

芳炔参与的三组分芳基化反应进展

陈东平[†] 杨春红[†] 李 明 赵国孝
 王文鹏 王喜存* 权正军*
 (西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)

摘要 三组分反应具有操作简单、反应效率高等优势, 契合“原子经济、绿色环保”等原则。目前, 芳炔参与的无过渡金属催化的芳基化反应主要分为以下三种类型: (1)直接芳基化反应; (2)基于 σ -键或 π -键的芳炔插入反应; (3)芳炔参与的三组分反应。相比于发展较为成熟的直接芳基化反应和基于 σ -键或 π -键的芳炔插入反应, 芳炔参与的三组分反应机理尚不清楚, 相关的综述也较为少见。为了科研工作者方便查阅、了解芳炔参与的三组分反应, 对近年来芳炔参与的芳基化三组分反应研究进展进行综述。

关键词 芳炔; 三组分反应; 碳-杂原子; 芳基化反应

Recent Progress on Arylation with Aryne through Three-Component Reaction

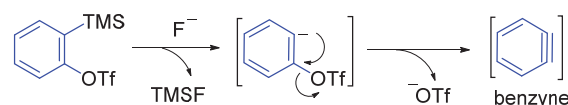
Chen, Dongping[†] Yang, Chunhong[†] Li, Ming Zhao, Guoxiao
 Wang, Wenpeng Wang, Xicun* Quan, Zhengjun*
 (College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)

Abstract The three component reaction has the advantages of simple operation and efficient reaction, in line with the principles of atomic economy and green environmental protection. At present, the arylation without transition metal catalyst is mainly divided into three types of as following: (1) the direct arylation, (2) the insertion of aryne into σ -bond or π -bond, and (3) the three-component reactions involving aryne. Compared with the direct arylation and the insertion of aryne into σ -bond or π -bond, the mechanism of three component reactions involving aryne is still unclear, and the published reviews are still lacking. In order to facilitate the scientific researchers to consult and understand the three-component reaction involved in aryne, the progresses in the three-component reaction involving aryne in recent years are reviewed.

Keywords aryne; three component reaction; carbon and heteroatom; arylation

芳炔作为一类重要的反应活性中间体一直备受人们的关注, 其参与的反应为构建碳-碳键和碳-杂键提供了新的反应模式^[1-6], 并且在天然产物、生物碱和药物中间体的合成中具有广泛的应用^[7]。自 1983 年 Kobayashi 课题组^[8]首次报道 2-(三甲基甲硅烷基)苯基三氟甲磺酸酯为苯炔前体, 在氟负离子作用下高效生成苯炔的方法以来(Scheme 1), 芳炔参与的芳基化反应推动了芳炔化学的快速发展。

芳炔参与的反应一般均在芳基邻位进行芳基化, 实现一步构建多取代芳烃以及高效合成药物分子或其它



图式 1 Kobayashi 苯炔前体
 Scheme 1 Kobayashi benzyne precursor

高附加值化合物是芳炔化学家面临的重大挑战之一。芳炔易与亲核试剂发生加成反应, 生成的芳基负离子中间体再与体系中的第三组分发生亲电加成反应, 或者芳基负离子被体系中的质子所猝灭后生成具有亲核或亲电

* Corresponding authors. E-mail: wangxicun@nwnu.edu.cn; quanzzj@nwnu.edu.cn

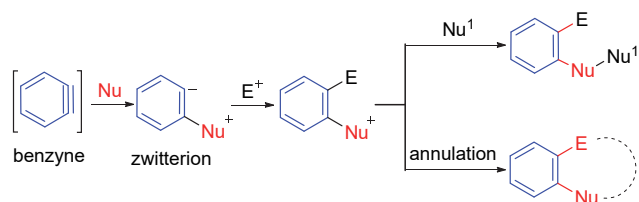
Received June 6, 2022; revised August 30, 2022; published online October 24, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22061038, 22067018) and the Natural Science Foundation of Gansu Province (Nos. 20YF3GA023, 20JR5RA210).

国家自然科学基金(Nos. 22061038, 22067018)和甘肃省自然科学基金(Nos. 20YF3GA023, 20JR5RA210)资助项目。

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

位点的活性中间体, 其再与体系中的第三组分反应生成邻二取代芳烃, 此类反应统称为芳炔参与的三组分反应, 其机理如 Scheme 2 所示. 该反应不仅避免了使用过渡金属催化, 并且具有反应条件温和、适用范围广等特点. 此外, 含有磷、硫、氧、氮、碳的芳基化反应不仅解决了传统芳基化方法中存在的一些问题, 也极大地拓展了通过芳炔构建碳-杂键的相关领域, 有效地促进了磷、硫、氧、氮、碳化学的发展^[9]. 本综述依据芳炔与不同亲核试剂和亲电试剂的反应, 对近年来芳炔参与的磷、硫、氧、氮、碳芳基化三组分反应研究进行简要总结, 同时也对这几类三组分反应的研究前景进行了展望.



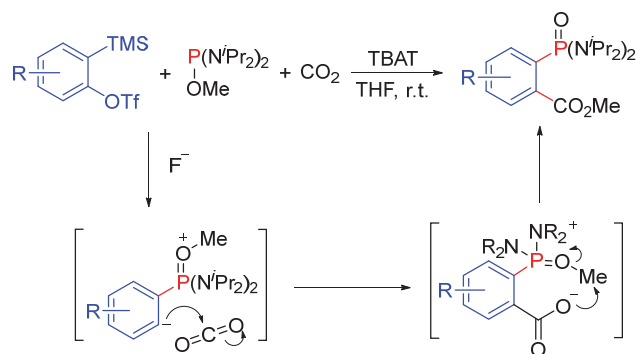
图式 2 芳炔参与的三组分反应机理

Scheme 2 Three-component reaction mechanism involving arynes

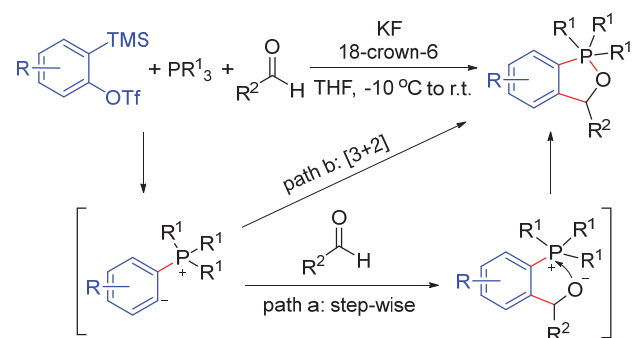
1 芳炔参与的磷芳基化三组分反应

芳炔参与的磷芳基化反应是指在芳环上构建 C—P 键, 引入含磷基团制备复杂天然产物、药物中间体及催化材料中的有机磷化物. 该类反应具有广泛的潜在应用价值, 对有机合成学具有重要意义. 通过对芳炔参与的磷芳基化反应调研, 发现芳炔与磷化物的多组分反应较为少见, 究其原因可能是磷原子与芳炔产生的两性离子中间体极易被质子化而终止反应, 导致第三组分难与芳基负离子进行加成. 经过国内外课题组的不懈努力, 芳炔参与的磷芳基化三组分反应这一领域近年来得到了迅速发展^[10]. 2013 年, Hosoya 课题组^[11]首次报道了芳炔、甲氧基膦化合物和二氧化碳的三组分反应(Scheme 3). 该反应中, 芳基负离子被二氧化碳捕获生成苯甲酸根负离子, 然后苯甲酸根负离子进攻甲氧基膦分子内甲基得到邻位磷酰基取代的苯甲酸甲酯, 开创了芳炔参与磷芳基化三组分反应的先例. 遗憾的是由于作者仅扩展了两个例子, 该反应底物的普适性还尚不清楚.

2014 年, Biju 课题组^[12]报道了芳炔、三价磷和醛的三组分反应(Scheme 4). 首先三价磷亲核进攻芳炔生成 1,3-两性离子中间体, 接着与体系中的醛发生 [3+2] 偶极环加成得到苯并氧杂磷杂茂类化合物. 受此启发, 同年该课题组^[13]进一步报道了芳炔、三芳基膦和活化酮的三组分反应(Scheme 5), 同样得到在农药、医药和材料等领域具有广泛潜在应用价值的苯并氧杂磷杂茂类化



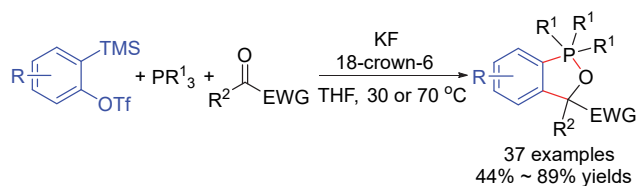
图式 3 芳炔、甲氧基膦化合物和二氧化碳的三组分反应
Scheme 3 Three-component reaction of arynes, methoxyphosphine compounds and carbon dioxide



图式 4 芳炔、叔膦和醛的三组分反应

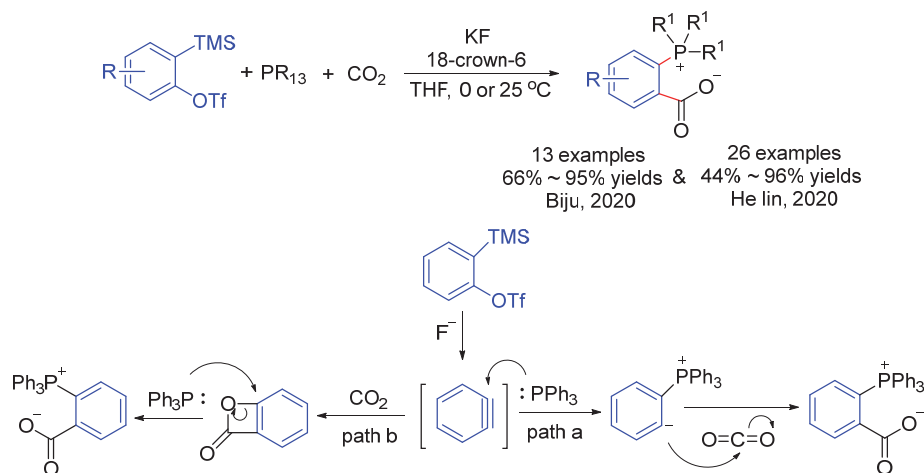
Scheme 4 Three-component reaction of aromatic alkyne, trivalent phosphorus and aldehyde

合物. 2020 年, 该课题组^[14]继续报道了芳炔、叔膦和二氧化碳的三组分反应(Scheme 6). 起初作者打算用二氧化碳代替上述反应中的醛或酮来合成苯并氧杂磷杂茂类化合物, 但结果表明其最终产物是未环化的磷内盐化合物. 对此作者提出了两种可能的机理: 三苯基膦亲核进攻苯炔生成的 1,3-两性离子中间体被二氧化碳捕获生成目标化合物, 或者苯炔先与二氧化碳发生 [2+2] 环加成反应生成苯并四元环中间体, 然后该中间体继续与三苯基膦发生开环反应, 并以中等至优良的产率获得稳定的目标化合物. 该方法具有反应条件温和、无过渡金属等优点, 是制备磷内盐一种新方法, 也是通过苯炔制得稳定两性离子化合物的首次报道. 同年何林课题组^[15]对该反应的底物范围做了进一步的扩展.



图式 5 芳炔、三芳基膦和活化酮的三组分反应

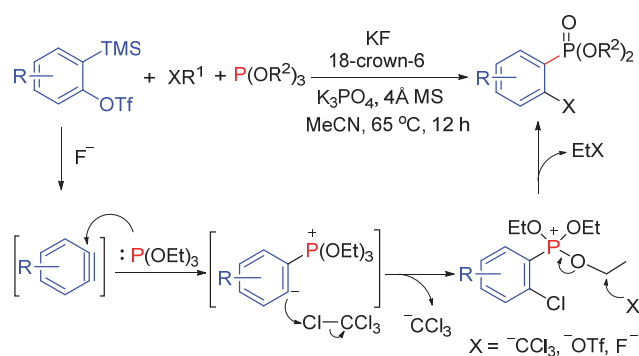
Scheme 5 Three-component reaction of arynes, triarylphosphine and activated ketones



图式 6 芳炔、叔磷和二氧化碳的三组分反应

Scheme 6 Three-component reaction of aryne, tertiary phosphine and carbon dioxide

2021 年, 陈迁课题组^[16]报道了芳炔、亚磷酸酯和卤化物的三组分反应(Scheme 7). 首先是亚磷酸三乙酯中含有孤对电子的磷原子亲核进攻芳炔生成 1,3-两性离子中间体, 然后该中间体被 CCl_4 捕获形成磷正离子中间体, 再经 Michaelis-Arbuzov 反应机制得到邻卤代的芳基膦化物. 该反应为直接合成邻卤代芳基膦酸盐提供了一种新策略. 2022 年, Hanorg 课题组^[17]报道了芳炔、亚磷酸酯和酮的三组分反应(Scheme 8). 在该反应中, 亚磷酸三乙酯首先亲核进攻芳炔产生芳基负离子中间体, 接着芳基负离子亲核进攻酮羰基生成苯并氧杂磷杂茂类化合物.

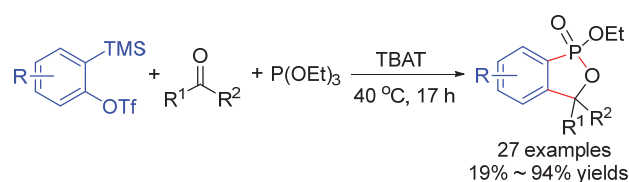


图式 7 芳炔、亚磷酸酯和卤化物的三组分反应

Scheme 7 Three-component reaction of aryne, phosphite ester and halide

2 芳炔参与的硫芳基化三组分反应

硫磺、硫醚、硫酯及甲硫基试剂等亲核试剂均可作为芳炔三组分偶联反应的亲核引发剂, 通过芳炔参与的硫芳基化三组分反应可高效构建 C—S 键并引入复杂的含硫基团, 用于制备结构复杂、性能优异的各种高附加值的含硫芳基类化合物. 因此芳炔参与的硫芳基化三

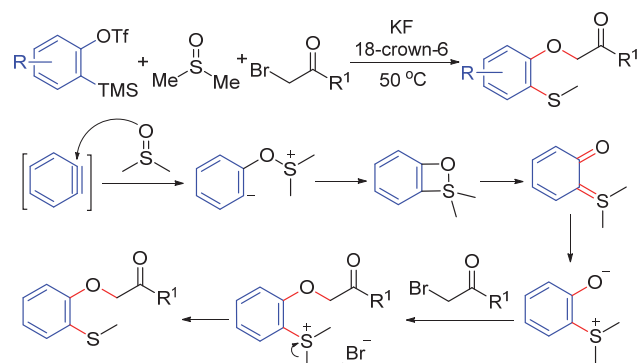


图式 8 芳炔、亚磷酸酯和酮的三组分反应

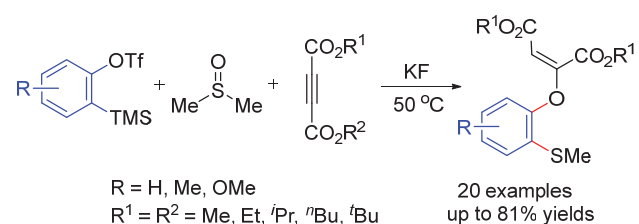
Scheme 8 Three-component reaction of aryne, phosphite ester and ketones

分反应在化学、材料及药物领域具有广泛、潜在的应用价值. 如何提高三组分反应的“原子经济性”及“绿色环保性”, 依然是科学家面临的巨大挑战. 2014 年, 肖文精课题组^[18]报道了芳炔、二甲亚砜和 α -溴代羰基化合物的三组分反应(Scheme 9). 该反应通过芳炔插入 S=O 键, 得到多取代芳基甲基硫醚类化合物. 作者给出可能反应机制为: 首先是二甲亚砜中的氧原子亲核进攻芳炔产生两性离子中间体, 然后芳基负离子亲核进攻硫原子关环生成苯并四元环中间体, 接着再开环生成的 α -羰基硫叶立德与 α -溴代羰基化合物发生分子间亲核取代, 生成硫鎓盐中间体, 最后溴负离子攫取甲基后得到目标产物. 该反应中二甲亚砜既是甲硫基化试剂又是氧源, 同时还充当溶剂的角色. 2019 年, Gogoi 课题组^[19]对上述反应做了进一步的底物扩展, 以亲电的丁炔二酸酯类化合物代替 α -溴代羰基化合物, 反应也能顺利进行, 并以优良的产率得到目标化合物(Scheme 10). 2016 年, 王彬课题组^[20]报道了芳炔、亚砷和羰基亲电试剂(*N*-甲基靛青素和活性芳香醛)的三组分反应(Scheme 11). 反应中苯炔连续插入到亚砷中生成亚砷叶立德, 再经亲核加成、芳基化及质子转移等过程生成相应的环氧化衍生物.

