双锂试剂的发现与发展: 意料之外情理之中

席振峰*

北京分子科学国家研究中心, 生物有机与分子工程教育部重点实验室, 北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871

*通讯作者, E-mail: zfxi@pku.edu.cn

收稿日期: 2020-05-21; 接受日期: 2020-06-15; 网络版发表日期: 2020-07-17

摘要 本文介绍了本研究室自1998年至今科学研究工作的几个重要历程/事件, 尤其是双锂试剂(1,4-双锂-1,3-丁二烯衍生物的简称)的“意外”发现过程和进一步发展过程。首先, 我们“意外”地发现了过渡金属与路易斯酸的“协同效应”, 为了深入研究该“协同效应”作用机制, 我们“意外”地发现了双锂有机化合物的“协同效应”。进一步地, 我们将双锂有机化合物发展成双锂有机合成试剂, 并通过转金属反应发展了其他双金属有机合成试剂。而我们近年来最主要的研究课题“双锂试剂作为氧化还原活性化合物”也是“意外”发现与深入坚持的结果, 充分体现了我们一直坚持的“深·新·信”科学研究方法和理念。以上所述所有所谓“意外”发现都是意料之外情理之中的。

关键词 双锂试剂, 金属有机试剂, 机理研究, 协同效应, 意外发现与坚持

1 引言

1998年春, 我从日本北海道大学触媒化学研究中心高桥保(Tamotsu Takahashi)教授研究室结束助理教授工作回国, 到北京大学化学学院任教。彼时, 北京大学化学学院正在推行PI (principal investigator)制, 也就是学术小组制。我很荣幸作为北京大学化学学院的独立PI开始了自己的科学研究工作。正如大多数年轻PI在开始自己的独立学术生涯时所面临的问题一样, 我也很犹豫自己的独立科学研究工作做什么。当时, 我只知道自己希望开展不同于我博士和博士后期间所从事的研究工作, 希望开展创新性显著的、有自己特色的研究工作, 借用现在经常听到的说法, 希望开展受人尊重的研究工作, 不跟风、不追逐潮流, 但是, 也无能力、无必要完全脱离过去的教育背景和工作经历。因此, 我希望在自己过去工作积累的基础上找到一个

切入点, 逐步推进和深入, 慢慢形成自己的研究特色。

基于以上思考, 我决定从二茂锆杂环戊二烯衍生物**1** (图1)的进一步应用研究开始^[1-3]。其理由是: 一、该类化合物理论上很有用, 但是实际上很难用。该类化合物由四个碳的丁二烯骨架组成, 同时含有两根碳-金属(C-Zr)键, 具有多个反应位点, 理论上可能作为活性金属有机化合物用于多种有机和金属有机化合物的合成^[4-7]。但是, 实际上该类化合物的反应活性极低, 与实验室常见常用的高活性有机化合物包括醛酮等羰基化合物均不发生反应, 所以被认为是一个死胡同。二、我在博士和博士后期间合成了多种该类化合物, 掌握了其合成方法^[2]。基于低价二茂锆化学, 锆杂环戊二烯衍生物**1**可以从分子间两分子相同或者不同的炔烃(包括原位产生的高活性苯炔)高效合成, 也可以从分子内双炔合成, 而分子内双炔可以具有不同的有机桥联骨架和不同的取代基^[1-7]。

引用格式: Xi Z. Discovery and development of organo-di-lithio reagents: serendipity & persistence. *Sci Sin Chim*, 2020, 50: 1398-1406, doi: 10.1360/SSC-2020-0091

图 1 锆杂环戊二烯: 理论上有用的金属有机化合物

Figure 1 Zirconacyclopentadienes: potentially very useful organometallic compounds.

