

特约专题

磷手性二氢苯并氧杂膦烷配体在催化与合成中的应用

曹振¹,徐广庆¹,罗林¹,汤文军^{* 1,2,3}

(1. 绍兴赜军生物医药科技有限公司 研发部,浙江 绍兴 312369; 2. 中科院上海有机化学研究所 生命过程小分子调控国家重点实验室,上海 200032; 3. 国科大杭州高等研究院 化学和材料科学学院,浙江 杭州 310024)

摘要: 直到 Knowles 开发的磷手性配体 CAMP 和 DIPAMP 在不对称氢化反应中的成功应用,磷手性配体才受到广泛关注。尽管后来开发出了众多活性优异的磷手性配体,但大多都对空气敏感且结构难以修饰,阻碍了其在学术研究和工业中的应用。磷手性二氢苯并氧杂膦烷配体是一类大位阻、富电子、结构可调且性质稳定的膦配体,在过去的 10 年中,百余个基于该骨架的膦配体已被开发报道并成功应用多种有机化学转化。总结了该类配体在催化和合成中的应用,主要包括大位阻偶联反应、加成反应、环化反应及氢化反应,并着重强调其在不对称催化和合成包括不对称偶联、不对称碳氢键活化及不对称去芳构环化反应中的诸多独特催化特性。磷手性二氢苯并氧杂膦烷配体有望在不对称催化、药物绿色工艺开发及工业化生产中发挥着更加突出的作用。

关键词: 磷手性; 二氢苯并氧杂膦烷; 结构可调; 不对称; 催化与合成

中图分类号: O62 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2025)12-0001-20

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2025.0251

Application of P-Chiral Dihydrobenzoxaphosphole Ligands in Catalysis and Synthesis CAO Zhen¹, XU Guang-qing¹, LUO Lin¹, TANG Wen-jun^{* 1,2,3} (1. R&D Center, Shaoxing Zejun Pharmaceuticals Co., Ltd., Shaoxing 312369, China; 2. State Key Laboratory of Chemical Biology, Center for Excellence in Molecular Synthesis, Shanghai Institute of Organic Chemistry, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China; 3. School of Chemistry and Materials Science, Hangzhou Institute for Advanced Study, University of Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310024, China)

Abstract: P-Chiral phosphorus ligands did not receive widespread attention in organic chemistry until Knowles made his landmark contribution in asymmetric hydrogenation by developing P-chiral ligands CAMP and DIPAMP. Although numerous P-chiral ligands with high catalytic activity have been subsequently developed, most of them are air-sensitive or lack of structural modularity, impeding their practical application in chemical industry. P-Chiral dihydrobenzoxaphosphole ligands represent a class of sterically bulky, electron-rich, structurally tunable, and chemically stable phosphorus ligands. Over the past decade, more than one hundred variants based on this scaffold have been reported and successfully applied in diverse organic transformations. This review comprehensively summarized the applications of these ligands in catalysis and synthesis, encompassing sterically hindered coupling reactions, addition reactions, cyclization reactions, and hydrogenation reactions. Special emphasis was placed on their unique catalytic properties in asymmetric catalysis and synthesis, such as asymmetric couplings, asymmetric C—H activation, and asymmetric dearomatic cyclization. These P-chiral dihydrobenzoxaphosphole ligands are expected to play an increasingly prominent role in asymmetric catalysis, green process development for pharmaceuticals and industrial-scale production.

Key words: P-chiral; dihydrobenzoxaphosphole; structurally tunable; asymmetric; catalysis and synthesis

膦配体因其在过渡金属催化中卓越的电子和空间位阻可调性已成为该领域最重要的配体类型之一。通过对金属中心电子云密度和空间环境的精准调控,这类配体可以为多种转化和反应提供优异的反应活性和选择性。膦配体的发展促进了近代工业催化的发展,而手性膦配体的发展则显著推进了不对称催化领域。手性膦配体根据磷中心手性特征可分为两类:骨架手性膦配体和磷手

收稿日期: 2025-10-02; 修回日期: 2025-11-12

基金项目: 国家重点研发计划项目(2021YFF0701600); 国家自然科学基金项目(82188101)。

作者简介: 曹振(1991-),男,江西抚州人,博士,高级工程师,主要研究方向为金属催化、有机合成方法学及手性药物绿色工艺开发。

通讯作者: 汤文军, E-mail: tangwenjun@sioc.ac.cn。

性配体。虽然两类配体均适用于多种催化反应,磷手性配体因其手性环境更接近作为反应中心的过渡金属在手性控制方面往往具有更显著的优势。

自上个世纪七十年代 Knowles 等^[1]发展第一代磷手性配体 CAMP 及 DIPAMP 并在铑催化不对称氢化实现帕金森治疗药物 L-DOPA 的高对映选择性合成中取得开创性成功以来,磷手性配体的发展在不对称催化领域愈发受到广泛的关注。根据膦配体与金属配位后的四象限分析理论,化

学家有意识地在磷原子上引入叔丁基和金刚烷基等大位阻基团有利于固定其构象,以期获得更加精准的手性控制。因此,以 BisP*、TangPhos、DuanPhos、QuinoxP* 及 BIBOP 为代表的第二代磷手性配体被接连设计合成并成功应用于不对称氢化反应,展现了优异的催化活性和对映选择性^[2,3]。图 1 列举了 20 年来报道的具有代表性的磷手性配体。目前大多数磷手性配体已实现商业化且在多种工业催化反应中实现规模化应用。

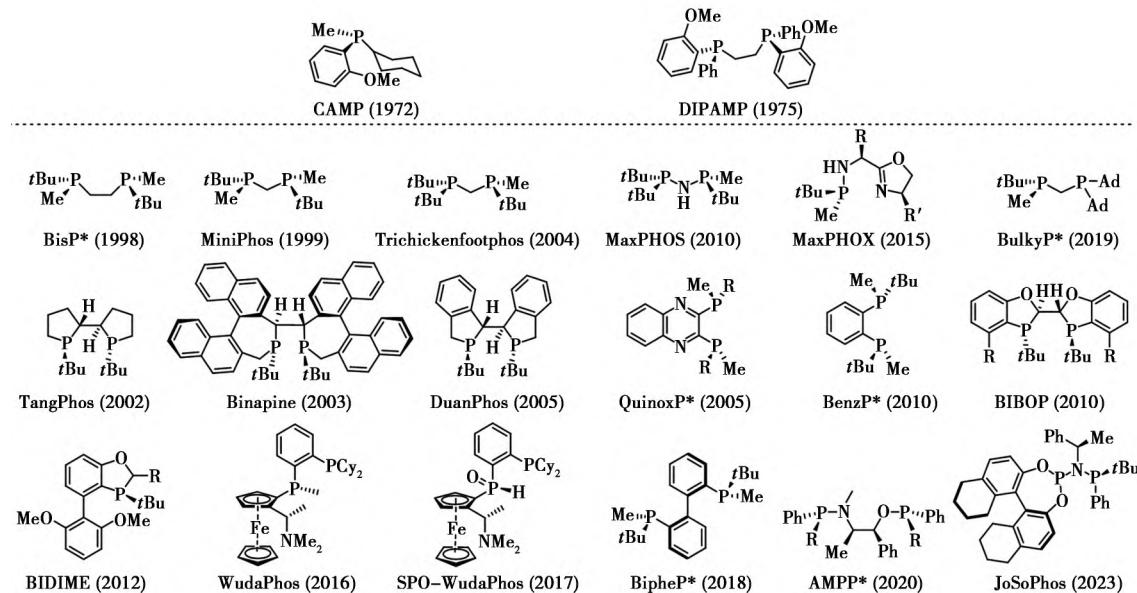


图 1 代表性磷手性配体

Fig.1 Representative P-chiral phosphorus ligands

近 10 年来,基于二氢苯并氧杂膦烷骨架的磷手性配体取得了长足的发展,目前已报道超过百个配体并应用于各类有机化学转化中^[4,5]。该骨架配体主要包括以下 5 类:二氢苯并氧杂膦配体(BOP)、2 位膦酰基取代的二氢苯并氧杂膦配体(BOPPO)、2 位膦基取代的二氢苯并氧杂膦配体(POP)、双二氢苯并氧杂膦配体(BIBOP) 以及联芳基双二氢苯并氧杂膦配体(BABIBOP) (图 2)。这些大位阻富电子配体在多种转化中展现出优异的反应活性和选择性,其主要特征包括:1) 结构刚性且富电子,尤其有利于促进交叉偶联反应中的氧化加成与还原消除步骤;2) 构型明确,能够构建清晰的手性环境,用于不对称催化;3) 通过在二氢苯并氧杂膦烷骨架不同位点引入取代基,可系统调控配体的电子效应和空间位阻特性,例如在靠近磷原子的芳基位置引入取代基可显著影

响手性口袋的形状、深度及电子性质;4) 多数配体为固体且空气条件下稳定,操作简便,适用于工业化生产;5) 大多数已实现公斤级规模量产,其中一些实现百公斤制备,满足工业应用需求。这类成本可控的磷手性二氢苯并氧杂膦烷配体正积极推动不对称催化反应的工业化应用。

2019 年,Tang 等^[4]以个人评述式总结了基于二氢苯并氧杂膦烷骨架的磷手性配体在不对称催化中的应用,例如双膦配体(BIBOP) 在多种不对称氢化中展现超高的催化转化数,为手性胺、醇、羧酸及 α/β -氨基酸的合成提供高效实用的解决方案,促进多个手性天然产物和治疗药物的简洁高效合成。2024 年,Tang 等^[5]对该类配体在催化与合成中的应用做了更加全面的总结,详细阐述了其在交叉偶联反应、不对称偶联、不对称环化反应、不对称加成反应以及不对称氢化反应中的

应用,展现了其广泛且优异的催化特性。

近期,化学家们又发现了该类配体在不对称催化领域的诸多独特催化特性,取得了众多重要的研究进展,包含杂环类化合物在内的更加普遍的不对称 Suzuki-Miyaura 偶联、分子内和分子间的不对称碳氢键活化、构型保持的不对称偶联以及不对称还原 Heck 偶联等。本文将延用 2024 年总结的叙述结构,内容分为 4 个主要部

分,包含磷手性二氢苯并氧杂膦烷配体在偶联反应包含不对称偶联、不对称加成反应、不对称环化反应以及不对称氢化反应中的应用,并就部分案例详细阐述其反应机理。旨在更新该类磷手性二氢苯并氧杂膦烷配体在不对称催化与合成中的应用进展,期望给从事不对称催化领域的化学工作者带来启发,不涉及配体的详细合成方法。

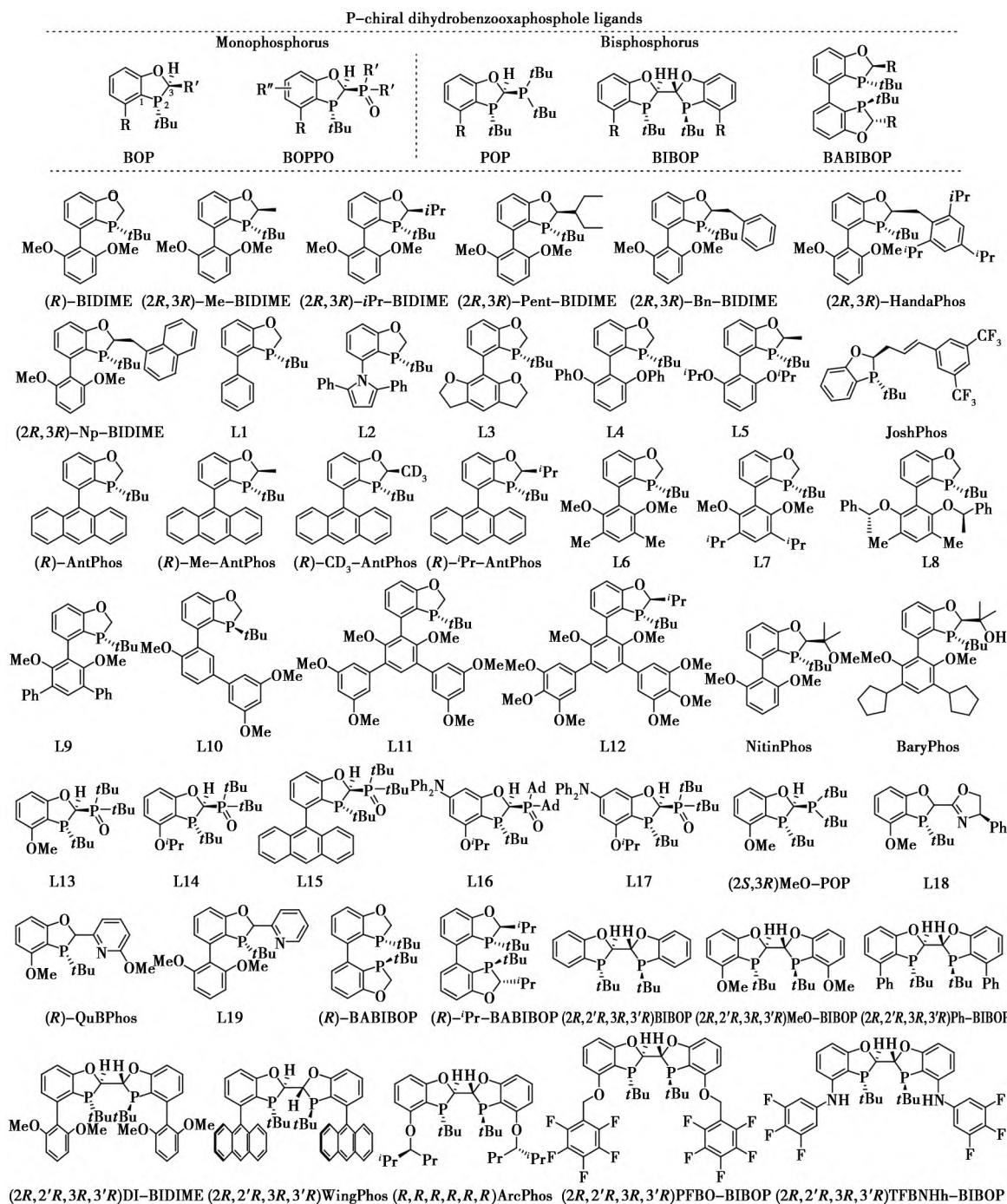


图 2 该综述中涉及的磷手性二氢苯并氧杂膦烷配体

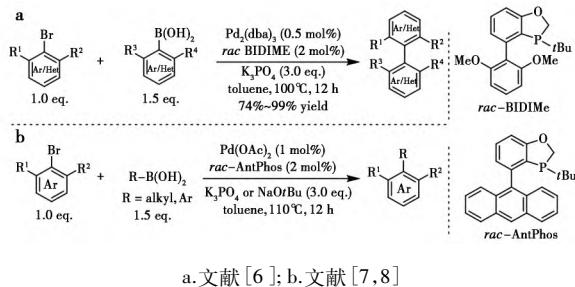
Fig.2 P-chiral dihydrobenzoaxaphosphole ligands involved in this review

