

过渡金属催化惰性C-H键的磷化反应研究

郭杰^{1*}, 冯佳怡², 陈雨晴², 包浙鲁², 倪浩², 王晓麟², 陈隽飞², 屠宇琪²

¹山东孚日新能源材料有限公司, 山东 潍坊

²金华职业技术大学制药工程学院, 浙江 金华

收稿日期: 2026年6月15日; 录用日期: 2026年9月16日; 发布日期: 2026年9月28日

摘要

C-H键直接磷化反应是构建有机磷化合物的高效策略, 近年来在过渡金属催化、光/电催化及无金属催化领域取得了显著进展。本文系统综述了C(sp²)-H与C(sp³)-H键磷化反应的研究现状与发展趋势。导向基团辅助的贵金属(Pd, Rh)催化体系可实现高区域选择性的邻位C-H键磷化, 但受限于导向基的引入与移除; 自由基介导的廉价金属(Mn, Fe, Cu)催化体系则无需导向基, 适用于富电子芳烃、杂环及苄位和未活化烷烃的C-H磷化, 展现出良好的底物普适性与绿色可持续潜力。光/铜协同催化、电化学锰催化及铁/LMCT光催化等新兴策略, 分别在苄位C(sp³)-H不对称磷化、无氧化剂芳烃磷化及未活化烷烃C(sp³)-H选择性磷化方面取得了突破。此外, 无金属催化与机器学习辅助配体设计为未来高效、高选择性C-P键构筑提供了新方向。本文总结了不同催化机制的优势与局限, 并展望了不对称催化、电化学与光催化融合以及计算辅助催化剂开发等前沿方向。

关键词

C-H活化, 磷化反应, 过渡金属催化

Research on Transition-Metal-Catalyzed Phosphination of Inert C-H Bonds

Jie Guo^{1*}, Jiayi Feng², Yuqing Chen², Zhelu Bao², Hao Ni², Xiaolin Wang², Junfei Chen², Yuqi Tu²

¹Shandong Sunvim New Energy Materials Company, Weifang Shandong

²College of Pharmaceutical Engineering, Jinhua University of Vocational Technology, Jinhua Zhejiang

Received: June 15, 2026; accepted: September 16, 2026; published: September 28, 2026

Abstract

Direct C-H phosphonylation has emerged as a powerful strategy for the construction of organopho-

*通讯作者。

文章引用: 郭杰, 冯佳怡, 陈雨晴, 包浙鲁, 倪浩, 王晓麟, 陈隽飞, 屠宇琪. 过渡金属催化惰性 C-H 键的磷化反应研究[J]. 有机化学研究, 2026, 14(3): 428-439. DOI: 10.12677/jocr.2026.143037

sphorus compounds. Significant progress has been made in transition-metal catalysis, photo/electrocatalysis, and metal-free systems. This review systematically summarizes the current status and development trends in C(sp²)-H and C(sp³)-H phosphonylation. Directed C-H phosphonylation using noble metals (Pd, Rh) achieves high regioselectivity but suffers from the requirement of directing group installation and removal. In contrast, radical-mediated phosphonylation using inexpensive metals (Mn, Fe, Cu) enables undirected C-H functionalization of electron-rich arenes, heterocycles, benzylic sites, and even unactivated alkanes, offering broad substrate scope and sustainable potential. Emerging strategies such as photo/copper dual catalysis, electrochemical manganese catalysis, and iron/LMCT photocatalysis have achieved breakthroughs in asymmetric benzylic C(sp³)-H phosphonylation, oxidant-free arene phosphonylation, and selective C(sp³)-H phosphonylation of unactivated alkanes. Furthermore, metal-free approaches and machine-learning-assisted ligand design open new avenues for efficient and highly selective C-P bond formation. This review highlights the advantages and limitations of different catalytic mechanisms and discusses future directions including asymmetric catalysis, integration of photo/electrochemistry, and computational catalyst development.

Keywords

C-H Activation, Phosphonylation, Transition-Metal Catalysis

Copyright © 2026 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

近年来, C-H 官能化反应作为有机合成化学的核心基础, 应用于药物研究及材料科学等多个领域。这类反应通过活化有机分子中的 C-H 键并引入各种官能团(如羟基、氨基、卤素等)。与传统的官能化方法相比, C-H 官能化反应不需要复杂的前体化学步骤, 可以直接对化学键进行功能化, 大大提高了合成效率并扩展了分子的多样性, 尤其对于天然产物和简单有机分子的改造具有重要意义[1]-[4]。然而, C-H 官能化反应仍面临若干挑战。其反应性较低且化学稳定性较强, 因此如何在不破坏分子整体结构的前提下有效活化 C-H 键, 仍然是一个关键难题。此外, 复杂分子中通常包含多种类型的 C-H 键, 如甲基、亚甲基和次甲基等, 它们具有相似的化学环境, 导致反应性接近, 从而可能引发副反应。因此, 如何精准调控催化条件, 以高选择性地活化目标 C-H 键, 成为该领域的重要挑战。

在许多天然药物、功能材料、手性配体以及生物活性分子中, C-P(碳-磷)片段广泛存在, 其所赋予的特殊理化性质与生物活性(如抗高血压、抗肿瘤及配体骨架调控等), 使这类化合物长期以来成为合成焦点[5][6]。目前, 构建 C-P 键的主流手段仍是过渡金属催化的交叉偶联(如 Pd 催化的 P-H/C-X 交叉偶联), 但需要预官能化底物(通常为卤代烃或拟卤代烃), 步骤经济性与原子经济性均有损失。将直接的 C-H 磷化发展为通用策略, 可在理论上省去预官能化, 大幅缩短合成路线——这也是近年来该方向快速扩张的根本驱动力。而镍、铜等廉价金属催化以及无金属路径也迅速发展, 显示出良好的应用潜力。已有工作表明, 对富电子芳烃(如 1,3-二甲氧基苯)的 Min(III)/Ag(II)介导自由基磷化可提供中等到良好收率(50%~85%), 而对缺电子芳烃(如对硝基甲苯或硝基苯)转化率通常骤降至 30%以下, 说明当前非导向体系的区域选择性本质上仍受限于底物电子密度而非催化剂主动识别。目前非导向 C(sp²)-H 磷化的区域选择性多表现为对位 > 邻位(单取代苯系约 3:1 至 4:1), 且对强配位官能团(如游离-NH₂)不耐受。将 C-H 活化后所形成的产物有时候比原料具有更高反应活性, 需避免过度磷化, 这也是控制化学计量与选择性之间

