

Atherton-Todd 反应的研究进展

方思强^a 刘赞娇^a 王天利^{*,a,b}^(a) 四川大学化学学院 绿色化学与技术教育部重点实验室 成都 610064)^(b) 北京国家分子科学中心 北京 100190)

摘要 磷酰胺或磷酸酯类化合物及其衍生物是一类非常重要的含磷有机分子,在药物化学、材料化学以及有机催化等研究领域均有着广泛应用. Atherton-Todd 反应是制备这类化合物最有效的方法之一,该反应是指氧磷氢化合物[P(O)-H]在碱的作用下与四氯化碳原位生成磷酰氯[P(O)-Cl]中间体,随后该中间体与醇或胺类化合物反应形成相应的磷酸酯或磷酰胺类化合物及其衍生物. 近年来, Atherton-Todd 反应由于其操作容易、原子经济性高、底物普适性广以及易于将含磷原子引入到活性化合物结构片段中等优点,受到了合成化学家的广泛关注. 总结近几十年来 Atherton-Todd 反应的研究进展及其在有机合成中的应用,并对目前该领域可能存在的研究挑战提出展望,希望能为 Atherton-Todd 反应的未来发展方向提供一些借鉴和思考.

关键词 有机磷化合物; Atherton-Todd 反应; 活性中间体; 不对称催化

Recent Advances of the Atherton-Todd Reaction

Fang, Siqiang^a Liu, Zanjiao^a Wang, Tianli^{*,a,b}^(a) Key Laboratory of Green Chemistry & Technology, Ministry of Education, College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064)^(b) Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, Beijing 100190)

Abstract Phosphoramides or phosphates and their derivatives are a very important class of phosphorus-containing organic molecules, which are widely applied in medicinal chemistry, material chemistry and organic catalysis. As one of the most effective methods towards constructing phosphorus compounds, the Atherton-Todd reaction involves *in situ* halogenation of P(O)-H molecules with tetrachloromethane to generate the key intermediates of phosphoryl chlorides in the presence of bases, which subsequently react with amines or alcohols to form the corresponding phosphoramidate or phosphate products. In recent years, this reaction has been widely explored by synthetic chemists due to its ease of operation, high atom economy, broad substrate versatility, and ease of incorporation of phosphorus units into active structural fragments. The research progress of the Atherton-Todd reaction and its application in organic synthesis in recent decades are summarized, and a brief outlook on the current research challenges is put forward, hoping to provide reference and thinking for the further development of the Atherton-Todd reaction.

Keywords organophosphorus compounds; Atherton-Todd reaction; active intermediates; asymmetric catalysis

有机化合物引入含磷基团时,其物理状态、化学性质以及生物活性都将发生极大的变化. 有机磷化合物在许多方面都显示出了它的重要性,例如普遍存在于生物体中的核酸和核苷酸类物质中. 其中,磷酰胺或磷酸酯类化合物作为一类重要的有机磷化合物,在药物化学、功能材料、有机合成化学以及农药等领域被广泛应用

(Scheme 1)^[1-5]. 近年来,发展磷酰胺或磷酸酯类化合物更高效、通用的合成方法学成为合成化学家们关注的研究前沿之一.

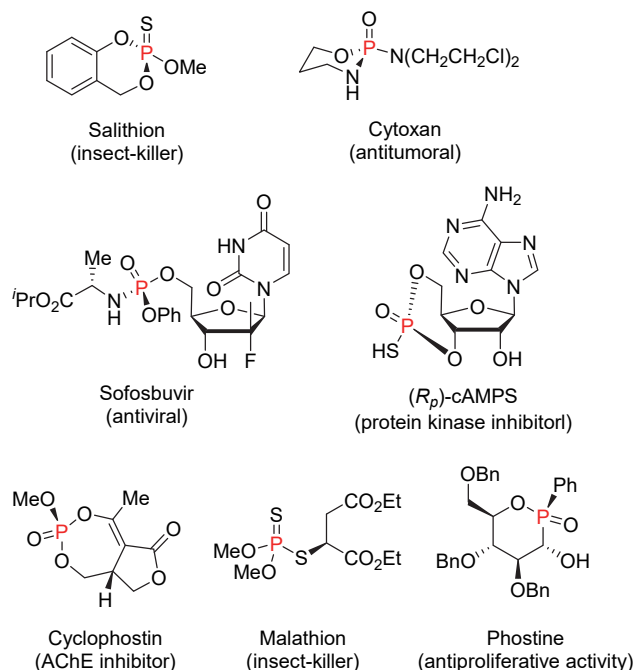
传统合成磷酰胺或磷酸酯类化合物的方法通常是采用醇或胺类试剂与磷氯[P(O)-Cl]发生亲核酰基化反应制备得到^[6],但是该类方法所使用的磷氯对空气和湿

* Corresponding author. E-mail: wangtl@scu.edu.cn

Received October 26, 2022; revised December 5, 2022; published online December 21, 2022.

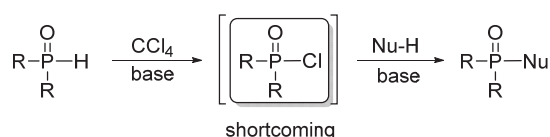
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22222109, 21971165, 21921002), the National Key R&D Program of China (No. 2018YFA0903500), the Beijing National Laboratory for Molecular Sciences (No. BNLM202101), the Fundamental Research Funds for the Central Universities and the Fundamental Research Funds from Sichuan University (No. 2020SCUNL108).

国家自然科学基金(Nos. 22222109, 21971165, 21921002)、国家重点研发计划(No. 2018YFA0903500)、北京国家分子科学中心项目(No. BNLM202101)、中央高校基本科研专项资金和四川大学基本科研专项资金(No. 2020SCUNL108)资助项目.



图式 1 代表性的含磷酰胺或磷酸酯结构片段的活性化合物
Scheme 1 Representative active compounds containing phosphoramidate or phosphate moiety

度敏感,极大地限制了该方法的应用范围. Atherton-Todd 反应,即醇或者胺类化合物与氧磷氢化合物[P(O)-H]的交叉偶联反应,通过借助卤化试剂原位卤化 P(O)-H 化合物,生成磷酰卤[P(O)-X, X=F, Cl, Br, I]活性中间体,进一步与醇或胺类化合物反应得到磷酰胺或磷酸酯类化合物(Scheme 2)^[7-8]. 相比之下, Atherton-Todd 反应更易操作,更加原子经济性. 但是该反应所使用的卤化试剂四氯化碳有毒,对环境危害大,限制了它在工业上的广泛应用. 为了解决这一科学难题,化学家们致力于寻找可替代的卤化试剂或者发展直接交叉偶联的方法学. 有关 Atherton-Todd 反应的综述早期已有一些报道^[9-10],基于这类反应在近几年间取得的重要研究进展,本文将主要将从 Atherton-Todd 反应(传统 Atherton-Todd 反应和 Atherton-Todd-type 反应)的发展历程、立体化学及其在合成化学中的应用这三个方面对 Atherton-Todd 反应进行系统梳理和总结,并展望该反应未来可能的合成应用价值和目前面临的研究挑战.

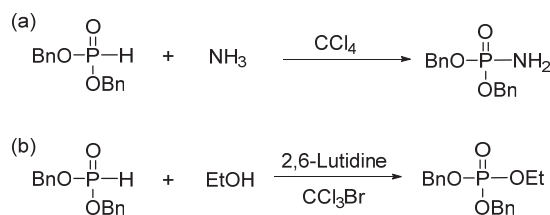


图式 2 经典的 Atherton-Todd 反应
Scheme 2 Classical Atherton-Todd reaction

1 经典的 Atherton-Todd 反应

1.1 Atherton-Todd 反应的起源

Atherton-Todd (A-T)反应最早在 20 世纪由科学家 Atherton 和 Todd 发现并提出. 1945 年, Atherton、Openshaw 和 Todd^[7]原计划在氧磷氢化合物[P(O)-H]的四氯化碳溶液中加入氨水溶液来精制这类化合物,但是,在该过程中观察到有固体析出,于是他们对固体进行结构表征,意外发现这类化合物是磷酰胺类产物(Scheme 3a). 受此启发,他们进一步探索了其他胺类化合物在四氯化碳溶液中与 P(O)-H 化合物的反应,发现用碱性较强的伯胺和仲胺可以取代氨水,并成功获得磷酰胺类产物. 两年后, Atherton 和 Todd^[8]进一步将该反应的底物由胺类化合物拓展到醇类化合物,成功实现了醇类化合物的磷酰化反应,并发现了另一种高效的卤化试剂三氯溴甲烷(CCl₃Br) (Scheme 3b). 这两位科学家通过这一系列的反应研究,为磷酰胺或磷酸酯类化合物及其衍生物的合成开发了一条高效且操作简便的途径,因此,人们以他们的名字对此反应命名,称作 Atherton-Todd 反应.



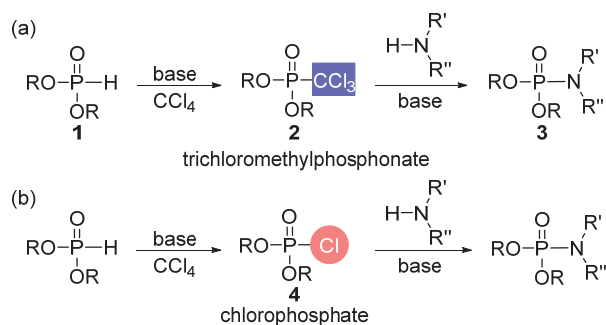
图式 3 Atherton-Todd 反应的起源
Scheme 3 Origin of the Atherton-Todd reaction

1.2 Atherton-Todd 反应的反应机理

1.2.1 四配位磷氢化合物的 Atherton-Todd 反应

化学家们早期对于四配位磷氢化合物(P-H)的 A-T 反应机理的主要研究对象为亚磷酸酯底物,并提出两种可能的反应机理. 这两种反应机理最大的差别在于反应过程中形成的磷活性中间体不同,分别是磷酰化三氯甲基和磷酰氯(Scheme 4). Atherton 和 Todd 起初认为 P(O)-H 化合物 **1** 在碱性条件下与四氯化碳反应生成磷酰化三氯甲基中间体 **2**,该中间体随后与胺类化合物发生亲核酰基化反应,从而得到目标产物 **3** (Scheme 4a). 虽然他们未能成功分离出磷酰化三氯甲基磷中间体,但他们提出这种反应机制主要基于以下两方面的原因:一方面, A-T 反应与 Reimer-Tiemann 反应存在相似之处,都是以氯代溶剂作为试剂参与反应. Reimer-Tiemann 反应的机理研究表明氯代试剂的氯原子易于离去. 这揭示了在 A-T 反应中,四氯化碳的中心碳原子可能会被优先进攻,同时伴随着氯负离子的离去. 另一方面,三氯代

