甲基化试剂的研究进展

赵云霏^{1,2}, 白静宜¹, 王敏燕^{1*}, 陆红健^{2*}, 史壮志^{1*}

1. 南京大学化学化工学院配位化学国家重点实验室, 化学和生物医药创新研究院, 南京 210023

2. 南京大学化学化工学院先进有机材料江苏省重点实验室, 化学和生物医药科学研究所, 南京 210023

*通讯作者, E-mail: wangmy@nju.edu.cn; hongjianlu@nju.edu.cn; shiz@nju.edu.cn

收稿日期: 2019-12-31; 接受日期: 2020-02-29; 网络版发表日期: 2020-04-26

国家自然科学基金(编号: 21972064, 21901111)和江苏省自然科学基金(编号: BK20170632)资助项目

摘要 甲基是生物活性分子和药物分子的重要砌块, 是组成复杂分子的重要结构单元. 对复杂分子进行甲基修饰一般通过甲基化反应来实现, 主要有亲核进攻、亲电进攻或自由基等途径. 本文通过对文献的整理和总结, 介绍了过去几十年常用于甲基化反应的甲基试剂, 主要包括亲电甲基化试剂和亲核甲基化试剂. 重点介绍了近年来发展的新型甲基试剂和新型甲基化反应, 并对其反应机理进行了探讨. 我们期望本文能够帮助科研工作者了解甲基化的发展和各种甲基化方法的优缺点, 从而激发他们对甲基化领域的研究兴趣.

关键词 亲电甲基化试剂, 亲核甲基化试剂, 甲醇, 甲基硼试剂, 金属催化

1 引言

甲基是合成化学和药物化学中最基础、最简单的结构单元之一, 在许多生物学过程, 包括DNA复制、蛋白质修饰以及各种代谢途径中都有着重要的作用^[1~4]. 甲基对于内源性和外源性的分子具有良好的生物识别功能. 虽然甲基只有微弱的分子间相互作用, 但是它独特的空间位阻效应能够对生物分子产生影响, 从而改善生物分子的选择性、生物活性以及其代谢途径等^[5,6].

甲基化效应广泛存在于各种生物分子中: DNA与RNA的碱基序列只有一个甲基的差别, 尿嘧啶(Uracil)经过甲基化形成的胸腺嘧啶(Thymine)是DNA的重要组成部分, 可以调控各种生物代谢过程(图1)^[7~9]. 在药物分子中引入甲基取代基可以有效地改善分子的溶解

度和靶点的选择性, 延长其在生物体内的半衰期, 降低IC₅₀值. 例如, 抗心血管疾病药物阿伐他丁(Simvastatin)引入甲基官能团后, 半衰期增长了两倍; 抗体OX1R的效用比其前体增加了480倍. 在S1P₁受体激动剂类药物分子中引入两个甲基, 可以明显提高其诱导肿瘤细胞凋亡的能力, 使IC₅₀值从4270 nM降低至2 nM (图1).

由于其特殊功能, 甲基被认为是兼具化学稳定性和改进分子药物性质于一体的实用官能团. 在“2018年排名前200的处方药(Top 200 Brand Name Drugs by Prescription in 2018)”中有超过60%的药物分子都带有甲基官能团(图2), 其中包括用于治疗胃溃疡或反流性食管炎的埃索美拉唑(Esomeprazole)、治疗慢性粒细胞白血病的药物伊马替尼(Imatinib)、抗动脉粥样硬化药物罗伐他汀(Rosuvastatin)和消化系统用药阿瑞吡坦(Aprepitant)等.

引用格式: Zhao Y, Bai J, Wang M, Lu H, Shi Z. Recent advances in methylating agents. *Sci Sin Chim*, 2020, 50: 526–551, doi: 10.1360/SSC-2019-0174

图 1 甲基化效应对生物分子的影响(网络版彩图)

Figure 1 The methyl effect on biomolecules (color online).

图 2 含有甲基的部分药物分子(网络版彩图)

Figure 2 Representative examples of methylated drugs (color online).

选择性地引入甲基对于新药的开发有着决定性的意义, 吸引着越来越多的国内外科研工作者投身于甲

基化反应的研究领域. 本文对近年来的甲基化反应进行了总结研究, 介绍了各种各样的甲基化试剂, 并

讨论了它们的适用范围, 重点讨论了近年来发展的甲基化新方法.

2 甲基化试剂

甲基化反应是有机合成化学中一类非常基础的反应. 甲基化试剂的种类较多, 根据甲基化反应的性质不同, 将甲基化试剂分为亲电试剂和亲核试剂. 其中亲电甲基化试剂可以分为*O*-甲基试剂、*S*-甲基试剂、*N*-甲基试剂和碘甲烷等; 亲核甲基化试剂主要包括二甲基亚砜(DMSO)、甲基金属试剂和甲基硼试剂等.

2.1 亲电甲基化试剂

2.1.1 *O*-甲基试剂

(1) 甲酯类

硫酸二甲酯是一种具有普适性的甲基试剂, 在医药、农业、染料等众多领域有着广泛的应用. 早在1903年, Ullmann课题组^[10]就实现了2-硝基苯酚**1**与硫酸二甲酯的反应, 以90%的产率合成了2-硝基苯甲醚类化合物**2** (图3). 随后硫酸二甲酯作为甲基源与各种亲核试剂, 如醇^[11-13]、羧酸^[14]、胺^[15-17]、有机金属试剂^[18-22]等的反应陆续被开发出来. 硫酸二甲酯虽然毒性较强^[23], 但是其价格低廉, 反应活性较高, 被广泛应用于工业生产和药物合成中^[24-27].

与硫酸二甲酯相比, 亚硫酸二甲酯的反应活性较低, 其甲基化过程通常需要加入催化剂, 其适用范围较窄, 截至目前, 仅见于烷基醇的甲醚化反应(图4)^[28].

对甲基苯磺酸甲酯(MeOTs)、对硝基苯磺酸甲酯(MeONs)和三氟甲磺酸甲酯(MeOTf)是三种比较常用的甲基磺酸酯. 甲基磺酸酯具有较强的亲电性, 在碱性条件下常被用于氮、氧、硫等亲核试剂的甲基化^[29-31]. 甲基磺酸酯实现碳甲基化反应主要通过过渡金属催化的交叉偶联反应实现. 2014年, 龚和贵课题组^[32]报道了Ni催化下, 对甲苯磺酸甲酯与烷基溴、芳基酰氯的交叉偶联反应(图5). 对甲苯磺酸甲酯与烷基溴**3**反应时采用三联吡啶**4**作为配体, 对甲苯磺酸甲酯为甲基源, 反应条件温和, 底物的范围广, 一级溴化物、二级溴化物都可以以中等到良好的产率得到相应的甲基化产物**5**. 该课题组在研究过程中提出了反应进行的可能机理: 首先在碱与频那醇硼酸酯的作用下, 金属镍原位生成一价镍物种**6**. 中间体**6**与烷基溴化物

图3 2-硝基苯酚与硫酸二甲酯的反应(网络版彩图)

Figure 3 The methylation of 2-nitrophenol with dimethylsulfate (color online).

图4 烷基醇与亚硫酸二甲酯的反应(网络版彩图)

Figure 4 The methylation of alkyl alcohols with dimethylsulfites (color online).

先后经过氧化加成和还原消除得到烷基镍物种**7**. 随后, 中间体**7**与对甲苯磺酸甲酯发生氧化加成、还原消除得到最终的甲基化产物**5**. 该催化循环中金属镍经过了一价到三价镍的循环. 当采用芳基酰氯**8**作为底物时, 其与对甲苯磺酸甲酯的交叉偶联反应需要使用锌粉为还原剂, 联吡啶**9**为配体才能完成.

