

乙烯基/芳基磷盐在有机合成中的研究进展

黄卫春 丁欣宇* 訾 由*

(南通大学化学化工学院 江苏南通 226019)

摘要 膦类化合物由于在有机合成反应中作为高效配体、催化剂以及化学计量还原剂等一直受到研究者的广泛关注,然而磷盐作为有机膦类化合物的一类重要衍生物,在有机合成中的应用主要集中在 Wittig 反应、Staudinger 反应或者作为反应中间体。在过去很长一段时间里,乙烯基/芳基磷盐的反应仅有零星的报道。近几年,随着新方法的不断涌现,乙烯基/芳基等不同官能团的引入使得乙烯基/芳基磷盐的应用取得了快速的进展,也为具有生物活性或药物活性的化合物的合成提供了新思路。根据磷盐的种类和反应的类型综述了近几年来通过乙烯基/芳基磷盐构建/引入乙烯基和芳基官能团的有机合成反应的研究进展。

关键词 乙烯基磷盐; 芳基磷盐; 有机合成

Research Progress of Vinyl/Aryl Phosphonium Salts in Organic Synthesis

Huang, Weichun Ding, Xinyu* Zi, You*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong, Jiangsu 226019)

Abstract Phosphines have attracted much attention as efficient ligands, catalysts or stoichiometric reductants in organic synthesis. However, the application of phosphonium salts, as a kind of important derivatives of phosphines, has focused on Wittig reaction, Staudinger reaction or other reactions as intermediates. With the rapid development of new methods, the introduction of vinyl/aryl groups not only makes a considerable progress in the applications of vinyl/aryl phosphonium salts, but provides novel strategies for the synthesis of bioactive or pharmaceutical molecules. The review is summarized based on the types of phosphonium salts and reactions to construct vinyl/aryl groups in recent years.

Keywords vinyl phosphonium salt; aryl phosphonium salt; organic synthesis

有机膦类化合物作为化学计量试剂在有机合成反应中有着广泛的应用,包括 Wittig 反应^[1-2]、Staudinger 反应^[3-4]以及 Mitsunobu 反应^[5-6]等。除此之外,磷中心反应试剂作为合成化学中间体,如乙烯基/芳基磷盐等,也有着广阔的应用前景。

自从 1964 年被 Schweizer^[7]发现以来,乙烯基磷盐一直被用作 Wittig 试剂前体,在亲核试剂存在下,能够实现 C=C 双键的构建以及环化反应,目前已有多篇综述对该类反应进行了分析和总结^[8-9]。相比传统的在碱性条件下实现的 Wittig 烯化反应,乙烯基磷盐还可以在中性条件下通过有机膦对活化的炔基、联烯或者 Marita-

Baylis-Hillman 衍生物的加成原位生成进而参与反应,贺峥杰等多个课题组^[10-14]对这部分工作也做了充分的总结。除了 Wittig 试剂,乙烯基/芳基磷盐在过去十几年中也逐渐展示了其在有机合成中的应用价值。虽然近几年关于芳基磷盐参与的有机反应有很多,如肖吉昌^[15-21]利用氟烷基芳基磷盐作为引入氟烷基官能团的反应前体;卿凤翎等^[22-24]利用氟烷基芳基磷盐作为自由基前体或亲核试剂前体实现了氟烷基官能团的引入;Studer 等^[25]利用氟烷基芳基磷盐参与的自由基反应,实现了硫醇的二氟甲基化反应等,但本文将主要讨论近年来通过乙烯基/芳基磷盐构建/引入乙烯基和芳基官能团的有

* Corresponding authors. E-mail: ding.xyu@ntu.edu.cn; ziyou@ntu.edu.cn

Received July 31, 2021; revised September 15, 2021; published online October 14, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 61805147), and the Large Instruments Open Foundation of Nantong University (Nos. KFJN2112, KFJN2119, KFJN2127) and the Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province (No. SJCX21_1450).

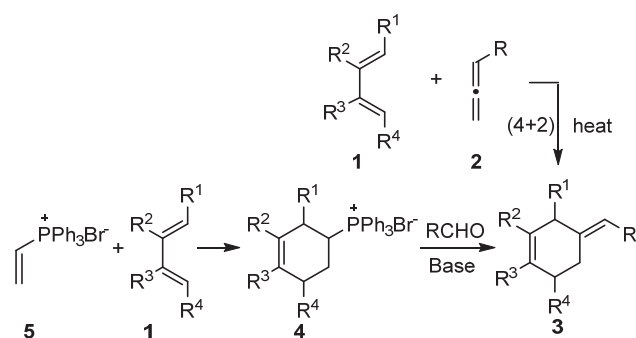
国家自然科学基金(No. 61805147)、南通大学大型仪器设备开放基金(Nos. KFJN2112, KFJN2119, KFJN2127)、江苏省研究生科研与实践创新计划(No. SJCX21_1450)资助项目。

机合成反应的研究发展.

1 乙烯基磷盐

1.1 Diels-Alder 环化反应

Diels-Alder 反应一直被认为是从共轭双烯与活化烯烃构筑取代环己烯骨架的最有力的途径之一^[26-28], 而联烯则通常被用于合成具有环外双键的环己烯^[29-30]. 为了进一步实现产物结构的多样性, 乙烯基溴化磷常常被用来与共轭双烯反应得到环化加合物, 在碱的存在下原位生成叶立德, 然后与醛反应得到结构更加丰富的具有环外双键的环己烯(Scheme 1)^[31].



图式 1 乙烯基磷盐合成环己烯类衍生物

Scheme 1 Synthesis of cyclohexene derivatives from vinylphosphonium salt

Bonjouklian 课题组^[31]通过不同的联烯与乙烯基溴化磷反应得到了一系列的化合物 4, 产率都在 90% 以上, 这在一定程度上归因于与烯烃相连的磷阳离子提高了烯烃的活性. 化合物 4 与甲醛、烷基/芳基醛、 α,β -不饱和醛等反应得到一系列目标烯烃产物, 而且都有着很好的产率(图 1).

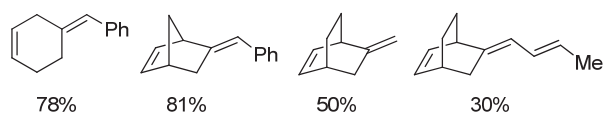


图 1 原位生成的 Wittig 试剂与醛的缩合产物

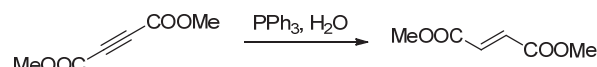
Figure 1 Condensation products of in situ formed Wittig reagents with aldehydes

1.2 炔烃还原反应

烯烃是天然产物和药物分子中最普遍存在也是最重要的骨架之一^[32-33], 是有机合成中最重要的合成子之一^[34-36]. 炔烃的氢化是合成烯烃的一种有用且便捷的方法, 相比过渡金属催化氢化反应, 乙烯基磷盐不论是作为反应中间体还是独立的反应试剂^[37], 都展现了它独有的优势, 如操作简单、条件温和等.

1956 年, Horner 课题组^[38]利用 PPh_3 和 H_2O 实现了乙炔二羧酸甲酯的还原制备富马酸二甲酯(Scheme 2),

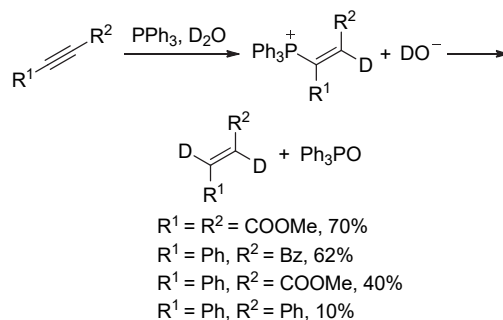
虽然只给出了一个反应实例, 但是它表明了磷促进炔烃转化为烯类化合物的可行性, 也为后续的研究指明了方向.



图式 2 炔类化合物还原为烯类化合物

Scheme 2 Reduction of alkyne derivatives to alkene derivatives

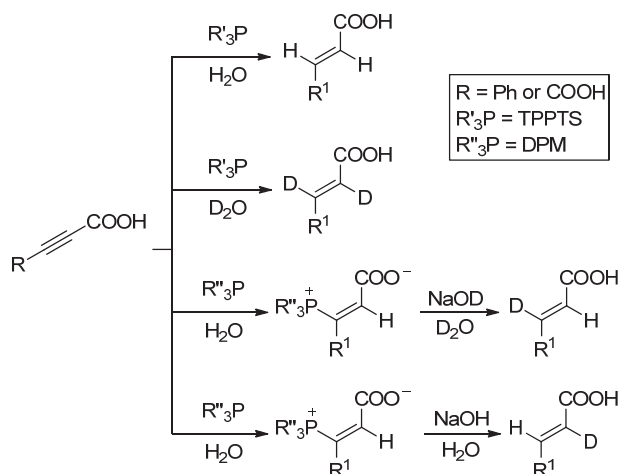
1969 年, Tebby 课题组^[39]将该反应类型进行拓展, 利用 PPh_3 和 D_2O 制备 1,2-二氘代烯烃化合物, 包括富马酸二甲酯以及肉桂酸甲酯等(Scheme 3). 他们认为, 乙烯基磷盐是这类反应中重要的中间体. 然而, 除了少数几个具有活性的反应底物之外, 其他的具有不同取代基团的炔烃化合物都无法顺利参与反应, 比如反应时间长、产率低或者生成过度反应的副产物. 为了解决这个问题, 他们设想如果利用具有更强亲核活性的三烷基磷替代三苯基磷, 将能够促进低活性炔烃的反应. 基于此, 他们开展了一系列的控制实验, 包括不同类型的催化剂、炔烃以及溶剂. 为了探索更确切的证据, 他们还利用捕捉试剂, 进一步解释了该反应的反应历程^[40].



图式 3 由活化炔基合成 1,2-二氘代烯烃

Scheme 3 Synthesis of 1,2-dideuterated olefins from activated acetylenes

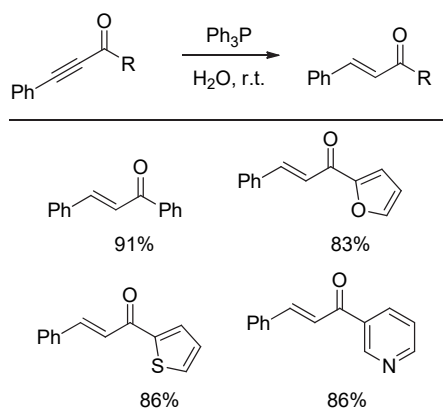
为了更好地得到氘代烯烃化合物, Patin 课题组^[41]在 1988 年分别利用三苯基磷-间-三磺酸盐(triphenylphosphine meta-trisulfonate, TPPTS)和二苯基磷-间-单磺酸盐(diphenylphosphine meta-monosulfonate, DPM)作为亲核试剂, 通过 H_2O 和 D_2O 的有序调控使用, 成功实现了 α -单氘代烯烃、 β -单氘代烯烃以及 α,β -二氘代烯烃的选择性合成(Scheme 4). TPPTS 参与的反应能够得到非氘代和双氘代产物, 而由于 DPM 参与反应生成的乙烯基磷盐中间体能够被很好地分离, 因此可以通过利用 NaOH 或 NaOD 进行后续处理来实现单氘代产物的合成. 由此可见, α 位的氘来源于生成乙烯基磷盐中间体时的溶剂, 而 β 位的氘则取决于将乙烯基磷盐转化为烯烃并释放磷氧的反应历程.