甲基酮作为 haloform 反应的关键中间体, 容易受到氢氧根负离子的亲核进攻, 离去三氯甲基负离子得到羧酸. 以此类推, 磷酸化三氯甲基也可能是一种活性磷酸化试剂. 然而, 随着机理的深入研究, Atherton 和 Todd 认为 A-T 反应可能经历磷酸氯中间体 **4**, 而不是磷酸化三氯甲基中间体. 因为他们发现当将四氯化碳(CCl_4)的一个氯原子替换为溴或者碘原子后, A-T 反应明显被加速. 此外, 对于活性较低的醇类化合物(如乙醇)在 CCl_4 中无法进行该反应, 但是在 CBrCl_3 中可以得到相应的磷酸化产物. 这是因为与氯相比, 溴更容易离去. 如果反应经历磷酸化三氯甲基中间体, 无论是 CBrCl_3 还是 CCl_4 在碱性条件下与 P(O)-H 化合物反应, 都会形成同样的中间体, 结果不会影响胺类或醇类化合物的磷酸化反应. 随后, Roundhill 课题组^[11]同样发现四氯化碳中氯原子被不同类型和不同数目的基团取代后, A-T 反应的速率都会受到影响. 比如氟原子和氢原子的引入会降低反应速率. 因此, 在 A-T 反应中卤化试剂存在如下反应活性顺序: $\text{CCl}_3 > \text{CBrCl}_3 > \text{CCl}_4 > \text{CFCl}_3 > \text{CF}_2\text{Cl}_2 > \text{CHCl}_3$.



图式 4 Atherton-Todd 反应中主要的磷活性中间体

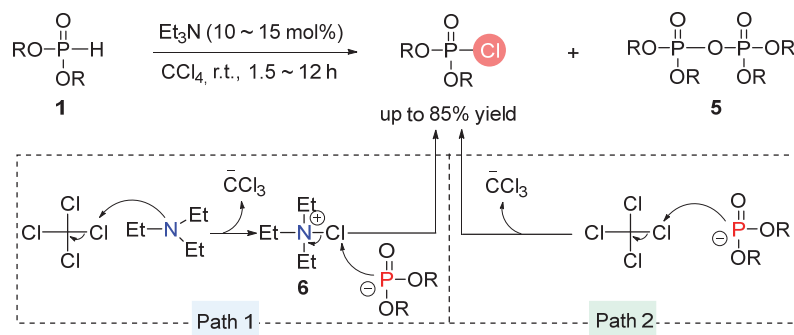
Scheme 4 Key active phosphorus intermediates in the Atherton-Todd reaction

随后, Steinberg 等^[12]进一步对 A-T 反应机理进行了系统研究. 首先, 他们在 A-T 反应体系中成功分离得到磷酸氯, 并考察了磷酸氯的反应活性, 证明了磷酸氯参

与的胺类化合物的磷酸化反应活性与 A-T 反应匹配. 此外, 他们进一步合成了磷酸化三氯甲基, 但是发现磷酸化三氯甲基无法实现胺的磷酸化反应. 这些控制实验证明 A-T 反应的真正磷活性物种是磷酸氯. 值得一提的是, Steinberg 在分离磷酸氯的同时, 也发现体系中存在另外一种磷物种即焦磷酸酯 **5**, 并对这类磷物种的形成提出了可能的机制(Scheme 5). 由于焦磷酸酯的含量很低, 所以被认定为副产物. 另外, 如 Scheme 5 所示, Steinberg 等^[12]在对磷酸氯的合成进行条件优化过程中, 发现使用催化量的三乙胺也可以得到较高产率的磷酸氯, 由此他们为磷酸氯的形成提出了另外一条可能的反应机理. 在这一机理中, 他们认为三乙胺可能扮演了亲核催化剂的角色. 首先与四氯化碳作用生成一种电荷转移复合物 **6**, 该复合物充当了一种潜在的卤化试剂. 为了考察这一机理的合理性, Steinberg 等^[12]进行了一系列的动力学研究, 但实验结果并没有直接证实这一机理的合理性. 值得一提的是, 这种电荷转移复合物的类似物后来被 Krutikov 小组^[13]通过折射滴定法证明存在, 但作者在一些碱性较弱的胺类化合物(如 2-氨基吡啶)的 A-T 反应中, 并没有检测到这种复合物的存在. 因此, 研究者们初步推测磷酸氯中间体是由 P(O)-H 化合物在碱的作用下与四氯化碳直接作用得到的.

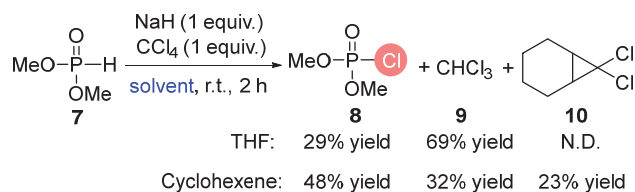
在 A-T 反应中, 磷酸氯中间体的生成理论上会伴随三氯甲基负离子的释放, 进一步结合质子生成三氯甲烷. 1985 年, Engel 小组^[14]借助气-液色谱法技术检测到三氯甲烷 **9** 的存在(Scheme 6). 同时, 他们利用环己烯作为捕获剂, 在反应体系中也捕捉到了二氯卡宾物种 **10**, 进一步证明该反应过程中形成了三氯甲基负离子中间体. 由于环己烯的加入并没有抑制反应的进行, 因此排除了 A-T 反应经历卡宾中间体反应机理的可能性.

1990 年, Roundhill 课题组^[15]在实验中发现, 亚磷酸甲酯 **7** 与碱首先作用形成单烷基磷酸盐 **11**, 随后另一分子亚磷酸酯去质子化, 从而启动 A-T 反应(Scheme 7). 随后, 他们通过理论计算证明了这一可能的机理^[16]. 然

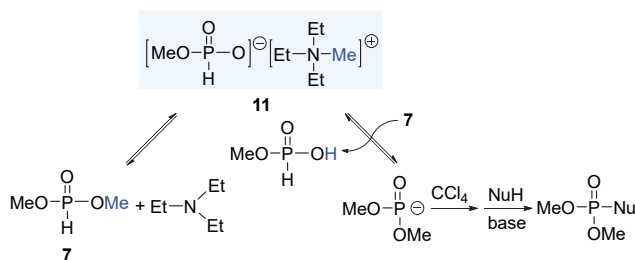


图式 5 Atherton-Todd 反应中磷活性物种的分离

Scheme 5 Isolation of active phosphorus species in the Atherton-Todd reaction



图式 6 Atherton-Todd 反应中三氯甲基负离子中间体研究
Scheme 6 Research on the trichloromethyl anion intermediate in the Atherton-Todd reaction

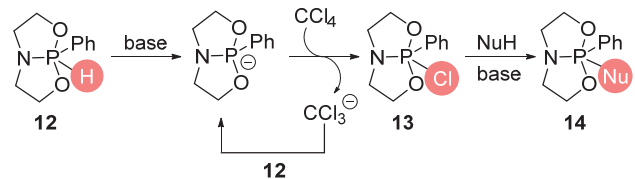


图式 7 Roundhill 小组提出的亚磷酸甲酯的 Atherton-Todd 反应机理
Scheme 7 Mechanism of the Atherton-Todd reaction of methyl phosphinate proposed by Roundhill group

而,该机理研究存在一定的局限性.首先,这一机理并不适用于难于发生碱水解的四配位氧磷氢类底物,比如亚磷酸苄酯以及二烷基氧磷氢化合物等.其次,该机理研究只针对有机碱进行了计算研究,并不适用于无机碱的反应体系.

1.2.2 五配位磷氢化合物的 Atherton-Todd 反应

早期,由于五配位磷氢化合物的不稳定性,化学家对于这类化合物的 A-T 反应研究较少.随着五元环的引入,五配位磷氢化合物的稳定性得到了改善,随后的机理研究表明五配位磷氢化合物参与的 A-T 反应与四配位磷氢化合物的反应历程基本相同.以五配位稠双环磷氢化合物 **12** 为例,磷氢化合物首先在碱性条件下发生去质子化,随后与四氯化碳反应生成磷氯活性中间体 **13**,该活性中间体进一步与亲核试剂如胺类或者醇类化合物反应生成目标产物 **14** (Scheme 8)^[17].值得一提的是,该反应过程中产生的三氯化碳负离子有可能进一步参与磷氢化合物的去质子化过程.

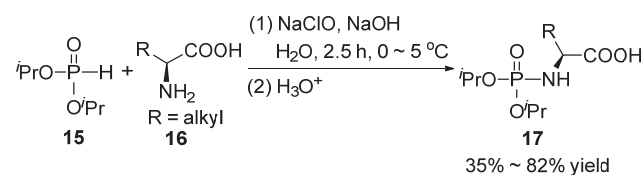


图式 8 五配位稠双环磷氢化合物的 Atherton-Todd 反应机理
Scheme 8 Mechanism of the Atherton-Todd reaction of penta-coordinated fused bicyclic phosphorane compounds

2 Atherton-Todd 反应的发展

2.1 卤代试剂介导的 Atherton-Todd 反应

由于经典 A-T 反应的卤化试剂即四氯化碳有毒,对环境危害巨大,极大地限制了 A-T 反应在工业上的应用,因此化学家们在探索 A-T 反应机理的同时,也重点探索了四氯化碳的可替代卤化试剂.除了 CCl_3 , CBrCl_3 , CFCl_3 , CF_2Cl_2 , CHCl_3 以及 α -溴代酮以外^[18-19],一些新颖的卤化试剂也被逐渐开发出来.1998 年,Brands 小组^[20]借助次氯酸钠实现了氨基酸 **16** 的磷酰化反应,而且该反应过程中并未发生氨基酸的消旋化(Scheme 9).