2016 年, 李杨课题组^[21]报道了芳炔、芳基烯丙基亚砷和溴代烷烃的三组分反应(Scheme 12). 该反应实现

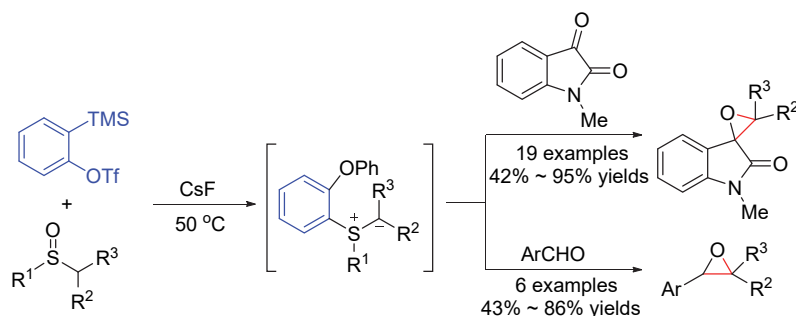


图式 9 芳炔、DMSO 和 α -溴代羰基化合物的三组分反应
Scheme 9 Three-component reaction of aryne, DMSO and α -bromocarbonyl compounds

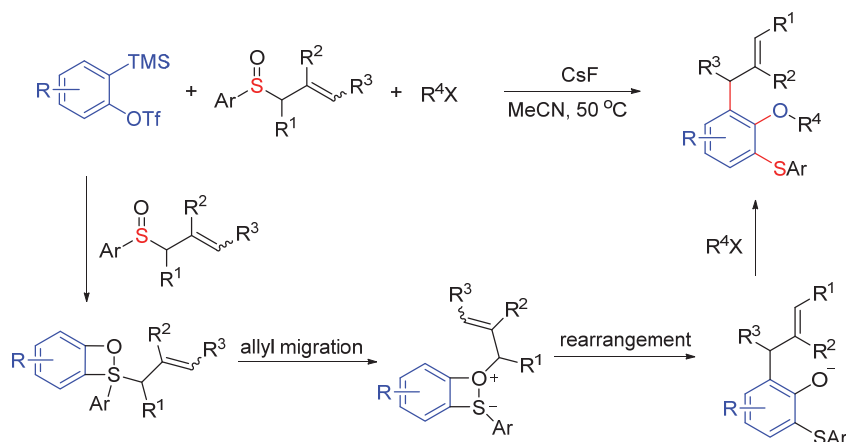


图式 10 芳炔、DMSO 和活化炔烃的三组分反应
Scheme 10 Three-component reaction of aryne, DMSO and activated alkyne

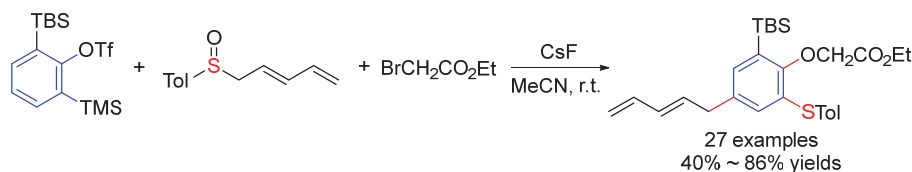
了一步在芳环上同时构建 C—S、C—O 和 C—C 键, 为高效构筑多取代芳烃开创了新局面. 在该反应中, 苯炔与芳基烯丙基亚砜中的 S=O 双键发生[2+2]环加成反应, 接着硫氧烯丙基迁移发生克莱森重排, 再与卤代烃发生亲电加成生成目标化合物. 该方法以高选择性、高产率生成 1,2,3-三取代芳烃. 作者还指出反应可能先后经历烯丙基的分子内 S→O 迁移、克莱森重排、四元环开环以及氧负离子亲核取代等过程. 2021 年, 该课题组^[22]报道了取代芳炔、硫脒与卤代酯的三组分反应 (Scheme 13). 作者用 3-硅烷基[叔丁基二甲基硅烷基 (TBS)、三甲基硅烷基 (TMS)、三乙基硅烷基 (TES)]取代芳炔作为芳基源, 巧妙地用[4,5]-sigmatropic 重排反应获得多取代芳基化合物. 在该反应同样一步构建了 C—S、C—C 和 C—O 键, 并且作者还通过密度泛函理论 (DFT) 方法对微观反应机制做了进一步的计算研究, 计算结果与实验相一致. 2020 年, Gogoi 课题组^[23]报道了芳炔、活化烯烃和二甲基亚砜的三组分反应 (Scheme 14). 该反应中, 苯炔先与二甲基亚砜 (DMSO) 发生[2+2]环加成, 生成的中间体进一步异构化为 1,4-两性离子, 接着与溴代活化烯烃发生类似于 Michaelis-Arbuzov 反应^[24], 同时甲基被体系中的溴负离子攫取生成目标化合物. 值得



图式 11 芳炔、亚砜和羰基亲电试剂 (*N*-甲基靛青素和活性芳香醛) 的三组分反应
Scheme 11 Three-component reaction of aryne, sulfoxide and carbonyl electrophiles (*N*-methylisancin and activated aromatic aldehyde)

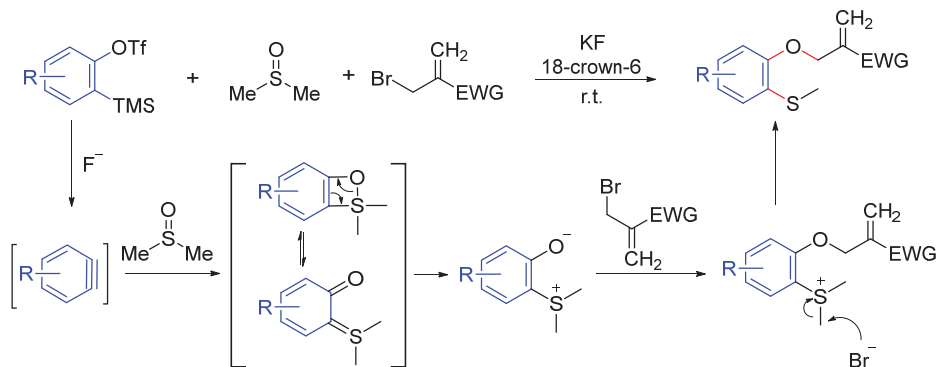


图式 12 芳炔、烯丙基芳基亚砜和溴代烷烃的三组分反应
Scheme 12 Three-component reaction of aryne, aryl allyl sulfoxide and bromoalkane



图式 13 芳炔、硫脲与卤代酯的三组分反应

Scheme 13 Three-component reaction of aryne, thiourea and halogenated ester



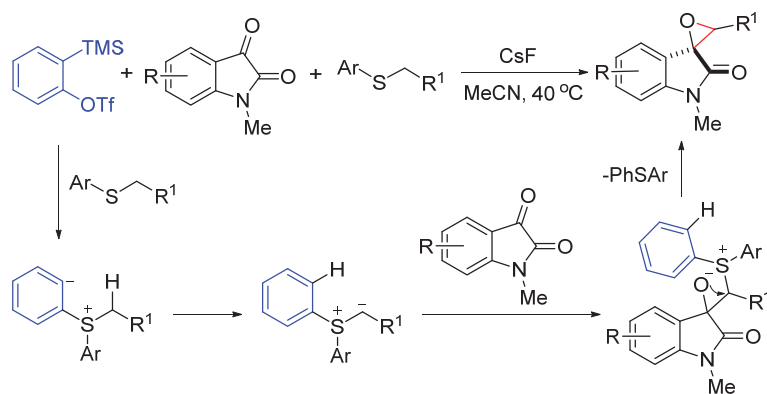
图式 14 芳炔、活化烯烃和二甲基亚砷的三组分反应

Scheme 14 Three-component reaction of aryne, activated olefin and dimethyl sulfoxide

一提的是该反应首次报道了以优良产率直接合成邻甲硫基烯丙基及乙烯基醚等多种邻甲硫基取代的芳烃新策略。

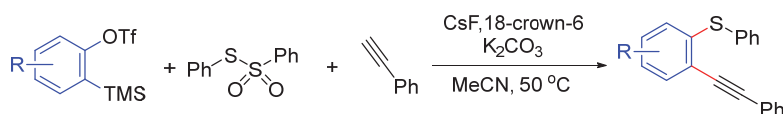
2014 年, 沈美华和徐华栋课题组^[25]报道了芳炔、硫醚和靛红的三组分反应(Scheme 15), 该反应可用于合成各种螺环氧羟吲哚类衍生物. 作者提出可能的反应机理为: 芳炔与芳基硫醚首先发生亲核加成生成 1,3-两性离子中间体, 然后该中间体通过 1,4-质子转移生成硫叶立德, 其进一步与靛红反应通过异构化和去芳构化生成目标化合物. 值得一提的是该反应提供了一种比传统方法更简单、更高效的合成螺环氧羟吲哚新方法, 这为后续螺环化合物的合成提供了新途径. 在 Hosoya^[26b]和 Yoshida^[26c]的研究基础上, 徐政虎课题组^[27]于 2016 年报道了芳炔、苯硫代硫酸酯和苯乙炔的三组分反应(Scheme 16). 该反应的亮点在于可从简单易得的原料高效合成邻炔基芳基硫化物, 一锅法同时构建 C—S 和

立德, 其进一步与靛红反应通过异构化和去芳构化生成目标化合物. 值得一提的是该反应提供了一种比传统方法更简单、更高效的合成螺环氧羟吲哚新方法, 这为后续螺环化合物的合成提供了新途径. 在 Hosoya^[26b]和 Yoshida^[26c]的研究基础上, 徐政虎课题组^[27]于 2016 年报道了芳炔、苯硫代硫酸酯和苯乙炔的三组分反应(Scheme 16). 该反应的亮点在于可从简单易得的原料高效合成邻炔基芳基硫化物, 一锅法同时构建 C—S 和



图式 15 芳炔、硫醚和靛红的三组分反应

Scheme 15 Three-component reaction of aryne, thioether and indigo

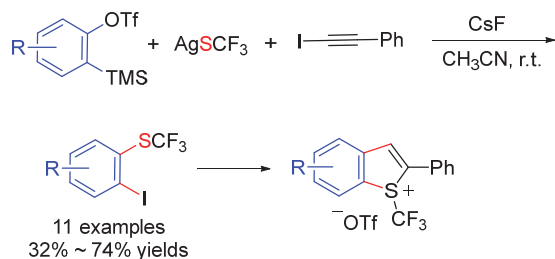


图式 16 芳炔、苯硫代硫酸酯和苯乙炔的三组分反应

Scheme 16 Three component reaction of aromatic alkyne, phenylthiosulfate and phenylacetylene

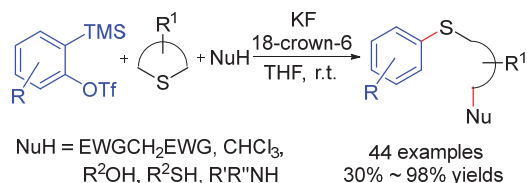
C—C 键。

2016 年, 胡金波课题组^[28]报道了芳炔、三氟甲硫基银与 2-碘苯乙炔的三组分反应(Scheme 17)。该反应以稳定的三氟甲硫基银作为三氟甲硫基化试剂, 以 2-碘苯乙炔作碘源, 一锅法合成邻位三氟甲硫基取代的碘苯类化合物, 并一步同时构建 C—S 和 C—I 键。除此之外, 反应产物和苯乙炔发生 Sonogashira 偶联反应, 接着在酸作用下进一步发生分子内环化得到重要的 Yagupolskii-Umemoto 三氟甲硫基化试剂。

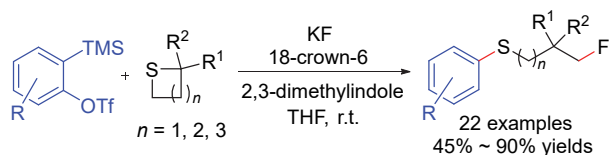


图式 17 芳炔、三氟甲硫基银与 2-碘苯乙炔的三组分反应
Scheme 17 Three-component reaction of aryne, trifluoromethylthio silver and 2-iodophenylacetylene

除上述的含硫化合物外, 饱和硫杂环化合物也常作为芳炔三组分偶联反应的亲核引发剂, 与芳炔及第三组分反应生成芳基硫醚类化合物^[29]。2018 年, 谭嘉靖^[30]和徐坤^[31]课题组先后报道了芳炔、饱和硫杂环和不同亲核试剂的三组分反应(Scheme 18)。研究结果表明, 四至六元环硫醚在与芳炔反应时均可开环^[30], 其中含孤对电子的硫原子是构建 C—S 键的关键所在。此外, 他们还研究了使用 KF 作为氟源的开环氟化反应^[31](Scheme 19), 并以优良产率制得有机氟化物。同年, 何林课题组^[32]报道了通过使用无机盐(KF、KCl、KBr 和 KSCN)

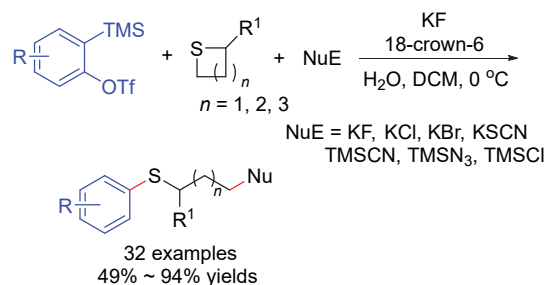


图式 18 芳炔、饱和硫杂环和不同亲核试剂的三组分反应
Scheme 18 Three-component reaction of aryne, sulfur heterocyclic compound and nucleophile



图式 19 芳炔、饱和硫杂环和 2,3-二甲基吲哚三组分反应
Scheme 19 Three-component reaction of aryne, sulfur heterocyclic compound and 2,3-dimethylindole

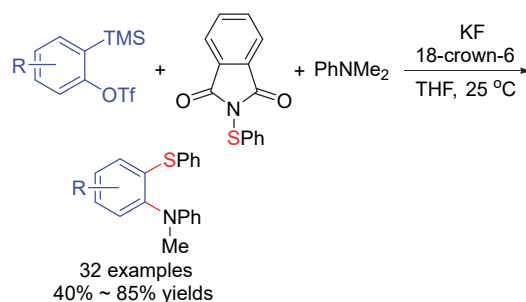
和硅烷化试剂(TMSCN、TMSN₃ 和 TMSCI)作为亲核试剂的类似三组分反应(Scheme 20)。上述反应机制相类似, 均是硫杂环化合物中的硫原子率先亲核进攻芳炔, 随后发生开环反应生成目标产物。



图式 20 芳炔、饱和硫杂环与无机盐或硅烷化试剂的三组分反应

Scheme 20 Three-component reaction of aryne, sulfur heterocyclic compound and silylation

2019 年, Biju 课题组^[33]报道了苯炔、叔胺与 2-苯硫基异吲哚啉-1,3-二酮的三组分反应(Scheme 21)。在该工作中, 作者还报道了含硒化合物(芳基溴化硒和双硒醚)与芳炔、叔胺的三组分反应, 以优良的产率合成了一系列 2-硒基苯胺衍生物, 其中含硫化合物的反应仅此一例。作者也提出可能的机理, 先由叔胺亲核进攻苯炔生成两性离子中间体, 然后芳基负离子被亲电的苯硫基淬灭, 同时氮原子上一个甲基被反应体系中的负离子攫取, 最后以中等产率得到邻氨基取代的苯硫醚衍生物。

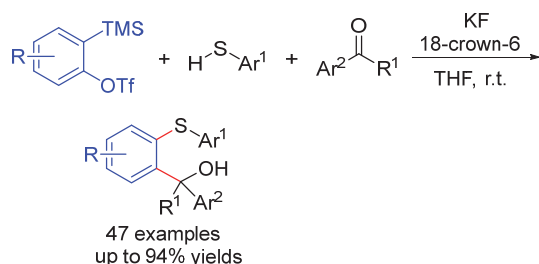


图式 21 苯炔、叔胺与 2-苯硫基异吲哚啉-1,3-二酮的三组分反应

Scheme 21 Three-component reaction of benzyne, tertiary amines and 2-phenylthioisoindoline-1,3-dione

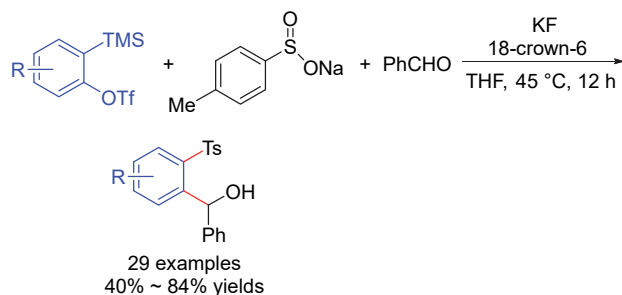
2020 年, Biju 课题组^[34]报道了芳炔、苯硫酚和醛的三组分反应(Scheme 22)。在该反应中, 亲核试剂苯硫酚首先进攻芳炔生成芳基负离子, 随后该负离子被体系中的醛捕获生成 2-芳硫基苯甲醇。此外, 作者还研究了以硒苯酚作为亲核试剂, 活化酮为第三组分的芳炔三组分反应。该反应的亮点在于使用苯硫酚作为亲核触发器, 并且反应具有收率高和普适性广等优点, 是一类无需过渡金属催化或格氏试剂引发的芳炔参与的三组分反应。

2021 年, 陈迁课题组^[35]报道了在温和条件下芳炔、亚磺酸钠和醛的新型三组分反应(Scheme 23). 反应使用亚磺酸钠作为亲核试剂, 醛作为第三组分, 以中等至高产率制得目标化合物 2-磺酰基苯甲醇衍生物. 值得一提的是, 该目标化合物可进一步转化为其他芳基硫化物, 并广泛应用于有机中间体的合成. 良好的官能团相容性及温和条件等表明该方法在有机合成化学中有潜在的应用价值.