1 磷手性二氢苯并氧杂膦烷配体在偶联反应中的应用

交叉偶联反应已成为构建碳碳键、碳杂键最有效的策略之一,在有机合成化学、药物化学和材料科学领域的应用日益广泛。基于二氢苯并氧杂膦烷骨架的磷手性单膦配体已被证实是多种交叉偶联反应的高效催化剂,尤其是不对称偶联在轴手性药物合成发挥着至关重要的作用。本节重点阐述了其在以下领域的进展:包含高效大位阻碳碳键偶联、不对称 Suzuki-Miyaura 偶联、不对称 Heck 类型反应、不对称碳氢键芳基化、不饱和碳碳键的不对称官能团化、烯丙位的不对称官能团化以及其他偶联反应。

1.1 高效大位阻碳碳键的偶联

过去数十年间,关于大位阻 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应的研究成果较为有限。Buchwald 团队曾报道使用菲罗啉单膦配体通过 Suzuki-Miyaura 交叉偶联构建四邻甲基取代联芳烃的方法,但该策略中两个邻位取代基仅限于甲基。2010 年,Tang 等^[6]利用二氢苯并氧杂膦烷配体 BIDIME 或 AntPhos,在低催化剂负载量下成功实现了邻位四取代联芳烃的合成(图 3a)。值得注意的是,该方法可兼容异丙基、异丙氧基等大位阻取代基,收率最高达 99%。随后,通过使用相同催化剂体系,进一步实现了邻位双取代卤代芳烃与仲烷基硼酸之间的大位阻芳基-烷基 Suzuki-Miyaura 偶联。该方法的高效性在分子齿轮化合物的合成中得到充分验证,以优异收率获得目标产物(图 3b)^[7,8]。



a. 文献 [6]; b. 文献 [7,8]

图 3 钯催化的大位阻芳基-芳基及芳基-烷基 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应^[6-8]

Fig.3 Pd-catalyzed steric hindered aryl-aryl and aryl-alkyl Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions^[6-8]

芳基-烷基 Suzuki-Miyaura 交叉偶联通常因固有的 β -氢消除问题,易产生还原副产物和异构化副产物,导致反应体系复杂。Tang 等^[9-11]利用具有弱配位作用的 BOPPO 配体可有效抑制 β -氢消

除现象。该类配体不仅能高效抑制异构化与还原副反应,更首次实现了邻位双取代卤代芳烃与异丙基硼酸的高收率交叉偶联(图 4),其合成实用性已在雌酮的后期修饰和棉酚的高效合成中得到成功验证。

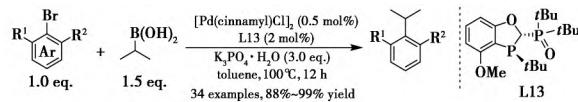
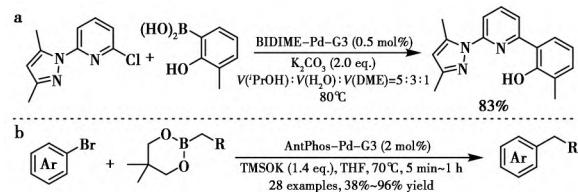


图 4 钯-BOPPO 配体催化的大位阻芳基-烷基 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应^[9-11]

Fig.4 Pd-catalyzed sterically hindered aryl-alkyl Suzuki-Miyaura cross-coupling with BOPPO ligand^[9-11]

为了进一步方便该类配体在化学工艺开发中的使用, Sieber 等^[12]和 Denmark 等^[13]合成了 BIDIME 和 AntPhos 的第 3 代钯配合物预催化剂(图 5),在包含杂环的 Suzuki-Miyaura 偶联反应中展现了高效的催化效率,仅在 30 min 内反应即完成,并且成功应用于连续流反应。



a. 文献 [12]; b. 文献 [13]

图 5 第三代钯配合物催化的 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应^[12,13]

Fig.5 Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions using Pd-G3 complex^[12,13]

2017 年,Patel 等^[14]报道了采用 BIDIME 为配体,在非离子表面活性剂 Triton X-100 存在下,于水相中实现超低剂量钯催化的 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应(图 6),该方法适用于多种联芳烃的高效合成,收率优异(84%~98%)。值得关注的是,该方法在 10 g 规模上成功合成 11 β -HSD-1 抑制剂,收率接近定量且纯度优异。

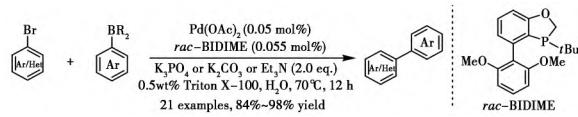


图 6 钯-BIDIME 催化水相芳基-芳基 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应^[14]

Fig.6 Pd-BIDIME catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling between two aryls in water^[14]

Lipshutz 等^[15-17]报道了以 HandaPhos 钯环化

合物作为前体催化剂, 在水相中实现 Suzuki-Miyaura 交叉偶联的方法, 催化剂负载量可低至 25 mg/L(图 7)。研究表明, 钯环联苯骨架上的取代基对反应活性具有显著影响(叔丁基取代的收率为 20%, 二异丙基取代的收率为 99%)。该技术已成功应用于医药、农业和材料领域多个目标分子的合成。尤为突出的是, 水相催化剂可循环使用 4 次仍保持活性。

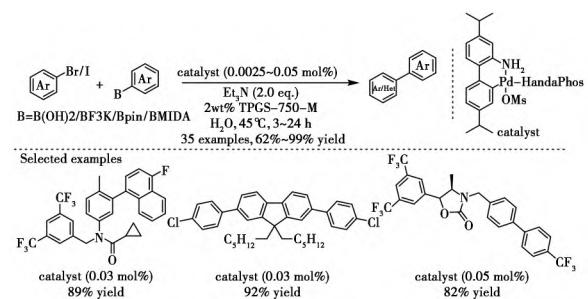


图 7 钯-HandaPhos 催化水相芳基-芳基 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应^[15–17]

Fig.7 Pd-HandaPhos catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling between two aryls in water^[15–17]

除了通过补加表面活性剂实现水相偶联反应, Shada 等^[18] 在 BIDIME 配体上引入磺酸钠基团, 合成了水溶性的配体 CSPhos, 在相转移催化剂存在条件下成功实现了芳基-芳基 Suzuki-Miyaura 偶联(图 8) , 催化剂量低至 0.1 mol%。

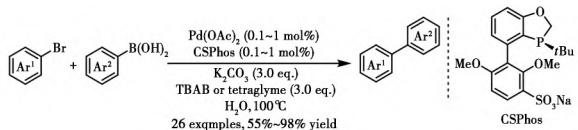


图 8 钯-CSPhos 催化水相芳基-芳基 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应^[18]

Fig.8 Pd-CSPhos catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling in water^[18]

Lipshutz 与 Handa 合作开发了 BIDIME 的衍生配体 HandaPhos^[19] , 该配体在无铜盐条件下, 以纯水为溶剂即可高效催化 Sonogashira 偶联反应(图 9) , 在 1 000 mg/L 钯催化剂负载量下, 多种杂芳基/芳基卤代物与取代炔烃均可顺利反应, 以 70%~95% 的收率获得目标产物^[19]。值得注意的是, 带有 2, 4, 6-三异丙基苯基取代基的 HandaPhos 配体对该转化展现出独特催化效果, 而 XPhos 和 BIDIME 配体在此体系中均无效。

1.2 不对称 Suzuki-Miyaura 偶联

轴手性联芳烃结构广泛存在于多种生物活性

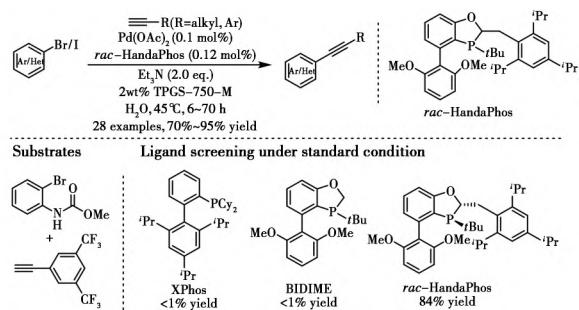


图 9 钯-HandaPhos 催化水相 Sonogashira 交叉偶联反^[19]

Fig.9 Pd-HandaPhos catalyzed Sonogashira cross-coupling in water^[19]

天然产物和药物活性成分中^[20,21]。不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联仍是构建多样化轴手性联芳烃最直接、通用且经济高效的方法^[22]。2012 年, Tang 等^[23] 报道了采用 2-取代 BIDIME 手性配体, 通过钯催化不对称 Suzuki-Miyaura 偶联反应高效构建系列功能化手性联芳烃的新方法(图 10) , 该反应兼具高收率与优异对映选择性(*e.e.* 值高达 96%)。

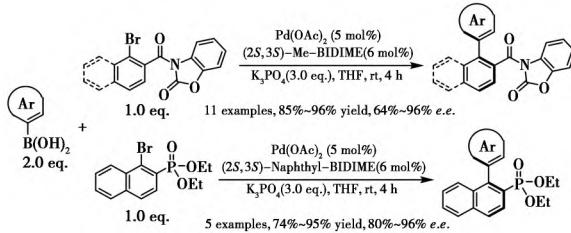


图 10 钯-BIDIME 催化的不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应^[23]

Fig.10 Pd-BIDIME catalyzed asymmetric Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction^[23]

2014 年, Tang 等^[24] 发展了高效不对称 Suzuki-Miyaura 偶联完成了手性联芳烃天然产物 Korupensamine A 和 B 的全合成, 并结合非对映选择性氢化反应实现了 Michellamine B 的简洁立体选择性合成(图 11)。研究发现, 高极性苯并噁唑烷酮

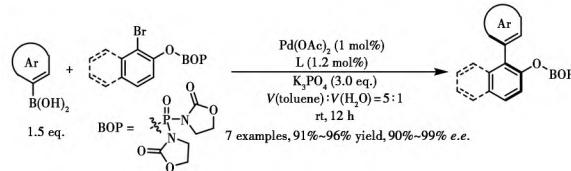


图 11 钯-BIDIME 催化的不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应及在天然产物合成的应用^[24]

Fig.11 Pd-BIDIME catalyzed asymmetric Suzuki-Miyaura cross-coupling in the synthesis of natural products^[24]

基团与芳基硼酸偶联底物扩展 π 体系之间的极性- π 相互作用对高对映选择性至关重要。

2015 年, Fandrick 等^[25] 发现底物中存在苄位手性官能团时, 其不对称偶联反应也能兼容, 该团队报道了采用手性 BIDIME 配体通过不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联高效合成复杂阻转异构 HIV 整合酶抑制剂的方法(图 12)。

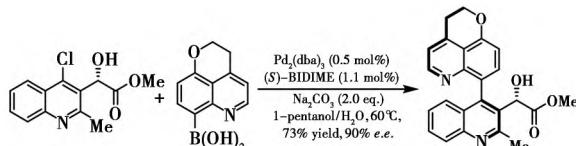
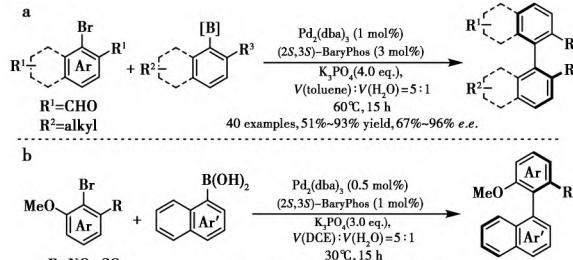


图 12 钯-BIDIME 催化的不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应^[25]

Fig.12 Pd-BIDIME catalyzed asymmetric Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction^[25]

2020 年, Tang 等^[26] 开发了 BaryPhos 配体用于对映选择性 Suzuki-Miyaura 交叉偶联, 成功合成系列具有重要合成价值的手性四邻位取代联芳烃, 且兼具优异对映选择性和收率(图 13a)。BaryPhos 的巧妙设计代表了一种新的不对称交叉偶联催化模式, 通过配体与两个偶联底物之间的非共价相互作用实现高效立体诱导。该方法稳健、实用且普适, 实现了具有治疗价值的男性避孕药和抗肿瘤药物棉酚的对映选择性全合成。紧接着, Tang 等^[27] 利用钯-BaryPhos 体系能有效实现含邻位磺酰基或邻位硝基底物的不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联, 以优异收率和对映选择性获得多种功能化联芳烃(图 13b), 进一步表明了其普适性。该方法成功用于 isoplagiochin D 的十步简洁不对称合成, 并构建了具有圆偏振发光特性的手性光学分子。

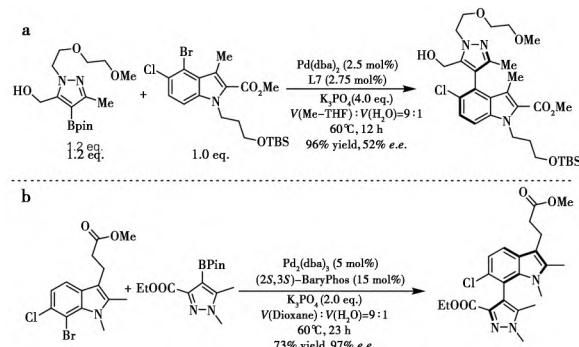


a. 文献 [26]; b. 文献 [27]

图 13 钯-BaryPhos 催化邻位含各种官能团芳基底物的不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应^[26,27]

Fig.13 Pd-BaryPhos catalyzed asymmetric Suzuki-Miyaura cross-coupling for aryl substrates with various functionalities^[26,27]