图式 9 次氯酸钠介导的 Atherton-Todd 反应
Scheme 9 Sodium hydroxide-mediated Atherton-Todd reaction

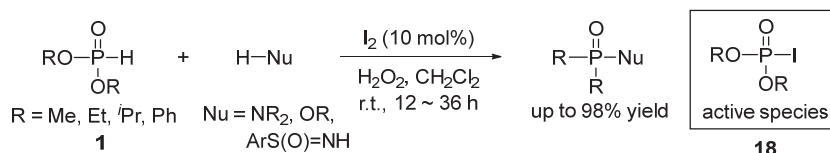
2013 年,Prabhu 课题组^[21]使用 I_2 为催化剂, H_2O_2 为氧化剂,首次实现了 A-T 反应的催化版本(Scheme 10).研究表明,反应经历磷酰碘活性中间体 **18**,该反应具有良好的底物普适性,醇类、胺类以及亚砷胺类化合物都能够高效地与亚磷酸酯类化合物发生 A-T 反应.此外,他们还发现 TBAI、KI、NaI 和 NIS 都可以作为这类反应的催化剂,但催化效率相对较低.随后, Singh 小组^[22]同样借用 I_2 作为催化剂,实现了胺类化合物的 A-T 反应.当然,原位产生的 I_2 也可以促进 A-T 反应的发生^[23-25].

2016 年,张焜小组^[26]开发了一种新型高效的氧磷化合物的亲电氟化反应,磷酰氟 **22** 的产率高达 92%.此外,在 Selectfluor 存在下,通过一锅法也可以实现氧磷化合物 **19** 与水或醇类化合物 **20** 的 A-T 反应,收率高达 96% (Scheme 11).

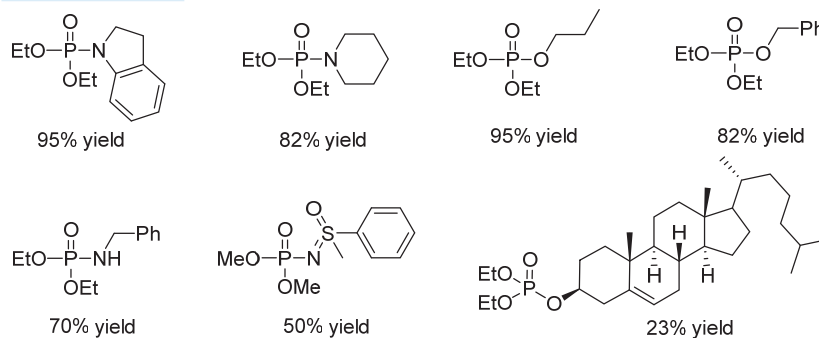
2018 年, Kaboudin 小组^[27]提出用三氯代异氰尿酸 (TCCA) 作为氯化试剂代替 CCl_4 (Scheme 12). TCCA 是一种安全稳定的亲电试剂,由于其结构中有三个 N-氯代酰胺片段,因此这类试剂可以同时实现三分子化合物的氯化反应.他们利用这一卤化试剂以良好的产率制备了一系列磷酰胺类化合物 **24**.

2.2 电催化的 Atherton-Todd 反应

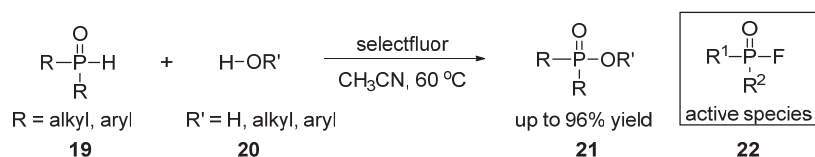
虽然早年 Atherton 和 Todd 在 A-T 反应的机理研究中排除了自由基历程,但是近些年来随着自由基化学的快速发展,化学家们尝试通过产生自由基的方式来实现



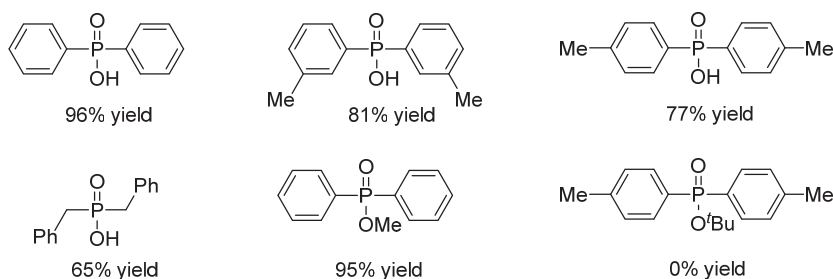
Selected examples:



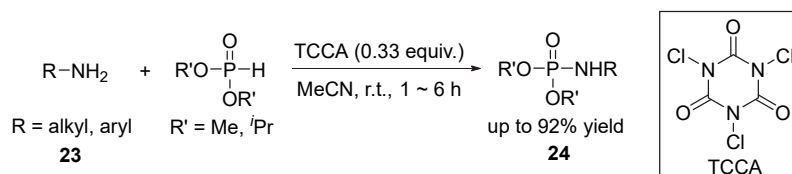
图式 10 碘催化的 Atherton-Todd 反应
Scheme 10 I₂-catalyzed Atherton-Todd reaction



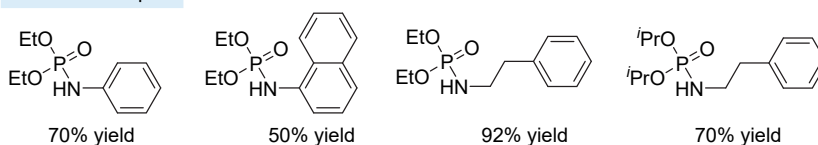
Selected examples:



图式 11 Selectfluor 介导的 Atherton-Todd 反应
Scheme 11 Selectfluor-mediated Atherton-Todd reaction



Selected examples:



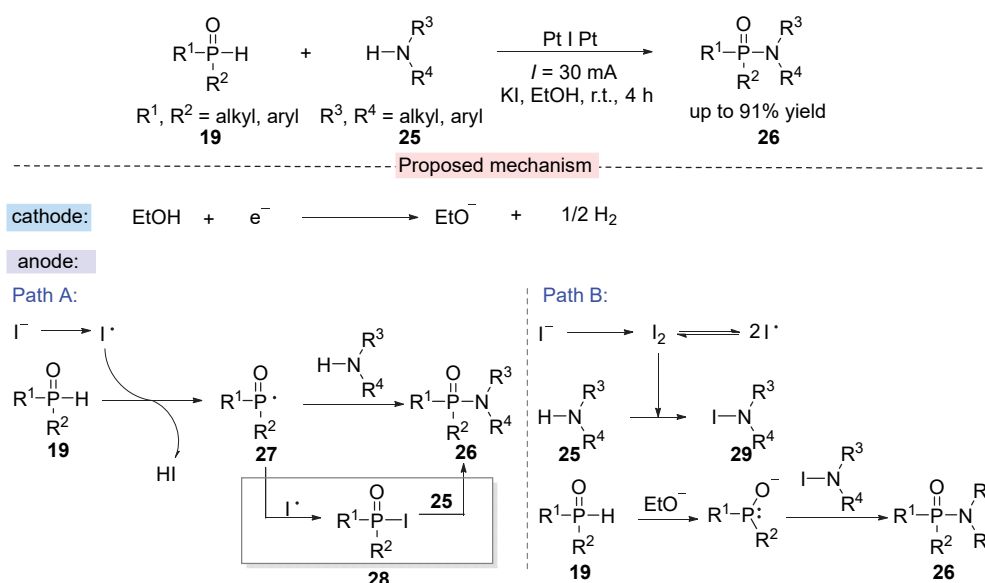
图式 12 三氯代异氰尿酸介导的 Atherton-Todd 反应
Scheme 12 Trichloroisocyanuric acid-mediated Atherton-Todd reaction

A-T 反应, 这样可以避免四氯化碳的使用. 2017 年, 汪志勇课题组^[28]通过电催化的方法, 实现了二芳基氧磷

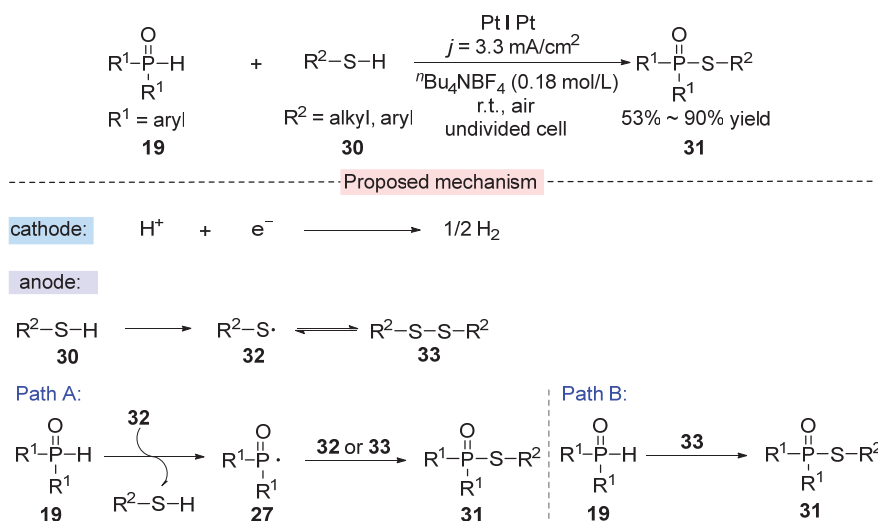
氢化合物 **19** 和胺类化合物 **25** 的交叉偶联反应(Scheme 13). 该方法简单高效, 在温和且不含金属的条件下, 一步可以以良好的产率获得多种磷酰胺类化合物 **26**. 机理实验表明, 在阳极处可能存在两条反应路径: (1)在路径 A 中, 碘离子首先在阳极被氧化成碘自由基, 随后与氧磷氢化合物 **19** 通过氢原子转移(HAT)过程生成氧磷自由基 **27**, 并伴随着一分子 HI 的离去, 随后, 氧磷自由基和碘自由基之间发生自由基偶联反应, 生成磷酰碘活性中间体 **28**, 它很容易被胺 **25** 亲核进攻, 从而形成目标产物 **26**. (2)在路径 B 中, 碘离子通过阳极氧化生成分子碘 I_2 , 随后与胺类化合物反应生成中间体 **29**, 该中间体与氧磷负离子反应生成相应的磷酰胺类产物. 这种电

催化的 Atherton-Todd 反应也可以适用于其他类型的亲核试剂, 比如醇类化合物^[29-30]、氮杂环化合物^[31].

