中国科学: 化学 2025 年 第 55 卷 第 3 期: 714 ~ 720
SCIENTIA SINICA Chimica chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
论 文

电化学碘参与的P–H/N–H偶联反应

胡建国[1], 杨招凉[2], 王亚豪[2], 蒋涛[1], 刘宏栋[1], 高雪梅[1], 唐琍萍[1], 李斌[1*]

1. 江西中医药大学院士工作站, 南昌 330004
2. 江西师范大学化学与材料学院; 国家单糖化学合成工程技术研究中心, 南昌 330022
*通讯作者, E-mail: 20010260@jxutcm.edu.cn

收稿日期: 2024-10-27; 接受日期: 2024-12-17; 网络版发表日期: 2025-01-14
江西省自然科学基金(编号: 20161BAB215213)和江西中医药大学博士科研启动基金(编号: 2024WBZR003)资助项目

摘要 P–N成键在天然药物分子、生物活性分子、配体以及催化剂等合成中起着重要的作用. 传统P–N成键反应主要局限于Staudinger缩合或膦卤化合物与胺的亲核取代, 从而限制了其在有机合成中的应用. 因此, 发展一种绿色、温和、高效的P–N化合物的合成方法具有重要意义. 本文报道通过碘负离子参与、电化学氧化还原协同的对电解方法, 并在温和条件下, 使用芳基/烷氧基膦氧化合物P–H与N–H化合物直接构建具有良好底物兼容性的P–N键. 从而实现了多种不同含膦化合物的高效胺化反应, 为含P–N键化合物的合成提供了新的途径.

关键词 电化学, 碘参与, P–H化合物, N–H化合物, P–N成键

1 引言

有机磷化物在有机合成中发挥着重要的作用, 例如作为配体, 能有效调节过渡金属催化反应的立体选择性和反应性能, 促进复杂有机分子的合成[1~3]. 在医药领域, 作为药物分子的配体, 能够通过配位作用与金属离子结合, 从而提高药物的稳定性和活性[4~6]. 在材料领域, 也可制备出具有特殊的光电性能和磁性质的材料[7~9]. 因此, 有机磷化合物的合成与转化在近些年来得到了快速的发展[10~13].

膦氧化合物作为有机磷化物的重要组成部分, 受到有机合成化学家的广泛关注. 以往对膦氧化物的转化, 主要集中于P–C键、P–S键、P–O键以及P–Se键等化学键的构建, 但对于P–N键构建的报道则相对较少[10,14,15]. 然而P–N键的构建能合成大量具有生物活性的药物分子及天然产物(图1), 极大地促进了有机药物分子的多样性, 如在细胞内作为重要的能量储存和转移分子, 环磷酰胺对基质金属蛋白酶表现出很强的抑制活性[16], 在生物医药方面得到广泛应用.

早在1958年, Haubrich等[17]就报道在异戊基硝酸酯存在下P–H化合物与芳基重氮盐实现了P–N成键. 接着在1998年, Nuyken等[18]报道了在碱催化下, 通过单体磷酸酯P–H与重氮盐之间的反应构建P–N键. 随着合成手段的不断发展, 近年报道了一系列P–H/N–H偶联实现P–N成键用于构建膦酰胺类化合物, 但通常需要额外氧化剂以及过渡金属的使用(图2A)[19~22]. 接着在2019年, 於兵课题组[23]在白光照射条件下, 采用二芳基氧化膦P–H与芳基肼类化合物N–H进行交叉偶联, 实现了P–N化合物的有效合成(图2B).