近年来, 含轴手性的 KRAS 药物受到药物化学家的广泛关注, 但构建复杂杂环的轴手性极具挑战性。2022 年, 强生公司的 Jouffroy 等^[28] 报道了采用 BIDIME 型配体 *ent*-L7 实现吡唑和吲哚化合物间的高效不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联, 以 96% 收率和 52% *e.e.* 值获得四邻位取代杂芳基产物(图 14a)。最近, 阿斯利康公司研究团队 Howell 等^[29] 系统筛选研究了复杂轴手性大环结构的抗肿瘤药物分子 AZD5991 的合成路线, 其中, 关键杂环轴手性的构建可以顺利在钯-BaryPhos 催化体系下实现, 以 73% 收率和 97% *e.e.* 实现吡唑和吲哚底物间的高效不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联(图 14b)。



a. 文献 [28]; b. 文献 [29]

图 14 钯催化杂芳基底物的不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应^[28,29]

Fig.14 Pd-catalyzed asymmetric Suzuki-Miyaura cross-coupling between two heteroaryl substrates^[28,29]

在缺少底物与催化剂相互作用的情况下, 在配体 BIDIME 的氧磷之间引入带有二甲氧基(DMM) 取代基, 可高效合成二甲基取代四邻位取代联萘(收率 97%, 89% *e.e.*) (图 15), 但该催化体系存在底物适用范围有限且硼酸酯用量较高等局限性。使用手性 BIDIME 配体的不对称 Negishi 交叉偶联反应仅获得 70% *e.e.*^[30]。

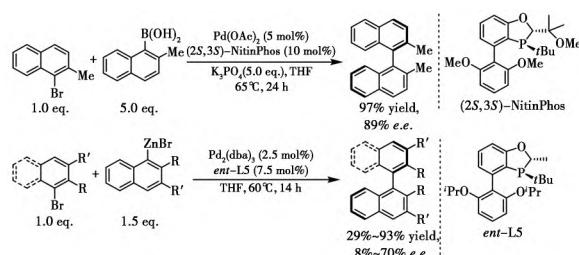


图 15 钯-BIDIME 催化不对称芳基-芳基交叉偶联^[30]

Fig.15 Pd-BIDIME catalyzed asymmetric aryl-aryl cross-coupling^[30]

2024 年, Dou 等^[31] 首次报道利用钯-AntPhos

实现了联芳半硼酸酯的不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应(图 16),该动态动力学阻转选择性偶联反应具有高对映选择性、良好官能团耐受性和宽泛的底物适用范围。初步机理研究表明,反应通过对映体决定性的动态动力学阻转选择性转金属化步骤进行。

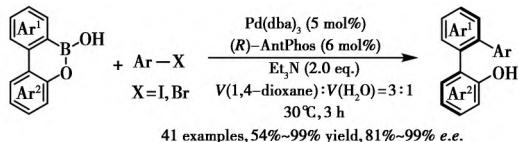


图 16 钯-AntPhos 催化的不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应^[31]

Fig.16 Pd-AntPhos catalyzed asymmetric Suzuki-Miyaura cross-coupling^[31]

由于芳基烷基偶联中容易发生 β -氢消除的副反应,不对称芳基-烷基 Suzuki-Miyaura 交叉偶联极具挑战^[10]。Fu 等^[32,33]在镍催化不对称 Suzuki-Miyaura 偶联方面取得重要进展。相比之下,钯催化不对称芳基-烷基 Suzuki 交叉偶联研究仍不充分。Tang 等^[34]报道了 α -溴代羧酰胺与芳基硼酸的高效不对称交叉偶联,以良好收率和优异对映选择性生成系列手性 α -芳基羧酰胺(图 17)。通过采用具有弱配位的 BOPPO 手性配体,成功克服了关键的二次转金属化难题。该方法已应用于布洛芬和氟比洛芬的合成,并通过具有弱配位的磷手性配体实现了手性 α , α -二芳基羧酰胺的通用合成^[35]。

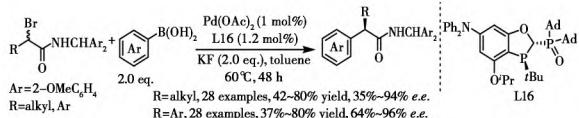


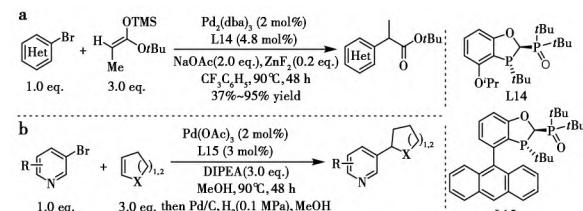
图 17 钯-BOPPO 催化的不对称芳基-烷基 Suzuki-Miyaura 交叉偶联^[34,35]

Fig.17 Pd-BOPPO catalyzed asymmetric aryl-alkyl Suzuki-Miyaura cross-coupling^[34,35]

1.3 不对称 Heck 类型的偶联反应

Heck 反应已成为合成化学中最重要的反应之一^[36]。Tang 等^[37]报道了通过钯催化硅基烯酮缩醛的 α -杂芳基化反应高效合成 α -杂芳基丙酸酯的实用方法(图 18a),该反应在大位阻 BOPPO 配体是实现高效转化的关键。同样,利用 BOPPO 催化体系,高产率实现了 N-杂芳基卤化物与杂环烯烃的 Heck 反应(图 18b)^[38]。遗憾的是,当使

用手性配体 L15 时未观察到对映选择性,而 DTBM-SegPhos 配体则呈现更好的手性控制。



a. 文献 [37]; b. 文献 [38]

图 18 钯催化的 Heck 类型的偶联反应^[37,38]

Fig.18 Pd-catalyzed Heck-type coupling reactions^[37,38]

Chen 等^[39]报道了钯催化环内 1-氮杂烯丙基阴离子的 α -芳基化反应,以良好收率制备系列顺式-2,3-二芳基哌啶(图 19),其不对称偶联采用异丙基取代的 BIDIME 作为配体,获得中等至良好的收率和对映选择性。机理研究表明环内 1-氮杂烯丙基阴离子在碱性条件下原位生成。

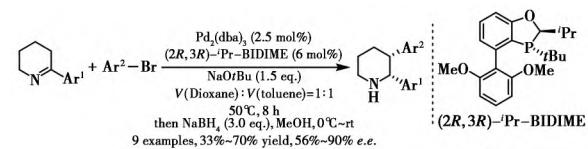


图 19 钯催化的 Heck 类型的偶联反应^[39]

Fig.19 Pd-catalyzed Heck-type coupling reactions^[39]

通过远程控制去对称化策略引入轴手性是一类具有挑战的课题。2024 年, Tan 等^[40]报道了钯催化具有双取代基的蒽环外双键进行对映选择性 Heck 芳基化反应,成功构建了结构多样化的蒽亚甲基骨架化合物(图 20),并实现从中等到良好的对映选择性控制。

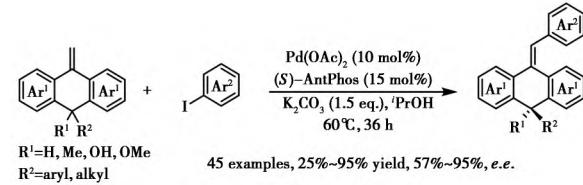


图 20 钯-AntPhos 催化的不对称 Heck 反应^[40]

Fig.20 Pd-AntPhos catalyzed asymmetric Heck reaction^[40]

脂肪族张力环因其优异的理化性质和药代动力学特性,在药物化学中的应用日益广泛。实现具有多样结构模式的对映体富集环丁烷衍生物的合成仍是一个重大挑战。陆平和王敏燕等报道了钯催化的环丁烯对映选择性去对称化反应,发生类似还原 Heck 类型的偶联反应,成功获得了一系列氢芳基化及 1,2-与 1,3-双芳基化产物(图

21) ^[41]。该方法的合成实用性在贝拉哌酮骨架和曲辛酸类衍生物的合成中得到验证。

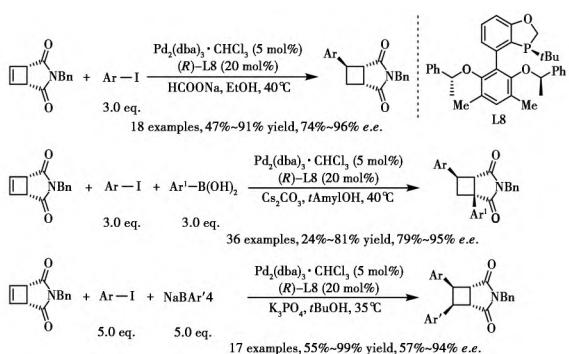


图 21 钯催化的不对称还原 Heck 反应^[41]

Fig.21 Pd catalyzed asymmetric reductive Heck reaction^[41]

构建具有较低稳定性的轴手性烯烃具有重大挑战。通过对催化体系的理性设计, Lin 等^[42]报道了钯催化芳基溴化物与炔烃的不对称烯化反应, 以高产率高选择性实现了轴手性的构建(图 22)。对于 1,6-二炔底物, 发生还原 Heck 反应, 而对于 1-炔基环丁醇底物, 发生环张力驱动的碳碳键偶联/烯化反应。在这两种偶联体系中, 反应均展现出高效的区域选择性、Z/E 选择性和优异对映选择性。

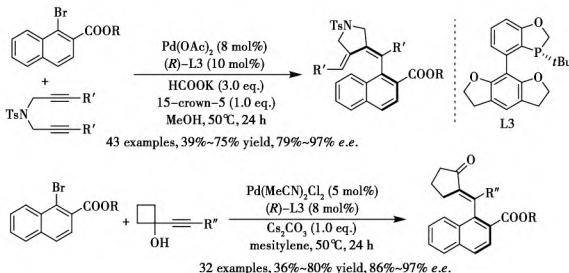


图 22 钯催化的不对称还原 Heck 反应合成轴手性二烯化合物^[42]

Fig.22 Pd-catalyzed asymmetric reductive Heck reaction for the synthesis of axially dienes^[42]

1.4 碳氢键的芳基化反应

钯催化不对称 α -芳基化是构建含全碳季位

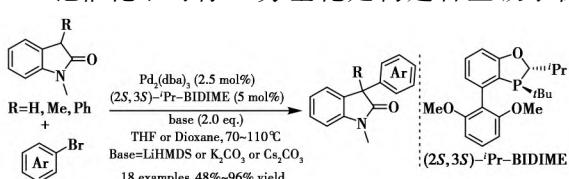
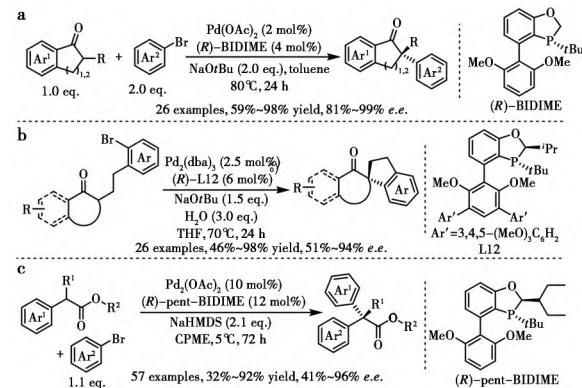


图 23 钯-BIDIME 催化吲哚酮 α 位的不对称芳基化^[44]

Fig.23 Pd-BIDIME catalyzed enantioselective α -arylation of oxindoles^[44]

手性中心分子骨架的有效方法^[43], 该类结构广泛存在于天然产物和治疗药物中。Senanayake 等^[44]报道了采用钯-BIDIME 催化体系实现吲哚酮的 3-芳基化反应(图 23), 收率优异。通过使用改进型 BIDIME 配体, 该不对称芳基化反应实现了 86% 的对映选择性。

Tang 等^[45]开发了 2-取代环酮的高效空间位阻不对称芳基化反应(图 24a), 在 Pd-BIDIME 催化剂作用下获得优异收率和对映选择性, 该方法已成功应用于多种天然产物的简洁合成。随后 Tang 等^[46]又报道了钯-BIDIDME 催化分子内 α -芳基化反应以高收率与优异对映选择性实现手性^{[4.4]、[4.5]}和^[4.6]螺环的构建(图 24b)。研究观察到显著的水效应, 推测水的加入可与底物溴基形成氢键作用。2025 年, Tang 等^[47]又设计合成了更大位阻的 3-Pent-BIDIME 磷手性单膦配体, 实现了钯催化 α, α -二取代酯与芳基溴化物的对映选择性 α -芳基化反应, 以中等至良好收率及高对映选择性合成了一系列具有季碳手性中心的对映体富集 α, α -二芳基酯(图 24c)。该方法底物适用范围广、反应条件温和官能团兼容性优。理论计算揭示了非共价相互作用在控制对映选择性中的关键作用。



a. 文献^[45]; b. 文献^[46]; c. 文献^[47]

图 24 钯-BIDIME 催化环状酮或酯 α 位碳氢键的不对称芳基化^[45~47]

Fig.24 Pd-BIDIME catalyzed enantioselective α -arylation of cyclic ketones or esters^[45~47]

2022 年, Zhang 等^[48]报道了 Pd-AntPhos 催化的 β, γ -不饱和丁烯内酯的高效对映选择性 γ -芳基化反应(图 25), 该方法可获得系列 γ -丁烯内酯和 γ -丁内酯骨架, 具有高 γ -选择性、良好官能团耐受性和优异对映选择性。通过该方法实现(R)-boivinianin A 的简洁合成验证了其实用性。

碳氢键活化是一种原子经济性的高效的构建碳碳键的方法,通过不对称碳氢键活化构建杂原

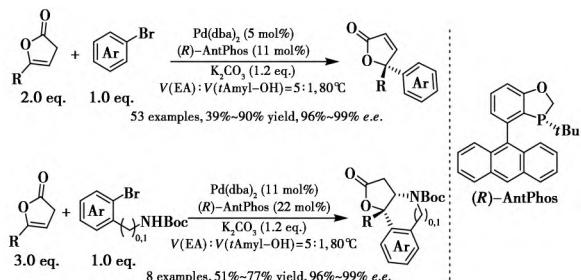


图 25 钯-AntPhos 催化环状内酯 γ 位碳氢键的不对称芳基化^[48]

Fig.25 Pd-AntPhos catalyzed enantioselective γ -arylation of cyclic lactones^[48]

子手性中心是更具挑战的课题。2015 年, Tang 等^[49]发展了钯催化立体选择性分子内环化反应,成功从二芳基-2-溴代芳基膦酸酯高效合成系列磷手性联芳基膦酸酯(图 26),收率最高达 92%,对映选择性高达 88% e. e.。该方法为获取多种磷手性联芳基单膦化合物提供了便捷途径。