随后, 龚和贵课题组^[33]还研究了Ni催化下芳基卤化物/拟卤化物**10**和对甲苯磺酸甲酯的交叉偶联反应(图6). 各种官能团化的芳基溴化物/拟卤化物**10**都能够在反应体系中兼容, 当催化剂镍的量增加到10 mol%时, 醌、吡啶、噻吩、嘧啶等杂环芳烃也可以以良好的产率得到相应的甲基化产物**11**. 使用芳基二溴化物为底物, 可以实现*C,C*-双甲基化反应.

光催化体系也可以实现对甲苯磺酸甲酯与卤化物的交叉偶联反应. 2018年, MacMillan课题组^[34]报道了二级烷基溴**3**和对甲苯磺酸甲酯的交叉偶联反应(图7). 反应在34 W蓝光照下, 由光催化剂铱和金属镍共同催化, 并选用三(三甲基硅基)硅醇作为良好的攫溴化合物. 三(三甲基硅基)硅醇与光催化剂通过单电子转移生成硅自由基**12**, 随后与烷基溴化物反应生成烷基硅自由基**R•**; 另一方面光催化剂通过单电子转移将金属镍还原为零价镍**13**, **13**与**R•**结合生成一价烷基镍中间体**14**. 进一步地, **14**经过氧化加成和还原消除得到甲

图 5 对甲苯磺酸甲酯与烷基溴、芳基酰氯的交叉偶联反应(网络版彩图)

Figure 5 The cross-coupling reactions of MeOTs with alkyl bromides and aryl chlorides, respectively (color online).

图 6 对甲苯磺酸甲酯与芳基卤化物/拟卤化物的交叉偶联反应(网络版彩图)

Figure 6 The cross-coupling reactions between MeOTs and aryl halides/pseudohalides (color online).

基化产物。该反应条件温和, 官能团容忍性良好, 各种脂肪类药物分子都可以与亲电试剂对甲苯磺酸甲酯偶

联, 以中等到良好的产率合成其甲基化产物**5**。

自Catellani课题组^[35]1997年报道钯/降冰片烯

(NBE)协同催化化学以来, 该方法就成为快速构建多取代芳香烃强有力的工具. 2019年, 周强辉课题组^[36]利用Catellani的方法, 实现了芳基碘化物的双官能团反应, 除了在碘代芳烃的邻位引入一个甲基官能团外, 还可以在原位引入烯基、芳基、炔基、氰基、频哪醇酯以及氢原子等(图8). 反应的底物适用性广、选择性

高, 当使用氘代对甲苯磺酸酯时, 可以成功地引入氘代甲基官能团, 以良好的选择性和产率合成一系列氘代甲基化产物.

相比于硫酸二甲酯, 碳酸二甲酯(DMC)是一种毒性较低、环保性能优异的甲基化原料^[37-39]. DMC普遍应用于C-甲基化、O-甲基化和N-甲基化反应中^[40-42].

图7 光催化下烷基溴与对甲苯磺酸甲酯的交叉偶联反应(网络版彩图)

Figure 7 Photocatalytic cross-coupling reactions of alkyl bromides with MeOTs (color online).

图8 钯催化的芳基碘化物的双官能团反应(网络版彩图)

Figure 8 Pd-catalyzed bifunctional reactions of aryl iodides (color online).

这些反应通常在较高的温度(>120°C)或特殊的反应器(高压灭菌器等)中进行,这使得甲基化的条件变得苛刻,底物的适用范围变窄,从而影响其在有机合成化学中的应用。碱^[43,44]、酸催化剂^[45,46]以及极性非质子溶剂DMF和DMSO^[47,48]都可以有效地活化DMC,实现较为温和条件下的转化。

甲基磷酸酯包括亚磷酸三甲酯、亚磷酸二甲酯和磷酸三甲酯。亚磷酸二甲酯在微波辐射, 5 mol% Ir(OTf)₃催化下可以实现脂肪伯胺与芳香伯胺的单N-甲基化(图9)^[49]。在三氯氧磷的存在下,亚磷酸三甲酯与2-巯基苯并咪唑类化合物15反应可以得到S-甲基化产物16^[50]。

2018年, Hartwig课题组^[51]利用磷酸三甲酯作为甲基试剂,在碘化亚铜和碘化锂的双催化下,对芳基硼酸酯17进行甲基化反应,最终以高收率得到甲苯类化合物18。通过一系列的控制实验研究,他们提出了反应机理,如图10所示:首先在叔丁醇锂的作用下,碘化亚铜生成铜物种19,同时释放出碘负离子。中间体19与芳基硼酸酯发生金属交换生成芳基铜物种20。芳基硼酸酯也可以与叔丁醇锂反应生成强碱21,在该强碱的作用下,磷酸三甲酯和碘负离子反应可以原位生成碘甲烷。该过程是反应的决速步骤,可以实现碘甲烷的缓

慢释放,控制反应速率。碘甲烷是实现后续甲基化的重要甲基源。

(2) 甲醇/甲醚类试剂

甲醇是最简单的脂肪醇,常作为一种普通的溶剂存在,同时其又是一种经济实惠和能够可持续发展的绿色反应试剂,在化工、制药和材料领域都有着重要的应用价值。目前甲醇的年使用量已经超过了6500万吨,并且每年以4%~5%的比例持续增长^[52,53]。甲醇可以作为C1源来构建各种C-C、C-N、C-O键等化学键,在有机合成和药物化学中起着举足轻重的作用^[54]。甲醇作为绿色的甲基化试剂,主要用于Mitsunobu反应^[55,56]和过渡金属催化^[57,58]的反应中。

1) 酮的α-甲基化

过渡金属催化的氢转移反应是实现酮的α位选择性甲基化的重要途径,金属Ir、Rh、Ru是常用的均相催化剂。2014年, Donohoe课题组^[59]使用金属[RhCp*Cl₂]₂作为催化剂,高选择性地实现了酮22的α位甲基化(图11)。该反应通过氢转移的机制进行,甲醇既是反应过程中C1源的提供者,也是反应体系的溶剂。首先,在三价铑和碱的作用下,甲醇被氧化为甲醛,三价铑形成相应的铑氢物种。甲醛与酮22通过Aldol反应生成化合物24,进一步脱水形成烯烃化合物25。化合物

图9 Lewis酸作用下甲基磷酸酯参与的甲基化反应(网络版彩图)

Figure 9 Lewis acid-promoted methylation using methyl phosphonates as methylating agents (color online).

图 10 甲基膦酸酯与芳基硼酸酯的甲基化反应(网络版彩图)

Figure 10 Methylation of methyl phosphonates and aryl boronic esters (color online).

25被铈氢物种还原得到相应的 α 位甲基化产物23;另一方面,化合物25与反应体系中过量的甲醇反应则生成副产物26.该方法条件温和,底物的适用范围十分广泛,可以兼容杂环、*N,N*-二甲基、羰基、三元环等一系列官能团,对于甲基酮类化合物,可以以中等的产率得到C,C-双甲基化产物.

2014年,Obora等^[60]报道了铈催化的烷基酮22与甲醇的甲基化反应,以良好到优秀的产率得到了甲基化产物23(图12).有趣的是,当甲基酮27、甲醇、长链烷基醇三组分混合时,在相同的催化条件下,可以实现三组分的串联反应,一锅法得到化合物28.通过控制

反应体系中的碱可以选择性地实现酮29的 α 位单甲基化和双甲基化.随后,Andersson课题组^[61]使用金属铈和卡宾配体作为催化剂,也能以良好到优秀的产率得到 α -甲基酮类化合物.

2016年,Seayad课题组^[62]报道了钪催化的氢转移反应,以高达98%的产率实现了酮的 α 位甲基化(图13).此外,腈30、酯类化合物31的 α 位也可以在钪和配体的催化作用下很容易地实现 α -甲基化反应.随后,Kundu课题组^[63]通过氢转移路径实现了钪催化的多组分串联,得到了 α -支链化和 α -甲基化的甲基酮类化合物.

