



Atherton-Todd 反应及其立体化学机理研究进展

曹书霞^{①*}, 赵玉芬^{①②}^① 河南省化学生物与有机化学重点实验室; 郑州大学化学与分子工程学院, 郑州 450001^② 厦门大学化学化工学院, 厦门 361005

*通讯作者, E-mail: csx@zzu.edu.cn

收稿日期: 2014-10-27; 接受日期: 2014-11-14; 网络版发表日期: 2015-02-03

doi: 10.1360/N032014-00294

摘要 本文总结了近几十年来对含有 P-H 键的四配位和五配位磷化合物的 Atherton-Todd 反应的研究, 尤其对其立体化学反应机理研究进行了详尽的叙述. 自发现 Atherton-Todd 反应之后, 虽然对其反应机理进行了几十年的研究, 但前期工作主要集中在反应中间体的研究. 直至近十几年来, 才分别对含有 P-H 键的四配位和五配位磷化合物的 Atherton-Todd 反应的立体化学机理进行了较详细的研究, 但至今仍缺乏对其立体化学机理全面的综述和介绍, 希望本文可以弥补文献不足, 不仅对 Atherton-Todd 反应有个客观全面的介绍, 而且对于其立体化学反应机理的研究也进行详细的综述. 对于 Atherton-Todd 反应立体化学机理的深入研究将有助于设计合成新型的具有光学活性的四配位和五配位磷手性中心的化合物.

关键词Atherton-Todd 反应
反应机理
立体化学
磷中心手性
膦酸酯
氢膦烷

1 引言

1945 年 Atherton、Openshaw 和 Todd 发现了二烷基膦酸酯在碱及四氯化碳作用下, 与胺类化合物反应生成二烷基膦酰胺的反应^[1]. 随后在 1947 年 Atherton 和 Todd 两人又发现了二烷基膦酸酯与醇类化合物的反应生成二烷基膦酸酯, 并进一步研究了该反应的机理^[2]. 反应通式如图 1 所示, 该类反应被称为 Atherton-Todd 反应(A-T 反应).

该反应的发现过程非常具有偶然性, Atherton 和 Todd 试图从四氯化碳溶液中提纯二苯基膦酸酯时, 往溶液中加入氨水溶液振摇, 偶然发现有沉淀生成, 该沉淀被确证为二苯基膦酰胺结构, 由此发现了 A-T

反应. 由于 A-T 反应的易操作性、可靠性以及适应范围的广泛性, 经过几十年的发展, 目前 A-T 反应常常被用于合成具有生物活性或功能的膦酰胺或膦酸酯类化合物^[3-6]. 然而, 对于 A-T 反应的相关研究至今仍缺乏比较全面的综述, 尤其缺乏对 A-T 反应立体化学反应机理的总结^[6,7]. 由于 A-T 反应在手性有机磷化合物合成以及药物及其中间体合成等诸多方面的意义和潜在价值, 本文较全面地总结了近几十年来 A-T 反应及其立体化学反应机理的研究进展.

2 Atherton-Todd 反应的适应性

2.1 Atherton-Todd 反应的底物

有机磷化合物的磷原子有空的 d 轨道, 价态较多, 主要分为三、四、五和六配位磷化合物. 经典的 A-T 反应是采用对称的四配位二烷基膦酸酯作为反应底物, 而其他类型的含有 P-H 键的底物也得到了相应的研究.

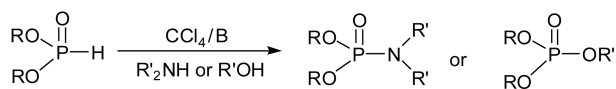


图 1 经典 Atherton-Todd 反应通式

按照磷原子的配位数可以将 A-T 反应的底物分为四配位和五配位磷化合物两大类. 四配位磷化合物是磷原子以 sp^3 杂化的四面体构型, 其所含的 $P=O$ 双键稳定性较高; 而五配位磷化合物是以 sp^3d 杂化的三角双锥(六面体)构型, 五配位磷化合物常常不太稳定, 很多四配位磷化合物在反应中形成五配位的中间体或过渡态, 而含有环状结构的五配位磷化合物往往具有一定的稳定性. 常用于 A-T 反应的四配位磷化合物有 *O,O*-二烷基磷酸酯(图 2: a)、次磷酸酯(图 2: b)和二烷基氧膦(图 2: c); 用于 A-T 反应的五配位磷化合物主要有稠双环氢膦烷(图 2: d)、含有马丁配体的螺环氢膦烷(图 2: e)和含有氨基酸单元的螺环氢膦烷(图 2: f). 马丁配体是指 Martin 发展的 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(2-锂苯基)-2-丙醇基锂的双齿配体^[8], 其中一个三氟甲基被甲基所替换引入一个手性中心的配体被称为修饰的马丁配体. 氢膦烷是指由 Burgada 和 Wolf 等人在五配位磷化合物领域开创发展的一个分支, 由于其具有特殊结构即与磷原子成键的 5 个化学键中至少有一个是 $P-H$ 键而被广泛研究^[9-12].

2.2 Atherton-Todd 反应的亲核试剂

经典的 A-T 反应用到的亲核试剂是胺或醇^[1,2]. 随着对 A-T 反应研究的深入, 该反应被拓展到二烷基磷酸酯与其他非醇胺试剂的反应中. 例如利用未取代和取代的肼作为亲核试剂, 以较好的收率生成了相应的磷酰肼类化合物^[13-15]. 如图 3 所示. 此外叠氮化物、腈类化合物以及硫氰酸盐也可以作为亲核试剂, 对 A-T 反应中含 $P-Cl$ 键的中间体进行亲核进攻生成相应的磷酰化产物^[16-18]. 如图 4 所示.

二烷基磷酸酯与未保护的氨基酸可以发生 N-端的磷酰化反应生成 N-磷酰化氨基酸^[19-22]. 如图 5 所

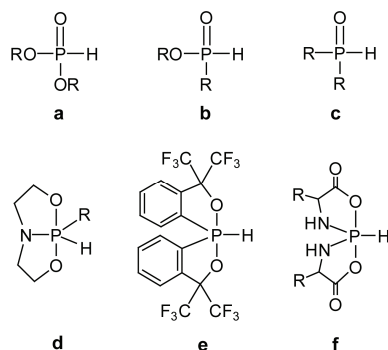


图 2 A-T 反应的底物分类

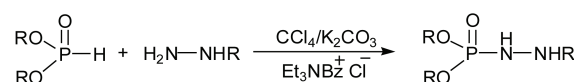


图 3 二烷基磷酸酯与肼的 A-T 反应^[13-15]

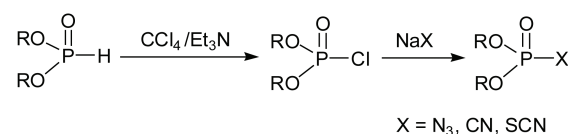


图 4 二烷基磷酸酯与叠氮化钠、腈化钠以及硫氰化钠的 A-T 反应^[16-18]

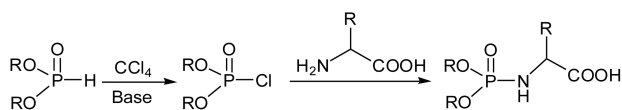


图 5 二烷基磷酸酯与氨基酸的 A-T 反应^[19-22]

示. 另外二烷基磷酸酯也可以和氨基酸游离的羧基反应生成磷酸酯^[19], 与环氧乙烷反应生成 2-氯乙基磷酸酯^[23].

最近, 我们小组在研究五配位氨基酸螺环氢膦烷与胺的 A-T 反应时, 发现仲胺和二氧化碳生成的氨基甲酸负离子也可以作为亲核试剂对含 $P-Cl$ 键的中间体进行亲核进攻, 生成二氧化碳插入的产物^[24]. 如图 6 所示.