随后, 郑柯课题组^[32]进一步将上述方法拓展到了醇类和硫醇类底物. 该方法不仅底物适用广, 且产率良好, 而且可扩展到十克量级反应. 值得一提的是, 硫醇类化合物的反应路径与醇类化合物或者胺类化合物不同. 如 Scheme 14 所示, 对于 P—S 成键反应, 首先阳极附近的硫醇 **30** 通过单电子转移(SET)氧化形成硫自由基 **32**^[28-29], 该自由基快速二聚形成二硫化物 **33**. 同时, 氧磷氢化合物 **19** 与自由基 **32** 发生 HAT 过程生成磷自由基 **27**, **27** 进一步与硫自由基 **32** 或二硫化物 **33** 直接作用释放出最终产物. 或者, 氧磷氢化合物 **19** 也可亲核进攻



图式 13 电催化的氧磷氢化合物和胺类化合物的交叉偶联反应
Scheme 13 Electrocatalytic cross-coupling of P(O)H compounds with amines



图式 14 电催化的氧磷氢化合物和硫醇类化合物的交叉偶联反应
Scheme 14 Electrocatalytic cross-coupling of P(O)H compounds with thiols

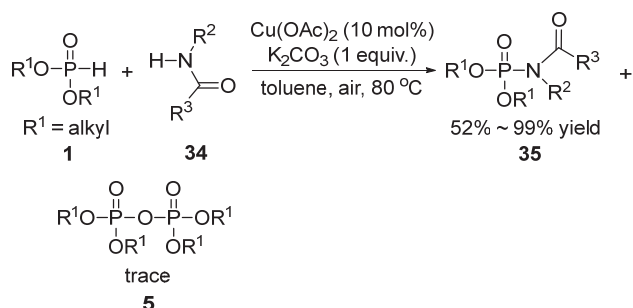
二硫化物 **33** 生成产物。同年, Lee 小组^[35]也将电催化的方法运用到硫醇类化合物的 Atherton-Todd 反应, 并获得很好的催化结果。

2.3 Atherton-Todd-type 反应

除了引入卤化试剂介导或者电催化的传统型 Atherton-Todd 反应外, 近年来化学家们也发展了一些其他的策略用于氧磷氢化合物和醇/硫醇/胺类化合物(R—XH, X=O, S, N)之间的直接交叉偶联反应, 这类反应并不经历磷酰卤中间体, 因此被称为 Atherton-Todd-type 反应。以下章节将对这类反应的发展历程和研究进展进行归类综述。

2.3.1 金属催化的 Atherton-Todd-type 反应

2013 年, Mizuno 课题组^[36]通过二价铜和适当碱的简单组合, 实现了酰胺类化合物 **34** 和氧磷氢化合物 **1** 的直接交叉偶联反应(Scheme 15)。该反应底物范围广, 不管是噁唑烷酮、内酰胺、吡咯烷酮、尿素、吡啶或者磺酰胺类化合物, 都可以以中等到优秀的产率获得磷酰胺类产物 **35**。此外, 作者在该反应过程中也观察到焦磷酸酯 **5** 的生成, 推测这可能是氧磷氢化合物 **1** 的自偶联产物。

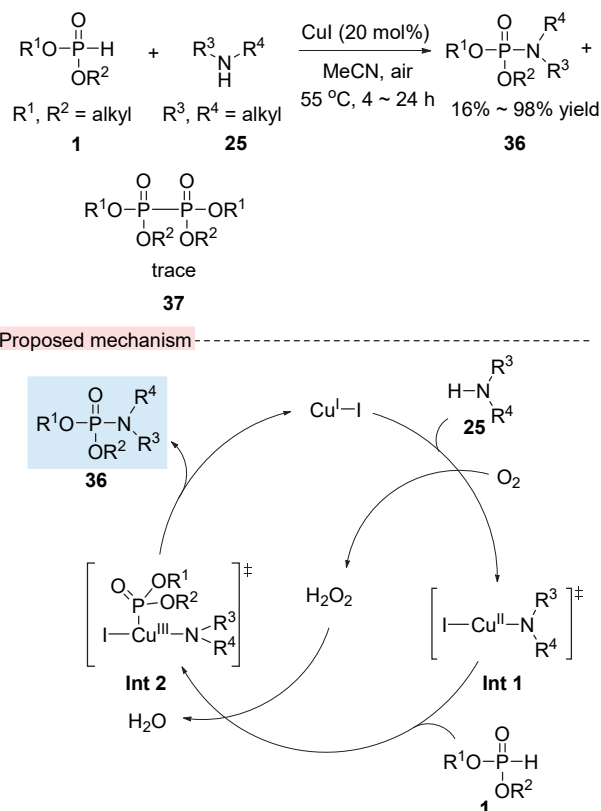


图式 15 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 催化的 Atherton-Todd-type 反应

Scheme 15 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -catalyzed Atherton-Todd-type reaction

同年, Hayes 小组^[37]进一步将反应体系拓展到了一价铜的催化体系, 报道了一种碘化亚铜(CuI)催化氧化形成胺基磷酸酯的交叉偶联反应(Scheme 16)。同时, 他们提出了可能的反应机理, 认为 CuI 在氧气作用下, 与胺类化合物 **25** 和亚磷酸酯化合物 **1** 依次发生两次氧化加成, 形成三价铜中间体 **Int 2**, 该中间体通过还原消除释放出磷酰胺产物 **36** 和催化剂, 从而完成整个催化循环。值得一提的是, 与二价铜催化体系不同, 在 CuI 催化体系中亚磷酸酯化合物 **1** 会发生二聚形成 P-P 偶联产物 **37**。这一现象不仅仅与铜催化剂的价态变化有关, 还受胺类底物类型的影响^[38]。

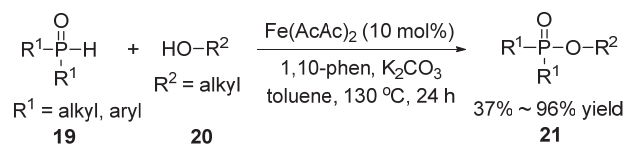
除了金属铜可以催化这类反应外, 2016 年, 韩立彪课题组^[39]发展了铁催化的烷基醇 **20** 与氧磷氢化合物 **19**



图式 16 CuI 催化的 Atherton-Todd-type 反应

Scheme 16 CuI -catalyzed Atherton-Todd-type reaction

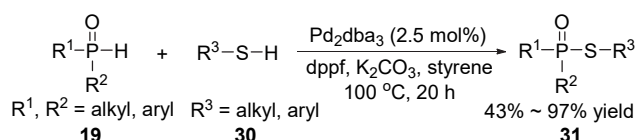
的交叉偶联反应(Scheme 17)。该反应体系既无氧化剂也无卤素参与, 具有简单高效、廉价无毒的特点。在此基础上, 该课题组^[40]同年进一步报道了硫醇 **30** 的钯催化脱氢磷酸化反应(Scheme 18)。底物拓展不仅包括各种芳基或者烷基氧磷氢化合物, 还包括非对称的 P 手性化合物。作者提出该反应的可能历程: 首先氧磷氢化合物与 $\text{Pd}(0)$ 氧化加成形成氢化金属络合物 **Int 3**, 随后与硫醇化合物 **30** 发生配体交换形成络合物 **Int 4**, 同时放出 H_2 , 该络合物还原消除后得到目标产物 **31**。



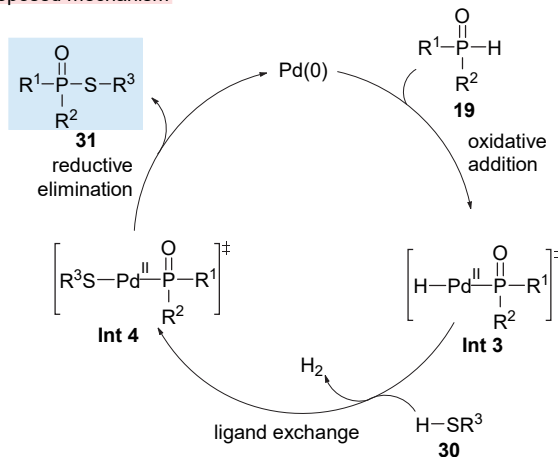
图式 17 $\text{Fe}(\text{AcAc})_2$ 催化的 Atherton-Todd-type 反应

Scheme 17 $\text{Fe}(\text{AcAc})_2$ -catalyzed Atherton-Todd-type reaction

2019 年, 尹国川课题组^[41]报道了 $\text{Ni}(\text{OAc})_2/\text{Y}(\text{OTf})_3$ 协同催化 P(O)H 化合物与硫醇的交叉偶联反应(Scheme 19)。当 $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ 单独作催化剂时, 反应进行得非常缓慢, 产率很低; 而在 $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ 催化体系中加入非氧化还原活性金属离子如 Y^{3+} , 将大大提高其催化效率。机理研究表明, 在整个催化循环中, 双金属 $\text{Ni}(\text{II})/\text{Y}(\text{III})$



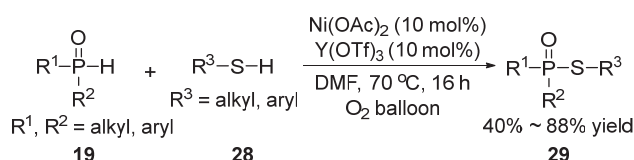
Proposed mechanism

图式 18 Pd₂dba₃ 催化的 Atherton-Todd-type 反应Scheme 18 Pd₂dba₃-catalyzed Atherton-Todd-type reaction

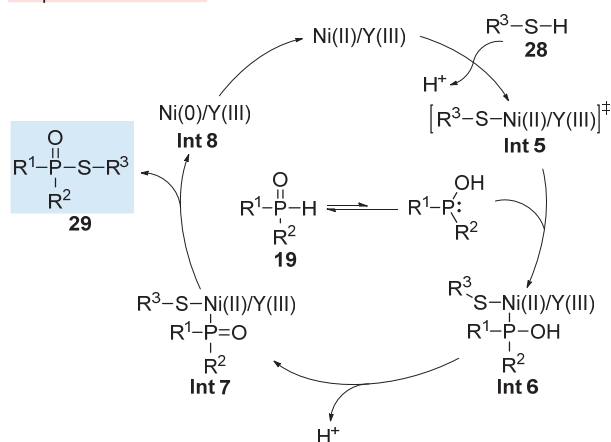
物种加速了中间体 **Int 5** 的形成, 并且会进一步影响金属与 P(O)H 化合物的配位, 从而提高催化效率。

