

磷酸型化合物设计合成方法研究进展

程玉桥¹, 杜婷婷¹, 牛春荣¹, 薛莉娜¹, 晋战稳², 冯喆¹

(1. 天津工业大学 环境与化学工程学院, 天津 300387; 2. 中国石化胜利油田有限公司纯梁采油厂, 山东 滨州 256504)

摘要: 磷元素作为“生命活动的调控中心”而备受关注, 磷化合物凭借优异的性能及在众多领域的广泛应用, 吸引着许多科学家在磷化合物设计、合成与性能方面开展了大量、深入和系统的研究工作, 在高端日化、医药卫生以及生命科学等理论与应用方面取得丰硕的成果。但原子经济性、产业化应用、环境友好性以及绿色产业化方面有待进一步提高。在近年来研究基础上, 系统地综述了设计合成磷化合物的 Kabachnik-Fields 反应、Atherton-Todd 反应、Abramov 反应等及反应机理, 为构筑新型磷酸酯型化合物、开发该类化合物的新功能提供重要参考, 同时对含磷化合物在三次采油、航空航天等应用领域的发展趋势进行了展望。

关键词: 磷类化合物; 表面活性剂; 亚磷酸酯; Kabachnik-Fields 反应

中图分类号: O627.51 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214(2019)02-0190-09

Research Advance in Design and Synthesis Methods of Compounds Based on Phosphoric Acid

CHENG Yu-qiao¹, DU Ting-ting¹, NIU Chun-rong¹, XUE Li-na¹, JIN Zhan-wen², FENG Zhe¹

(1. School of Environmental and Chemical Engineering, Tianjin Polytechnic University, Tianjin 300387, China; 2. Sinopec Shengli Oilfield Co., Ltd. Pure Beam Oil Production Plant, Binzhou 256504, Shandong, China)

Abstract: Phosphorus has attracted much attention as a “regulatory center for life activities”. The excellent performance of phosphorus compounds and its wide application in many fields have attracted many scientists to carry out extensive, in-depth and systematic research work on the design, synthesis and performance of phosphorus compounds. High-end daily, medical and health sciences and life sciences have achieved fruitful results in theory and application. However, the aspects of atomic economy, industrial application, environmental friendliness and green industrialization need to be further improved. Based on recent studies, this paper systematically reviews the Kabachnik-Fields reaction, Atherton-Todd reaction and other reaction mechanisms for the design and synthesis of phosphorus compounds. Provide an important reference for constructing new phosphate ester compounds and developing new functions for such compounds. At the same time, the development trend of phosphorus-containing compounds in tertiary oil recovery, aerospace and other application fields is prospective.

Key words: phosphine; surfactants; phosphonites; Kabachnik-Fields reaction

磷元素是生命体内不可或缺的一种重要微量元素, 对研究生命体的起源与进化具有十分重要的意义^[1]。经过几十年的深入研究, 有机磷化学得到迅速发展, 如今磷化学不再简单的属于有机化学一个分支^[2], 已成为一门独立的学科, 并在整个化学领域有着重要的地位。有机磷化合物, 如磷酸型化合物及其衍生物较高的生物活性受到科学家重视, 早

期应用于农业生产。如今已渗透到了生活中很多领域, 如在生命科学、医药卫生^[3-4]、航空航天^[5]、材料科学、高端日化^[6]以及三次采油等领域中均得到广泛的应用^[7]。换句话说, 有机磷化合物几乎涉及与影响到国民经济各个领域。在众多应用领域中, 石油以其在国民经济与世界政治中的重要作用推动磷酸型化合物进一步向前发展。在“三次采

油”^[8]技术中, 磷酸型表面活性剂具有以下显著的优点: 一是磷酸型表面活性剂耐酸碱性能比较强, 具有良好的生物活性, 且容易生物降解, 符合油藏环境平衡的理念; 二是良好的改性功能材料单体, 液固界面“超疏水超疏油”现象是其研究热点之一, 其中重要界面修饰改性功能材料是磷酸型纳米颗粒, 首先对改性纳米二氧化硅固体界面进行磷化物修饰, 制备一种具有良好分散性能的水性纳米杂化有机磷化合物^[9], 然后通过物理或化学作用在固体表面形成一层仿荷叶纳米微凸起, 即形成“荷叶效应”^[10], 从而大幅度提高石油采收率。基于三次采