2.3 Atherton-Todd 反应中的碱

经典的 A-T 反应最初采用叔胺作为反应中的碱, 最常用的叔胺为三乙胺, 另外用的较多的叔胺为二异丙基乙基胺(DIPEA). 有研究报道在加入 DIPEA 的同时, 加入催化量的二甲基氨基吡啶(DMAP)可以高效高选择性地催化二烷基磷酸酯和酚的 A-T 反应^[25,26]. 如图 7 所示.

另外无机碱也常常用作 A-T 反应的碱, 例如常用的碳酸盐 K_2CO_3 和 Cs_2CO_3 等^[24,27]. 另外在相转移

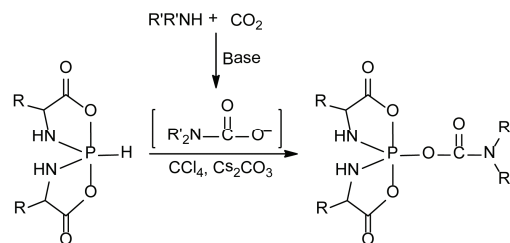
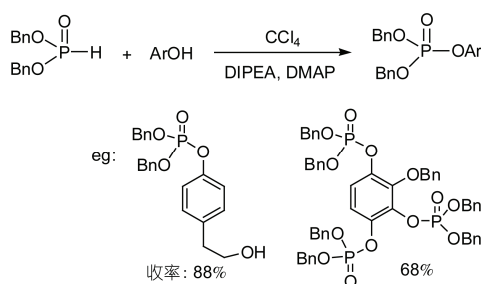


图 6 氨基酸螺环氢膦烷与氨基甲酸负离子的 A-T 反应^[24]

图 7 DIPEA 和 DMAP 催化的 A-T 反应^[25,26]

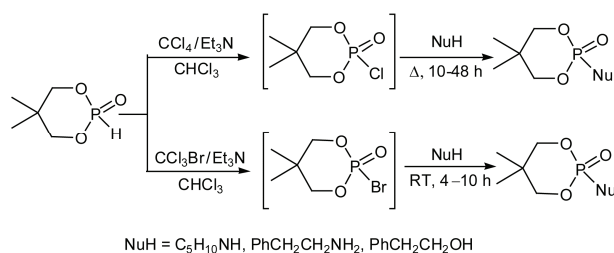
催化剂的辅助下, NaOH、KOH 也可以用作 A-T 反应的碱^[28,29].

2.4 Atherton-Todd 反应的卤化试剂

A-T 反应传统的卤化试剂为四氯化碳, 通常四氯化碳还可以用作反应的溶剂, 后来发展了其他类型的多卤取代甲烷作为卤化试剂. 例如在 Atherton 和 Todd 提出 A-T 反应的同时, 利用多卤代卤化剂进一步探究了该反应. 发现当用溴代或碘代三氯甲烷作卤化剂时, A-T 反应的速率会明显提高^[2]. 后来 Roundhill 等人^[30]也研究了四氯化碳中氯原子被不同类型和不同数目的卤素取代后对 A-T 反应的影响, 结果发现氟原子的引入会降低四氯化碳的反应活性, 而含有 C-H 键的卤代甲烷不能发生反应. 并有如下反应活性顺序: $\text{CCl}_4 > \text{CFCl}_3 > \text{CF}_2\text{Cl}_2 > \text{CHCl}_3$. 该小组还利用理论计算方法计算了二甲基磷酸酯与不同氯代氟代甲烷形成反应中间体二甲基磷酰氯的能量, 其计算结果跟实验结果一致^[31].

Lopusinski 等人^[32]在以氯仿或甲苯做溶剂时, 利用 CH_3I 作卤化试剂, 以较好的收率合成了磷酰胺和芳基磷酰胺化合物, 并利用磷谱推测出反应经过了含有 P-I 键的中间体. 最近 Wagner 等人^[6]利用环状的二烷基磷酸酯对比了其用 CBrCl_3 或 CCl_4 的 A-T 反应, 反应如图 8 所示. 通过磷谱跟踪发现均经过含 P-X 键 ($\text{X}=\text{Br}, \text{Cl}$) 中间体, 由于 Br 的电负性小于 Cl, 所以 P-Br 中间体的磷谱信号处于高场. 并且发现 P-Cl 中间体只有在加热到 60°C 以上才和亲核试剂进一步反应, 亲核试剂和中间体的反应是决定反应速率的步骤. 而使用 CBrCl_3 时反应在室温下就能较快完成, 生成的 P-Br 中间体由于其 Br 原子更容易被亲核取代, 所以反应速度比用 CCl_4 快.

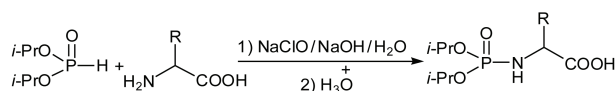
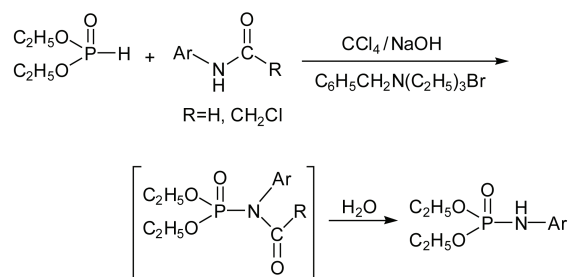
考虑到 CCl_4 有一定的致癌性, Brands 等人^[21]提出用次氯酸钠作为卤化试剂代替 CCl_4 , 并合成了一

图 8 环状二烷基磷酸酯在不同卤化剂下的 A-T 反应^[6]

些脂肪族取代的磷酰化氨基酸, 但收率不是太高. 后来我们小组对该方法进行了优化, 通过添加相转移催化剂大幅提高了收率^[22], 也显示了次氯酸钠作为 A-T 反应卤化试剂的可行性. 如图 9 所示.

2.5 Atherton-Todd 反应的溶剂

经典的 A-T 反应常常把四氯化碳作为卤化试剂并同时用作反应的溶剂. 后来也用其他溶剂作为 A-T 反应的溶剂, 例如二氯甲烷、氯仿、乙醚、四氢呋喃、乙腈、甲苯等. 水-有机双相体系也可以用作 A-T 反应的溶剂, 并常常伴有相转移催化剂的使用. 例如 Zwierzak 等^[13]首先将相转移催化剂应用于 A-T 反应, 以三乙基苄基季氯化铵 (TEBAC) 作为固-液相转移催化剂, 将肟进行磷酰化, 该反应是在固体碳酸钾存在下进行的, 是一种固-液相催化反应. 后来 Mollov 等人^[28]改进了 A-T 反应的方法, 用二乙基磷酸酯和 *N*-芳基甲酰胺、30% 的 NaOH 水溶液反应, 四氯化碳做溶剂、三乙基苄基溴化铵 (TEBAB) 为相转移催化剂, 高效地合成了系列 *N*-芳基磷酰胺. 如图 10 所示. 同

图 9 利用次氯酸钠做卤化剂的 A-T 反应^[22]图 10 相转移催化剂催化的 A-T 反应^[28]

样二烷基膦酸酯和磺酰胺、KOH、四氯化碳反应,在十六烷基三丁基季磷盐催化下合成了系列磷酰化磺酰胺^[29].