2 “意外”发现过渡金属与路易斯酸的“协同效应”

做出以上决定之后, 面临的第一个问题就是如何把这样的理论上有用但实际上难用的化合物1用起来。找到可以使其高效、高选择性地发生化学反应的实验条件, 也就是说如何使其进一步活化? 为了找到解决该问题的方法, 就需要理解其问题所在的原因。主要原因推测有两个方面: 电子效应和立体效应。一是C-Zr键的碳负离子亲核性不够, 不能有效地对羰基碳发生亲核进攻; 二是与金属锆中心配位的两个较大的Cp配体形成了立体障碍, 使得反应底物不能容易地靠近反应中心C-Zr键。基于有机化学反应的常识, 我们认为比较简单的研究方法之一是进一步活化反应底物。在有机化学中, 路易斯酸常被用作试剂或催化剂, 通过电子效应活化反应物。例如, 路易斯酸可以与羰基的氧原子发生作用, 形成类似于路易斯酸碱对的加合物2 (图2), 吸引羰基上的电子向其移动, 使羰基碳上的电子云密度进一步降低, 从而表现出更好的亲电性, 得到进一步的活化。如图2所示, 锆杂环戊二烯1与醛不发生反应。向含有1和醛的反应体系中加入新升华的路易斯酸 AlCl_3 之后, 反应很快发生, 高选择性高收率生成了多取代环戊二烯衍生物3^[8]。化合物3具有多种用途, 可以经过调节其电子效应和立体效应成为很好的配体, 与过渡金属配位之后产生优异功能^[9-11], 并且在最近的固氮化学研究中发挥了多齿配体以及构象受限配体的作用^[12,13]。图2中所示反应能够发生, 我们认为原位生成的加合物2发挥了决定性作用。

导向有机合成的金属有机化学在现代合成化学中占据极其重要的地位, 而路易斯酸促进的有机合成反

图 2 路易斯酸活化羰基促进锆杂环戊二烯1与醛反应生成多取代环戊二烯衍生物3。LA: 路易斯酸(网络版彩图)

Figure 2 It is the adduct 2 that makes the reaction between zirconacyclopentadiene 1 and aldehyde happen, affording useful multiply substituted cyclopentadiene derivative 3. LA: Lewis acids (color online).

图 3 路易斯酸与金属有机化学的“协同效应”(网络版彩图)

Figure 3 Co-operative effect of Lewis acids with transition metals for organic synthesis (color online).

应有着悠久的历史。上述过渡金属锆杂环戊二烯与路易斯酸的高效“配合”, 使我们意识到了这两种强有力的手段的“协同效应”(图3)^[14,15], 逐步提出了将金属有机化合物促进的化学键形成反应与路易斯酸促进的化学反应结合起来, 并进一步深入开展了路易斯酸促进或催化的多种金属有机化合物的新反应研究, 实现了选择性切断化学键如碳-氧双键、碳-硫双键等的新途径并实现了一系列高效的有机合成方法, 归纳出路易斯酸对金属有机反应的3种主要影响形式^[15]: (1) 提高反应活性, 即在没有路易斯酸存在时, 反应不发生, 或者反应很慢, 而加入路易斯酸后, 反应能够发生或者反应速度加快; (2) 提高反应的选择性; (3) 改变反应路径。

我们认为在图2所示的反应中原位生成的加合物2发挥了决定性作用。那么, 加合物2原位生成之后是如何促进反应发生的呢? 我们希望对反应机理有更深入的认识。首先, 我们推测该反应可能经历了两个主要过程(图4): (1) 锆杂环戊二烯1与加合物2中的 AlCl_3 发生金属转移反应生成中间体化合物4, 接下来化合物4中的C-Al键对醛羰基发生亲核加成反应, 实现醛羰基对锆杂环戊二烯的插入生成七元环化合物5, 消除

图4 路易斯酸促进铝杂环戊二烯1与醛反应生成多取代环戊二烯衍生物3的可能机理(网络版彩图)

Figure 4 Proposed reaction paths from AlCl_3 , zirconacyclopentadiene 1 and aldehyde to cyclopentadiene derivatives 3 (color online).