油用的磷酸酯化合物具有良好的洗涤、乳化、防锈、分散等性能和易生物降解性能, 本文较为系统地对比近年来合成有机磷化合物方法研究进展进行了综述, 以期为化学工作者们在构筑新型有机磷化合物、开发有机磷化合物的应用时提供参考。

1 有机磷化合物的合成方法

根据反应类型的不同, 基于磷酸型化合物的制备方法可分为 Atherton-Todd 反应^[11]、Kabachnik-Fields 反应^[12]、Abramov 反应^[13]、Michaels 加成反应^[14]以及偶联反应等。反应通式和特点见表 1。

表 1 磷酸型化合物的制备方法
Table 1 Method for preparing phosphoric acid type compound

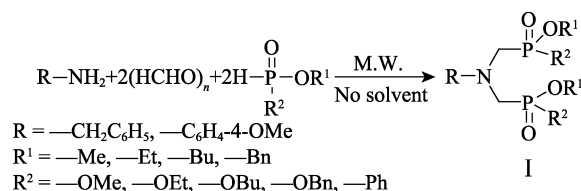
反应类型	反应通式	反应特点
Kabachnik-Fields 反应	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^1 + \text{H}-\overset{\text{R}^2}{\underset{\text{R}^3}{\text{N}}} + \text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5) \longrightarrow \text{R}^2-\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{R}^1}{\text{N}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$	三组分“一锅法”合成 α -氨基磷酸酯化合物, 易工业化
Atherton-Todd 反应	$\text{RNH}_2 + \text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2) \xrightarrow[\text{solvent}]{\text{CCl}_4} \text{R}'\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OR}^1)(\text{OR}^2)-\text{N}-\text{R}$	易操作、可靠、适应范围广
偶联反应	$\text{R}^1-\text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^3)-\text{R} + \text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5) \xrightarrow{\text{Cat.}} \text{R}^1-\text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^3)-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$	反应条件温和, 底物适用性范围较广
Michaels 加成反应	$\text{R}^1-\text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^3)-\text{R} + \text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5) \xrightarrow{\text{Cat.}} \text{R}^1-\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$	需要金属作催化剂
Abramov 反应	$\text{R}^1-\text{C}(\text{R})=\text{O} + \text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OR}^2)(\text{OR}^3) \xrightarrow{\text{Cat.}} \text{R}^1-\text{C}(\text{R})(\text{HO})-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OR}^2)(\text{OR}^3)$	无需过渡金属的催化, 避免了环境污染

1.1 Kabachnik-Fields 反应

Kabachnik-Fields 反应是以胺、羰基化合物(醛或酮)和亚磷酸酯为底物合成 α -氨基磷酸酯的反应^[15]。胺的碱性决定了反应途径, 即“亚胺”途径和“羟基磷酸酯”途径。胺的碱性较弱时, 羰基化合物与胺反应脱去一分子水形成亚胺化合物, 亚胺化合物易受到亲核试剂 H -亚磷酸酯的进攻, 发生亲核反应^[12], 即“亚胺”途径。胺的碱性较强时, 反应途径相反, 首先羰基化合物与 H -亚磷酸酯反应形成羟基磷酸酯, 然后与胺脱去一分子水生成 α -氨基磷酸酯, 即“羟基磷酸酯”途径。但水杨醛的反应根据“亚胺”途径发生, 与胺的碱性无关。反应特点: (1) 三组分“一锅法”高效一步反应, 符合原子经济性理念; (2) 反应可在微波辅助无有机溶剂条件下进行。近年来, 许多催化剂被应用于 Kabachnik-Fields 反应中, 如氨基酸 Schiff 碱和 Lewis 酸^[16]、无水 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ ^[17]、碘^[18]等催化剂。并在无溶剂、无催化剂、在微波辅助下, 醛、胺、亚磷酸