3 Atherton-Todd 反应的机理研究

自从 A-T 反应被发现以来,对于其机理进行了广泛的研究,早期的研究重点主要集中在其反应经过的中间体,由于大多用到的是对称的 *O,O*-二烷基膦酸酯(图 2: a),因此对其反应中间体和产物的磷手性中心立体化学性质是手性保持还是手性反转鲜有研究,关于其立体化学机理的研究我们将在下节讨论.本节主要讨论 A-T 反应的中间体及其反应机理.

在 1945 年 Atherton 和 Todd 提出 A-T 反应时,也提出了反应的机理,当时他们认为二烷基膦酸酯与胺类化合物生成二烷基膦酰胺的反应是经过磷酰化三氯甲基中间体^[1],如图 11(a)所示.随后在 1947 年他们又研究了二烷基膦酸酯与醇类化合物的反应,并利用多卤代卤化剂进一步探究了 A-T 反应的机理.发现当用溴代或碘代三氯甲烷作卤化剂时, A-T 反应的速率会明显提高,因此二者将机理修正为经过一个磷酰氯中间体^[2],如图 11(b)所示.当用溴代或碘代三氯甲烷作卤化剂时,亲核试剂进攻含有 P-Br 或 P-I 键中间体时,溴和碘相对于氯是更好的离去基团,因此反应速率得到了提高.

1950 年 Steinberg 等人^[33]报道了对于 A-T 反应机理的详细讨论,进一步确证了 P-Cl 中间体的存在,并很好地解释了副产物四烷基焦磷酸酯的生成.同时成功地分离出了含 P-Cl 键中间体,利用该中间体进行了反应.利用动力学方法对于机理的进一步研究发现 A-T 反应机理倾向于离子机理,而不是自由基机理.发现反应速率和碱的强度直接相关,三乙胺的催化效果比三丁胺和三戊胺稍好一点,但是比吡啶的催化效果好 1000 倍.在此基础上提出了两种机理,但倾

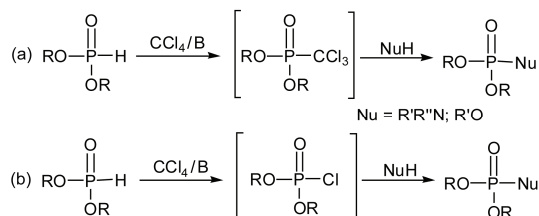


图 11 Atherton 和 Todd 提出的 A-T 反应机理^[1,2]

向于认为二烷基膦酸酯在碱的作用下首先生成了磷负离子,然后磷负离子和四氯化碳作用生成了磷酰氯中间体和三氯化碳负离子,生成的三氯化碳负离子还可以与磷酸酯循环作用生成磷负离子和氯仿.如图 12 所示,二烷基膦酸酯用(RO)₂P(O)H 表示.

在对 A-T 反应机理的讨论沉寂了 35 年之后,1985 年 Engel 等人^[34]进一步研究了 A-T 反应的机理.结果表明,没有碱的加入,反应不会发生;另外反应不受自由基引发剂和抑制剂的影响,由此推断反应不涉及自由基机理;另外通过合成中间体证明了该反应没有经过磷酰基三氯甲基中间体,否定了图 11(a)的路径.该小组利用气相色谱技术对 A-T 反应副产物氯仿进行了分析检测,并检测到了利用环己烯捕捉到的二氯卡宾产物,由此提出机理如图 13 所示,这是目前公认的关于 A-T 反应机理之一.该机理不但进一步确证了反应经过磷酰氯中间体,而且确证了反应过程生成了三氯甲基负离子.在有质子源存在的条件下,三氯甲基负离子快速捕获质子生成副产物氯仿(Path A),同时排除了二氯碳烯生成的可能性;在无质子的条件下,三氯甲基负离子有可能通过二氯碳烯生成捕获碳烯的副产物(Path B).该研究表明在经典的 A-T 反应条件下(二烷基膦酸酯在四氯化碳和三乙胺作用下与胺或醇反应),反应不会经过二氯碳烯路径,而是三氯甲基负离子捕获质子生成副产物氯仿.

1990 年 Roundhill 等人^[35]在对 A-T 反应机理的研究中发现,单烷基膦酸酯的三乙胺盐或钠盐均可代替

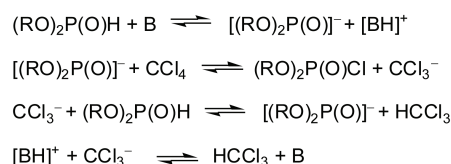


图 12 Steinberg 等人提出的 A-T 反应机理^[33]

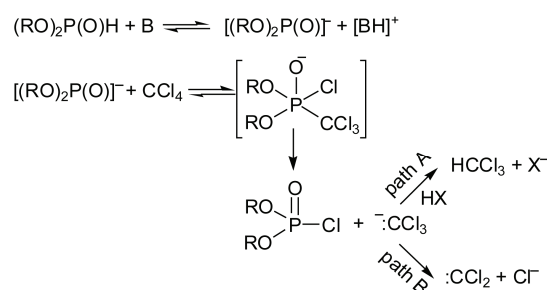


图 13 Engel 等人提出的 A-T 反应机理^[34]

三乙胺催化二甲基膦酸酯的 A-T 反应, 因此修正了原来的反应机理, 认为没有首先形成二烷基膦酸负离子, 而是形成了单烷基膦酸酯的三乙胺盐, 然后和 CCl_4 反应生成含 $\text{P}-\text{Cl}$ 键的中间体. 1993 年 Roundhill 等人^[31] 又用高斯计算方法对该反应进行了理论计算研究, 进一步支持了提出的机理, 认为二烷基膦酸酯去质子经过两步而不是碱作用直接一步脱去质子变为磷负离子. 首先二烷基膦酸酯脱烷基与三乙胺形成盐, 然后单烷基膦酸盐催化二烷基膦酸酯形成磷负离子, 随后磷负离子与四氯化碳作用形成磷酰氯中间体, 如图 14 所示. 然而 Roundhill 小组的实验及理论研究结果只是基于二甲基膦酸酯为底物的反应, 因此其结果可能存在一定的局限性.

以上讨论的是利用经典的四配位膦酸酯作为底物对 A-T 反应机理的讨论. 1996 年 Liu 课题组^[36] 以含有 $\text{P}-\text{H}$ 键的五配位稠环氢膦烷(图 2: d)为底物探索了其 A-T 反应, 提出了可能的五配位磷化合物 A-T 反应的机理: 首先氢膦烷在碱的作用下脱去质子生成磷负离子, 然后该负离子与四氯化碳作用生成含有 $\text{P}-\text{Cl}$ 键的五配位中间体, 随后胺类或醇类亲核试剂进攻 $\text{P}-\text{Cl}$ 中间体生成相应的产物. 并且该小组同样用环己烯捕获到了二氯卡宾, 推测其可能是由三氯甲基负离子分解形成. 研究结果表明五配位稠环氢膦烷的 $\text{P}-\text{H}$ 键与四配位膦酸酯的 $\text{P}-\text{H}$ 键进行 A-T 反应时具有相似的反应机理, 反应机理如图 15 所示.