张力的一部分。

将 C-H 官能化策略应用于 C-P 键的构建,为有机磷化合物的合成开辟了新的反应范式[7]。光氧化还原催化与电化学驱动的 C-H 磷化反应已取得了显著进展,这些策略通过电子或光能替代传统化学氧化剂,能够在温和条件下实现官能团兼容性良好的碳-磷键构筑。值得关注的是,电化学 C-H 磷酰化反应可通过直接电解或间接电解两种模式进行,在避免使用金属催化剂的同时展现出优异的原子经济性。此外,光/铜协同催化体系也被成功应用于苄位 C(sp³)-H 键的直接磷酰化,通过自由基路径实现了传统方法难以达成的惰性 C-H 键活化。在有机合成领域,过渡金属催化的对映选择性 C-H 磷化反应为构建 P-手性有机磷化合物提供了新途径,通过合理设计的导向策略可有效控制磷中心的立体化学。与此同时,钌电催化体系的发展使得芳烃的 *ortho*-与 *para*-位点选择性 C-H 磷酰化成为可能,通过电化学析氢反应驱动,避免了化学氧化剂的使用。这些新兴策略正在推动 C-P 键构建方法向更加绿色、精准和高效的方向发展。

2. 过渡金属催化的 C-H 键活化

有机磷化合物在有机合成、催化、生化及医药等领域应用广泛,因此其合成方法一直备受关注[8]-[11]。然而,包括 Michaelis-Arbuzov 反应在内的传统合成方法普遍存在收率低、选择性差、原子经济性低等不足,难以满足当前对区域、立体及官能团定向的精细有机磷化合物的大量制备需求。因此,开发高效、高选择性、高原子经济性、条件温和且绿色的合成方法已成为该领域的研究趋势与长期难点。相比之下,过渡金属催化的磷化反应通常具备条件温和、效率高等优势,但有机磷化合物本身可配位于过渡金属,从而降低催化剂活性。

随着过渡金属、光催化和电催化技术的发展,C-H 活化在效率与选择性上显著提升,拓展了底物适用范围。根据杂化方式,C-H 键分为 C(sp²)-H 和 C(sp³)-H 两类。芳环 C(sp²)-H 因共轭体系电子云均匀、反应活性较低,无导向基团时直接活化难度大。目前其官能团化主要依赖 Pd、Rh、Ru 等贵金属,而 Mn、Cu、Fe 等廉价金属可通过自由基路径实现无导向芳基磷化,无金属策略则能避免重金属残留,符合绿色化学要求。

因此,过渡金属催化的惰性碳氢键活化成为了现代有机合成的重要策略,广泛应用于分子修饰和复杂分子合成。通过规避传统预官能团化步骤,该方法可直接实现惰性化学键的精准转化,大幅提升了原子经济性和步骤效率[12][13]。通过合理设计配体或引入导向基团,过渡金属催化可实现高度区域选择性和立体选择性的 C-H 活化。然而,随着光介导催化和非均相反应策略的快速发展,协同催化机制变得更加复杂,如何精确调控反应路径、优化选择性和产率仍是重大挑战。

3. 具有导向基团过渡金属催化的磷化反应

2013 年,C.-G. Feng 与 C. Li (京都大学)两个课题组几乎同时报道了以吡啶及其类似物(啉、喹啉)为导向基团(DG)的 Pd(II)催化芳基 C(sp²)-H 磷化反应(图 1)[14][15]。两体系均使用 Ag(I)盐为化学计量氧化剂(Yu 组: AgOAc; Murakami 组: AgNTf₂)。Yu 组以 NaOAc 为碱、苯醌(BQ)为添加剂,BQ 的作用是将 Pd(0)再氧化为 Pd(II)并促进还原消除;以 2-苯基吡啶为底物、HP(O)(OiPr)₂ 为磷源时,获得邻位磷化产物,产率 82%,邻位选择性 >99% (单取代苯型底物亦给出 >20:1 *rr*)。Murakami 组以 K₂HPO₄ 为碱、N-甲基咪唑啉-2-酮(NMMI)为添加剂,同样以 2-苯基吡啶为底物,产率 79%,邻位选择性 >98%;该体系同样兼容啉、喹啉等含氮杂芳基 DG。

2013 年,Han 课题组使用 O-甲基脒作为导向基团,三价铈和 AgNTf₂ 作为催化剂实现了芳环 C(sp²)-H 键的磷化反应[16](图 2)。除了 O-甲基脒作为导向基团,吡啶、酰胺、亚胺均可以作为导向基团兼容反应体系。该反应使用碳酸银作为氧化剂,需要指出的是,该反应无法像钯催化的磷化反应直接使用亚磷

酸酯结构的磷源, 该磷源必须使用丙酮保护的亚磷酸酯结构。说明该反应体系需要低浓度磷源, 通过丙酮保护基在反应进行时缓慢释放亚磷酸酯参与反应, 防止过渡金属铑被高浓度的磷毒化从而失去催化活性。在最优条件下, 产率范围为 72%~91%, 邻位磷化选择性 > 95%。

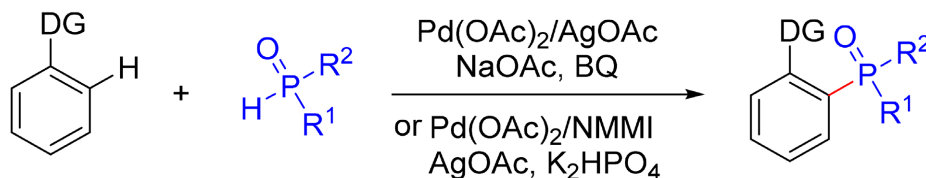


Figure 1. Directing group-directed Pd-catalyzed C-H phosphination reaction

图 1. 导向基团导向 Pd 催化的碳氢键磷化反应

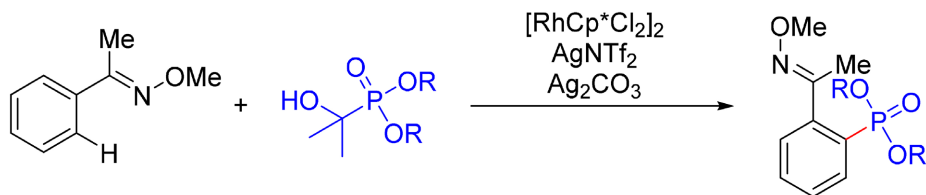


Figure 2. Directing group-directed rhodium-catalyzed C-H phosphination reaction

图 2. 导向基团导向铑催化的碳氢键磷化反应

除此之外, Z.-J. Wu 课题组报道了一例电化学驱动的 Rh(III)催化芳基 C-H 键磷化反应[17](图 3)。反应在无隔膜电解池中进行, 阳极氧化实现 Pd/Rh 的价态循环, 唯一副产物为 H_2 , 无需化学计量 Ag_2O /过硫酸盐等氧化剂。该方法兼容多种芳基 C-H (含富电子与部分缺电子取代)与 P-H 偶联组分, 特别地, 能从二芳基磷氧化物出发合成三芳基磷氧化物(这类底物在传统化学氧化剂体系中易发生氧化剂介导的过度氧化或 P-中心消旋)——代表性产率 63%~88%, 反应规模可放大, 但电极材料与电解质的选择对稳定性仍有影响。