2.3.2 光催化的 Atherton-Todd-type 反应

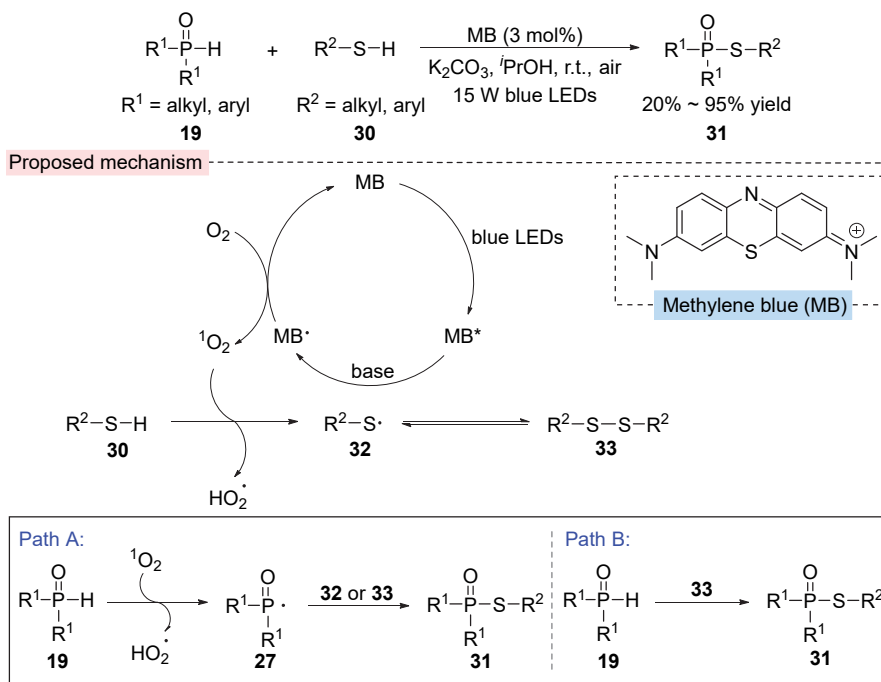
在过去几十年中, 由于光绿色高效等特性, 光催化在有机合成领域受到越来越多的关注。2013 年, 吴勇课题组^[42]报道了光催化的硫醇 **30** 与 P(O)H 化合物 **19** 的



Proposed mechanism

图式 19 Ni(OAc)₂/Y(OTf)₃ 催化的 Atherton-Todd-type 反应Scheme 19 Ni(OAc)₂/Y(OTf)₃-catalyzed Atherton-Todd-type reaction

直接交叉偶联反应(Scheme 20), 制备了一系列多取代的磷酸酯化合物 **31**。作者推测反应经历了以下过程, 首先亚甲蓝(MB)在蓝光照射下产生它的激发态物种 MB*, 然后在碱的作用下产生 MB 的自由基物种, 该物种与 O₂ 通过能量转移生成单线态氧 ¹O₂^[43], 在这个过程中, 激

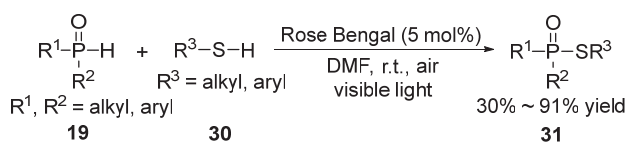


图式 20 亚甲蓝作为光敏剂促进的光催化 Atherton-Todd 型反应

Scheme 20 Electrocatalytic Atherton-Todd-type reaction promoted by methylene blue as photosensitizer

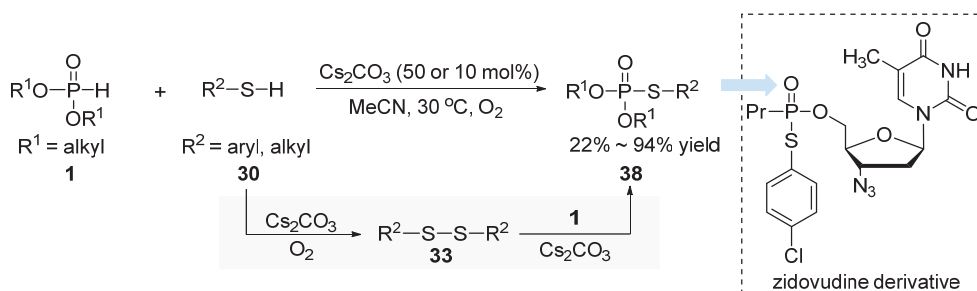
发态 MB•返回其基态 MB. 随后, 生成的 $^1\text{O}_2$ 攫取硫醇 **30** 上的氢原子并释放出硫自由基 **32**, 该自由基经历同源偶联形成二硫化物 **33**, 这一过程是可逆的. 而对于 P(O)-S 产物 **31** 的生成, 可能存在两条反应路径: 在路径 A 中, P(O)H 化合物 **19** 通过 HAT 过程生成氧磷自由基 **27**, 紧接着与硫自由基 **32** 偶联或与二硫化物 **33** 反应得到产物 **29**, 此外, 产物 **31** 也可能通过 P(O)H 化合物对二硫化物 **33** 的亲核进攻得到.

随后, 张博小组^[44]借助可见光以及催化量的玫瑰红, 同样实现了硫醇类化合物的 Atherton-Todd-type 反应 (Scheme 21). 在该反应中, 有机染料玫瑰红作为光敏剂, 空气中的氧气作为氧化剂, 能够以中等至良好的产率获得一系列 S-P(O)偶联产物, 该反应表现出优异的化学选择性和良好的底物兼容性. 此外, 这种光催化的 Atherton-Todd-type 反应也同样适用于胺类底物^[45].



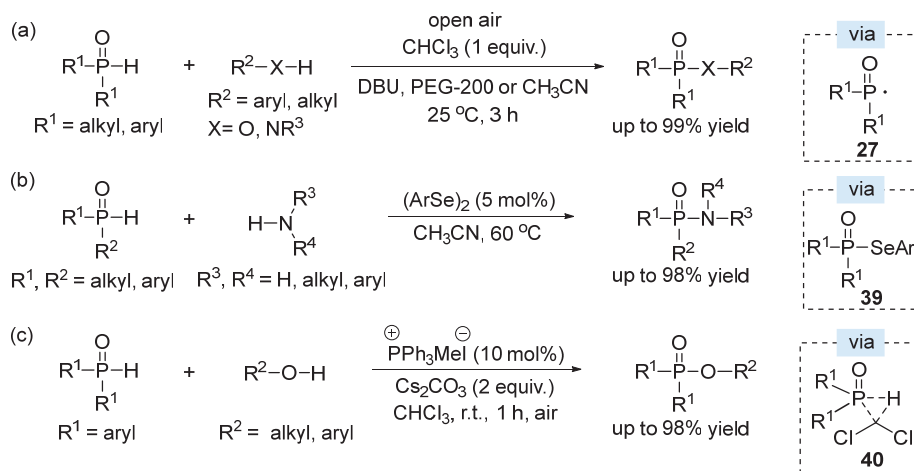
图式 21 光催化的 Atherton-Todd-type 反应

Scheme 21 Light-catalyzed Atherton-Todd-type reaction



图式 22 Cs_2CO_3 促进的 Atherton-Todd-type 反应

Scheme 22 Cs_2CO_3 -promoted Atherton-Todd-type reaction



图式 23 其他的 Atherton-Todd-type 反应

Scheme 23 Other Atherton-Todd-type reaction

2.3.3 其他催化体系的 Atherton-Todd-type 交叉偶联反应

除了电催化和光催化外, 近些年化学家们还发展了一些其他的策略来实现 Atherton-Todd-type 反应. 2017 年, 焦宁课题组^[46]报道了一种简单高效的合成磷酸酯的方法, 其中碳酸铯扮演催化剂和碱的双重角色, 氧气作为氧化剂, 该反应历程涉及硫醇的氧化二聚和亚磷酸酯与二硫化物 **33** 的亲核取代两个过程 (Scheme 22). 值得一提的是, 该反应能够用于生物活性分子 (如 zidovudine) 的后修饰.

2020 年, 陈迁课题组^[47]利用空气中的氧气作为自由基引发剂, CHCl_3 作为卤化试剂, 成功实现了磷酸酯和磷酰胺类化合物的高效合成 (Scheme 23a). 机理研究表明, P(O)-H 化合物在空气中会产生磷酰自由基中间体 **27**, 从而启动 Atherton-Todd 反应. 同年, Arora 小组^[48]报道了二芳基二硒化物催化的胺类化合物的磷酰化反应 (Scheme 23b), 作者提出的催化循环与 Atherton-Todd 反应的机制非常相似, 这种硒催化剂在反应过程中可以和亲核试剂反应形成活性的磷物种 **39**, 作者通过磷和硒核磁共振研究表明, 这种磷物种存在 P-Se 键. 最近, 我们课题组^[49]借助季磷盐相转移催化剂, 实现了第一

例卡宾介入的 Atherton-Todd-type 反应(Scheme 23c). 该反应为磷酸酯类化合物的合成提供了一种高效、简单易操作的方法.

3 Atherton-Todd 反应的立体化学

3.1 手性四配位磷化合物的立体化学

手性磷(膦)化合物作为配体或催化剂在不对称催化、天然产物及药物合成等领域应用广泛, A-T 反应为构筑含磷化合物提供了高效的方法. 近年来, A-T 反应过程中磷的立体化学成为化学家们研究的热点. 1970 年, Aaron 课题组^[50]首次探究了 A-T 反应中手性磷的立体化学(Scheme 24). 他们发现, 在对映纯的 *O*-异丙基甲基亚磷酸酯 **41** 的 A-T 反应中, 产物 **43** 的磷手性中心发生了翻转. 值得一提的是, 对于活性中间体磷酰氯 **42**, 磷的手性中心与产物保持一致, 但在反应过程中会发生消旋化. 这种消旋化现象的出现可能与磷的取代基有关^[51]. 虽然 Aaron 课题组对 A-T 反应的立体化学问题进行初步探索, 但缺乏充分的实验数据支撑.