电化学合成作为一种新兴绿色友好的合成手段,

引用格式: Hu J, Yang Z, Wang Y, Jiang T, Liu H, Gao X, Tang L, Li B. Electrochemical iodine-involved P–H/N–H coupling reaction. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 714–720, doi: 10.1360/SSC-2024-0252

© 2025 《中国科学》杂志社

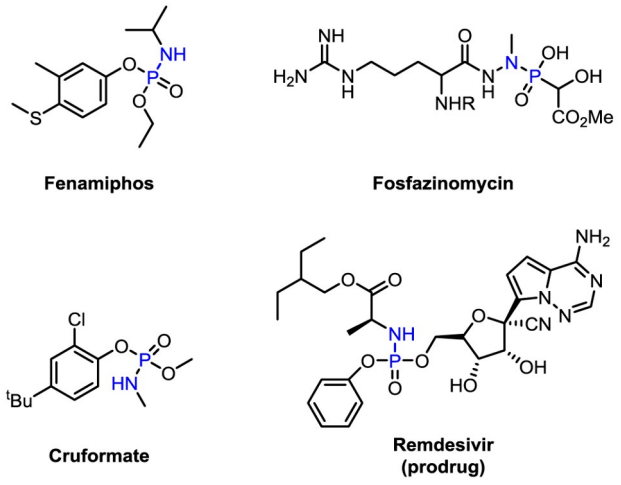


图 1　(网络版彩图)含有P–N键结构单元的活性药物和天然产物

Figure 1　(Color online) Active drugs and natural products containing P–N bond structural units.

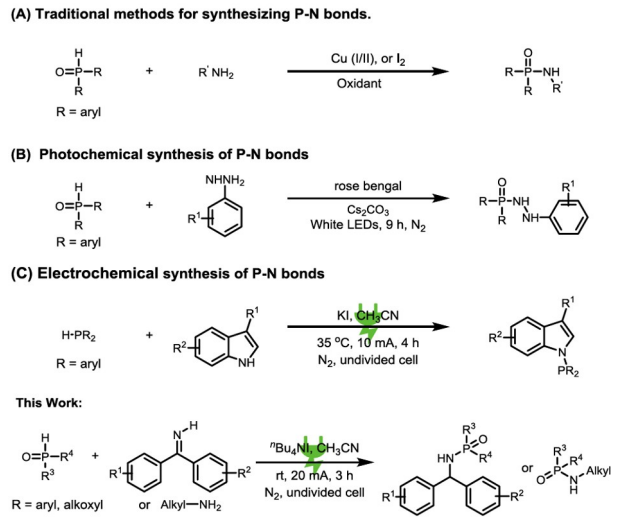


图 2　(网络版彩图) (A~C) P–N成键代表性反应实例

Figure 2　(Color online) (A–C) Representative examples of P–N bond-forming reactions.

因其无需额外添加氧化剂或还原剂，且具有较高的可控性，例如可通过改变电流或者电压的大小，能有效控制电极阳极氧化和阴极还原，从而选择性的实现化合物的专一氧化或还原，因此在近些年电化学合成得到了快速的发展[24~35]．利用电化学阳极氧化，替代传统氧化剂实现R^1-H/R^2-H放氢气氧化交叉偶联也有大量的报道，但对于X^1–H (杂原子)/X^2–H (杂原子)放氢气氧化交叉偶联却鲜有报道．在2022年，雷爱文等[36]利用电化学氧化手段，报道了三价P–H化合物和吲哚N–H的放氢气氧化交叉偶联构建P–N键．接着在2024年，钱朋等[37]报道了二芳基膦氧化合物P–H与亚砜亚胺N–H的放氢气氧化交叉偶联构建P–N键．尽管通过电化学利用P–H/N–H偶联实现P–N成键反应有了一定的发展(图2C)，但此类反应往往局限于芳香族膦氧类化合物及特定的胺类分子．基于此，我们研究了在温和条件下，通过碘负离子参与电化学氧化还原协同的对电解方式，成功实现芳香族或烷氧基膦氧类化合物P–H与芳基亚胺/烷基胺类N–H化合物的P–N直接成键反应，从而拓宽了底物应用范围，反应更加绿色、高效．

2　实验部分

2.1　试剂与仪器

实验中所用电极材料均购自武汉高仕睿联，二苯甲酮亚胺购自上海毕得医药科技有限公司，纯度大于98%．二苯基氧膦试剂和制备其他亚胺试剂所用的格氏试剂以及所用各类电解质均购自安徽泽升科技股份有限公司(安耐吉)．实验所用溶剂乙腈、六氟异丙醇、二甲亚砜等购自国药集团化学试剂有限公司．GF254薄层层析和柱层析用硅胶(200~300目)购自山东青岛海浪硅胶干燥剂有限公司．石油醚、乙酸乙酯、二氯甲烷购自南昌同康科技有限公司．

