

钯催化构建C-P键反应的研究进展

姬鸿森¹, 姚 龙^{2*}, 吴新星^{1*}

¹南通大学, 化学化工学院, 江苏 南通

²南通大学, 南通大学分析测试中心, 江苏 南通

收稿日期: 2024年7月24日; 录用日期: 2024年8月29日; 发布日期: 2024年9月12日

摘 要

有机磷化合物因其在药物化学、材料化学和有机化学领域的广泛应用, 以及作为配体和有机催化剂在有机合成中的显著地位而受到越来越多的关注。通过钯催化构建C-P键的反应, 可以将简单底物转化为结构复杂的有机磷化合物, 实现具有重要化学价值的化学转化。根据构建的C-P键类型不同, 本文对近年来基于过渡金属钯催化的反应策略合成有机磷化合物的反应及关键反应机理进行了综述和探讨, 并展望该研究领域的未来发展前景。

关键词

钯催化, 有机磷化合物, C-P键, 有机合成

Research Progress in Palladium Catalyzed C-P Bond Construction Reaction

Hongsen Ji¹, Long Yao^{2*}, Xinxing Wu^{1*}

¹School of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong Jiangsu

²Nantong University Analysis & Testing Center, Nantong University, Nantong Jiangsu

Received: Jul. 24th, 2024; accepted: Aug. 29th, 2024; published: Sep. 12th, 2024

Abstract

Organic phosphorus compounds have received increasing attention due to their widespread applications in pharmaceutical chemistry, material chemistry, and organic chemistry, as well as their outstanding position as ligands and organic catalysts in organic synthesis. The palladium catalyzed C-P bond construction reaction can convert simple substrates into structurally complex organic phosphorus compounds, achieving chemical transformations with significant chemical value. According to the

*通讯作者。

different types of reactions, the synthesis of organophosphorus compounds base on palladium-catalyzed reaction strategies in recent years and the key reaction mechanisms were reviewed and discussed, and the future development prospect of this research field was prospected.

Keywords

Palladium-Catalyzed, Organic Phosphorus Compounds, C-P Bonds, Organic Synthesis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

C-P 键广泛存在于众多有机化合物中，特别是在含磷的药物分子[1]或功能材料分子[2]中。近年来随着对杂原子化学研究的深入，有机磷化合物在药物化学、材料化学和催化领域得到了广泛地应用。例如，在农业领域，含磷的有机肥常常作为肥沃的化肥，用于提高土壤肥力和改良土壤结构进而增加农作物产量。此外，含有机磷的农药可用于制作杀虫剂或除草剂等，用于防治植物病、虫以及草害。在医药领域，含磷的有机活性分子在确保人体的健康方面扮演着重要角色[3]，许多重要的、高活性的抗癌药物[4]-[6]、抗生素[7]-[9]和抗病毒药物[10]-[12]等都含有磷元素。除此之外，许多重要的医用设备如注射器和消毒液等的制造，都离不开磷元素的参与。在功能材料领域，含磷化合物在众多半导体材料的制备及其光学性质的显示方面具有重要的作用，如磷化镓和磷化铟等磷化物广泛用于制造 LED 和激光器。另外，有机磷化合物还被用于制造有机发光二极管(OLED)等新型显示技术[13][14]，以及作为阳离子型涂料添加剂用于提高涂料的抗静电性能等。因此，在现代有机合成中，开发更多高效的有机磷化合物的合成方法显得尤为重要。本文主要按照所构筑 C-P 键类型的不同，对近年来发展的合成方法进行总结。

2. C-P 键的构建反应

2.1. C(芳基)-P 键的构建

有机磷化合物作为功能分子广泛应用于药物化学、材料科学、催化等领域。近年来，过渡金属催化芳香族化合物的碳-碳和碳-杂键的构建已有很多应用。然而，通过亚磷酸酯直接磷化芳基 C-H 键形成 C-P 键的研究报道相对较少。而且，在经典的磷化反应中，往往需要 Ar-H 的预活化，此外，需要使用化学量的碱。2012 年，李福伟小组[15]首次实现了在不加碱或酸的情况下，金属钯催化的氮唑与二烷基亚磷酸酯的直接磷化反应(图 1)。该反应具有较高的原子经济性，反应条件温和，底物易于制备，反应效率高。更重要的是，和传统的方法相比，该方法排除了使用预先官能化的芳烃，避免了制备底物的繁琐性。此外，该反应无需添加碱。该策略的实现，为简单芳烃的直接磷化提供了一种有效的思路。近年来，关于磷试剂与 C(芳基)-X 之间金属催化交叉偶联反应有较多的报道。然而，到目前为止，仍然没有一套通用的反应条件，适用于大部分 P(O)H 亲核试剂和碳亲电试剂的偶联。2013 年，Montchampa 小组[16]开发了一种普适性强的反应体系，用于 P(O)H 化合物与芳氯或杂芳氯的偶联反应。该反应以醋酸钯为催化剂，xantphos 为配体，能够以中等到很好的产率实现目标化合物的合成。值得一提的是，该反应只需使用 2 mol% 的催化剂就能促进反应的有效发生(图 2)。

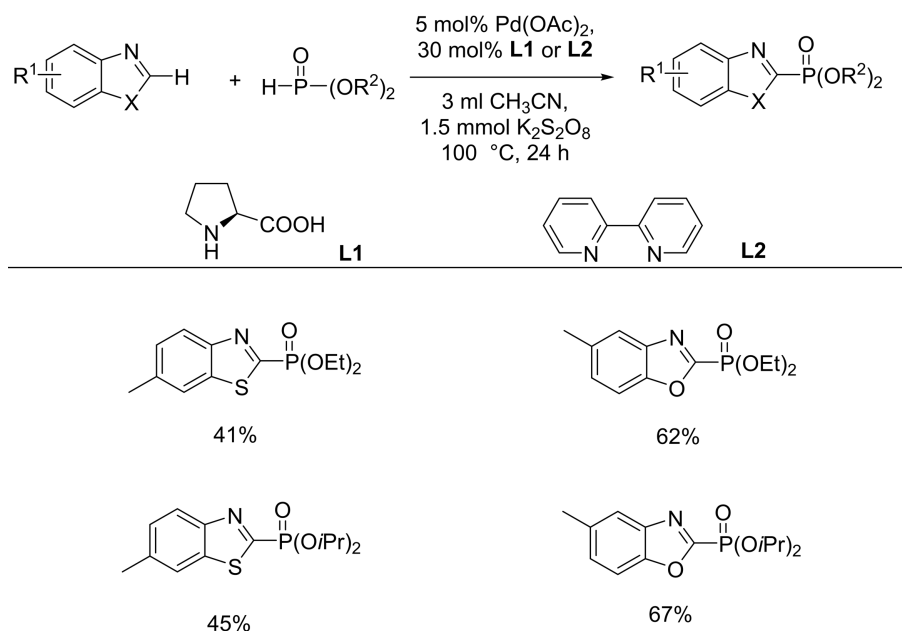


Figure 1. Palladium-catalyzed direct phosphonation of azoles with dialkyl phosphites
图 1. 钯催化的氮唑与磷酸二烷基酯的直接磷化反应