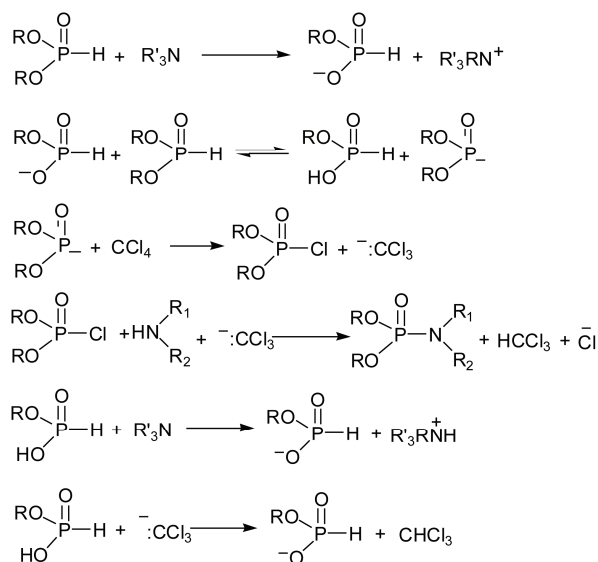


图 14 Roundhill 等人提出的 A-T 反应机理^[31,35]

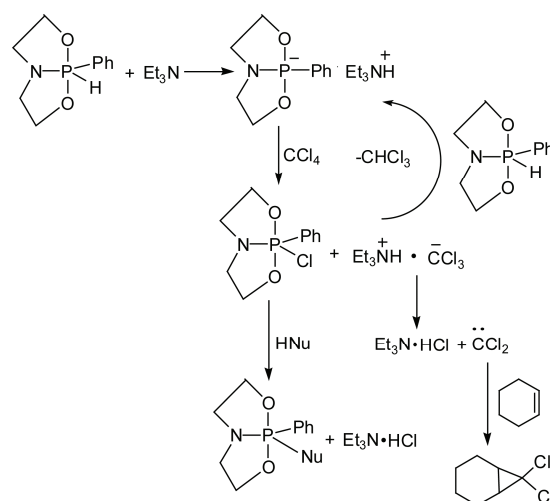


图 15 Liu 课题组提出的稠环氢膦烷的 A-T 反应机理^[36]

4 Atherton-Todd 反应的立体化学机理研究

尽管对于 A-T 反应的机理进行了广泛的研究, 但前期的研究重点主要集中在其反应经过的中间体, 而对于其反应中间体和产物的磷手性中心是手性保持还是手性反转还鲜有研究. 直到近几年才出现了对不对称次膦酸酯 A-T 反应的立体化学机理的系统研究^[37]. 下面我们按照图 2 所示把 A-T 反应的底物分为含有 $\text{P}-\text{H}$ 键的四配位磷化合物和含有 $\text{P}-\text{H}$ 键的五配位磷化合物两类对其立体化学反应机理进行介绍.

4.1 含有 $\text{P}-\text{H}$ 键的四配位磷化合物的 A-T 反应立体化学机理研究

1970 年 Reiff 和 Aaron^[38] 首先对 A-T 反应的磷原子的立体化学进行了研究, 他们利用不对称的 *O*-异丙基甲基次膦酸酯作为底物, 在四氯化碳和三丁胺的作用下, 和苯胺反应生成了磷构型反转的产物. 作者在文中也提到, 该底物在甲醇中由于甲醇钠的作用会发生外消旋化. 另外在此反应中, 如果不加入亲核试剂苯胺, 也观察到了含 $\text{P}-\text{Cl}$ 键中间体的部分外消旋化现象. 如图 16 所示^[38-40]. 在同样的 A-T 反应条件下 Mikolajczyk 等人^[40] 也观察到了产物磷构型的外消旋化现象. 但是外消旋化并不是一定会发生的, 该现象是否发生和产物的稳定性直接相关.

经过几十年之后, Han 和 Zhao 的课题组^[41] 合作进一步对四配位磷化合物 A-T 反应的立体化学机理进行了研究, 从磷手性中心立体构型的变化考察了反应的

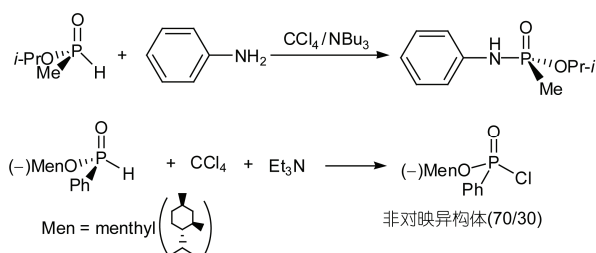


图 16 四配位磷化合物 A-T 反应立体化学机理初步研究^[38-40]

机理. 首次报道了磷中心手性的次膦酸酯或二取代氧磷与亲核试剂氨水、胺、醇、硫醇的反应, 结果表明立体定向地生成了磷构型反转的产物, 如图 17(a)所示. 例如 *O*-Rp-*L*-薄荷基苯基次膦酸酯和氨水生成磷构型完全反转的产物, 通过磷谱跟踪未发现磷构型保持的产物. 为了更进一步验证 *O*-Rp-*L*-薄荷基苯基次膦酸酯与氨水反应的立体选择性, 利用混合构型的 *O*-薄荷基苯基次膦酸酯 (Rp/Sp=60/40)反应, 结果生成的一对非对映异构体产物的比例与原料构型比例正好相反 (Rp/Sp=60/40), 由于原料中的 P-H 键中的 H 反应后被体积较大的基团所取代, 所以 Rp 构型原料生成磷构型反转的产物仍定义为 Rp 构型, 该反应结果进一步验证了 A-T 反应的立体专一性.

随后该小组改进了磷酰氯的制备方法, 应用光学活性的次膦酸酯或二取代氧化磷为底物, 采用氯化铜作为卤化剂, 合成了构型保持的具有光学活性的磷酰氯, 用氯化铜制备的磷酰氯在氯仿或正己烷中较稳定不易外消旋化. 具有光学活性的磷酰氯与系列亲核试剂 Nu (C-, O-, S-, N-) 在碱的作用下反应, 结果显示立体定向地生成了磷构型反转的产物^[42]. 如图 17(b)所示.

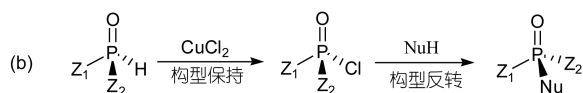
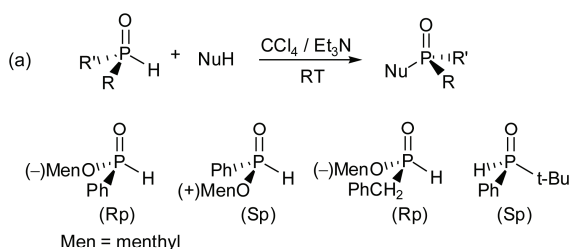


图 17 Han 和 Zhao 课题组提出的 A-T 反应立体化学机理^[41,42]

最近 Han 课题组^[37]对 A-T 反应的立体化学机理进行了进一步的研究, 同时拓展了亲核试剂的类型, 以较高的收率合成了系列磷手性光学纯的有机膦酸衍生物, 同时产物的构型也得到了单晶结构的确认, 再次证明了 A-T 反应生成了磷构型反转的产物. 如图 18 所示. 该课题组对 A-T 反应的第二步构型反转做出了合理的推测: 在构型保持生成含 P-Cl 键的中间体之后, 亲核试剂从 P-Cl 键的背后进攻磷原子, 然后氯负离子离去, 从而生成构型完全反转的产物.

Han 课题组对于 A-T 反应的立体化学机理系列研究均说明 A-T 反应第一步是磷构型立体保持地生成了含 P-Cl 键的中间体, 然后醇胺等亲核试剂从中间体 P-Cl 键的背面亲核进攻 P 原子, Cl 作为离去基团离去, 生成磷原子立体构型完全反转的产物. 该机理适用于不对称的 *O,O*-二烷基膦酸酯、次膦酸酯和二烷基氧磷, 其立体化学机理通式如图 19 所示.