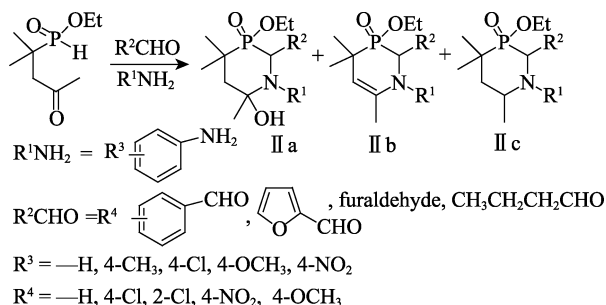
酯三组分“一锅法”制备 α -氨基磷酸酯^[19], 减轻了化学试剂对环境的危害, 符合绿色化学理念。反应通式见表 1。

2011 年, Erika^[19]等报道了在无溶剂条件下, 以伯胺、多聚甲醛和亚磷酸酯为反应底物, 微波反应器 (MW) 加热合成了 N -烷基双(磷氧物)衍生物 (I), 产率 95%。反应路线如下所示:

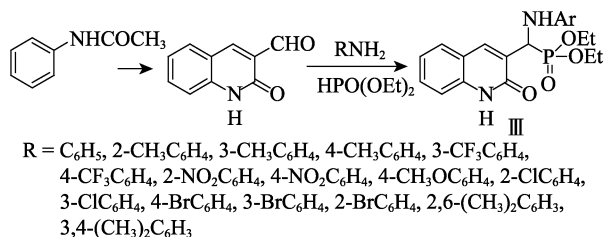


2015 年, 梁静^[17]用先 Michael 加成后 Kabachnik-Fields 反应路线拓展了磷氮六元杂环的合成。首先在有机碱条件下, 次磷酸乙酯对亚丙基丙酮进行 Michael 加成, 主要生成物是 1,4-加成产物; 然后和胺、醛进行三组分缩合反应, 得六元磷氮杂环化合

物(II)。由于次磷酸乙酯的不稳定性,在碱性环境下容易氧化,反应需要在氩气氛围下进行。作者还尝试了次磷酸铵和六甲基二硅烷胺生成 $HP(OSiMe_3)_2$,并且反应在无催化剂存在下均可进行。反应路线如下所示:



2016年,方毅林^[20]用生物电子等排原理和拼合原理设计,并用Kabachnik-Fields反应成功合成了新颖的[(苯氨基)(2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)甲基]膦酸二乙酯化合物(BAQPE)。首先以乙酰苯胺为原料,合成2-氯喹啉-3-甲醛;再与醋酸混合,制备2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲醛;最后与苯胺、亚磷酸二乙酯反应合成产物BAQPE(III)。避免了中间体席夫碱的分离。反应路线如下所示:



2017年,王玉凤^[18]等报道了由亚磷酸三烷基酯作磷源通过碘催化的Kabachnik-Fields反应合成 α -氨基磷酸酯的方法。首先以碘作催化剂,4-溴苯甲醛、亚磷酸三乙酯、对甲苯胺为原料,制备 α -氨基磷酸酯,产率84%;然后以上述产物、甲醛溶液、二氧六环为反应底物,得含磷酸酯的苯并噁嗪化合物(IV)。反应速度快,底物的适用性较广。反应为合成 α -氨基磷酸酯提供了高效简洁的方法。反应路线如下,机理见图1。