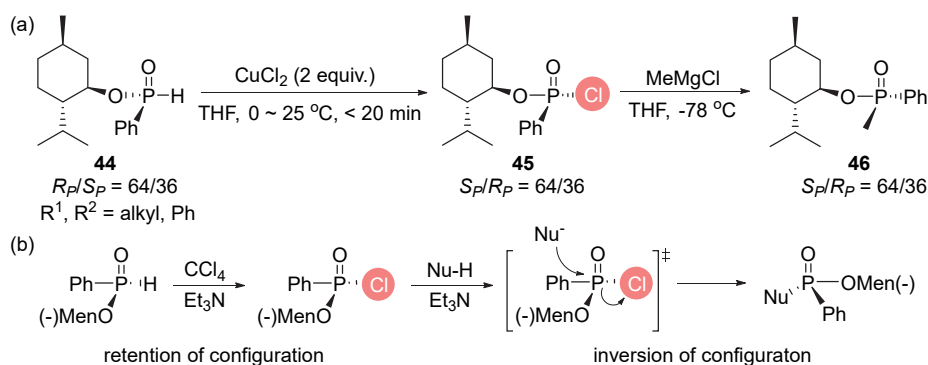


图式 24 Aaron 小组对 Atherton-Todd 反应立体化学的研究
Scheme 24 Stereochemistry of the Atherton-Todd reaction by Aaron's group

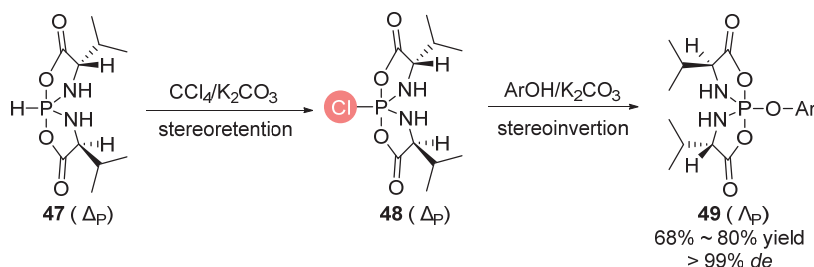
在这之后, 对于 Atherton-Todd 反应立体化学的研究停滞了很长的时间. 直到 2010 年, 韩立彪课题组^[52]成功培养了 A-T 反应手性产物的单晶, 证实了该反应中磷手性中心发生了翻转, 该过程属于立体专一性的转化. 同年, 他们^[53]进一步发展了氯化铜促进的立体纯磷酰氯的制备方法, 通过对其单晶 X 射线分析确定了手性磷酰氯的绝对构型, 结合实验结果表明 P(O)-H 化合物的氯化反应是立体保持的. 如 Scheme 25 所示, 为了进一步验证 A-T 反应的立体专一性, 他们选择非对映异构体 (*R_P/S_P* = 64/36) 的 *O*-薄荷基苯基亚磷酸酯 **44** 作为底物, 在 CuCl₂ 促进的氯化反应中, 可以得到同样比例 (*S_P/R_P* = 64/36) 的手性磷酰氯产物 **45**; 当用甲基格氏试剂进攻磷酰氯化合物, 得到的磷酸酯产物 **46** 的手性也得到保持, 并且发生构型翻转(Scheme 25a). 随后, 韩立彪小组^[54]进一步考察了不同亲核试剂与 *O*-薄荷基苯基亚磷酸酯的 A-T 反应及相关的立体化学. 他们认为, 在生成磷中心手性构型保持的磷酰氯中间体后, 亲核试剂会从 P-Cl 键的反面进攻磷原子, 发生亲核酰基化反应并释放出氯负离子, 从而生成构型完全反转的手性产物 (Scheme 25b).

3.2 手性五配位磷化合物的立体化学

2012 年, 赵玉芬课题组^[55]基于手性缬氨酸螺环氢磷烷 **47** 参与的 A-T 反应, 对手性五配位磷化合物的立体化学进行了研究. 如 Scheme 26 所示, 手性五配位



图式 25 Han 小组对 Atherton-Todd 反应立体化学的研究
Scheme 25 Stereochemistry of the Atherton-Todd reaction by Han's group



图式 26 手性五配位磷化合物的 Atherton-Todd 反应的立体化学研究
Scheme 26 Stereochemistry of the Atherton-Todd reaction of chiral pentacoordinate hydrophosphoranes

膦氢化合物在四氯化碳和碱的作用下形成构型保持的 P-Cl 活性中间体 **48**, 随后芳基酚负离子从该中间体的背面进攻, 伴随着氯负离子的离去, 从而得到构型翻转的手性产物 **49**. 这一研究结果得到单晶结构的支持.

五配位膦原子具有三角双锥的特殊结构, 使其与四配位膦氢化合物的 A-T 反应的立体化学存在差异性. 2013 年, 赵玉芬小组^[56]发现当以 Δ 构型的手性异亮氨酸或者缬氨酸螺环氢膦烷为底物时, A-T 反应的产物构型和预想的一样, 膦手性中心发生了构型翻转; 但是对于 Λ 构型的苯丙氨酸螺环氢膦烷类底物 **51**, 产物 **53** 存在一对非对映异构体. 作者分析认为, 与 Δ 构型的手性异亮氨酸或者缬氨酸螺环氢膦烷相比, Λ 构型的苯丙氨酸螺环氢膦烷的苄基取代基更加接近 P-H 键的背面, 产生较大的空间位阻, 从而影响亲核试剂的进攻 (Scheme 27). 这也说明手性五配位膦氢化合物 A-T 反应的立体化学选择性更易受到取代基空间位阻的影响.

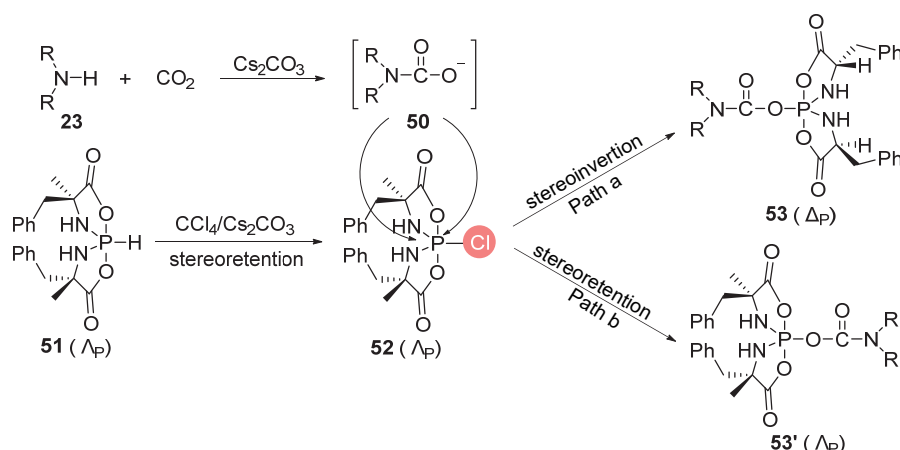
4 Atherton-Todd 反应的应用

4.1 Atherton-Todd 反应在有机合成中的应用

磷酸酯结构片段作为一类重要的功能基, 被广泛用

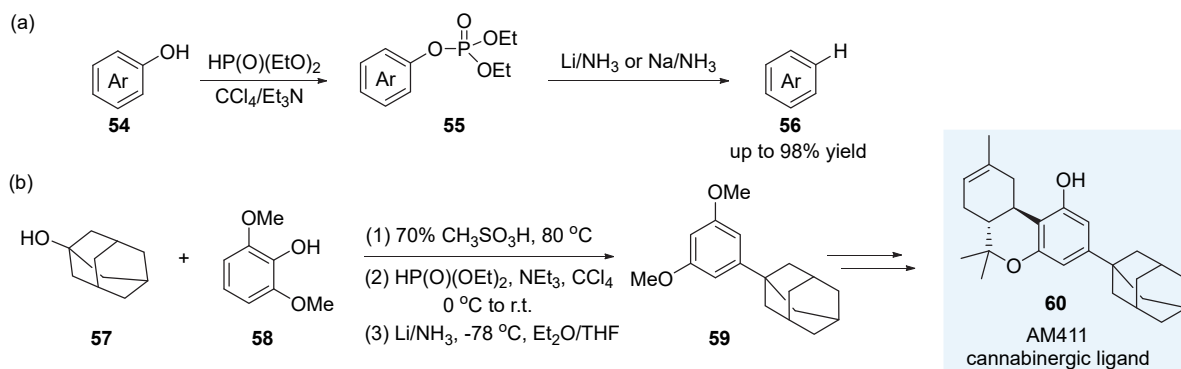
于有机合成、转化及生物活性分子的后修饰等方面. 1955 年, Kenner 课题组^[57]首次基于 A-T 反应的芳基酚化合物的脱氧新策略. 他们首先通过酚类衍生物 **54** 的 A-T 反应合成其磷酸酯产物 **55**, 随后通过锂或者钠/液氨的还原, 实现一系列脱氧芳基化合物 **56** 的高效构筑 (Scheme 28a). 这一方法被进一步用于合成新型的大麻素配体 AM411 的关键中间体 **59**, 获得了较好的收率 (Scheme 28b)^[58].

2002 年, Dorn 等^[59]报道芳基二烷基磷酸酯在光照条件下与三芳基或三甲基锡化钠反应制备芳基锡烷化合物 **61** (Scheme 29a), 机理研究表明反应经历 $S_{RN}1$ 过程. 此外, 芳基锡烷产物是构筑功能分子中芳基碳-碳键和碳-杂原子键的一类重要中间体, 在药物化学、材料以及有机合成中具有重要应用^[60]. 此外, 磷酸酯基团作为离去基团参与的另一类重要反应是 Suzuki-Miyaura 交叉偶联^[61]. 如 Scheme 29b 所示, 芳基二烷基磷酸酯 **55** 通过 A-T 反应定量制备, 然后在镍催化剂存在下, 该磷酸酯基团与芳基硼酸反应, 高效地合成了一系列联芳烃或者聚芳烃化合物 **62**.