ClAl=O 之后生成最终产物3。(2) 在另一个可能的过程中, 被活化了的醛羰基直接与铝杂环戊二烯1发生反应生成七元环化合物7, 经消除 $\text{Cp}_2\text{Zr=O}\cdots\text{LA}$ 后生成最终产物3。两个过程都有可能。

3 研究过渡金属与路易斯酸的“协同效应”作用机制, “意外”发现了双锂试剂

我们考虑三个常用的研究方法对图4中推测的机理进行研究。(1) 通过谱学手段原位追踪反应过程。其中原位核磁是一个选择。但是, 由于当时实验技术的限制, 我们没有获得有力的实验证据。(2) 对反应过程和中间体化合物进行理论计算。目前, 该手段经常被用到, 但是当时我们没有进行理论计算的能力。(3) 直接分离获得中间体化合物, 如化合物4, 5, 7, 然后通过单晶结构分析等方法进行结构确认。但是, 经过多次尝试之后并没有成功。

除了以上三种研究方法, 我们想到了另外一种方法, 即首先通过其他方法合成铝杂环戊二烯8, 然后向铝杂环戊二烯反应体系中加入醛, 看看铝杂环戊二烯与醛是否可以发生反应生成最终产物3, 如果可以, 有

理由认为上述假设的金属转移反应是可能的反应途径之一, 中间体化合物4至少是可能的重要中间体化合物之一。据此, 接下来的实验就是合成铝杂环戊二烯8(图5)。通过文献了解到, 1,4-二锂-1,3-丁二烯衍生物9可以与金属氯化物发生反应, 生成金属杂环戊二烯^[16~20]。李丕旭同学是我的第一个研究生, 他参照文献^[20], 合成了双锂化合物9a, 并使其与 AlCl_3 反应合成了铝杂环戊二烯衍生物^[21], 之后与苯甲醛反应, 高效生成了相应的环戊二烯衍生物(图5, 反应式(1))。该实验结果支持我们对反应机理的推测, 使我们对反应机理有了比较深入的认识^[8]。

1999年冬, 李丕旭此时已经拿到赴美读博的接收函。2000年春节开学后, 出于安全考虑, 我要求他待在实验室, 并希望他继续进行一些有意义的研究课题。在科学研究中, 对照试验/空白实验是一个基本/常规要求。他很乐意(也无法拒绝)进行对照实验, 即不经过铝杂环戊二烯衍生物8, 将二锂化合物9a直接与苯甲醛反

Ref. A classical reaction

图5 双锂试剂“协同效应”的发现。LB: 路易斯碱(网络版彩图)

Figure 5 Discovery of the synergistic effect of organodilithio reagents. LB: Lewis bases (color online).

应(图5, 反应式(2)). 实际上对照试验只是表面的目的, 因为我可以有把握地预期产物, 我当时的真正目的是希望李丕旭可以建立一个新的合成方法, 合成具有特殊共轭结构的二醇**10**. 但是, 实验结果完全出乎预料! 李丕旭的多次实验结果都得不到预期的二醇衍生物**10**, 他得到的还是环戊二烯衍生物**3**, 与前述的两种反应体系得到的结果一样. 这个实验结果让我们很是不解, 因为有机锂化合物与醛、酮羰基化合物反应是一个经典的合成醇类化合物的常用方法(图5, 反应式(4)). 经过相当长一段时间的思考之后, 我们才意识到该类共轭骨架的双锂化合物与底物产生了另一种“协同效应”(图5, 反应式(3)中间体化合物**11**和**12**)^[22-25]. 图6给出了双金属有机化合物与底物的协同效应示意图^[24,25], 其中, 金属M, M'可以为相同金属(同双金属有机化合物), 可以为不同金属(杂双金属有机化合物); 金属可以为一价金属, 如Li; 可以为二价金属, 如Mg, Zn, Cu; 可以为三价金属, 如Fe, Al; 可以为四价金属, 如Ti, Zr; 也可以为稀土金属. 有机桥联部分的设计与合成包括如多个碳的桥或者含有杂原子的桥, 桥联结构中可以有双键、叁键、芳香体系等不同的骨架.