图式 4 选择性合成 α -和 β -氘代烯类化合物Scheme 4 Selective synthesis of α - and β -deuteriated alkene derivatives

1991 年, Patin 课题组^[42]合成了一系列乙烯基磷盐, 并尝试研究反应 *E/Z* 构型的比例, 然而不论是乙烯基磷盐还是最终的烯烃产物, *E/Z* 构型都不能得到很好的控制. 随后, Larpent 课题组^[43]在 1993 年通过控制磷的用量, 大大提高了反应 *E/Z* 构型的选择性(*E*:*Z*≥99:1), 因为他们发现稍微过量的 DPM 能够促使 *Z* 构型产物逐步向热力学稳定的 *E* 构型产物转化(Scheme 5).

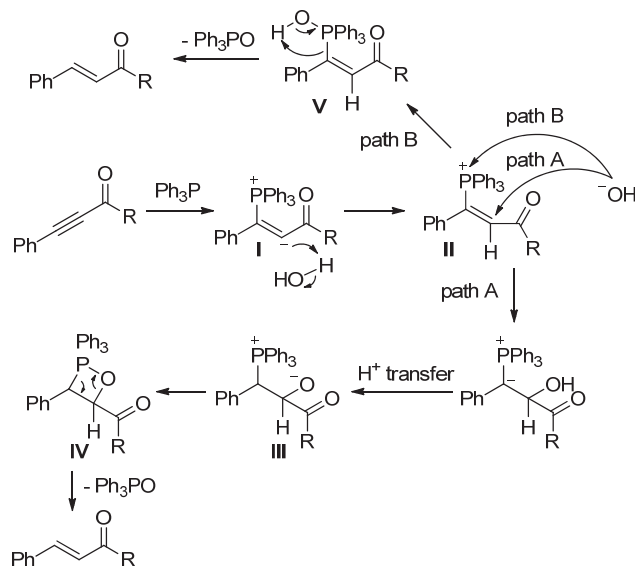
图式 5 *cis-trans* 异构化的可能机理Scheme 5 Proposed mechanism of *cis-trans* isomerization

2011 年, Trofimov 课题组^[44]将该反应成功应用到炔基酮, 利用 PPh_3 选择性地得到了一系列 *E* 构型乙烯基酮类化合物(Scheme 6), 该反应展现了很好的对映选择性.

图式 6 PPh_3 促进炔基酮合成 *E* 构型查尔酮Scheme 6 *E*-Chalcones from ynones in the presence of PPh_3

他们给出了两条可能的反应路径(Scheme 7). 该反

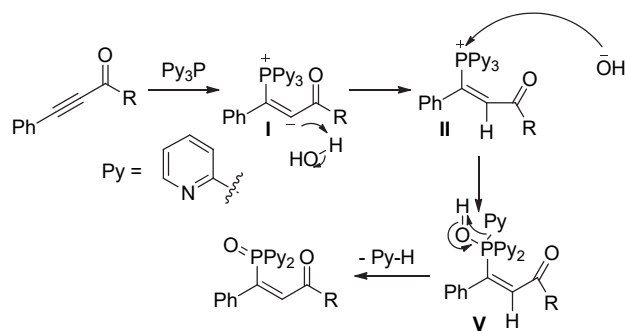
应始于磷对活化炔烃的亲核进攻, 从而给出两性离子中间体 **I**, 通过水的淬灭转化为乙烯基磷盐中间体 **II**. 路径一: 羟基 HO^- 对乙烯基磷盐 **II** 的加成以及后续的质子转移得到类似 Wittig 试剂的两性离子 **III**, 通过分子内重排释放磷氧从而得到目标产物; 路径二: 羟基 HO^- 进攻乙烯基磷盐的 P 中心从而得到中间体 **V**, 随后通过分子内重排得到目标产物. 尽管如此, 仍然没有确凿的证据来佐证反应机理并解释反应的选择性.



图式 7 两种可能的机理

Scheme 7 Two proposed mechanisms

然而, 当 Trofimov 等^[45]利用三吡啶膦替代三苯基膦时, 他们以 45%~56% 的产率得到了二吡啶乙烯基磷氧. 如 Scheme 8 所示, 吡啶基被认为是反应中间体 **V** 在去质子化时脱除.

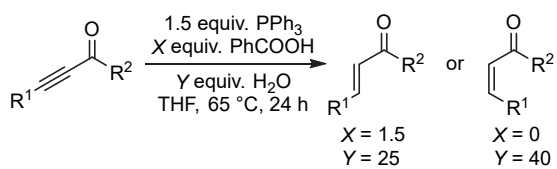


图式 8 乙烯基磷盐制备吡啶基乙烯基磷氧

Scheme 8 Pyridyl-vinyl-phosphine oxides from vinyl-phosphonium salts

为了进一步解决反应底物的局限性以及研究反应的 *E/Z* 选择性, Whittaker 课题组^[46]在总结早前工作的基础上, 通过调整反应条件, 实现了炔丙酸酯、炔基酮、炔基醛以及炔基酰胺的单一 *E/Z* 构型产物的可控性合成

(up to >99 : 1, Scheme 9). 当利用四氢呋喃(THF)作溶剂, 在 40 equiv. H_2O 和 1.5 equiv. PPh_3 存在下, 反应能够选择性地转化为 *Z* 构型产物; 而当水的用量降到 25 equiv. 时, 1.5 equiv. 的苯甲酸则能够促使反应生成 *E* 构型产物. 对于芳基取代的炔丙酸酯, 电子效应对反应的进行有着重要的影响. 在最优条件下, 富电子底物展现了高选择性, 相对的缺电子底物则由于其较高的反应速率使得反应的选择性变差. 而对于高位阻底物, 不论是产率还是选择性都受到了严重的影响. 为了阐明反应的选择性, 他们利用 PPh_3 和苯甲酸成功实现了 1 : 1 的 *E* : *Z* 产物混合物向 *E* 构型产物的异构化, 这也与 Scheme 5 中的设想相符. 但是这部分工作并没有进一步解释反应能够选择性得到还原产物的机理和历程.

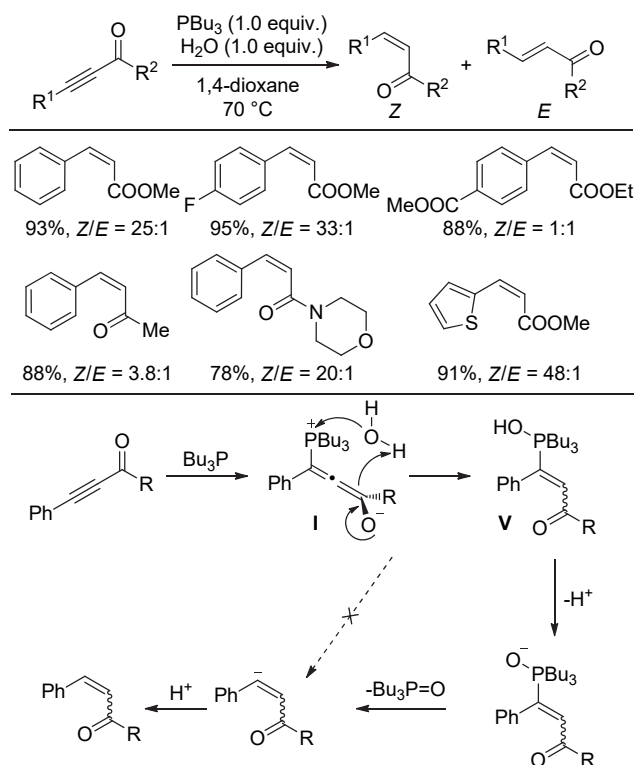


E:
 $\text{R}^1 = \text{phenyl}, \text{R}^2 = \text{OEt}, 91\%, 89:11$
 $\text{R}^1 = p\text{-Cl-phenyl}, \text{R}^2 = \text{OEt}, 83\%, 75:25$
 $\text{R}^1 = p\text{-NO}_2\text{-phenyl}, \text{R}^2 = \text{OEt}, 90\%, 78:22$
 $\text{R}^1 = o\text{-Me-phenyl}, \text{R}^2 = \text{OEt}, 68\%, 42:58$
 $\text{R}^1 = t\text{-butyl}, \text{R}^2 = \text{OEt}, \text{No reaction}$
 $\text{R}^1 = \text{phenyl}, \text{R}^2 = \text{phenyl}, 90\%, > 99:1$
 $\text{R}^1 = \text{phenyl}, \text{R}^2 = 4\text{-morpholinyl}, 53\%, 95:5$
 $\text{R}^1 = \text{phenyl}, \text{R}^2 = \text{cyclohexyl}, 91\%, 92:2$
 $\text{R}^1 = \text{phenyl}, \text{R}^2 = \text{H}, 87\%, > 99:1$
Z:
 $\text{R}^1 = \text{phenyl}, \text{R}^2 = \text{OEt}, 68\%, 15:85$
 $\text{R}^1 = p\text{-Cl-phenyl}, \text{R}^2 = \text{OEt}, 80\%, 12:88$
 $\text{R}^1 = p\text{-NO}_2\text{-phenyl}, \text{R}^2 = \text{OEt}, 87\%, 72:28$
 $\text{R}^1 = o\text{-Me-phenyl}, \text{R}^2 = \text{OEt}, 69\%, 2:98$
 $\text{R}^1 = t\text{-butyl}, \text{R}^2 = \text{OEt}, \text{No reaction}$

图式 9 炔类化合物还原至 *E* 和 *Z* 构型烯类化合物

Scheme 9 Reduction of alkyne derivatives to both *E*- and *Z*-alkene derivatives

与此同时, 我们^[47-49]以及 Vilotijevic 课题组^[50]也做了一系列相关工作. 我们利用调控三丁基膦以及添加剂 H_2O 的用量实现了一系列炔基酯、炔基酮以及炔基酰胺的 *Z* 选择性还原为相应烯烃产物, 其中 *Z/E* 选择性高达 48 : 1 (Scheme 10)^[47]. 类似于其他的研究结果, 当底物含有强吸电子基团时, 如羧酸酯等, 反应的速率得到了大幅度的提高, 但是 *Z/E* 比降到了 1 : 1. 通过理论计算的辅助, 我们给出了可能的反应路径. 由于反应中间体 **I** 通过与 H_2O 发生的质子化过程, 可能受到相互之间的静电作用, 从而使得水分子靠近 **P** 中心, 这也为质子化过程和羟基进攻 **P** 中心的同时进行创造了条件, 从而更加倾向于向 *Z* 构型产物的转化.



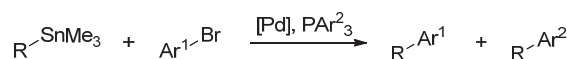
图式 10 炔类化合物的 *Z*-选择性还原

Scheme 10 *Z*-Selective reduction of alkyne derivatives

2 芳基膦盐

2.1 芳基膦盐参与金属催化偶联反应

相比乙烯基膦盐, 芳基膦盐也被广泛地应用于有机合成中. 早在 20 世纪 20~90 年代, 在研究金属催化的偶联反应时, 三芳基膦参与的芳基化产物就受到了关注. 因此除了作为配体, 三芳基膦也被认为是一种很好的芳基化试剂, 在金属催化下通过 C-P 键的断裂实现芳基化反应(Scheme 11)^[51-53]. 从那时开始, 人们也展开了一系列实验以进一步证明相关的反应历程, 比如理论计算^[54]、光谱学研究以及设想的中间体(芳基膦盐 $\text{Ph}_4\text{P}^+\text{Cl}^-$)研究等^[55]. 由此可见, 尽管三芳基膦经常被用作芳基化试剂, 但是芳基膦盐作为真正的反应物也未被忽视.