图式 27 空间位阻对 Atherton-Todd 反应立体化学的影响

Scheme 27 Effect of steric hindrance on the stereochemistry of the Atherton-Todd reaction



图式 28 Atherton-Todd 反应在芳基酚脱氧反应中的应用

Scheme 28 Application of the Atherton-Todd reaction in deoxygenation of arylphenol compounds

芳基磷(膦)化合物在有机合成中有重要的用途,可作为配体调控金属催化剂的催化活性和立体选择性,也可以作为有机催化剂直接催化反应^[62-63]。其中,Ar—P键的构建通常反应条件剧烈,1981年,Melvin课题组^[64]开发了一种高效简便制备芳基磷化合物的方法(Scheme 29c)。基于锂金属的芳基邻位效应,在较低的温度下通过磷原子的迁移,成功实现了2-羟基芳基磷酸酯**63**的制备,反应过程与Fries重排反应类似,因此被称为磷-傅克反应(phospho-Fries rearrangement)。

4.2 Atherton-Todd 反应在不对称合成中的应用

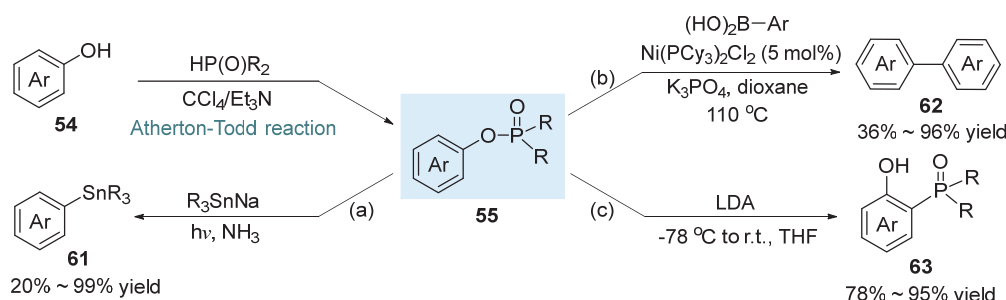
4.2.1 手性辅剂介导的不对称反应

手性亚砷是一类重要的结构片段,作为手性辅剂诱导合成了许多重要手性分子,其在天然产物不对称全合成中的应用也非常广泛^[65]。2019年,Colobert课题组^[66]通过重结晶方法获得手性纯的2-苯酚亚砷类化合物**65**,

借助这类手性辅剂成功实现了一系列氧膦氢化合物**64**的不对称转化(Scheme 30)。遗憾的是,该反应手性诱导效率较中等,最高以90:10的非对映选择性得到目标产物。作者发现磷上的取代基对于立体诱导影响很大,当用大位阻的金刚烷基取代乙基后,几乎没有立体诱导。值得一提的是,该反应经历了动态动力学拆分过程,这与氧膦氢化合物容易发生外消旋化有关^[67]。此外,手性产物**67**通过与格式试剂的简单一步反应,能够制备手性PAMPO,该化合物是已经商品化的膦配体DiPAMP的前体。

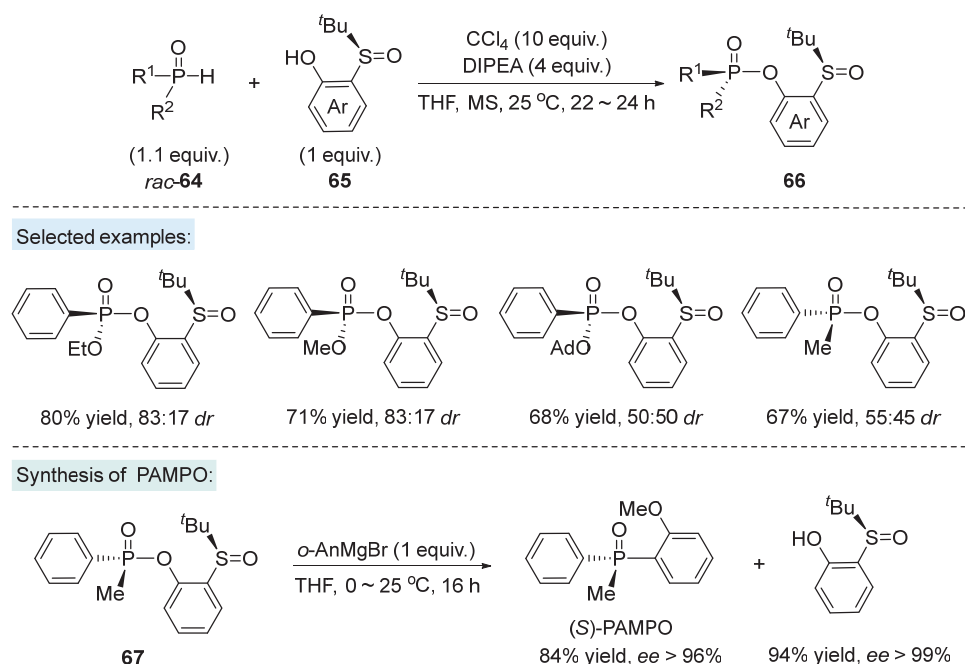
4.2.1 手性季磷盐催化的不对称反应

目前,化学家们对A-T反应的研究主要集中在其反应中间体及立体化学方面,而对于A-T反应在不对称合成中的应用却未见报道。直到最近,我们课题组^[68]利用二肽衍生的季磷盐催化剂作为手性催化剂,首次实现



图式 29 Atherton-Todd 反应在功能小分子合成中的应用

Scheme 29 Application of the Atherton-Todd reaction in the synthesis of functional small molecules



图式 30 手性亚砷介导外消旋氧膦氢化合物的动态动力学拆分

Scheme 30 Chiral sulfoxide-mediated dynamic kinetic resolution of racemic P(O)-H compounds

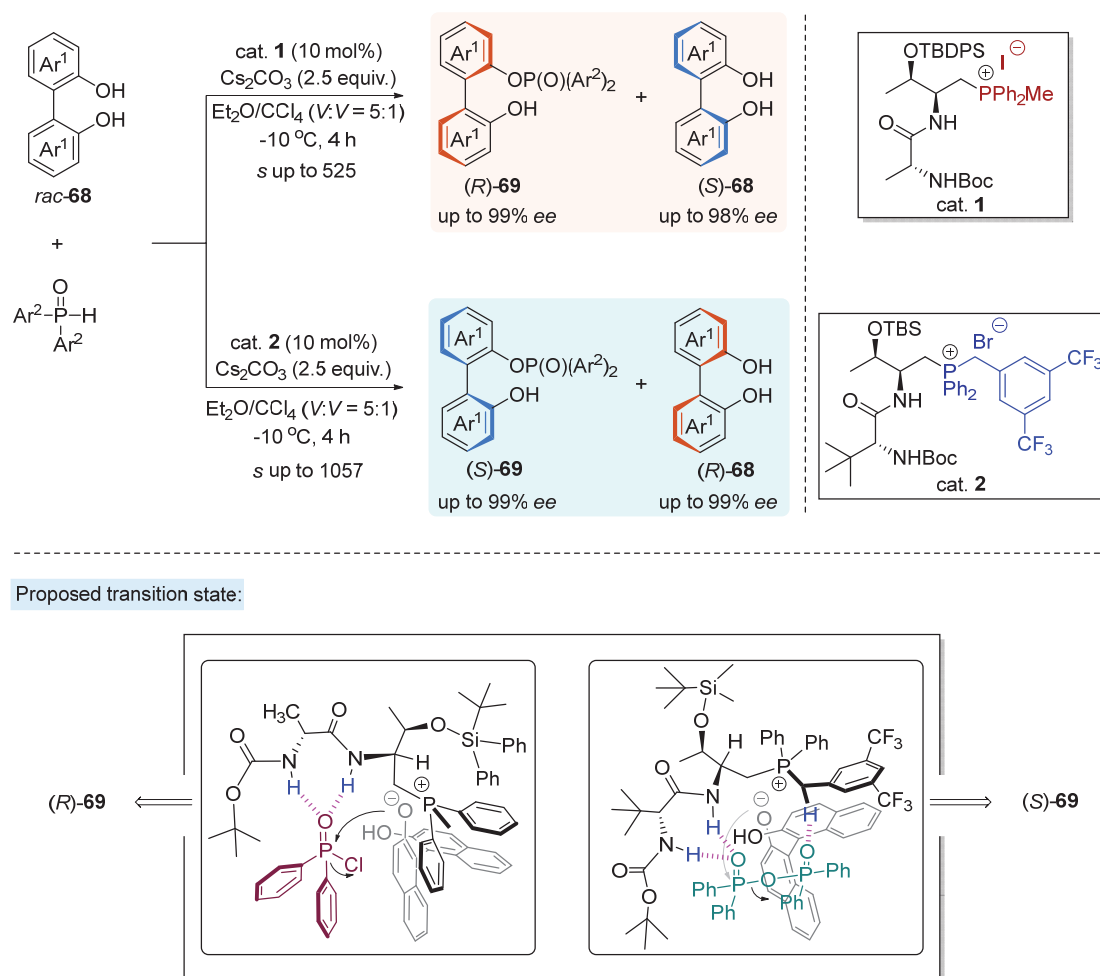
A-T 反应介导的轴手性二酚及氨基酚的立体发散型不对称拆分, 该反应底物普适性广, 能够高效高选择性地获得两个轴手性对映异构体, 其选择性因子(s)分别高达 1057 和 525 (Scheme 31). 机理研究表明, 在季磷盐催化体系中, 存在磷酸酯和磷酸酐两种活性磷物种. 在此基础上, 通过对季磷盐催化剂阴离子的微调, 实现了对两种磷活性中间体生成速率的调控和精准识别, 并诱导这两种不同磷活性中间体在不同手性环境下发生立体选择性的转化, 从而实现潜在轴手性分子的立体发散性拆分, 这一研究结果为拓展 A-T 反应在不对称合成领域的应用提供了指导和基础.

随后, 进一步将该反应成功用于前手性亚砷亚胺^[69-70]的去对称化反应^[71], 该催化体系也同样适用于前手性亚砷底物, 由此以优秀的产率和立体选择性制备了一系列结构多样的含硫中心手性的亚砷亚胺和亚砷化合物 (Scheme 32). 通过机理研究, 发现该反应的高立体选择性主要由去对称化和动力学拆分协同完成, 这一研究为实现 A-T 反应介导的其它杂原子中心化合物

的不对称合成提供了重要参考.