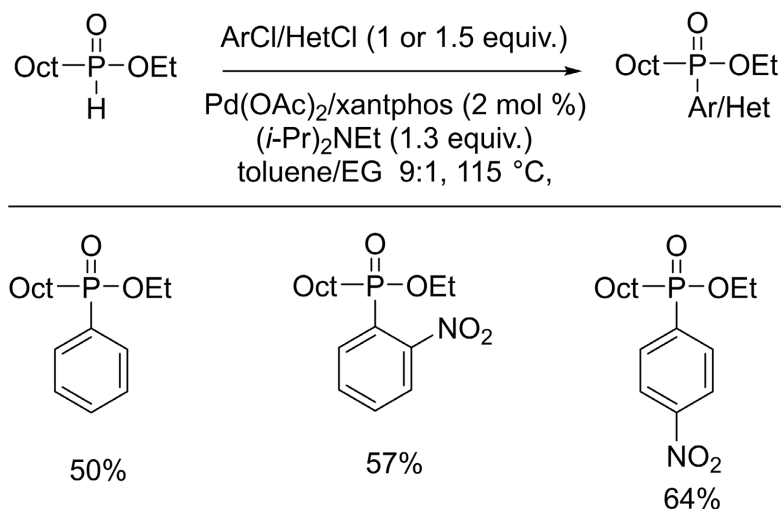


Figure 2. Phosphorus-carbon bond formation: Palladium-catalyzed cross-coupling of H-Phosphinates and Other P(O)H-containing compounds

图 2. 磷碳键的形成：钯催化的 H-膦酸酯和其他含 P(O)H 化合物的交叉偶联

用格氏试剂或有机锂试剂对有机卤化物进行转化是制备有机磷化合物的经典方法，在这些转化中，往往需要有毒的卤化磷。随着对 C(芳基)-P 键构建反应研究的深入，有机合成工作者发现，采用简单易得、相对安全的底物实现磷官能团化反应更加有利于促进膦类化合物的应用。2019 年，韩立彪小组^[17]开发了一种钯催化芳酰肼类与 P(O)-H 化合物的脱羰基交叉偶联反应，该反应一锅法实现了 C-C/P-H 的氧化偶联(图 3)，避免了使用有毒的卤化磷。作者提出，独特的协同反应体系，尤其是双膦配体和布朗斯特酸，可以选择性地活化惰性的 C-C 键，从而使反应底物的能量相匹配。进而成功地实现芳基膦类化合物的合成。该反应具有较好的底物普适性，各种官能团取代的芳基膦化合物以及光学活性的芳基膦都能够以满意的产率获得。

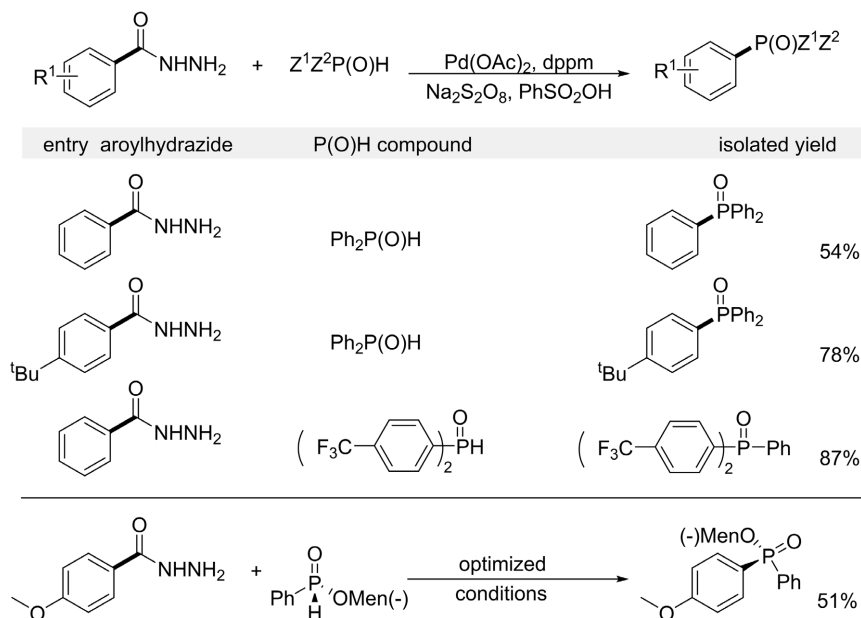


Figure 3. General oxidative aryl C-P bond formation through palladium catalyzed decarbonylative coupling of aroylhydrazides with P(O)H compounds

图 3. 钯催化芳酰肼与 P(O)H 化合物脱羰偶联形成芳基 C-P 键

过渡金属催化的 C(芳基)-P 键形成反应在三价磷的合成中起着重要的作用, 有机磷化合物通常作为亲核试剂来与各种偶联底物的磷化。与偶联底物的多样性相比, 扩展磷酸化试剂的研究很少报道。原则上, 二次磷或其金属盐是偶联反应的原始磷化试剂。然而, 由于其相对较低的反应活性和催化剂中毒, 其应用在某种程度上受到很大限制。酰基磷是由酰基氯化物和二次磷合成的, 通常比二次磷对空气和水分更稳定。2021 年王智谦课题组^[18]报道了一种钯催化芳酰磷氧化物的脱羰基化反应。该反应条件温和, 底物简单易得, 有趣的是, 该反应通过脱去一分子一氧化碳实现芳基磷化物的合成(图 4)。作者提出了可能的反应机理并进行了机理分析, 作者认为该反应的关键步骤就是零价钯对芳酰磷氧化物的插入产生二价钯的过程。在前期工作的基础上, 2021 年王智谦小组^[19]报道了钯催化的 ArBr/ArOTf 的 C-P 键形成反应(图 5), 并采用酰基磷作为有效的磷化试剂。该反应产率高, 底物范围广, 官能团耐受性好。同时, 该反应揭示了酰基磷在有机合成转化中也是一种很好的磷基化试剂。作者提出了可能的反应机理: 首先 Pd(0)与酰基磷配位插入, 形成中间体 **VI**, 随后该中间体与芳基卤化物进行加成产生二价钯中间体 **VII**, 在碱的作用下, 中间体 **VII** 发生还原消除过程产生目标产物同时释放 Pd(0)催化下一循环。