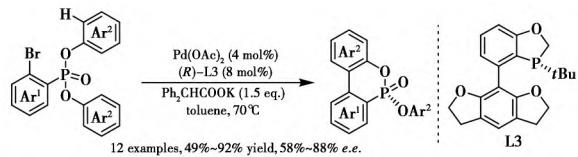


图 26 钯催化的分子内碳氢键不对称芳基化构建手性膦酸酯^[49]

Fig.26 Pd-catalyzed intramolecular asymmetric C—H arylation for construction of chiral phosphonates^[49]

不对称碳氢键活化在杂原子掺杂多环芳烃的合成中也展现了其实用性。2025 年, Jiang 等^[50]利用钯-BIBOP 催化体系实现了二芳基硫氧亚胺与磺酰二亚胺的对映选择性去对称化反应,以高产率和高对映选择性制备出手性硫(VI)掺杂杂环化合物(图 27)。值得注意的是,添加剂甲氰菊酸(TMCPA) 对产物对映选择性的影响显著,底物为分离式芳环和稠合芳环时,呈现相反的对映选择性。

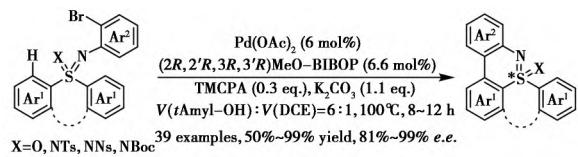
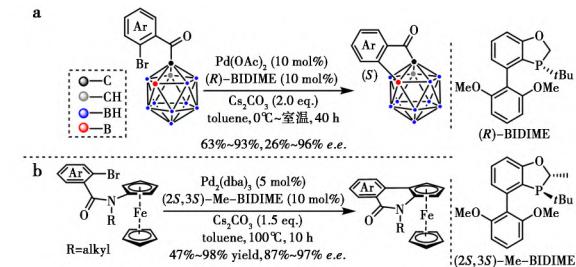


图 27 钯-BIBOP 催化的分子内碳氢键不对称芳基化构建手性亚砜亚胺^[50]

Fig.27 Pd-BIBOP catalyzed intramolecular asymmetric C—H arylation for construction of chiral sulfoximines^[50]

利用不对称碳氢键芳基化,也能方便实现面手性和笼手性的构建。Xie 等^[51]报道了通过 Pd-BIDIME 催化的分子内硼氢键不对称芳基化反应(图 28a),高对映选择性和区域选择性地合成光学活性碳硼烷,为构建笼手性化合物提供新途径。Liu 等^[52]发表了钯催化二茂铁碳氢键的不对称芳基化反应(图 28b),以高收率和高对映选择性生成多种平面手性异喹啉酮并二茂铁,该类化合物在配体开发中具有重要价值。



a. 文献 [51]; b. 文献 [52]

图 28 钯-BIDIME 催化的分子内硼氢键和碳氢键的不对称芳基化^[51,52]

Fig.28 Pd-BIDIME catalyzed asymmetric B—H or C—H arylation^[51,52]

分子间的对映选择性碳氢键官能团化是构建手性骨架最高效的方法,但也极具挑战^[53,54]。Tang 等^[55]报道了钯-AntPhos 催化体系可实现咪唑或三氮唑碳氢键的不对称芳基化反应(图 29),在温和反应条件下以优异对映选择性和良好收率制备多种杂联芳烃。值得关注的是,为提高对映选择性控制,该研究采用了氘代 CD₃-AntPhos 配体,推测配体和底物之间存在关键的 C—H/ π 作用。

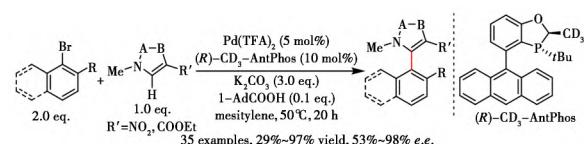


图 29 钯-AntPhos 催化的分子间的碳氢键不对称芳基化^[55]

Fig.29 Pd-AntPhos intermolecular enantioselective C—H arylation^[55]

2 磷手性二氢苯并氧杂膦烷配体在不对称加成反应中的应用

2.1 对碳氧双键的加成

2010 年, Fandrick 等^[56]报道了使用 MeO-BIBOP 作为配体,铜催化醛与丙炔基硼烷试剂的高效不对称丙炔基化,以优异收率和对映选择性(90%~99% e. e.)提供了一系列手性高炔丙醇

(图 30)。该方法显示出广泛的底物范围,包括芳基、杂芳基、烯基和烷基醛。Trost 及其合作者进一步将该方法应用于 bryostatin 3 的全合成,对烯醛进行丙炔基化,收率和对映选择性优异(86%, 98% e. e.)^[57]。

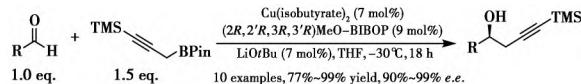
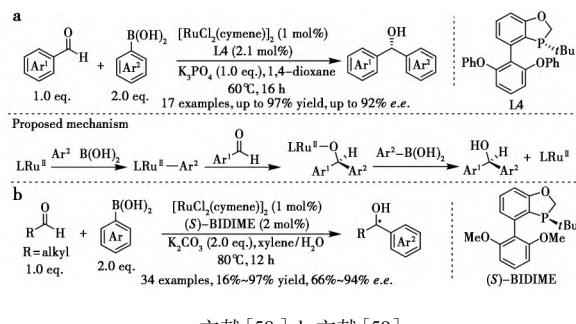


图 30 铜-BIBOP 催化醛类化合物的不对称
炔丙基化^[56,57]

Fig.30 Cu-BIBOP catalyzed asymmetric propargylation of aldehydes^[56,57]

2013 年, Tang 等^[58]合成了 BIDIME 配体的变体,并实现了钌催化芳基硼酸与芳醛的不对称加成,以优异收率和对映选择性(高达 92% e. e.)得到了一系列手性二芳基甲醇(图 31a)。机理涉及芳基硼酸的转金属化,随后碳基插入和转金属化再活性 Ru 配合物。2022 年, Luo 等^[59]使用 BIDIME 作为配体,以高收率和对映选择性实现了钌催化芳基硼酸对烷基醛的不对称加成(图 31b)。该反应底物适用范围广,合成了系列芳基烷基手性醇。



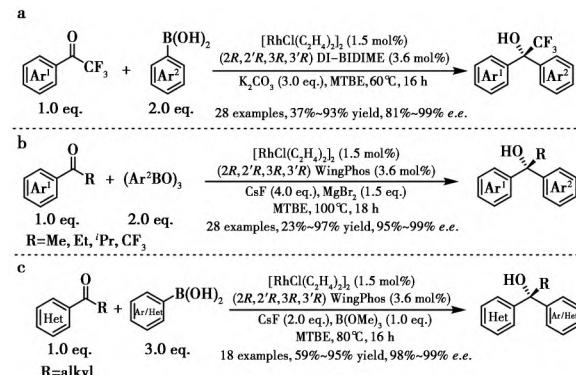
a. 文献 [58]; b. 文献 [59]

图 31 钌-BIDIME 催化芳基硼酸对芳基醛的
不对称加成^[58,59]

Fig.31 Ru-BIDIME catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to aryl aldehydes^[58,59]

2013 年, Tang 等^[60]报道了铑催化芳基硼酸与三氟甲基酮的亲核加成,使用 DI-BIDIME 作为配体,以高收率(高达 93%)和优异对映选择性(高达 99%)形成了一系列手性三氟甲基取代叔醇(图 32a)。其机理与钌催化芳基硼酸与芳醛的不对称加成过程类似^[58]。随后, Tang 等^[61]采用 Rh-WingPhos 催化剂首次实现了芳基硼氧烷与简单芳酮的高对映选择性加成反应,以优异对映选择性和收率合成了一系列手性二芳基烷基甲醇(图 32b)。WingPhos 配体被证明对实现高反应

活性和对映选择性起决定性作用。该方法为抗抑郁药物艾司西酞普兰提供了一种全新、简洁且对映选择性的合成路线。最近, Zhu 等^[62]报道了一种高对映选择性的铑催化芳基硼酸与 N-杂芳基酮的加成,使用 WingPhos 作为配体,以优异的收率和对映选择性便捷地获得一系列手性苯并噁唑基取代叔醇(图 32c)。该温和反应具有广泛的官能团兼容性,铑负载量低至 0.3 mol%,使用 WingPhos 对于对映选择性和反应活性都至关重要。



a. 文献 [60]; b. 文献 [61]; c. 文献 [62]

图 32 铑催化芳基或杂芳基硼酸对芳基酮或
杂芳基酮的不对称加成^[60–62]

Fig.32 Rh-BIBOP catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to aryl ketones^[60–62]

2.2 对碳氮双键的加成

2014 年, Sieber 等^[63]开发了一种新型的 *p*,*π*-二氢苯并氧杂膦烷杂化配体,并应用于铑催化芳基硼酸与亚胺亲电试剂的不对称加成,以优异的对映选择性合成多种手性叔胺(图 33)。推测机理可能涉及形成 Rh-*p*,*π*二聚体配合物,这与碱性条件下的 XRD 结构一致。立体化学模型表明是 *Si* 面进攻生成所需产物。

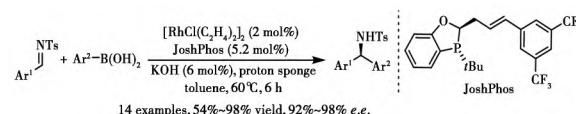


图 33 铑催化芳基硼酸对醛亚胺类化合物的
不对称加成^[63]

Fig.33 Rh-catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to imines^[63]

2019 年, Tang 等^[64]报道了使用 WingPhos 或 PFBO-BIBOP 作为配体,铑催化芳基硼氧烷与 N-无保护酮亚胺的高对映选择性加成,以优异 e. e. 值和收率得到一系列手性 α -三氟甲基

α,α -二芳基 α -叔胺或 3-氨基-3-芳基氧化吲哚(图 34)。该方法能够实现高效对映选择性合成西帕格雷明。

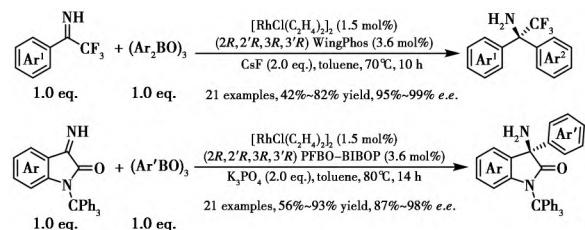


图 34 铑催化芳基硼酸酯对无保护酮亚胺类化合物的不对称加成^[64]

Fig.34 Rh-BIBOP catalyzed asymmetric addition of arylboroxines to unprotected ketimines^[64]

二烯羧酸作为不常见的亲核试剂和阴离子替代物,Chen 等^[65]报道了钯催化(E,E)-2,4-二烯

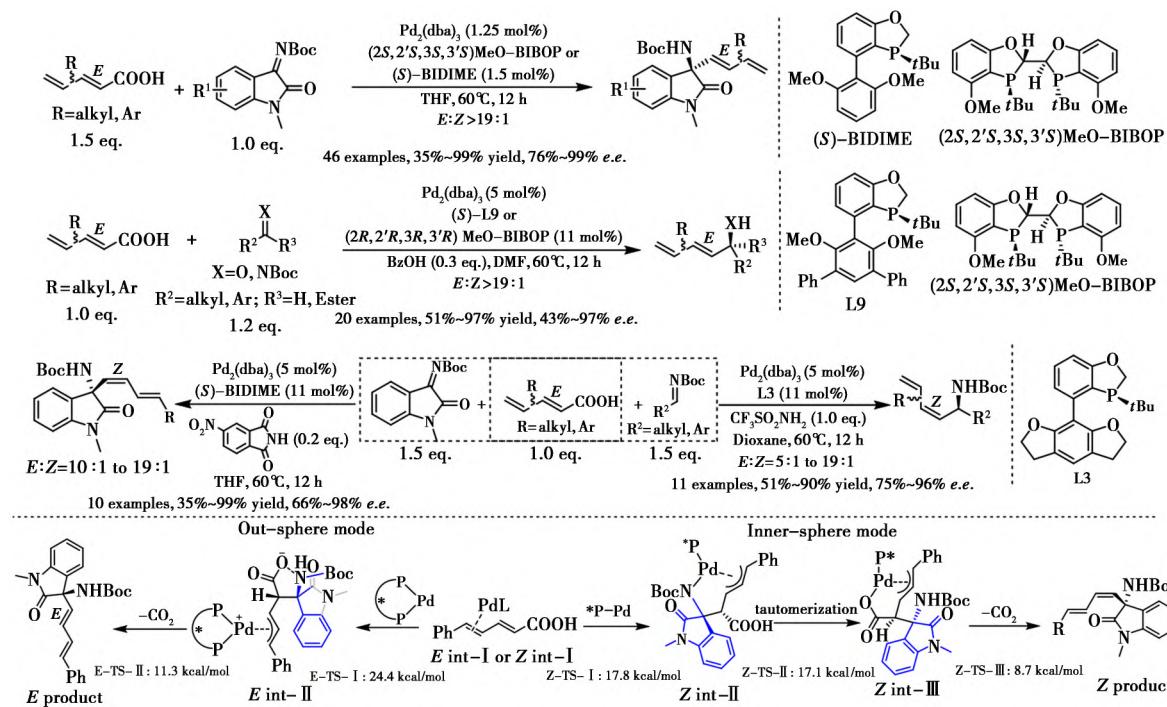


图 35 钯催化酮亚胺立体选择性脱羧双烯化反应^[65]

Fig.35 Pd-catalyzed stereoselective decarboxylative dienylation of imines^[65]

2.3 对碳碳不饱和键的不对称加成

过渡金属催化的不饱和碳碳键的不对称氢官能团化近几十年来备受关注并取得重大进展^[66~69]。其中过渡金属催化的不对称氢硼化已成为合成手性有机硼酸酯的有效方法。Tang 等^[70]报道了铑催化的 α -芳基烯酰胺的不对称氢硼化,使用 BIDIME 作为手性配体,以良好收率和优异对映选择性形成了一系列 α -氨基叔硼酸酯(图 36)。引入作为导向基团的酰胺基团对于反应活性和对映选择性都至关重要。