4.2 含有 P-H 键的五配位磷化合物的 A-T 反应立体化学机理研究

对于含有五配位 P-H 键的氢膦烷的 A-T 反应及其机理尽管有一些文献报道, 但是据我们所知对于其立体化学机理未有详细的文献报道. 例如 Houalla 课题组^[43-49]首先研究了稠双环氢膦烷的 A-T 反应, 稠双环氢膦烷与不同的氨基醇或二醇等亲核试剂反应, 合成了系列超环磷烷化合物. 例如和取代氨基醇反应生成的超环化合物如图 20 所示. Liu 课题组^[36,50]也以含有五配位 P-H 键的稠双环氢膦烷为底物, 利用 A-T 反应合成了系列稠环磷烷化合物. 如图 21 所示.

以上两个研究小组虽然对含有 P-H 键的五配位磷化合物的 A-T 反应进行了研究, 但主要应用于对

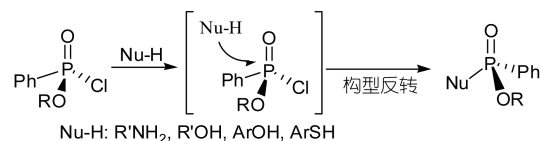


图 18 Han 课题组提出的 A-T 反应第二步立体化学机理^[37]

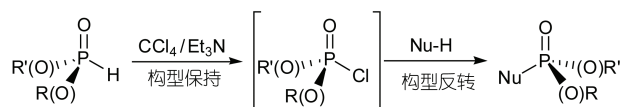


图 19 Han 课题组提出的 A-T 反应立体化学机理通式^[37,41,42]

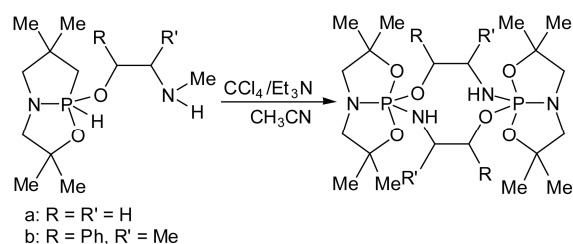


图 20 Houalla 课题组利用 A-T 反应合成的超环磷烷示例^[43-49]

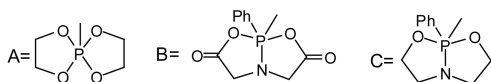
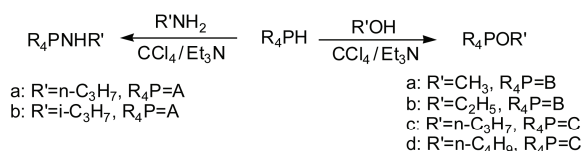


图 21 Liu 课题组利用 A-T 反应合成的稠环磷烷化合物^[36,50]

称的稠双环氢磷烷, 仅涉及到了极个别的四氧螺环氢磷烷, 并推测也经过了含 P-Cl 键的中间体^[36], 但对于五配位氢磷烷 A-T 反应的立体化学机理没有报道, 未涉及到五配位磷手性中心构型的变化。

Akiba 课题组^[51,52]曾利用甲基修饰的马丁配体合成的螺环氢磷烷与醇或胺反应合成了系列新型五配位螺磷烷衍生物。甲基修饰的马丁配体引入了一个手性碳原子, 因此可以方便考察磷中心手性的变化。该课题组根据甲基的朝向来表示磷原子不同的空间构型: *exo* 表示外型异构体; *endo* 表示内型异构体。该研究所用的氢磷烷原料为一对非对映异构体, 混合构型的氢磷烷在强碱的作用下经过磷负离子然后与 SO₂Cl₂ 生成含 P-Cl 键的中间体, 再与亲核试剂进一步反应生成一对非对映异构体的混合物。如图 22 所示为外型 *exo* 构型的氢磷烷的反应。由于该研究未对原料进行进一步的分离提纯, 使用的是混合磷构型的氢磷烷原料, 并且未对最终产品的非对映异构体进行分离, 因此其结果的准确性还有待于进一步地确定。该研究主要考察了不同取代基亲核性的不同, 并报道了混合构型的氢磷烷与亲核试剂反应生成不同产物的构型比例, 未对反应的立体化学机理进行进一步地阐述。

近几年我们小组利用氨基酸和磷试剂的反应合成了系列含有 P-H 键的双氨基酸螺环氢磷烷(图 2: f), 并对其立体化学性质进行了初步探索^[12,53-57]。借鉴配

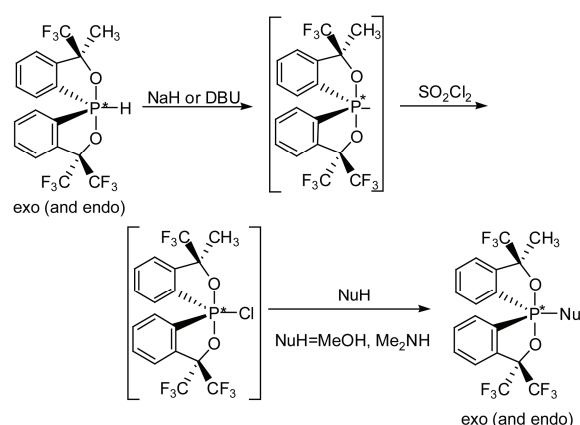
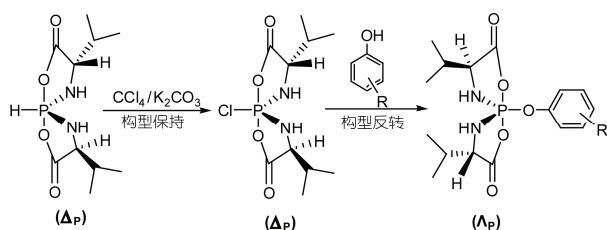


图 22 Akiba 课题组对五配位螺环氢磷烷的类 A-T 反应考察^[51]

位化学的命名规则, 我们用 Δ 和 Δ 对双氨基酸五配位氢磷烷中心磷原子的绝对构型进行了表征^[12]。该系列化合物具有三个手性中心, 一个来自于螺环磷原子, 两个来自于氨基酸手性碳原子, 通过变换不同的取代基, 还可以调控 P-H 键背后的空间位阻, 因此氨基酸螺环氢磷烷已成为研究五配位螺磷烷化合物立体化学性质很好的模型化合物。Swamy 课题组^[58]在 2006 年对五配位磷化学新特点的综述中提到, 在五配位磷化学研究领域, 手性磷烷化合物的研究将会成为未来极具吸引力的方向。目前与五配位磷化合物相关的磷手性中心也一直是研究人员关注的热点和难点, 但是在有机磷化学研究领域对于单一磷手性的五配位磷烷化合物的报道还较少^[59,60]。

因此我们研究小组在合成五配位螺环氢磷烷的基础上, 以五配位螺环氢磷烷为底物, 对其 A-T 反应的立体化学机理进行了系统的研究^[24,61]。在对 Δ 构型的双缬氨酸氢磷烷(指由缬氨酸合成的氨基酸氢磷烷)与系列酚的 A-T 反应的研究中发现, 氢磷烷在 K₂CO₃ 的作用下, 首先与四氯化碳作用生成了磷立体构型完全保持的含 P-Cl 键的中间体, 然后酚氧负离子从 P-Cl 键的背后进攻, 生成了磷构型完全反转的 Δ 构型的产物, 其中中间体和一些产物的构型得到了单晶结构的确证^[61], 如图 23 所示。