DJS-292B恒电位仪购自上海昕瑞仪器仪表有限公司．核磁共振谱(^{1}H NMR和^{13}C NMR)用Brucker Advance 400 MHz核磁共振波谱仪测定，以$CDCl_3$为溶剂，四甲基硅烷(TMS)为内标．高分辨使用Agilent/1290-6545高分辨质谱仪测定．循环伏安实验使用CHI-760E电化学工作站测定，购自上海辰华仪器有限公司．

2.2　实验方法

将二苯甲酮亚胺(0.3 mmol)，二苯基氧化膦(0.6 mmol)和四丁基碘化铵(0.3 mmol)加入烘干并装有磁子的三口一体反应管(10 mL)中．石墨棒为阳极，铂片为阴极，在氮气条件下抽排3次，加入无水乙腈溶剂(5.0 mL)，并搅拌均匀．然后，在室温条件下通电，使用恒电位仪设置反应恒电流为20 mA电流条件下反应

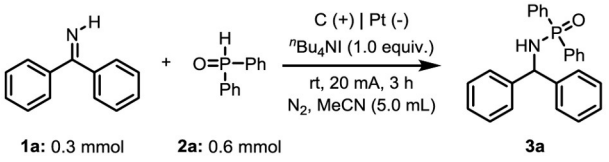
3 h. 反应结束后, 经减压蒸馏除去溶剂. 用石油醚/乙酸乙酯(2:1)洗涤, 经柱层析法纯化, 获得目标产物(详细信息见网络版补充材料).

3 结果与讨论

考虑到亚胺结构的不稳定, 我们首先选用市售的二苯甲酮亚胺作为氮源, 二苯基氧化膦作为模板底物, 对反应条件进行了考察. 经过对一系列因素的筛选, 最终确定碳棒为阳极, 铂片为阴极, MeCN (无水乙腈)为反应的溶剂, $^{n}Bu_4NI$ (四丁基碘化铵)为电解质, 在20 mA电流条件下电解3 h为最佳反应条件, 能以80%的收率得到目标化合物**3a** (表1, 序号1). 在反应最初, 我们选用碳棒作为反应的阳极, 铂片作为反应的阴极, MeCN为反应溶剂, 在12 mA电流条件下对不同条件因素进行了考察. 首先, 对电解质的种类进行了筛选, 如$^{n}Bu_4NI$、NH_4I (碘化铵)、$^{n}Bu_4NBr$ (四丁基溴化铵), 发现$^{n}Bu_4NI$的反应效果最好, 能以60%的收率得到目标产物**3a** (表1, 序号2~4). 值得注意的是, 在使用

表 1 反应条件优化

Table 1 Reaction optimization



序号	反应条件的变化	产率(%)[b]
1[a]	none	80
2[b]	12 mA	60
3[b]	NH_4I	40
4[b]	$^{n}Bu_4NBr$	50
5[b]	$^{n}Bu_4NBF_4$	n.d.
6[b]	MeOH	30
7[b]	HFIP	40
8[b]	DMSO	n.d.
9[b]	C(+)|Ni(–)	40
10[b]	C(+)|Fe(–)	46
11[a]	no electricity	n.d.

a) 标准条件: **1a** (0.3 mmol), **2a** (0.6 mmol), $^{n}Bu_4NI$ (0.3 mmol), 电流: 20 mA, MeCN (5.0 mL), C(+)|Pt(–), 室温反应3 h. b) **1a** (0.3 mmol), **2a** (0.6 mmol), 电解质(0.3 mmol), 电流: 12 mA, 溶剂(5.0 mL), 电极, 室温反应3 h

$^{n}Bu_4NBF_4$这类非卤素的电解质进行反应时, 反应几乎不发生(表1, 序号5), 我们猜测卤离子在反应中可能起到了至关重要的作用. 在确定反应电解质种类后, 考虑到反应溶剂对反应的影响较大. 因此, 对不同种类的溶剂也进行了考察, 当MeCN更换为MeOH (甲醇)时, 产率下降至30% (表1, 序号6); 采用HFIP (六氟异丙醇)作为反应溶剂时, 产率也没有MeCN的效果好, 只能以40%的收率得到产物(表1, 序号7); 而溶剂为DMSO时, 反应不发生(表1, 序号8). 随后, 对电极材料也进行了考察, 当采用Ni片或Fe片作为阴极时, 产率相对Pt片都有略微的下降(表1, 序号9~10). 而且在不通电的条件下, 反应不发生(表1, 序号11).