2017年,Das等^[64]发展了钪纳米团簇非均相催化

图 11 Rh催化的酮的 α -甲基化反应(网络版彩图)

Figure 11 Rh-catalyzed α -methylation of ketones (color online).

的酮与甲醇的反应(图14). 他们对环酮与非环酮进行了考察, 当使用甲基酮为底物时, 则得到双甲基化产物.

Shimizu等^[65]于2018年在氢氧化钠的存在下, 使用铂/碳作为催化剂, 开发了酮22、醇32以及吡啶33的C-甲基化方法. 该反应在无氧条件下进行, 催化体系可以与底物很好的兼容, 选择性地实现酮的 α -甲基化、伯醇的 β -甲基化以及吡啶的C3-甲基化(图15).

最近, Métay和Dugué课题组^[66]开发了一种廉价易得的非均相催化体系 $\text{Ni}/\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$, 同样以甲醇作为甲基源, 实现了酮的 α -甲基化反应(图16). 这是首例用金属镍催化的酮的 α -甲基化, 反应需要的温度较高,

在 175°C 下进行. 对于含有多个 α -氢的酮类底物来说, 则发生C,C-双甲基化反应, 但是相应的产物产率较低, 有时可能得到单取代和双取代的混合物. 升高反应温度到 185°C , 则可以实现三组分串联反应, 以中等产率得到化合物34.

2) 醇的 β -甲基化

2014年, Beller课题组^[67]报道了Ru-MACHO和Shvo's Ru配合物双催化的2-苯基乙醇35的 β -甲基化反应(图17). 该条件可以适用于各类芳香醇及其衍生物的甲基化, 其中产率最高可以达到87%. 2-芳基乙醇和甲醇在催化剂的作用下分别失去一分子氢, 随后经过Aldol反应、脱水、氢化, 得到 β -甲基化反应36. 在此

图 12 Ir催化的酮的 α -甲基化反应(网络版彩图)Figure 12 Ir-catalyzed α -methylation of ketones (color online).

基础上, Wass课题组^[68]经过进一步的深入研究使用甲醇和乙醇作为起始原料, 在Ru的催化下得到了双甲基化的产物异丁醇. 反应中控制甲醇和乙醇的比例为1:2, 反应的选择性大于99%, 转化率大于75%, 具有重要的工业应用价值. Shimizu课题组^[65]使用金属Pt作为催化剂也可以实现醇的单甲基化反应.

2019年, Morrill课题组^[69]报道了Fe催化醇的 β -甲基化反应(图18). 在该体系中使用零价Fe配合物37作为前催化剂, 以甲醇作为甲基源, 通过氢转移反应实现了甲基化的过程.

2019年, Kempe课题组^[70]报道了非贵金属Mn催化的 β -甲基化反应(图19). 当 $R^1=H$ 时, 生成双甲基化产

图 13 Ru催化的酮的 α -甲基化反应(网络版彩图)Figure 13 Ru-catalyzed α -methylation of ketones (color online).

物; $R^1 \neq H$ 时, 则生成单甲基化产物, 整个反应的底物适用性广且能兼容敏感基团. 该反应过程中涉及K-Mn双金属催化机理.

3) 杂芳环的C-甲基化

2015年, MacMillan课题组^[71]以甲醇作为甲基试剂, 采用光催化的氧化还原反应和氢转移相结合的策略, 实现了对含氮杂环化合物39的Minisci类型甲基化反应(图20). 他们使用1 mol%金属铱为光催化剂, 5 mol%的硫醇作为氢转移催化剂, 用非活性醇作为烷基试剂实现了杂环芳烃的烷基化反应. 反应体系对各种含氮杂环都能兼容, 以高达98%的产率得到相应的甲基化产物40. 进一步地, 他们将开发的反应体系可以用于天然产物和药物分子的后期修饰中. 防治心绞痛药法舒地尔(Fasudil)在标准条件下与甲醇反应, 以82%的分离收率得到了甲基化的法舒地尔41.

图 14 Pd催化的酮的 α -甲基化反应(网络版彩图)Figure 14 Pd-catalyzed α -methylation of ketones (color online).

图 15 Pt催化的酮的 α -甲基化反应(网络版彩图)
Figure 15 Pt-catalyzed α -methylation of ketones (color online).

在上述反应过程中, 光催化剂铱在蓝光的照射下生成激发态的三价铱 42 . 42 在催化循环中首先与含氮杂环化合物 39 反应生成氧化产物 43 和质子化化合物 44 . 硫酚 45 与氧化态的金属铱 43 通过单电子转移反应生成硫自由基 46 , 46 进一步与醇发生质子转移得到羟基亚甲基自由基. 该自由基进攻 44 得到中间体 47 , 随后 47 经过去质子化, 脱水得到苄基自由基 48 , 再经过与激发态铱 42 的第二次单电子转移得到Minisci类型甲基化产物(图21).

2015年, 蔡春课题组^[72]在金属铱的催化下完成了甲醇对吡咯 49 和吡咯 51 的甲基化(图22). 该反应通过氢转移机理进行. 在金属铱和叔丁醇钾的作用下, 甲

醇被氧化为甲醛; 随后在碱的作用下进攻吡咯的3号位, 从而在吡咯3号位上引入羟甲基, 经过脱水/氢化得到甲基化产物, 完成吡咯3号位的甲基化. 吡咯上各种吸电子、给电子基团都能很好的兼容, 可以高达91%的产率得到甲基化产物 50 . 吡咯 51 也可以使用以上方法进行甲基化反应, 但是反应的选择性比较差, 可以得到单甲基取代、二甲基取代、三甲基取代、四甲基取代的吡咯.

2017年, 李朝军课题组^[73]报道了甲醇作为甲基化试剂, 无过渡金属参与的自由基甲基化过程(图23). 该转化在光照条件下进行, 使用甲醇和二氯甲烷作为共同溶剂. 在光的激发下, 二氯甲烷产生氯自由基, 氯自由基与甲醇作用快速形成羟基亚甲基自由基. 羟基亚甲基自由基亲核进攻杂芳环 52 , 在杂芳环上引入羟甲基, 随后在光照的条件下, 经过脱水/还原, 最终得到甲基化产物 53 . 该课题组对机理进行了详细的研究, 采用羟甲基化化合物 54 在标准条件下进行反应, 也可以得到相应的甲基化产物. 反应的机理进一步通过氘代进行了验证. 整个反应条件温和, 操作简单, 对水和氧气都不敏感, 在空气中也可以进行, 在吡啶环的2号位和4号位都很容易发生甲基化反应.

同年, Scaiano和Barriault课题组^[74]报道了一种不使用光引发剂和过渡金属的氮杂芳烃的甲基化反应(图24). 在反应体系中加入盐酸, 盐酸使得杂环化合物质子化进而直接被激发, 同时以甲醇作为甲基试剂和

图 16 Ni催化的酮的 α -甲基化反应(网络版彩图)
Figure 16 Ni-catalyzed α -methylation of ketones (color online).

图 17 Ru催化的醇的 β -甲基化反应(网络版彩图)

Figure 17 Ru-catalyzed β -methylation of alcohols (color online).

图 18 Fe催化的醇的 β -甲基化反应(网络版彩图)

Figure 18 Fe-catalyzed β -methylation of alcohols (color online).

图 19 Mn催化的醇的 β -甲基化反应(网络版彩图)

Figure 19 Mn-catalyzed β -methylation of alcohols (color online).

还原剂实现整个甲基化的过程。反应在两段UVA灯照射下进行, 温度接近70℃, 产率可以高达99%。化合物

55的质子化产物也可以被410 nm的发光二极管(LED)激发, 促进氮杂环芳烃的自由基甲基化进行。

图 20 含氮杂芳烃的Minisci甲基化反应(网络版彩图)

Figure 20 Minisci-type methylation of *N*-heteroarenes (color online).