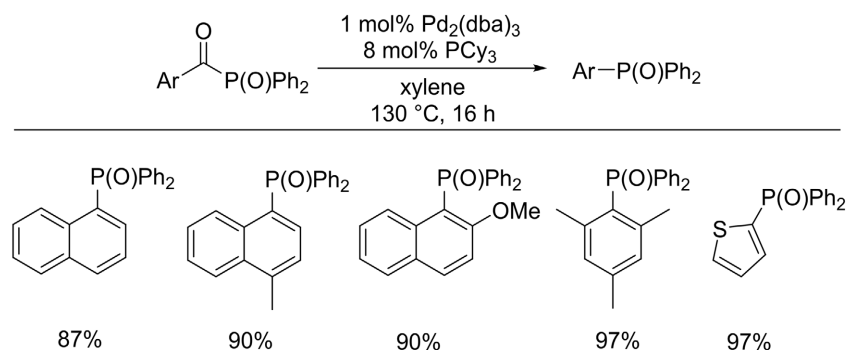


Figure 4. Palladium-catalyzed C-P bond activation of aroyl phosphine oxides

图 4. 钯催化芳酰磷氧化物的 C-P 键活化

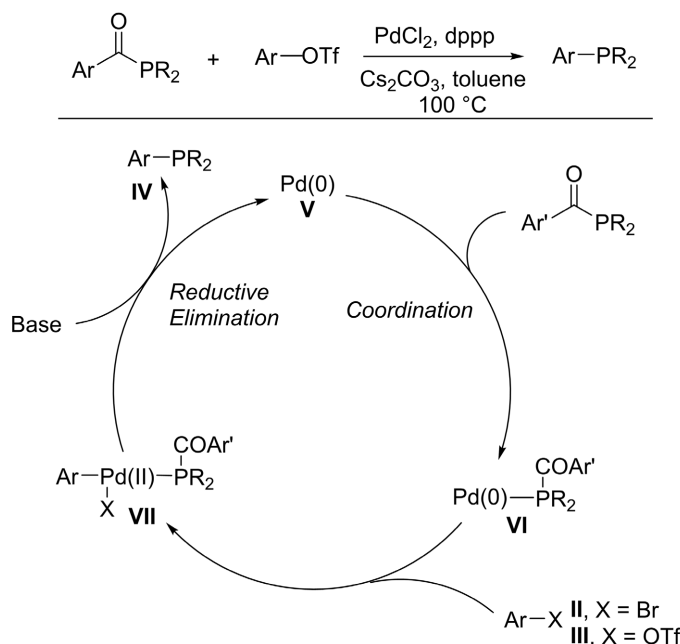


Figure 5. Palladium-catalyzed C-P(III) bond formation by coupling ArBr/ArOTf with acylphosphines
图 5. 钯催化 ArBr/ArOTf 与酰基膦偶联形成 C-P(III)键

开发简便的合成方法用于制备磷酸化杂芳烃是十分必要。在过去的几年中,已经有部分底物实现了杂芳烃直接磷酸化。然而,这些方法有几个显著缺点:需要对杂芳烃预活化,然后进行官能化。此外,反应的区域选择性差,且单步反应只能实现一个化学键的形成。偕二卤烯烃因其高活性和易于从廉价和广泛的羰基化合物中制备而成为有机合成化学中的重要底物。近年来,偕二卤烯烃被认为是合成官能化杂芳烃的一种有效的起始原料。2021年,天津师范大学朱柏林课题组[20]发展了一种钯催化偕二溴烯烃的串联/磷酸化反应(图6)。作者通过钯催化偕二溴烯烃的关环过程,实现了一系列磷化苯并呋喃类化合物的合成。该策略不仅实现了碳磷键的构建,同时一锅法实现了苯并呋喃骨架的合成。

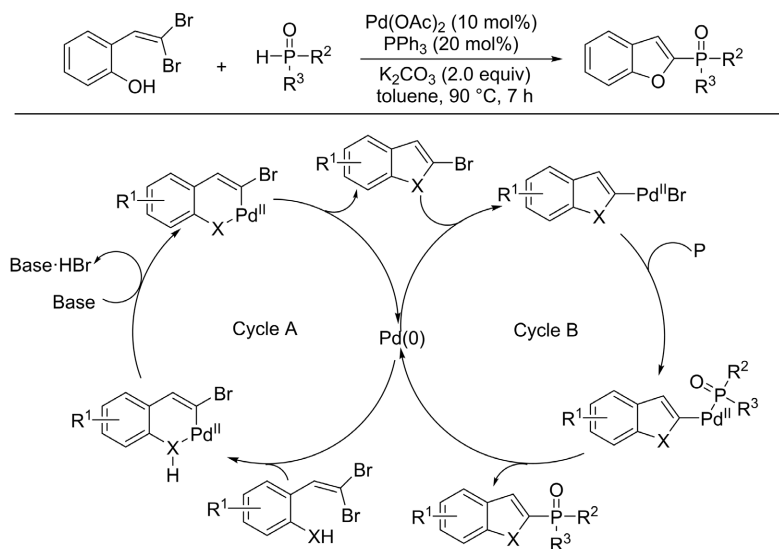


Figure 6. Palladium-catalyzed domino cyclization/phosphorylation of gem-dibromoolefins with P(O)H compounds
图 6. 钯催化偕二溴烯烃与 P(O)H 化合物的多米诺环化/磷酸化

此外, 化学选择性磷酸化反应一直是一个引人注目的挑战, 特别是在具有多个反应位点的多功能亲电试剂的背景下。实现高选择性的关键在于对底物的化学选择性活化, 这一过程需要具有精细调节性能的催化剂。在这种化学选择性交叉偶联反应中, 需要活化的钯催化剂表现出对存在于芳基亲电性中的 C(芳基)-X 键(其中 X = I, Br, Cl, OTf 等)中的某一个更加灵敏。此外, 二烷基亚磷酸酯能够发生亚磷酸盐-磷酸盐互变异构。虽然磷酸盐形式是主要形式, 但亚磷酸盐互变异构体的配位能力可以影响钯中心的连接状态, 这对影响化学选择性至关重要。2024 年, 香港理工大学的苏秋铭课题组[21]提出了利用 Pd/P 体系高效地实现了芳基卤化物的磷酰基化反应(图 7)。该催化体系表现出显著的化学选择性, 当反应底物中存在可能的 OTf 基团时, 该反应体系依然表现出了优异的化学选择性。该反应通过一锅合成法可以高效、高选择性地实现简单方剂化合物的磷化反应。和经典的 Suzuki-Miyaura 偶联反应相比, 该策略具有更好的反应活性, 在有机合成中具有重要的意义。

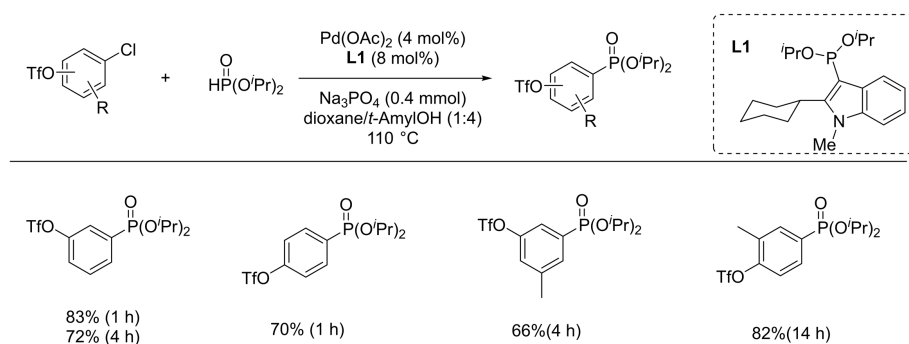


Figure 7. Palladium-catalyzed chemoselective phosphorylation of poly(pseudo)halides: a route for organophosphorus synthesis
图 7. 钯催化卤化物的化学选择性磷酸化: 合成有机磷化合物