以上就是我们双锂试剂“意外”发现过程的故事, 归根结底, 是意料之外情理之中的.

金属有机化合物作为合成试剂或催化剂广泛应用于合成化学有关的各个领域, 一直受到学术界和工业界的极大关注. 有效的金属有机合成试剂可以极大地促进合成化学的发展. 如有机锂试剂、格氏试剂、有机铜试剂、有机锌试剂、有机铝试剂, 虽然它们的合成方法、反应性质、适用底物、主要应用领域有所不同, 但在合成化学中均发挥了极大的作用. 因此, 金属有机化合物作为合成试剂的研究一直是金属有机化学和合成化学中的前沿研究领域之一. 常见的金属有机合成试剂如有机锂试剂等都是单金属试剂. 也许这些试剂在一定的条件下以各种聚集态存在, 但是真正的活性物种大都是单金属化合物. 从概念上讲, 如果一个分子中存在两个或者多个碳-金属键, 则构成双或者多金属有机化合物. 双或者多金属有机化合物中的碳-金属键之间, 或者在桥联基团的配合下, 将可能发生协同作用, 经过与底物作用后生成的物种也可能进一步发生协同作用, 从而表现出不同于其相应单金属试剂的反应类型, 甚至表现出全新的反应模式. 在配位化学中, “two is better than one”指的就是双或者多金属

图6 双金属有机化合物与底物的协同作用示意图(网络版彩图)

Figure 6 A general view showing the synergism between organo-di-metallic reagents and substrates (color online).

配合物可能产生的不同于相应单金属配合物的化学性质. 但是, 虽然人们合成了大量的双或者多金属(主要为过渡金属)配合物, 这些化合物在溶液中容易解离成单金属配合物, 真正的活性物种绝大部分还都是单金属化合物. 长期以来, 双或者多金属有机化合物作为合成试剂的研究鲜有报道^[22-25]. 自我们上述意外发现以来, 本研究室就双锂金属有机化合物(特别是1,4-双锂-1,3-丁二烯衍生物)的合成与应用开展了比较系统的研究, 发现这些化合物作为试剂在与各种有机底物发生反应时, 表现出不同于常见的单锂金属有机合成试剂的反应类型, 并且可以合成得到已知方法不能够得到的化合物或者结构类型. 我们将1,4-双锂-1,3-丁二烯衍生物发展成双锂有机合成试剂, 发展了4类反应模式: (1) 分子内反应^[26]; (2) 同小分子底物的分子间反应^[27-31]; (3) 转金属反应^[31,32-36]; (4) 作为氧化还原活性化合物的反应. 我们认为周期表中所有金属元素都是不同的, 都有各自的特性, 因此我们开展了从双锂到其他双金属的转金属反应. 图7给出的是我们在分子内反应、同小分子底物的分子间反应以及转金属反应的几个实例.

4 “意外”发现双锂试剂具有氧化还原活性: 芳香性金属杂环的合成

近年来我们研究室的主要研究课题“双锂试剂作为氧化还原活性化合物”^[37]也是“意外”发现与深入坚持的结果, 充分体现了我们一直坚持的“深·新·信”科学研究方法和理念.

在已知的氧化还原反应中, 碳负离子如常见的有机锂试剂可能作为还原剂而失去电子, 但是不作为氧化剂进一步得到电子. 2014年夏, 本研究室魏俊年同

图7 双锂试剂的几类反应类型(网络版彩图)

Figure 7 Representative reaction modes of organo-di-lithio reagents (color online).

图8 双锂试剂作为氧化还原活性化合物(网络版彩图)

Figure 8 Dianions as non-innocent ligands and formal oxidants (color online).