图 21 含氮杂芳烃的Minisci甲基化反应机理(网络版彩图)

Figure 21 The proposed mechanism of Minisci-type methylation of *N*-heteroarenes (color online).4) *N*-甲基化

2015年, Seayad课题组^[75]报道了芳香胺和脂肪胺的*N*-甲基化反应, 该反应由[RuCp*Cl]₂和DPEPhos在催化量的叔丁醇锂的作用下原位生成Ru配合物, 进而通过氢转移机理催化甲基化反应的发生. 此方法为芳

香胺类**56**和磺酰胺化合物**57**提供了一条优良甲基化反应路径, 同时为脂肪胺类化合物**58**提供了双甲基化的可行方案(图25).

Saito课题组^[76]报道了Ag/TiO₂作为光催化剂, 在光照的情况下对脂肪胺实现*N*-甲基化反应(图26). 该方

图 22 Ir催化下吲哚和吡咯的甲基化反应(网络版彩图)

Figure 22 Ir-catalyzed methylating reactions of indoles and pyrroles (color online).

图 23 无金属催化的氮杂环芳烃的自由基甲基化反应(网络版彩图)

Figure 23 Metal-free-catalyzed radical methylating reactions of *N*-heteroarenes (color online).

法对伯胺、仲胺都适用, 并且选择性非常好。随后, 在 2018年, Naka课题组和Saito课题组^[77]合作开发出了 Pd/TiO₂光催化剂, 并且利用该催化剂进行甲基化反

应。其底物的兼容性相比于Ag/TiO₂体系更好, 能够对杂环和活泼官能团兼容, 并且将这种方法应用于天然产物的合成中去, 成功地合成抗精神病药物洛沙平⁵⁹

图 24 HCl促进的氮杂环芳烃的自由基甲基化反应(网络版彩图)

Figure 24 HCl-promoted radical methylation of *N*-heteroarenes (color online).

图 25 Ru催化的胺甲基化反应(网络版彩图)

Figure 25 Ru-catalyzed methylation of amines (color online).

(Loxapine)和抗抑郁躁狂药物文拉法辛**60** (Venlafaxine). 使用氘代甲醇作为氘代甲基源, 则可以实现氘代二甲胺的合成.

2016年, Beller课题组^[78]发展了非贵金属锰催化剂**61**催化的甲基化反应(图27). 该方法可以实现苯胺类化合物的单甲基化, 其转化率和产率都保持在较高水平(图27).

三甲基氧鎗四氟硼酸盐(Me_3OBF_4)被称为Meerwein试剂, 在1937年由Meerwein等^[79]最早提出. 其反

应活性非常高, 在碱性条件下, 能够实现对N、O、S等的亲核取代反应, 从而得到甲基化产物^[80].

众所周知, 过氧化物的O—O键在高温或者光照下容易发生键裂, 形成烷氧基自由基. 烷氧基自由基进一步发生重组通过失去一分子酮产生烷基自由基. 当烷基为甲基时, 则形成甲基自由基, 可以与各种亲电底物或其他类型的自由基反应, 得到C-、N-、O-甲基化产物^[81].

2019年, Coote课题组^[82]报道了一种新型的甲基化

图 26 Ag和Pd催化的胺甲基化反应(网络版彩图)

Figure 26 Ag- and Pd-catalyzed methylation of amines (color online).

图 27 Mn催化的胺的甲基化反应(网络版彩图)

Figure 27 Mn-catalyzed methylation of amines (color online).

试剂1-甲氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶**62** (TEMPO-Me), 该试剂通过电化学单电子氧化的方式原位生成具有很强亲电作用的**63** (TEMPO-Me⁺), 并利用其进行羧酸的甲基化反应(图28). 根据计算和实验数据显示, 该反应遵循S_N2反应机理, 且**63**的亲电性与三甲氧基鎓阳离子相当.

除此之外, 甲醚类甲基试剂还有原甲酸三甲酯**64** (TMOF)^[83]、原乙酸三甲酯**65** (TMOA)、*N,N*-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛**66** (DMF-DMA)^[84,85]、*N,N*-二甲基乙酰胺二甲基乙缩醛**67** (DMA-DMA)^[86]等(图29).

(3) 羰基类试剂

从化学结构上来看, 甲酸包含一个醛基与羧基基团. 在还原剂存在的情况下, 甲酸被还原为甲醛, 与胺类化合物经过脱水缩合/氢化, 得到二甲基化产物^[87-89]. 进一步, 甲酸与硝基芳烃反应, 也可以得到相应的二甲基化产物^[90].

甲醛作为甲基源, 主要用于实现伯胺、仲胺的还原甲基化, 得到*N,N*-二甲基化或*N*-甲基化叔胺. 该反应需要氢供体或还原剂, 常见的用于该体系的氢供体和还原剂有: 甲酸^[91,92]、硼氢化钠^[93]、硅氢^[94]、

图 28 新型甲基试剂TEMPO-Me(网络版彩图)

Figure 28 The newly developed methylating agent TEMPO-Me (color online).

图 29 其他甲醚类甲基试剂(网络版彩图)

Figure 29 Other methyl ether-type methylating agents (color online).

锌^[95]、水^[96]、CaH₂^[97]等。

二氧化碳廉价易得, 可以有效地降低工业成本, 是化学工业中重要的C1筑块^[98]。二氧化碳与胺反应形成甲基氨的过程, 也是一种还原甲基化过程, 即在有机催化剂膦氮化合物或*N*-杂环卡宾的作用下, 硅氢作为还原剂进行六电子还原的过程^[99]。值得注意的是, 采用这一策略对氨进行甲基化时, 常常伴随着副产物*N*-甲

酰化产物的生成^[100]。通过选择不同的催化剂^[101]、调节氢源^[102-104]、改变温度、改变二氧化碳的压力等条件控制, 可以调控甲基化的化学选择性。

2019年, 席婵娟课题组^[105]使用二氧化碳为甲基源, 高选择性地实现了2-芳基乙腈C_{sp3}-H键的单甲基化反应(图30)。使用硼烷的三甲胺络合物为还原剂可以有效地实现二氧化碳的六电子还原。通过控制实验, 该课题组成功检测到了二氧化碳的六电子还原产物甲基氧硼化合物(CH₃-OBX₃), 该中间体是实现后续甲基化的关键中间体, 2-萘乙腈与其反应可以以75%的产率得到2-萘丙腈类化合物。

2.1.2 S-甲基试剂

在催化量的铁(II)和过氧化氢的存在下(Fenton试剂), DMSO可以产生甲基自由基, 对芳烃进行亲核甲

图 30 2-芳基乙腈C_{sp3}-H键的单甲基化反应(网络版彩图)Figure 30 Monomethylation of C_{sp3}-H bonds of 2-arylacetonitriles (color online).

基化反应^[106,107], 该方法也可以高效地实现DNA链的甲基化^[108].

S-腺苷甲硫氨酸(SAM)是一种广泛应用于生物分子的S-甲基试剂. SAM中的甲基具有较高的亲电性, 主要通过S_N2亲核取代过程将甲基转移到甲基受体上, 对生物大分子核酸、蛋白质以及天然产物进行甲基修饰^[109~113]. 受SAM甲基化反应的启发, Baran等^[114]在传统的SAM试剂的基础上改良了一种新的S-甲基试剂双(苯基磺酰基甲磺酸锌) **68** (PSMS), 用于杂芳烃的甲基化(图31). 该试剂在反应中会首先形成苯磺酰基甲基化的中间体**69**, 该中间体稳定存在并且可以被分离得到. 化合物**69**在温和的条件下被还原脱去苯磺酰基, 形成甲基化产物. 该方法对于药物分子和生物大分子的甲基化修饰有着重要的意义.

一直以来, S-甲基磺盐在有机合成中都应用广泛. 2016年, Novák课题组^[115]利用S-甲基磺盐**70**作为甲基源, 在金属Pd和Cu的共同作用下, 实现了乙酰苯胺化合物邻位C-H键的单甲基化(图32).