酸与亚胺的 Friedel-Crafts 类型的加成反应,以优异收率和对映选择性及专属的 α -区域选择性得到形式上的二烯化加合物(图 35)。该反应底物范围广,收率和对映选择性优异。有趣的是,通过配体控制(使用 BIDIME 得到 Z 选择性,使用 MeO-BIBOP 得到 E 选择性),可以非对映发散地很好地制备可切换的(E,E)-和(Z,E)-构型产物,并具有高对映选择性。使用单膦 P-手性配体 L9 与双膦配体 MeO-BIBOP 得到相同的 Z 选择性二烯化产物,表明配体控制的形式二烯化反应可能涉及不同的机理。提出了一个合理的机理,涉及与二烯酸形成 η^2 -配合物,随后亚胺插入和脱羧生成产物并再生催化剂,同时提出了双膦配体的外球模式和单膦配体的内球模式用于亚胺插入步骤。

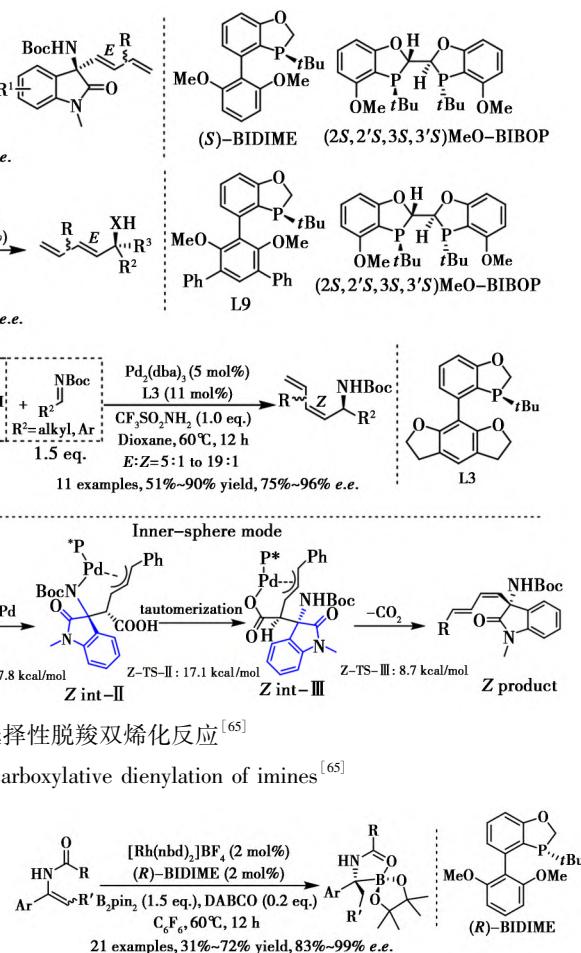
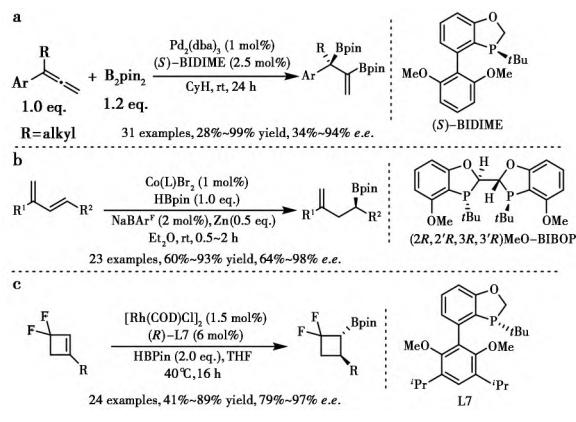


图 36 铑-BIDIME 催化烯酰胺的硼氢化反应^[70]

Fig.36 Rh-BIDIME catalyzed enantioselective hydroboration of enamides^[70]

随后,Ding 等^[71]报道了使用钯-BIDIME 催化体系成功实现的 1,1-二取代联烯的对映选择性双硼化反应,以高收率和高选择性得到了多种手

性双硼酸酯(图 37a)。DFT 计算支持了联硼酸频哪醇酯氧化加成和丙二烯插入的协同机理。通过 brasinazole 的简洁合成验证了其实用性。除了贵金属催化的不对称氢硼化,使用含氮手性配体的非贵金属催化剂(包括 Cu、Fe、Co)催化的不对称氢硼化也取得了显著进展^[72]。Rajanbabu 等^[73]报道了钴催化的 1,3-二烯的区域和对映选择性氢硼化,使用 MeO-BIBOP 作为手性配体,以优异收率和对映选择性(高达 96% *e.e.*, >98:2 *dr*) 提供多种烯丙基仲硼酸酯类化合物(图 37b)。高对映选择性控制推测是得益于钴和 MeO-BIBOP 配体之间相对较小的咬合角。DFT 计算表明,非对映异构二烯结合复合物的相对稳定性导致了初始的非对映面选择性,这种选择性在后续步骤中得到进一步保持,从而产生了优异的 *e.e.* 值。手性氟化环丁烷衍生物的多样合成一直是合成化学中的难题。近来,Xia 等^[74]开发了铑催化偕二氟环丁烯的不对称氢硼化反应,以优异的区域选择性和对映选择性制备出手性偕二氟 α -硼基环丁烷(图 37c)。反应成功关键在于采用铑-BIDIME 类型的催化剂,使用 BINAP 等其他类型的配体几乎没有反应活性。另外,通过在钯和碱存在情况下,可生成脱氟环丁烯产物。



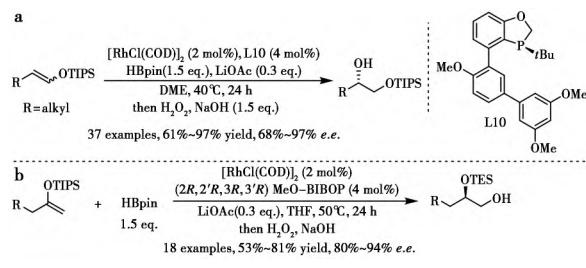
a. 文献 [71]; b. 文献 [73]; c. 文献 [74]

图 37 过渡金属催化的不饱和碳碳键的硼氢化反应^[71,73,74]

Fig.37 Transition metal catalyzed asymmetric hydroboration of unsaturated C—C bond^[71,73,74]

与导向基团辅助的氢硼化不同,Zhao 等^[75]设计合成了取代的 BIDIME 配体,对烯醇硅醚进行对映选择性铑催化氢硼化(图 38a)。该方法底物范围广,以优异收率和对映选择性提供了一系列具有合成价值的硼醚。值得注意的是,配体芳环的 3 位 3,5-二甲氧基苯基取代基具有合适的空间

位阻,对于实现高对映选择性至关重要。类似的,不对称芳基化^[46]和不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联^[26]案例中也存在显著间位取代效应。通过该方法实现了抑制剂索利氨醇的简洁合成。令人意外的是,当采用端烯的烯醇硅醚底物时,双膦配体展现出优异的对映选择性控制(图 38b)^[76]。

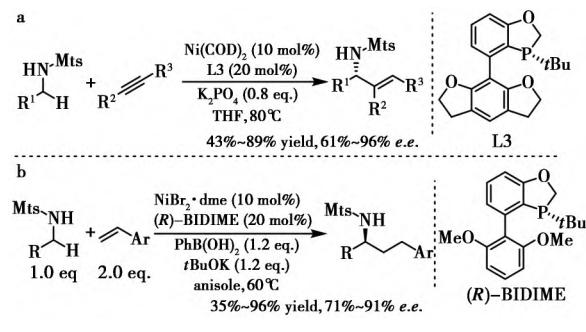


a. 文献 [75]; b. 文献 [76]

图 38 铑催化烯醇硅醚的不对称硼氢化反应^[75,76]

Fig.38 Rh-BIDIME catalyzed enantioselective hydroboration of silyl enol ethers^[75,76]

受镍氧化环金属化生成镍环的启发,Shi 等^[77]开发了镍催化的易得 N-磺酰胺与炔烃的对映选择性 α -烯基化,使用改进的 BIDIME 配体,以优异收率和对映选择性获得了多种手性 α -支链胺(图 39a)。手性 α -支链胺的可进一步转化合成 α -氨基酸酰胺和 β -氨基酸。使用类似策略,该团队还使用 BIDIME 作为配体,实现了镍催化的烯烃与易得 N-磺酰胺的氢烷基化(图 39b)^[78]。该方法底物范围广,可构建一系列手性 α -支链胺,收率和对映选择性优异。



a. 文献 [77]; b. 文献 [78]

图 39 镍催化不饱和碳碳键的不对称氢胺化^[77,78]

Fig.39 Ni-BIDIME catalyzed enantioselective hydroamination of unsaturated C—C bond^[77,78]

3 磷手性二氢苯并氧杂膦烷配体在不对称环化反应中的应用

催化不对称环化是构建复杂多环骨架的强大工具^[79,80]。磷手性二氢苯并氧杂膦烷配体被证明对多种类型的催化不对称环化反应非常有效,为天然产物合成提供了高效的合成方法。

3.1 不对称去芳构环化

2015年,Tang等^[81]开发了一种对映选择性钯催化带有取代酚部分的芳基卤化物的脱芳构环化,以优异对映选择性和中等至良好收率提供了一系列带有全碳季碳中心的手性菲酮衍生物(图40)。该方法能够以优异的对映选择性(高达99% e.e.)和产率实现系列含杂芳基或七元环的多环产物。提出的立体化学模型显示,配体L2的吡咯环上的苯基基团与配体磷中心的叔丁基的大位阻是高对映选择性关键。该方法在萜烯和甾体合成中的有效性通过高效合成贝壳杉烯(Kaurene)中间体、轻松构建合成代谢类固醇勃地酮(Boldenone)的骨架以及对抗菌二萜(-)-totaradiol的对映选择性全合成得到证明。本课题组随后通过钯催化脱芳构化策略完成了 triptoquinone H 及其差向异构体的合成^[82]。

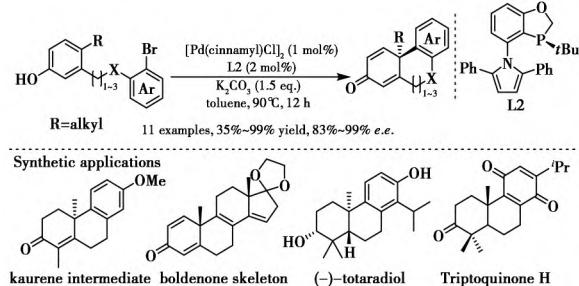


图40 钯催化不对称去芳构环化用于合成手性萜烯和甾体分子^[81,82]

Fig.40 Pd-catalyzed enantioselective dearomatic cyclization for the synthesis of terpenes and steroids^[81,82]

利用相似的策略,Tang等^[83]报道了钯-AntPhos催化的分子内不对称去芳构环化反应(图41),并成功实现高氧化强心甾体19-hydroxysarmentogenin和Ouabagenin的全合成。

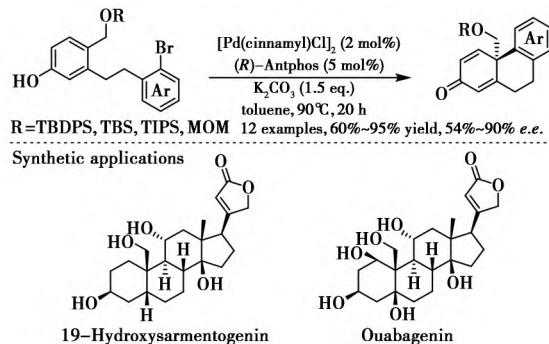
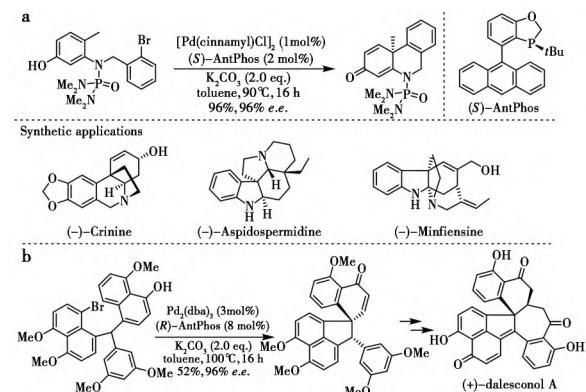


图41 钯催化不对称去芳构环化用于合成甾体分子^[83]

Fig.41 Pd-catalyzed enantioselective dearomatic cyclization for the synthesis of steroids^[83]

为了解决具有挑战性的多环生物碱的合成,Tang等^[84]开发了一种高效的钯催化对映选择性脱芳构环化方法,能够合成含氮三环骨架,如带有全碳季碳中心的手性二氢菲啶酮和二氢咔唑酮衍生物,收率和对映选择性优异(图42a)。磷手性配体AntPhos对反应活性和对映选择性至关重要,而N-膦酰胺保护基的选择对于化学选择性至关重要。该方法实现了3种独特且具有挑战性的重要生物活性多环生物碱的对映选择性全合成,提供了(-)-文殊兰碱的简洁克级规模合成、吲哚生物碱(-)-白坚木米定的高效合成以及(-)-minfiesine的形式全合成。在手性AntPhos(96% e.e.)存在下,通过高效的对映选择性钯催化去芳构环化,简洁地完成了免疫抑制剂(+)-dalesconol A和B的对映选择性合成(图42b)^[85]。



a. 文献[84]; b. 文献[85]

图42 钯-AntPhos 催化不对称去芳构环化成生物碱和多酮天然产物分子^[84,85]

Fig.42 Pd-AntPhos catalyzed asymmetric dearomatic cyclization for the synthesis of alkaloids and polyketals^[84,85]

最近,Li等^[86]报道了一种钯催化酚及萘酚的对映选择性芳基化脱芳构化反应,该反应具有广泛的底物适用性和优异的官能团耐受性(图43)。该方法能高效构建包含对映体富集三维分子结构的喹唑啉螺环化合物库。进一步验证了所开发方

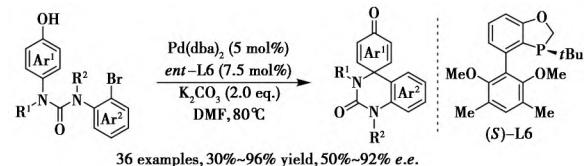


图43 钯催化酚类化合物的不对称去芳构环化成螺环类化合物^[86]

Fig.43 Pd-catalyzed enantioselective dearomatic cyclization of phenols for the synthesis of spirocycles^[86]