在确定最优条件之后, 为了考察反应的普适性, 我们首先对不同取代基的二苯基氧化膦化合物的反应性进行考察(图3). 当苯环上邻位被甲基取代时, 只能以40%的收率得到目标产物**3b**. 而当对位被甲基取代时, 产率几乎没有影响, 以78%的收率得到目标产物**3c**. 苯环对位带有强供电子基团, 如甲氧基, 则对反应更为有利, 能以90%的收率得到产物**3d**. 当苯环对位被氟元素这类吸电子基团取代时, 产物**3e**产率明显下降至40%. 接着, 对苯环多取代底物的反应性也进行了考察, 如3,5-二甲基取代时, 能以94%的收率得到产物**3f**. 当2,4,6-三甲基取代时, 可能是由于空间位阻效应, 只能以35%的收率得到产物**3g**. 若将苯基换为萘基时, 对反应效果影响不大, 能以75%的收率得到产物**3h**.

考虑到亚磷酸酯的重要性, 我们对不同取代基的亚磷酸酯类底物的反应性也进行了尝试. 当采用苯基亚磷酸乙酯作为反应底物时, 在反应中具有较好的兼容性, 以50%的收率得到产物**3i**. 随后, 对不同亚磷酸烷基酯类化合物的反应性也进行了考察, 令人高兴的是, 当以亚磷酸二甲酯、亚磷酸二乙酯、亚磷酸二异丙酯、亚磷酸二丁酯(包括正丁酯、异丁酯和叔丁酯)为底物时, 均能够以中等至优的分离产率得到目标产物**3j**~**3o**. 而且当底物为亚磷酸二苯酯或亚磷酸二苄酯时, 也能获得60%左右的分离产率**3p**~**3q**. 值得注意的是, 含膦氧的杂环化合物也能够兼容该反应体系, 并以32%的收率得到目标产物**3r**.