2019年, 王伟课题组^[116]利用TDMISOI磺盐**71**对羧酸、酚羟基、巯基、磺酰胺等一系列亲核试剂进行氙代甲基化反应(图33). 在反应体系中由于碱的存在, 氙

代甲基试剂**71**与亲核试剂的质子间存在氢氙交换, 使得到的产物的氙代率有所损失. 最近, 本课题组^[117]发展了一种二芳基并噻吩型**72** (DMTT)或二芳基硫醚型氙代烷基**73**的制备方法, 可以成功地对一系列亲核试剂进行氙甲基化反应, 氙代率可以高达99%以上, 由于二芳基并噻吩结构的位阻较大, 可以有效地控制氙甲基化的化学选择性.

2.1.3 N-甲基试剂

重氮甲烷可以在温和的条件下高产率、手性保持地实现 α -氨基酸的N-甲基化反应^[118]. 然而重氮甲烷的易爆性决定了其不可能大规模使用.

2014年, 肖建良和薛东课题组^[119]使用DMF作为甲基源, 在金属Rh的作用下实现了酮的 α 位甲基化反应(图34). 反应在110℃下进行, 各种烷基酮和芳基酮都可以良好的产率得到甲基化产物. 使用雌激素(Estrone)为底物, 在标准条件下, 可以43%的产率得到甲基化修饰的产物**74**. 通过对机理的研究发现, (NH₄)₂S₂O₈和DMF都起着双重作用: 在反应过程中(NH₄)₂S₂O₈的阴离子S₂O₈²⁻氧化DMF生成中间体**75**, 而阳离子NH₄⁺可以促进二聚体铑的解离; DMF在反应中既为甲基化提

图 31 PSMS与杂芳环的甲基化反应(网络版彩图)

Figure 31 The methylation of PSMS with heteroarenes (color online).

图 32 乙酰苯胺邻位C-H键的甲基化反应(网络版彩图)

Figure 32 Ortho-C-H bonds methylation of acetanilides (color online).

图 33 氘甲基试剂与亲核试剂的反应(网络版彩图)

Figure 33 The reactions of d₃-methylating agents with nucleophilic reagents (color online). 图 34 Rh催化下酮的 α 位甲基化反应(网络版彩图)Figure 34 Rh-catalyzed α -methylating reactions of ketones (color online).

供了碳源, 也为铈还原提供了氢源, 有利于铈氢物种的生成。

2018年, 汪义丰课题组^[120]报道了 R_3N-BH_3/DMF 体系下氰基、酯基、酰胺的 α -位甲基化反应(图35)。对于氰基和酰胺类化合物, 底物的官能团兼容性非常好, 酰胺、羧酸等活泼的官能团也能很好地兼容, 以较好的收率得到 α -甲基化产物。当使用酯基底物时, 得到的甲基化产物产率仅为8%, 这是由于在碱性体系中酯类化合物水解造成的。对反应进行氘代实验发现, 使用氘代的DMF为甲基源时, 得到单氘甲基化产物78; 当使用三甲胺氘代硼烷为氢源时, 则生成双氘代甲基化产物79; 同时使用氘代DMF和三甲胺氘代硼烷时, 得到三氘甲基化产物80。

2015年, Chatani课题组^[121]选择苯基三甲基碘化铵82 ($PhMe_3N^+I^-$)作为甲基试剂, 8-氨基喹啉为导向基团,

在三氟甲磺酸镍的催化下, 通过对化合物81的2号位 C_{sp^2} -H键的活化高选择性得到甲基化产物83 (图36)。对于 C_{sp^2} -H键, 甲基化都能以良好的产率进行; C_{sp^3} -H键也适用于该反应体系, 可以68%的产率得到脂肪酰胺的 γ -甲基化产物84。

2.1.4 碘甲烷

碘甲烷是有机合成中最常用的甲基试剂, 是 S_N2 亲核取代反应的理想底物。早在1899年, Purdie课题组^[122]用碘甲烷实现了乳酸85的甲基化反应, 该反应在氧化银的催化作用下进行, 以65%的产率得到了乳酸甲酯86 (图37)。在氧化银的催化作用, α -甲基甘露糖苷、羧酸也可以很容易地与碘甲烷反应得到甲基化产物^[123,124]。碘甲烷的位阻效应较小, 很容易与亲核试剂发生 S_N2 取代反应。在碱的作用下, 羧酸、醇、酚、硫

图35 R_3N-BH_3/DMF 体系下氰基、酯基、酰胺的 α 位甲基化反应(网络版彩图)

Figure 35 α -Methylation of cyanides, esters, and amides using R_3N-BH_3/DMF system (color online).

图 36 Ni催化下8-氨基喹啉导向的C-H键甲基化反应(网络版彩图)

Figure 36 Ni-catalyzed C-H bonds methylation directed by 8-aminoquinoline (color online).

图 37 碘甲烷与亲核试剂的反应(网络版彩图)

Figure 37 The reactions of methyl iodides with nucleophilic reagents (color online).

醇等化合物**87**的酸性质子被移除, 随后作为亲核试剂与碘甲烷发生 S_N2 反应, 从而实现这些化合物的甲基化^[125~129]. 截至目前, 碘甲烷仍然是保护活泼基团最常用的甲基化试剂, 其操作简单, 底物的适用范围广, 产率普遍较高, 被广泛地应用于各种功能分子的全合成中去^[130~133]. 但是比较明显的缺点是碘甲烷具有神经毒性以及较差的化学选择性^[134].

近几年来, 随着金属有机化学的蓬勃发展, 金属参与的C-X键(X=H、B、Br、I等)与碘甲烷及其衍生物的甲基化反应也得到了长足的发展.

(1) C-H键甲基化

1984年, Tremont课题组^[135]报道了在钯的催化下

图 38 芳基乙酰苯胺的邻位C-H键甲基化反应(网络版彩图)

Figure 38 *Ortho*-C-H bonds methylation of acetanilides (color online).

芳基乙酰苯胺的邻位C-H键甲基化反应(图38). 该反应采用乙酰氨基作为导向基团, 利用氧原子的配位作用, 在酸性条件下形成了六元环状钼中间体 $\mathbf{89}$. 该中间体经过碘甲烷的亲电进攻或氧化加成-还原消除最终得到甲基化产物.

(2) C-B键甲基化

2004年, Gooßen课题组^[136]使用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂, $\text{P}(\text{Nap})_3$ 作为膦配体, 实现了芳基硼酸 $\mathbf{90}$ 和碘甲烷的交叉偶联反应(图39). 该反应条件温和, 在室温下即可进行, 可以高达98%的GC产率得到甲苯类化合物 $\mathbf{91}$.

(3) C-Br/I键甲基化

2016年, 廖学斌课题组^[137]报道了镍催化的芳基卤代物 $\mathbf{92}$ 的甲基化反应(图40). 反应过程中碘甲烷和锌粉在碘化钠的存在下原位生成金属锌配合物是促使甲基化进行的活性物种. 使用氘代碘甲烷为C1源, 可以

图39 芳基硼酸和碘甲烷的交叉偶联反应(网络版彩图)

Figure 39 The cross-coupling reactions between arylboronic acids with methyl iodides (color online).

图40 镍催化的芳基卤代物的甲基化反应(网络版彩图)

Figure 40 Ni-catalyzed methylating reactions of aryl halides (color online).

得到氘代甲基化产物, 反应过程中没有任何氘代率的损失, 产物的氘代率基本与氘代碘甲烷的氘代率一致. 通过对反应机理的研究, 该课题组提出了零价镍到二价镍的循环方式.

2.2 亲核甲基化试剂

2.2.1 二甲基亚砜(DMSO)

1966年, Russell和Weiner^[138]实现了DMSO对芳烃的甲基化反应(图41). 在强碱存在下, DMSO形成碳负离子中间体 $\mathbf{93}$ ($\text{CH}_3\text{SOCH}_2^-$), 亲核进攻芳烃形成化合物 $\mathbf{94}$. $\mathbf{94}$ 经过C-S键断裂可以合成一系列的甲苯衍生物.