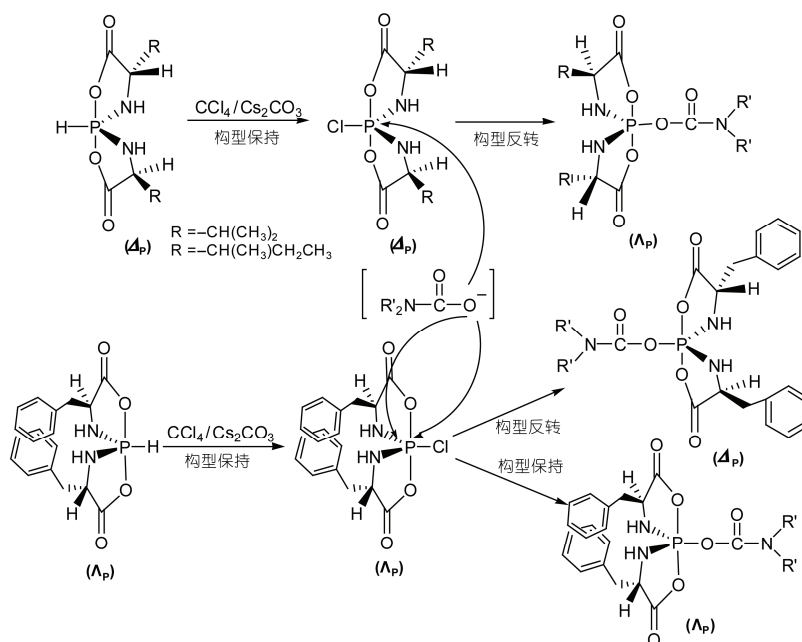
随后对双氨基酸氢磷烷与胺的 A-T 反应研究中发现, 仲胺与 CO₂ 形成的氨基甲酸负离子也能对 A-T 反应形成中间体的 P-Cl 键亲核进攻, 生成 CO₂ 插入的产物^[24]。对该反应的立体化学机理的研究同样也证明氢磷烷在碱的作用下, 首先与 CCl₄ 作用生成了

图 23 缬氨酸氢磷烷(Δ)与酚的 A-T 反应立体化学机理^[61]

磷立体构型完全保持的含 P-Cl 键的中间体. 但是五配位 P-Cl 中间体和氨基甲酸负离子进一步反应时, 其产物的立体构型不但和中间体 P-Cl 键背后的位阻有关, 而且也氨基甲酸负离子的体积也有关系. 如图 24 所示. 当以 Δ 构型的缬氨酸或异亮氨酸氢磷烷为底物时, 和仲胺及 CO_2 反应生成了构型完全反转的氨基甲酸螺磷烷酯化合物; 但是当以 Δ 构型的苯丙氨酸氢磷烷为底物时, 和仲胺及 CO_2 反应却生成了一对非对映的氨基甲酸螺磷烷酯混合物. 由于 Δ 构型的氨基酸氢磷烷的手性碳上 R 取代基朝向分子内侧, 而 Δ 构型的氨基酸氢磷烷的手性碳上 R 取代基朝向外侧, 并且苯丙氨酸氢磷烷的苄基取代基位阻较大, 因此 Δ 构型的苯丙氨酸氢磷烷中间体 P-Cl 键背后具有较大的空间位阻, 当氨基甲酸负离子从其背后进攻时, 就会遇到较大的位阻, 因此有部分从前

侧进攻的产物出现, 最终生成了一对非对映的氨基甲酸螺磷烷酯混合物. 结果还表明中间体 P-Cl 键背后的位阻越大, 从前面进攻生成构型保持的产物越多; P-Cl 键背后的位阻越小, 生成构型反转的产物越多. 同样该研究中缬氨酸和苯丙氨酸磷烷的中间体和产物的构型也得到了单晶结构的确定, 其中还得到了一对苯丙氨酸产物非对映异构体的单晶结构. Akiba 和 Yamamoto 课题组^[62]在近些年对于含马丁配体的螺环氢磷烷的其他类型亲核取代反应的研究中, 同样也发现对于五配位磷原子的前后同时进攻生成了一对不同磷构型异构体的混合物.

因此含有 P-H 键的五配位磷化合物的 A-T 反应, 由于五配位磷原子所具有的三角双锥的特殊结构, 使其和含有 P-H 键的四配位磷化合物的 A-T 反应的立体化学机理具有明显的不同. 研究表明, 含有 P-H 键的五配位磷化合物的 A-T 反应的立体化学选择性更易受到空间位阻的影响. 目前对于四配位磷化合物的 A-T 反应的机理研究取得了一定的进展, 但对于空间位阻因素对于立体化学机理的影响尚需进一步探索和确定. 而对于五配位磷化合物的 A-T 反应的机理研究还处于初始阶段, 其底物以及亲核试剂的类型还有待于进一步拓展, 其立体化学机理还有待于进一步修正和完善.

图 24 不同磷构型氨基酸螺环氢磷烷与仲胺的 A-T 反应的立体化学机理^[24]

5 结束语与展望

手性磷配体应用于不对称合成作为过去几十年发展起来的一个新领域, 具有极大的理论和应用价值. 目前许多手性磷配体与过渡金属所形成的配合物在对映或者非对映立体选择的合成中具有很好的催化作用, 因此手性磷配体催化已成为当前研究热点之一. 目前手性磷配体已从初始的三配位磷化合物发展到四配位磷化合物^[63-66]. 四配位磷配体用的最多的是手性磷(膦)酰胺及磷(膦)酰胺酯, 这两类化合物相对于三配位磷化合物而言, 容易制备, 对空气较为稳定, 在一些反应中表现出较好的活性, 很适合作为配体催化剂使用, 因此逐渐成为手性磷配体中研究较多的一类. 但是到目前为止, 能够拿到 ee 值大于 99% 的四配位磷中心手性化合物的方法很少. 而 A-T 反应作为高效合成有机磷化合物的最佳途径之一, 目前已被广泛用于具有生物活性的磷酰胺或

磷酸酯类化合物的合成中. 因此对于 A-T 反应的立体化学机理的研究将有利于发展条件温和、步骤简单、ee 值高的合成新型磷中心手性化合物的新方法.

近几年的研究表明, 五配位磷化合物也在催化配体领域崭露头角, 显示了其作为催化配体的潜力^[67]. 另外在开展新型高效的手性配体及催化剂的设计合成中, 螺环骨架手性配体受到了广泛的关注, 并逐渐发展成为特色鲜明的手性配体类别^[66]. 新型磷手性中心五配位螺磷烷化合物的合成, 将有助于在不对称催化领域寻找和发现新颖配体骨架, 探索设计与合成新型手性磷催化剂. 总之, 由于磷中心手性化合物在有机催化合成、不对称催化合成、生物医药及农药等方面的广泛应用和需求, 有必要对 A-T 反应的立体化学机理进行进一步的研究和总结, 丰富磷中心手性有机化合物的多样性, 进一步开发合成新型磷中心手性化合物的新方法.

致谢 本工作得到国家自然科学基金(21172201, 20672104)的资助, 特此致谢.