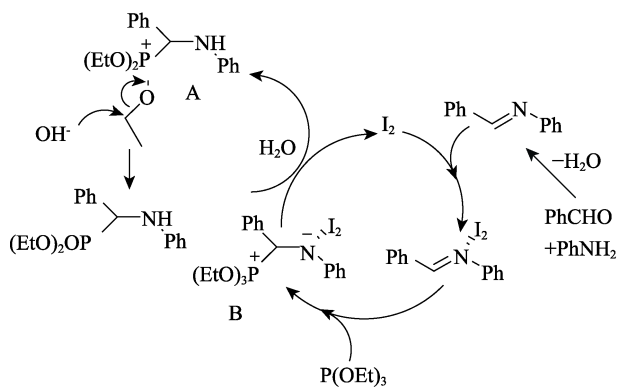
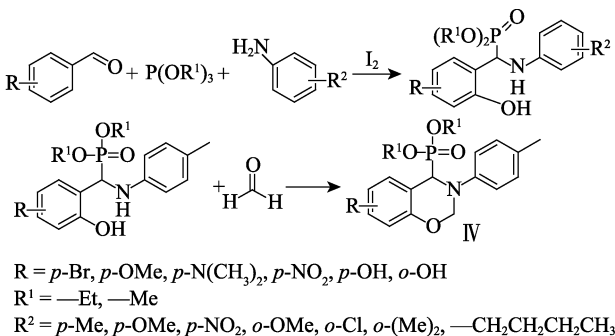
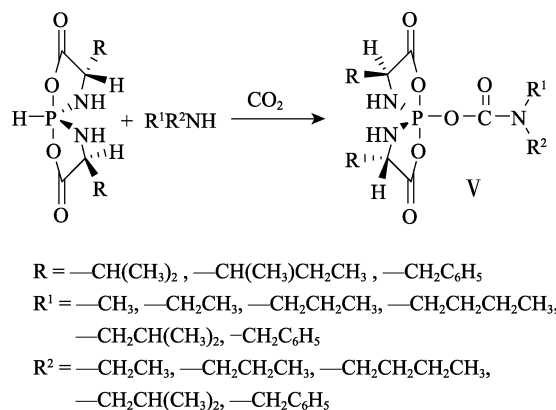


图1 Kabachnik-Fields反应机理图
Fig. 1 Schematic diagram of Kabachnik-Fields reaction mechanism

1.2 Atherton-Todd 反应

Atherton-Todd 反应是以亚磷酸二烷基酯和伯胺或仲胺作反应底物,在四氯化碳存在条件下碱性环境中反应生成氨基磷酸酯的过程。反应底物添加顺序决定了反应机理,首先H-亚磷酸酯通过氯代烃转化成含P—Cl键五配位磷中间体,亲核试剂醇、胺或硫醇的负离子进攻中间体的P—Cl键反应生成多种五配位磷化合物。反应由碱的强度确定反应速度,通常反应中有机胺类化合物作碱。近年来,反应还扩展到亚磷酸二烷基酯与非醇胺试剂的反应。反应应用于苯酚脱氧、合成 ω -官能化的氨基磷酸酯等。反应通式见表1。

2014年,高鹏^[21]在Atherton-Todd反应基础上进一步研究了在 CO_2 插入下双氨基酸氢磷烷与仲胺的反应,并合成了氨基甲酸螺磷烷酯化合物。用四氯化碳作卤化剂,双氨基酸氢磷烷、仲胺为原料反应,合成氨基甲酸螺磷烷酯(V)。反应体系中引入 CO_2 氛围,抑制了副反应的发生及焦螺磷烷酯(P—O—P)的生成,并能生成单一的氨基甲酸螺磷烷酯化合物,提高了反应产率;反应不需要过渡金属的催化,是一种环境友好型的固定 CO_2 的方法。反应路线如下,机理见图2。