2.2.2 甲基金属试剂

甲基金属试剂在甲基化反应中的应用也十分广泛^[139-142]. 常见的甲基金属试剂有甲基镁试剂、甲基锂试剂、甲基锡试剂、甲基铝试剂、甲基锌试剂等, 都可以应用于过渡金属催化的交叉偶联反应. 其中, 甲基锂试剂最为活泼, 官能团容忍性较差. 甲基锌试剂反应活性略低, 底物兼容性更为良好. 甲基锡试剂主要用于Still偶联反应中, 虽然锡试剂毒性较强, 但是其对水和氧的稳定性比较高, 官能团容忍性好, 且大多反应在温和条件下进行, 在有机合成中是合成天然产物的重要砌块. 甲基铝试剂广泛应用于廉价金属催化的C-H键活化反应当中, 表现出优良的化学选择性和官能团容忍性.

2.2.3 甲基硼试剂

常用于甲基化反应的甲基硼试剂有甲基硼酸、三甲基环硼氧烷、甲基氟硼酸盐、二频那醇硼基甲烷等. 甲基硼酸实现甲基化主要有两种途径: 一是过渡金属催化的交叉偶联反应^[143,144], 另一种是自由基路径, 如光催化条件下的Minisci类型反应^[145].

图41 DMSO作为亲核试剂进攻芳烃(网络版彩图)

Figure 41 DMSO as nucleophilic reagents attacked arenes (color online).

三甲基环硼氧烷是甲基硼酸的脱水形式。相比于甲基硼酸, 三甲基环硼氧烷沸点较低(78~80℃), 并且在非亲核性溶剂中有良好的溶解度, 这使其在过渡金属催化的交叉偶联反应方面有着更好的应用^[146]。

甲基氟硼酸盐通常为非常稳定的固体, 方便使用且水溶性好。甲基氟硼酸盐的硼接近 sp^3 杂化, 在过渡金属催化的偶联反应中使用可以减少脱硼质子化副产物的生成^[147,148]。此外, 甲基氟硼酸盐也可以作为甲基自由基前体用于光催化的Minisci类型反应中。

2016年, Cho课题组^[149]利用双频哪醇硼基甲烷为甲基化试剂, 在无过渡金属催化的条件下, 实现了吡啶 N -氧化物**95**的选择性甲基化(图42)。各种吡啶氮氧化物**95**都可以与二频那醇硼基甲烷高效地进行高立体选择性的反应。在该反应中碱中的甲氧基负离子首先进攻二频那醇硼基甲烷中的硼原子形成络合物**97**。络合物**97**脱掉一分子MeOBpin得到频那醇硼基甲基负离子**98**。**98**进攻吡啶氮氧化物的2号位形成中间体**99**。最后经过硼迁移和重排得到甲基化吡啶产物**96**。

3 总结与展望

由于神奇的甲基化效应的存在, 使得甲基化在药物分子的改性、生物大分子DNA和蛋白质的修饰方面有着不可逾越的地位。近些年来, 甲基化反应已经取得了重大的进展, 许多化学工作者在这方面做出了杰出的贡献, 发展了大量新型甲基试剂和新型甲基化反应。然而甲基化反应仍然存在一些挑战。(1) 发展更加温和、经济、绿色环保的甲基化反应。温和高效的甲基化体系适用于活体细胞中的蛋白质、DNA等物质的甲基化修饰, 实现复杂分子的原位改性。(2) 更好地实现甲基化的化学选择性和立体选择性。这是目前许多甲基化试剂面临的问题, 活性高的甲基试剂化学选择性比较差, 活性低的甲基试剂则底物适用范围比较窄。(3) 不对称甲基化反应的发展。不对称甲基化反应是构建含甲基季碳中心的有力手段之一, 然而甲基由于位阻较小, 从甲基化的角度实现不对称甲基化的反应仍然较少, 需要化学工作者的进一步努力。研发优良的甲基化试剂和甲基化反应路线仍然迫在眉睫。

图 42 吡啶 N -氧化物的选择性甲基化反应(网络版彩图)

Figure 42 The selectivity methylation of pyridine N -oxides (color online).

参考文献

- 1 Jones PA, Takai D. *Science*, 2001, 293: 1068–1070
- 2 Zhang L, Ding X, Cui J, Xu H, Chen J, Gong YN, Hu L, Zhou Y, Ge J, Lu Q, Liu L, Chen S, Shao F. *Nature*, 2012, 481: 204–208
- 3 Roundtree IA, Evans ME, Pan T, He C. *Cell*, 2017, 169: 1187–1200
- 4 Harcourt EM, Kietrys AM, Kool ET. *Nature*, 2017, 541: 339–346
- 5 Barreiro EJ, Kummerle AE, Fraga CAM. *Chem Rev*, 2011, 111: 5215–5246
- 6 Schönherr H, Cernak T. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 12256–12267
- 7 Jaenisch R, Bird A. *Nat Genet*, 2003, 33: 245–254
- 8 Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. *Cell*, 1999, 99: 247–257
- 9 Choy JS, Wei S, Lee JY, Tan S, Chu S, Lee TH. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 1782–1783
- 10 Ullmann F. *Justus Liebigs Ann Chem*, 1903, 104–124
- 11 Pschorr R, Dickhäuser F. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1911, 44: 2633–2640
- 12 Perkin WH, Weizmann C. *J Chem Soc Trans*, 1906, 89: 1649–1665
- 13 Walden P. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1907, 40: 3214–3217
- 14 Riiber CN. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1915, 48: 823–831
- 15 Houben J, Brassert W. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1906, 39: 3233–3240
- 16 Diels O, Gollmann R. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1912, 44: 3158–3165
- 17 Germuth FG. *J Am Chem Soc*, 1929, 51: 1555–1557
- 18 Smith LI. *Org Synth*, 1931, 11: 66–69
- 19 Gschwend HW, Rodriguez HR. *Organic Reactions*. Oxford: Wiley, 1979. 1–360
- 20 Paquette LA, Burke LD. *J Org Chem*, 1987, 52: 2674–2679
- 21 Mitchell TN, Wickenkamp R, Amamria A, Dicke R, Schneider U. *J Org Chem*, 1987, 52: 4868–4874
- 22 Shiner CS, Tsunoda T, Goodman BA, Ingham S, Lee SH, Vorndam PE. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 1381–1392
- 23 Wang Y, Xia J, Wang Q. *Am J Ind Med*, 1988, 13: 455–462
- 24 Hwu JR, Tseng WN, Gnabre J, Giza P, Huang RCC. *J Med Chem*, 1998, 41: 2994–3000
- 25 Banerjee A, Grever C, Ramakrishnan L, Jäger J, Gameiro A, Bretinger HGA, Gee KR, Carpenter BK, Hess GP. *J Org Chem*, 2003, 68: 8361–8367
- 26 Müller DS, Untiedt NL, Dieskau AP, Lackner GL, Overman LE. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 660–663
- 27 Nie W, Gong J, Chen Z, Liu J, Tian D, Song H, Liu XY, Qin Y. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 9712–9718
- 28 Mouselmani R, Da Silva E, Lemaire M. *Tetrahedron*, 2015, 71: 8905–8910
- 29 Alder R W, Phillips JGE, Huang L, Huang X. *Methyltrifluoromethanesulfonate in Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Hoboken: Wiley, 2005. 1–9
- 30 Jolly D, Lakhissi Y, Kovacevic MM, Chertkow H, Schirmacher R. *J Label Compd Radiopharm*, 2007, 50: 1230–1233
- 31 Stang PJ, Hanack M, Subramanian LR. *Chemischer Infdsdienst*, 1982, 13: 85–126
- 32 Liang Z, Xue W, Lin K, Gong H. *Org Lett*, 2014, 16: 5620–5623
- 33 Wang J, Zhao J, Gong H. *Chem Commun*, 2017, 53: 10180–10183
- 34 Smith RT, Zhang X, Rincón JA, Agejas J, Mateos C, Barberis M, García-Cerrada S, de Frutos O, MacMillan DWC. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 17433–17438
- 35 Catellani M, Frignani F, Rangoni A. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997, 36: 119–122
- 36 Gao Q, Shang Y, Song F, Ye J, Liu ZS, Li L, Cheng HG, Zhou Q. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 15986–15993
- 37 Aricò F, Tundo P. *Russ Chem Rev*, 2010, 79: 479–489
- 38 Huang S, Yan B, Wang S, Ma X. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 3079–3116
- 39 Fiorani G, Perosa A, Selva M. *Green Chem*, 2018, 20: 288–322
- 40 Tundo P, Selva M. *Acc Chem Res*, 2002, 35: 706–716
- 41 Tundo P, Selva M, Memoli S. *ACS Symp Ser*, 2000, 767: 87–99

