新策略,特别是对于那些具有较大空间位阻或复杂官能团的底物,这种方法能够以较高的产率和优异的选择性获得目标产物。该方法为合成化学家在设计和合成具有挑战性的天然产物和其他生物活性分子时提供了强有力的支持。

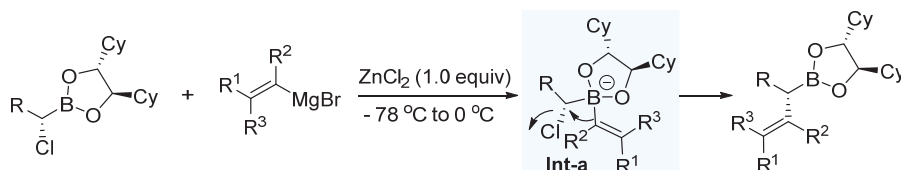


图5 Matteson同系化反应构建手性烯丙基硼酸酯

2.3 Matteson反应: 全合成的“魔法棒”

有机全合成当今已成为探索和应用新化学反应的关键平台,同时也是展示合成有机化学复杂与精巧之美的舞台^[14]。全合成领域的不断进步,不仅促进了对新机制和新催化剂的理解,还催生了一系列创新技术,极大地推动了化学科学的整体发展。可以说,全合成不仅是化学研究的一个重要分支,更是现代化学创新和技术突破的源泉。目前,Matteson反应以其独特的化学性质和高效的合成效率,在有机合成领域,特别是全合成中占据重要位置,它不仅能够有效构建复杂分子中的特定官能团,还为合成具有挑战性的立体结构提供了强有力的手段。

2009年,Aggarwal教授课题组将Matteson反应巧妙地应用于(+)-Faranal的全合成过程中(图6)^[15]。该合成策略以含有碘乙烯结构的有机化合物为起始原料,首先由叔丁基锂攫取卤素生成碳负离子,然后该碳负离子攻击氯甲基硼酸酯,形成一个烯丙基硼酸酯。接下来,通过与一系列特定的锂试剂连续进行同系化反应,实现了碳链的逐步增长(图6)。每一步反应都增加了碳链的长度,并且还保持了所需的立体化学。该工作不仅展示了Matteson反应在合成具有连续甲基碳链化合物方面的强大能力,同时也强调了其在精细控制分子立体化学方面的重要性。

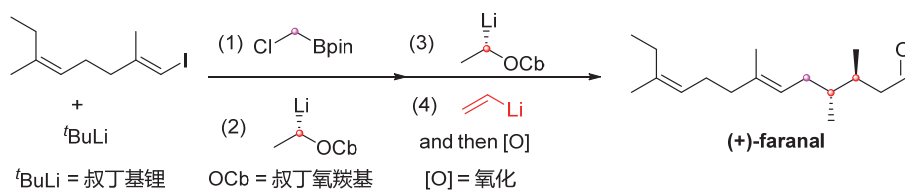


图6 (+)-Faranal的合成

Matteson反应在迭代合成过程中有着极为广泛的应用,而这恰恰彰显出它在有机合成领域所具备的独特价值。迭代合成作为一种行之有效的合成策略,其重要性不容小觑。在构建自然界中的核酸、蛋白质以及多糖这类生物大分子,以及迭代合成发挥着至关重要的作用,是其构建过程中不可或缺的关键环节。并且,在小分子的合成方面,迭代合成同样占据着举足轻重的地位,是不可或缺的重要合成手段。对于那些含有重复结构单元的化合物而言,迭代合成更是展现出了独特的优势。借助迭代合成这一方法,不仅能够高效地增加分子的复杂程度,还可以确保整个反应过程具备高度的选择性以及良好的可控性,从而使得合成过程更加精准、高效,符合有机合成对于产物质量和合成效率的严格要求。2015年,同一课题组利用Matteson反应实现迭代反应,成功制备了(+)-Kalkitoxin

和(+)-Hydroxyphthioceranic acid (图7a)。该文作者利用对甲氧基苄硼酸酯**A**作为起始原料, 通过Matteson反应与多种有机锂试剂的联用实现了对硼酯的连续同系化。这一过程的核心在于每次同系化都会生成新的C—C键, 从而逐步构建分子**B**, 随后与氨基锂试剂反应得到**C**, 之后进行一系列转化实现了(+)-kalkitoxin的合成。