学研四, 他希望发展双锂试剂的新反应类型, 这也是本研究室希望高年级研究生所做的, 本研究室希望高年级研究生能够开拓自己的新的研究方向. 自1999年至2014年, 我们都是在研究双锂试剂作为双锂负离子的反应性, 如与高价金属盐发生转金属反应. 而魏俊年提出把双锂试剂作为类似于多取代丁二烯的“中性”配体与低价金属盐发生反应. 研究结果再次出乎预料! 他利用本研究室发展的双锂试剂及其协同效应, 与低价过渡金属配合物如 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 和 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ 反应, 合成了相应的芳香性金属杂环戊二烯衍生物(图8)^[38,39]. 在该反应中, 双锂试剂的丁二烯基双碳负离子共轭体系的反键轨道与低价过渡金属的d轨道中的电子产生“协同效应”, 使富电荷的丁二烯骨架继续获得电子, 成功构建了具有芳香性的金属杂环戊二烯衍生物. 该研究打破了传统所认为的碳负离子不能够继续获得电子的认知, 为共轭体系碳负离子化学的进一步发展和应用提供了一个全新的思路. 单晶结构和谱学表征包括锂谱结合理论计算证实了所生成的金属杂环戊二烯衍生物具有显著的芳香性. X-射线光电子能谱显示过渡金属的氧化态显著上升(Ni近似+2价, Rh近似+3价). 由于双锂试剂中碳负离子与丁二烯骨架的协同效应, 其最低未占轨道(LUMO)轨道能级相对于1,3-丁二烯显著降低, 故一些过渡金属的d轨道电子可离域至双锂试剂的 π^* 轨道, 完成芳香性金属杂环的构建(图9). 双锂试剂在该反应中可视为一类特殊的非纯粹配体

图9 一些过渡金属的d/p轨道电子可离域至双锂试剂的 π^* 轨道(网络版彩图)

Figure 9 The π^* orbitals of 1,3-butadiene dianions can accept electrons from d/p orbitals of suitable transition metals (color online).

(non-innocent ligand)或者氧化还原活性配体(redox-active ligand), 发生了氧化还原反应.

芳香性概念及芳香性体系在自然界和自然科学中极为重要. 虽然芳香性的定义一直存在争议, 没有定论, 但是芳香性的概念、理论和新的芳香体系一直层出不穷^[39-44]. 芳香性金属有机化合物化学具有重要意义. 厦门大学夏海平教授^[45,46]和香港科技大学贾国成教授^[47,48]在芳香性金属杂环研究领域取得了一系列开创性成果, 包括“碳龙化学”的建立与发展和金属苯炔

衍生物的合成.

我们认为周期表中所有金属元素都是不同的, 都有各自的特性. 魏俊年在上述工作的基础上, 研究了易于生成链状结构的有机铜化合物的合成, 得到了芳香性双铜杂轮烯(图10)^[49]. 通过单晶结构, 谱学表征和理论计算证实了该类化合物具有显著的芳香性. 轮烯是一大类具有共轭结构的环状有机化合物. [10]轮烯虽然具有共轭的10个 π 电子, 但是不具有芳香性. 结构决定性质. 这是由于两个反式双键碳上的氢原子处于环内, 它们相互排斥导致环被扭曲以致环不在同一平面上. 在本例中, 这两个CH基团能够分别被金属原子所取代, 并且这两个金属原子的轨道还可以参与与其他有机共轭部分的离域化, 在避免相互排斥作用的同时, 实现了大环芳香性金属杂环的合成.

5 “意外”发现金属杂螺芳香性化合物

螺环化合物[碳为螺原子]是有机化学中常见的环状化合物. 碳原子的成键本质决定了有机螺环化合物不可能具有芳香性. 但是, 如果把碳螺原子换成过渡金属, 则构成金属杂螺环化合物[金属离子为螺原子]. 由于金属的轨道特性, 金属杂螺芳香性化合物就成为可能(图11, 上).