- 42 Tundo P, Musolino M, Aricò F. *Green Chem*, 2018, 20: 28–85
- 43 Shieh WC, Dell S, Repic O. *Org Lett*, 2001, 3: 4279–4281
- 44 Shieh WC, Dell S, Repic O. *J Org Chem*, 2002, 67: 2188–2191
- 45 Rekha VV, Ramani MV, Ratnamala A, Rupakalpana V, Subbaraju GV, Satyanarayana C, Rao CS. *Org Process Res Dev*, 2009, 13: 769–773
- 46 Jin S, Hunt AJ, Clark JH, McElroy CR. *Green Chem*, 2016, 18: 5839–5844
- 47 Laurila ML, Magnus NA, Staszak MA. *Org Process Res Dev*, 2009, 13: 1199–1201
- 48 Ji Y, Sweeney J, Zoglio J, Gorin DJ. *J Org Chem*, 2013, 78: 11606–11611
- 49 Kundu SK, Mitra K, Majee A. *RSC Adv*, 2013, 3: 8649–8651
- 50 El-Kihel A, Zoutina S, Guesmi S, Ahbala M, Bauchat P, Biersack B. *Asian J Chem*, 2016, 28: 1267–1269
- 51 He ZT, Li H, Haydl AM, Whiteker GT, Hartwig JF. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 17197–17202
- 52 Olah GA. *Angew Chem*, 2005, 117: 2692–2696
- 53 Palo DR, Dagle RA, Holladay JD. *Chem Rev*, 2007, 107: 3992–4021
- 54 Natte K, Neumann H, Beller M, Jagadeesh RV. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 6384–6394
- 55 Chatterjee J, Gilon C, Hoffman A, Kessler H. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 1331–1342
- 56 Aurelio L, Brownlee RTC, Hughes AB. *Chem Rev*, 2004, 104: 5823–5846
- 57 Obora Y. *ACS Catal*, 2014, 4: 3972–3981
- 58 Yan G, Borah AJ, Wang L, Yang M. *Adv Synth Catal*, 2015, 357: 1333–1350
- 59 Chan LKM, Poole DL, Shen D, Healy MP, Donohoe TJ. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 761–765
- 60 Ogawa S, Obora Y. *Chem Commun*, 2014, 50: 2491–2493
- 61 Quan X, Kerdphon S, Andersson PG. *Chem Eur J*, 2015, 21: 3576–3579
- 62 Dang TT, Seayad AM. *Adv Synth Catal*, 2016, 358: 3373–3380
- 63 Chakrabarti K, Maji M, Panja D, Paul B, Shee S, Das GK, Kundu S. *Org Lett*, 2017, 19: 4750–4753
- 64 Reddy CB, Bharti R, Kumar S, Das P. *ACS Sustain Chem Eng*, 2017, 5: 9683–9691
- 65 Siddiki SMAH, Touchy AS, Jamil MAR, Toyao T, Shimizu K. *ACS Catal*, 2018, 8: 3091–3103
- 66 Charvieux A, Duguet N, Métay E. *Eur J Org Chem*, 2019, 2019(22): 3694–3698
- 67 Li Y, Li H, Junge H, Beller M. *Chem Commun*, 2014, 50: 14991–14994
- 68 Wingad RL, Bergström EJE, Everett M, Pellow KJ, Wass DF. *Chem Commun*, 2016, 52: 5202–5204
- 69 Polidano K, Williams JMJ, Morrill LC. *ACS Catal*, 2019, 9: 8575–8580
- 70 Schlagbauer M, Kallmeier F, Irrgang T, Kempe R. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 1485–1490
- 71 Jin J, MacMillan DWC. *Nature*, 2015, 525: 87–90
- 72 Chen SJ, Lu GP, Cai C. *RSC Adv*, 2015, 5: 70329–70332
- 73 Liu W, Yang X, Zhou ZZ, Li CJ. *Chem*, 2017, 2: 688–702
- 74 McCallum T, Pitre SP, Morin M, Scaiano JC, Barriault L. *Chem Sci*, 2017, 8: 7412–7418
- 75 Dang TT, Ramalingam B, Seayad AM. *ACS Catal*, 2015, 5: 4082–4088
- 76 Tsarev VN, Morioka Y, Caner J, Wang Q, Ushimaru R, Kudo A, Naka H, Saito S. *Org Lett*, 2015, 17: 2530–2533
- 77 Wang LM, Jenkinson K, Wheatley AEH, Kuwata K, Saito S, Naka H. *ACS Sustain Chem Eng*, 2018, 6: 15419–15424
- 78 Elangovan S, Neumann J, Sortais JB, Junge K, Darcel C, Beller M. *Nat Commun*, 2016, 7: 12641–12648
- 79 Meerwein H, Hinz G, Hofmann P, Kroning E, Pfeil E. *J Prakt Chem*, 1937, 147: 257–285
- 80 Pichlmair S. *Synlett*, 2004, 195–196
- 81 Dai Q, Jiang Y, Yu JT, Cheng J. *Synthesis*, 2016, 48: 329–339
- 82 Norcott PL, Hammill CL, Noble BB, Robertson JC, Olding A, Bissember AC, Coote ML. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 15450–15455
- 83 Selva M, Tundo P. *J Org Chem*, 1998, 63: 9540–9544
- 84 Ayele T, Chang SJ, Resendiz MJE. *Tetrahedron Lett*, 2015, 56: 4532–4536
- 85 Fairley G, Hall C, Greenwood R. *Synlett*, 2013, 24: 570–574
- 86 Janin YL, Huel C, Flad G, Thiot S. *Eur J Org Chem*, 2002, 2002: 1763–1769
- 87 Sorribes I, Junge K, Beller M. *Chem Eur J*, 2014, 20: 7878–7883