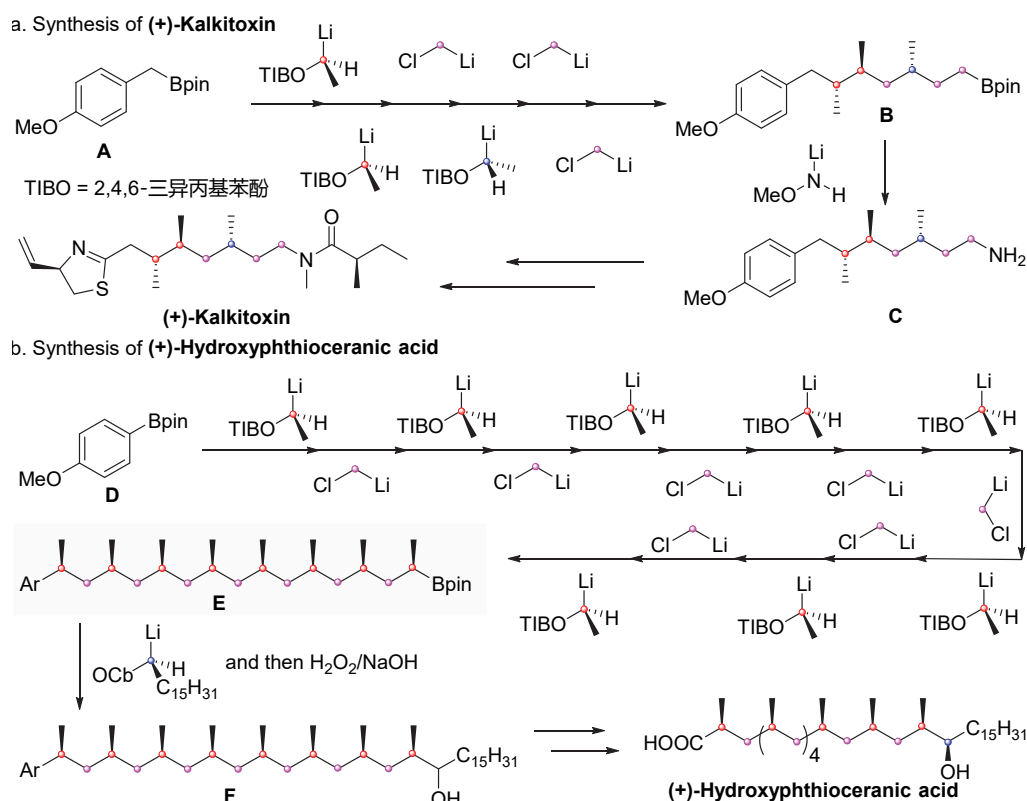


图7 (+)-Kalkitoxin和(+)-Hydroxyphthioceranic acid的合成

值得注意的是, 该方法的一个重要特点是“一锅法”合成, 即所有反应步骤在一个反应器内连续进行, 无需对中间产物进行分离或纯化, 这不仅简化了实验流程, 还提升了反应的原子经济性和整体产率。除此之外, Aggarwal团队还利用类似的方法尝试合成了更复杂的化合物(+)-Hydroxyphthioceranic acid, 在合成过程中, 研究者们通过对甲氧基苄硼酸酯**D**与不同有机锂试剂交替进行Matteson反应, 成功合成了具有16个序列同源性的硼酯**E**, 紧接着, 与另一种手性锂试剂反应, 随后进行氧化得到**F**, 最后经历一系列转化得到目标分子(图7b) [16]。

在上述列举的几个全合成实例中, 起初所采用的较为简单的硼酯底物, 在经历了第一次Matteson反应之后, 便会生成一个新的分子, 该分子相较于初始底物额外增添了一个碳单位。随后, 该分子作为底物, 继续与其他不同的有机锂试剂发生相互作用, 以此来进一步实现碳链的延长。伴随着这样的循环过程不断地重复进行, 最终能够以一个结构简单的起始物质作为起点, 成功合成出具备多个烷基取代结构的复杂分子。除此之外, 由于在这些反应中, 整个反应进程主要是受到试剂的调控影响, 这也就意味着相同的合成策略可以被灵活运用到不同非对映异构体的制备工作当中。而这一点对于那些需要精确立体化学结构的药物分子或者其他功能性化合物的合成来说, 显得尤为关键且意义重大, 它为精准合成满足特定要求的化合物提供了有力的保障。