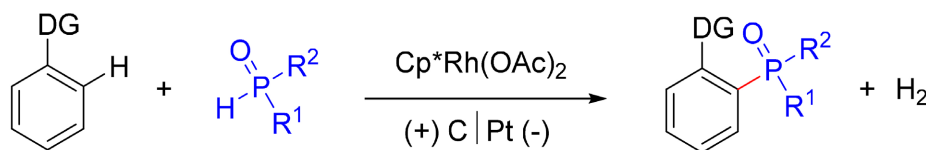


Figure 3. Rh and electrochemical co-catalyzed C-H phosphination reaction

图 3. Rh 和电化学共同催化的碳氢键磷化反应

对于以上导向基团辅助的 Pd/Rh 催化 C-H 磷化反应体系, 三类体系的一致性结论是——导向基团通过形成五/六元环金属中间体(Pd-C 或 Rh-C)将区域选择性“锁定”为邻位(>95%~99%), 这是非导向自由基体系无法企及的精度。代价则是步骤经济性(DG 操作)与贵金属/化学氧化剂成本。电化学氧化是最有前景的“绿色化”入口, 但装置门槛限制了普及; 未来若能将 DG 设计为瞬态/可逆(亚胺型 TDG), 可在保留邻位精度的同时消除安装/脱除成本。

4. 非导向基团过渡金属催化的磷化反应

在没有预置导向官能团条件下直接进行惰性碳氢键的官能团转化, 是当前有机合成化学领域中最具挑战性的难题之一。首先, C-H 键能较高, 芳环上的碳氢键是 sp^2 杂化的 C-H 键, 其键能相对较强(大约 110 kcal/mol), 在没有导向官能团的条件下很难与催化剂作用发生 C-H 键活化; 其次, 有机分子通常含

有多个化学性质相似的 C-H 键, 如何选择性地活化其中一个 C-H 键极具挑战性; 另外, C-H 键活化后如何高对映选择性的实现官能团化也具有非常大的难度; 最后, C-H 键官能团化后所形成的产物有时候往往比原料具有更高的反应活性, 因而需要避免过度反应。非导向策略放弃了“环金属锁定”带来的高精度邻位选择性, 转而依靠底物的电子/空间偏好(富电子位点优先)或自由基的位点选择性(苄位 > 烯丙位 > 一级烷烃 C-H), 其区域选择性通常表现为对位为主的分布而非定点邻位控制。

自由基化学通过单电子反应模式参与化学键的断裂和重建, 其高反应活性能够在温和的条件下实现以往难以实现的从简单 C-H 键构建新的 C-C 键或者 C-X 键的反应; 但自由基的高反应活性也导致反应的选择性很难控制, 尤其是区域选择性控制。而自由基与金属的协同催化可以同时结合自由基的高活性和金属催化的高选择性, 从而有可能实现 C-P 自由基反应。

无需使用导向基团的过渡金属直接催化芳环 C(sp²)-H 键的磷化反应也有相关的报道。Effenberger 课题组在 1985 年报道了一例使用硝酸银和过硫酸钠催化芳烃和亚磷酸二乙酯的磷化反应[18] (图 4)。该体系中 Ag(I)被 S₂O₈²⁻氧化为 Ag(II), Ag(II)继而单电子氧化 P(O)-H 生成磷中心自由基阳离子, 对富电子芳烃(如烷基苯、呋喃、噻吩)发生亲电型加成-氧化序列。以苯转化为苯基磷酸二乙酯为例, 选择性(基于转化)约 81%, 转化率约 62%, 即分离产率约 50%; 底物含吸电子取代基(-NO₂, -CN)时不反应或转化率 < 5%——这表明该体系的底物窗口实质上限于富电子芳烃, 且对强配位官能团(-NH₂, -OH 游离)不耐受(会与 Ag⁺沉淀/配位)。

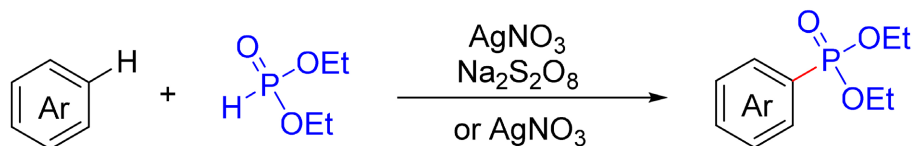


Figure 4. Silver-catalyzed phosphination of aromatic C-H bonds

图 4. 银催化的芳环碳氢键磷化反应

2006 年, Kagayama 课题组采用 Mn(II)/Co(II)/O₂ 三元体系, 实现了亚磷酸酯与芳烃之间的自由基偶联反应[19] (图 5)。体系虽具备反应条件温和、底物适用范围广等优点, 但当使用非对称芳烃时, 反应的选择性较差。机理研究表明: 首先, Mn(II)在 Co(II)/O₂ 作用下被氧化为 Mn(III); 随后, Mn(III)对亚磷酸酯进行单电子氧化, 生成磷自由基; 最后, 磷自由基对芳烃发生加成反应, 得到目标产物。对于单取代芳烃如甲苯, 产物分布为对位: 邻位: 间位 ≈ 68:22:10 (即对位偏好约 3:1), 说明选择性由芳环的电子密度最大位(对位/邻位)被动决定, 而非催化剂主动区分。机理上, Mn(II)在 Co(II)/O₂ 作用下被氧化为 Mn(III), Mn(III)对 P-H 作单电子氧化生成 P(O) (OR)₂, 后者作为亲电型磷自由基加到芳环最富电子位。该体系条件温和、无需贵金属, 但对区域异构体的区分能力不足是其根本瓶颈。

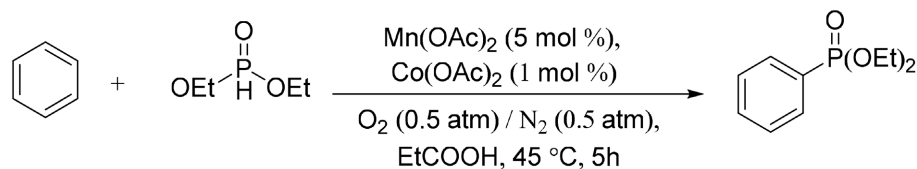


Figure 5. Bimetal-catalyzed phosphination of aromatic C-H bonds

图 5. 双金属催化的芳环碳氢键磷化反应

同年, Mu 课题组采用化学计量的 Mn(III)催化体系, 实现了杂环芳烃与亚磷酸酯类化合物的偶联反应[20] (图 6)。该反应的底物主要为噻唑、呋喃、吡咯等杂环芳烃, 巧妙地利用了杂环固有的 C2 位最高

电子密度来克服选择性差的问题——以噻唑为底物时, C2-膦化选择性 > 95%, 产率 70%~85%, 从而有效克服了反应选择性差的问题; 并进一步将类似条件拓展至 α, β -不饱和芳基酮与芳烃的 sp^2 C-P 键构筑。相较于之前的工作, 此项研究首次实现了亚磷酸酯对环外双键的偶联反应[21]。