图式 11 Stille 反应产物

Scheme 11 Products from certain Stille reaction

1995 年, Chenard 课题组^[56]提出了 Pd^0 /芳基碘中间体与 PPh_3 的芳基-苯基交换历程, 从而解释 Stiller 反应中那些不理想的反应结果(Scheme 12, a), 在这些反应中, 苯基化产物常常与芳基化目标产物同时得到. 为了支持这个设想, 四苯基溴化膦(**10**)被用来在 Stiller 标准

条件下与有机锡试剂 **6** 进行反应, 并且以中等产率得到了苯基化产物(4 h, 37%; 24 h, 52%, Scheme 12, b), 这也表明芳基磷盐在 Stiller 反应过程中能够原位生成并且参与到催化循环中(Scheme 12, c). 通过对比实验发现, 当缺电子芳基碘化物参与反应时, 副反应能够得到很好的抑制.

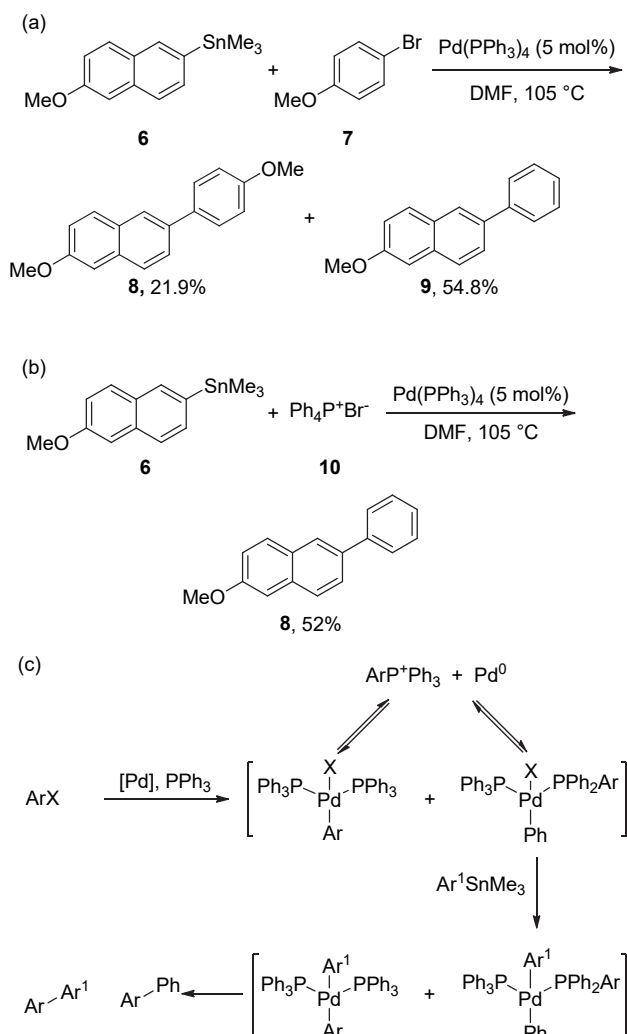
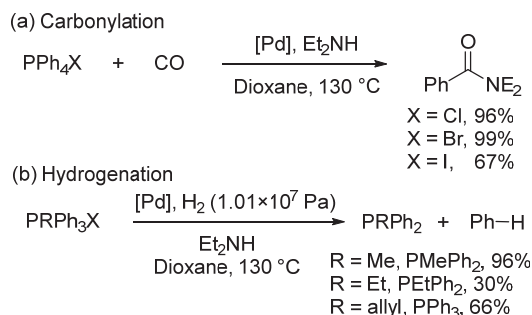


图 12 芳基磷盐在 Stille 反应中的作用

Scheme 12 Role of aryl-phosphonium salt in Stille reaction

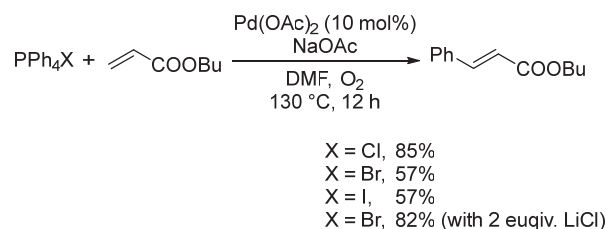
然而, 苯基化产物不仅能够在 Stiller 反应中作为副产物得到, 在 Suzuki 反应和 Heck 反应中也会生成^[51,57]. 同样在 1995 年, Yamamoto 等^[57]在处理 Pd(methyl acrylate)(PPh₃Me)₂和 PMePh₃I 时通过 P—Ph 键的断裂以 52% 的产率得到了 *trans*-[PdPhI(PmePh₂)₂], 而 PPh₄I 则给出了 57% 的收率. 当芳基磷盐被用在 Pd 催化的烯基化反应、羰基化反应以及氢化反应中时, 他们发现芳基磷盐的阴离子相比芳基卤代物(I ≈ Br >> Cl)对反应有着不同的影响(Cl ≈ Br > I) (Scheme 13, a). 从产物分析中可以发现, 芳基基团相比烷基基团在芳基磷盐的氢化反应中更容易离去, 但是却弱于烯丙基(Scheme 13, b).



图式 13 钯催化芳基磷盐的酰化反应

Scheme 13 Palladium catalyzed carbonylation of aryl-phosphonium salts

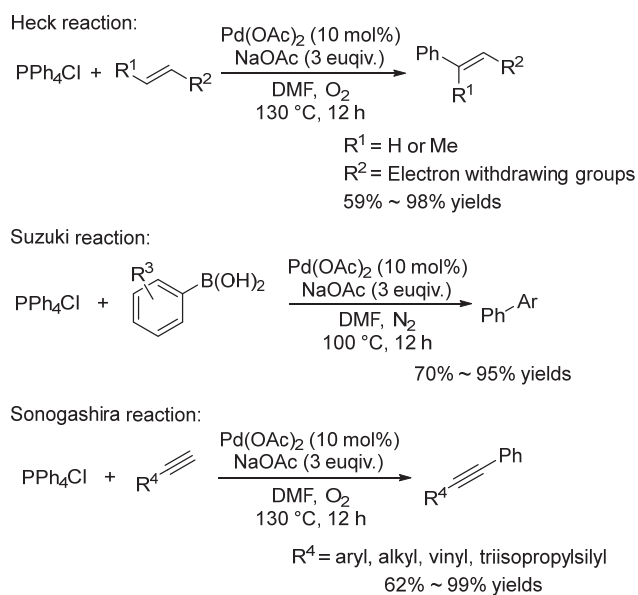
基于早前的研究和理解, Chang 等^[55]将芳基磷盐的应用拓展到了更广泛的偶联反应中, 包括 Heck 反应、Suzuki 反应以及 Sonogashira 反应等. 2005 年, Ph₄P⁺Cl⁻被用在 Heck 条件下与活化烯类化合物进行反应, 从而得到了唯一的 *E* 构型烯烃产物. 由于三苯基磷氧的释放, 反应在氧气氛围中相比氮气有着更好的表现. 类似于 Yamamoto 结果, 含有 Cl⁻离子的磷盐相比 Br⁻和 I⁻离子能够得到更好的产率, 而 Br⁻和 I⁻离子磷盐可以通过加入 LiCl 来提高产率(Scheme 14). 在 Suzuki 反应以及 Sonogashira 反应中, 芳基磷盐也能给出中等到优异的产率(Scheme 15), 而不受到硼酸或者炔基的电子效应以及位阻效应的影响. 但是我们需要注意的是, 当芳基磷盐具有不同芳基时, 产物可能会因为芳基-芳基交换从而得到混合物.



图式 14 芳基磷盐参与的 Heck 反应中的阴离子效应

Scheme 14 Anionic effects on Heck reaction with aryl-phosphonium salts

由于芳基磷盐在过渡金属催化偶联反应中存在上述尚未解决的问题, 一段时间以来都被人们所冷落. 2017 年, McNally 等^[58]将吡啶和二噻的磷盐应用于 Ni 催化的 Suzuki-Miyaura 偶联反应中, 其中涉及杂芳基选择性转移(Scheme 16). 他们研究了一系列硼酸底物, 电子中性和富电子的硼酸能很好地转化为目标产物, 而缺电子的硼酸只能给出少量的 4-苯基吡啶作为副产物. 通过该方法, 大量原位制备的杂环芳基磷盐被用于合成相应的联芳基化合物. 此外, 通过这种方法还能够合成一系列药物样片段和生物活性分子. 虽然苯基转移在某些情况下可能发生, 但由于反应的广泛普适性和独特的杂

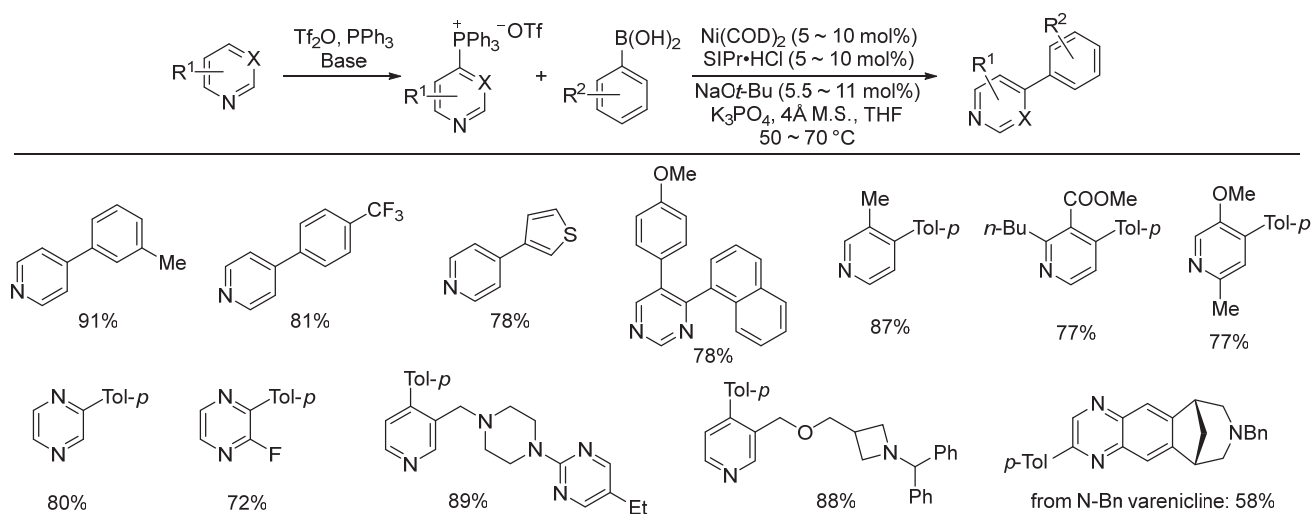


图式 15 芳基磷盐参与的 Heck、Suzuki 以及 Sonogashira 反应

Scheme 15 Heck, Suzuki as well as Sonogashira reactions with aryl-phosphonium salts

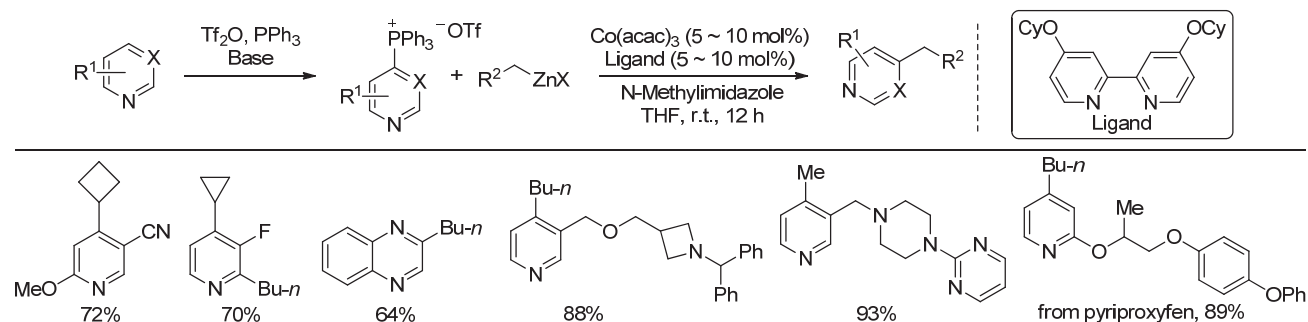
芳环 4 位区域选择性, 使得 Ni 催化杂环芳基磷盐参与的 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应成为一种很有前景的方案, 在与杂环芳基磷盐交叉偶联得到联芳基化合物的同时, 他们将注意力转向吡啶的烷基化衍生物. 在 2019 年, McNally 等^[59]报道了 Co 催化的杂环芳基磷盐与烷基锌试剂的区域选择性烷基化反应 (Scheme 17). 线性锌试剂、环丙基以及环丁基锌试剂可以得到中等到优异的收率, 而环戊基锌试剂则由于较大的位阻效应导致活性降低. 在对杂环芳基磷盐的范围进行研究时发现, 该反应对官能团具有广泛的耐受性. 同时, 该烷基化反应也在一系列含吡啶的药物和复杂分子中得到了成功的应用. 虽然该反应易于处理, 但是它仍然存在不足, 如烷基化产物与锌试剂或杂芳烃卤化物的共存等. 该方案的便捷性、普适性和优异的选择性使其成为有机合成和医药分子合成的新选择.