- 88 Zhu L, Wang LS, Li B, Li W, Fu B. *Catal Sci Technol*, 2016, 6: 6172–6176
- 89 Qiao C, Liu XF, Liu X, He LN. *Org Lett*, 2017, 19: 1490–1493
- 90 Pedrajas E, Sorribes I, Guillaumon E, Junge K, Beller M, Llusar R. *Chem Eur J*, 2017, 23: 13205–13212
- 91 Li JJ. *Eschweiler-Clarke Reductive Alkylation of Amines*. Berlin: Springer, 2009. 210–211
- 92 Wang Z. *Eschweiler-Clarke Methylation in Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. Hoboken: Wiley, 2010. 1009–1012
- 93 Basha A, Orlando J, Weinreb SM. *Synth Commun*, 1977, 7: 549–552
- 94 Auerbach J, Zatore MF, Weinreb SM. *J Org Chem*, 1976, 41: 725–726
- 95 da Silva RA, Esteveam IHS, Bieber LW. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 7680–7682
- 96 Ke Z, Cui X, Shi F. *ACS Sustain Chem Eng*, 2016, 4: 3921–3926
- 97 Guyon C, Duclos MC, Métaay E, Lemaire M. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57: 3002–3005
- 98 Nielsen DU, Hu XM, Daasbjerg K, Skrydstrup T. *Nat Catal*, 2018, 1: 244–254
- 99 Liu XF, Li XY, Qiao C, He LN. *Synlett*, 2018, 29: 548–555
- 100 Santoro O, Lazreg F, Minenkov Y, Cavallo L, Cazin CSJ. *Dalton Trans*, 2015, 44: 18138–18144
- 101 Song QW, Zhou ZH, He LN. *Green Chem*, 2017, 19: 3707–3728
- 102 Li Y, Cui X, Dong K, Junge K, Beller M. *ACS Catal*, 2017, 7: 1077–1086
- 103 Tamura M, Miura A, Gu Y, Nakagawa Y, Tomishige K. *Chem Lett*, 2017, 46: 1243–1246
- 104 Zhao TX, Zhai GW, Liang J, Li P, Hu XB, Wu YT. *Chem Commun*, 2017, 53: 8046–8049
- 105 Zhang X, Wang S, Xi C. *J Org Chem*, 2019, 84: 9744–9749
- 106 Bertilsson BM, Gustafsson B, Kühn I, Torssell K, Shimizu A. *Acta Chem Scand*, 1970, 24: 3590–3598
- 107 Giordano C, Minisci F, Tortelli V, Vismara E. *J Chem Soc Perkin Trans 2*, 1984, 293
- 108 Kawai K, Li YS, Song MF, Kasai H. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20: 260–265
- 109 O'Hagan D, Schmidberger JW. *Nat Prod Rep*, 2010, 27: 900
- 110 Broderick JB. *Nature*, 2010, 465: 877–878
- 111 Vey JL, Drennan CL. *Chem Rev*, 2011, 111: 2487–2506
- 112 Zhang Q, van der Donk WA, Liu W. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 555–564
- 113 Broderick JB, Duffus BR, Duschene KS, Shepard EM. *Chem Rev*, 2014, 114: 4229–4317
- 114 Gui J, Zhou Q, Pan CM, Yabe Y, Burns AC, Collins MR, Ornelas MA, Ishihara Y, Baran PS. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 4853–4856
- 115 Simkó DC, Elekes P, Pázmándi V, Novák Z. *Org Lett*, 2018, 20: 676–679
- 116 Shen Z, Zhang S, Geng H, Wang J, Zhang X, Zhou A, Yao C, Chen X, Wang W. *Org Lett*, 2019, 21: 448–452
- 117 Shi Z, Zhao Y, Wang M. Preparation method for diaryl thiophene type or diaryl sulfide type deuterated alkyl. Chinese Patent, 201810770921.4, 2018-07-13 (in Chinese) [史壮志, 赵云霏, 王敏燕. 一种二芳基并噻吩型或二芳基硫醚型氘代烷基制备方法. 中国专利, 201810770921.4, 2018-07-13]
- 118 De Marco R, Di Gioia ML, Liguori A, Perri F, Siciliano C, Spinella M. *Tetrahedron*, 2011, 67: 9708–9714
- 119 Li Y, Xue D, Lu W, Wang C, Liu ZT, Xiao J. *Org Lett*, 2014, 16: 66–69
- 120 Xia HM, Zhang FL, Ye T, Wang YF. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 11770–11775
- 121 Uemura T, Yamaguchi M, Chatani N. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 3162–3165
- 122 Purdie T, Irvine JC. *J Chem Soc Trans*, 1899, 75: 483–493
- 123 Robertson GJ. *J Chem Soc*, 1934, 0: 330–332
- 124 Liebermann C, Liebermann H. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1909, 42: 1922–1930
- 125 Buchman ER, Reims AO, Sargent H. *J Org Chem*, 1941, 06: 764–773
- 126 Sundberg RL, McCloskey CM, Rees DE, Coleman GH. *J Am Chem Soc*, 1945, 67: 1080–1084
- 127 Fones WS. *J Org Chem*, 1949, 14: 1099–1102
- 128 Buckles RE, Mock GV. *J Org Chem*, 1950, 15: 680–684
- 129 Helmkamp GK, Lucas HJ. *J Am Chem Soc*, 1952, 74: 951–954
- 130 Bajusz S, Szell E, Bagdy D, Barabas E, Horvath G, Dioszegi M, Fittler Z, Szabo G, Juhasz A, Tomori E. *J Med Chem*, 1990, 33: 1729–1735
- 131 Patel S, Waykole L, Repić O, Chen KM. *Synth Commun*, 1996, 26: 4699–4710

- 132 Boeckman RK Jr., Biegasiewicz KF, Tusch DJ, Miller JR. *J Org Chem*, 2015, 80: 4030–4045
- 133 Toja E, Bonetti C, Butti A, Hunt P, Fortin M, Barzaghi F, Formento M, Maggioni A, Nencioni A, Galliani G. *Eur J Med Chem*, 1991, 26: 853–868
- 134 Bolt HM, Gansewendt B. *Crit Rev Toxicol*, 1993, 23: 237–253
- 135 Tremont SJ, Rahman HU. *J Am Chem Soc*, 1984, 106: 5759–5760
- 136 Gooßen LJ. *Appl Organom Chem*, 2004, 18: 602–604
- 137 Hu L, Liu X, Liao X. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 9743–9747
- 138 Russell GA, Weiner SA. *J Org Chem*, 1966, 31: 248–251
- 139 Maruoka K, Naganawa Y. *Organoaluminum Reagents*. Amsterdam: Elsevier, 2014. 49–73
- 140 Shang R, Ilies L, Nakamura E. *Chem Rev*, 2017, 117: 9086–9139
- 141 Cordovilla C, Bartolomé C, Martínez-Ilarduya JM, Espinet P. *ACS Catal*, 2015, 5: 3040–3053
- 142 Dong Z, Ye Z. *Adv Synth Catal*, 2014, 356: 3401–3414
- 143 Zou G, Reddy YK, Falck JR. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 7213–7215
- 144 Giri R, Mangel N, Li JJ, Wang DH, Breazzano SP, Saunders LB, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 3510–3511
- 145 Li GX, Morales-Rivera CA, Wang Y, Gao F, He G, Liu P, Chen G. *Chem Sci*, 2016, 7: 6407–6412
- 146 Taylor R T. *Trimethylboroxine in Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Hoboken: Wiley, 2003
- 147 Molander GA, Yun CS, Ribagorda M, Biolatto B. *J Org Chem*, 2003, 68: 5534–5539
- 148 St. Denis JD, Scully CCG, Lee CF, Yudin AK. *Org Lett*, 2014, 16: 1338–1341
- 149 Jo W, Kim J, Choi S, Cho SH. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 9690–9694

Recent advances in methylating agents

Yunfei Zhao^{1,2}, Jingyi Bai¹, Minyan Wang^{1*}, Hongjian Lu^{2*}, Zhuangzhi Shi^{1*}

¹ State Key Laboratory of Coordination Chemistry, Chemistry and Biomedicine Innovation Center (ChemBIC), School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China

² Jiangsu Key Laboratory of Advanced Organic Materials, Institute of Chemistry and Biomedical Sciences, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China

*Corresponding authors (email: wangmy@nju.edu.cn; hongjianlu@nju.edu.cn; shiz@nju.edu.cn)

Abstract: Methyl group is not only an important building block of biologically active molecules and drug molecules, but also the important structural unit of complex molecules. Methylation of complex molecules is generally achieved through methylating reactions, which mainly include nucleophilic attack, electrophilic attack, and radical pathways. This review summarized the literatures of the past few decades and covered commonly used methylating agents used in methylation. In this review, the recently developed new methylating agents and methylation reactions are highlighted, and the reaction mechanisms are also detailed discussed. We expect that this review will inspire others to devote their research in the field of methylation.

Keywords: electrophilic methylating reagents, nucleophilic methylating reagents, methanol, methylboron reagents, metal-catalyzed

doi: 10.1360/SSC-2019-0174