参考文献

- Atherton FR, Openshaw HT, Todd AR. Studies on phosphorylation. Part II. The reaction of dialkyl phosphites with polyhalogen compounds in presence of bases. A new method for the phosphorylation of amines. *J Chem Soc*, 1945, 660-663
- Atherton FR, Todd AR. Studies on phosphorylation. Part III. Further observations on the reaction of phosphites with polyhalogen compounds in presence of bases and its application to the phosphorylation of alcohols. *J Chem Soc*, 1947, 674-678
- Kannan P, Kishore K. Novel flame retardant polyphosphoramidate esters. *Polymer*, 1992, 33: 418-422
- Zang L, Wagner S, Ciesielski M, Müller P, Döring M. Novel star-shaped and hyperbranched phosphorus-containing flame retardants in epoxy resins. *Polym Adv Technol*, 2011, 22: 1182-1191
- Ashmus RA, Lowary TL. Synthesis of carbohydrate methyl phosphoramidates. *Org Lett*, 2014, 16: 2518-2521
- Wagner S, Rakotomalala M, Bykov Y, Walter O, Döring M. Synthesis of new organophosphorus compounds using the Atherton-Todd reaction as a versatile tool. *Heteroatom Chem*, 2012, 23: 216-222
- Le Corre SS, Berchel M, Couthon-Gourvès H, Haelters JP, Jaffrès PA. Atherton-Todd reaction: mechanism, scope and applications. *Beilstein J Org Chem*, 2014, 10: 1166-1196
- Dess DB, Ross MR, Martin JC. Directed dilithiation of hexafluorocumyl alcohol-formation of a reagent for the facile introduction of a stabilizing bidentate ligand in compounds of hypervalent sulfur (10-S-4), phosphorus (10-P-5), silicon (10-Si-5), and iodine (10-I-3). *J Org Chem*, 1981, 46: 1049-1053
- Laurenco C, Burgada R. Mechanism of the formation and rearrangement of spirophosphoranes VIII. Reaction of spirophosphoranes containing a phosphorus-hydrogen bond with reactive electrophiles. *Tetrahedron*, 1976, 32: 2089-2098
- Koenig M, Munoz A, Garrigues B, Wolf R. α -Hydroxy acids and alkyl tartrate spirophosphoranes with a phosphorus-hydrogen bond: preparation, properties, stereochemistry. *Phosphorus Sulfur Relat Elem*, 1979, 435-451
- 刘纶祖, 曹如珍, 史晓东, 钱定权. 氢膦烷的合成及其反应. 高等学校化学学报, 1998, 19: 748-753
- 曾志平, 侯建波, 章慧, 赵玉芬. 双氨基酸手性五配位氢膦烷化学新进展. 中国科学, 2010, 40: 878-887
- Zwierzak A, Sulewska A. Organophosphorus esters XI. Solid-liquid phase-transfer-catalyzed phosphorylation of hydrazine. Preparation of dialkyl phosphorohydrazidates and *N-N'*-bis(dialkoxyposphoryl)hydrazines. *Synthesis*, 1976, 835-837
- Koziaara A, Turski K, Zwierzak A. A general synthesis of unsymmetrical azines via *N*-(diethoxyphosphinyl) hydrazones. *Synthesis*, 1986,

298–301

- 15 Chen GS, Wilbur JK, Barnes CL, Glaser R. Push-pull substitution versus intrinsic or packing related N–N gauche preferences in azines. Synthesis, crystal structures and packing of asymmetrical acetophenone azines. *J Chem Soc, Perkin Trans 2*, 1995, 2311–2317
- 16 Shi E, Pei C. Pseudohalogenation of phosphites. *Synthesis*, 2004, 18: 2995–2998
- 17 Shi E, Pei C. Phase-transfer catalyzed pseudohalogenation of phosphorochloridates. *Synth Commun*, 2005, 35: 669–673
- 18 Shi E, Xiao J, Pei C, Chen J. Microwave-assisted solvent-free synthesis of pseudohalophosphates. *Synth Commun*, 2011, 41: 3085–3088
- 19 Ma XB, Zhao YF. Synthesis and novel properties of *N*-phosphoryl peptides. *J Org Chem*, 1989, 54: 4005–4008
- 20 Ji GJ, Xue CB, Zeng JN. Synthesis of *N*-(diisopropoxyphosphoryl) amino acids and peptides. *Synthesis*, 1988, 444–448
- 21 Brands KMJ, Wiedbrauk K, Williams JM, Dolling U-H, Reider PJ. A practical preparation of diisopropyl phosphoryl protected amino acids. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 9583–9586
- 22 赵玉芬, 张建臣, 曹书霞, 徐军, 荣垂林, 屈凌波. *N*-二异丙氧磷酰化氨基酸的合成. 有机化学, 2004, 24: 609–615
- 23 Troev KD. *Chemistry and Application of H-Phosphonates*. Amsterdam: Elsevier, 2006. 45–47
- 24 Cao SX, Gao P, Guo YC, Zhao HM, Wang J, Liu YF, Zhao YF. Unexpected insertion of CO₂ into the pentacoordinate P–N bond: Atherton-Todd-type reaction of hydrospirophosphorane with amines. *J Org Chem*, 2013, 78: 11283–11293
- 25 Silverberg LJ, Dillon JL, Vemishetti P. A simple, rapid and efficient protocol for the selective phosphorylation of phenols with dibenzyl phosphate. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37: 771–774
- 26 Mills SJ, Dozol H, Vandeput F, Backers K, Woodman T, Erneux C, Spiess B, Potter BVL. 3-Hydroxybenzene 1,2,4-trisphosphate, a novel second messenger mimic and unusual substrate for type-I myoinositol 1,4,5-trisphosphate 5-phosphatase: synthesis and physicochemistry. *ChemBioChem*, 2006, 7: 1696–1706
- 27 Verner J, Potacek M. Criss-cross cycloadditions on ketazines derived from alicyclic ketones. *Molecules*, 2006, 11: 34–42
- 28 Lukanov LK, Venkov AP, Mollov NM. A new approach to the Atherton-Todd Reaction. *Synthesis*, 1985, 971–973
- 29 Lukanov LK, Venkov AP, Mollov NM. The application of phase-transfer-catalyzed version of Atherton-Todd reaction to sulfonamides. *Synth Commun*, 1986, 16: 767–773
- 30 Georgiev E, Roundhill DM, Troev K. Conversion of chlorofluorocarbons into chlorofluorohydrocarbons using the Atherton-Todd reaction with dimethyl phosphonate. *Inorg Chem*, 1992, 31: 1965–1968
- 31 Georgiev EM, Kaneti J, Troev K, Roundhill DM. An *ab initio* study of the mechanism of the Atherton-Todd reaction between dimethyl phosphonate and chloro- and fluoro-substituted methanes. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 10964–10973
- 32 Mielniczak G, Lopusinski A. Iodoform, a new reagent in the Todd-Atherton reaction. *Synth Commun*, 2003, 33: 3851–3859
- 33 Steinberg GM. Reactions of dialkyl phosphites. Synthesis of dialkyl chlorophosphates, tetraalkyl pyrophosphates, and mixed orthophosphate esters. *J Org Chem*, 1950, 637–647
- 34 Kong A, Engel R. A mechanism investigation of the Todd reaction. *Bull Chem Soc Jpn*, 1985, 58: 3671–3672
- 35 Troev K, Kirilov EMG, Roundhill DM. A study of the Atherton-Todd reaction mechanism. *Bull Chem Soc Jpn*, 1990, 63: 1284–1285
- 36 Liu LZ, Li GW, Zeng XZ, Fu LB, Cao RZ. The Atherton-Todd reaction of hydridophosphoranes. *Heteroatom Chem*, 1996, 7: 131–136
- 37 Xiong B, Zhou Y, Zhao C, Goto M, Yin S-F, Han L-B. Systematic study for the stereochemistry of the Atherton-Todd reaction. *Tetrahedron*, 2013, 69: 9373–9380
- 38 Reiff LP, Aaron HS. Stereospecific synthesis and reactions of optically active isopropyl methylphosphinate. *J Am Chem Soc*, 1970, 92: 5275–5276
- 39 Van den Berg GR, Platenburg DHJM, Benschop HP. Stereochemistry of a Michaelis-Arbusov reaction: alkylation of optically active ethyl trimethylsilyl phenylphosphonite with retention of configuration. *J Chem Soc Chem Commun*, 1971, 606–607
- 40 Stec W, Mikolajczyk M. Organophosphorus compounds. CLXXI. Stereochemistry of organophosphorus cyclic compounds. II. Stereospecific synthesis of cis- and trans-2-halo-2-oxo-4-methyl-1,3,2-dioxaphosphorinanes and their chemical transformations. *Tetrahedron*, 1973, 29: 539–546
- 41 Wang G, Shen R, Xu Q, Goto M, Zhao Y, Han L-B. Stereospecific coupling of H-phosphinates and secondary phosphine oxides with amines and alcohols: a general method for the preparation of optically active organophosphorus acid derivatives. *J Org Chem*, 2010, 75: 3890–3892
- 42 Zhou Y, Wang G, Saga Y, Shen R, Goto M, Zhao Y, Han L-B. Stereospecific halogenation of P(O)–H bonds with copper(II) chloride affording optically active Z₁Z₂P(O)Cl. *J Org Chem*, 2010, 75: 7924–7927
- 43 Houalla D, Bounja Z, Skouta S, Riesel L, Lindemann D. On the extension of the Atherton-Todd reaction to the 1-organyloxy 1-hydridobicyclicphosphoranes. *Tetrahedron Lett*, 1992, 33: 2817–2820