2020 年, 冯超等^[60]报道了 Pd 催化的吡啶磷盐与芳基碘、烯基、炔基以及烯丙基的偶联反应 (Scheme 18), 反应产率总体中等偏上. 作者发现银盐作为添加剂在反应历程中扮演着至关重要的角色, 它使得金属交换过程



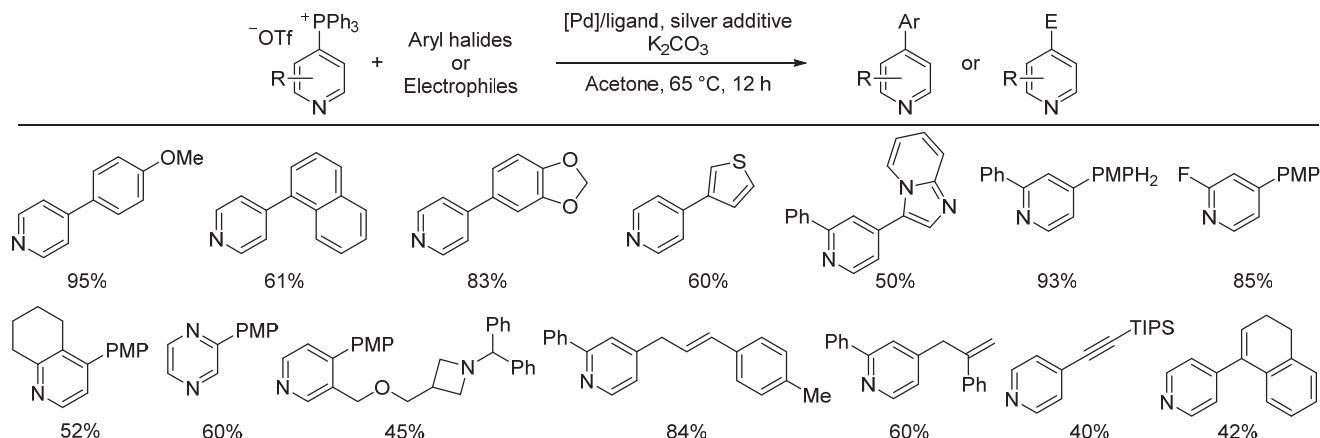
图式 16 Ni 催化的杂芳基磷盐的偶联反应

Scheme 16 Nickel catalyzed coupling reaction with heteroaryl-phosphonium salts



图式 17 Co 催化的杂芳基磷盐的烷基化反应

Scheme 17 Cobalt catalyzed alkylation with heteroaryl-phosphonium salts



图式 18 Pd 催化的杂芳基磷盐的偶联反应

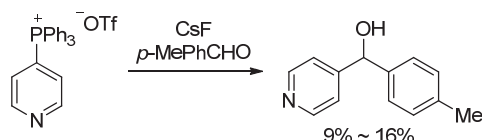
Scheme 18 Pd-catalyzed coupling reactions with heteroaryl-phosphonium salts

能够顺利进行, 从而得到吡啶-Pd 中间体, 进而发生偶联反应. 这为实现吡啶的 4 位选择性官能化反应提供了强有力的工具, 也为吡啶化合物的多样性合成提供了新途径.

2.2 芳基磷盐作为亲核试剂

传统的羰基和亚氨基底物的芳基化反应通常使用芳基金属试剂, 如 Grignard 试剂^[61-64], 或在过渡金属催化条件下使用芳基偶联试剂^[65-69]. 然而, 这类方法存在应用范围窄、底物敏感、碱性强、成本高、毒性大以及金属污染等问题. 因此, 亲核芳基化前体芳基磷盐引起了人们的关注.

1989 年, Anders 等^[70]利用 CsF 处理吡啶三苯基磷盐时, 在醛存在下, 得到亲核芳基化产物(Scheme 19). 而类似的现象也在芳基磷盐的其他反应中被观察到.

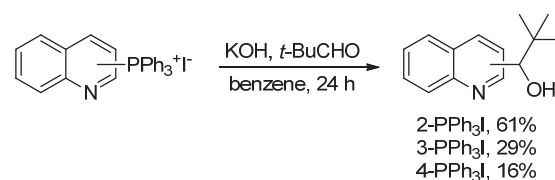


图式 19 吡啶三苯基磷盐作为芳基亲核试剂前体

Scheme 19 Pyridyl-triphenyl-phosphonium salt as aryl nucleophile precursor

2011 年, Sugimoto 课题组^[71]制备了一系列杂环芳基三苯基磷盐. 在不同的引发剂(如 NaOH 和 *t*-BuOK)存在下, 他们将该盐应用于杂芳基的释放从而与醛通过亲核进攻得到相应的产物醇(Scheme 20). 然而, 杂芳环的不同位置与醛的反应有明显的差异, 从 α -碳基(61%)到 β -碳基(29%)再到 γ -碳基(16%).

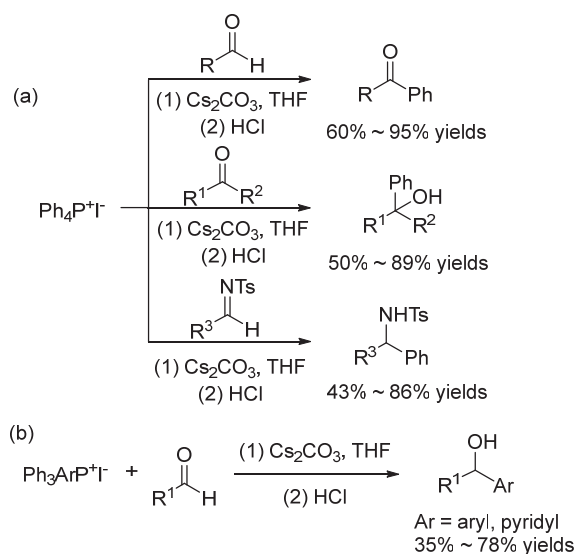
2016 年, 肖吉昌等^[72]利用 Cs_2CO_3 活化芳基磷盐, 从而实现醛、酮、亚胺等的芳基化反应. 他们通过对活化剂、溶剂、磷盐用量以及温度的筛选, 在最佳条件下



图式 20 不同的活性位点

Scheme 20 Different reactivities of carbanion positions

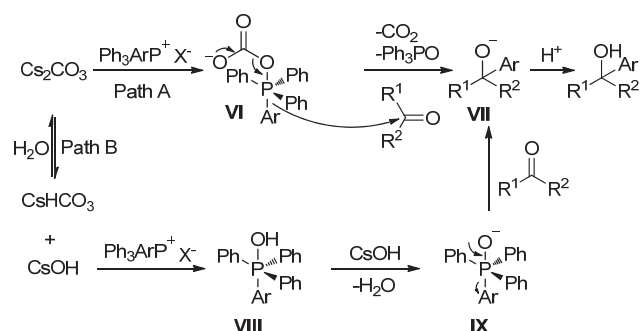
对大量的醛、酮和亚胺进行了测试(Scheme 21). 反应对不同的基团都有很好的耐受性, 电子效应和空间位阻效应对醛、酮参与的反应影响不大, 但是酮类化合物参与的反应需要更多的磷盐和 Cs_2CO_3 的用量. 对于芳基亚胺, 因为缺电子亚胺更容易水解, 所以只有不含强吸电子基团的芳基亚胺才能转化为目标产物. 通过对芳基磷盐的芳基对比(Scheme 21, b)发现, 含有强吸电子基团的芳基基团更倾向于转化为目标产物.



图式 21 芳基磷盐的亲核芳基化反应

Scheme 21 Nucleophilic arylation with aryl-phosphonium salts

除了底物范围外, 他们还对机理进行了研究 (Scheme 22). 通过控制实验排除了过渡金属残留、盐分解和单电子转变等原因之后, 他们提出了两种可能的反应路径. Cs_2CO_3 对芳基磷盐的活化(Path A)被认为是反应历程的开始, 由于检测到 CO_2 的释放和 Ph_3PO 的形成, 芳基阴离子的离去以及随后对羰基的亲核进攻被认为是反应的必要过程, 然后质子化后得到目标产物. 另一种情况, 在微量水的存在下, Cs_2CO_3 通过反应平衡可以生成 CsOH . 在这种情况下, HO^- (Path B) 发生亲核进攻生成反应中间体 **VIII**, 进而转化为磷氧阴离子中间体 **IX**, 随后通过类似的亲核进攻以及质子化过程得到目标产物.



图式 22 芳基磷盐参与芳基化反应的可能机理

Scheme 22 Proposed mechanism for the arylation with arylphosphonium salts

2018 年, Biju 课题组^[73]报道了通过芳基炔原位生成芳基磷盐的反应. 在与肖吉昌^[72]所报道的类似条件下, 原位形成的芳基磷盐可以与醛反应得到相应的醇类化合物 (Scheme 23). 尽管在最佳条件下, 许多醛类化合物能够很好地参与反应, 但对于芳基阴离子的选择性离去仍然存在问题.