法能够成功将平面芳香前体转化为复杂三维分子结构。

3.2 不对称环加成

Deng 等^[87] 报道了使用 BIDIME 作为配体, 钯催化 4-乙烯基苯并噁唑酮与羧酸的选择性脱羧 [4+2] 环加成, 以中等至良好收率和良好至优异的立体选择性提供了一系列结构多样的带有两个连续手性中心的 3,4-二氢喹啉-2-酮(图 44)。

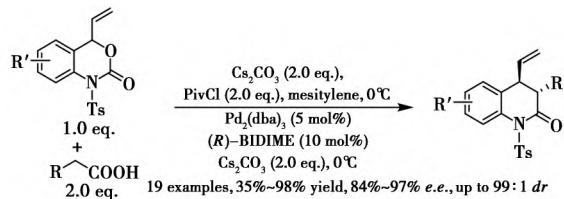


图 44 钯催化立体选择性脱羧 [4+2] 环加成^[87]

Fig.44 Pd-catalyzed stereoselective decarboxylative [4+2] cycloaddition^[87]

Huang 等^[88] 报道了通过钯催化乙烯基苯并噁唑酮和七元环状 N-磺酰醛亚胺的 [4+2] 成环反应, 以中等收率和高对映选择性及非对映选择性获得带有 1,3-非相邻手性中心的 [6.7]-稠合 N-杂环(图 45)。Pd-WingPhos 催化剂是实现对映选择性环化的关键。

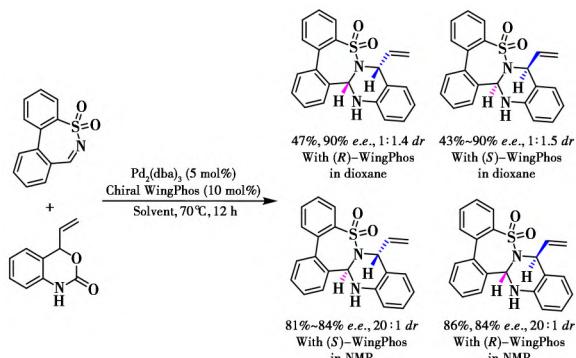


图 45 钯-WingPhos 催化不对称 [4+2] 成环反应^[88]

Fig.45 Pd-WingPhos catalyzed enantioselective [4+2] annulations^[88]

Shao 等^[89] 报道了钯-WingPhos 催化的 1,3-炔烃与杂环和碳环亲核试剂的对映选择性环加成, 用于合成多种具有重要药学价值的螺环化合物, 收率和对映选择性优异(图 46)。该反应条件温和, 底物范围广。使用 WingPhos 可以抑制双烯丙基副产物的形成并控制立体选择性。有趣的是, 具有末端三键或末端双键的 1,3-炔烃提供了相反的立体选择性。由于配体的叔丁基基团与炔烃上取代基之间的空间相互作用, 如提出的立体

化学模型所示, 即氢钯化物种进行立体选择性亲核取代。

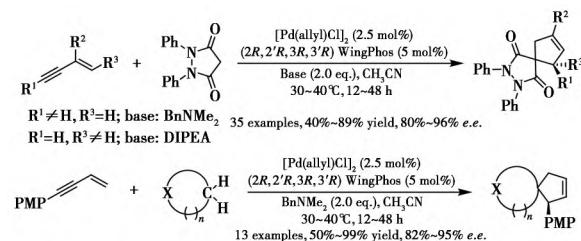


图 46 钯-WingPhos 催化 1,3-炔烃与吡唑烷酮

不对称环加成反应合成手性螺环^[89]

Fig.46 Pd-WingPhos catalyzed enantioselective cycloaddition of 1,3-enynes and pyrazolidinone^[89]

2025 年, Liu 等^[90] 报道了钯催化 1,3-二炔取代丙二腈与异氰酸酯的 [2+2+2] 环加成反应, 构建多取代嘧啶-2-酮骨架(图 47)。该反应具有广泛的底物适用范围和中等至优良的收率。共轭的嘧啶-2-酮分子展现出作为三价铁离子荧光化学传感器的应用潜力。

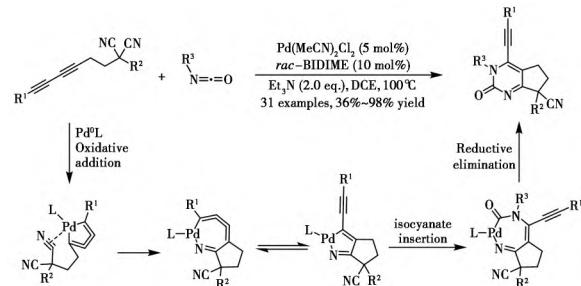


图 47 钯催化炔基二腈化合物与异氰酸类

化合物的 [2+2+2] 环加成反应^[90]

Fig.47 Pd-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of alkyne-tethered malononitriles and isocyanates^[90]

Chen 等^[91] 报道了一种钯催化 1,3-二烯与 2-甲酰芳基硼酸的不对称 [3+2] 环化反应, 该反应通过插烯加成与 Suzuki 偶联的串联过程实现(图 48)。在相同催化条件下, 电子中性与缺电子

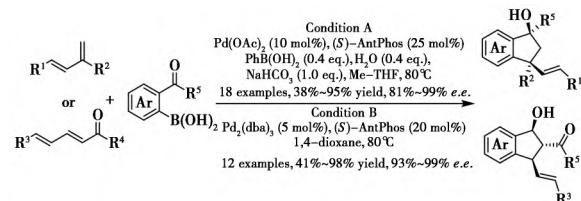
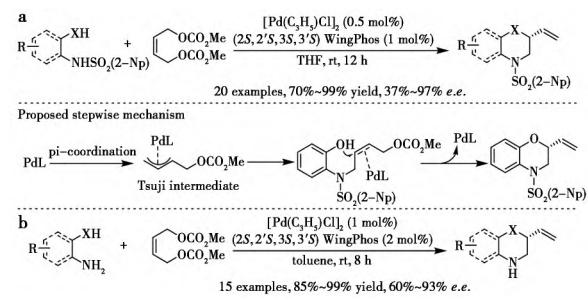


图 48 钯-AntPhos 催化官能团导向的 1,3-二烯与芳基硼酸区域选择性 [3+2] 环合反应^[91]

Fig.48 Pd-AntPhos catalyzed functional-group-directed regiodivergent [3+2] annulations of 1,3-dienes and arylboronic acids^[91]

1,3-二烯均能良好兼容,且通过对1,3-二烯底物的官能团调控可观察到显著的区域选择性差异。该方法可立体选择性构建一系列具有多官能团的1-茚满醇类化合物。

双膦配体WingPhos具有很深手性口袋往往展现出独特的催化性质。Tang等^[92]报道了钯-WingPhos催化串联烯丙位取代,以优异对映选择性、区域选择性和收率合成系列手性乙烯基取代杂环,包括四氢喹喔啉、哌嗪、二氢苯并噁唑和吗啉等化合物(图49a)。该反应条件温和、底物范围宽和钯负载量低(0.1 mol%)。机理研究支持串联烯丙位取代过程。进一步的研究表明,该催化体系对邻苯二胺和邻氨基酚的无保护基对映选择性串联烯丙位取代同样有效,收率和对映选择性优异(图49b)^[93]。



a. 文献[92]; b. 文献[93]

图49 钯-WingPhos催化区域选择性和对映选择性串联烯丙位取代^[92,93]

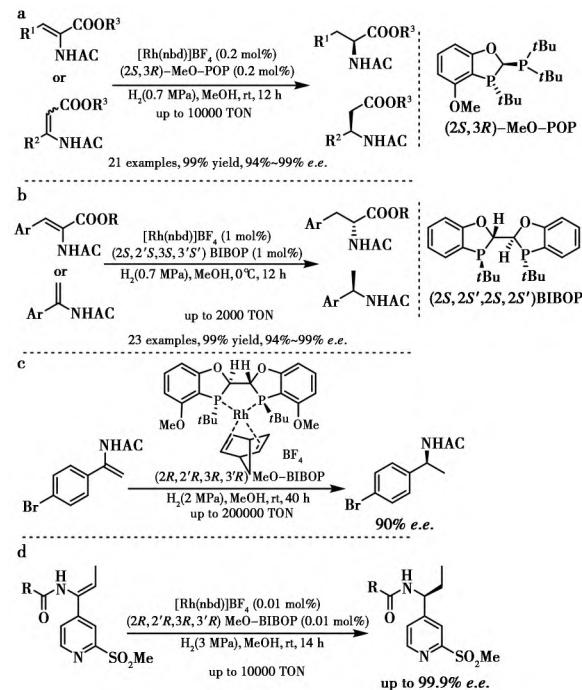
Fig.49 Pd-WingPhos catalyzed regio- and enantioselective tandem allylic substitution^[92,93]

4 磷手性二氢苯并氧杂膦烷配体在不对称氢化反应中的应用

手性双膦配体是目前最成功和高效的配体,常用于不对称氢化。其中,磷手性双膦配体在不对称氢化中发挥了重要作用,能兼顾高立体选择性控制和高转化数(TONs)。

2010年,Tang等^[94]开发了手性POP配体成功应用于铑催化 α -(酰氨基)丙烯酸酯和 β -(酰氨基)丙烯酸酯的不对称氢化反应中,对映选择性高达>99% e.e.,反应活性达10 000 TON(图50a)。同年,Tang等^[95]又设计合成了空气稳定且结构可调控的手性双膦配体BIBOP,成功应用于铑催化多官能团化烯烃的不对称氢化反应,对映选择性达99% e.e.,反应活性达2 000 TON(图50b)。2013年,Tang等^[96]实现了MeO-BIBOP公斤级合成,并将其铑配合物应用于N-乙酰基烯酰

胺的不对称氢化中,反应转化数达200 000 TON(图50c)。2014年,Reeves等^[97]开发了利用铑-BIBOP催化烯酰胺的高对映选择性氢化,值得强调的是,在0.01 mol%催化剂负载量下以高达99.9% e.e.得到所需的手性氢化产物,并最终实现手性取代的吡啶药物中间体的制备(图50d)。

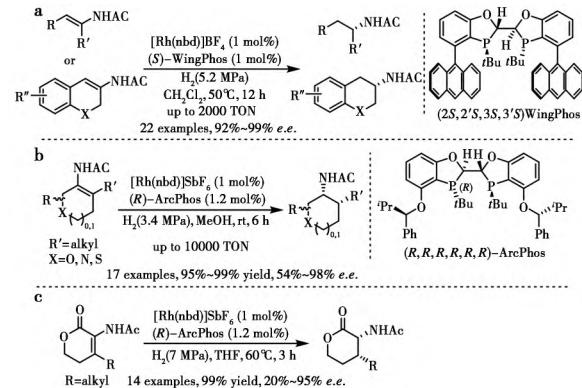


a. 文献[94]; b. 文献[95]; c. 文献[96]; d. 文献[97]

图50 铑催化烯酰胺的不对称氢化反应^[94–97]

Fig.50 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of enamides^[94–97]

2013年,Tang等^[98]报道合成了深手性口袋属性的配体WingPhos,并应用于铑催化三取代 β -芳基烯酰胺的不对称氢化,以优异对映选择性



a. 文献[98]; b. 文献[99]; c. 文献[100]

图51 铑催化四取代环状烯酰胺化合物的不对称氢化^[98–100]

Fig.51 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of aliphatic cyclic tetrasubstituted enamides^[98–100]

(92%~99% *e.e.*) 形成了一系列手性 β -芳基胺(图 51a)。随后, Tang 等^[99]设计合成了 ArcPhos 发现在铑催化剂以优异的对映选择性和高转化数实现了脂肪族环状四取代烯酰胺的对映选择性氢化。该方法为便捷获得一系列手性顺式-2-烷基取代碳环和杂环胺衍生物提供了新的合成方法(图 51b)。通过托法替尼((*R*)-tofacitinib)的不对称简洁合成展示了该方法的实用性。2021 年, Tang 等^[100]利用 Rh-ArcPhos 催化剂成功实现了环状四取代烯烃型脱氢氨基酸衍生物的高效不对称氢化反应,以高达 96% 的对映选择性和 1 000 的转化数(TON),合成了一系列具有两个连续手性中心的 α -酰氨基- β -烷基四氢吡喃酮类化合物(图 51c)。

BIBOP 配体对复杂杂芳基酮的不对称氢化也有效。Rodríguez 等^[101,102]报道了 Ru-BIBOP 双胺催化杂芳基环酮的不对称氢化,合成了抑制蛋白转移药物的关键手性药物中间体。该方法的催化载量低、收率高和对映选择性高(图 52a)。其中双胺作为催化剂的一部分也对反应活性起着关键作用,产物的手性由 BIBOP 配体决定。2018 年, Tang 等^[103]开发了钯催化 β -芳基和 β -烷基取代 β -酮酯的不对称氢化,使用 *i*Pr-BABIBOP 作为配体,在低至 0.01 mol% 的催化剂负载量下,以优异对映选择性(高达 >99% *e.e.*)和收率提供了一系列手性 β -羟基羧酸酯(图 52b)。

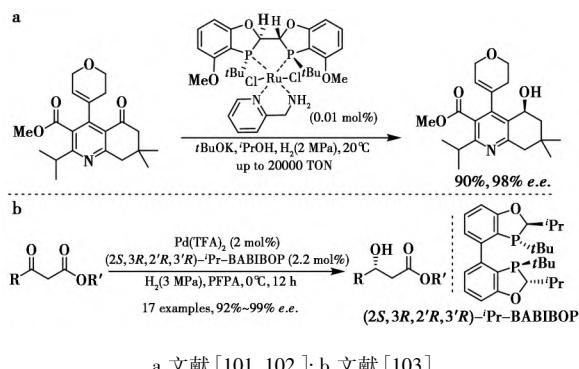
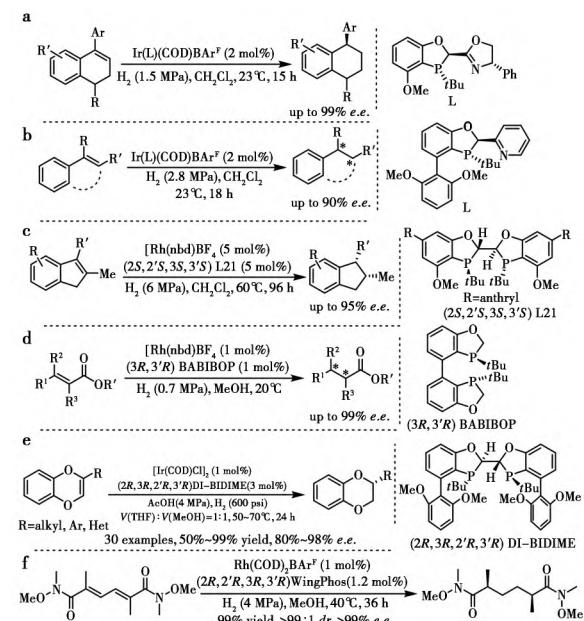