2.2. C(苄基)-P 键的构建

相较于 C(芳基)-P 键构建而言, C(苄基)-P 键的构建更加具有挑战性。目前为止, 非对称的二芳基甲基的磷酸化反应构建 C(苄基)-P 键的研究很少被探索, 尽管它们在医学应用方面具有重要的应用潜力。经典的 Michaelis-Arbusov 反应是实现非对称芳基化合物最可靠的策略, 但它们仍然依赖于不稳定和不安全的起始底物。Miura 小组[22]发展了一种简洁、安全的钯催化二芳基碳酸甲酯叔丁酯与茛菪醇衍生的磷酸酯的取代反应(图 8), 该反应以较高的收率实现了苯基磷酸化衍生物的合成。该反应条件温和且无需碱的添加, 该反应是一种低温条件下实现苄基磷酸酯的高效且便捷的方法, 是对现有实现苄基磷酰化反应的有效补充。

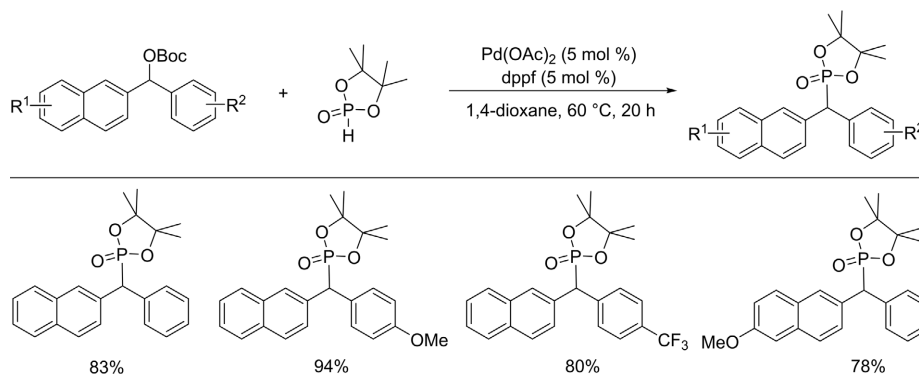


Figure 8. Palladium-catalyzed benzylic phosphorylation of diarylmethyl carbonates
图 8. 钯催化碳酸二芳基甲酯的苯基磷酸化反应

如上所述, 尽管过渡金属催化 C(苄基)-P 键形成方面取得的令人兴奋的成就[22], 但是对 C(sp³)-H 键活化膦基化的关注较少, 这可能是由于其固有的低反应活性和麻烦的化学选择性和区域选择性。以往研究的底物范围仅限于氮原子或羰基附近的 C(sp³)-H 键, 因此迫切需要替代的底物以及反应方法和机制。2019 年, 董嘉兴小组[23]利用整合辅助的 C(sp³)-H 键活化过程实现了钯催化 8-甲基喹啉与 H-亚膦酸酯或二芳基膦氧化物的 C(sp³)-H/P-H 氧化交偶联反应(图 9)。此反应具有优异的官能团耐受性和独特的化学区域选择性, 以中高收率获得了一系列膦基官能团化的喹啉类化合物。作者并进一步阐述了这种独特结构化合物作为潜在活性的 P, N 配体的在有机合成中应用。

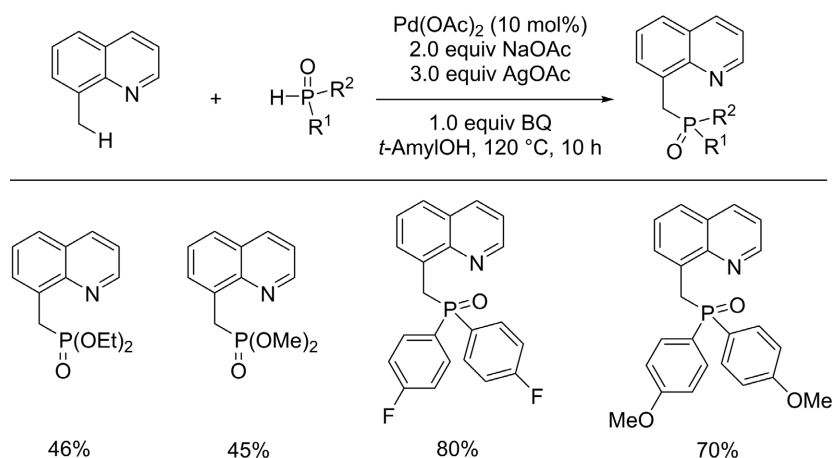


Figure 9. Palladium(II)-catalyzed oxidative C(sp³)-P bond formation via C(sp³)-H bond activation

图 9. 钯(II)通过活化 C(sp³)-H 键催化氧化形成 C(sp³)-P 键

2019 年, 浙江工业大学的贾义霞课题组[24]发展了一种钯催化吲哚的芳基脱芳构磷酸化反应(图 10), 该反应首先发生分子内的碳钯化过程, 得到一个四元并环的二级钯中间体, 进而被膦试剂捕获, 形成吲哚去芳构化的产物。值得一提的是, 该反应形成的产物结构含有一个季碳中心且存在四元并环骨架, 具有很强的新颖性。另外, 作者对合成的相应化合物进行了合成转化反应, 显示了该反应的实际应用性。

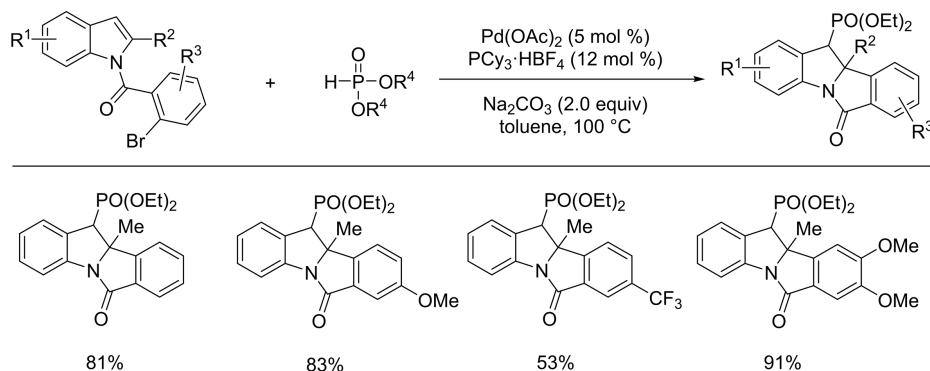


Figure 10. Palladium-catalyzed dearomative arylphosphorylation of indoles

图 10. 钯催化吲哚的去芳构磷酸化反应

2.3. C(烯基)-P 键的构建

含磷化合物广泛存在于许多天然产物、农用化学品、药物、功能材料和染料中。其中磷酰基烯类化合物是一类重要的有机合成中间体。2017 年, 赵玉芬小组[25]报导了一种钯催化的三组分串联反应合成

含二氟甲基结构的烯基膦化物。作者分别以亚磷酸酯为膦源，以碘代二氟乙酸乙酯为氟化试剂，在金属钯催化下，实现了末端炔烃的双官能团化反应。该反应具有高区域选择性和立体选择性，且在温和的反应条件下就能发生，表现出了良好的官能团容忍性(图 11)。磷酰 1,3-丁二烯作为具有代表性的功能化磷化合物，是一类重要的有机合成中间体。在合成化学中很容易转化为其他有用的化合物。制备多取代的 2-磷酰-1,3 丁二烯具有很大的挑战性。2021 年，赵玉芬课题组[26]发展了一种钯催化的含联烯醇类化合物与亚磷酸酯的偶联反应，合成了一系列官能团化磷酰 1,3-丁二烯。该反应具有优异的化学选择性和立体选择性，且具有显著的官能团兼容性。本方法的副产物只有水分子，显示了较高的原子经济性(图 12)。