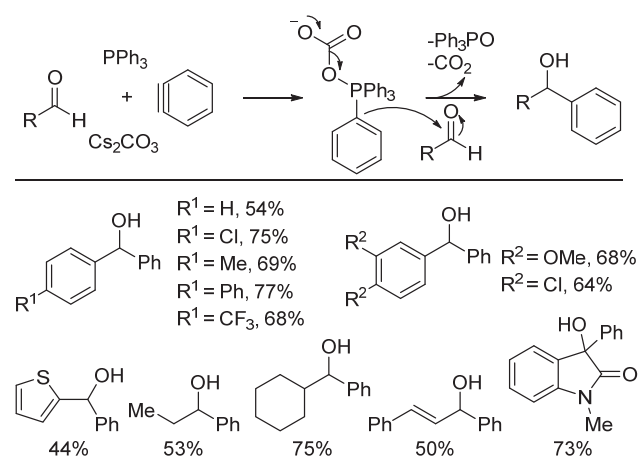
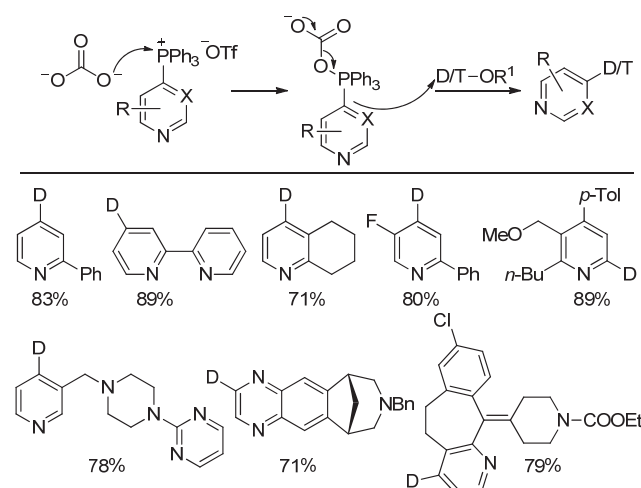


图 23 苯炔参与的芳基亲核反应

Scheme 23 Arynes involved aryl nucleophilic reactions

从同样的出发点出发, McNally 等^[74]改进了一种基于杂环芳基磷盐的杂芳烃位点选择性氘代或氟代的一

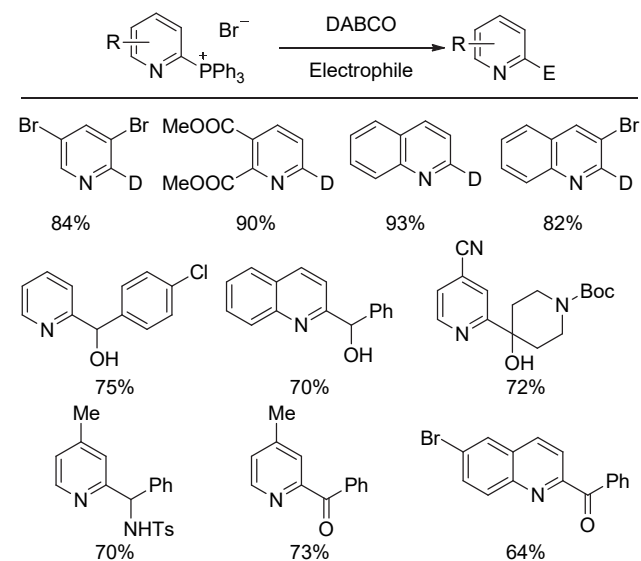
般合成策略. 以 Cs_2CO_3 对磷盐进行活化, 释放出的杂芳基阴离子被 MeOD (Scheme 24) 或 MeOTf 中和, 从而得到相应的标记产物. 该方法针对杂芳烃的 4 号位具有较高的区域选择性, 当杂芳烃 4 号位存在取代基时, 则优先选择 2 号位. 作者以杂环芳基磷盐为载体, 系统地研究了一系列单取代和多取代杂芳烃的选择性氘代或氟代反应, 该反应具有广泛的底物普适性以及官能团耐受性, 可以作为杂芳烃选择性标记的新选择.



图式 24 位点选择性氘代

Scheme 24 Site-selective incorporation of deuterium

2021 年, Karchava 课题组^[75]利用吡啶-*N*-氧化物选择性地得到了一系列 2-吡啶-三苯基溴化磷, 作为 2-吡啶亲核试剂前体 (Scheme 25). 在 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷 (DABCO) 存在下, 2-吡啶-三苯基溴化磷能够实现与 D_2O 以及醛、酮、亚胺等亲电试剂反应, 进而实现

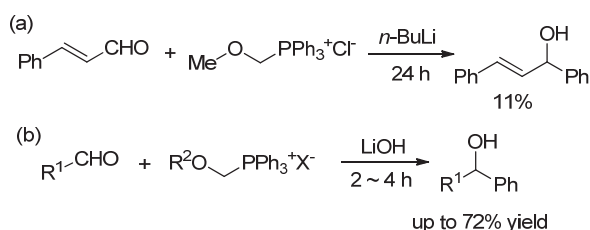


图式 25 2 位选择性官能团化

Scheme 25 2-Position-selective functionalization

2-取代吡啶化合物的选择性合成; 在最优条件下, 他们利用 *N*-酰基咪唑成功地吡啶 2 位引入了酮羰基结构. 该方法能够在温和条件下实现吡啶类化合物的 2-位官能团化反应, 从而避免了高活性的有机金属试剂的使用.

除四芳基磷盐外, 烷基三苯基磷盐也可作为亲核芳基化反应前体. 例如, 2017 年当甲氧基-三苯基-氯化磷在 Wittig 反应中用 *n*-BuLi 处理时, Szymczyk^[76]就以 11% 的产率获得芳基化产物 (Scheme 26, a). 随后, Gondal 等^[77]研究了羰基底物与 α -烷氧基甲基磷盐的亲核芳基化反应. 各种羰基底物, 如醛类、酮类和酰基卤化物等, 在最优活化剂 LiOH 存在下都能够得到目标产物 (Scheme 26, b).



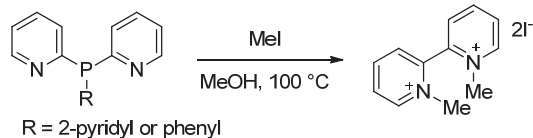
图式 26 烷基三苯基磷盐作为亲核芳基化前体的应用

Scheme 26 Application of alkyl-triphenyl-phosphonium salts as nucleophilic arylation precursors

2.3 五配位磷的配体偶联反应

传统的杂芳基偶联策略常常依赖于杂芳基卤化物、硼酸、锡烷或有机金属试剂等, 这些反应都存在一定的局限性, 如反应前体的商业化程度以及底物的选择性修饰等. 而通过 P(V)中间体的配体坍塌耦合可以作为一种很好的互补选择.

1948 年, Mann 小组^[78]首次注意到, 在剧烈条件下, 用碘甲烷处理双 2-吡啶基单苯基磷和三-2-吡啶基磷时生成 2,2'-联吡啶二甲基碘, 表明 2-吡啶基与磷中心之间的 C—P 键发生了断裂 (Scheme 27). 这个过程曾被认为是一个自由基过程, 然后被认为是一个磷配体偶联过程.

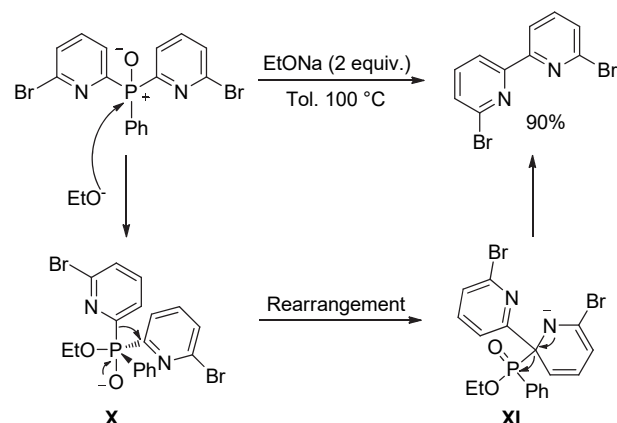


图式 27 配体偶联反应得到二甲基二碘化物

Scheme 27 Dimethiodide of 2,2'-bipyridine from ligand coupling

1978 年, Newkome 课题组^[79]在乙二醇中用 NaH 处理双 2-吡啶基单苯基磷氧时, 以 30%~55% 的收率得到了 2,2'-联吡啶产物, 而 EtONa 的使用以及反应时间的延长可以促使收率提高到 90%. 在此条件下, 当利用两种

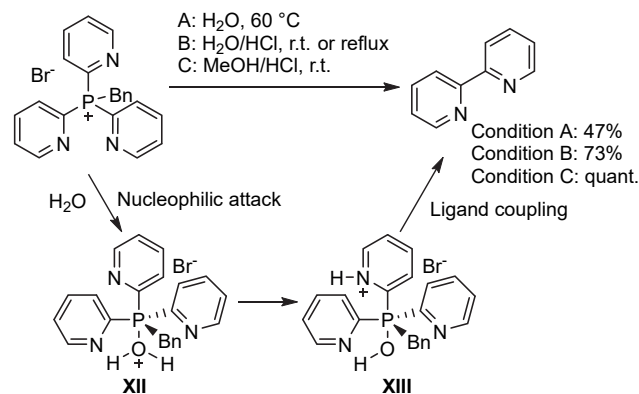
双-2-吡啶基单苯基磷氧混合物进行控制实验时, 仅得到相应的对称联吡啶产物而没有混合联吡啶的生成, 这也证实了该反应是一个分子内坍塌过程. Scheme 28 给出了一种设想的反应机理. 烷氧基阴离子的亲核进攻生成中间体 **X**, 这时其中一个吡啶基应该位于顶端位置, 而吡啶基的重排生成了 1,2-二氢吡啶阴离子中间体 **XI**, 随后通过芳构化并脱除磷基团从而得到联吡啶.



图式 28 基于磷氧的配体偶联反应

Scheme 28 Ligand coupling reaction based on phosphine oxide

与烷氧基阴离子活化的磷氧配体偶联相比, 科学家们还研究了在中性或酸性条件下的偶联. 1989 年, Uchida 等^[80]报道了一种从含至少两个吡啶基的磷盐或磷氧化物合成联吡啶化物的方法. 其机理涉及到一个轴向吡啶和一个平伏吡啶的五配位磷中间体的形成. 如图 Scheme 29 所示, 在酸性条件下, 水亲核进攻形成五配位磷中间体 **XII**, 此时平伏吡啶基与轴向吡啶基发生偶联从而生成联吡啶化合物 (Condition B). 在 1990 年, 当他们^[81]在室温下用甲醇 HCl (5 mol/L) 处理三-2-吡啶基磷盐 30 min 后, 他们定量得到了联吡啶产物 (Condition C).



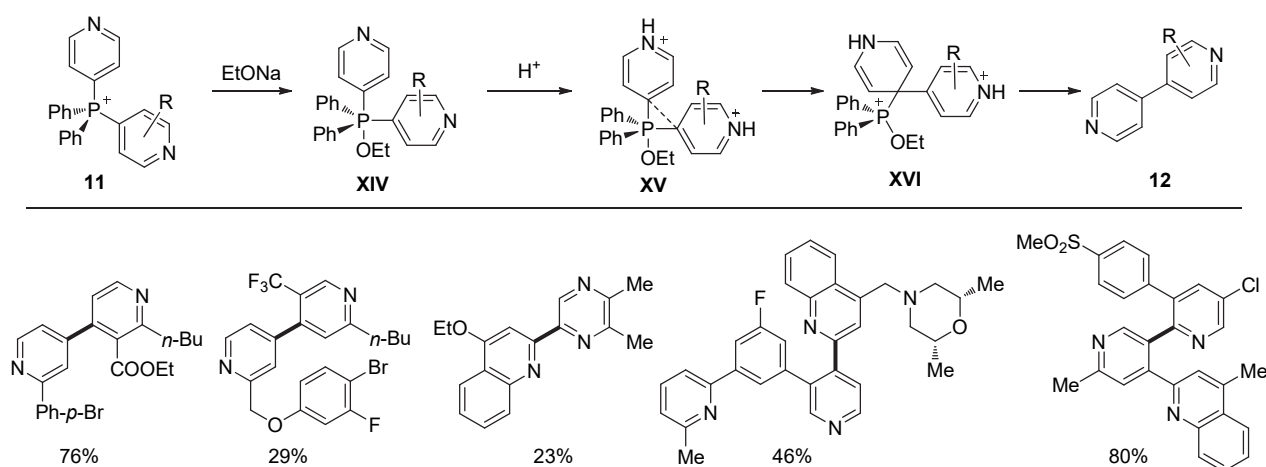
图式 29 杂芳基磷盐的配体偶联反应

Scheme 29 Ligand coupling of heteroaryl-phosphonium salts

2018 年, McNally 课题组^[82]通过磷配体偶联合成了一系列联吡啶化合物. 制备的双吡啶磷盐 **11** 可以被乙醇进攻从而得到五配位磷中间体 **XIV** (Scheme 30). 在质子酸存在下, 两个吡啶都被质子化从而降低了能垒, 这一点也被理论计算研究所证实. 吡啶中相对弱极性的 P—C 键会发生断裂, 进而作为亲电受体迁移到另一个吡啶上, 形成过渡态 **XVI**, 这也是生成联吡啶产物的关键步骤.