图 52 钯或钯催化酮的不对称氢化^[101-103]

Fig.52 Ru or Pd-catalyzed asymmetric hydrogenation of ketones^[101-103]

2014 年, Qu 等^[104]设计合成了一类空气稳定的磷手性二氢苯并氧杂膦烷噁唑啉配体,成功应用于铱催化非官能化 1-芳基-3,4-二氢萘的不对称氢化反应,可获得高达 99% *e.e.*(图 53a)。同年, Qu 等^[105]又报道了酰基吡啶进行非对映选择性亲核芳香取代反应,设计并合成了一系列空气

稳定、可调控的磷手性二氢苯并氧杂膦烷吡啶配体,该配体在铱催化非官能化烯烃的不对称氢化反应中成功应用,展现出良好的对映选择性(图 53b)。2017 年, Li 等^[106]报道了铑催化的四取代茚双键的不对称氢化反应,能以 95% *e.e.*得到手性茚化合物(图 53c),最终合成了异喹啉生物碱 Delavatine A。随后, Li 等^[107]报道了使用 BABIBOP 配体,实现了铑催化二取代和三取代烯酰胺的对映选择性氢化(图 53d)。接着, Qu 等^[108]报道了 Ir-DI-BIDIME 催化 1,4-苯并二噁英的不对称氢化,以高对映选择性得到 2-取代 1,4-苯并二噁烷(图 53e)。最近, Lu 等^[109]报道了铑催化的取代己二烯酮的不对称氢化,以 99% *e.e.*, 99% *dr* 得到双甲基手性中心己二酮(图 53f),最终合成了倍半萜环奥烯酮和迪西萜醇。



a. 文献 [104]; b. 文献 [105]; c. 文献 [106]; d. 文献 [107];
e. 文献 [108]; f. 文献 [109]

图 53 铱或铑催化多取代烯烃类化合物的不对称氢化^[104-109]

Fig.53 Ir- or Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of multi-substituted olefinic substrates^[104-109]

2018 年, Qu 等^[110]报道了 α -芳基与 α -杂芳基哌啶的对映选择性合成方法。其关键步骤在于铱催化取代 N-芳基吡啶鎓盐的不对称氢化反应(图 54a)。该反应对多种 α -杂芳基哌啶衍生物均表现出优异对映选择性。值得注意的是,最终烯胺中间体的初始质子化过程决定了转化的立体化学结果,而非后续亚胺中间体的氢化物还原。2022 年, Qu 等^[111]利用铱-MeO-BoQPhos 催化体系实现

稠合三环茚并吡啶鎓盐的不对称氢化反应,合成系列手性富集的茚并哌啶产物(图54b)。值得强调的是,该反应催化剂负载量可低至1 000 mg/L。

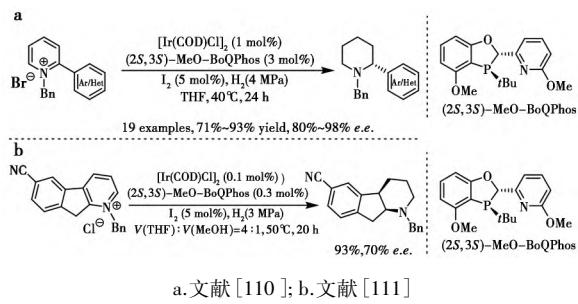


图54 铱催化吡啶盐的不对称氢化反应^[110,111]

Fig.54 Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation of pyridinium salts^[110,111]

与杂芳烃相比,由于强芳香性和对映选择性控制的困难,全碳芳香环的均相不对称氢化仍然是有机合成中的一个重大挑战。Zhou等^[112]利用铑-WingPhos催化实现了全碳芳香环不对称氢化,通过去对称化或动力学拆分,以高对映选择性提供了一系列轴手性环状化合物(图55a)。WingPhos的独特结构和富电子特性对于实现高对映选择性以及反应活性至关重要。2022年,Zhou等^[113]又报道了钯催化未保护3-取代吲哚的不对称氢化,以优异收率和高对映选择性合成了一系列3-取代二氢吲哚(图55b)。大位阻双膦配体在该反应的对映选择性控制中起关键作用。此外,成功完成了克级规模的氢化实验及产物衍生化研究。

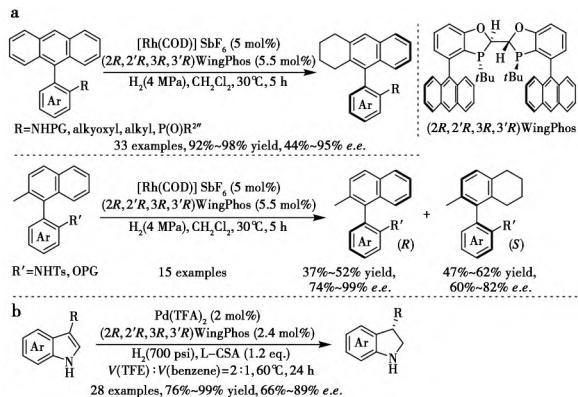


图55 铑-WingPhos催化全碳芳环的不对称氢化^[112,113]

Fig.55 Rh-WingPhos catalyzed asymmetric hydrogenation of all-carbon aromatic rings^[112,113]

5 结论

自2010年首次报道以来,基于磷手性二氢苯

并氧杂膦烷骨架的配体已超过百种被报道并成功应用于各种有机化学转化,在不对称催化和合成领域取得了显著的成就。磷手性二氢苯并氧杂膦烷配体是一类大位阻、富电子特性、性质稳定和结构易于修饰的膦配体。利用这些配体,已经开发出各种高效的金属催化不对称转化,包括不对称交叉偶联、不对称环化、不对称加成和不对称氢化,具有优异的反应活性、对映选择性和TONs,为复杂天然产物、手性药物及中间体的合成提供了新的有效方法。特别是,由配体驱动的不对称交叉偶联和不对称氢化已频繁用于工业上的公斤级规模的药物发现和开发。毫无疑问,未来将会发现更多由磷手性二氢苯并氧杂膦烷配体主导的高效催化和合成,将在药物绿色工艺开发及工业化生产中发挥着更加突出的作用。

新的配体结构有利于发现新的反应活性和选择性,实现新的高效催化剂和反应。例如二氢苯并氧杂膦烷结构的发现促进了结构独特的双膦配体的开发,如 WingPhos 和 MeO-BIBOP 等;以及一系列不可替代的单膦配体,如 BIDIME、AntPhos、BaryPhos 以及手性 BOPPO 配体,这些配体在学术界和工业界的广泛应用日益增多。配体的发展将会极大地促进更多有趣和有用反应的发现,如不对称碳氢键活化及不对称去芳构环化反应等。因此,继续开发具有新颖结构母核的配体以解决催化与合成中未解决的问题及挑战极为重要。希望本综述能鼓励读者继续从事配体的开发研究,以创造力和想象力在催化与合成中创造更多奇迹。

参考文献:

- [1] Knowles W S, Sabacky M J, Vineyard B D, Weinkauf D J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**(9) : 2 567-2 568.
- [2] Rojo P, Riera A, Verdaguer X. *Coord. Chem. Rev.*, 2023, **489**: 215-192.
- [3] Imamoto T. *Chem. Rev.*, 2024, **124**(14) : 8 657-8 739.
- [4] Xu G Q, Senanayake C H, Tang W J. *Acc. Chem. Res.*, 2019, **52**(4) : 1 101-1 112.
- [5] Cao Z, He D, Tang W. *Org. Process Res. Dev.*, 2024, **28**(4) : 949-977.
- [6] Tang W J, Capacci A G, Wei X, Li W, White A, Patel N D, Savoie J, Gao J J, Rodriguez S, Qu B, Haddad N, Lu B Z, Krishnamurthy D, Yee N K, Senanayake C H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**(34) : 5 879-5 883.
- [7] Zhao Q, Li C, Senanayake C H, Tang W J. *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**(7) : 2 261-2 265.
- [8] Li C, Xiao G, Zhao Q, Liu H, Wang T, Tang W J. *Org.*

- Chem. Front.*, 2014, **1**(3) : 225-229.
- [9] Li C, Chen T, Li B, Xiao G, Tang W J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, **54**(12) : 3 792-3 796.
- [10] Li C, Chen D, Tang W J. *Synlett*, 2016, **27**(15) : 2 183-2 200.
- [11] Si T, Li B, Xiong W, Xu B, Tang W J. *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**(46) : 9 903-9 909.
- [12] Sieber J D, Buono F, Brusoe A, Desrosiers J N, Haddad N, Lorenz J C, Xu Y, Wu H, Zhang L, Han Z S, Roschangar F, Song J J, Yee N K, Senanayake C H. *J. Org. Chem.*, 2019, **84**(8) : 4 926-4 931.
- [13] Bock M J, Denmark S E. *J. Org. Chem.*, 2024, **89**(22) : 16 195-16 202.
- [14] Patel N D, Rivalti D, Buono F G, Chatterjee A, Qu B, Braith S, Desrosiers J N, Rodríguez S, Sieber J D, Haddad N, Fandrick K R, Lee H, Yee N K, Busacca C A, Senanayake C H. *Asian J. Org. Chem.*, 2017, **6**(9) : 1 285-1 291.
- [15] Thakore R R, Takale B S, Hu Y, Ramer S, Kostal J, Gallou F, Lipshutz B H. *Tetrahedron*, 2021, **87**: 132 090.
- [16] Thakore R R, Takale B S, Casotti G, Gao E S, Jin H S, Lipshutz B H. *Org. Lett.*, 2020, **22**(16) : 6 324-6 329.
- [17] Takale B S, Thakore R R, Handa S, Gallou F, Reilly J, Lipshutz B H. *Chem. Sci.*, 2019, **10**(38) : 8 825-8 831.
- [18] Shada A D R, Mangunuru H P R, Terrab L, Tenneti S, Kalikinidi N R, Naini S R, Gajula P, Crull E B, Janganiati V, Kovvuri R, Natarajan V, Lee D, Yin J, Samankumara L, Mahar R, Zhang X, Chen A, Hewa-rahinduwage C C, Wang Z, Mamunoor M, Rana J, Wannere C S, Armstrong J D, III, Williamson R T, Sirasami G, Qu B, Senanayake C H. *Org. Lett.*, 2024, **26**(14) : 2 751-2 757.
- [19] Handa S, Smith J D, Zhang Y, Takale B S, Gallou F, Lipshutz B H. *Org. Lett.*, 2018, **20**(3) : 542-545.
- [20] Bringmann G, Mortimer A J P, Keller P A, Gresser M J, Garner J, Breuning M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**(34) : 5 384-5 427.
- [21] Bringmann G, Gulder T, Gulder T A M, Breuning M. *Chem. Rev. (Washington, DC, U.S.)*, 2011, **111**(2) : 563-639.
- [22] Baudoin O. *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, (20) : 4 223-4 229.
- [23] Tang W J, Patel N D, Xu G Q, Xu X, Savoie J, Ma S, Hao M H, Keshipeddy S, Capacci A G, Wei X, Zhang Y, Gao J J, Li W, Rodríguez S, Lu B Z, Yee N K, Senanayake C H. *Org. Lett.*, 2012, **14**(9) : 2 258-2 261.
- [24] Xu G Q, Fu W, Liu G, Senanayake C H, Tang W J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**(2) : 570-573.
- [25] Fandrick K R, Li W, Zhang Y, Tang W J, Gao J, Rodríguez S, Patel N D, Reeves D C, Wu J, Sanyal S, Gonnella N, Qu B, Haddad N, Lorenz J C, Sidhu K, Wang J, Ma S, Grinberg N, Lee H, Tsantrizos Y, Poupart M A, Busacca C A, Yee N K, Lu B Z, Senanayake C H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, **54**(24) : 7 144-7 148.
- [26] Yang H, Sun J, Gu W, Tang W J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**(17) : 8 036-8 043.
- [27] Yang H, Tang W J. *Nat. Commun.*, 2022, **13**(1) : 4 577.
- [28] Jouffroy M, Neufeld K. *ACS Catal.*, 2022, **12**(14) : 8 380-8 385.
- [29] Howell G P, Agnew L R, Bauer C, Bell F J, Campbell A D, Dai K, Dave D, Ellis S R, Foulkes M J, Gall M A Y, Garrec K, Ge H, Hayter B R, Jones M F, Karageorgis G, Littleton M, Lloyd-hughes T W, Menicholl H C, Mooney D T, Moore B J, Munday R H, Noone E, Perkins D, Powell L, Putra O D, Tomasi S, Turner M, Wang H, Zhao H, Ring O T. *Org. Process Res. Dev.*, 2025, **29**(3) : 804-827.
- [30] Patel N D, Sieber J D, Teyrulnikov S, Simmons B J, Rivalti D, Duvvuri K, Zhang Y, Gao D A, Fandrick K R, Haddad N, Lao K S, Mangunuru H P R, Biswas S, Qu B, Grinberg N, Pennino S, Lee H, Song J J, Gupton B F, Garg N K, Kozlowski M C, Senanayake C H. *ACS Catal.*, 2018, **8**(11) : 10 190-10 209.
- [31] Yang Y, Wu C, Xing J, Dou X. *J. Am. Chem. Soc.*, 2024, **146**(9) : 6 283-6 293.
- [32] Dai X, Strotman N A, Fu G C. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**(11) : 3 302-3 303.
- [33] Lundin P M, Fu G C. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**(32) : 11 027-11 029.
- [34] Li B, Li T, Aliyu M A, Li Z H, Tang W J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**(33) : 11 355-11 359.
- [35] Li B, Aliyu M A, Gao Z, Li T, Dong W, Li J, Shi E, Tang W J. *Org. Lett.*, 2020, **22**(13) : 4 974-4 978.
- [36] Farina V. *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**(13/15) : 1 553-1 582.
- [37] Li B, Luo B, Blakemore C A, Smith A C, Widlicka D W, Berritt S, Tang W J. *Org. Lett.*, 2021, **23**(16) : 6 439-6 443.
- [38] Li B, Luo B, Yang H, Tang W J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2022, **61**(38) : e202 209 087.
- [39] Zhang B, Ruan J, Seidel D, Chen W. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2023, **62**(36) : e202 307 638.
- [40] He S, Shen B, Zuo L, Xiang S, Liu H, Yu P, Tan B. *J. Am. Chem. Soc.*, 2024, **146**(28) : 19 137-19 145.
- [41] Wang Z, Zhu J, Wang M, Lu P. *J. Am. Chem. Soc.*, 2024, **146**(18) : 12 691-12 701.
- [42] Lin Z, Jiang Y, Wang F, Huang G, Li J, Li X W. *Chem. Sci.*, 2025, **16**(31) : 14 252-14 261.
- [43] Long R, Huang J, Gong J, Yang Z. *Nat. Prod. Rep.*, 2015,