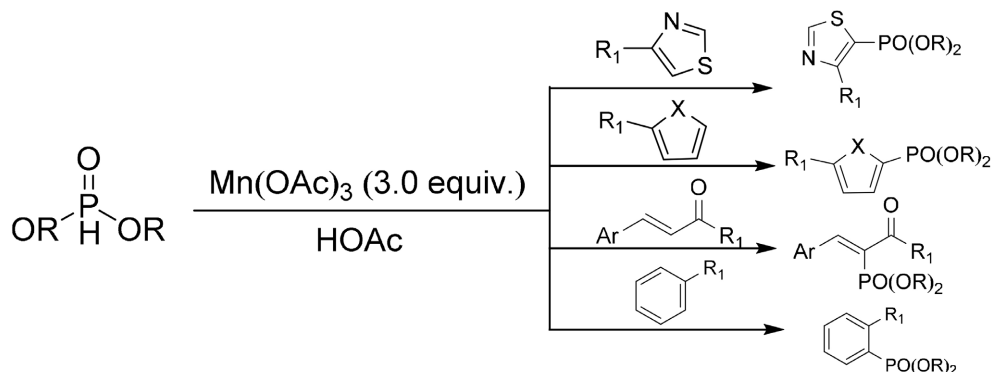


Figure 6. Manganese-catalyzed phosphination of inert C-H bonds
图 6. 锰催化的惰性碳氢键膦化反应

2010 年, Zhang 课题组发展了一种以银盐为催化剂、过二硫酸钾为氧化剂的体系, 实现了杂环化合物与亚磷酸酯的偶联反应[22] (图 7)。当底物为呋喃、噻唑、噻吩及吡咯时, C2 位选择性 > 99%, 产率 72%~81%。该 $\text{AgNO}_3/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 体系能够获得良好的产率和优异的区域选择性; 但当底物为缺电子氮杂芳烃如吡啶或喹啉时, 反应明显受到芳环氮对 Ag^+ 的强配位抑制, 需在反应后加入 4.0 当量的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 进行处理, 方可得到目标产物。且此时产率降至 45%——这说明即使在同一 Ag/过硫酸盐“框架”下, 底物的配位个性(富电子杂环 vs. 贫电子吡啶氮)能剧烈改变产率与操作性。

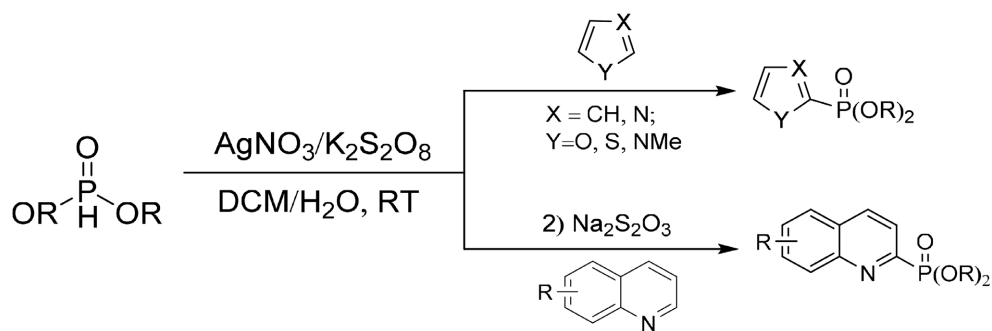


Figure 7. Silver-catalyzed phosphination of inert C-H bonds
图 7. 银催化的惰性碳氢键膦化反应

作者提出了可能的反应机理: 首先, 过二硫酸钾将 Ag(I) 氧化为 Ag(II) ; 随后, Ag(II) 对亚磷酸酯进行单电子氧化, 生成磷自由基并释放出 Ag(I) ; 最后, 磷自由基对芳环发生亲电加成, 并经历进一步的单电子氧化过程生成最终产物。

2006 年, Ishii 课题组报道了通过锰/钴氧化还原催化体系实现合成芳基膦酸酯的方法研究。在 $\text{Mn(OAc)}_2/\text{Co(OAc)}_2/\text{O}_2$ 氧化还原的催化作用下, 多种芳烃与二烷基亚磷酸酯发生脱氢膦化反应[16] (图 8)。这是首例通过催化自由基过程实现芳环与亚磷酸二乙酯成功膦化的方法。除此之外, Berger 和 Montchamp 课题组则使用醋酸锰和二氧化锰的组合实现该过程的转化[23]。对于单取代芳烃, 对位取代的选择性依 $(\text{RO})_2\text{P(O)H} < \text{R}^1\text{P(O)(OR)H} < \text{Ph}_2\text{P(O)H}$ 的顺序递增, 这一反应现象可以通过空间位阻效应进行解释[24]。

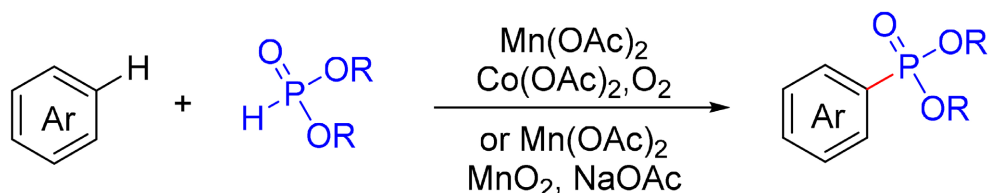


Figure 8. Mn, Co synergistic catalytic phosphonation of aromatic C-H bonds

图 8. 锰、钴协同催化的芳环碳氢键磷化反应

2016 年, Liang Li 课题组将球磨技术引入当量 Mn(III)催化的噻唑及苯并噻唑衍生物与 H-P(O)化合物的偶联反应中, 成功实现了 C(sp²)-P 键的构筑[25] (图 9)。该反应条件温和(无需溶剂、无需配体及无需惰性气体保护)。对 H-P(O)(OEt)₂ 型底物 C2 选择性 > 95%, 产率 82%~92%; 但文中明确指出亚磷酸酯类 (P(OR)₃ 型)底物因更快的 P-OR 裂解/竞争氧化路径, 收率显著下降至 35%左右。机理研究表明, 反应经历自由基历程, 且引发磷自由基的活性物种为 Mn(III)。该体系对 H-P(O)化合物表现出良好的兼容性, 但亚磷酸酯类底物的收率不理想。

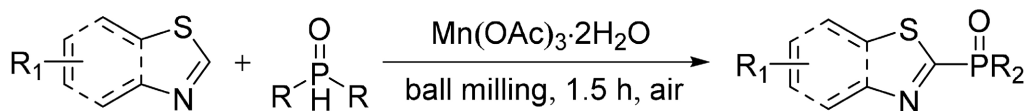


Figure 9. Manganese-catalyzed phosphination of inert C-H bonds in heterocyclic compounds