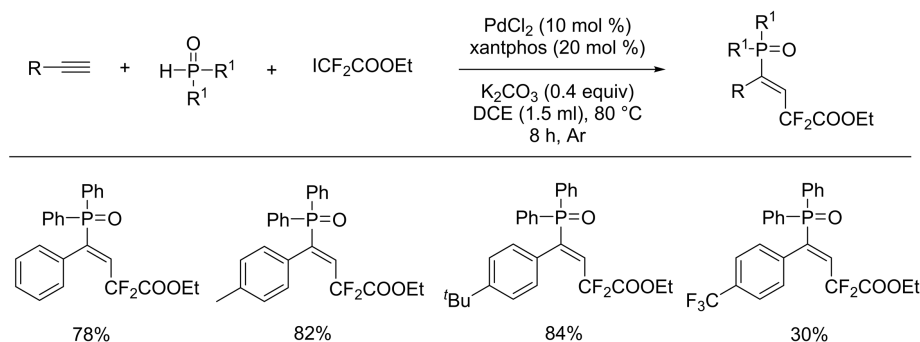


Figure 11. Phosphinodifluoroalkylation of alkynes using P(O)H compounds and ethyl difluoroiodoacetate
图 11. 用亚磷酸酯化合物和二氟碘乙酸乙酯对炔烃进行磷酰二氟烷基化

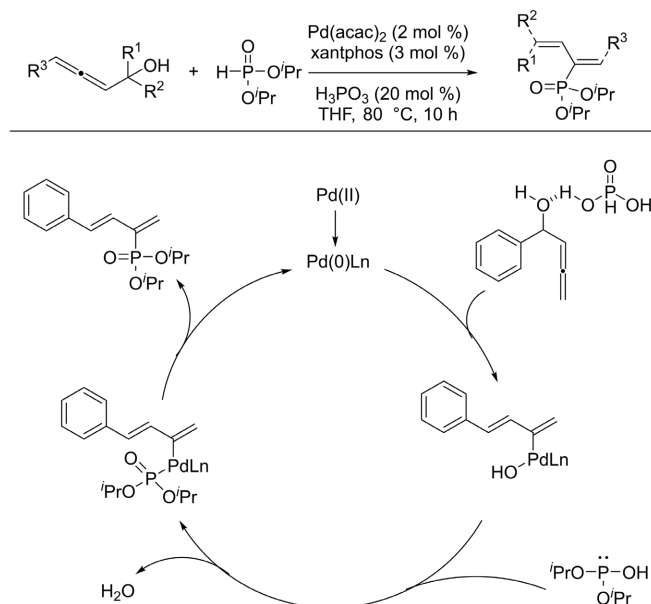


Figure 12. Palladium-catalyzed C-P cross-coupling of allenic alcohols with H-phosphonates
图 12. 钯催化烯丙醇与 H-磷酸酯的 C-P 偶联反应

2.4. C(烯丙基)-P 键的构建

在过去的几年里，人们开发了各种有效的方法来构建 C-P 键。与已建立的 C(芳基)-P 和 C(乙烯基)-P 成键反应相比，C(烯丙基)-P 成键反应仍然滞后。2023 年，吴新星课题组[27]开发了一种高效，高产率，高立体选择性的方法实现含氟原子的烯丙基膦类化合物的合成。作者首先通过钯作用下的二氟环丙烷的开环反应产生氟代烯丙基钯中间体，随后在碱的作用下，不同的膦源可作为亲核试剂捕获体系中的烯丙基钯

中间体, 实现目标化合物的合成。有趣的是, 该反应体系具有很好的反应活性、广泛的底物范围和官能团兼容性, 不同种类的 H-膦酸酯、亚膦酸酯和氧化膦都能很好地适用于该反应体系(图 13)。此外, 作者利用发展的反应体系实现了一系列具有生物活性的复杂有机分子的合成, 显示了该反应的潜在应用性。

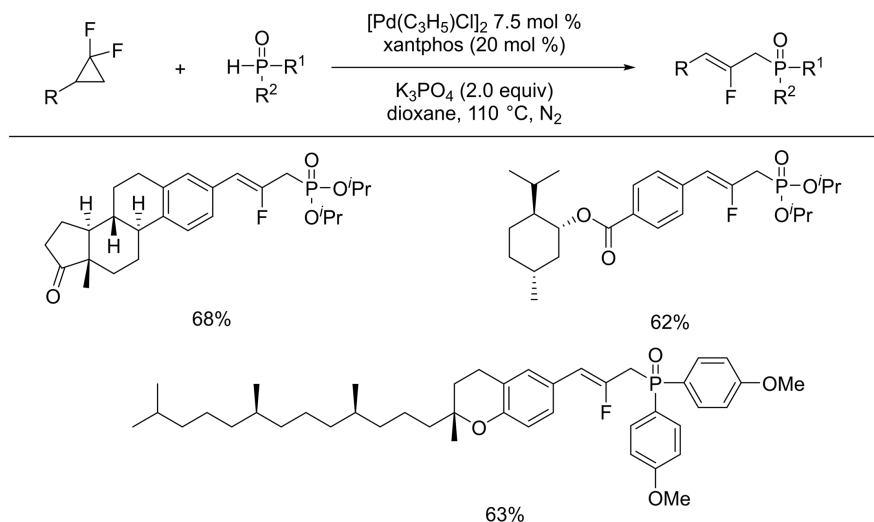


Figure 13. Palladium-catalyzed allylation of P(O)H compounds: access to 2-fluoroallylic phosphorus compounds

图 13. 钯催化亚膦酸酯化合物的烯丙基化: 获得 2-氟烯丙基磷化合物

对于烯丙基磷酸基化合物的合成, 除以上总结的方法外, 通过使用烯丙基化合物和 P(O)H 化合物作为反应底物, 在过渡金属催化下通过另一底物的开环官能化也可快速构筑烯丙基膦骨架。2024 年, 李俊龙小组[28]报道了一种钯催化氧化膦与乙烯基碳酸酯发生烯丙基化反应(图 14), 该反应以优异的产率和高的立体选择性实现各种烯丙基膦。作者提出了可能的反应机理, 在金属钯的作用下, 乙烯基碳酸酯可原位产生氧负离子稳定的烯丙基钯中间体, 随后通过膦源的亲核捕获, 产生含有末端羟基的烯丙基膦类化合物。