为进一步拓宽胺类化合物的底物适用性, 首先我们对二苯甲酮亚胺类底物进行了考察. 当苯环上被供电子或吸电子基取代时, 如甲氧基、氟、氯等取代基

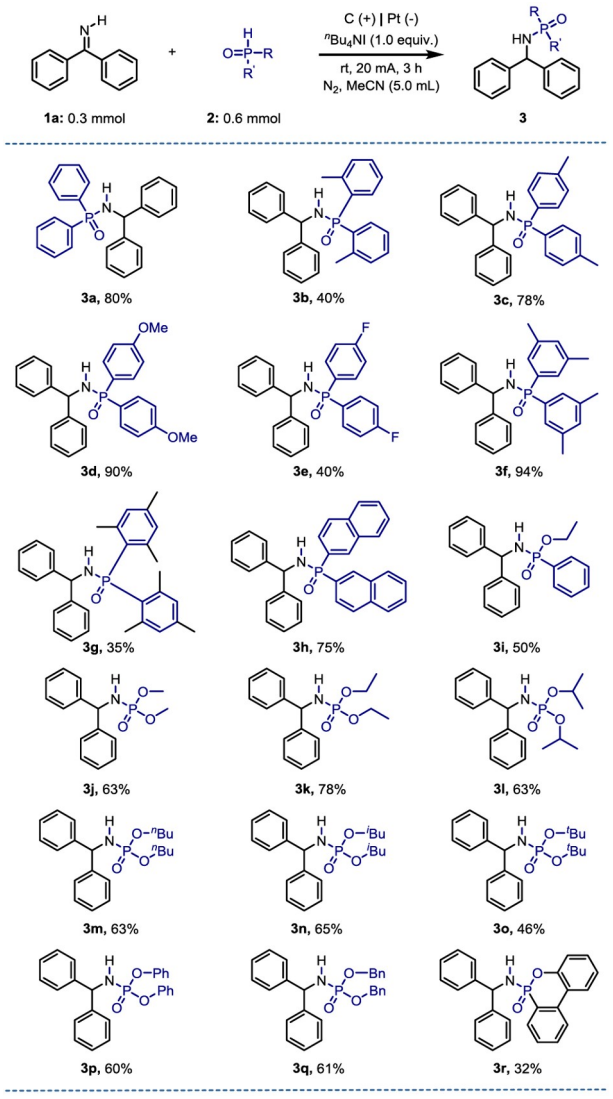


图 3　(网络版彩图)膦氧化物底物拓展. 反应条件: **1a** (0.3 mmol), **2** (0.6 mmol), $^{n}Bu_4NI$ (0.3 mmol), 电流: 20 mA, MeCN (5.0 mL), 室温反应3 h

Figure 3　(Color online) Substrate scope of phosphine oxides. Reaction conditons: **1a** (0.3 mmol), **2** (0.6 mmol), $^{n}Bu_4NI$ (0.3 mmol), constant current: 20 mA, rt, 3 h, MeCN (5.0 mL).

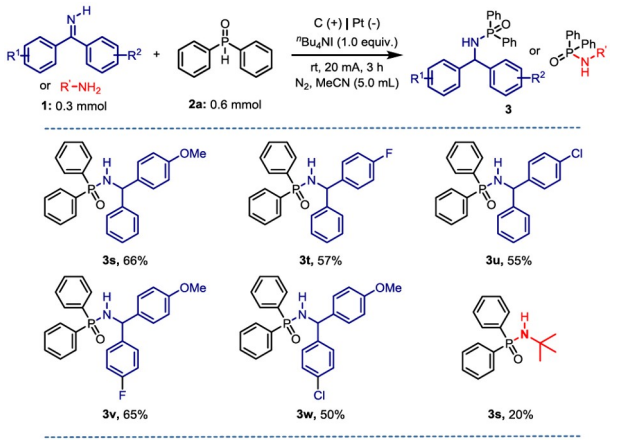


图 4　(网络版彩图)胺类底物拓展. 反应条件: **1** (0.3 mmol), **2a** (0.6 mmol), $^{n}Bu_4NI$ (0.3 mmol), 电流: 20 mA, MeCN (5.0 mL), 室温反应3 h

Figure 4　(Color online) Substrate scope of amine compounds. Reaction conditons: **1** (0.3 mmol), **2a** (0.6 mmol), $^{n}Bu_4NI$ (0.3 mmol), Constant current: 20 mA, rt, 3 h, MeCN (5.0 mL).

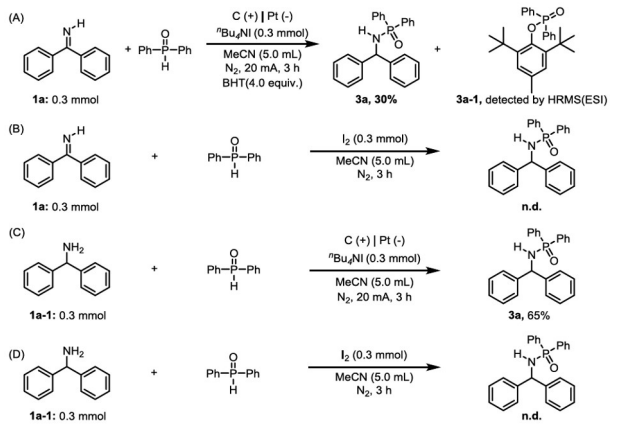


图 5　(A~D) 控制实验. 反应条件: **1a**或**1a-1** (0.3 mmol), **2a** (0.6 mmol), $^{n}Bu_4NI$ (0.3 mmol), 电流: 20 mA, MeCN (5.0 mL), 室温反应3 h

Figure 5　(A–D) Control experiments. Reaction conditons: **1a** or **1a-1** (0.3 mmol), **2a** (0.6 mmol), $^{n}Bu_4NI$ (0.3 mmol), Constant current: 20 mA, rt, 3 h, MeCN (5.0 mL).