图式 22 芳炔、苯硫酚和醛的三组分反应

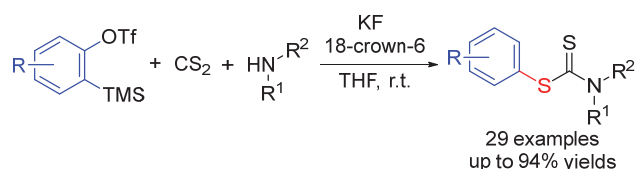
Scheme 22 Three-component reaction of aromatic alkyne, thiophenol and aldehyde



图式 23 芳炔、亚磺酸钠和醛三组分反应

Scheme 23 Aromatic alkyne, sodium sulfite and aldehyde three-component reaction

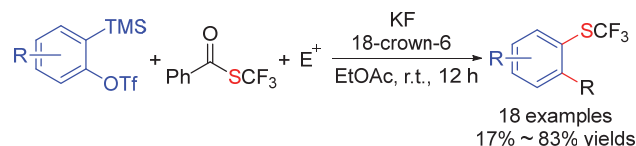
2021 年, Biju 课题组^[36]报道了芳炔、二硫化碳和仲胺的三组分反应(Scheme 24). 反应体系中, 仲胺首先亲核进攻二硫化碳中的碳原子, 生成的硫负离子中间体进一步亲核进攻芳炔并产生芳基负离子, 该芳基负离子随后被体系中的质子淬灭, 最终得到相应的目标化合物. 2022 年, 胡金波课题组^[37]报道了芳炔、三氟甲基苯硫酯



图式 24 芳炔、二硫化碳和仲胺的三组分反应

Scheme 24 Three-component reaction of aryl alkyne, carbon disulfide and secondary amine

(TFBT)和各种亲电试剂的三组分反应(Scheme 25). 值得一提的是, 该反应以 KF 为唯一的“F”源, 与硫代光气和苯甲酰氯反应合成三氟甲基苯硫酯. 与传统制备三氟甲基苯硫酯的方法相比, 该方法不仅符合绿色化学理念, 而且具有更高的原子经济性.



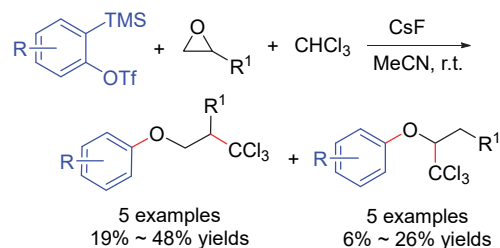
图式 25 芳炔、三氟甲基苯硫酯和卤代试剂的三组分反应

Scheme 25 Three-component reaction of aryl alkyne, trifluoromethyl phenylthiomate and halo-substituted reagents

3 芳炔参与的氧芳基化三组分反应

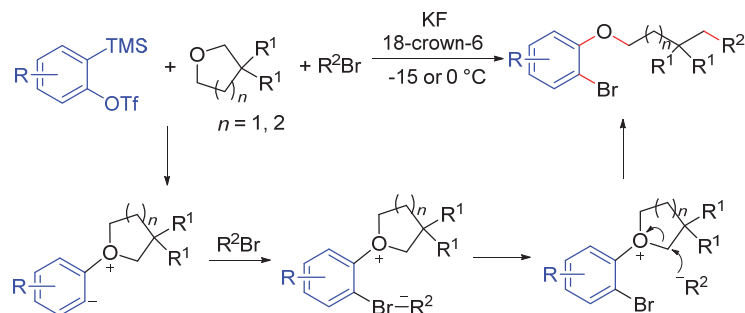
2008 年以来, Okuma 课题组^[38-40]一直致力研究芳炔、环醚和活性甲胺的三组分反应. 2009 年, 该课题组^[38]报道了芳炔、环氧化合物和氯仿的三组分反应(Scheme 26), 制得三氯烷基苯基醚和其异构体混合物. 2011 年, Yoshida 课题组^[41]在研究芳炔、环氧化合物和炔基溴化物的三组分反应(Scheme 27)中发现, 四氢呋喃中的氧原子可进攻芳炔生成 1,3-两性离子中间体, 再与炔基溴化物或多氟取代的芳基溴化物反应, 以优良产率制得邻卤素取代的苯基醚类化合物. 2016 年, Biju 课题组^[42]报道了芳炔、脂肪醇和四氢呋喃(THF)的三组分反应(Scheme 28). 研究发现, 在低温时, 芳炔与脂肪醇直接发生芳基化反应生成苯基醚类化合物, THF 不参与反应; 而在较高温度(60 °C)下, THF 则作为第三组分参与反应生成苯基醚类化合物. 该反应的亮点在于可通过反应温度来控制目标化合物的合成, 但遗憾的是作者没有对其微观机制做进一步详细研究.

2013 年, 史峰课题组^[43]报道了芳炔、羟胺和丁炔二羧酸盐的三组分反应(Scheme 29). 首先是丁炔二羧酸原位生成硝酮化合物, 再与芳炔发生[3+2]环加成反应生成功能化二氢苯并异噻唑类化合物. 该反应在芳环上



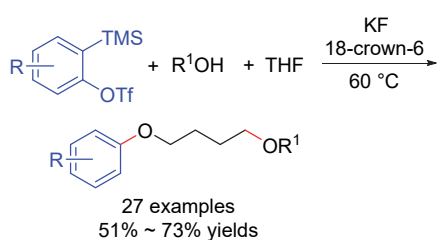
图式 26 芳炔、环氧化合物和氯仿的三组分反应

Scheme 26 Three-component reaction of aryl alkyne, epoxy compounds and chloroform



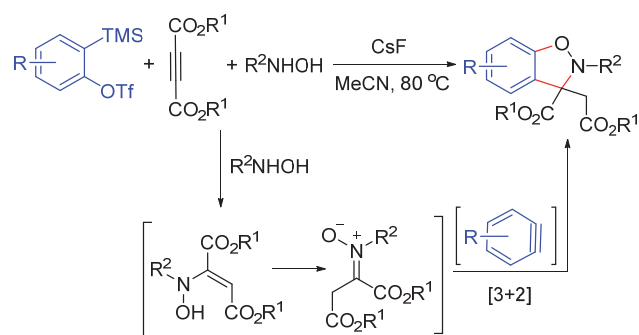
图式 27 芳炔、环氧化合物和炔基溴化物的三组分反应

Scheme 27 Three-component reaction of aryne, epoxy compounds and alkynyl bromide



图式 28 芳炔、脂肪醇和四氢呋喃的三组分反应

Scheme 28 Three-component reaction of aryne, fatty alcohol and tetrahydrofuran



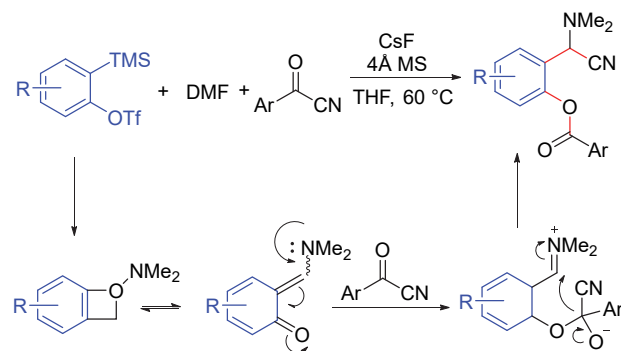
图式 29 芳炔、羟胺和丁炔二羧酸盐的三组分反应

Scheme 29 Three-component reaction of aryne, hydroxylamine and butylene dicarboxylate

成功构建 C—O 和 C—C 键的同时合成了苯并五元噁唑杂环类化合物, 这对合成具有良好生物学相容性、抗菌、消炎、抗病毒等功效的功能化多取代噁唑药物中间体具有重要意义。

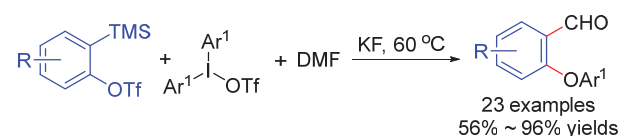
2014 年, 王彦广和吕萍课题组^[44]报道了芳炔、苯甲酰肼和 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)的三组分反应, 如 Scheme 30 所示。苯炔首先与 DMF 发生[2+2]环加成反应生成苯并四元环中间体, 随后该中间体异构化为邻醌甲胺, 再与苯甲酰肼反应异构化生成芳基酰胺酯类化合物。体系中的苯甲酰肼缓慢释放出氰化物阴离子, 该阴离子随即与氮正离子发生亲核加成反应生成目标化合物。由于体系使用无毒的苯甲酰肼作为氰化物源, 反应体系符合“绿色环保”的理念。同年, 蒋高希课题组^[45]

报道了二芳基碘鎓盐作为亲电试剂与邻醌的反应 (Scheme 31), 并以优良的产率制得邻甲酰基二芳基醚类化合物。此外, Gogoi 课题组^[46]也报道了芳基磺酰氯捕获邻醌上氧原子生成 2-甲酰基芳基磺酸盐类衍生物的反应 (Scheme 32)。三者反应机制相类似, 均是 DMF 率先引发[2+2]环加成, 再发生分子内开环、异构化, 亲核反应等过程生成目标化合物。



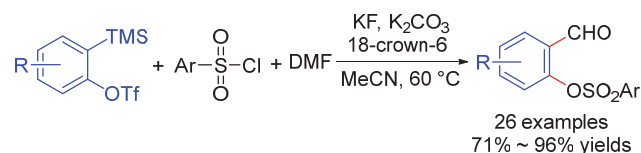
图式 30 苯炔、苯甲酰肼和 DMF 的三组分反应

Scheme 30 Three-component reaction of benzyne, benzoylhydrazide and DMF



图式 31 苯炔、二芳基碘盐和 DMF 的三组分反应

Scheme 31 Three-component reaction of benzyne, diaryliodonium salt and DMF

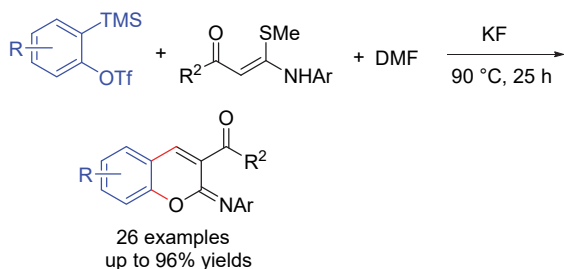


图式 32 苯炔、芳基磺酰氯和 DMF 的三组分反应

Scheme 32 Three-component reaction of benzyne, arylsulfonyl chloride and DMF

2016 年, 李明课题组^[47]报道了芳炔、*N,S*-烯酮缩醛

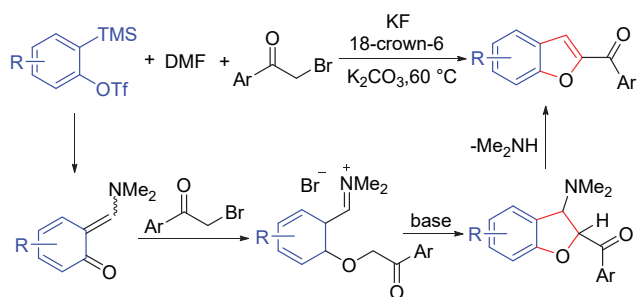
和 DMF 的三组分反应(Scheme 33). 首次提出将芳烃化学与 *N,S*-烯酮缩醛相结合直接构建 2-芳基亚氨基色素骨架的策略. 反应涉及邻酞甲基化物中间体被捕获的机制, 最终以中等至高的产率制得 2-亚氨基-2*H*-苯并吡喃-3-酰胺化合物. 该化合物常用来制备药物和荧光探针的 3-苯甲酰基-2-芳基亚氨基苯并吡喃基本骨架. 因此, 利用芳炔、*N,S*-烯酮缩醛和 DMF 的三组分反应策略来制备 2-芳基亚氨基-2*H*-苯并吡喃-3-酰胺衍生物具有广阔的应用前景.



图式 33 芳炔、*N,S*-烯酮缩醛和 DMF 的三组分反应

Scheme 33 Three-component reaction of aryne, *N,S*-enone acetal and DMF

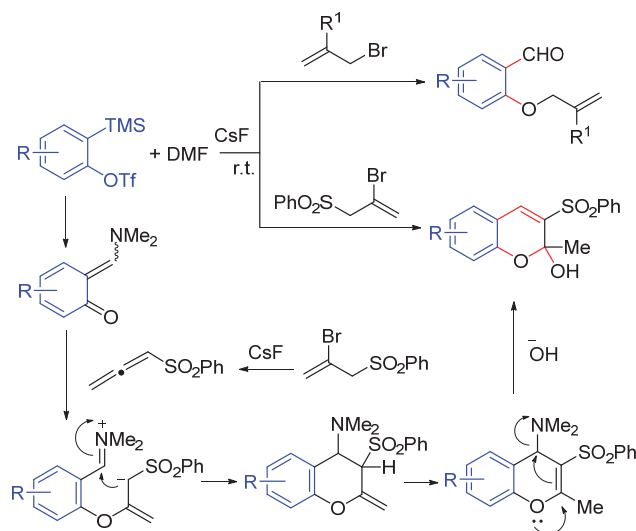
2018 年, Gogoi 课题组^[48]报道了芳炔、2-溴乙酰基苯和 DMF 的三组分反应(Scheme 34). 该反应中, 苯炔首先与 DMF 发生[2+2]环加成反应, 接着亲电试剂 2-溴乙酰基苯与生成的甲基喹啉酮发生 *O*-烷基化反应, 再经过芳构化后得到苯并吡喃类化合物, 并且该方法与之前报道的传统苯并吡喃的合成方法相比, 更加符合“绿色化学”理念. 2019 年, 该课题组^[49]又证实烯丙基溴化物能够捕获邻酞甲基化物, 并生成双甲酰取代烯丙基芳醚. 显然, 原位生成的磺酰烯与甲基喹啉酮异构生成的中间体之间发生的环化机制(Scheme 35)完全不同于 2-溴乙酰基苯体系的 *O*-烷基化反应机制.



图式 34 芳炔、2-溴乙酰基苯和 DMF 的三组分反应

Scheme 34 Three-component reaction of aryne, 2-bromoacetylbenzene and DMF

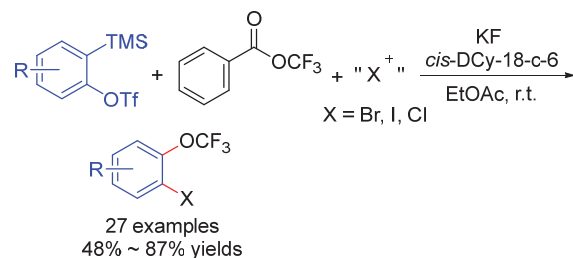
2018 年, 胡金波课题组^[50]报道了芳炔、三氟甲基苯甲酸酯(TFBz)和各种卤素的三组分反应(Scheme 36). 该反应中, TFBz 作为一种新型的三氟甲酰化试剂, 可与



图式 35 芳炔、烯丙基溴化物和 DMF 的三组分反应

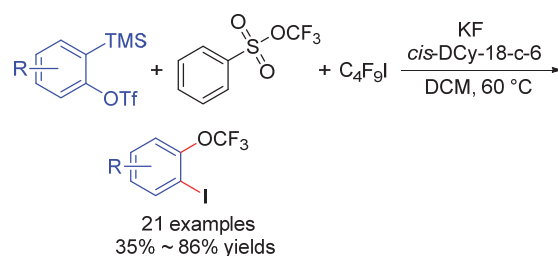
Scheme 35 Three-component reaction of aryne, allyl bromide and DMF

以苯乙炔溴为溴源, 五氟碘苯为碘源, 四氯化碳为氯源的不同卤素体系, 通过与芳炔的偶联反应以优良产率制得邻卤芳基三氟甲基醚. 对热稳定的三氟甲氧基盐对该反应具有较高的专一选择性. 2019 年, 朱永强课题组^[51]报道了一类新的三氟甲酰化试剂-三氟甲基芳基磺酸盐(TFMS)作为亲核试剂参与的芳炔三氟甲酰化及碘代的反应体系, 并系统地筛选了冠醚、氟盐、溶剂及碘源等反应条件, 最终以中等至优良的产率制得相应的目标化合物(Scheme 37).



图式 36 芳炔、TFBz 和各种卤素源的三组分反应

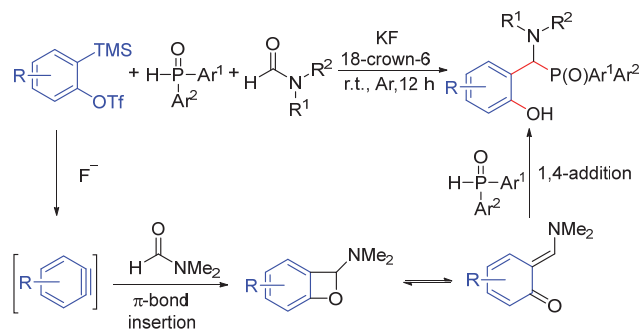
Scheme 36 Three-component reaction of aryne, TFBz and halide



图式 37 芳炔、TFMS 和 C₄F₉I 的三组分反应

Scheme 37 Three-component reaction of aryne, TFMS and C₄F₉I

2021 年, 何良年课题组^[52]报道了芳炔、甲酰胺和二芳基膦氧化物的三组分反应(Scheme 38). 该反应中, 苯炔先与 DMF 发生[2+2]环加成反应生成苯并四元环中间体, 该中间体进一步异构化为酞甲酰胺中间体, 然后被二芳基膦氧化物捕获生成目标化合物 α -氨基氧化膦. 此外, 作者还指出改变相应的反应条件可促进 P(V)化合物与 P(III)化合物之间的互变异构过程.