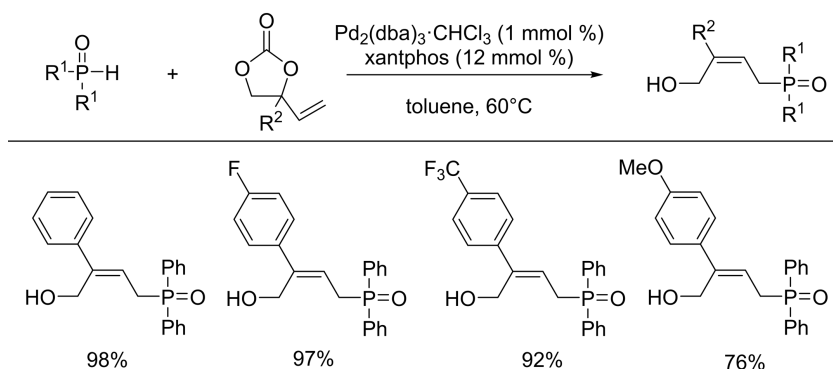


Figure 14. Palladium-catalyzed (Z)-selective allylation of phosphine oxides with vinyl ethylene carbonates to construct phosphorus allyl alcohols

图 14. 钯催化(Z)-选择性氧化膦与乙烯基碳酸酯烯丙基化合成磷烯丙醇

2.5. C(烷基)-P 键的构建

具有芳香环的有机磷化合物是非常有用的分子, 是构建配体、核苷酸、药用的重要分子。形成 C(烷基)-P 键通常需要有毒性的 $\text{R}_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ 与活性有机金属亲核试剂在相对苛刻的条件下进行取代反应, 且反

应的官能团相容性较差。2019年 Ramesh 小组[29]发展了一种钯催化的分子内 Heck 环化再分子间磷酸化反应构建 C(烷基)-P 键,用于构建含磷的杂环化合物。在微波加热的条件下可以加速该反应的发生,在极短的反应时间内(约 15 分钟)可实现 C-C 和 C(烷基)-P 键的构建(图 15),该方法提供了一种实用的烷基磷化途径,并在生物应用、药物研发领域有着巨大的潜力。

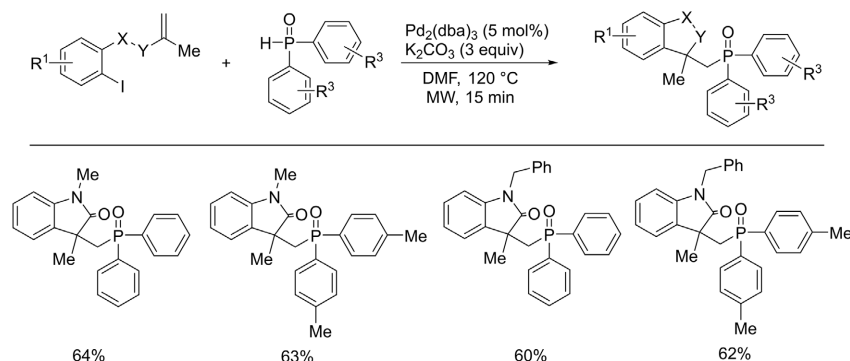


Figure 15. Microwave-assisted domino Heck cyclization and phosphorylation: synthesis of phosphorus containing heterocycles
图 15. 微波辅助 Domino Heck 环化和磷酸化: 含磷杂环的合成

与 Ramesh 小组发展的策略[29]相似,童晓峰课题组[30]开发了一种烯基碘为底物的新型环化磷基化反应(图 16),该反应可方便地获得含不饱和六元杂环的烷基磷基化产物。作者利用钯催化下卤代 1,6-双烯的分子内串联 Heck 环化,产生烷基钯中间体,随后以亚磷酸酯作为亲核试剂,对原位产生的烷基钯中间体进行捕获,产生相应的产物。这一过程可成功地扩展到 H-硫代亚磷酸酯,并且在大多数情况下表现出比相应的 H-亚磷酸酯更高的反应活性,该方法是芳基卤化物串联环化磷基化反应的补充,进一步丰富了制备烷基磷化物的研究内容。

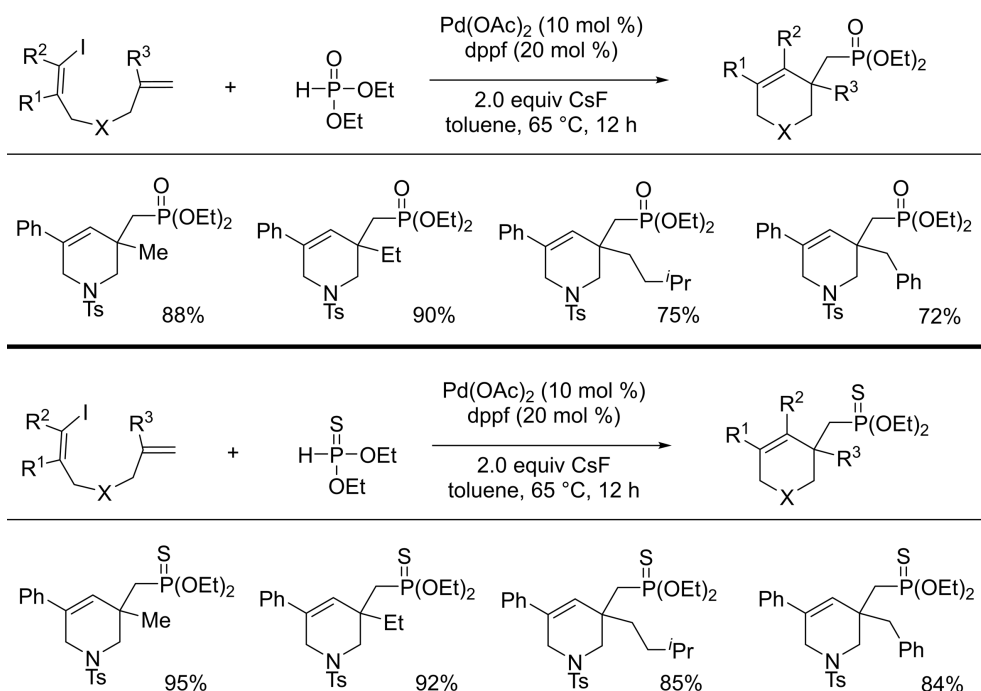


Figure 16. Pd(0)-catalyzed cyclizative phosphorylation of (Z)-1-iodo-1,6-diene
图 16. Pd(0)-催化(Z)-1-碘-1,6-二烯的环化磷基化反应

以上的串联环化磷基化反应，主要是通过串联后原位产生烷基钯中间体，进而被磷捕获，获得相应的烷基磷化物。相对而言，原位产生的烷基钯中间体尽管活性较强，但通过配体的调控，易于掌控。而直接采用卤代烷烃为底物，在金属钯催化下，实现烷基的磷基化反应是十分困难的。2020年，北京化工大学的王智谦课题组[31]以苯甲酰基二苯基磷为磷源，通过钯催化的C(烷基)-P键的有效构建，实现了一系列烷基磷基化合物(图17)。在该反应中，作者以简单易得的烷基溴为反应底物，通过温和的反应条件实现了相应目标化合物的合成。该反应为钯催化在挑战C-P键形成方面的应用奠定了基础。苯甲酰基二苯基磷在该反应中的有效性也表明酰基磷系列底物可以作为一种有效的磷基化试剂合成烷基三价磷。重要的是，该反应以卤代烷烃为底物，是钯催化研究领域中的重大突破。