2.4 Matteson反应的新视野

随着Matteson同系化反应的广泛应用, 许多研究者对其也进行了拓展。传统上, 此反应主要局限

于碳原子迁移,然而近年来,该领域的重要进展在于将这一反应模式扩展至其他杂原子,如氮、氧、硼等,这不仅拓宽了反应的应用范围,也为合成化学家提供了更多创造性的工具。特别是,芝加哥大学的董广彬教授团队在杂原子迁移方面取得了显著成就。2021年,他们首次实现了氮杂Matteson反应,这是一种以氮为中心的基团迁移方法。该反应在低温条件下进行,通过具有 α -离去基团的碳负离子(如 CH_2BrLi)进攻带有氨基的亲电性硼中心,形成相对稳定的四配位硼中间体 Int-n ,随后通过 N -1,2迁移得到 α -氨基硼酸酯(图8,式(1))^[17]。该反应提供了一种快速、模块化的方法来得到硼取代的烷基胺,从而为衍生或制备官能化的含氮分子提供了一条新的途径。鉴于硼基团的多样性和反应的高度效率,此策略有望应用于复杂胺类分子的后期功能化修饰。紧接着在2022年,董广彬团队再次突破,实现了氧杂Matteson反应,即基于氧基团在离去基团的诱导下发生1,2-迁移得到多种 α -烷基硼酸酯(图8,式(2))^[18]。首先,氧原子插入 $\text{C}-\text{B}$ 键(氧原子插入)得到产物 N ,随后化合物 N 与碳负离子反应原位生成中间体 $\text{Int-n}'$,最后发生1,2-氧基迁移得到目标产物。与氮杂Matteson反应类似,氧杂Matteson反应同样体现了高度的模块化和通用性,能够用于合成一系列具有潜在价值的化合物。

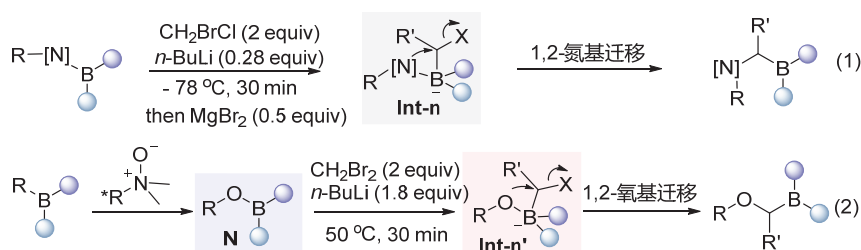


图8 杂原子的迁移的Matteson型反应

在有机合成领域,烷基偕二硼因其独特的结构与反应活性近年来受到合成化学家们的广泛关注,成为复杂功能分子组装的通用合成工具之一。然而,现有烷基偕二硼的合成方法大多局限于合成末端烷基偕二硼,非末端(包括杂原子取代)烷基偕二硼的获取方式十分有限,现有的合成策略往往存在选择性差、条件苛刻或产率低等问题,这极大地限制了偕二硼试剂在更广泛化学反应中的应用^[19]。2023年,刘超课题组利用Matteson型反应机理,成功实现了一种新型偕二硼试剂-卤化偕二硼酸酯的构建,而且所获得的卤化偕二硼酸酯具有良好的化学稳定性和易于大规模生产的特性(图9,式(1))^[20]。更重要的是,由于分子内同时含有碳-卤键和碳-硼键,这为后续的化学转化提供了极大的灵活性,能够方便地引入多种官能团。此外,该团队还通过相同的反应模式,利用苯基季铵盐为底物,大位阻碱——双(三甲基硅基)氨基钾(KHMDS)作为攫氢试剂, B_2pin_2 作为硼源,获得了一系列苯基单硼化合物(图9,式(2))^[21]。这份工作不仅拓宽了Matteson反应的应用范围,而且提供了一种新的思路来解决苯基硼化合物的构建。

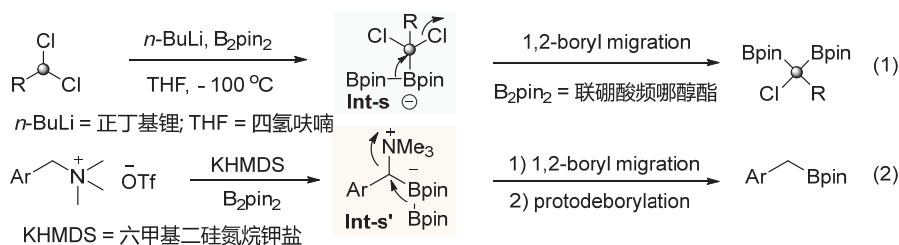


图9 硼基的1,2迁移构建新型硼试剂

2021年,罗勇课题组提出了一种创新的Matteson反应策略,该策略以三甲胺作为离去基团的苯基季铵盐作为起始原料,在强碱作用下与硅硼试剂反应,成功构建了四配位的硼中间体 Int-x 。在此