图 9. 锰催化的杂环化合物惰性碳氢键磷化反应

通过使用过渡金属和电化学有机结合来催化芳基碳氢键的磷化反应可以避免使用当量的氧化剂, 这类反应也有相关的报道。例如, 2021 年, 王思远课题组报道了一种锰催化的电化学分子间脱氢交叉偶联反应[26], 可实现芳基 C-H 键与二苯基磷氧化物的高效偶联(图 10)。在无隔膜电解池中, 通过调控底物比例可分别获得单磷酰化或双磷酰化产物。该反应仅需使用催化量的廉价锰盐, 且无需额外添加化学氧化剂。动力学同位素效应实验表明, C-H 键活化过程并非该反应的决速步骤。

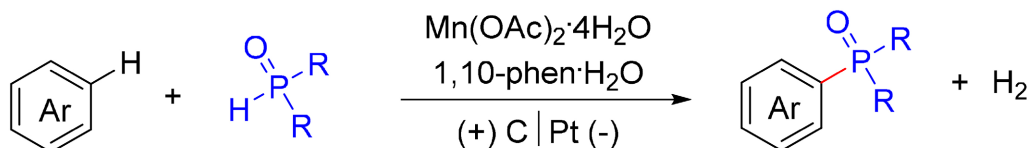


Figure 10. Manganese and electrochemical co-catalyzed C-H phosphination reaction

图 10. 锰和电化学共同催化的碳氢键磷化反应

根据雷爱文课题组 2021 年发表的研究, 该工作发展了一种锰催化的电氧化 C-H/P-H 交叉偶联反应[26], 实现了富电子芳烃与二苯基氧磷的直接 C-P 键构筑。在最优条件下(10 mol% Mn(OAc)₂·4H₂O, 20 mol% 1,10-菲咯啉, AcOH 溶剂, 7.5 mA 恒电流电解 4 小时), 2-甲基噻吩与二苯基氧磷的单磷酰化产率可达 71%, C5 选择性 > 95%;

调为底物比 1:3、加大电流可获双磷酰化产物, 产率 84%。克级放大(5 mmol, 1.25 g 产物)单磷酰化产率 84%。机理研究表明, C-H 断裂不是决速步(KIE = 1.1), 且配体辅助下的 Mn(II)/Mn(III)氧化是关键步骤(图 11)。

2025 年, 丹麦科技大学 H.-H. Li 课题组开发了一种光/铜双重催化的苄位 C(sp³)-H 直接磷酰化方法(图 12), 实现了非官能团化的烷基芳烃与亚磷酸酯之间的交叉脱氢偶联, 成功构筑 C(sp³)-P 键[27]。该反

应在蓝光照射、 -15°C 低温条件下进行,使用 Ir-F 作为光催化剂、 $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ 作为铜催化剂、二叔丁基过氧化物(DTBP)为氧化剂,在苯甲腈(PhCN)与三氟乙醇(TFE)混合溶剂中,可有效抑制苄位自偶联副反应,并表现出对空气和水的一定耐受性。以乙苯与亚磷酸二甲酯为模型,最优收率 83%;底物范围考察中,各种电性取代乙苯衍生物收率 47%~72%,兼容卤素、硼基、酯、酮等官能团;对竞争的一级、二级 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$,反应优先发生在苄位二级 C-H(即 PhCHMe 型),而纯一级苄位(甲苯)需加大底物当量才以 62% 收率得到产物。

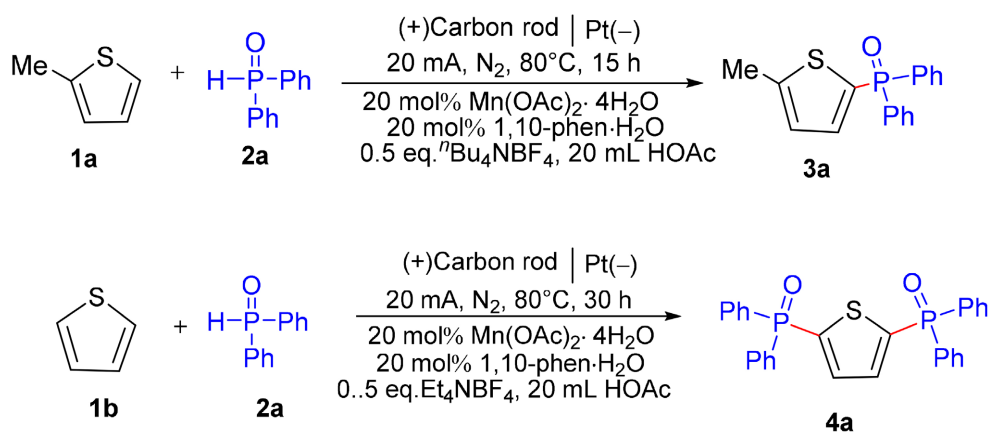


Figure 11. Mn, electrocatalytic synergistic phosphination of heterocyclic C-H bonds

图 11. 锰、电协同催化杂环碳氢键的磷化反应

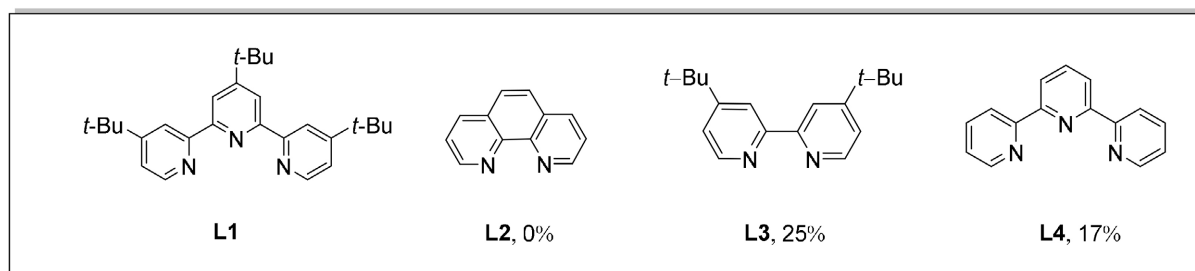
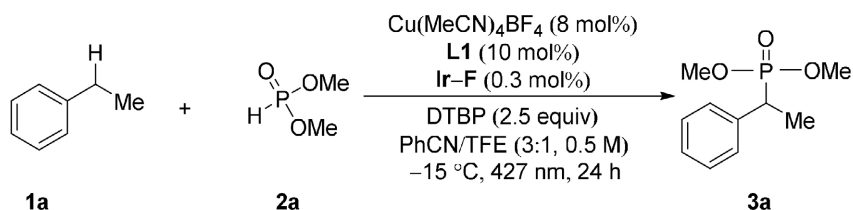