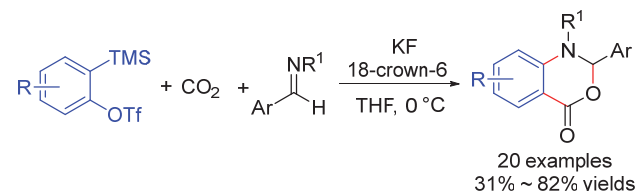


图式 38 芳炔、甲酰胺和二芳基膦氧化物的三组分反应

Scheme 38 Three-component reaction of aryne, formamide and diarylphosphine oxide compounds

4 芳炔参与的氮芳基化三组分反应

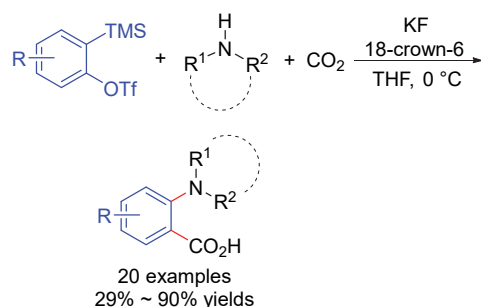
2006 年, Yoshida 课题组^[53]首次报道了芳炔、亚胺和 CO₂ 的三组分偶联反应(Scheme 39), 以优良产率制得苯并六元恶嗪酮衍生物. 2008 年, 该课题组^[54]又报道了芳炔、仲胺和 CO₂ 的三组分反应(Scheme 40), 同样以优良产率得到邻氨基苯甲酸衍生物. 此外, 该课题组^[55-56]还研究了通过两种类型的芳炔、氨基硅烷与醛或磺酰亚胺的三组分偶联反应(Scheme 41)来制备 2-氨基苯水解酶(X=O)及 2-氨基苯甲胺(X=NTs). 有趣的是在该研究中, 作者发现微量的苯甲酸可催化该反应. 结合控制性实验, 作者提出了可能的反应机理, 并推测真正起催化作用的可能是氨基硅烷和苯甲酸反应所生成的仲胺形成的活性物种, 遗憾的是作者未对该活性物种参与反应的微观机制做进一步研究.



图式 39 芳炔、亚胺和 CO₂ 的三组分反应

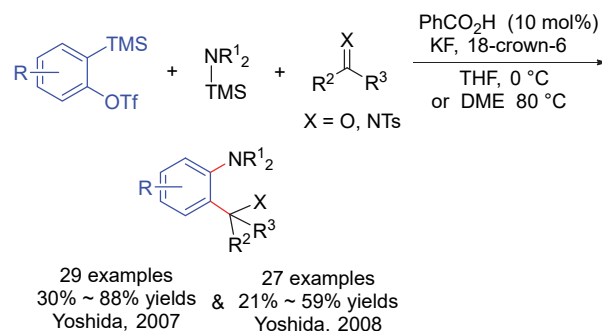
Scheme 39 Three-component reaction of aryne, imine and CO₂

N-取代氮杂环与芳炔反应生成两性离子中间体的相关研究可追溯到 1972 年, Giurani 课题组^[57]报道了以氟苯为芳炔前体与氮丙啶的反应, 但由氟苯产生苯炔的方法效率低下并且产物结构单一, 因此芳炔与氮杂环的



图式 40 芳炔、仲胺和 CO₂ 的三组分反应

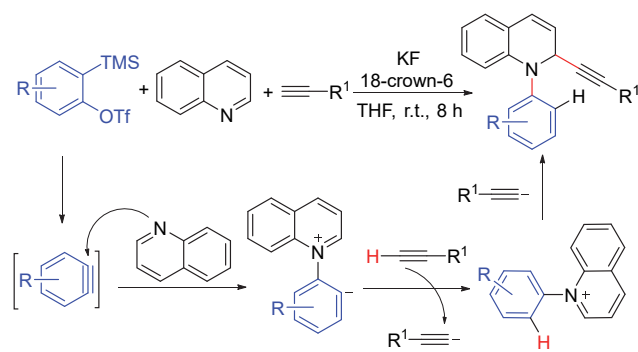
Scheme 40 Three-component reaction of aryne, secondary amine and CO₂



图式 41 芳炔、氨基硅烷与醛或磺酰亚胺的三组分反应

Scheme 41 Three-component reaction of aryne, aminosilane and aldehyde or sulfonamide

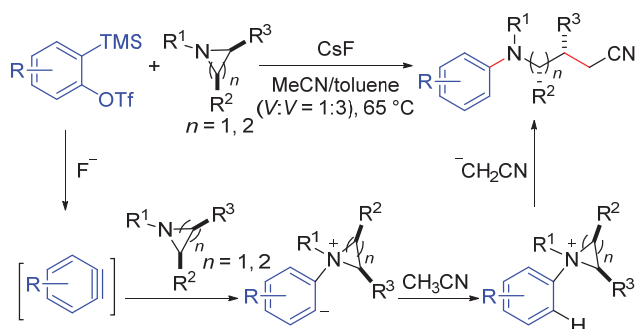
研究一直处于停滞状态^[58]. 近来, 随着 Kobayashi 芳炔前体的发展, 芳炔与氮杂环的反应再次引起了科学家的研究兴趣. 2010 年, Sivakolundu 课题组^[59]报道了芳炔、N-杂环芳烃(喹啉、异喹啉和吡啶)以及各种末端炔烃或酮的三组分反应(Scheme 42). 反应中, 首先是喹啉亲核进攻芳炔生成 1,3-两性离子中间体, 该中间体再从末端炔烃或酮中夺取质子, 生成 N-芳基化喹啉阳离子和乙酰化阴离子, 随后两种阴阳离子进一步反应生成目标化合物, 其中末端炔烃承担着质子源和亲核试剂的双重角色.



图式 42 芳炔、N-杂环芳烃和末端炔烃或酮的三组分反应

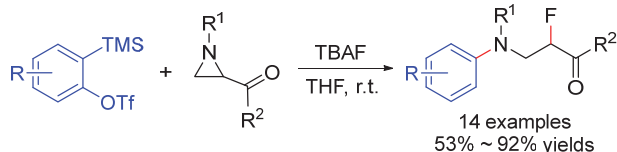
Scheme 42 Three-component reactions of aryne, N-heterocyclic aromatic hydrocarbon and terminal alkyne or ketone

2013 年, Larionov 课题组^[60]报道了芳炔、取代氮杂环丙烷和乙腈的三组分反应(Scheme 43), 以优良产率制得 *N*-芳基- γ -氨基丁腈. 可能的反应机理为氮杂环丙烷首先与芳炔发生亲核加成反应生成 1,3-两性离子中间体, 随后该两性离子中间体从乙腈中提取质子, 脱质子后的乙腈继续进攻芳基阴离子的三元环得到目标化合物. 与此同时, 作者还发现五元和六元环胺也均适用于该反应体系. 2014 年, 伍新燕和沙风课题组^[61]报道了芳炔、含 2-羰基取代基的氮杂环丙烷及以四丁基氟化铵(TBAF)水合物为氟化试剂的三组分反应(Scheme 44), 以中等至优异的产率合成了 α -氟- β -氨基酸衍生物. 机理研究表明, 体系中少量的水对两性离子中间体有显著的质子化作用, 同时水也是反应能否发生的关键因素. 2020 年, Studer 课题组^[62]在研究芳炔与乙烯基氮杂环丙烷的反应中也观察到类似的反应现象; 然而, 在 Knochel 条件下使用邻卤代芳基磺酸盐为芳炔前体, 在格氏试剂作用下生成的芳炔与乙烯基氮杂环丙烷则是通过[5+2]环加成机制进行, 显然两个反应的微观机制显著不同.



图式 43 芳炔、氮杂环丙烷和乙腈的三组分反应

Scheme 43 Three-component reaction of aryne, azetidine and acetonitrile

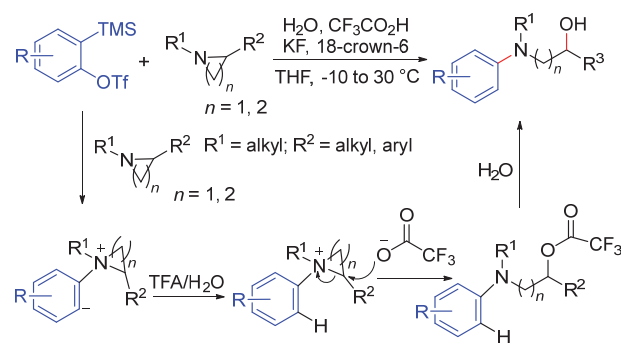


图式 44 芳炔、含 2-羰基取代基的氮杂环丙烷和 TBAF 水合物的三组分反应

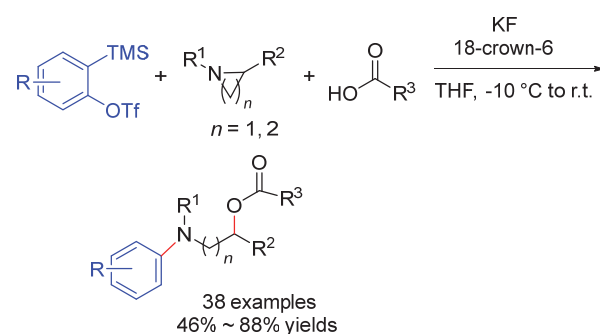
Scheme 44 Three-component reaction of aryne, azacyclopropane containing 2-carbonyl substituent and TBAF hydrate

2015 年, Biju 课题组^[63]报道了三氟乙酸(TFA)促进芳炔、取代氮杂环丙烷和水的三组分反应(Scheme 45), 并以中高产率制得 *N*-芳基- β -氨基醇衍生物. 此外, 作者还发现四元氮杂环丁烷也能生成相应的 *N*-芳基- γ -氨基醇, 且反应具有良好的底物普适性. 机理研究表明, 芳炔与取代氮杂环丙烷首先发生亲核加成, 生成的 1,3-两

性离子中间体在被体系中的质子淬灭, 再与 TFA 发生 S_N2 型开环反应, 接着经过水解得到 *N*-芳基- β -氨基醇. 在该研究的基础上, Biju 课题组^[64]在 2016 年又报道了芳炔、羧酸和氮杂环丙烷或氮杂环丁烷的三组分反应(Scheme 46). 反应分别生成相应的 *N*-芳基- β -氨基醇和萘酰- γ -氨基醇, 两者的反应机制相类似. 同年, 该课题组^[65]接着报道了芳炔、*N*-取代缺电子氮杂环丙烷和醛类化合物的三组分反应(Scheme 47). 该反应的巧妙之处在于使用 *N*-取代缺电子氮杂环丙烷, 非对映选择性地得到 *N*-芳基- α -氨基环氧衍生物. 在上述转化过程中, *N*-取代靛蓝作第三组分时反应也可顺利进行. 结合控制性实验, 作者提出了可能的反应机理: 即芳炔与 *N*-取代缺电子氮杂环丙烷发生亲核加成生成 1,3-两性离子中间体, 然后该中间体在分子内进行 1,4-氢原子迁移生成氮丙啶叶立德中间体, 接着该中间体亲核进攻醛羰基生成醇盐阴离子, 随后发生开环反应生成 α -氨基环氧化合物.



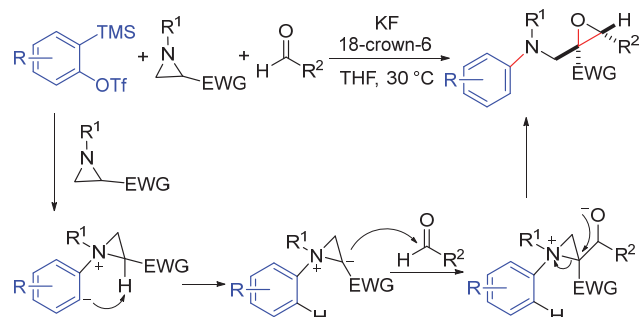
图式 45 芳炔、*N*-取代氮杂环丙烷和水的三组分反应
Scheme 45 Three-component reaction of aryne, *N*-substituted azetidine and water



图式 46 芳炔、羧酸和氮杂环丙烷或氮杂环丁烷的三组分反应

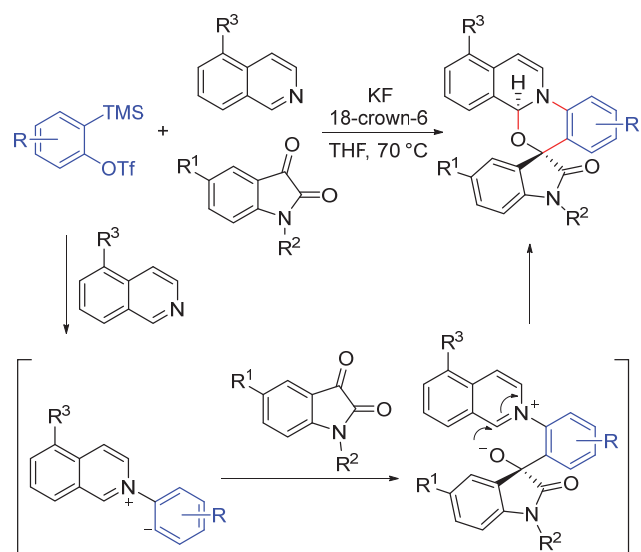
Scheme 46 Three-component reaction of aryne, carboxylic acid and azetidine or azetidine

2013 年, Biju 课题组^[66]还报道了芳炔、氮杂环和羰基吡啶的三组分反应(Scheme 48). 研究发现, 使用异喹啉时螺恶嗪基异喹啉衍生物的产率较低. 随后, Biju 课题组^[67]和胡立宏课题组^[68]又分别报道了类似的芳炔、喹



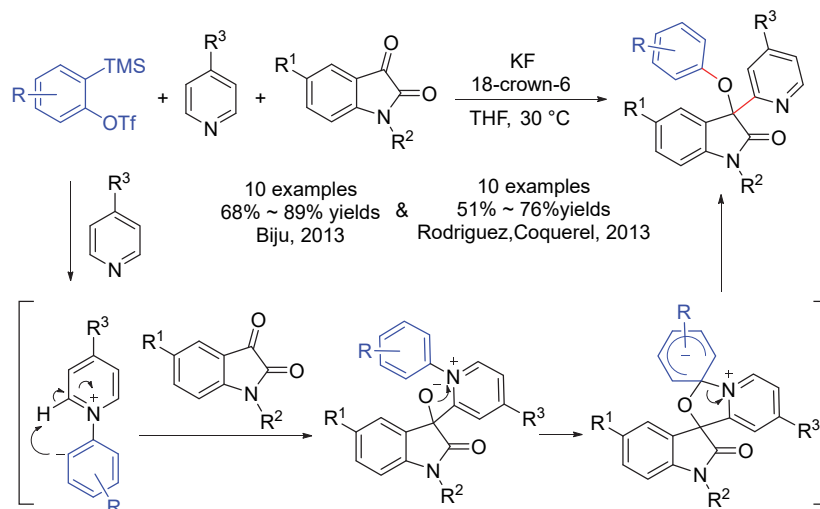
图式 47 芳炔、N-取代缺电子氮杂环丙烷和醛类化合物的三组分反应

Scheme 47 Three-component reaction of aryne, electron deficiency N-substituted azetidylene and aldehyde



图式 48 芳炔、氮杂环和羰基吲哚三组分反应

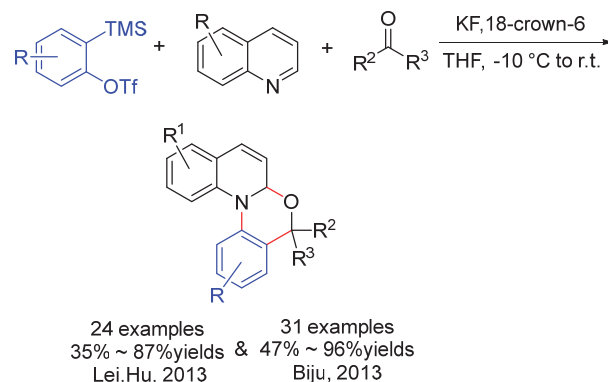
Scheme 48 Three-component reactions of aromatic alkynes, azetate rings and carbonyl indole



图式 50 芳炔、N-杂环和羰基吲哚的三组分反应的吡啶卡宾形成的反应途径

Scheme 50 The formation pathway of pyridine carbene in three-component reaction of aryne, N-heterocyclic and carbonyl indole

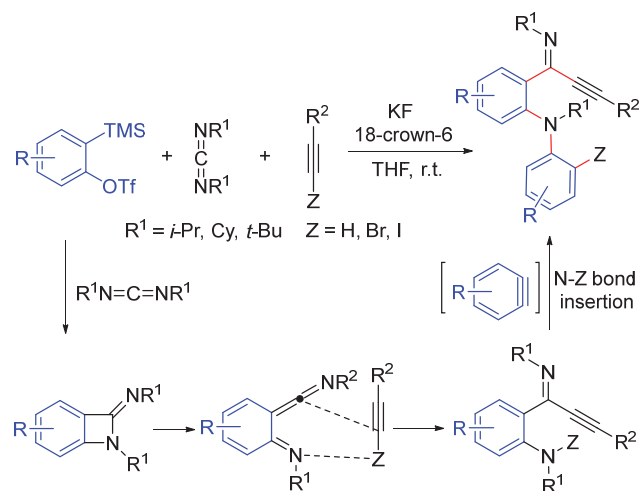
啉和不含 α -氢酮的三组分反应(Scheme 49), 目标产物的产率显著提高. 2013 年, Biju 课题组^[67]通过标记实验, 以吡啶作为亲核触发器, 揭示了涉及吡啶卡宾形成的反应机制, 即吡啶进攻芳炔产生的 1,3-两性离子中间体生成吡啶卡宾, 随后通过芳香亲核取代反应(S_NAr)途径进行分子内芳基转移形成 σ -络合物中间体, 该中间体进一步异构化为吲哚-2-酮衍生物(Scheme 50).