均能以中等偏上的收率获得目标化合物**3s**~**3w** (图4). 同时, 我们也考察了二苯甲胺类底物, 实验结果表明具有较好的底物兼容性(图5C). 同时, 该反应对烷基胺类底物也能兼容**3s**.

为更加清晰地认识反应过程, 我们对该反应机理进行了详细的探究. 首先, 我们进行了一系列控制实验. 在标准条件下, 加入4.0当量的自由基捕获剂2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT), 产率下降到30%, 同时通过高分辨可以检测到产物**3a-1**, 说明反应可能经历了膦自由基的过程(图5a). 并且当直接采用碘单质在不通电条件下进行反应时,也没有目标化合物的生成(图5b). 在标准条件下, 直接采用二苯甲胺进行反应, 能以65%的收率得到目标产物(图5c), 但不通电并在碘单质存在的条件下, 采用二苯甲胺却不发生反应(图5d). 这些实验结果表明亚胺底物可能在阴极被还原成胺, 之后参与反应得到目标产物, 并且碘离子在反应过程中被

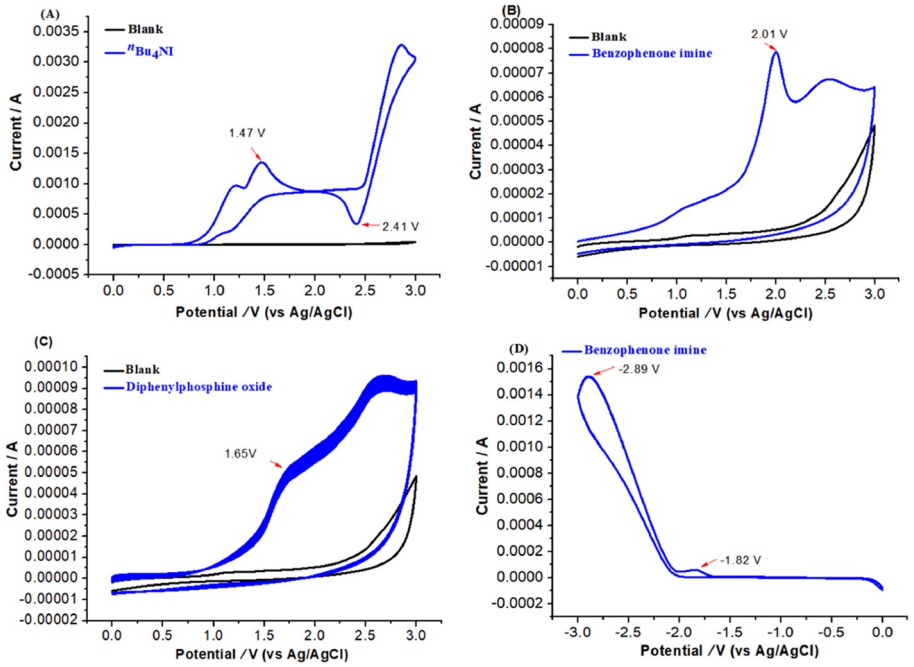


图 6 (网络版彩图) (A~D) 循环伏安实验
Figure 6 (Color online) (A–D) Cyclic voltammetry experiments.

氧化为碘自由基参与了后续的反应.

通过循环伏安实验可知, $^{n}Bu_4NI$氧化电势分别为1.20和1.47 V (图6A), 远低于二苯甲酮亚胺的氧化电势(2.01 V) (图6B)和二苯基氧化膦的氧化电势(1.65 V) (图6C), 在反应中最先被氧化. 且通过对反应的阳极和阴极的电极电势进行测量, 发现阳极电极电势的变化维持在0.79~1.05 V, 不足以氧化底物, 说明阳极只发生了碘负离子的氧化. 二苯甲酮亚胺的还原电势为1.82 V (图6D), 而阴极的电极电势的变化维持在1.95~2.21 V, 证实了二苯甲酮亚胺可以在阴极被还原.