上述魏俊年同学已经发现双锂试剂的共轭丁二烯骨架能够同两个碳负离子产生“协同效应”, 使其LUMO轨道能级相对于1,3-丁二烯显著降低, 从而可以接受合适的过渡金属的d电子并离域至其 π^* 轨道(图8和9). 2016年秋, 本研究室张永亮同学希望进一步创新应用双锂化合物的氧化还原活性. 他利用双锂试剂的这一独特性质并结合过渡金属配位化学, 在魏俊年同学工作的基础上, 首次成功合成了螺原子为Pt, Pd, Rh的金属杂螺芳香化合物. 在该类芳香性体系中(图11, 第一类金属杂螺芳香性)^[50], 过渡金属螺原子利用其一个 p_z 轨道中的两个电子与周边八个碳原子的八个电子构成一个10 π 电子芳香性结构, 每一个五元环都是平面的, 而两个五元螺环也趋向于相互平行; 但是, 在另一个工作中(图11, 第二类金属杂螺芳香性), 张永亮等^[51]合成了第二类螺芳香性化合物, 该类螺芳香性化合物与第一类显著不同, 其中螺原子Mn利用其 $3d_{xy}$ 和 $3d_{xz}$ 轨道分别与左右的两个四碳共轭部分构成了两个独立的五元6 π 电子平面芳香性结构, 而两个五元螺环

图 10 芳香性双铜[10]杂轮烯(网络版彩图)

Figure 10 Dimetalla[10]annulenes (color online).

图 11 金属杂螺芳香性(网络版彩图)

Figure 11 Spiro metalla-aromatics (color online).

是相互垂直的.

那么, 第三类螺芳香性化合物将以什么样的结构和成键模式问世呢? 这些螺芳香性化合物又将具有什么样的反应化学和功能呢? 我们希望这些科学问题将被很好地回答.

为了从本质上更深入理解双锂试剂, 我们进一步对其轨道结构进行了理论计算研究^[51]. 如图12所示, 丁二烯二负配体的最高已占轨道(HOMO)为端基碳负离子的孤对电子, 这使得1,4-二锂-1,3-丁二烯试剂表现出碱性、亲核性和配位性. 其LUMO能够继续接

图 12 双锂试剂的电子结构(a)和氧化还原性质(b). 为表述清晰, 图中省去了锂原子部分(网络版彩图)

Figure 12 The electronic structure (a) and redox behavior (b) of dilithio reagents. For clarity, Li atoms are omitted (color online).

收电子, 表现出非纯粹配体的性质(non-innocent ligand). 1,4-二锂-1,3-丁二烯试剂的LUMO最多接收两个电子, 因此, 丁二烯骨架存在三种不同的价态

(图12(b)). 根据LUMO中两个节点平面的位置可以看出, 中间的碳碳键和两个端基的碳碳键分别呈现成键性质和反键性质, 因此, 当LUMO继续接收电子时, 中间的键键长会变短, 而两个端基的碳-碳键键长会变长.

6 结论

我们对双锂试剂的认识在过去20年间是逐步深入的, 经历了几个阶段, 尤其是张文雄老师2007年回到本研究室后使我们对活性金属有机化合物的合成、分离和结构表征研究水平大幅度提高. 开始时我们只重视了双锂/双金属试剂的“应用”, 也就是反应性, 而忽略了对其本质包括其电子结构和可能的成键模式的研究和理解. 现在看来, 在开始时我们就应该意识到理解其本质对于创新研究工作的重要性.

以上所述所有所谓“意外”发现, 归根结底, 都是意料之外情理之中的, 最重要的是对化学反应过程本质的深入研究和理解.

致谢 国家自然科学基金委员会、国家科技部、国家教育部、北京分子科学国家研究中心、北京大学化学学院; 北京大学化学学院健康的、浓厚的、积极向上的学术和人文氛围; 张文雄老师、李志平老师, 以及本研究室过去和现在的其他所有成员.