图式 49 芳炔、喹啉和酮的三组分反应

Scheme 49 Three-component reaction of aryne, quinoline and ketone

2014 年, 张文雄课题组^[69]报道了芳炔、碳二亚胺和末端炔烃或卤代炔烃的三组分反应(Scheme 51), 以高产率制得 2-氨基芳基炔胺. 该反应中, 首先是碳二亚胺与苯炔发生[2+2]环加成反应生成阿嗪类化合物, 之后选择性开环, 再与末端炔烃或卤代炔烃反应, 跨越六元环过渡态后发生 N-芳基化或 C-N 键与另一分子芳炔插入, 最终得到目标化合物. 该研究揭示了芳炔、碳二亚胺和末端炔烃或卤代炔烃的三组分反应中碳二亚胺的独特插入反应机制. 2015 年, Biju 课题组^[70]报道了芳



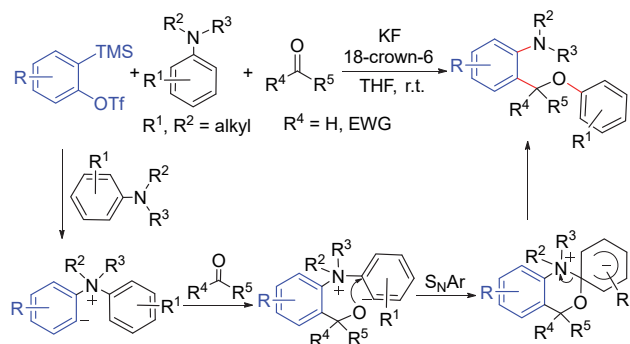
图式 51 芳炔、碳二亚胺和末端炔烃或卤代炔烃的三组分反应

Scheme 51 Three-component reaction of aryne, carbodiimide and terminal alkyne or halogenate

炔、芳香叔胺和醛酮的三组分反应(Scheme 52). 该反应的独特之处在于实现芳基到芳氨基迁移的同时生成邻位官能团取代的叔胺. 通过控制性实验证实了缺电子季铵盐中间体的生成是实现芳基迁移的关键.

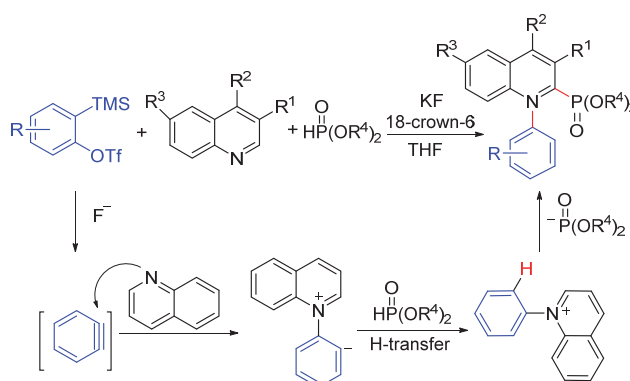
2016 年, 何林课题组^[71]报道了芳炔、缺电子氮杂芳烃和二烷基磷酸酯的三组分反应(Scheme 53). 该反应中, 缺电子的氮杂芳烃首先亲核进攻芳炔生成 1,3-两性离子中间体, 接着与二烷基磷酸酯发生亲核反应(质子转移后再亲核进攻)生成目标化合物, 反应体系中的二烷基磷酸酯既是质子源又是亲核试剂.

2016 年, Biju 课题组^[72]报道了芳炔、芳香叔胺和二氧化碳的三组分反应(Scheme 54). 使用芳炔环上含有缺电子取代基的芳香叔胺时, 可在实现芳基到芳基氨基迁移的同时得到邻氨基芳基苯甲酸酯, 显然吸电子的取代基削弱了芳环的芳香性. 当芳炔环上有富电子取代基时, 可增强芳环的芳香性, 进而导致芳基到芳基氨基



图式 52 芳炔、芳香叔胺和醛酮的三组分反应

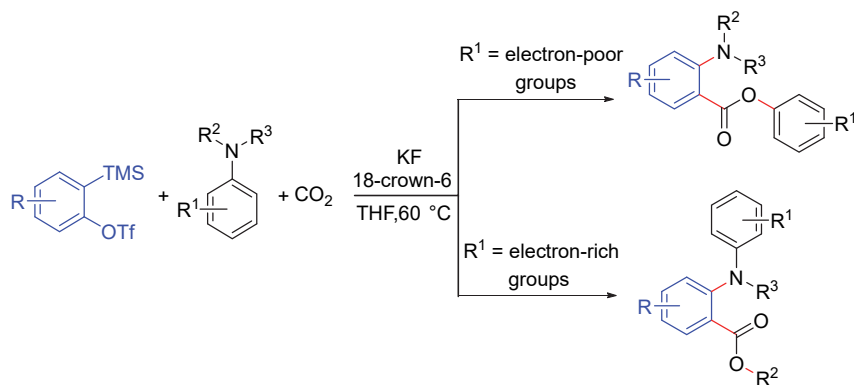
Scheme 52 Three-component reaction of aryne, aromatic tertiary amines and aldehyde ketone



图式 53 芳炔、缺电子氮杂芳烃和二烷基磷酸酯的三组分反应

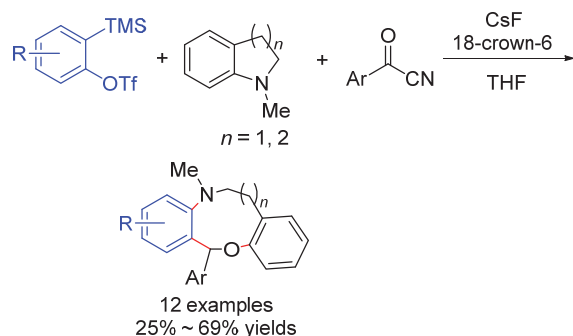
Scheme 53 Three-component reaction of aryne, electron-deficiency aza aromatic hydrocarbon and dialkyl phosphate

迁移受阻, 这时需借助氮氧烷基的迁移来制备目标化合物. 显然, 芳环的稳定性显著影响着反应的微观机制. 同年 Okuma 课题组^[73]报道了芳炔、醛和取代吡啶($n=1$)或四氢喹啉($n=2$)的三组分反应(Scheme 55). 该反应可用于制备含 *N,O*-杂环类化合物, 反应机理与芳基到芳基氨基迁移相类似.



图式 54 芳炔、芳香叔胺和二氧化碳的三组分反应

Scheme 54 Three-component reaction of aromatic hydrocarbons, aromatic tertiary amine and carbon dioxide



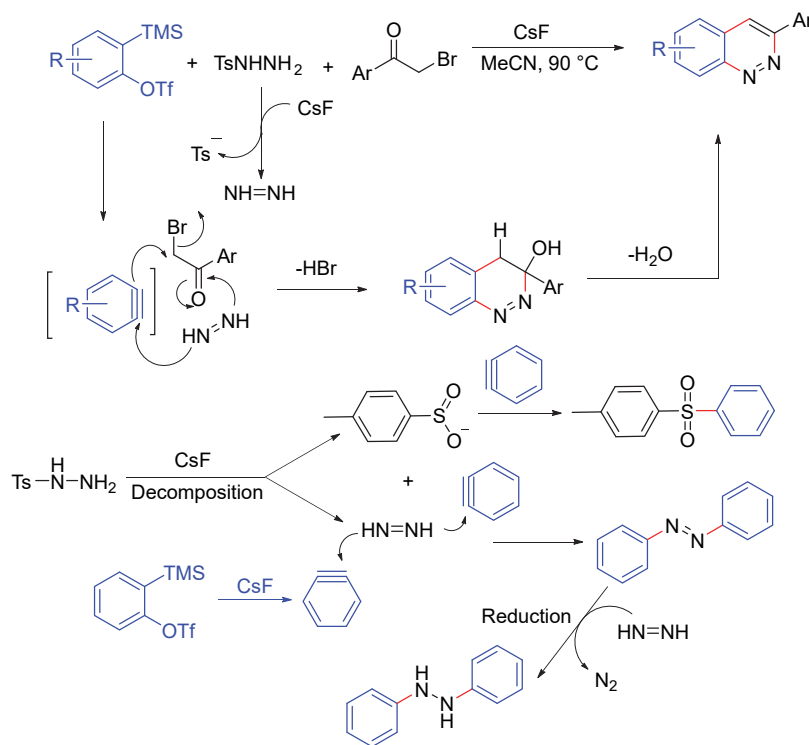
图式 55 芳炔、醛和取代吲哚($n=1$)或四氢喹啉($n=2$)的三组分反应

Scheme 55 Three-component reaction of aryne, aldehyde and substituted indole ($n=1$) or tetrahydroquinoline ($n=2$)

2016 年, 吴安心课题组^[74]报道了芳炔、对甲苯磺酰肼(TsNHNH_2)和 α -溴代芳基酮的三组分反应(Scheme 56). 机理表明, 反应首先是对甲苯磺酰肼在 CsF 的作用

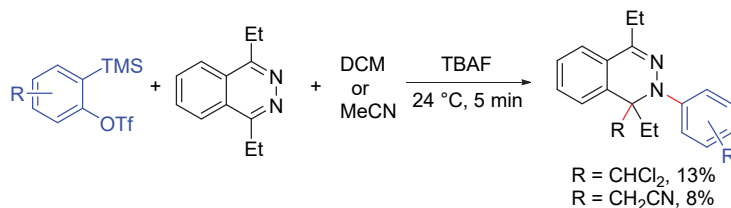
下生成二氮烯中间体开始, 随后该中间体与苯炔、 α -溴酮发生[2+2+2]环加成, 接着脱去一分子水生成目标产物 1,2-二氮苯. 另外, 作者通过控制实验证实, 如果体系中没有第三组分 α -溴代芳基酮时, 对甲苯磺酰肼则会在氟化铯作用下生成 4-甲苯亚磺酸根阴离子, 随后该阴离子与二氮烯对芳炔直接进行芳基化反应, 分别得到 1-甲基-4-(苯磺酰基)苯和二苯肼. 可见 α -溴酮是该反应发生[2+2+2]环加成反应的关键.

2016 年, Chenoweth 课题组^[75]报道了芳炔、苯并噻吩和 1,2-二氯乙烷或乙腈的三组分反应(Scheme 57). 值得一提的是, 1,2-二氯乙烷或乙腈在该反应体系中承担质子源和亲核试剂的双重角色. 2006 年, 郑建鸿课题组^[76]报道了芳炔、 N -杂芳香族(吡啶、喹啉、异喹啉)和腈类化合物的三组分反应(Scheme 58), 起初, 作者用吡啶作为 N -杂芳烃底物, 以优良产率获 N -芳基化 1,2-二氢-2-吡啶基腈类化合物. 2016 年, 谭嘉靖课题组^[77]报道



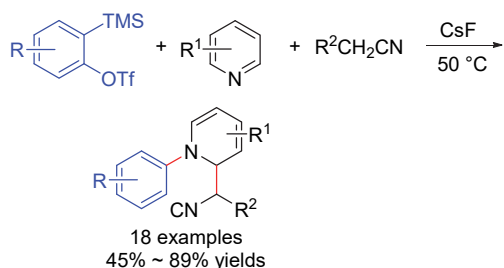
图式 56 芳炔、 TsNHNH_2 和 α -溴酮的三组分反应

Scheme 56 Three-component reaction of aryne, TsNHNH_2 and α -bromoaryl ketone



图式 57 芳炔、苯并噻吩和 1,2-二氯乙烷或乙腈的三组分反应

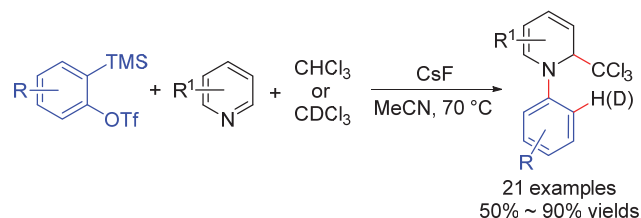
Scheme 57 Three-component reaction of aryne, benzothiophene and 1,2-dichloroethane or acetonitrile



图式 58 芳炔、*N*-杂芳香族(吡啶、喹啉、异喹啉)和腈类化合物的三组分反应

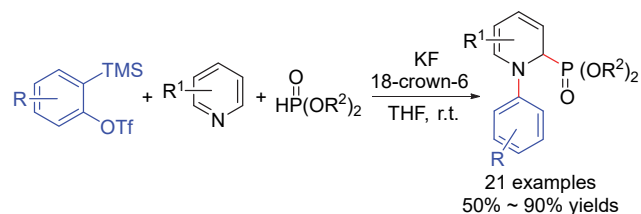
Scheme 58 Three-component reaction of aromatic, *N*-hetero-aromatics (pyridine, quinoline, isoquinoline) and nitrile compounds

了氯仿作为第三组分的同类型反应(Scheme 59), 并以优良的产率制得目标化合物. 此外, 何林课题组^[78]也报道了芳炔、*N*-杂芳香族(喹啉、异喹啉、菲啶和吡啶)和二烷基磷酸酯的三组分反应(Scheme 60).



图式 59 芳炔、*N*-杂芳香族和氯仿的三组分反应

Scheme 59 Three-component reaction of aryne, *N*-hetero aromatic and chloroform

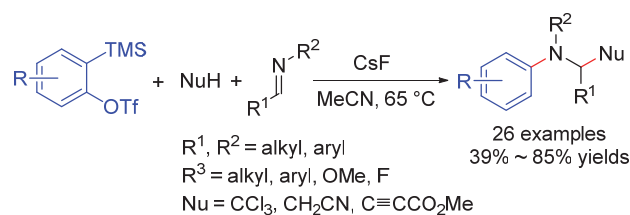


图式 60 芳炔、缺电子杂芳香族化合物和四氯化碳的三组分反应

Scheme 60 Three-component reaction of aryne, electron-deficiency heteroaryl compound and carbon tetrachloride

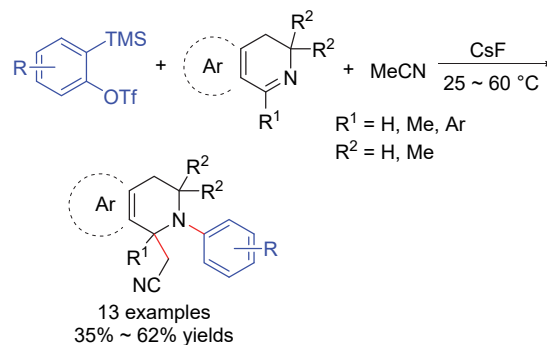
2017 年, 田仕凯课题组^[79]报道了芳炔、亚胺和各种碳亲核试剂(如氯仿、乙腈和丙酸甲酯)的三组分反应(Scheme 61). 同年, Voskressensky 课题组^[80]报道了芳炔、乙腈和异喹啉或吡啶的二氢类似物的三组分反应(Scheme 62), 高产率地合成了氰甲基取代的四氢异喹啉和四氢喹吩吡啶.

2017 年, Ramana 课题组^[81]报道了芳炔、 α -重氮- β -羰基磷酸盐和共轭烯烃的三组分反应(Scheme 63). 该反应在氟化物的介导下, α -重氮- β -羰基磷酸盐(如 Ohira)进行选择性的脱磷酸化, 所得 α -重氮羰基中间体在室温



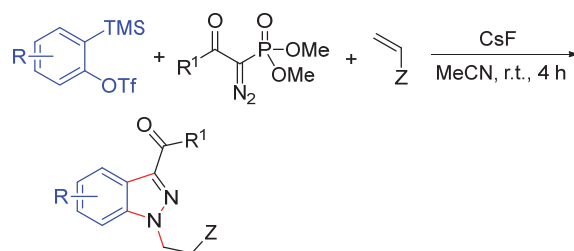
图式 61 芳炔、亚胺和各种碳亲核试剂的三组分反应

Scheme 61 Three-component reaction of aryne, imine and carbon nucleophile



图式 62 芳炔、乙腈和异喹啉或吡啶的二氢类似物的三组分反应

Scheme 62 Three-component reaction of aryne, acetonitrile and isoquinoline or dihydrogen analogues of pyridine



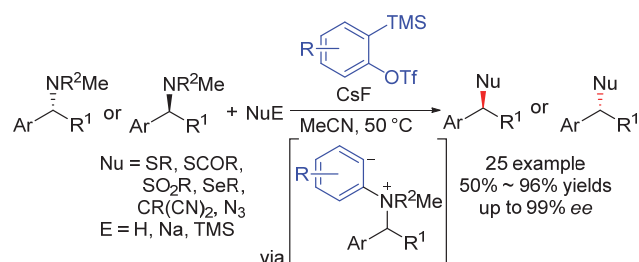
图式 63 芳炔、 α -重氮- β -羰基磷酸盐和共轭烯烃的三组分反应

Scheme 63 Three-component reaction of aryne, α -diazo- β -carbonylphosphonate and conjugated olefins

下与共轭烯烃和苯炔发生[3+2]环加成反应. 值得一提的是在该实验条件下, 生成的环加成产物反应活性高, 既可与过量的 α -重氮- β -羰基磷酸酯继续进行 N-酰化, 又可与共轭烯烃进行 Michael 加成反应, 因而该反应在有机中间体的合成中有潜在应用价值.