Figure 12. Copper-catalyzed phosphination of aromatic C-H bonds

图 12. 铜催化芳环惰性碳氢键的磷化反应

机理研究表明,光催化剂、铜盐、三联吡啶配体(L1)及氧化剂均为反应成功的关键因素,其中特定的三联吡啶配体可显著提升反应效率。该方法以 C-H 底物为限制试剂,具有条件温和、官能团兼容性良好的特点,为苄基磷酸酯衍生物的合成提供了一种高原子经济性和步骤经济性的新路径。

同年,在前期发展的光/铜双重催化苄位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 磷酰化工作基础上,丹麦科技大学 Søren Kramer 课题组首次实现了苄位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 的不对称磷酰化反应[27]。该反应以乙苯为模型底物,亚磷酸二甲酯为磷源,采用 Ir-F 作为光催化剂、 $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ 作为铜盐,以及手性 1,2-二胺配体 L5,以二叔丁基过氧化

物(DTBP)为氧化剂,在三氟甲苯(PhCF_3)溶剂、 -15°C 及 427 nm 蓝光照射条件下反应 24 小时,可获得收率 26%、对映选择性 78:22 er 的手性苄基膦酸酯产物(3a)。机理研究表明,该反应同样遵循自由基反应机理,苄位自由基与铜(II)-磷中间体发生偶联是形成 C-P 键的关键步骤。该方法无需底物预先官能团化,具有高步骤经济性与良好的官能团耐受性,并可直接应用于药物候选分子的后期修饰,为手性苄基膦酸酯的合成提供了一种简便高效的新途径(图 13)。

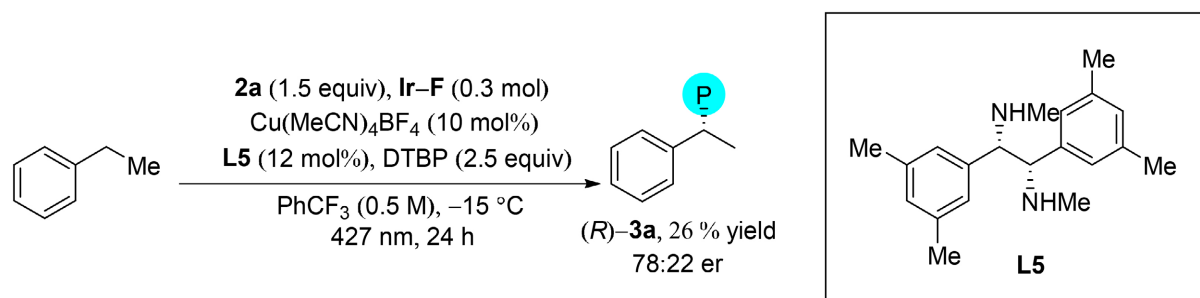


Figure 13. Light and copper synergistic catalytic phosphination of benzylic C-H bonds

图 13. 光、铜协同催化苄位碳氢键的膦化反应

2026 年,英国布里斯托尔大学 Sandra Ardevines 课题组(Adam Noble 和 Varinder K. Aggarwal)报道了一种铁催化、可见光驱动的未活化烷烃 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键直接膦酰化方法[28],在 LED 光照下,以乙腈为溶剂,设计并开发了一种新型扁桃腈衍生的邻苯二酚亚磷酸酯(P3)作为膦酰化试剂。该试剂通过引入强氧化性的苯乙腈自由基离去基团,有效促进了 $\text{Fe}(\text{II})$ 向 $\text{Fe}(\text{III})$ 的再氧化,从而解决了以往催化剂循环效率低的问题。以环己烷为模型,收率 85%;对于有无位竞争的烷烃,一级 C-H 键(伯碳)被强烈偏好——源于伯烷基自由基的生成速率(HAT)与后续对 P3 的捕获速率均高于仲/叔位,实现区域选择性 > 90%的一级 C-H 膦化(而非仲/叔位混合物)。

机理研究表明,反应通过配体到金属电荷转移(LMCT)生成氯自由基,进而攫氢形成烷基自由基,并选择性与 P3 试剂发生偶联。邻苯二酚结构对膦酰化试剂的性能至关重要,该方法为未活化烷烃 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键的直接膦酰化提供了一种条件温和、操作简便、且具有良好官能团兼容性和区域选择性的新策略(图 14)。

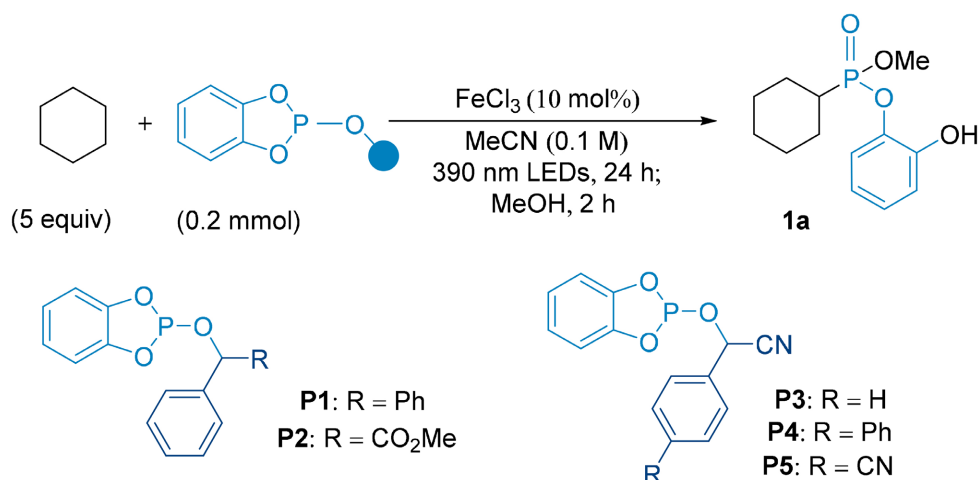


Figure 14. Visible-light and iron-synergistic catalytic phosphination of C-H bonds

图 14. 可见光、铁协同催化碳氢键的膦化反应

5. 总结与展望

在 C-H 膦化反应中, 过渡金属催化主要分为导向基团辅助的 C-H 金属化路径和自由基介导的无导向 C-H 活化路径。贵金属催化剂(Pd, Rh)依赖吡啶、𬝓等导向基团实现邻位选择性 C-H 活化, 经由两电子金属化-还原消除历程, 区域选择性高且可预测, 但导向基团的引入与移除增加了合成步骤, 且催化剂成本较高[28]。相比之下, 廉价金属(Mn, Fe, Cu)主要通过单电子自由基路径实现无导向 C-H 膦化: Mn(III)和 Ag(II)可直接氧化 P-H 底物生成磷自由基, 适用于富电子芳烃和杂环; Cu/光催化体系通过光氧化还原生成 Cu(II)-P 中间体, 与烷基自由基偶联, 实现苄位 C(sp³)-H 膦化; Fe/LMCT 体系利用光诱导氯自由基 HAT 攫氢, 实现未活化烷烃的一级 C-H 选择性膦化。