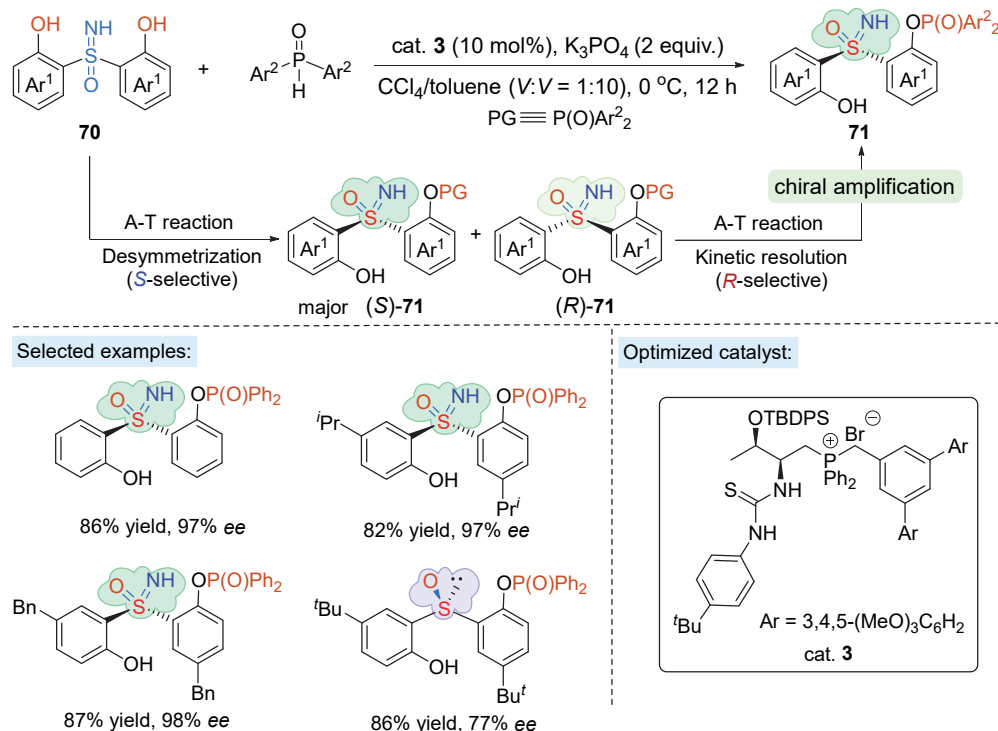
5 总结和展望

Atherton-Todd 反应为有机分子中引入磷原子以及磷原子的官能化提供了一条操作简单且高效的方法, 经过几十年的探索和发展, 该反应已成为有机合成领域中构建磷酸酯/磷酸酐结构单元最重要的方法之一. 前期化学家们为了解决四氯化碳毒性卤化试剂的使用问题, 发展了新型的卤化试剂以及直接的交叉偶联方法, 这使得 A-T 反应在非对称有机合成中得到一定应用. 虽然最近我们课题组实现了部分由 Atherton-Todd 反应介导的不对称合成例子, 但是该反应在构建结构多样性的、甚至具有合成挑战的手性分子方面的应用还十分有限, 该领域的研究目前还面临重大挑战, 这将是研究 A-T 反应的重要课题之一. 此外, 通过手性催化剂介导 Atherton-Todd 反应来构筑四配位磷手性分子甚至五配位磷手性分子至今仍未见报道, 这将是该领域的另一个挑战性研究课题.



图式 31 二肽-季磷盐催化的轴手性二酚及氨基酚的立体发散型动力学拆分

Scheme 31 Dipeptide-phosphonium salt-catalyzed enantiodivergent kinetic resolution of axial chiral diols and amino alcohols



图式 32 手性季磷盐催化的亚砷亚胺化合物的去对称化反应
Scheme 32 Chiral quaternary phosphonium salt-catalyzed desymmetrization of sulfoximines

References

- [1] Kannan, P.; Kishore, K. *Polymer* **1992**, *33*, 418.
- [2] Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 264.
- [3] Joachimiak, L.; Błażewska, K. M. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 8536.
- [4] Tang W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.
- [5] Dutartre, M.; Bayardon, J.; Jugé, S. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5771.
- [6] Kiss, N. Z.; Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 2673.
- [7] Atherton, F. R.; Openshaw, H. T.; Todd, A. R. *J. Chem. Soc.* **1945**, 660.
- [8] Atherton, F. R.; Todd, A. R. *J. Chem. Soc.* **1947**, 674.
- [9] Cao, S.; Zhao, Y. *Sci. China: Chem.* **2015**, *45*, 283.
- [10] Le Corre, S. S.; Berchel, M.; Couthon-Gourvès, H.; Haelters, J.-P.; Jaffrès, P.-A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1166.
- [11] Georgiev, E.; Roundhill, D. M.; Troev, K. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1965.
- [12] Steinberg, G. M. *J. Org. Chem.* **1950**, 637.
- [13] Krutikov, V. I.; Erkin, A. V.; Krutikova, V. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82*, 822.
- [14] Kong, A.; Engel, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3671.
- [15] Troev, K.; Kirilov, E. M. G.; Roundhill, D. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1284.
- [16] Georgiev, E. M.; Kaneti, J.; Troev, K.; Roundhill, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10964.
- [17] Liu, L.; Li, G.; Zeng, X.; Fu, L.; Cao, R. *Heteroat. Chem.* **1996**, *7*, 131.
- [18] Ashmus, R. A.; Lowary, T. L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2518.
- [19] Tan, Y.; Han, Y.-P.; Zhang, Y.; Zhang, H.-Y.; Zhao, J.; Yang, S.-D. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 3254.
- [20] Brands, K. M. J.; Wiedbrauk, K.; Williams, J. M.; Dolling, U.-H.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9583.
- [21] Dhineshkumar, J.; Prabhu, K. R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6062.
- [22] Dar, B. A.; Dangroo, N. A.; Gupta, A.; Wali, A.; Khuroo, M. A.; Vishwakarma, R. A.; Singh, B. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1544.
- [23] Anitha, T.; Ashalu, K. C.; Sandeep, M.; Mohd, A.; Wencel-Delord, J.; Colobert, F.; Reddy, K. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7463.
- [24] Wang, X.; Ou, Y.; Peng, Z.; Yu, G.; Huang, Y.; Li, X.; Huo, Y.; Chen, Q. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14949.
- [25] Tan, C.; Liu, X.; Jia, H.; Zhao, X.; Chen, J.; Wang, Z.; Tan, J. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 881.
- [26] Chen, Q.; Zeng, J.; Yan, X.; Huang, Y.; Wen, C.; Liu, X.; Zhang, K. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10043.
- [27] Kaboudin, B.; Donyavi, A.; Kazemi, F. *Synthesis* **2018**, *50*, 170.
- [28] Wang, Y.; Qian, P.; Su, J.-H.; Li, Y.; Bi, M.; Zha, Z.; Wang, Z. *Green Chem.* **2017**, *19*, 4769.
- [29] Li, Q.-Y.; Swaroop, T. R.; Hou, C.; Wang, Z.-Q.; Pan, Y.-M.; Tang, H.-T. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1761.
- [30] Deng, L.; Wang, Y.; Mei, H.; Pan, Y.; Han, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 949.
- [31] Dong, X.; Wang, R.; Jin, W.; Liu, C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3062.
- [32] Li, Y.; Yang, Q.; Yang, L.; Lei, N.; Zheng, K. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4981.
- [33] Wang, P.; Tang, S.; Huang P.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3009.
- [34] Huang, P.; Wang, P.; Tang, S.; Fu, Z.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 8115.
- [35] Li, C.-Y.; Liu, Y.-C.; Li, Y.-X.; Reddy, D. M.; Lee, C.-F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7833.
- [36] Jin, X.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 418.
- [37] Fraser, J.; Wilson, L. J.; Blundell, R. K.; Hayes, C. J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8919.
- [38] Zhou, Y.; Yin, S.; Gao, Y.; Zhao, Y.; Goto, M.; Han L.-B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6852.
- [39] Li, C.; Chen, T.; Han, L.-B. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 14893.
- [40] Zhu, Y.; Chen, T.; Li, S.; Shimada, S.; Han, L.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5825.
- [41] Xue, J.-W.; Zeng, M.; Zhang, S.; Chen, Z.; Yin, G. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4179.
- [42] Zhang, H.; Zhan, Z.; Lin, Y.; Shi, Y.; Li, G.; Wang, Q.; Deng, Y.; Hai, L.; Wu, Y. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1416.
- [43] Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2013**, 135, 13286.
- [44] Sun, J.-G.; Yang, H.; Li, P.; Zhang, B. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5114.
- [45] Fu, Y.; Duan, F.; Du, Z. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 1071.
- [46] Song, S.; Zhang, Y.; Yeerlan, A.; Zhu, B.; Liu, J.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 2487.
- [47] Ou, Y.; Huang, Y.; He, Z.; Yu, G.; Huo, Y.; Li, X.; Gao, Y.; Chen, Q. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 1357.
- [48] Handoko.; Benslimane, Z.; Arora, P. S. *Org. Lett.* **2020**, 22, 5811.
- [49] Yu, X.; Zhang, S.; Jiang, Z.; Zhang, H.-S.; Wang, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3110.
- [50] Reiff, L. P.; Aaron, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5275.
- [51] Stec, W.; Mikolajczyk, M. *Tetrahedron* **1973**, 29, 539.
- [52] Wang, G.; Shen, R.; Xu, Q.; Goto, M.; Zhao, Y.; Han, L.-B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3890.
- [53] Zhou, Y.; Wang, G.; Saga, Y.; Shen, R.; Goto, M.; Zhao, Y.; Han, L.-B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7924.
- [54] Xiong, B.; Zhou, Y.; Zhao, C.; Goto, M.; Yin, S.-F.; Han, L.-B. *Tetrahedron* **2013**, 69, 9373.
- [55] Cao, S.; Guo, Y.; Wang, J.; Qi, L.; Gao, P.; Zhao, H.; Zhao, Y. *Tetrahedron Lett* **2012**, 53, 6302.
- [56] Cao, S.; Gao, P.; Guo, Y.; Zhao, H.; Wang, J.; Liu, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11283.
- [57] Kenner, G. W.; Williams, N. R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 522.
- [58] Lu, D.; Meng, Z.; Thakur, G. A.; Fan, P.; Steed, J.; Tartal, C. L.; Hurst, D. P.; Reggio, P. H.; Deschamps, J. R.; Parrish, D. A.; George, C.; Järbe, T. U. C.; Lamb, R. J.; Makriyannis, A. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4576.
- [59] Chopra, A. B.; Lockhart, M. T.; Dorn, V. B. *Organometallics* **2002**, 21, 1425.
- [60] Carsten, B.; He, F.; Son, H. J.; Xu, T.; Yu, L. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1493.
- [61] Chen, H.; Huang, Z.; Hu, X.; Tang, G.; Xu, P.; Zhao, Y.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2338.
- [62] Dutartre, M.; Bayardon, J.; Juge, S. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5771.
- [63] Ni, H.; Chan, W.-L.; Lu, Y. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 9344.
- [64] Melvin, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3375.
- [65] Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984.
- [66] Mohd, A.; Anitha, T.; Reddy, K. R.; Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7836.
- [67] Gatineau, D.; Nguyen, D. H.; Hérault, D.; Vanthuyne, N.; Leclaire, J.; Giordano, L.; Buono, G. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4132.
- [68] Fang, S.; Tan, J.-P.; Pan, J.; Zhang, H.; Chen, Y.; Ren, X.; Wang, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 14921.
- [69] Mäder, P.; Kattner, L. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 14243.
- [70] Otocka, S.; Kwiatkowska, M.; Madalińska, L.; Kielbasiński, P. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 4147.
- [71] Fang, S.; Liu, Z.; Zhang, H.; Pan, J.; Chen, Y.; Ren, X.; Wang, T. *ACS Catal.* **2021**, 11, 13902.

(Cheng, F.)