- 44 Houalla D, Bounja Z, Skouta S, Sanchez M, Wolf R. Bicyclopophosphoranes containing macrocycles. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*, 1993, 75: 71–74
- 45 Houalla D, Bounja Z, Skouta S, Rieael L, Lindemann D. Extension de la reaction de todd aux 1-hrdrido-1-organyloxybicyclopophosphoranes poeteurs d'une fonction amine secondaire. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*, 1993, 81: 1–15
- 46 Mazieres M, Houalla D, Monje MC, Sanchez M. On the extension of the Atherton-Todd reaction to the pentacoordination phosphorus compounds. Synthesis of mew bicyclopophosphoranes containing macrocycles. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*, 1993, 83: 157–161
- 47 Houalla D, Moureau S, Skouta S, Sanchez M, Wolf R. Nouveaux macrocycles bicyclopophosphoranes III. Macrocycles mixtes derivant de diesters et de diamides diacryliques. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*, 1994, 90: 131–142
- 48 Houalla D, Moureau S, Skouta S, Mazieres M. New macrocycles containing bicyclopophosphorane moieties IV. Macrocycles issued from polyethyleneglycols and triethanol amine. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*, 1995, 103: 199–204
- 49 Chandrasekaran A, Day RO, Holmes RR, Houalla D. Molecular structures of novel macrocycles containing bis(bicyclopophosphoranes). *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*, 1997, 123: 219–239
- 50 Cao RZ, Zeng XZ, Liu YN, Liu LZ. Synthesis of pentacoordinate phosphorus compounds by the Atherton-Todd reaction. *Org Prep Proced Int*, 1996, 28: 490–492
- 51 Nakamoto M, Kojima S, Matsukawa S, Yamamoto Y, Akiba K-Y. Stereomutation and apicophilicity of diastereomeric. spiropophosphoranes (10-P-5). *J Organomet Chem*, 2002, 643–644: 441–452
- 52 Kojima S, Nakamoto M, Yamazaki K, Akiba K-Y. Stereochemistry of nucleophilic substitution reactions of sterically rigid phosphoranes. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 4107–4110
- 53 曹书霞, 刘金明, 郭艳春, 方芳, 廖新成, 赵玉芬. 双分子缬氨酸氢磷烷构型的确定. 波谱学杂志, 2007, 24: 147–153
- 54 Cao SX, Liu JM, Xie YL, Liao XC, Zhao YF. (3S, 8S)-3,8-Diisopropyl-1, 6-dioxo-4,9-diaza-5 λ 5-phosphaspiro[4.4]nonane-2,7-dione. *Acta Crystallographica*, 2006, E62: o4642–4643
- 55 Yu L, Liu Z, Fang H, Zeng QL, Zhao YF. Synthesis, characteristics and biological activity of pentacoordinated spiropophosphoranes derived from amino acids. *Amino Acids*, 2005, 28: 369–372
- 56 Hou JB, Zhang H, Guo JN, Liu Y, Xu PX, Zhao YF, Blackburn GM. Chirality at phosphorus in pentacoordinate spiropophosphoranes: stereochemistry by X-ray structure and spectroscopic analysis. *Org Biomol Chem*, 2009, 7: 3020–3023
- 57 Hou JB, Tang G, Guo JN, Liu Y, Zhang H, Zhao YF. Stereochemistry of chiral pentacoordinate spiropophosphoranes correlated with solid-state circular dichroism and ^1H NMR spectroscopy. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, 20: 1301–1307
- 58 Swamy KCK, Kumar NS. New features in pentacoordinate phosphorus chemistry. *Acc Chem Res*, 2006, 39: 324–333
- 59 Kojima S, Kajiyama K, Akiba KY. Characterization of an optically active pentacoordinate phosphorane with asymmetry only at phosphorus. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35: 7037–7040
- 60 Dejugnat C, Etemad-Moghadam G, Rico-Lattes I. Asymmetric synthesis of (α -amino) phosphonic acid amphiphiles using chiral P–H spiropophosphoranes. *Chem Commun*, 2003, 15: 1858–1859
- 61 Cao SX, Guo YC, Wang J, Qi L, Gao P, Zhao HM, Zhao YF. Preliminary stereochemical investigation of the Atherton-Todd-type reaction between valine hydrospiropophosphorane and phenols. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53: 6302–6305
- 62 Adachi T, Matsukawa S, Nakamoto M, Kajiyama K, Kojima S, Yamamoto Y, Akiba K-Y, Re S, Nagase S. Experimental determination of the $n_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{P-O}}^*$ interaction energy of O-equatorial C-apical phosphoranes bearing a primary amino group. *Inorg Chem*, 2006, 45: 7269–7277
- 63 Lin GQ, Li YM, Chan ASC. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*. New York: Wiley, 2001
- 64 李康应, 周正洪, 唐除痴. 不对称合成中手性磷配体催化剂的研究进展(I). 化学研究. 2002, 13: 58–64
- 65 李康应, 周正洪, 唐除痴. 不对称合成中手性磷配体催化剂的研究进展(II). 化学研究. 2002, 13: 49–58
- 66 谢建华, 周其林. 神奇的手性螺环配体. 化学学报, 2014, 72: 778–797
- 67 Skarzynska A, Trzeciak AM, Siczek M. Palladium complexes with hydrophosphorane ligands (HP–O and HP–N), catalysts for Heck cross-coupling reactions. *Inorg Chim Acta*, 2011, 365: 204–210

Progress in the Atherton-Todd reaction and its stereochemical mechanism

Shuxia Cao^{1*}, Yufen Zhao^{1,2}

1 Key Laboratory of Chemical Biology and Organic Chemistry of Henan Province; College of Chemistry and Molecular Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

2 College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China

*Corresponding author (email: csx@zzu.edu.cn)

Abstract: In this review, we summarize the literatures in the latest decades on the Atherton-Todd reaction of the tetracoordinated and pentacoordinated phosphorus compounds containing P–H bond. Especially, the review focuses on the development of the stereochemical mechanism of the Atherton-Todd reaction. Although the reaction mechanism has been investigated for decades after the discovery of the reaction, the earlier studies mainly concentrated on the reaction intermediate. Up to the past dozen years, the stereochemical mechanism of the Atherton-Todd reaction was studied in detail. However, up to now, there is few review and introduction to the stereochemical mechanism of the Atherton-Todd reaction. We hope this article could compensate for this limitation, and it not only summarizes the general Atherton-Todd reaction, but also introduces the recent research results on the stereochemical mechanism. It is considered that the further investigation on the stereochemical mechanism of the Atherton-Todd reaction will be helpful to design and synthesize the novel tetracoordinated or pentacoordinated compounds with phosphorus chiral centers.

Keywords: Atherton-Todd reaction, reaction mechanism, stereochemical mechanism, phosphorus chiral center, phosphonate, hydridophosphorane