在底物普适性上, 导向策略适合含导向基团的芳烃, 自由基策略则拓展至无导向的芳烃和烷烃。区域选择性控制方面, 导向策略依赖配位作用, 自由基策略则依赖空间位阻、电子效应和自由基稳定性。对映选择性 C-H 膦化仍处于起步阶段, 仅有少量成功案例(如 Kramer 2025, 78:22 er), 主要受限于自由基中间体立体信息传递困难。催化剂成本与稳定性上, Pd、Rh 昂贵但稳定, Mn、Fe 极低成本但需当量使用或电化学/光化学再生。电化学锰催化和 Fe/LMCT 体系展现出最佳的可持续性潜力, 无需外加化学氧化剂。两类机制互为补充, 未来结合光/电催化与廉价金属的不对称 C-H 膦化有望成为构建手性有机膦化合物的重要工具[29] [30]。

无金属催化策略在 C-H 膦化领域具有独特优势和广阔前景。首先, 从绿色化学角度出发, 无金属体系可彻底避免重金属残留问题, 其次, 无金属条件通常意味着更低的成本和更简单的后处理流程, 符合可持续发展的要求。然而, 目前无金属 C-H 膦化的研究仍处于起步阶段。未来的研究方向可能包括: 1) 发展有机小分子催化的 C-H 膦化反应, 利用氢键、卤键等非共价相互作用实现底物活化与选择性控制; 2) 探索电化学无金属膦化体系, 以电子替代化学氧化剂, 实现绿色、可持续的 C-P 键构筑[31]; 3) 设计新型光敏剂或 HAT 试剂, 在无金属条件下实现惰性 C-H 键的膦化转化。最后, 光/电催化为自由基介导的 C-H 活化提供了温和高效的条件[32], 将其与手性金属催化或有机催化相结合, 有望实现自由基路径下的高对映选择性 C-P 键构筑。

催化不对称 C-H 膦化仍面临挑战[33] [34]。近年来取得重要进展: 刘人荣/冯佳团队利用铈催化、膦导向 C-H 烷基化, 实现了 N-N 轴手性膦配体的不对称合成(ee 达 98%); Feringa 课题组报道了首例 P(III)导向的 C(sp³)-H 乙酰氧基化, 通过手性 BINOL 辅基实现手性传递, 为“自导向”不对称催化提供了新思路。此外, 利用非共价相互作用(如氢键、 π - π 堆积)设计配体骨架, 有望为不对称 C-H 膦化提供新的解决方案。

计算化学与机器学习的结合为 C-H 膦化催化剂的理性设计提供了新途径。DFT 计算可揭示 C-H 键断裂模式、评估配体对能垒和选择性的影响, 并预测立体化学结果。面对庞大的配体空间, 机器学习可实现高通量虚拟筛选, 如通过机器学习成功从 1700 余种双膦配体中筛选出低活化能的新型配体。建立配体电子参数与反应活性的定量构效关系模型是核心, NHC 配体的分子静电势参数已展现出良好预测能力, 类似的描述符体系有望加速手性膦配体的开发[34]-[39]。

参考文献

- [1] Qin, Y., Zhu, L. and Luo, S. (2017) Organocatalysis in Inert C-H Bond Functionalization. *Chemical Reviews*, **117**, 9433-9520. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00657>
- [2] Docherty, J.H., Lister, T.M., McArthur, G., Findlay, M.T., Domingo-Legarda, P., Kenyon, J., *et al.* (2023) Transition-metal-catalyzed C-H Bond Activation for the Formation of C-C Bonds in Complex Molecules. *Chemical Reviews*, **123**, 7692-7760. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00888>
- [3] Kang, G., Strassfeld, D.A., Sheng, T., Chen, C. and Yu, J. (2023) Transannular C-H Functionalization of Cycloalkane