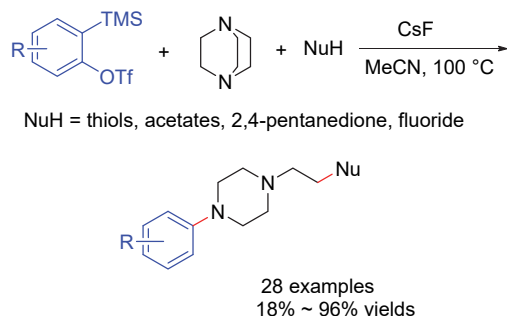
2017 年, 田仕凯课题组^[82]报道了芳炔、富含对映体的叔苄胺和各种亲核试剂(苯硫醇、硫代甲酸盐、硫代羧酸、亚磺酸、亚硫酸钠、硒醇、丙二腈和叠氮烯)的三组分反应(Scheme 64). 反应通过原位生成的铵盐发生 S_N2 亲核取代反应实现了构型反转, 并以中等至优异的产率合成了结构多样的高纯度苄基化合物, 且苄基化合物的整体立体特异性在反应结束后得以保留, 该方法

对合成复杂苄基化合物有重大意义. 2018 年, Ko 课题组^[83]报道了芳炔、1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(DABCO)和各种亲核试剂的三组分反应(Scheme 65). 在该反应中, 1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷可作为亲核试剂进攻芳炔生成 1,3-两性离子中间体, 随后与亲核试剂反应生成各种结构复杂的苯联哌嗪类衍生物, 其中硫醇、丙烯酸甲酯、乙酸烯丙酯、乙酸甲酯、氟化物和 2,4-戊二酮均可作为亲核试剂. 2020 年, 该课题组^[84]接着报道了同类型的三组分反应. 两者反应历程类似, 唯一不同的是后者使用氮亲核试剂作为第三组分.



图式 64 芳炔、富含对映体的叔苄胺和各种亲核试剂的三组分反应

Scheme 64 Three-component reaction of aryne, enantiomer-rich tertiary benzylamine and nucleophile

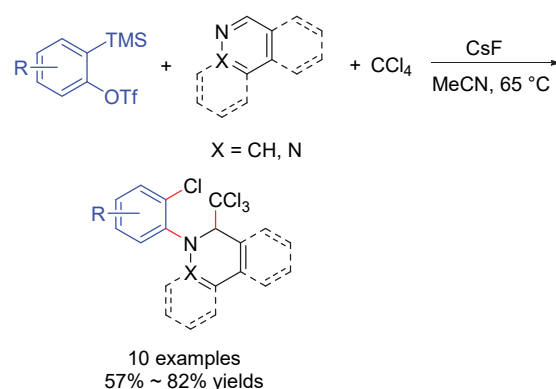


图式 65 芳炔、DABCO 和各种亲核试剂的三组分反应

Scheme 65 Three-component reaction of aryne, DABCO, acetonitrile and nucleophile

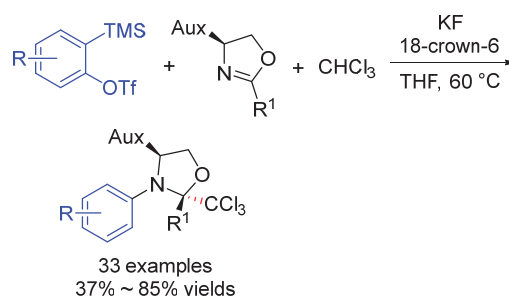
2018 年, 田仕凯和余志祥课题组^[85]报道了芳炔、缺电子氮杂芳烃和四氯化碳的三组分反应(Scheme 66), 其中缺电子的氮杂芳烃可通过去芳构化作为 C=N 双键的来源. 该反应将 C=N 和 C—C 键插入到 C—Cl 键中, 逐步生成 C—N、C—Cl 及 C—C 键, 为有机合成中利用四氯化碳提供了一种新策略. 2019 年, 彭勃课题组^[86]报道了芳炔、噁唑啉和氯仿的三组分反应(Scheme 67), 以较高的产率制得目标化合物. 有趣的是通过对各种手性助剂筛选, 发现异丙基(*i*-Pr)是一种性能优良的助剂(Aux), 可用于三氯甲基噁唑啉合成非对映选择性优异的手性噁唑啉体系当中.

2019 年, 田仕凯课题组^[87]报道了苯炔、叔胺和有机



图式 66 芳炔、缺电子杂芳族化合物和四氯化碳的三组分反应

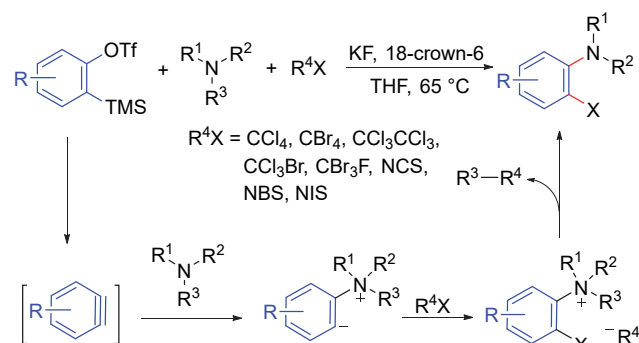
Scheme 66 Three-component reaction of aryne, electron-deficiency heteroaryl compound and carbon tetrachloride



图式 67 芳炔、噁唑啉和氯仿的三组分反应

Scheme 67 Three-component reaction of aryne, oxaziridine and chloroform

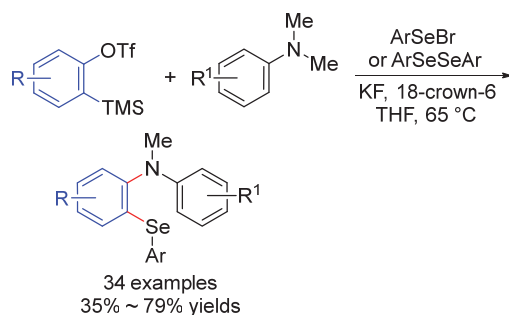
卤化物的三组分反应(Scheme 68). 该反应中, 含有孤对电子的叔胺氮原子亲核进攻苯炔, 生成 1,3-两性离子中间体, 再与有机卤化物发生脱烷基化反应, 最终以高产率制得目标化合物. 同年, Biju 课题组^[33]也报道了苯炔、苯叔胺和芳基硒或溴化硒的三组分反应(Scheme 69). 同样以高产率获得硒醚类化合物.



图式 68 苯炔、叔胺和有机卤化物的三组分反应

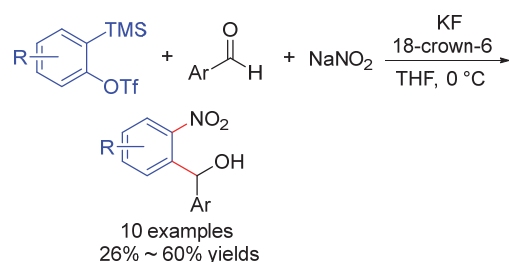
Scheme 68 Three-component reaction of benzene, tertiary amines and organic halide

2016 年, Mhaske 课题组^[88]报道了芳炔、亚硝酸钠和

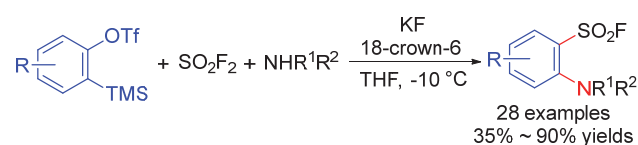


图式 69 苯炔、苯叔胺和芳基硒或溴化硒的三组分反应
Scheme 69 Three-component reaction of benzyne, phenyltertiary amine and arylselenium or seleniumbromide

醛的三组分反应(Scheme 70), 发现亚硝酸钠作为亲核试剂可进攻苯炔, 产生的芳基负离子被醛捕获生成 2-硝基苯基甲醇衍生物. 2019 年, 该课题组^[89]接着报道了芳炔、仲胺与硫酰氟(SO_2F_2)的三组分反应(Scheme 71). 该反应可能的机理为仲胺作为亲核试剂进攻芳炔生成两性离子中间体, 然后该中间体随后被硫酰氟淬灭生成邻氨基芳基磺酰氟类化合物.



图式 70 芳炔、亚硝酸钠和醛的三组分反应
Scheme 70 Three-component reaction of aryne, sodium nitrite and aldehyde

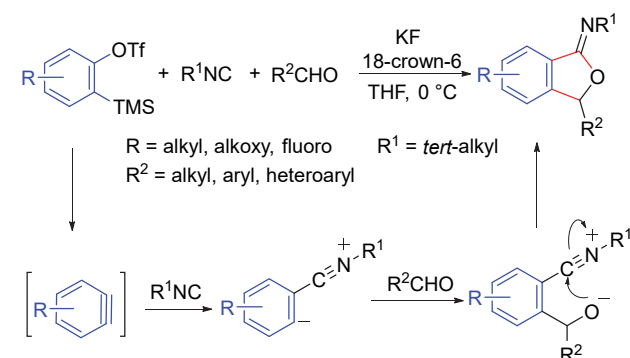


图式 71 芳炔、仲胺与硫酰氟的三组分反应
Scheme 71 Three-component reaction of aryne, secondary amine and sulfonyl fluoride

5 芳炔参与的碳芳基化三组分反应

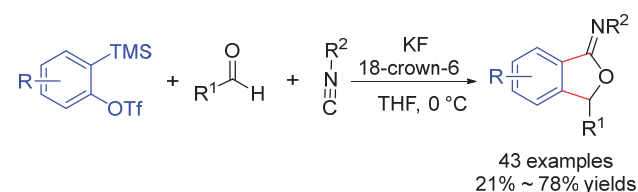
芳炔和羰基化合物、缺电子烯烃/炔烃的多组分反应通常是芳炔先与缺电子烯烃/炔烃发生 σ -键或 π -键插入反应生成相应的两性离子中间体, 然后该中间体再与各类羰基化合物发生亲核加成生成邻位官能化产物, 或自身发生分子内环化生成苯并五元杂环化合物或多取代萘衍生物. 在芳炔参与异腈的氮芳构化三组分反应^[90]的基础上, Yoshida 课题组^[91]于 2004 年报道了苯炔、异腈和醛的三组分反应(Scheme 72). 在该反应中, 异腈亲

核进攻苯炔生成芳基负离子中间体, 接着该中间体与醛发生分子内亲核反应生成苯并咪唑类化合物.

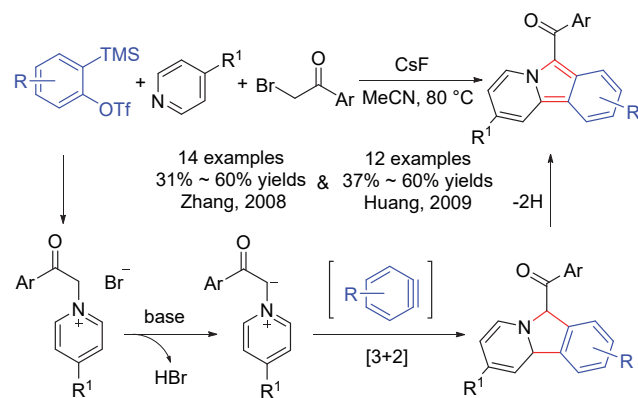


图式 72 苯炔、异腈和醛的三组分反应
Scheme 72 Three-component reaction of benzyne, isonitrile and aldehyde

2007 年, Yoshida 课题组^[92]报道了芳炔、异氰化物和醛的三组分反应(Scheme 73). 作者通过 3-甲基苯基参与的三组分反应, 间接证实了异氰化物与芳炔亲核加成反应的可逆性, 并发现亲电试剂活性的大小对反应的区域选择性有显著影响. 值得一提的是该反应可直接合成传统方法难以合成的苯并环化亚氨基二氢异苯并咪唑或亚氨基二氢吡咯类衍生物. 之后不久, 张玉红课题组^[93]和黄贤课题组^[94]分别独立报道了芳炔、吡啶和 2-溴代芳基酮的三组分反应(Scheme 74). 溴代芳基酮与吡啶发生氮烷基化, 接着在碱的作用下脱去一分子溴化



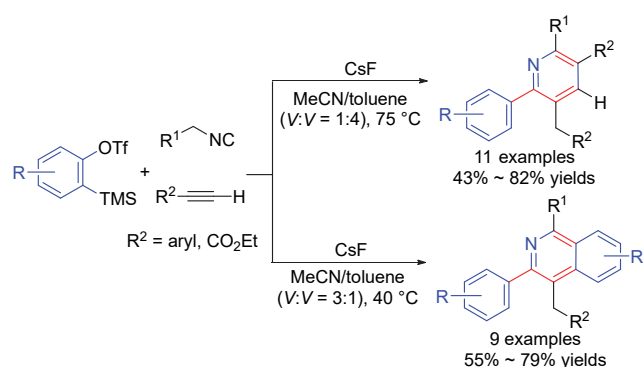
图式 73 芳炔、异氰化物和醛的三组分反应
Scheme 73 Three-component reaction of aromatic alkyne, isocyanide and aldehyde



图式 74 芳炔、吡啶和 2-溴代芳基酮的三组分反应
Scheme 74 Three-component reaction of aryne, pyridine and 2-bromoacetylacetone

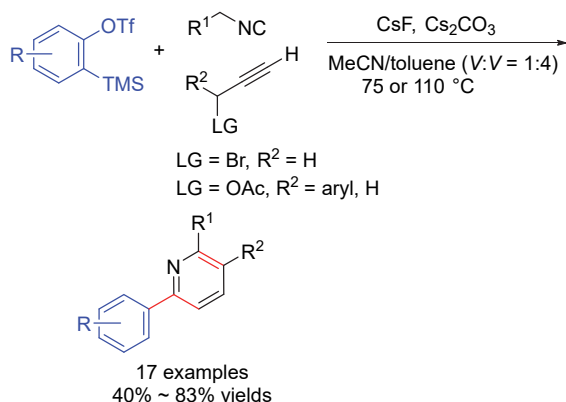
氢, 生成的 1,2-两性离子中间体与芳炔发生[3+2]环加成后再脱质子化生成目标化合物。

2009 年, 黄贤课题组^[95-96]报道了芳炔、异腈和末端炔烃的三组分反应(Scheme 75). 该反应可通过控制混合溶液的比例来制备不同的产物. 在 $V(\text{乙腈}):V(\text{甲苯})=1:4$ 混合溶剂体系中得到的是苯并吡啶化合物, 而在 $V(\text{乙腈}):V(\text{甲苯})=3:1$ 溶剂体系中得到的是异喹啉类化合物. 遗憾的是此类通过控制溶剂比来控制产物的微观机制尚不清楚. 2013 年, 伍新燕课题组^[97]报道了苯炔、异腈和 3-溴代或 3-乙酰氧基丙炔的三组分反应(Scheme 76), 选择性地合成了一系列二取代或三取代吡啶。



图式 75 芳炔、异腈和末端炔烃的三组分反应

Scheme 75 Three-component reaction of aryne, isonitrile and terminal alkyne

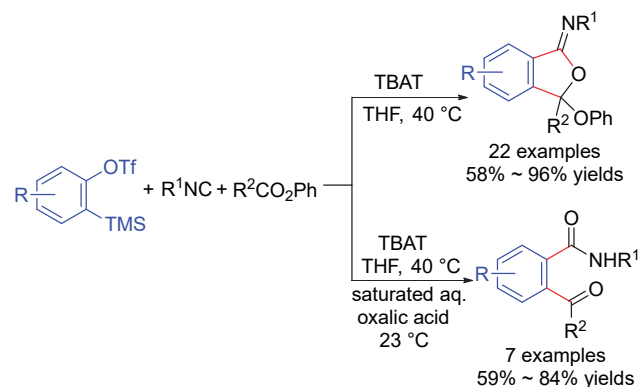


图式 76 苯炔、异腈和 3-溴代或 3-乙酰氧基丙炔的三组分反应

Scheme 76 Three-component reaction of benzyne, isonitrile and 3-bromopropyne or 3-acetoxypropyne

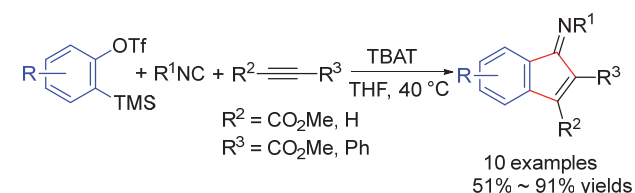
2011 年, Stoltz 课题组^[98]报道了苯炔、异腈和酯类化合物的三组分反应(Scheme 77). 作者通过研究发现, 该反应在四丁基二氟三苯硅酸铵(TBAT)作用下可生成苯并呋喃类化合物, 而在此条件下继续加入饱和草酸溶液则得到邻位酰胺酮类化合物. 显然, 饱和草酸溶液改

变了此反应的历程, 但具体的微观机制尚不清楚. 除此之外, 作者在本文中报道了苯炔、异腈和活化炔烃化合物的三组分反应(Scheme 78), 高产率得到了目标化合物, 其反应机制与苯炔、异腈和酯类化合物在 TBAT 作用下的反应机制相类似. 2011 年, Yoshida 课题组^[99]报道了苯炔、异腈和溴代化合物的三组分反应(Scheme 79). 在该反应中, 异腈首先亲核进攻芳炔生成两性离子中间体, 再被溴化物亲电试剂进攻, 发生电子转移生成目标产物。