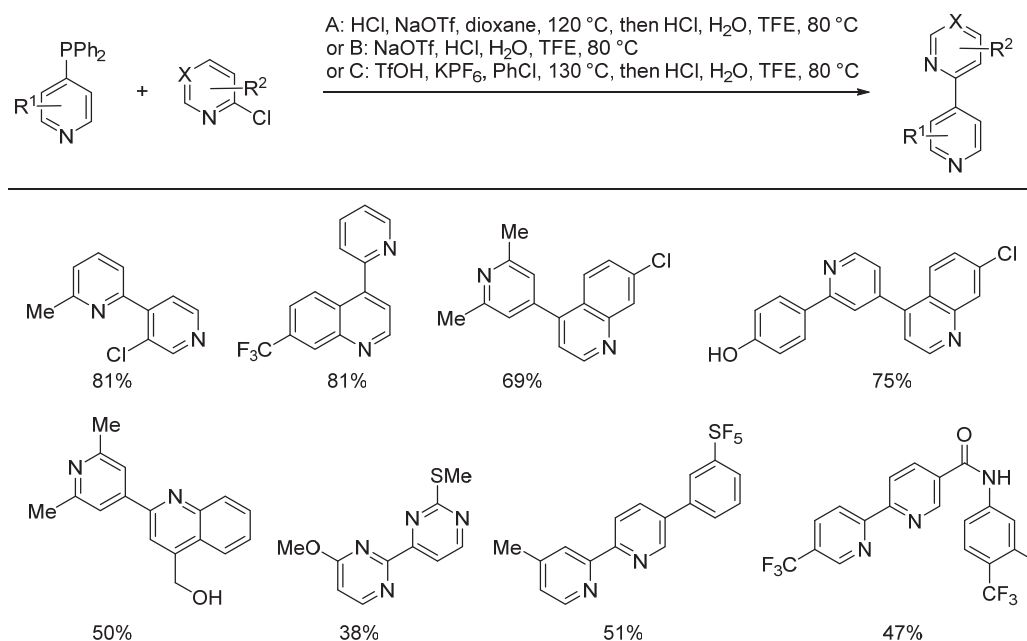
虽然具有较高的区域选择性并且可以用于合成一系列复杂的药物分子, 但该反应仍存在一些局限性, 如制备双吡啶磷盐需要两步, 这使得一些官能团如醇、酚和酰胺等不耐受; 某些取代吡啶不能用于合成磷盐; 只

有当 4 号位被取代时, 反应才会选择 2 号位. 为了解决这些问题, McNally 等^[83]提出了一种新的方法: 在吡啶基磷存在下, 与氯代吡啶形成双杂芳基磷盐, 并通过配体偶联过程得到联吡啶产物 (Scheme 31, Condition A or B or C). 该方法不仅克服了上述问题, 并且实现了位点选择性的可控制. 该方法可以在克级规模合成联吡啶化合物, 甚至反应可以在空气氛围中进行并保持反应效率 (Scheme 31). 相比钯催化的偶联反应, 如 Suzuki-Miyaura、Nigishi、Stille 反应等 (Scheme 32, Conditions E, F), 该方法能够以更好的选择性及更优异的收率得到产物 (Scheme 32, Condition D).



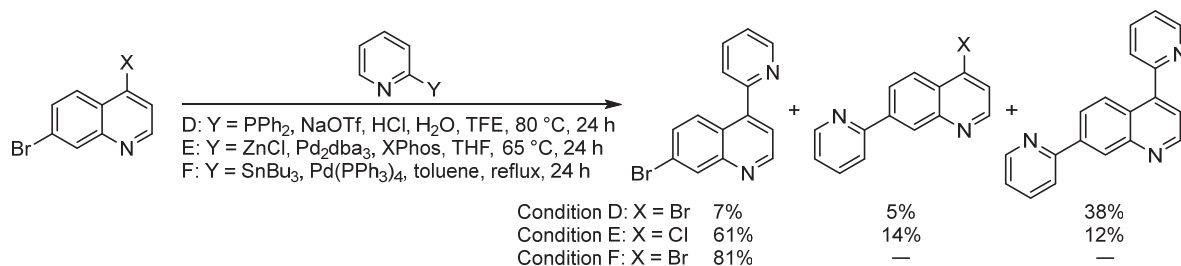
图式 30 二杂芳基磷盐的配体偶联反应

Scheme 30 Ligand coupling of biheteroaryl-phosphonium salts



图式 31 配体偶联构建联芳环化合物

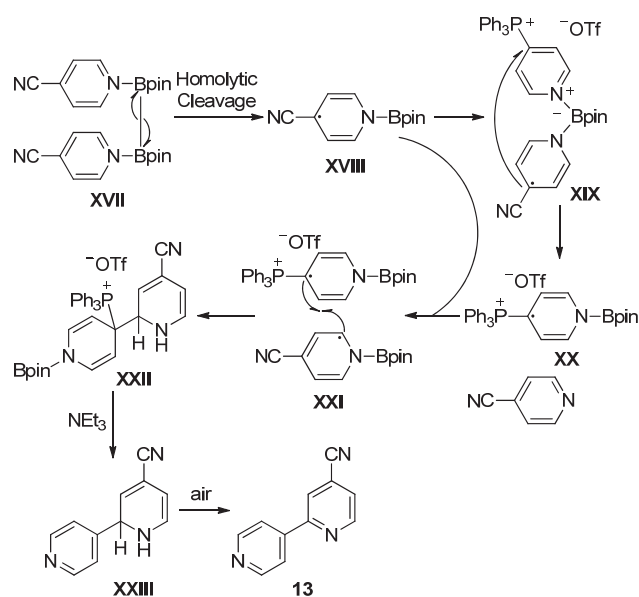
Scheme 31 Biheteroaryls via ligand coupling



图式 32 与金属催化偶联反应的对比

Scheme 32 Comparison to metal-catalyzed cross-coupling reactions

另外, McNally 等^[84]在 2019 年报道了利用吡啶磷盐通过自由基途径获得联吡啶的方法: 在 B₂pin₂ 和 NEt₃ 的存在下, 实现吡啶磷盐与 4-氰基吡啶的偶联. 通过一系列的控制实验和理论计算, 他们给出了一个可能的反应机理(Scheme 33). 2 equiv. 的 4-氰基吡啶与 B₂pin₂ 反应生成 **XVII**, 随后通过均裂反应生成自由基 **XVIII**. 桥联的硼复合物 **XIX** 能够释放吡啶-磷盐自由基 **XX**, 并与 **XVIII** 通过自由基-自由基途径形成中间体 **XXII**. 随后在碱性 NEt₃ 的作用下脱除三苯基磷, 氧化得到最终的目标产物联吡啶.



图式 33 自由基合成联吡啶的可能机理

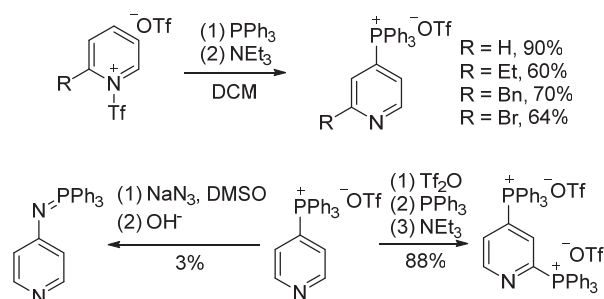
Scheme 33 Proposed mechanism for the radical pathway to dipyrindyls

2.4 芳基磷盐作为亲电试剂

吡啶骨架广泛存在于医药和天然产物中, 然而, 吡啶骨架的位点选择性功能化仍然是一个巨大的挑战. 在目前已报道的方法中, 大部分研究都集中在吡啶的 2 号位和 3 号位功能化上, 而 4 号位的选择性功能化方法鲜有报道.

1987 年, Anders 和 Markus^[85]报道了 N-Tf-吡啶在经

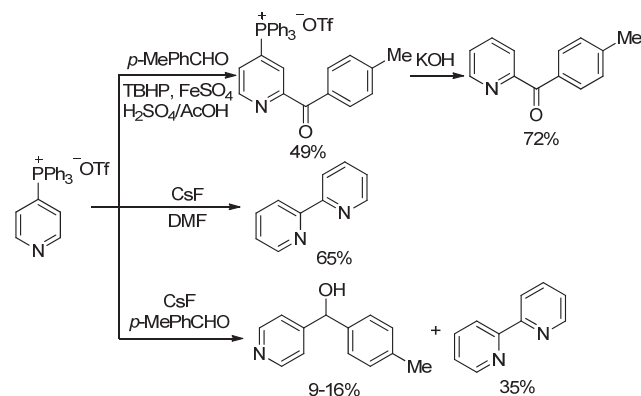
过 PPh₃ 处理后, 以 NEt₃ 为碱能够选择性地生成(4-吡啶)-三苯基磷盐和(2-吡啶)-三苯基磷盐(Scheme 34). 并且他们发现, 在 NaN₃ 存在下, (4-吡啶)-三苯基磷盐能够顺利转化为磷亚胺.



图式 34 制备杂芳基磷盐

Scheme 34 Preparation of heteroaryl-phosphonium salts

两年之后, 他们^[70]将杂芳基磷盐的范围从吡啶和噻啶扩大到喹啉和苯并噻啶. 在成功合成一系列杂芳基磷盐之后, 他们对其进行了初步研究(Scheme 35). 在叔丁基过氧化氢(TBHP)和 FeSO₄ 存在下, 吡啶磷盐选择性地与醛发生 2 号位酰化反应; 而在 CsF 作用下则与醛反应得到吡啶取代的醇以及联吡啶产物. 他们认为在该反应中, 吡啶基作为亲核试剂被释放, 从而进攻醛或另一个吡啶磷盐得到产物.



图式 35 吡啶磷盐的初步研究

Scheme 35 Preliminary investigation of pyridyl-triphenyl-phosphonium salt

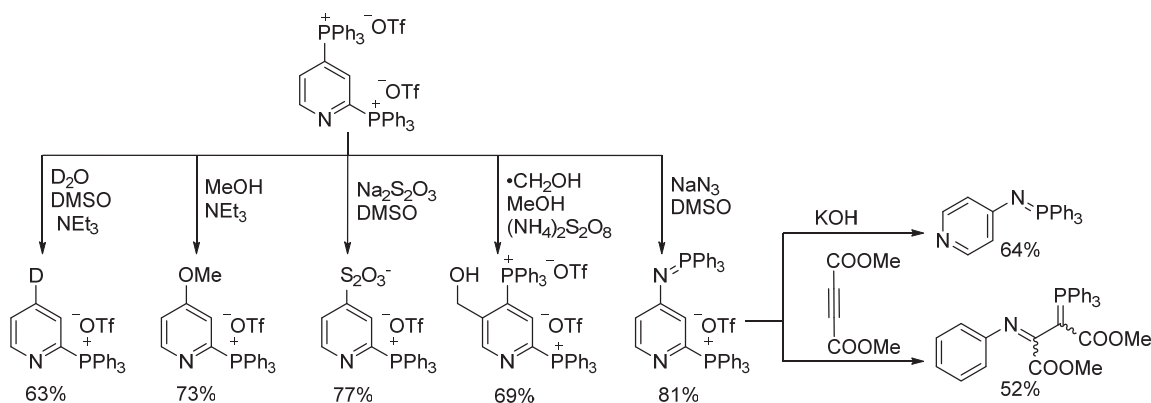
对于吡啶双膦盐, 4 号位会优先参与反应, Anders 和 Markus^[86]对不同的亲核试剂进行研究, 如 OD^- 、 MeO^- 、 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ 等, 从而在 2 号位未参与反应的基础上在 4 号位选择性地引入相应的官能团, 如 D、MeO 等(Scheme 36). 吡啶膦盐与 NaN_3 反应得到的膦亚胺能够与乙炔二羧酸二甲酯反应原位生成 Wittig 试剂. 另外, 在自由基存在的条件下, 自由基反应位点选择性地发生在吡啶膦盐的 5 号位.