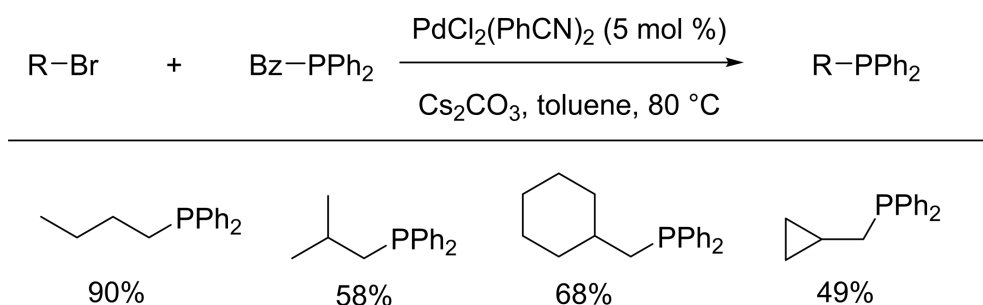


Figure 17. Palladium-catalyzed C(sp³)-P(III) bond formation reaction with acylphosphines as phosphorus source
图 17. 钯催化以酰基磷为磷源的 C(sp³)-P(III)键形成反应

在氮杂吡啶骨架的3-位支链中引入磷官能团在药物化学领域具有重要的意义。氮杂吡啶不同于吡啶，从合成的角度来看，由于氮杂吡啶的吡啶环中氮原子的细微电子作用，氮杂吡啶骨架的化学合成及其引入磷官能团的研究更具有难度和挑战性。2023年，吴新星课题组[32]报道了一种通过钯催化下含吡啶结构骨架的丙烯酰胺与P(O)H化合物的串联环化反应(图18)。高效地合成了一系列含氮杂吡啶酮结构化合物，同时引入了磷官能团。该反应具有非常优秀的普适性，具有广泛的底物范围和良好的官能团兼容性，不仅适用于亚磷酸酯，对二芳基氧磷也具有很高的反应性能，同时，该反应不仅适用于氮杂吡啶结构的合成，还适用于氮杂吡啶酮骨架的构筑。需要说明的是，该反应是首次在氮杂吡啶结构上引入磷基官能团。

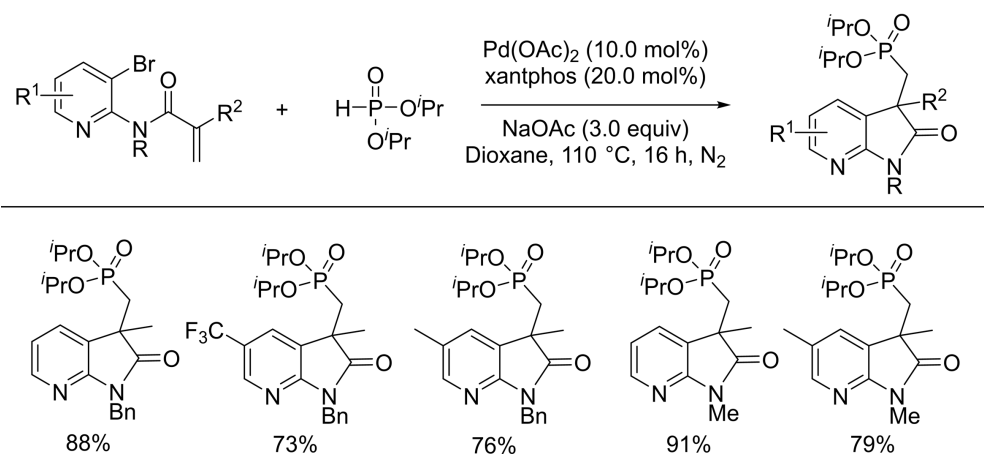


Figure 18. Palladium-catalyzed Heck cyclization with P(O)H compounds to construct phosphinonyl-azaindoline and-azaaxindole Derivatives

图 18. 钯催化亚磷酸酯化合物的 Heck 环化构建磷基氮杂吡啶生物

3. 总结

钯催化构建 C-P 键反应在有机化学领域一直是一个活跃的研究方向, 这类反应在药物合成、材料科学以及天然产物全合成中具有重要意义。近年来钯催化构建 C-P 键反应取得了显著进展, 不仅拓展了底物范围, 提高了反应效率和选择性, 还开发了一系列新型反应体系与策略。这些研究成果为药物合成、材料科学以及天然产物全合成等领域提供了有力支持。

目前最新进展体现在新型催化体系与策略的开发、不对称 C-P 偶联反应的优化、轴手性化合物的合成、C-H 键活化方法的应用、新型配体的设计与合成以及区域选择性和对映选择性的提升等方面。这些研究成果将为有机合成领域提供更加高效、高选择性的方法。

然而, 钯催化构建 C-P 键反应在底物适应性、反应条件、催化剂成本与稳定性、对映选择性以及环境污染等方面存在一定的局限性。未来的研究可着力于解决这些问题, 以推动钯催化构建 C-P 键反应在化学合成领域的进一步发展和应用。

参考文献

- [1] Monge, S., Canniccioni, B., Graillot, A. and Robin, J. (2011) Phosphorus-Containing Polymers: A Great Opportunity for the Biomedical Field. *Biomacromolecules*, **12**, 1973-1982. <https://doi.org/10.1021/bm2004803>
- [2] Quílez-Bermejo, J., Ghisolfi, A., Grau-Marín, D., San-Fabián, E., Morallón, E. and Cazorla-Amorós, D. (2019) Post-synthetic Efficient Functionalization of Polyaniline with Phosphorus-Containing Groups. Effect of Phosphorus on Electrochemical Properties. *European Polymer Journal*, **119**, 272-280. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.07.048>
- [3] Strasser, P. and Teasdale, I. (2020) Main-Chain Phosphorus-Containing Polymers for Therapeutic Applications. *Molecules*, **25**, Article No. 1716. <https://doi.org/10.3390/molecules25071716>
- [4] Zhao, R.Y., Erickson, H.K., Leece, B.A., Reid, E.E., Goldmacher, V.S., Lambert, J.M., et al. (2012) Synthesis and Biological Evaluation of Antibody Conjugates of Phosphate Prodrugs of Cytotoxic DNA Alkylators for the Targeted Treatment of Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, **55**, 766-782. <https://doi.org/10.1021/jm201284m>
- [5] Sullivan, I. and Planchard, D. (2017) Targeting ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: An Update. *Future Oncology*, **13**, 1213-1217. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0127>
- [6] Hodge, R.L., Kaduk, J.A., Gindhart, A.M. and Blanton, T.N. (2021) Crystal Structure of Brigatinib Form A (Alunbrig®), C₂₉H₃₉ClN₇O₂P. *Powder Diffraction*, **36**, 262-269. <https://doi.org/10.1017/s0885715621000518>
- [7] Falagas, M.E., Vouloumanou, E.K., Samonis, G. and Vardakas, K.Z. (2016) Fosfomycin. *Clinical Microbiology Reviews*, **29**, 321-347. <https://doi.org/10.1128/cmr.00068-15>
- [8] Edwards, J.E., Bequette, B.J., McKain, N., McEwan, N.R. and Wallace, R.J. (2005) Influence of Flavomycin on Microbial Numbers, Microbial Metabolism and Gut Tissue Protein Turnover in the Digestive Tract of Sheep. *British Journal of Nutrition*, **94**, 64-70. <https://doi.org/10.1079/bjn20051444>
- [9] Huang, Y., Zhu, Y., Yue, H., Liu, Y., Deng, L., Lv, L., et al. (2024) Flavomycin Restores Colistin Susceptibility in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *mSystems*, **9**, e00109-24. <https://doi.org/10.1128/msystems.00109-24>
- [10] Asselah, T. (2013) Sofosbuvir for the Treatment of Hepatitis C Virus. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **15**, 121-130. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.857656>
- [11] Surial, B., Mugglin, C., Calmy, A., Cavassini, M., Günthard, H.F., Stöckle, M., et al. (2021) Weight and Metabolic Changes after Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in People Living with HIV: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, **174**, 758-767. <https://doi.org/10.7326/m20-4853>
- [12] Byun, K.S., Choi, J., Kim, J., Lee, Y.S., Lee, H.C., Kim, Y.J., et al. (2022) Tenofovir Alafenamide for Drug-Resistant Hepatitis B: A Randomized Trial for Switching from Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 427-437.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.04.045>
- [13] Hong, G., Gan, X., Leonhardt, C., Zhang, Z., Seibert, J., Busch, J.M., et al. (2021) A Brief History of OLEDs—Emitter Development and Industry Milestones. *Advanced Materials*, **33**, Article ID: 2005630. <https://doi.org/10.1002/adma.202005630>
- [14] You, X., Gao, J., Duan, Y., Geng, Y., Zhang, M., Zhao, L., et al. (2022) A Theoretical Analysis on the Electron and Energy Transfer between Host and Guest Materials in Phosphor-Doped OLED. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **432**, Article ID: 114058. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2022.114058>
- [15] Hou, C., Ren, Y., Lang, R., Hu, X., Xia, C. and Li, F. (2012) Palladium-Catalyzed Direct Phosphonation of Azoles with