参考文献

- 1 Negishi E, Cederbaum FE, Takahashi T. *Tetrahedron Lett*, 1986, 27: 2829–2832
- 2 Xi Z, Hara R, Takahashi T. *J Org Chem*, 1995, 60: 4444–4448
- 3 Xi Z, Fischer R, Hara R, Sun WH, Obora Y, Suzuki N, Nakajima K, Takahashi T. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 12842–12848
- 4 Takahashi T, Li YZ. Zirconacyclopentadienes in organic synthesis. In: Marek I, Ed. *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH, 2002. 50–85
- 5 Yan X, Xi C. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 935–946
- 6 Qin C, Xie X, Wang G, Jia X, Liu Y. *Tetrahedron Lett*, 2020, 61: 151388
- 7 Ma W, Yu C, Chen T, Xu L, Zhang WX, Xi Z. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 1160–1192
- 8 Xi Z, Li P. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 2950–2952
- 9 Geng W, Zhang WX, Hao W, Xi Z. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 20230–20233
- 10 Hao W, Wang H, Ye Q, Zhang WX, Xi Z. *Org Lett*, 2015, 17: 5674–5677
- 11 Wang GX, Yin J, Li J, Yin ZB, Zhang WX, Xi Z. *Inorg Chem Front*, 2019, 6: 428–433
- 12 Yin J, Li J, Wang GX, Yin ZB, Zhang WX, Xi Z. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 4241–4247
- 13 Li J, Yin J, Wang GX, Yin ZB, Zhang WX, Xi Z. *Chem Commun*, 2019, 55: 9641–9644
- 14 Xi Z. *Sci Sin Chim*, 2009, 39: 1115–1124 (in Chinese) [席振峰. 中国科学B: 化学, 2009, 39: 1115–1124]
- 15 Wang C, Xi Z. *Chem Soc Rev*, 2007, 36: 1395–1406
- 16 Dubac J, Laporterie A, Manuel G. *Chem Rev*, 1990, 90: 215–263