- Carboxylic Acids. *Nature*, **618**, 519-525. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06000-z>
- [4] Ping, L., Chung, D.S., Bouffard, J. and Lee, S. (2017) Transition Metal-Catalyzed Site- and Regio-Divergent C-H Bond Functionalization. *Chemical Society Reviews*, **46**, 4299-4328. <https://doi.org/10.1039/c7cs00064b>
- [5] Rodriguez, J.B. and Gallo-Rodriguez, C. (2019) The Role of the Phosphorus Atom in Drug Design. *ChemMedChem*, **14**, 190-216. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201800693>
- [6] Zhang, S., Zhang, M., Feng, S., Zhang, W., Zhu, Y., Li, Z., *et al.* (2024) Research Progress in Agricultural Bioactive Phosphonate Esters Compounds. *Chemical Papers*, **78**, 4045-4056. <https://doi.org/10.1007/s11696-024-03356-y>
- [7] Debrouwer, W., Wauters, I. and Stevens, C.V. (2019) Methods for the Introduction of the Phosphonate Moiety into Complex Organic Molecules. In: Iaroshenko, V., Ed., *Organophosphorus Chemistry: From Molecules to Applications*, Wiley-VCH, 249-294.
- [8] Quin, L.D. (2000) A Guide to Organophosphorus Chemistry. Wiley.
- [9] Sasaki, M. (1998) Importance of Chirality in Organophosphorus Agrochemicals. In: Kurihara, N. and Miyamoto, J., Eds., *Chirality in Agrochemicals*, Wiley & Sons, 85.
- [10] Imamoto, T. (1992) Optically Active Phosphorus Compounds. In: Engel, R., Ed., *Handbook of Organophosphorus Chemistry*, Marcel Dekker, 54 pp.
- [11] Crepy, K.V.L. and Imamoto, T. (2003) New P-Chirogenic Phosphine Ligands and Their Use in Catalytic Asymmetric Reactions. *Topics in Current Chemistry*, **229**, 1-40.
- [12] Zhang, Q., Wu, L. and Shi, B. (2022) Forging C-Heteroatom Bonds by Transition-Metal-Catalyzed Enantioselective C-H Functionalization. *Chem*, **8**, 384-413. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2021.11.015>
- [13] Shan, C., Zhu, L., Qu, L., Bai, R. and Lan, Y. (2018) Mechanistic View of Ru-Catalyzed C-H Bond Activation and Functionalization: Computational Advances. *Chemical Society Reviews*, **47**, 7552-7576. <https://doi.org/10.1039/c8cs00036k>
- [14] Feng, C.-G., Ye, M., Xiao, K.-J., Li, S. and Yu, J. (2013) Pd(II)-Catalyzed Phosphorylation of Aryl C-H Bonds. *Journal of the American Chemical Society*, **135**, 9322-9325. <https://doi.org/10.1021/ja404526x>
- [15] Li, C., Yano, T., Ishida, N. and Murakami, M. (2013) Pyridine-Directed Palladium-Catalyzed Phosphonation of C(sp²)-H Bonds. *Angewandte Chemie International Edition*, **52**, 9801-9804. <https://doi.org/10.1002/anie.201305202>
- [16] Han, S., Kim, C. and Hong, S. (2013) Rhodium(III)-Catalyzed C-H Phosphonation of Arenes with Acetone-Protected H-Phosphonates via C-H Activation. *Journal of the American Chemical Society*, **135**, 12866-12869.
- [17] Wu, Z.-J., Su, F., Lin, W., Song, J., Wen, T., Zhang, H., *et al.* (2019) Scalable Rhodium(III)-Catalyzed Aryl C-H Phosphorylation Enabled by Anodic Oxidation Induced Reductive Elimination. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 16770-16774. <https://doi.org/10.1002/anie.201909951>
- [18] Effenberger, F. and Kottmann, H. (1985) Oxidative Phosphonylation of Aromatic Compounds. *Tetrahedron*, **41**, 4171-4182. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)97192-3](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)97192-3)
- [19] Kagayama, T., Nakano, A., Sakaguchi, S. and Ishii, Y. (2006) Phosphonation of Arenes with Dialkyl Phosphites Catalyzed by Mn(II)/Co(II)/O₂ Redox Couple. *Organic Letters*, **8**, 407-409. <https://doi.org/10.1021/ol052406s>
- [20] Mu, X.-J., Zou, J.-P., Qian, Q.-F. and Zhang, W. (2006) Manganese(III) Acetate Promoted Regioselective Phosphonation of Heteroaryl Compounds. *Organic Letters*, **8**, 5291-5293. <https://doi.org/10.1021/ol062082n>
- [21] Pan, X.-Q., Zou, J.-P., Zhang, G.-L. and Zhang, W. (2010) Manganese(III)-Mediated Direct Phosphonation of Arylalkenes and Arylalkynes. *Chemical Communications*, **46**, 1721-1723. <https://doi.org/10.1039/b925951a>
- [22] Xu, W., Zou, J.-P. and Zhang, W. (2010) Manganese(III)-Mediated Direct Phosphonylation of Arenes. *Tetrahedron Letters*, **51**, 2639-2643. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.03.029>
- [23] Berger, O. and Montchamp, J.-L. (2014) Manganese-Mediated Intermolecular Arylation of H-Phosphinates and Related Compounds. *Chemistry—A European Journal*, **20**, 12385-12388. <https://doi.org/10.1002/chem.201404507>
- [24] Xiang, C.-B., Bian, Y.-J., Mao, X.-R. and Huang, Z.-Z. (2012) Coupling Reactions of Heteroarenes with Phosphites under Silver Catalysis. *The Journal of Organic Chemistry*, **77**, 7706-7710. <https://doi.org/10.1021/jo301108g>
- [25] Li, L., Wang, J. and Wang, G. (2016) Manganese(III) Acetate-Promoted Cross-Coupling Reaction of Benzothiazole/Thiazole Derivatives with Organophosphorus Compounds under Ball-Milling Conditions. *The Journal of Organic Chemistry*, **81**, 5433-5439. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00786>
- [26] Wang, S., Xue, Q., Guan, Z., Ye, Y. and Lei, A. (2021) Mn-Catalyzed Electrooxidative Undirected C-H/P-H Cross-Coupling between Aromatics and Diphenyl Phosphine Oxides. *ACS Catalysis*, **11**, 4295-4300. <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c00549>
- [27] Li, H.-H., Liu, Y. and Kramer, S. (2024) Benzylic C(sp³)-H Phosphonylation via Dual Photo and Copper Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, **64**, e202420613. <https://doi.org/10.1002/anie.202420613>

- [28] Ardevines, S., Horn, D., Alegre-Requena, J.V., González-Jiménez, M., Gimeno, M.C., Marqués-López, E., *et al.* (2023) Enantioselective C-P Bond Formation through C(Sp³)-H Functionalization. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **365**, 2152-2158. <https://doi.org/10.1002/adsc.202300393>
- [29] Fan, H., Li, L., Huo, D., Sun, J., Wang, X., Sun, R., *et al.* (2026) Mn(III)-Catalyzed Radical Cyclization for the Phosphorylation of Heteroarenes via the Reactions of Diphenylphosphine Oxide with Isocyanides/Heteroarenes. *The Journal of Organic Chemistry*, **91**, 2475-2486. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5c02796>
- [30] Rueping, M., Zhu, S. and Koenigs, R.M. (2011) Photoredox Catalyzed C-P Bond Forming Reactions—Visible Light Mediated Oxidative Phosphonylations of Amines. *Chemical Communications*, **47**, 8679-8681. <https://doi.org/10.1039/c1cc12907d>
- [31] Yu, H., Yang, H., Shi, E. and Tang, W. (2020) Development and Clinical Application of Phosphorus-Containing Drugs. *Medicine in Drug Discovery*, **8**, Article 100063. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100063>
- [32] Hari, D.P. and König, B. (2011) Eosin Y Catalyzed Visible Light Oxidative C-C and C-P Bond Formation. *Organic Letters*, **13**, 3852-3855. <https://doi.org/10.1021/ol201376v>
- [33] Zhao, D. and Wang, R. (2012) Recent Developments in Metal Catalyzed Asymmetric Addition of Phosphorus Nucleophiles. *Chemical Society Reviews*, **41**, 2095-2108. <https://doi.org/10.1039/c1cs15247e>
- [34] Bentrude, W.G. (1977) Phosphoranyl Radicals. *Phosphorous and Sulfur and the Related Elements*, **3**, 109-130. <https://doi.org/10.1080/03086647708070736>
- [35] Boto, A., Gallardo, J.A., Hernández, R. and Saavedra, C.J. (2005) One-Pot Synthesis of α -Amino Phosphonates from α -Amino Acids and β -Amino Alcohols. *Tetrahedron Letters*, **46**, 7807-7811. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.09.019>
- [36] Chang, L., Wang, S., An, Q., Liu, L., Wang, H., Li, Y., *et al.* (2023) Resurgence and Advancement of Photochemical Hydrogen Atom Transfer Processes in Selective Alkane Functionalizations. *Chemical Science*, **14**, 6841-6859. <https://doi.org/10.1039/d3sc01118f>
- [37] Wei, W., Wang, B., Homölle, S.L., Zhu, J., Li, Y., von Münchow, T., *et al.* (2024) Photoelectrochemical Iron-Catalyzed C(Sp³)-H Borylation of Alkanes in a Position-Selective Manner. *CCS Chemistry*, **6**, 1430-1438. <https://doi.org/10.31635/ccschem.024.202403894>
- [38] Wang, M., Huang, Y. and Hu, P. (2024) Terminal C(Sp³)-H Borylation through Intermolecular Radical Sampling. *Science*, **383**, 537-544. <https://doi.org/10.1126/science.adj9258>
- [39] Strekalova, S., Khrizanforov, M., Sinyashin, O. and Budnikova, Y. (2019) Catalytic Phosphorylation of Aromatic C-H Bonds: From Traditional Approaches to Electrochemistry. *Current Organic Chemistry*, **23**, 1756-1770. <https://doi.org/10.2174/1385272822666191007145336>