基础上, 通过离去基团的作用促使硅基迁移, 最终合成了多种苄基偕硅硼化合物(图10) [22]。此方法不仅显著拓宽了传统同系化反应的应用范围, 而且其温和的反应条件、高效的转化率以及对多种官能团的良好兼容性, 为有机合成领域中胺类化合物的后期官能化提供了一条新颖且实用的路径, 还为开发更多基于硅基和硼基的功能分子开辟了新的可能性。

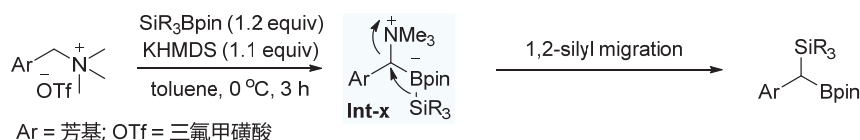


图10 硅基的1,2迁移构建偕硅硼试剂

3 结语

本文对Matteson反应及其机理进行了详细介绍, 重点探讨了其关键步骤及其影响因素。作为实现碳链有效延长的重要方法, Matteson反应的机制核心在于碳负离子与含硼化合物即时形成四配位硼中间体, 随后发生基团的1,2-迁移。文章进一步探讨了该反应的立体选择性及其在全合成中的精妙运用。此外, 本文追踪并介绍了杂-Matteson反应(即以氮、氧、硼、硅等杂原子为基础的1,2-迁移反应)等最新研究进展。期望通过本综述, 不仅能够为本科有机化学教育提供坚实的理论支持和实用参考, 还能促进学生有机硼化学及Matteson反应机制特征的深刻理解。

参 考 文 献

- [1] Essman, J. Z.; Sharma, H. A.; Jacobsen, E. N. *Synlett* **2023**, *34* (18), 2061.
- [2] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学(下册). 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016: 1109.
- [3] Sträter, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (34), 7730.
- [4] Brown, H. C.; Snyder, C.; Rao, B. C. S.; Zweifel, G. *Tetrahedron* **1986**, *42* (20), 5505.
- [5] Miyaura, N.; Tanabe, Y.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *233* (2), C13.
- [6] 胡越, 刘超. 大学化学, **2019**, *34* (12), 39.
- [7] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学(下册). 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016: 1142.
- [8] Matteson, D. S.; Mah, R. W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (17), 2599.
- [9] Matteson, D. S.; Majumdar, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (25), 7588.
- [10] Matteson, D. S.; Ray, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (25), 7590.
- [11] Lazzeretti, P. *J. Phys.: Condens. Matter* **2017**, *29* (44), 443001.
- [12] Sharma, H. A.; Essman, J. Z.; Jacobsen, E. N. *Science* **2021**, *374*, 752.
- [13] Kinsinger, T.; Kazmaier, U. *Org. Lett.* **2022**, *24* (20), 3599.
- [14] Reisman, S. E.; Maimone, T. J. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54* (8), 1815.
- [15] Dutheil, G.; Webster, M. P.; Worthington, P. A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (34), 6317.
- [16] Balieu, S.; Hallett, G. E.; Burns, M.; Bootwicha, T.; Studley, J.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (13), 4398.
- [17] Xie, Q.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (36), 14422.
- [18] Xie, Q.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (19), 8498.
- [19] Zou, H.-N.; Huang, M.-L.; Huang, M.-Y.; Su, Y.-X.; Zhang, J.-W.; Zhang, X.-Y.; Zhu, S.-F. *Chem. Sci.* **2023**, *14* (34), 9186.
- [20] Fang, T.; Wang, L.; Wu, M.; Qi, X.; Liu, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63* (3), e202315227.
- [21] 秦玉承, 徐良轩, 徐佳能, 刘超. 有机化学, **2023**, *43* (5), 1868.
- [22] Qi, W.; Zhen, J.; Xu, X.; Du, X.; Li, Y.; Yuan, H.; Guan, Y.; Wei, X.; Wang, Z.; Liang, G.; *et al.* *Org. Lett.* **2021**, *23* (15), 5988.