- Dialkyl Phosphites. *Chemical Communications*, **48**, 5181-5183. <https://doi.org/10.1039/c2cc30429e>
- [16] Berger, O., Petit, C., Deal, E.L. and Montchamp, J. (2013) Phosphorus-Carbon Bond Formation: Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of *H*-Phosphinates and Other P(O)H-Containing Compounds. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **355**, 1361-1373. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300069>
- [17] Dong, J., Liu, L., Ji, X., Shang, Q., Liu, L., Su, L., *et al.* (2019) General Oxidative Aryl C-P Bond Formation through Palladium-Catalyzed Decarbonylative Coupling of Aroylhydrazides with P(O)H Compounds. *Organic Letters*, **21**, 3198-3203. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00922>
- [18] Chen, X., Liu, X., Zhu, H. and Wang, Z. (2021) Palladium-Catalyzed C-P Bond Activation of Aroyl Phosphine Oxides without the Adjacent "Anchoring Atom". *Tetrahedron*, **81**, Article ID: 131912. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131912>
- [19] Chen, X., Wu, H., Yu, R., Zhu, H. and Wang, Z. (2021) Palladium-Catalyzed C-P(III) Bond Formation by Coupling ArBr/ArOTf with Acylphosphines. *The Journal of Organic Chemistry*, **86**, 8987-8996. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00937>
- [20] Chen, C., Ding, J., Liu, L., Huang, Y. and Zhu, B. (2021) Palladium-Catalyzed Domino Cyclization/Phosphorylation of *gem*-Dibromoolefins with P(O)H Compounds: Synthesis of Phosphorylated Heteroaromatics. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **364**, 200-205. <https://doi.org/10.1002/adsc.202100949>
- [21] Chen, Z., Pang, W.H., Yuen, O.Y., Ng, S.S. and So, C.M. (2024) Palladium-Catalyzed Chemoselective Phosphorylation of Poly(pseudo)halides: A Route for Organophosphorus Synthesis. *The Journal of Organic Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c02345>
- [22] Matsude, A., Hirano, K. and Miura, M. (2018) Palladium-Catalyzed Benzylic Phosphorylation of Diarylmethyl Carbonates. *Organic Letters*, **20**, 3553-3556. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01323>
- [23] Chen, L., Zhou, Z., Zhang, S., Li, X., Ma, X. and Dong, J. (2019) Palladium(II)-Catalyzed Oxidative C(sp³)-P Bond Formation via C(sp³)-H Bond Activation. *Chemical Communications*, **55**, 13693-13696. <https://doi.org/10.1039/c9cc07637a>
- [24] Weng, J., Xing, L., Hou, W., Liang, R. and Jia, Y. (2019) Palladium-Catalyzed Dearomative Arylphosphorylation of Indoles. *Organic Chemistry Frontiers*, **6**, 1577-1580. <https://doi.org/10.1039/c9qo00246d>
- [25] Zhang, P., Ying, J., Tang, G. and Zhao, Y. (2017) Phosphinodifluoroalkylation of Alkynes Using P(O)H Compounds and Ethyl Difluoroiodoacetate. *Organic Chemistry Frontiers*, **4**, 2054-2057. <https://doi.org/10.1039/c7qo00466d>
- [26] Hu, S., Sun, W., Chen, J., Li, S., Zhao, R., Xu, P., *et al.* (2021) Palladium-Catalyzed C-P Cross-Coupling of Allenic Alcohols with *H*-Phosphonates Leading to 2-Phosphinoyl-1,3-butadienes. *Chemical Communications*, **57**, 339-342. <https://doi.org/10.1039/d0cc07022j>
- [27] Sun, J., Ye, H., Sun, F., Pan, Y., Zhu, X. and Wu, X. (2023) Palladium-Catalyzed Allylation of P(O)H Compounds: Access to 2-Fluoroallylic Phosphorus Compounds. *Organic Letters*, **25**, 5220-5225. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c01674>
- [28] Huang, H., Wu, Y., Han, L., Jiang, L., Zhang, Z., Zhang, X., *et al.* (2024) Palladium-Catalyzed (*z*)-Selective Allylation of Phosphine Oxides with Vinylethylene Carbonates to Construct Phosphorus Allyl Alcohols. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **22**, 3068-3072. <https://doi.org/10.1039/d4ob00354c>
- [29] Ramesh, K. and Satyanarayana, G. (2019) Microwave-Assisted Domino Heck Cyclization and Phosphorylation: Synthesis of Phosphorus Containing Heterocycles. *European Journal of Organic Chemistry*, **2019**, 3856-3866. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900510>
- [30] Hong, Y., Liu, W., Dong, M., Chen, X., Xu, T., Tian, P., *et al.* (2019) Pd(0)-Catalyzed Cyclizative Phosphorylation of (*z*)-1-Iodo-1,6-Diene: Synthesis of Alkylphosphonate and Alkylthionophosphonate. *Organic Letters*, **21**, 5742-5746. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02149>
- [31] Zhang, M., Ma, Z., Du, H. and Wang, Z. (2020) Palladium-Catalyzed C(sp³)-P(III) Bond Formation Reaction with Acylphosphines as Phosphorus Source. *Tetrahedron Letters*, **61**, 152125. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152125>
- [32] Pan, Y., Zhu, X., Shi, L., Jiang, G. and Wu, X. (2023) Palladium-Catalyzed Heck Cyclization with P(O)H Compounds to Construct Phosphinoyl-Azaindoline and -Azaoxindole Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, **88**, 9843-9852. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00521>