在 Anders 的研究启发下, McNally 课题组^[87]在 2016 年高选择性地合成了一系列杂芳基膦盐, 反应对不同的官能团具有很好的耐受性(Scheme 37). 在亲核试剂存在下, 无论一级、二级或三级醇, 都能够以中等到优异的收率得到吡啶醚类产物, 并且该方法也适应于一、二、三、四取代吡啶醚、嘧啶或吡嗪基醚类化合物的合成. 为了考察反应的普适性, McNally 等^[87]还成功地将一系列药物分子引入反应中, 如尼古丁、氯雷他定和氯苯那敏等, 反应都能够很好地进行. 同时, 其它的亲核试剂也被用于吡啶 4 号位 C—S^[88]以及 C—N^[89]键的构建(Scheme 38). 该方法具有优异的区域选择性, 并且操作简单, 普适性好, 这也使其成为了有机合成中强有力的

工具.

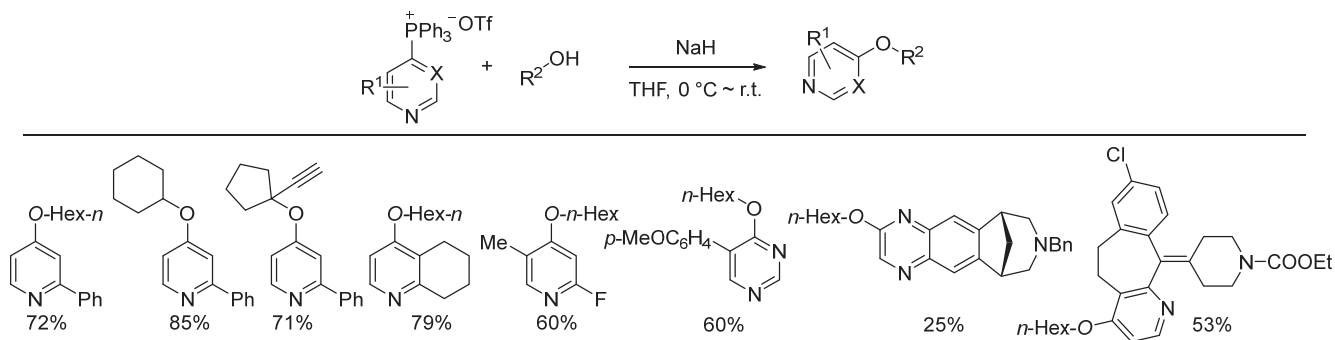
随后, 他们对反应的机理进行了初步的研究, 并提出了两种可能的反应路径: 亲核试剂进攻膦盐 P 中心形成五配位磷中间体, 经过配体偶联生成目标产物(Scheme 39, Path A); 另一种可能路径是亲核试剂直接进攻缺电子的杂芳环, 然后通过脱除 PPh_3 得到目标产物(Scheme 39, Path B).

虽然该反应具有很多优点, 但是反应中的亲核试剂仅限于脂肪醇、硫醇和叠氮化物, 当 4-甲氧基苯酚被选择用来与吡啶膦盐一起反应时, 没有目标产物生成. 为了将底物范围扩大到芳香族亲核试剂, McNally 等^[90]对反应条件进行了进一步的优化. 在优化过程中他们发现使用冠醚和适当过量的亲核试剂(1.5 equiv.), 可以促进反应的进行. 随后他们研究了大量的杂原子亲核试剂与各种杂芳基膦盐的反应, 包括酚类、硫酚类、硒酚类以及芳胺类等, 都能够得到中等到优异的产率(Scheme 40). 然而吡啶没有得到目标产物, 这可能受到吡啶 7 号位 C—H 键的空间位阻效应的影响. 从结果上来看, 在没有使反应条件变复杂的前提下, 反应底物的范围得到了很大程度的拓展, 这无疑是这类反应的又一个优势.



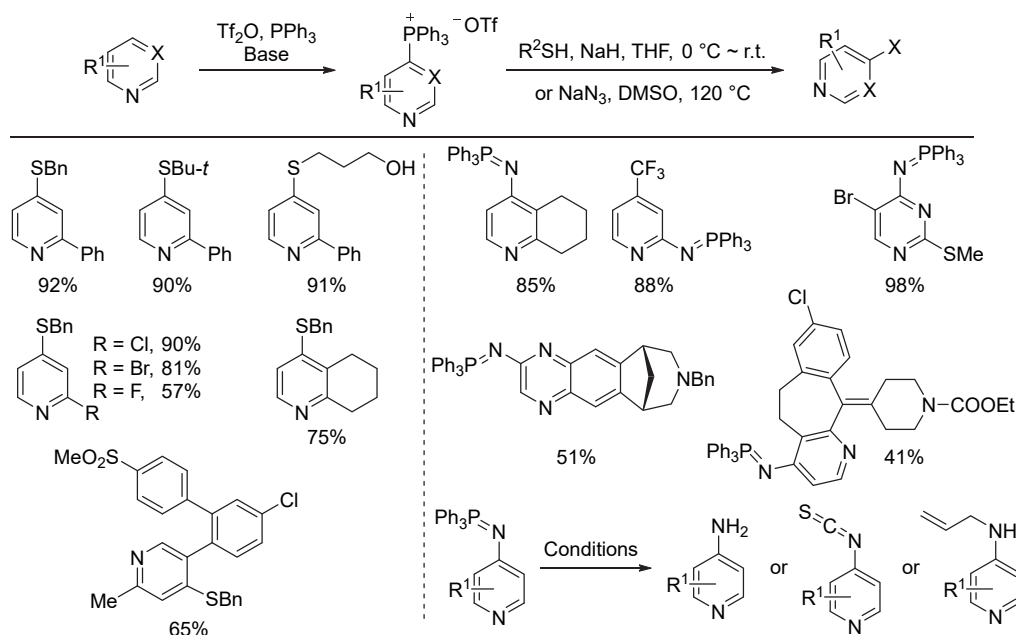
图式 36 双膦盐与亲核试剂的反应

Scheme 36 Reaction of bisphosphonium salt with nucleophiles



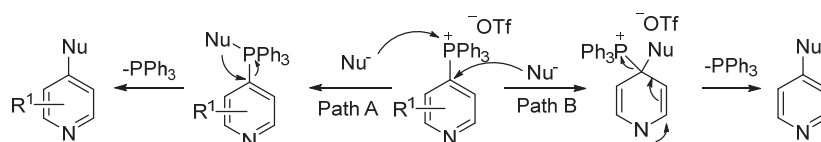
图式 37 由杂芳基膦盐选择性合成杂芳基醚

Scheme 37 Selective formation of heteroaryl ethers from heteroaryl-phosphonium salts



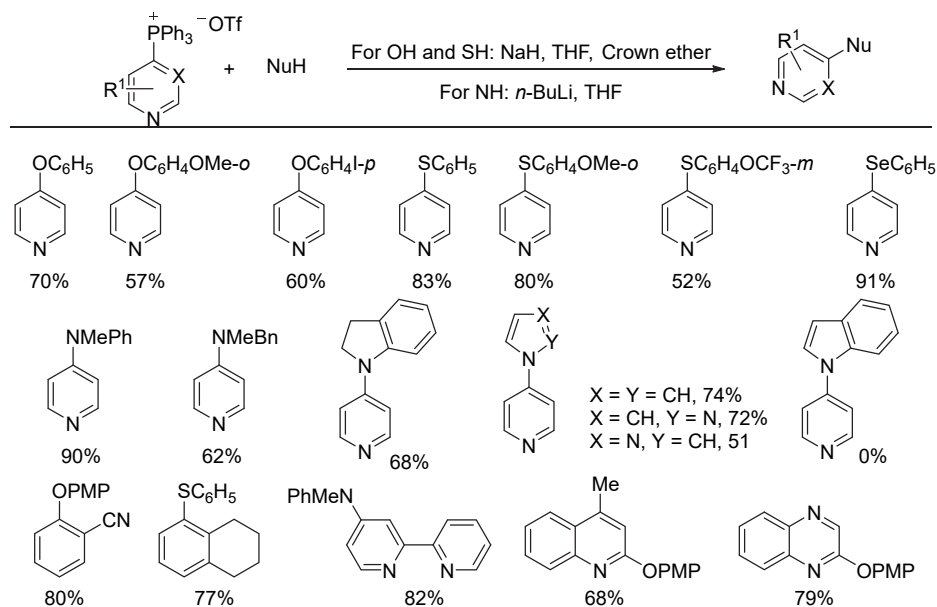
图式 38 由杂芳基磷盐选择性合成杂芳基硫醚和杂芳胺

Scheme 38 Selective thiolation and amination from heteroaryl-phosphonium salts



图式 39 杂芳基磷盐的亲核加成机理

Scheme 39 Mechanism for the nucleophilic addition of heteroaryl-phosphonium salts

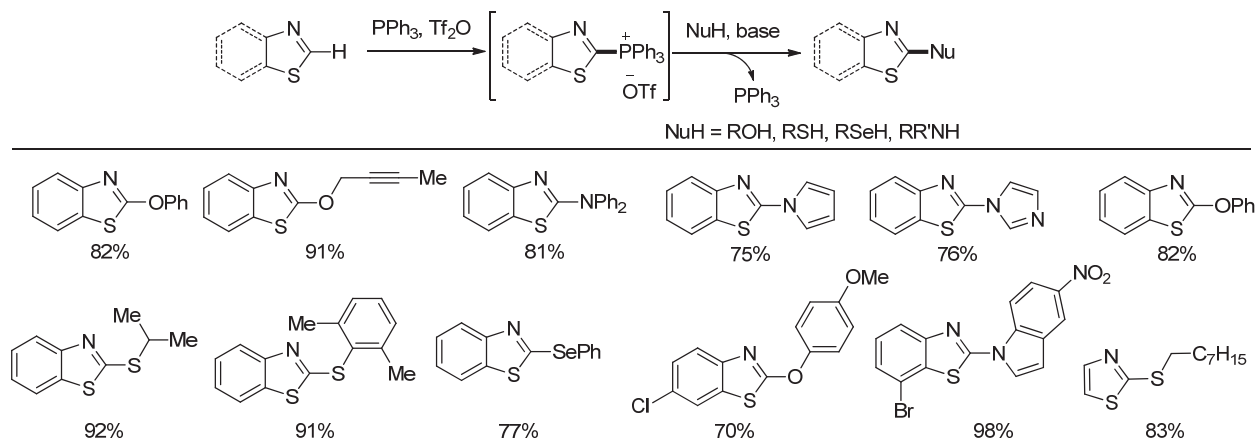


图式 40 芳基杂原子亲核试剂的反应

Scheme 40 Introduction of aromatic heteronucleophiles

虽然 McNally 等^[87-90]对杂芳基磷盐作为亲电试剂参与的反应做了大量的工作, 但是底物常常局限于六元杂环化合物, 如吡啶、嘧啶等。因此, 为了进一步拓展该方

法的应用, 我们课题组^[91-92]对基于五元杂环的噻唑基芳基磷盐的合成和应用展开了研究(Scheme 41)。在合成一系列噻唑磷盐的基础上, 我们利用温和的条件在噻唑



图式 41 噻唑磷盐参与的反应
Scheme 41 Reaction with thiazole-phosphonium salts

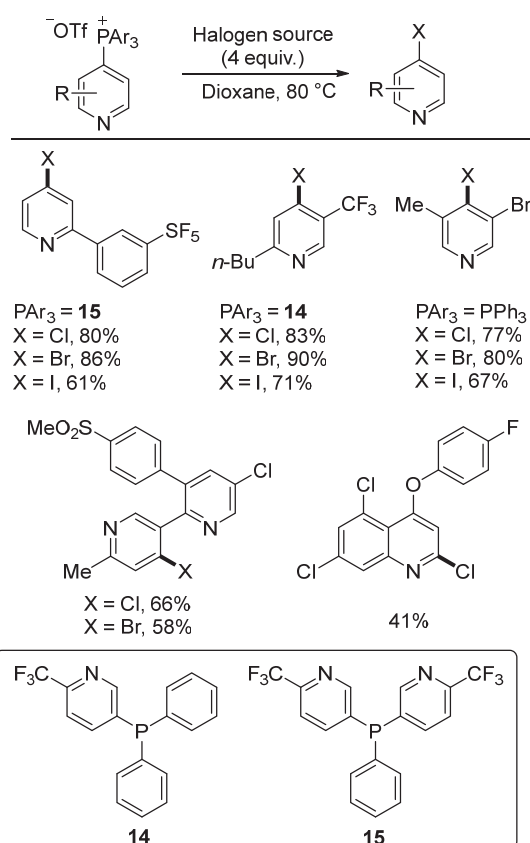
2 号位成功实现了 C—O、C—N、C—S 以及 C—Se 键的构建, 并且得到了优异的产率. 该方法为噻唑类化合物 2 号位的选择性修饰提供了一种新选择, 为多样性噻唑骨架的构筑提供了新途径.