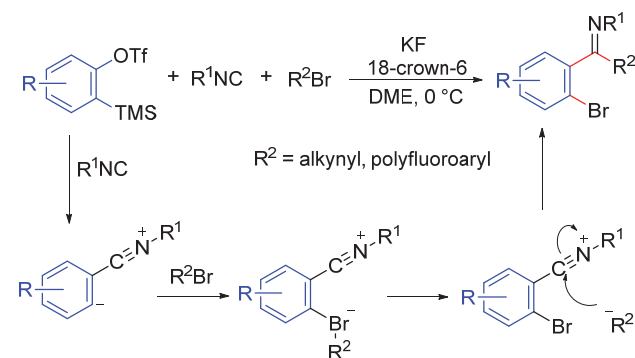
图式 77 苯炔、异腈和酯类化合物的三组分反应

Scheme 77 Three-component reaction of benzyne, isonitrile and ester



图式 78 苯炔、异腈和活化炔烃化合物的三组分反应

Scheme 78 Three-component reaction of benzyne, isonitrile and activated alkyne

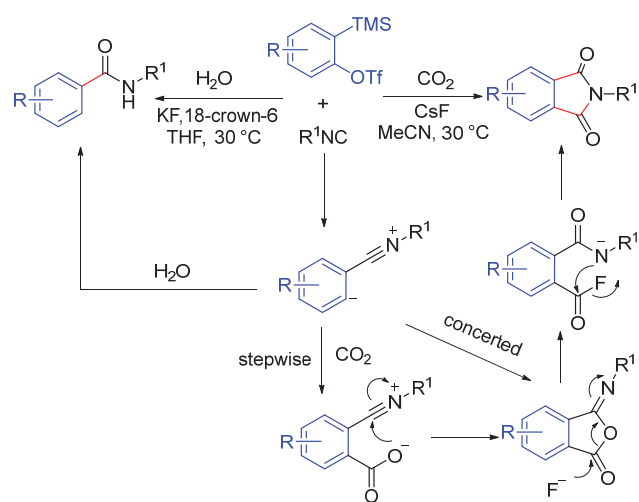


图式 79 苯炔、异腈和溴代化合物的三组分反应

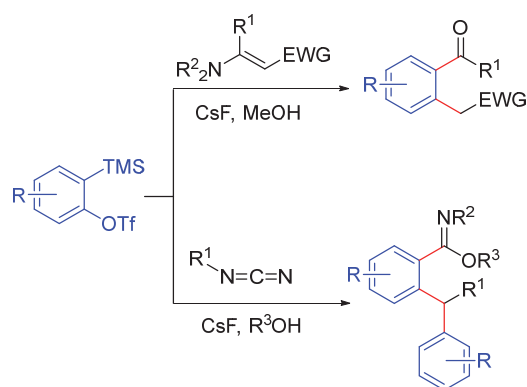
Scheme 79 Three-component reaction of benzyne, isonitrile and bromide

2014 年, Biju 课题组^[100]报道了芳炔、异氰化合物、二氧化碳或水的三组分反应(Scheme 80). 当二氧化碳

作第三组分时,可制得 *N*-取代邻苯二甲酰亚胺.可能的反应机理为异氰化合物亲核进攻芳炔,生成的 1,4-两性离子中间体继续与二氧化碳反应,通过协同或逐步反应机制生成亚氨基苯并呋喃酮,亚氨基苯并呋喃酮经开环后再环化生成另外一种亚氨基苯并呋喃酮,并进一步环化,为后续反应提供邻苯二甲酰亚胺衍生物.当用水作第三组分时,可捕获芳炔与异氰化合物反应产生的中间体并生成苯甲酰胺衍生物.随后,汪顺义课题组^[101]和 Pirali 课题组^[102]也报道了类似的工作.2014 年,史峰课题组^[103]报道了芳炔、醇类化合物和活化烯烃或碳二亚胺的三组分反应(Scheme 81),并通过 DFT 理论计算揭示了芳炔插入乙烯基酰胺中的碳碳双键和碳二亚胺中的碳氮双键的微观机制.



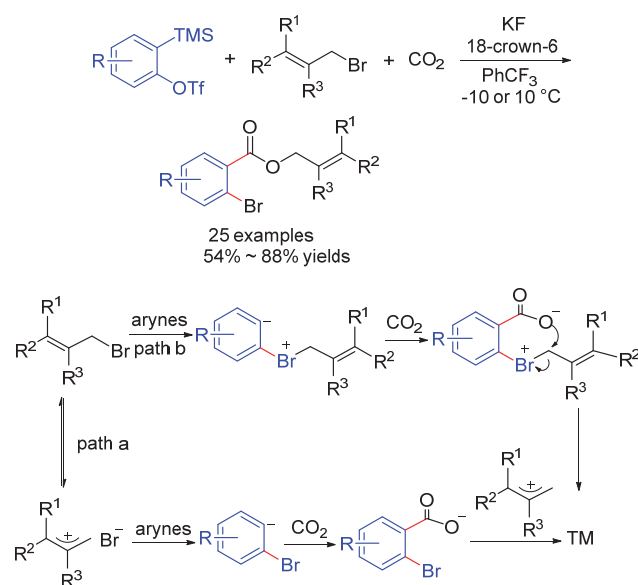
图式 80 芳炔、异氰化合物和二氧化碳或水的三组分反应
Scheme 80 Three-component reaction of aryne, isocyanide and carbon dioxide or water



图式 81 芳炔、醇类化合物和活化烯烃或碳二亚胺的三组分反应
Scheme 81 Three-component reaction of aromatic alkynes, alcohol compounds and activated olefins or carbodiimides

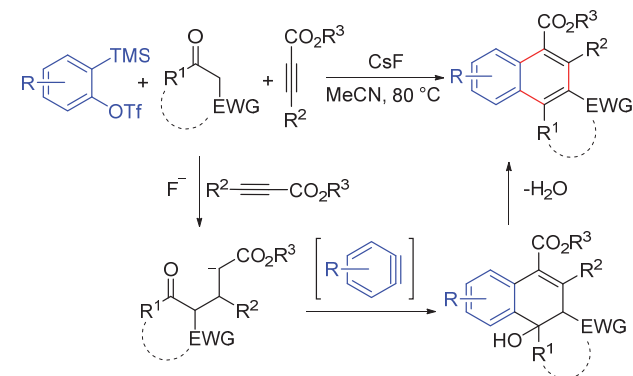
2019 年,江焕峰课题组^[104]报道了苯炔、烯丙基溴化物和二氧化碳的三组分反应(Scheme 82).作者对该

反应提出可能的反应机理为烯丙基溴化物首先重排为碳正和溴负离子,溴负离子亲核进攻苯炔生成芳基负离子,接着该中间体被体系中的二氧化碳捕获并发生亲电反应生成苯甲酸根负离子,苯甲酸根负离子继续与体系中游离的烯丙基碳正离子反应生成目标化合物;或者是烯丙基溴化物直接进攻苯炔生成 1,3-两性离子中间体,该中间体被体系中的二氧化碳捕获生成苯甲酸根溴化物中间体,随后再发生重排生成目标化合物.遗憾的是,针对这两种可能的反应机制,作者没有进行相关的 DFT 理论计算研究,导致反应到底遵循哪种微观机制也就不得而知.



图式 82 苯炔、烯丙基溴化物和二氧化碳的三组分反应
Scheme 82 Three-component reaction of benzyne, allyl bromide and carbon dioxide

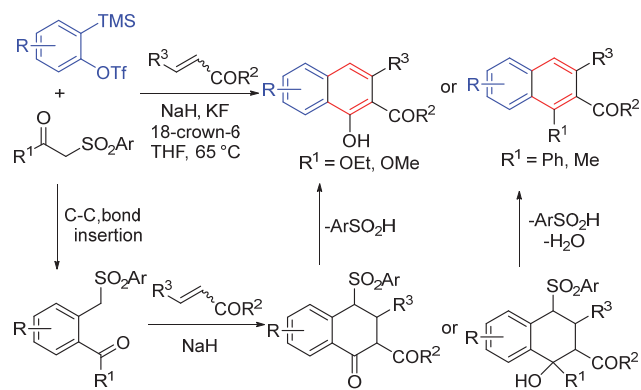
2016 年,吴安心和舒文明课题组^[105]报道了芳炔、1,3-二羰基化合物和炔酸盐的三组分反应(Scheme 83).该反应通过[2+2+2]环加成反应生成目标产物.可能



图式 83 芳炔、1,3-二羰基化合物和炔酸盐的三组分反应
Scheme 83 Three-component reaction of aryne, 1,3-dicarbonyl compound and alkynyl compound

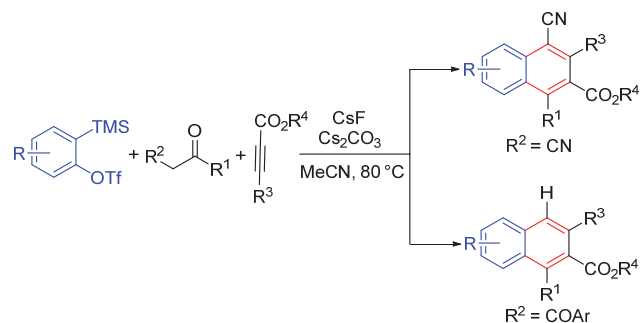
的机理是去质子化的 1,3-二羰基化合物首先进攻炔酸盐生成碳负离子中间体, 中间体再以环化方式与芳炔反应生成苯并六元环醇类化合物, 进一步脱去一分子水后生成目标产物。

2007 年, 黄贤课题组^[106]报道了芳炔、 β -酮磺和缺电子烯烃的三组分反应(Scheme 84)。该反应以中等至良好的产率制得多取代萘酚和萘衍生物。2018 年, 吴安心和舒文明课题组^[107]用 α -氰基丙酮($R^2=CN$)或 1,3-二酮($R^2=COAr$)也实现了芳基和炔酸盐的两种三组分 σ -键插入/苯环化转化反应, 分别制得各种多取代萘衍生物(Scheme 85)。



图式 84 芳炔、 β -酮磺和缺电子烯烃的三组分反应

Scheme 84 Three-component reaction of aryne, β -keto sulfone and electron-deficiency olefin



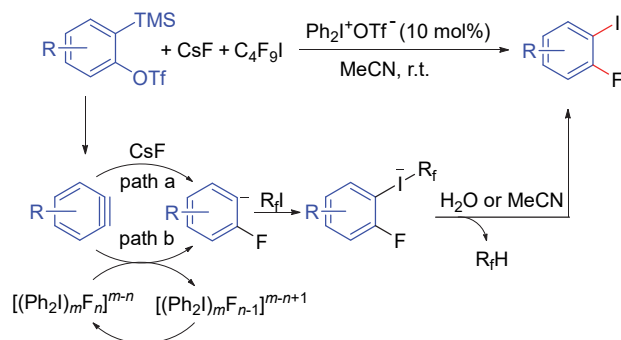
图式 85 芳炔、 α -氰基丙酮($R^2=CN$)或 1,3-二酮 ($R^2=COAr$)和炔酸盐的三组分反应

Scheme 85 Three-component reaction of aryne, α -cyanoacetone ($R^2=CN$) or 1,3-diketone ($R^2=COAr$) and alkynate

6 其他反应类型

2015 年, 胡金波课题组^[108]报道了芳炔、CsF 和 C_4F_9I (R_fI)的三组分反应(Scheme 86)。该反应以 CsF 作为氟源, R_fI 作为亲电试剂, 在 $Ph_2I^+OTf^-$ 催化下实现了芳基邻位双卤素化。基于控制性实验作者给出了可能的反应机理: 首先是氟离子亲核进攻芳炔, 生成的氟芳基阴离子被 R_fI 捕获生成碘络合物, 接着脱质子后转化为碘代芳基氟化物。相比传统氟源提供的氟离子, 从 Ph_2-

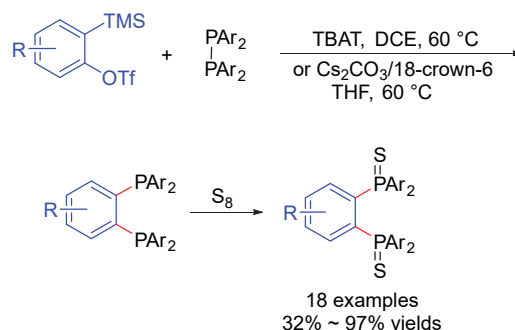
I^+OTf^- 中提取的氟离子反应活性更高。该工作不仅提供了一种简单芳基氟化策略, 并且开创了无过渡金属催化下芳基转化的先例。



图式 86 芳炔、CsF 和 C_4F_9I 的三组分反应

Scheme 86 Three-component reaction of aryne, CsF and C_4F_9I

2018 年, Miura 课题组^[109]报道了芳炔、四芳基二膦和 S_8 的芳炔插入反应(Scheme 87)。该反应首先是芳炔与四芳基二膦发生插入反应生成 1,2-双(二芳基膦基)苯类化合物, 再经硫单质氧化后得到稳定的硫代双膦化合物。该反应的亮点在于一步构建两个 C—P 键, 且该产物在催化领域有着广泛的潜在应用价值。此外, 作者结合控制性实验和 DFT 理论计算得出了相应的微观反应机理。

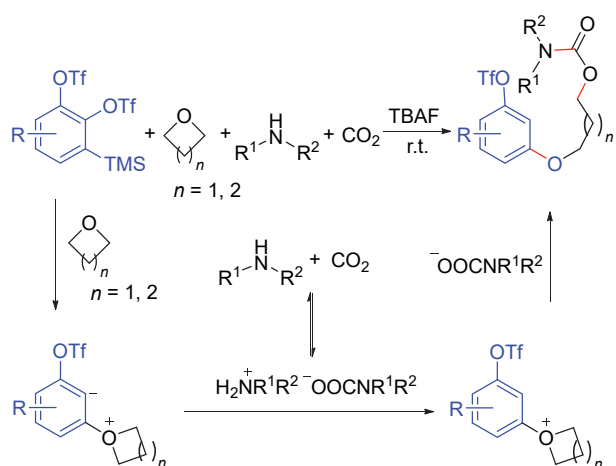


图式 87 芳炔、四芳基二膦和 S_8 的芳炔插入反应

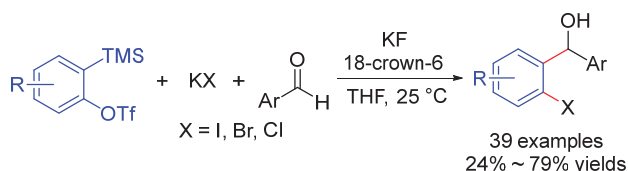
Scheme 87 Aromatic insertion reaction of aromathyne, tetraaryldiphosphine and S_8

2018 年, 江焕峰课题组^[110]报道了芳炔、环醚、 CO_2 和胺的四组分反应(Scheme 88)。该反应使用 3-(三甲硅基)-1,2-双三氟甲烷磺酸酯作为芳炔前体, 以中等至优良的产率获得官能化氨基甲酸酯衍生物。可能的反应机理表明, 首先是环醚中带孤对电子的氧原子亲核进攻芳炔生成 1,3-两性离子中间体, 然后该中间体被二乙胺和 CO_2 原位生成的氨基甲酸酯铵阳离子质子化后再开环, 生成目标化合物。

2019 年, Biji 课题组^[111]报道了芳炔、碘化钾和醛的三组分反应(Scheme 89)。该反应中碘负离子亲核进攻

图式 88 芳炔、环醚、CO₂和胺的四组分反应

Scheme 88 Four-component reaction of aryne, cyclic ether, CO₂ and amine

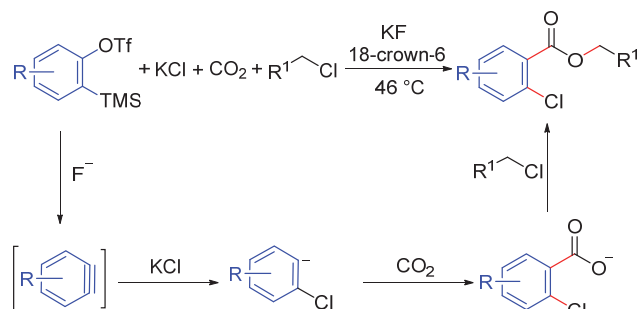


图式 89 芳炔、碘化钾和醛的三组分反应

Scheme 89 Three-component reaction of aryne, potassium iodide and aldehyde

芳炔产生芳基负离子中间体, 再被醛基中的碳正离子亲电进攻生成目标化合物碘代苯甲醇。底物拓展实验表明, 该反应具有良好的官能团耐受性。此外, 作者发现 KBr 和 KCl 也可引发反应, 亲电试剂也可被 *N*-甲基靛红和 CO₂ 替代。

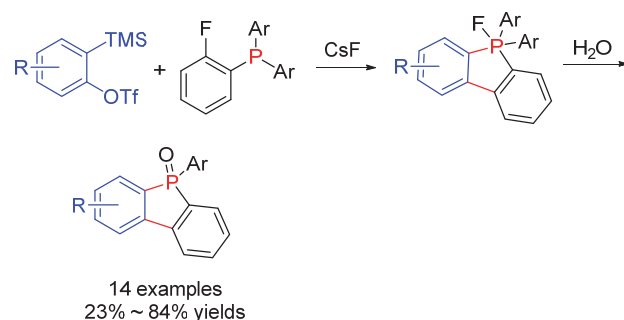
2019 年, 江焕峰课题组^[112]报道了芳炔、无机盐、二氧化碳和氯代烃的三相四组分反应(Scheme 90)。该反应以 KCl 作氯源, 在 18-crown-6 存在的条件下进攻芳炔生成 2-氯芳基阴离子, 该阴离子再被 CO₂ 捕获生成 2-氯苯甲酸盐, 随后再与氯代烷烃反应生成 2-氯苯甲酸盐。