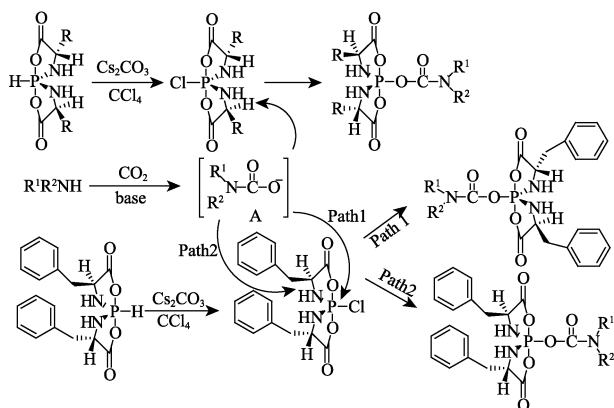
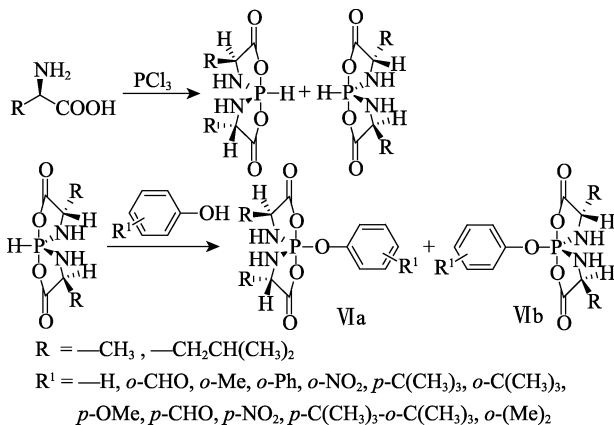


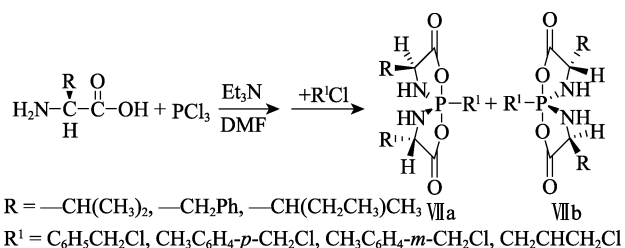
图 2 Atherton-Todd 反应机理图

Fig.2 Schematic diagram of Atherton-Todd reaction mechanism

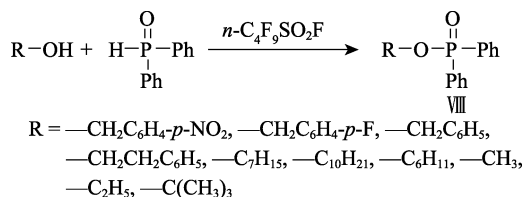
2015 年, 游晓辉^[22]主要研究了五配位双亮氨酸氢磷烷和五配位双丙氨酸氢磷烷与酚的类 Atherton-Todd 反应及其立体化学机理。第一步用 L-亮氨酸(丙氨酸)、三氯化磷、三乙胺制备五配位双亮氨酸(或双丙氨酸)氢磷烷; 第二步, 五配位氨基酸氢磷烷和酚类作为原料, 室温搅拌下进行反应得产物(VI)。为减少第一步反应的副反应发生, 降低了反应温度, 从而提高产率, 并且缩短了反应时间, 均可在数分钟内完成反应。反应路线如下所示:



2016 年, 代旺^[23]提出了用相转移催化剂四丁基碘化铵(PTC)催化 Atherton-Todd 反应的方法。首先用 L-氨基酸、三氧化磷、三乙胺反应制备双氨基酸氢磷烷的光学纯的一对非对映异构体, 并分离了产物的非对映异构体; 然后构型纯的双氨基酸氢磷烷和烯丙基卤代烃在四丁基碘化铵作相转移催化剂的条件下进行 Atherton-Todd 反应。反应路线如下所示:



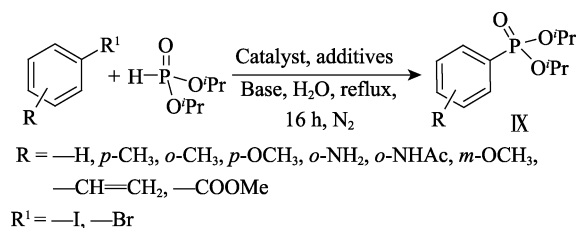
2017 年, Wang^[24]等报道了在空气及三乙胺存在下通过二氟苯基磷氧化物和醇进行 Atherton-Todd 反应合成二苯基次磷酸酯的有效方法。以对硝基苄醇、二苯基磷氧化物为原料, 在 *n*-C₄F₉SO₂F 辅助下反应, 得目标产物 VIII。在此反应中, 全氟烷基磺酰氟既不能用来辅助苯酚和胺与氢氧化磷或 *H*-磷酸酯的反应, 也不能用于醇与 *H*-磷酸酯的辅助反应。反应路线如下所示:



1.3 偶联反应

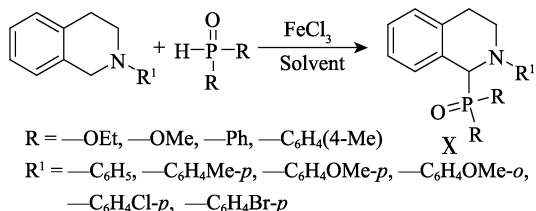
偶联反应是以 *H*-亚磷酸酯和碳碳不饱和键为反应底物, 在金属盐催化条件下反应形成含 C—P 键含磷化合物的反应。反应过程中, *H*-亚磷酸酯与催化剂金属盐反应形成络合物, 然后金属盐络合物转金属反应, 最后经过消除反应合成目标产物。因其不需要使用官能团化的底物被众多化学研究者和工作者关注。该反应主要有以下优势: (1) 反应条件较温和, 底物实用性范围较广; (2) 原子经济性高, 契合绿色化学发展理念。并在有机合成与工业生产中被广泛应用。反应通式见表 1。

2013 年, 许凯^[25]首次报道了在有机相或者水相中过渡金属催化 *H*-亚磷酸二烷基酯与惰性的芳基氯代物的 copper-free Sonogashira 偶联反应, 并合成了一系列芳基内炔化合物。在有机相中, 以环钯化合物 palladacycle II 作催化剂, 芳基氯代物与 *H*-亚磷酸二异丙酯为原料进行反应。在水相中, 以二茂铁亚胺环钯化合物 palladacycle II / X-Phos 作催化剂, 4-溴苯甲醚与二异丙基 *H*-亚磷酸酯共同溶于水中, 进行反应, 最高气相产率为 69%。在水相中添加异丙醇可抑制二异丙基 *H*-亚磷酸酯水解, 气相产率提高到 95%。水相中以价廉易得反应物通过偶联反应生成目标产物(IX), 最大限度地降低了生产成本, 使得其反应具有巨大的工业应用价值。反应路线如下所示:



2014 年, 罗莎^[26]提出一条安全、方便、环境友

好并高效的交叉脱氢偶联反应来制备 α -氨基磷酸酯化合物方案。首先,用四氢异喹啉制备叔胺 *N*-芳基四氢异喹啉;然后,以 *N*-芳基四氢异喹啉和亚磷酸二烷基酯类化合物为原料,合成 α -氨基磷酸酯化合物(X),产率在 78%~87%。但底物亚磷酸二烷基酯换为二芳基磷氧化合物时,会使得反应产率大大降低。反应路线如下所示:



2015 年,闵泽辉^[27]报道了银盐催化制备吡啶基磷酸酯的方法。首先,以吡啶、溴化苄为原料制备中间体 1-苄基吡啶;然后,以 1-苄基吡啶、亚磷酸二乙酯为原料,并在 AgNO₃/K₂S₂O₈ 体系下催化氧化发生交叉偶联反应,中等较高产率合成了吡啶基磷酸酯(XI)。反应可实现催化剂的循环利用,可减少过渡金属的用量,并减轻对环境的危害,同时更加贴近绿色化学的理念。反应路线如下,机理见图 3。