基于上述机理实验, 我们最终提出了以下反应机理(图7): 首先, 碘离子优先在阳极被氧化产生碘自由基, 进而与二苯基氧化膦反应形成P–I键. 同时, 二苯甲酮亚胺在阴极还原生成二苯甲胺. 而后二苯甲胺对P–I键进行亲核进攻得到目标产物[22].

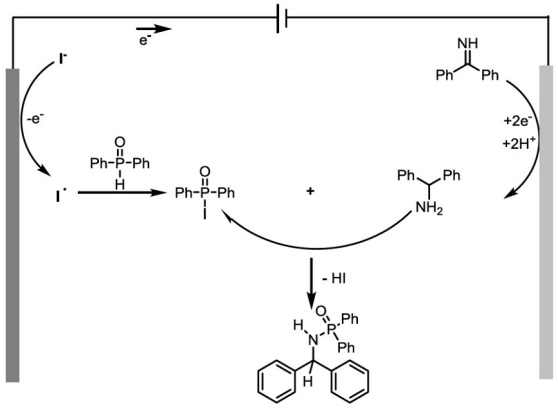


图 7 可能的反应机理
Figure 7 Proposed reaction mechanism.

4 结论

综上所述, 我们发展了一种基于电化学碘参与的P–N成键反应, 成功构建了一系列膦酰胺类化合物. 该反应对于不同类型膦氧化合物的P–H与N–H化合物都能够实现很好的兼容, 从而有效避免了过渡金属的使用与底物的预官能团化, 并以较好的收率获得目标产物. 通过对机理的探究, 证实了反应是经过碘参与的电化学氧化还原协同的对电解过程, 为构建P–N键提供更加绿色、温和与高效的合成途径, 成功实现了芳基/烷氧基膦氧化合物的高效胺化反应.