在研究磷的配体偶联过程中, McNally 等^[93]曾设想通过 P(V)中间体的芳基取代历程形成 C—Cl 键, 虽然得到了目标产物, 但是产率很低甚至只能得到微量产物. 研究发现, 通过以 3 号位引入 2- CF_3 -吡啶可以抑制其芳基取代历程的进行以及与 Tf_2O 的反应, 同时可以提高磷盐的亲电性和反应活性, 这在某种程度上可以实现杂芳烃的卤代反应. 通过使用不同的磷(14 和 15), 成功实现了将所制备的吡啶磷盐转化为所需的卤代吡啶 (Scheme 42), 包括氯代、溴代和碘代产物. 而卤代吡啶广泛存在于药物分子中, 并作为合成中间体应用于化学工业领域, 由此可见, 吡啶磷盐在有机合成中的应用价值得到了进一步提升.

3 结语

综上所述, 乙烯基和芳基磷盐作为有机合成中强有力的工具已经引起了有机化学研究者的广泛重视, 并且近年来, 乙烯基和芳基磷盐在过渡金属催化偶联反应和过渡金属自由转化方面的应用也取得了显著进展. 芳基磷盐具有制备方便、条件温和、性能可调等优点, 因此值得进一步关注, 尤其是杂芳基磷盐, 其高选择性、普适性以及复杂的生物活性分子和类药物分子上的良好应用格外引人注目.

随着研究的深入, 乙烯基和芳基磷盐作为乙烯基/芳基引入前体在有机合成中的应用仍有很大的发展空间: (1) 乙烯基磷盐大部分局限于活性炔烃的原位合成, 如何将其利用到金属催化偶联反应中具有一定的挑战性; (2) 开发新型、高效、绿色温和的芳基磷盐, 尤其是杂芳基类磷盐的合成方法, 在此领域有着重要的研究价



图式 42 杂芳基磷盐的选择性卤代反应
Scheme 42 Selective halogenation of heteroaryl-phosphonium salts

值和指导意义; (3) 杂芳基类磷盐作为亲核试剂或亲电试剂前体的反应机理较为明确, 如何利用其反应机理设计更巧妙的产物结构仍然需要进一步探索; (4) 已报道的杂芳基类磷盐参与的金催化反应和自由基反应相对较少, 反应类型有待进一步丰富; (5) 清洁能源如光能、电能等推动的杂芳基类磷盐参与的反应也具有重要的开发价值.

References

- [1] Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654.
- [2] Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1411.
- [3] Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635.
- [4] Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353.
- [5] Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380.
- [6] Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
- [7] Scheweizer, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2744.
- [8] Drach, B.; Brovarets, V.; Smolii, O. *Russ. J. Gen. Chem.* **2002**, *72*, 1661.
- [9] Kuźnik, A.; Mazurkiewicz, R.; Fryczkowska, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2710.
- [10] Xu, S.; He, Z. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16885.
- [11] Ni, H.; Chan, W. L.; Lu, Y. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9344.
- [12] Guo, H.; Fan, Y. C.; Sun, Z.; Wu, Y.; Kwon, O. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049.
- [13] Wang, Z.; Xu, X.; Kwon, O. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927.
- [14] Fan, Y. C.; Kwon, O. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11588.
- [15] Lin, J. H.; Xiao, J. C. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1498.
- [16] Yu, J.; Lin, J.-H.; Yu, D.; Du, R.; Xiao, J.-C. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5362.
- [17] Zhang, M.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6079.
- [18] Yu, J.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 16669.
- [19] Zheng, J.; Cheng, R.; Lin, J.-H.; Yu, D.-H.; Ma, L.; Jia, L.; Zhang, L.; Wang, L.; Xiao, J.-C.; Liang, S. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3196.
- [20] Deng, Z.; Liu, C.; Zeng, X. L.; Lin, J. H.; Xiao, J. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12084.
- [21] Deng, Z.; Lin, J. H.; Cai, J.; Xiao, J. C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3206.
- [22] Hu, C.-C.; Hu, W.-Q.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *J. Fluorine Chem.* **2021**, *242*, 109695.
- [23] Hua, W.-Q.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *J. Fluorine Chem.* **2018**, *208*, 73.
- [24] Ran, Y.; Lin, Q.-Y.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7373.
- [25] Heine, N. B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4150.
- [26] Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007.
- [27] Pindur, U.; Lutz, G.; Otto, C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 741.
- [28] Corey, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650.
- [29] Ismail, Z.; Hoffmann, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3549.
- [30] Dolbier Jr, W. R.; Burkholder, C. R.; Wicks, G. E.; Palenik, G. J.; Gawron, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7183.
- [31] Bonjouklian, R.; Ruden, R. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4095.
- [32] Nowakowska, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 125.
- [33] Mishra, N.; Arora, P.; Kumar, B.; Mishra, L. C.; Bhattacharya, A.; Awasthi, S. K.; Bhasin, V. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1530.
- [34] Baird, M. C. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1471.
- [35] Willis, M. C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725.
- [36] McDonald, R. I.; Liu, G.; Stahl, S. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2981.
- [37] Hoffmann, H.; Diehr, H. *J. Chem. Ber.* **1965**, *98*, 363.
- [38] Horner, L.; Hoffmann, H. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 473.
- [39] Richards, E.; Tebb, J.; Ward, R.; Williams, D. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1542.
- [40] Tebb, J. C.; Wilson, I. F.; Griffiths, D. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2133.
- [41] Larpent, C.; Patin, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4577.
- [42] Larpent, C.; Meignan, G.; Patin, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2615.
- [43] Larpent, C.; Meignan, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4331.
- [44] Arbuzova, S. N.; Glotova, T. E.; Dvorko, M. Y.; Ushakov, I. A.; Gusarova, N. K.; Trofimov, B. A. *ARKIVOC* **2011**, *11*, 183.
- [45] Arbuzova, S. N.; Gusarova, N. K.; Glotova, T. E.; Ushakov, I. A.; Verkhuturova, S. I.; Korocheva, A. O.; Trofimov, B. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 639.
- [46] Pierce, B. M.; Simpson, B. F.; Ferguson, K. H.; Whittaker, R. E. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6659.
- [47] Seifert, F.; Drikermann, D.; Steinmetzer, J.; Zi, Y.; Kupfer, S.; Vilotijevic, I. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6092.
- [48] Zi, Y.; Schömborg, F.; Seifert, F.; Görls, H.; Vilotijevic, I. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6341.
- [49] Schömborg, F.; Zi, Y.; Vilotijevic, I. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3266.
- [50] Schömborg, F.; Perić, M.; Meyer, M.; Vilotijevic, I. *Tetrahedron* **2021**, *99*, 132457.
- [51] Huth, A.; Beetz, I.; Schumann, I. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6679.
- [52] Saa, J. M.; Martorell, G.; Garcia-Raso, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 678.
- [53] Gilbert, A. M.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7449.
- [54] Ortiz, J.; Havlas, Z.; Hoffmann, R. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1.
- [55] Hwang, L. K.; Na, Y.; Lee, J.; Do, Y.; Chang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6166.
- [56] Segelstein, B.; Butler, T.; Chenard, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 12.
- [57] Sakamoto, M.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 1101.
- [58] Zhang, X.; McNally, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 9833.
- [59] Zhang, X.; McNally, A. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 4862.
- [60] Che, Y. Y.; Yue, Y.; Lin, L. Z.; Pei, B.; Deng, X.; Feng, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 16414.
- [61] Therkelsen, F. D.; Rottländer, M.; Thorup, N.; Pedersen, E. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1991.
- [62] Hatano, M.; Ito, O.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2674.
- [63] Hatano, M.; Ito, O.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5008.
- [64] Zong, H.; Huang, H.; Liu, J.; Bian, G.; Song, L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4645.
- [65] Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaura, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279.
- [66] Oi, S.; Moro, M.; Inoue, Y. *Organometallics* **2001**, *20*, 1036.
- [67] Liao, Y.-X.; Xing, C.-H.; He, P.; Hu, Q.-S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2509.
- [68] Zou, T.; Pi, S.-S.; Li, J.-H. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 453.
- [69] Zhou, F.; Li, C.-J. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4254.
- [70] Anders, E.; Markus, F. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 113.
- [71] Shimada, M.; Sugimoto, O.; Sato, A. *Heterocycles* **2011**, *83*, 837.
- [72] Deng, Z.; Lin, J. H.; Xiao, J. C. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 10337.
- [73] Gaykar, R. N.; Bhunia, A.; Biju, A. T. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11333.
- [74] Koniarczyk, J. L.; Hesk, D.; Overgard, A.; Davies, I. W.; McNally, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1990.
- [75] Bugaenko, D. I.; Yurovskaya, M. A.; Karchava, A. V. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6099.
- [76] Szymczyk, M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, *192*, 264.
- [77] Cheema, Z. M.; Gondal, H. Y.; Raza, A. R.; Abbaskhan, A. *Mol. Diversity* **2020**, *24*, 455.
- [78] Mann, F. G.; Waston, J. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 502.
- [79] Newkome, G. R.; Hager, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5567.
- [80] Uchida, Y.; Kozawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6365.
- [81] Uchida, Y.; Onoue, K.; Tada, N.; Nagao, F.; Kozawa, H.; Oae, S. *Heteroat. Chem.* **1990**, *1*, 295.

- [82] Hilton, M. C.; Zhang, X.; Boyle, B. T.; Alegre-Requena, J. V.; Paton, R. S.; McNally, A. *Science* **2018**, *362*, 799.
- [83] Boyle, B. T.; Hilton, M. C.; McNally, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15441.
- [84] Koniarczyk, J. L.; Greenwood, J. W.; Alegre-Requena, J. V.; Paton, R. S.; McNally, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 14882.
- [85] Anders, E.; Markus, F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2675.
- [86] Anders, E.; Markus, F. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 119.
- [87] Hilton, M. C.; Dolewski, R. D.; McNally, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13806.
- [88] Anderson, R. G.; Jett, B. M.; McNally, A. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3129.
- [89] Patel, C.; Mohnike, M.; Hilton, M. C.; McNally, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2607.
- [90] Anderson, R. G.; Jett, B. M.; McNally, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12514.
- [91] Zi, Y.; Schomberg, F.; Wagner, K.; Vilotijevic, I. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3407.
- [92] Zi, Y.; Wagner, K.; Schomberg, F.; Vilotijevic, I. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5183.
- [93] Levy, J. N.; Alegre-Requena, J. V.; Liu, R.; Paton, R. S.; McNally, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11295.

(Cheng, F.)