- [32] (11) : 1 584-1 601.
- [44] Mangunuru H P R, Malapit C A, Haddad N, Reeves J T, Qu B, Rodríguez S, Lee H, Yee N K, Song J J, Busacca C A, Senanayake C H. *Synthesis*, 2018, **50**(22) : 4 435-4 443.
- [45] Rao X, Li N, Bai H, Dai C, Wang Z, Tang W J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**(38) : 12 328-12 332.
- [46] Wu T, Kang X, Bai H, Xiong W, Xu G, Tang W J. *Org. Lett.*, 2020, **22**(12) : 4 602-4 607.
- [47] Huang J, Pei C, Yang H, Wu B, Tang W J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2025, **64**(28) : e202 505 458.
- [48] Li S, Chen Q, Yang J, Zhang J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2022, **61**(23) : e202 202 046.
- [49] Xu G, Li M, Wang S, Tang W J. *Org. Chem. Front.*, 2015, **2**(10) : 13 42-1 345.
- [50] Zeng D, Zhang X, Wang M, Jiang X. *Nat. Commun.*, 2025, **16**(1) : 3 046.
- [51] Cheng R, Li B, Wu J, Zhang J, Qiu Z Z, Tang W J, You S L, Tang Y, Xie Z W. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**(13) : 4 508-4 511.
- [52] Liu L T, Liu H, Zuo Z, Zhang A, Li Z, Meng T, Wu W, Hua Y, Mao G L. *Chin. Chem. Lett.*, 2021, **32**(1) : 239-242.
- [53] Diesel J, Cramer N. *ACS Catal.*, 2019, **9**(10) : 9 164-9 177.
- [54] Liao G, Zhang T, Lin Z K, Shi B F. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2020, **59**(45) : 19 773-19 786.
- [55] Liu Z, Gao B, Chernichenko K, Yang H, Lemaire S, Tang W J. *Org. Lett.*, 2023, **25**(38) : 7 004-7 008.
- [56] Fandrick D R, Fandrick K R, Reeves J T, Tan Z, Tang W J, Capacci A G, Rodríguez S, Song J J, Lee H, Yee N K, Senanayake C H. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**(22) : 7 600-7 601.
- [57] Trost B M, Wang Y, Buckl A K, Huang Z, Nguyen M H, Kuzmina O. *Science*, 2020, **368**(6 494) : 1 007-1 011.
- [58] Li K, Hu N, Luo R, Yuan W, Tang W J. *J. Org. Chem.*, 2013, **78**(12) : 6 350-6 355.
- [59] Miao R, Xia Y, Wei Y, Ouyang L, Luo R. *Molecules*, 2022, **27**(12) : 3 898.
- [60] Luo R, Li K, Hu Y, Tang W J. *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**(7) : 1 297-1 302.
- [61] Huang L, Zhu J, Jiao G, Wang Z, Yu X, Deng W P, Tang W J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**(14) : 4 527-4 531.
- [62] Zhu J, Li Z, Li J, Tian D, Xu R, Tan Z, Chen Z, Tang W J. *Chem. Sci.*, 2023, **14**(6) : 1 606-1 612.
- [63] Sieber J D, Chennamadhavuni D, Fandrick K R, Qu B, Han Z S, Savoie J, Ma S, Samankumara L P, Grinberg N, Lee H, Song J J, Senanayake C H. *Org. Lett.*, 2014, **16**(20) : 5 494-5 497.
- [64] Zhu J, Huang L, Dong W, Li N, Yu X, Deng W P, Tang W J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**(45) : 16 119-16 123.
- [65] Tan S, Chen P, Zhu L, Gan M Q, Ouyang Q, Du W, Chen Y C. *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, **144**(49) : 22 689-22 697.
- [66] Crossley S W M, Obradors C, Martinez R M, Shenvi R A. *Chem. Rev. (Washington, DC, U.S.)*, 2016, **116**(15) : 8 912-9 000.
- [67] Blieck R, Taillefer M, Monnier F. *Chem. Rev.*, 2020, **120**(24) : 13 545-13 598.
- [68] Kennemur J L, Maji R, Scharf M J, List B. *Chem. Rev.*, 2021, **121**(24) : 14 649-14 681.
- [69] Sun X Y, Yao B Y, Xuan B, Xiao L J, Zhou Q L. *Chem. Catal.*, 2022, **2**(11) : 3 140-3 162.
- [70] Hu N, Zhao G, Zhang Y, Liu X, Li G, Tang W J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**(21) : 6 746-6 749.
- [71] Liu J, Nie M, Zhou Q, Gao S, Jiang W, Chung L W, Tang W J, Ding K. *Chem. Sci.*, 2017, **8**(7) : 5 161-5 165.
- [72] Guo J, Cheng Z, Chen J, Chen X, Lu Z. *Acc. Chem. Res.*, 2021, **54**(11) : 2 701-2 716.
- [73] Parsutkar M M, Bhunia S, Majumder M, Lalisse R F, Hadad C M, Rajanbabu T V. *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, **145**(13) : 7 462-7 481.
- [74] Yuan F, Qi X, Zhao Y, Jia J, Yan X, Hu F, Xia Y. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2024, **63**(23) : e202 401 451.
- [75] Dong W, Xu X, Ma H, Lei Y, Lin Z, Zhao W. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**(29) : 10 902-10 909.
- [76] Liu L, Zhao J, Dong W, Zhao W. *ChemCatChem*, 2024, **16**(20) : e202 400 862.
- [77] Li L, Liu Y C, Shi H. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**(11) : 4 154-4 161.
- [78] Yan X, Li L, Wu W, Xu L, Li K, Liu Y, Shi H. *Nat. Commun.*, 2021, **12**(1) : 5 881-5 890.
- [79] Liu X, Zheng H, Xia Y, Lin L, Feng X. *Acc. Chem. Res.*, 2017, **50**(10) : 2 621-2 631.
- [80] Zheng C, You S L. *Acc. Chem. Res.*, 2020, **53**(4) : 974-987.
- [81] Du K, Guo P, Chen Y, Cao Z, Wang Z, Tang W J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, **54**(10) : 3 033-3 037.
- [82] Cao Z, Du K, Liu J, Tang W J. *Tetrahedron*, 2016, **72**(14) : 1 782-1 786.
- [83] Sun J, Chen Y, Ragab S S, Gu W, Tang Z, Tang Y, Tang W J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2023, **62**(24) : e202 303 639.
- [84] Du K, Yang H, Guo P, Feng L, Xu G Q, Zhou Q, Chung L W, Tang W J. *Chem. Sci.*, 2017, **8**(9) : 6 247-6 256.
- [85] Zhao G, Xu G, Qian C, Tang W J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**(9) : 3 360-3 363.

- [86] Zhang C, Xu G Q, Zhao W, Li X, Zheng M, Zhou Y, Li J, Li Q. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2025, **64**(27) : e202 503 359.
- [87] Jin J H, Wang H, Yang Z T, Yang W L, Tang W J, Deng W P. *Org. Lett.*, 2018, **20**(1) : 104-107.
- [88] Ma Z C, Wei L W, Huang Y. *Org. Lett.*, 2023, **25**(10) : 1 661-1 666.
- [89] Li L, Wang S, Luo P, Wang R, Wang Z, Li X, Deng Y, Peng F, Shao Z. *Nat. Commun.*, 2021, **12**(1) : 5 667-5 677.
- [90] Wang X Z, Hu X D, Liu W B. *Org. Lett.*, 2025, **27**(19) : 5 020-5 026.
- [91] Liang S Y, Zhang T Y, Chen Z C, Du W, Chen Y C. *Org. Lett.*, 2024, **26**(7) : 1 483-1 488.
- [92] Qian C, Tang W J. *Org. Lett.*, 2020, **22**(11) : 4 483-4 488.
- [93] Kang X, Qian C, Yang H, Shi J, Claverie J, Tang W J. *Green Synth. Catal.*, 2022, **3**(2) : 185-189.
- [94] Tang W J, Capacci A G, White A, Ma S, Rodríguez S, Qu B, Savoie J, Patel N D, Wei X, Haddad N, Grinberg N, Yee N K, Krishnamurthy D, Senanayake C H. *Org. Lett.*, 2010, **12**(5) : 1 104-1 107.
- [95] Tang W J, Qu B, Capacci A G, Rodríguez S, Wei X, Haddad N, Narayanan B, Ma S, Grinberg N, Yee N K, Krishnamurthy D, Senanayake C H. *Org. Lett.*, 2010, **12**(1) : 176-179.
- [96] Li W J, Rodriguez S, Duran A, Sun X, Tang W J, Premasiri A, Wang J, Sidhu K, Patel N D, Savoie J, Qu B, Lee H, Haddad N, Lorenz J C, Nummy L, Hossain A, Yee N, Lu B, Senanayake C H. *Org. Process Res. Dev.*, 2013, **17**(8) : 1 061-1 065.
- [97] Reeves J T, Tan Z, Reeves D C, Song J J, Han Z S, Xu Y, Tang W J, Yang B S, Razavi H, Harcken C, Kuzmich D, Mahaney P E, Lee H, Busacca C A, Senanayake C H. *Org. Process Res. Dev.*, 2014, **18**(7) : 904-911.
- [98] Liu G, Liu X, Cai Z, Jiao G, Xu G, Tang W J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**(15) : 4 235-4 238.
- [99] Li C, Wan F, Chen Y, Peng H, Tang W J, Yu S, Mcwilliams J C, Mustakis J, Samp L, Maguire R J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**(38) : 13 573-13 583.
- [100] Wan F, Wang N, Zhu Y, Tang C, Claverie J, Tang W J. *Chem. Commun.*, 2021, **57**(45) : 5 546-5 549.
- [101] Han Z S, Xu Y, Fandrick D R, Rodríguez S, Li Z, Qu B, Gonnella N C, Sanyal S, Reeves J T, Ma S, Grinberg N, Haddad N, Krishnamurthy D, Song J J, Yee N K, Pfrengle W, Ostermeier M, Schnaubelt J, Leuter Z, Steigmiller S, Däubler J, Stehle E, Neumann L, Trieselmann T, Tielmann P, Buba A, Hamm R, Koch G, Renner S, Dehli J R, Schmelcher F, Stange C, Mack J, Soyka R, Senanayake C H. *Org. Lett.*, 2014, **16**(16) : 4 142-4 145.
- [102] Rodríguez S, Qu B, Fandrick K R, Buono F, Haddad N, Xu Y, Herbage M A, Zeng X, Ma S, Grinberg N, Lee H, Han Z S, Yee N K, Senanayake C H. *Adv. Synth. Catal.*, 2014, **356**(2/3) : 301-307.
- [103] Jiang W, Zhao Q, Tang W J. *Chin. J. Chem.*, 2018, **36**(2) : 153-156.
- [104] Qu B, Samankumara L P, Ma S, Fandrick K R, Desrosiers J N, Rodríguez S, Li Z, Haddad N, Han Z S, McKellop K, Pennino S, Grinberg N, Gonnella N C, Song J J, Senanayake C H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, **53**(52) : 14 428-14 432.
- [105] Qu B, Samankumara L P, Savoie J, Fandrick D R, Haddad N, Wei X, Ma S, Lee H, Rodríguez S, Busacca C A, Yee N K, Song J J, Senanayake C H. *J. Org. Chem.*, 2014, **79**(3) : 993-1 000.
- [106] Zhang Z, Wang J, Li J, Yang F, Liu G, Tang W J, He W, Fu J J, Shen Y H, Li A, Zhang W D. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**(15) : 5 558-5 567.
- [107] Li G, Zatolochnaya O V, Wang X J, Rodríguez S, Qu B, Desrosiers J N, Mangunuru H P R, Biswas S, Rivalti D, Karyakarte S D, Sieber J D, Grinberg N, Wu L, Lee H, Haddad N, Fandrick D R, Yee N K, Song J J, Senanayake C H. *Org. Lett.*, 2018, **20**(7) : 1 725-1 729.
- [108] Chong E, Qu B, Zhang Y, Cannone Z P, Leung J C, Teyrulnikov S, Nguyen K D, Haddad N, Biswas S, Hou X, Kaczanowska K, Chwalba M, Tracz A, Czarnocki S, Song J J, Kozlowski M C, Senanayake C H. *Chem. Sci.*, 2019, **10**(15) : 4 339-4 345.
- [109] Huang Y H, Gu Q X, Chao Q C, Xiao H Z, Lu H H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2025, **64**(30) : e202 507 638.
- [110] Qu B, Mangunuru H P R, Teyrulnikov S, Rivalti D, Zatolochnaya O V, Kurovski D, Radomski S, Biswas S, Karyakarte S, Fandrick K R, Sieber J D, Rodríguez S, Desrosiers J N, Haddad N, McKellop K, Pennino S, Lee H, Yee N K, Song J J, Kozlowski M C, Senanayake C H. *Org. Lett.*, 2018, **20**(5) : 1 333-1 337.
- [111] Qu B, Wei X, Zeng X, Yang B S, Desrosiers J N, Savoie J, Wang J, Marsini M A, Li Z, Haddad N, Lorenz J C, Tielmann P, Maier N, Song J J, Senanayake C H. *Org. Process Res. Dev.*, 2022, **26**(3) : 963-975.
- [112] Ding Y X, Zhu Z H, Chen M W, Yu C B, Zhou Y G. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2022, **61**(34) : e202 205 623.
- [113] Wang K, Yu Y J, Wang X Q, Bai Y Q, Chen M W, Zhou Y G. *J. Org. Chem.*, 2022, **87**(15) : 10 398-10 407.