图式 90 芳炔、无机盐、二氧化碳和氯代烃的四组分反应

Scheme 90 Four-component reaction of aryne, inorganic salt, carbon dioxide and chlorocarbon

2020 年, Tobisu 课题组^[113]报道了芳炔参与的芳香亲核取代、脱芳基化的新型环合反应(Scheme 91)。反应首先由 P(III)化合物亲核进攻芳炔生成芳基负离子开始, 然后发生分子内芳香亲核取代生成二苯并磷杂环化合物, 再与水发生脱芳基化反应得到二苯并磷杂茂类化合物。此外, 作者用无氟取代的三苯基磷为底物, 也可与苯炔反应生成二苯并磷杂茂类化合物。该方法适合制备多氟取代的二苯并磷杂茂类化合物。



图式 91 芳炔引发的芳香亲核取代/脱芳基化反应

Scheme 91 Aromatic nucleophilic substitution/dearonylation reaction initiated by aryne

7 结论与展望

多组分反应是指多种简单反应原料同时参加且选择性地一步构建复杂多官能团目标化合物的合成方法。此类反应可最大限度地构建复杂结构化合物的骨架, 契合有机合成中的“原子经济性”原则。目前, 多组分反应所面临的重大挑战就是反应选择性比较差及反应机理难以考证。实现多组分反应体系中各反应底物的有序、高效组装, 进而选择性地合成目标化合物是该类反应的研究热点。本文总结了近十年以来芳炔参与的磷、硫、氧、氮、碳的芳基化三组分反应研究进展, 也对通过芳炔参与的芳基化反应在芳环上构建碳-杂键多取代芳烃的机理进行了详细的阐述。相对于传统芳基化方法, 芳炔参与的反应具有绿色、温和、高效等优点, 因而近年来广泛应用在结构多样化的芳基磷、芳基硫、芳基氮和芳基碳化合物的合成, 尤其是具有生理活性的含硫和含氮的药物中间体。然而, 截至目前芳炔参与的芳基化三组分反应研究仍面临着重大机遇和严峻挑战, 例如芳炔与无机物、有机磷化合物和亲电试剂的三组分反应研究比较少见, 三组分反应策略很难快速合成催化反应中重要的邻位取代芳基磷配体, 三组分反应距离实现工业化仍任重道远等。因此, 将理论与实验有机结合, 从活性中间体的结构性质入手, 合理设计芳炔与含磷试剂、无机物及亲电试剂的多组分反应, 探究其微观的反应机制, 同时引入不对称催化技术调控三组分反应产物, 手性将是该领域今后发展的重中之重。

References

- [1] (a) Demmer, C. S.; KrogsgaardLarsen, N.; Bunch, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7981.
(b) Montchamp, J. L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 77.
(c) Zhang, J.; Ding, D.; Wei, Y.; Xu, H. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2870.
- [2] (a) Otzen, T.; Wempe, E. G.; Kunz, B.; Seydel, J. K. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 240.
(b) Zhang, K.; Xu, X.; Qing, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 556 (in Chinese).
(张柯, 徐修华, 卿凤翎, 有机化学, **2015**, *35*, 556.)
(c) Lee, C. F.; Liu, Y. C.; Badsara, S. S. *Chem.-Asian J.* **2014**, *9*, 706.
(d) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8807.
- [3] (a) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.
(b) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.
- [4] (a) Wang, Y.; Wu, M.; Ding, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 757 (in Chinese).
(王勇, 吴梅, 丁贻祥, 有机化学, **2010**, *30*, 757.)
(b) Xu, Q.; Jia, X.; Li, X.; Sun, Q.; Zhou, Y.; Yin, S.; Han, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1340 (in Chinese).
(徐清, 贾小娟, 李晓慧, 孙清, 周永波, 尹双凤, 韩立彪, 有机化学, **2014**, *34*, 1340.)
(c) Jablonkai, E.; Keglevich, G. *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*, 429.
(d) Jablonkai, E.; Keglevich, G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, *46*, 281.
- [5] (a) Yang, M.; Pei, J.; Yan, G.; Weng, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 343 (in Chinese).
(杨明华, 裴吉, 严国兵, 翁秋月, 有机化学, **2013**, *33*, 343.)
(b) Umierski, N.; Manolikakes, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 188.
(c) Johnson, M. W.; Bagley, S. W.; Mankad, N. P.; Mascitti, V.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4404.
(d) RichardsTaylor, C. S.; Blakemore, D. C.; Willis, M. C. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 12679.
- [6] (a) Wenk, H. H.; Winkler, M.; Sander, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 502.
(b) Okuma, K. *Heterocycles* **2012**, *85*, 515.
(c) Bhojgude, S. S.; Biju, A. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1520.
(d) Wu, C.; Shi, F. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 116.
(e) Modha, S. G.; Mehta, V. P.; VanderEycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5042.
- [7] Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1211.
- [8] Matsuzawa, T.; Yoshida, S.; Hosoya, T. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4197.
- [9] (a) Chen, L.; Zhang, C.; Wen, C.; Zhang, K.; Liu, W.; Chen, Q. *Catal. Commun.* **2015**, *65*, 81.
(b) Chen, Q.; Zhang, C.; Du, Z.; Chen, H.; Zhang, K. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2094.
(c) Wen, C.; Chen, Q.; He, Z.; Yan, X.; Zhang, C.; Du, Z.; Zhang, K. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5470.
(d) Chen, Q.; Yan, X.; Du, Z.; Zhang, K.; Wen, C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 276.
(e) Chen, Q.; Yan, X.; Wen, C.; Zeng, J.; Huang, Y.; Liu, X.; Zhang, K. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9476.
(f) Huang, Y. T.; Chen, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 4087 (in Chinese).
(黄远婷, 陈迁, 有机化学, **2020**, *40*, 4087.)
(g) Shi, J. R.; Li, L. G.; Li, Y. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 3892.
(h) Kashmiri N.; Pranjali, G. *Synlett* **2020**, *31*, 750.
- [10] (a) Sourav G.; Daesung, L. *Synth. Catal.* **2021**, *363*, 657.
(b) Kashmiri, N.; Pranjali, G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 9549.
- [11] Yoshida, S.; Hosoya, T. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 583.
- [12] Bhunia, A.; Kaicharla, T.; Porwal, D.; Gonnade, R. G.; Biju, A. T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11389.
- [13] Bhunia, A.; Roy, T.; Gonnade, R. G.; Biju, A. T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5132.
- [14] Bhattacharjee, S.; Raju, A.; Gaykar, R. N.; Gonnade, R. G.; Roy, T.; Biju, A. T. *J. Org. Chem.* **2020**, *15*, 2203.
- [15] Xie, P.; Yang, S.; Guo, Y.; Cai, Z.; Dai, B.; He, L. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8872.
- [16] Huang, Y. T.; Chen, Q. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 7010.
- [17] Jin, J. H.; Kim, J.; Han, S. *J. Org. Lett.* **2022**, *24*, 2192.
- [18] Liu, F. L.; Chen, J. R.; Zou, Y. Q.; Wei, Q.; Xiao, W. *J. Org. Lett.* **2014**, *16*, 3768.
- [19] Hazarika, H.; Neog, K.; Sharma, A.; Das, B.; Gogoi, P. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5846.
- [20] Lou, M. M.; Wang, H.; Li, Z. Q.; Guo, X. S.; Zhang, F. G.; Wang, B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5915.
- [21] Qiu, D.; Gu, R.; Wang, J.; Shi, J.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10814.
- [22] Dai, L.; Tan, M.; Lan, Y.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10530.
- [23] Hazaria, H.; Gogoi, P. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2727.
- [24] Arbuzov, B. A. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 307.
- [25] Xu, H. D.; Cai, M. Q.; He, W. J.; Hu, W. H.; Shen, M. H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 7623.
- [26] (a) Lin, W.; Sapountzis, I.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4258.
(b) Yoshida, S.; Hosoya, T. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4197.
(c) Fan, R.; Tan, C.; Liu, Y. G.; Zhao, X. W.; Tian, J. J.; Yoshidab, H. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 299.
- [27] Peng, X. L.; Ma, C.; Xu, Z. H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4154.
- [28] Zeng, Y.; Hu, J. B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 856.
- [29] Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550.
- [30] Zheng, T.; Tan, J.; Fan, R.; Su, S.; Liu, B.; Tan, C.; Xu, K. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1303.
- [31] Fan, R.; Liu, B.; Zheng, T.; Xu, K.; Tan, C.; Zeng, T.; Su, S.; Tan, J. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7081.
- [32] Jian, H.; Wang, Q.; Wang, W. H.; Li, Z. J.; Gu, C. Z.; Dai, B.; He, L. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2876.
- [33] Gaykar, R.; Guin, A.; Bhattacharjee, S.; Biju, A. T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9613.
- [34] Subrata, B.; Akkattu, T.; Biju, A. T. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9097.
- [35] Hu, Y. F.; Huang, Y. T.; Zhao, X.; Li, X. W.; Chen, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7066.
- [36] Garima, J.; Biju, A. T. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9083.
- [37] Meng, D. P.; Ni, C. F.; Zhou, M.; Li, Y.; Hu, J. B. *Chem.-Eur. J.* **2022**, *28*, e202104395.
- [38] Okuma, K.; Hino, H.; Sou, A.; Nagahora, N.; Shioji, K. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 1030.
- [39] Okuma, K.; Fukuzaki, Y.; Nojima, A.; Shioji, K.; Yokomori, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3063.
- [40] Okuma, K.; Fukuzaki, Y.; Shioji, K.; Yokomori, Y. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2010**, *83*, 1238.
- [41] Yoshida, H.; Asatsu, Y.; Mimura, Y.; Ito, Y.; Ohshita, J.; Takaki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9676.
- [42] Thangaraj, M.; Bhojgude, S. S.; Mane, M. V.; Biju, A. T. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1665.
- [43] Li, P.; Wu, C.; Zhao, J.; Li, Y.; Xue, W.; Shi, F. *Can. J. Chem.* **2013**, *91*, 43.
- [44] Zhou, C.; Wang, J.; Jin, J.; Lu, P.; Wang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *14*, 1832.
- [45] Liu, F.; Yang, H.; Hu, X.; Jiang, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6408.
- [46] Sharma, A.; Gogoi, P. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 11801.
- [47] Wen, L. W.; Man, N. N.; Yuan, W. K.; Li, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5942.
- [48] Neog, K.; Das, B.; Gogoi, P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3138.
- [49] Sharma, A.; Gogoi, P. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 333.
- [50] Zhou, M.; Ni, C.; Zeng, Y.; Hu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6801.
- [51] Lei, M.; Miao, H.; Zhu, C. J.; Lu, X. Q.; Shen, J.; Qin, Y. R.; Zhang, H. Y.; Sha, S. J.; Zhu, Y. Q. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1389.

- [52] Huang, W. B.; Qiu, L. Q.; Ren, F. Y.; He, L. N. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 9578.
- [53] Yoshida, H.; Fukushima, H.; Ohshita, J.; Kunai, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11040.
- [54] Yoshida, H.; Morishita, T.; Ohshita, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3845.
- [55] Yoshida, H.; Morishita, T.; Fukushima, H.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3367.
- [56] Morishita, T.; Fukushima, H.; Yoshida, H.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Asian J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5452.
- [57] Giumanini, A. G. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 513.
- [58] Yan, Q.; Fan, R.; Liu, B. B.; Su, S. S.; Wang, B.; Yao, T. L.; Tan, J. *J. Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 455 (in Chinese).
(闫强, 范荣, 刘斌斌, 苏帅松, 王勃, 姚团利, 谭嘉靖, 有机化学, **2021**, 41, 455.)
- [59] Masilamani, J.; Sivakolundu, B. *J. Org. Chem.* **2010**, 5, 153.
- [60] Stephens, D.; Zhang, Y.; Cormier, M.; Chavez, G.; Arman, H.; Larionov, O. V. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6558.
- [61] Tang, C. Y.; Wang, G.; Yang, X. Y.; Wu, X. Y.; Sha, F. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6447.
- [62] Kaldas, S. J.; Kran, E.; Mück, C.; Yudin, A. K.; Studer, A. *Chem.-Eur. J.* **2020**, 26, 1501.
- [63] Roy, T.; Baviskar, D. R.; Biju, A. T. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 11131.
- [64] Roy, T.; Bhojgude, S. S.; Kaicharla, T.; Thangaraj, M.; Garai, B.; Biju, A. T. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 71.
- [65] Roy, T.; Thangaraj, M.; Gonnade, R. G.; Biju, A. T. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 9044.
- [66] Bhunia, A.; Roy, T.; Pachfule, P.; Rajamohanan, P. R.; Biju, A. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 10040.
- [67] Bhunia, A.; Porwal, D.; Gonnade, R. G.; Biju, A. T. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4620.
- [68] Liu, P.; Lei, M.; Hu, L. *Tetrahedron* **2013**, 69, 10405.
- [69] Zhou, Y.; Chi, Y.; Zhao, F.; Zhang, W. X.; Xi, Z. *Chem.-Eur. J.* **2014**, 20, 2463.
- [70] Bhojgude, S. S.; Baviskar, D. R.; Gonnade, R. G.; Biju, A. T. *Org. Lett.* **2015**, 17, 6270.
- [71] Liu, K.; Gu, C. Z.; Dai, B.; He, L. *RSC Adv.* **2016**, 6, 33606.
- [72] Bhojgude, S. S.; Roy, T.; Gonnade, R. G.; Biju, A. T. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5424.
- [73] Okuma, K.; Kinoshita, H.; Nagahora, N.; Shioji, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2264.
- [74] Shu, W. M.; Ma, J. R.; Zheng, K. L.; Wu, A. X. *Org. Lett.* **2016**, 18, 196.
- [75] Suh, S. E.; Chenoweth, D. M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4080.
- [76] Jeganmohan, M.; Cheng, C. H. *Chem. Commun.* **2006**, 2454.
- [77] Tan, J.; Liu, B.; Su, S. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 3093.
- [78] Liu, K.; Liu, L. L.; Gu, C. Z.; Dai, B.; He, L. *RSC Adv.* **2016**, 6, 33606.
- [79] Xu, J. K.; Li, S. J.; Wang, H. Y.; Xu, W. C.; Tian, S. K. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 1708.
- [80] Guranova, N. I.; Voskressensky, L. G. *Mendeleev Commun.* **2017**, 27, 506.
- [81] Phatake, R. S.; Mullapudi, V.; Wakchaure, V. C.; Ramana, C. V. *Org. Lett.* **2017**, 19, 372.
- [82] Gui, Y.; Tian, S. K. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1554.
- [83] Min, G.; Seo, J.; Ko, H. M. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 8417.
- [84] Seo, J.; Kim, D.; Ko, H. M. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 2739.
- [85] Li, S. J.; Wang, Y.; Xu, J. K.; Xie, D.; Tian, S. K.; Yu, Z. X. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4545.
- [86] Huang, X.; Zhao, W.; Chen, D. L.; Zhan, Y.; Zeng, T.; Jin, H.; Peng, B. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 2070.
- [87] Li, S. J.; Han, L.; Tian, S. K. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 11255.
- [88] Dhokale, R. A.; Mhaske, S. B. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3010.
- [89] Kwon, J.; Kim, B. M. *Org. Lett.* **2019**, 21, 428.
- [90] Yoshida, H.; Fukushima, H.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 3935.
- [91] Yoshida, H.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8659.
- [92] Yoshida, H.; Kunai, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4793.
- [93] Xie, C. S.; Zhang, Y. H.; Xu, P. X. *Synlett* **2008**, 3115.
- [94] Huang, X.; Zhang, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 208.
- [95] Sha, F.; Huang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 3458.
- [96] Sha, F.; Wu, L.; Huang, X. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3754.
- [97] Shen, H.; Wu, X. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 13, 2537.
- [98] Gilmore, C. D.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 4488.
- [99] Yoshida, H.; Asatsu, Y.; Mimura, Y.; Ito, Y.; Ohshita, J.; Takaki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 9676.
- [100] Kaicharla, T.; Thangaraj, M.; Biju, A. T. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1728.
- [101] Fang, Y.; Wang, S. Y.; Ji, S. J. *Tetrahedron* **2015**, 71, 2768.
- [102] Serafini, M.; Griglio, A.; Viarengo, S.; Aprile, S.; Pirali, T. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6604.
- [103] Li, R.; Wu, C. R.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1344.
- [104] Zhang, Y.; Xiong, W.; Cen, J.; Wu, Y.; Qi, C.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 12304.
- [105] Shu, W. M.; Zheng, K. L.; Ma, J. R.; Wu, A. X. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3762.
- [106] Huang, X.; Xue, J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3965.
- [107] Shu, W. M.; Liu, S.; He, J. X.; Wang, S.; Wu, A. X. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 9156.
- [108] Zeng, Y.; Li, G.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 10773.
- [109] Okugawa, Y.; Hayashi, Y.; Kawachi, S.; Hirano, K.; Miura, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3670.
- [110] Xiong, W.; Qi, C.; Cheng, R.; Zhang, H.; Wang, L.; Yan, D.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 5835.
- [111] Bhattacharjee, S.; Guin, A.; Gaykar, R. N.; Biju, A. T. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4383.
- [112] Jiang, H.; Zhang, Y.; Xiong, W.; Cen, J.; Wang, L.; Cheng, R.; Qi, C.; Wu, W. *Org. Lett.* **2019**, 21, 345.
- [113] Fujimoto, H.; Kusano, M.; Kodama, T.; Tobisu, M. *Org. Lett.* **2020**, 22, 229.

(Cheng, F.)