- 17 Schlenk W, Bergmann E. *Liebigs Ann Chem*, 1928, 463: 71
- 18 Smith LI, Hoehn HH. *J Am Chem Soc*, 1941, 63: 1184–1187
- 19 Schubert U, Neugebauer W, von Ragué Schleyer P. *J Chem Soc Chem Commun*, 1982, 1184–1185
- 20 Xi C, Huo S, Afifi TH, Hara R, Takahashi T. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 4099–4102
- 21 Hoberg H, Krause-Göing R. *J Organomet Chem*, 1977, 127: C29–C31
- 22 Xi Z. *Acc Chem Res*, 2010, 43: 1342–1351
- 23 Zhang S, Zhang WX, Xi Z. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 1823–1831
- 24 Zhang S, Zhang WX, Xi Z. *Top Organomet Chem*, 2014, 47: 1–42
- 25 Zhang WX, Xi Z. *Org Chem Front*, 2014, 1: 1132–1139
- 26 Wang C, Luo Q, Sun H, Guo X, Xi Z. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 3094–3095
- 27 Xi Z, Song Q, Chen J, Guan H, Li P. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 1913–1916
- 28 Xi Z, Song Q. *J Org Chem*, 2000, 65: 9157–9159
- 29 Chen J, Song Q, Wang C, Xi Z. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 6238–6239
- 30 Liu L, Zhang WX, Wang C, Wang C, Xi Z. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 8111–8114
- 31 Zhang S, Wei J, Zhan M, Luo Q, Wang C, Zhang WX, Xi Z. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 11964–11967
- 32 Wang C, Yuan J, Li G, Wang Z, Zhang S, Xi Z. *J Am Chem Soc*, 2007, 128: 4564–4565
- 33 Li H, Wei B, Xu L, Zhang WX, Xi Z. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 10822–10825
- 34 Geng W, Wei J, Zhang WX, Xi Z. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 610–613
- 35 Li H, Wang XY, Wei B, Xu L, Zhang WX, Pei J, Xi Z. *Nat Commun*, 2014, 5: 4508–4517
- 36 Liu L, Zhu M, Yu HT, Zhang WX, Xi Z. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 13688–13691
- 37 Wei J, Zhang WX, Xi Z. *Chem Sci*, 2018, 9: 560–568
- 38 Wei J, Zhang WX, Xi Z. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 5999–6002
- 39 Wei J, Zhang Y, Zhang WX, Xi Z. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 9986–9990
- 40 Yan J, Song Y, Peng D, Li M. *Univer Chem*, 2007, 22: 33–40 (in Chinese) [严兢, 宋寅, 彭德高, 李珉. 大学化学, 2007, 22: 33–40]
- 41 Hua Y, Zhang H, Xia H. *Chin J Org Chem*, 2018, 38: 11–28 (in Chinese) [华煜晖, 张弘, 夏海平. 有机化学, 2018, 38: 11–28]
- 42 Wang H, Zhou X, Xia H. *Chin J Chem*, 2018, 36: 93–105
- 43 Chen D, Xie Q, Zhu J. *Acc Chem Res*, 2019, 52: 1449–1460
- 44 Saito M. *Acc Chem Res*, 2018, 51: 160–169
- 45 Zhu C, Xia H. *Acc Chem Res*, 2018, 51: 1691–1700
- 46 Cao XY, Zhao Q, Lin Z, Xia H. *Acc Chem Res*, 2014, 47: 341–354
- 47 Jia G. *Acc Chem Res*, 2004, 37: 479–486
- 48 Chen J, Jia G. *Coord Chem Rev*, 2013, 257: 2491–2521
- 49 Wei J, Zhang Y, Chi Y, Liu L, Zhang WX, Xi Z. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 60–63
- 50 Zhang Y, Wei J, Chi Y, Zhang X, Zhang WX, Xi Z. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 5039–5042
- 51 Zhang Y, Wei J, Zhu M, Chi Y, Zhang WX, Ye S, Xi Z. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 9625–9631

Discovery and development of organo-*di*-lithio reagents: serendipity & persistence

Zhenfeng Xi^{*}

Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, Key Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Engineering of Ministry of Education, College of Chemistry, Peking University, Beijing 100871, China

**Corresponding author (email: zfxi@pku.edu.cn)*

Abstract: In this account, we introduce the milestones during our scientific research since 1998, especially the serendipity and persistence in our continuous exploration into the chemistry of organo-*di*-lithio reagents (including but not limited to 1,4-dilithio-1,3-butadiene derivatives). Initially, the serendipity emerged from the discovery of the “cooperative effect” between organometallic reagents and Lewis acid. The effect of Lewis acid on organometallic transformations is summarized in three types: enhanced reactivity, enhanced selectivity, and changing the reaction pathway. Concurrently, during the mechanistic study of the “cooperative effect” between organometallic reagents and Lewis acid, the serendipity has led to the discovery of the intriguing reaction chemistry of organo-*di*-lithio reagents. The significance of its reactivity lies in the “cooperative effect” between two metal-carbon bonds, which distinguished it from the corresponding organo-*mono*-lithio reagents. The persistence drove us to further apply organo-*di*-lithio reagents in organic synthesis, leading to the development of four reaction patterns: intramolecular reactivity, intermolecular reactivity with organic substrates, transmetallation, and redox chemistry. Particularly, owing to the diverse characters of each individual metal, the transmetallation from organo-*di*-lithio reagents has enabled much richer reaction chemistry. Recently, our principal focus on the redox chemistry of organo-*di*-lithio reagents was also inspired by the initial serendipity and then led to innovative achievement following persistence.

Keywords: organodilithio reagents, organometallic reagents, mechanistic study, synergistic effect, serendipity and persistence

doi: [10.1360/SSC-2020-0091](https://doi.org/10.1360/SSC-2020-0091)