补充材料

本文的补充材料见网络版chemcn.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

参考文献

1 Denmark SE, Stavenger RA, Wong KT, Su X. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 4982–4991
2 Nakashima D, Yamamoto H. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 9626–9627
3 Xie C, Smaligo AJ, Song XR, Kwon O. *ACS Cent Sci*, 2021, 7: 536–558
4 Sofia MJ, Chang W, Furman PA, Mosley RT, Ross BS. *J Med Chem*, 2012, 55: 2481–2531
5 Hu J, Van den Steen PE, Sang QXA, Opdenakker G. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6: 480–498
6 Rodriguez JB, Gallo-Rodriguez C. *ChemMedChem*, 2019, 14: 190–216
7 Neisius M, Liang S, Mispreuve H, Gaan S. *Ind Eng Chem Res*, 2013, 52: 9752–9762
8 Baumgartner T. *Acc Chem Res*, 2014, 47: 1613–1622
9 Wang Z, Baumgartner T. *Chem Rec*, 2015, 15: 199–217
10 Neog K, Gogoi P. *Org Biomol Chem*, 2020, 18: 9549–9561
11 Jones DJ, O'Leary EM, O'Sullivan TP. *Adv Synth Catal*, 2020, 362: 1825–1830
12 Mei Y, Yan Z, Liu LL. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 1517–1522
13 Liu X, Zhou L, Yang R, Song X, Xiao Q. *Adv Synth Catal*, 2023, 365: 2280–2298
14 Li S, Fang L, Dou Q, Wang T, Cheng B. *Tetrahedron*, 2023, 136: 133344
15 Chen L, Liu X, Zou Y. *Adv Synth Catal*, 2020, 362: 1724–1818
16 Sørensen MD, Blæhr LKA, Christensen MK, Høyer T, Latini S, Hjarnaa PJV, Björkling F. *Bioorgan Med Chem*, 2003, 11: 5461–5484
17 Suckfüll F, Haubrich H. *Angew Chem Int Ed*, 1958, 70: 238–240
18 Nobis MN, Scherer C, Nuyken O. *Macromolecules*, 1998, 31: 4806–4812
19 Fraser J, Wilson LJ, Blundell RK, Hayes CJ. *Chem Commun*, 2013, 49: 8919–8921
20 Wang G, Yu QY, Chen SY, Yu XQ. *Tetrahedron Lett*, 2013, 54: 6230–6232
21 Jin X, Yamaguchi K, Mizuno N. *Org Lett*, 2013, 15: 418–421
22 Dhineshkumar J, Prabhu KR. *Org Lett*, 2013, 15: 6062–6065
23 Li R, Shi T, Chen XL, Lv QY, Zhang YL, Peng YY, Qu LB, Yu B. *New J Chem*, 2019, 43: 13642–13646
24 Yang Z, Shi W, Alhumade H, Yi H, Lei A. *Nat Synth*, 2023, 2: 217–230
25 Jiang Y, Xu K, Zeng C. *Chem Rev*, 2018, 118: 4485–4540
26 Yan M, Kawamata Y, Baran PS. *Chem Rev*, 2017, 117: 13230–13319
27 Yang Q, Fang P, Mei T. *Chin J Chem*, 2018, 36: 338–352
28 Frontana-Uribe BA, Little RD, Ibanez JG, Palma A, Vasquez-Medrano R. *Green Chem*, 2010, 12: 2099–2119
29 Horn EJ, Rosen BR, Baran PS. *ACS Cent Sci*, 2016, 2: 302–308
30 Francke R, Little RD. *Chem Soc Rev*, 2014, 43: 2492–2521
31 Moeller KD. *Chem Rev*, 2018, 118: 4817–4833
32 Zeng W, Qiu Y. *Sci China Chem*, 2024, 67: 3223–3246
33 Tan Z, Zhang H, Xu K, Zeng C. *Sci China Chem*, 2024, 67: 450–470
34 Qiao Y, Hu R, Gu Y, Tang FJ, Luo SH, Zhang HT, Tian JH, Cheng J, Tian ZQ. *Sci Sin Chim*, 2024, 54: 338–352 (in Chinese) [乔羽, 胡仁, 谷宇, 汤富杰, 罗思恒, 张海棠, 田景华, 程俊, 田中群. 中国科学: 化学, 2024, 54: 338–352]
35 Xu Y, Jin C, Sun J, Yang J. *Sci Sin Chim*, 2024, 54: 425–445 (in Chinese) [徐运超, 靳晨星, 孙佳, 阳军亮. 中国科学 化学, 2024, 54: 425–445]
36 Yuan Y, Liu X, Hu J, Wang P, Wang S, Alhumade H, Lei A. *Chem Sci*, 2022, 13: 3002–3008
37 Zhang W, Jin D, Hu Y, Yin K, Zou Q, Tang L, Qian P. *J Org Chem*, 2024, 89: 6106–6116

Electrochemical iodine-involved P–H/N–H coupling reaction

Jianguo Hu[1], Zhaoliang Yang[2], Yahao Wang[2], Tao Jiang[1], Hongdong Liu[1], Xuemei Gao[1], Liping Tang[1], Bin Li[1*]

[1] *Academician Workstation, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China*
[2] *National Engineering Research Center for Carbohydrate Synthesis, College of Chemistry and Materials of Jiangxi Normal University, Nanchang 330022, China*
**Corresponding author (email: 20010260@jxutcm.edu.cn)*

Abstract: P–N bond formation plays an important role in the synthesis of natural drug molecules, bioactive molecules, ligands and catalysts. The traditional P–N bonding reaction is mainly limited to Staudinger condensation or nucleophilic substitution of phosphine halides with amines, which limits its application in organic synthesis. Therefore, it is of great significance to develop a green, mild and efficient synthesis method for P–N compounds. In this paper, we report the direct construction of P–N bonds under mild conditions using aryl/alkoxyl phosphine oxides P–H and N–H compounds through iodine-involved electrochemical oxidation-reduction by paired electrolysis method, and with good substrate compatibility. Thus, the efficient amination reactions of various phosphine-containing compounds were realized, which provided a new way for the synthesis of compounds containing P–N bonds.

Keywords: electrochemistry, iodine-involved, P–H compounds, N–H compounds, P–N bond formation

doi: 10.1360/SSC-2024-0252