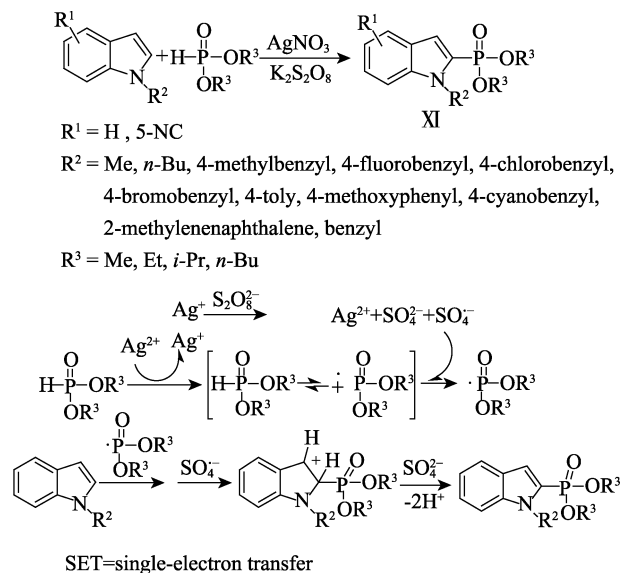
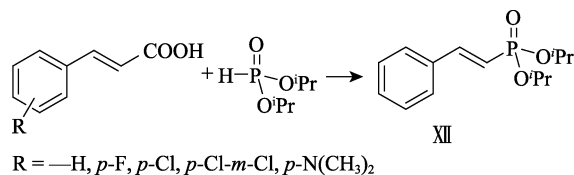


图 3 偶联反应机理图

Fig. 3 Schematic diagram of coupling reaction mechanism

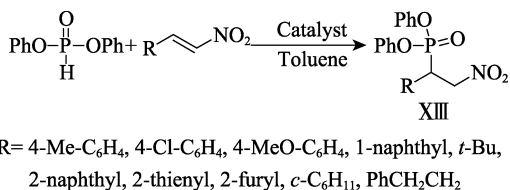
2017 年,张云^[28]报道了用 α,β -不饱和羧酸经过脱羧交叉偶联来构筑 C—P 键。以肉桂酸、亚磷酸二异丙酯为原料,在氩气氛围下进行脱羧偶联反应,制得芳基乙烯基磷酸酯化合物(XII)。单取代的氯原子和双氯原子均可用于偶联反应;并且芳环空间位阻对反应影响不大。但苯环上电子云密度减低时,不利于脱羧反应进行。反应路线如下所示:



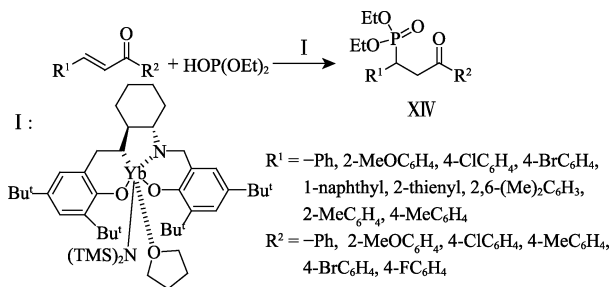
1.4 Michaels 加成反应

Michaels 加成反应是以 *H*-亚磷酸酯与含碳碳不饱和键化合物为反应底物,在碱性催化剂作用下发生加成反应的过程。反应是 1,4-共轭加成反应过程,一个提供亲电共轭体系的化合物(受体)与一个提供亲核碳负离子化合物(给体)的加成反应。反应被广泛应用于天然产物和药物的合成。反应通式见表 1。

2011 年, Yoshihiro^[29]等提出用构象灵活的有机催化剂开发了在有机溶剂中亚磷酸二苯酯与硝基烯烃的 P-Michaels 加成反应。以亚磷酸二苯酯与硝基烯烃为原料,得加成产物(XIII)。实验证实,在非极性溶剂中能够更好地提供对映体选择性。加入水时,观察到对映体选择性显著改善,产率由 89%增至 95%。该反应涉及反应底物范围较广泛,与芳香族和脂肪族硝基烯烃的反应均有高的对映体选择性。反应路线如下所示:



2014 年, Li^[30]等提出用镧系金属作催化剂,通过不对称 Michaels 加成反应方法来实现 C—P 键形式的转化。以手性配体与[(Me₃Si)₂N]₃Yb(1-Cl)Li(THF)₃(四配位的镱甲硅烷基酰胺)络合物作催化剂,亚磷酸二乙酯和查耳酮为原料,得目标产物(XIV)。并验证反应温度降至 0 °C 时,反应产率几乎没有损失,对应选择性也显著提高;改变加料方式,对应选择性从 73%很明显增至 89%,产率也提高到 94%。反应路线如下所示:



2017 年,罗永阳^[31]用便宜易得的化学原料,合成手型氮杂半冠醚配体,将其作催化剂催化亚磷酸

酯与酮的不对称 Michael 加成反应。并验证在最佳反应条件下具有较为广泛的底物适用性, 产物 (XV) 产率均在 83%~99%。但是没能成功分离最终目标产物的两对非对映异构体, 也没有确定其产物的构型。反应路线如下, 机理见图 4。

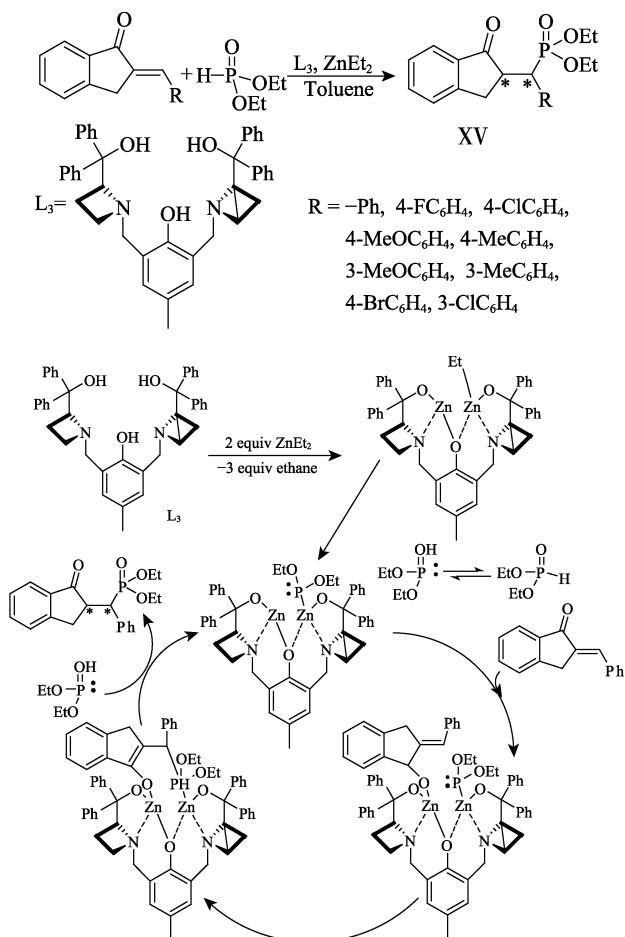


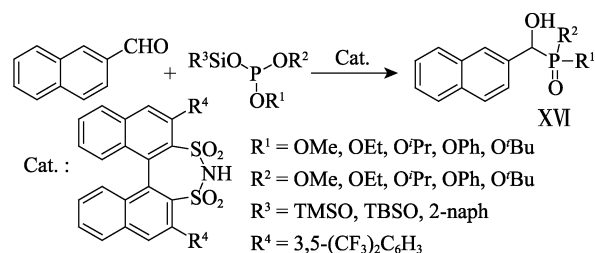
图 4 Michael 加成反应机理图

Fig. 4 Schematic diagram of Michael addition reaction mechanism

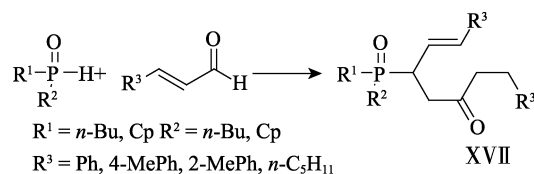
1.5 Abramov 反应

Abramov 反应是以醛或酮和 *H*-亚磷酸酯为反应底物, 在有机强碱 (醇负离子) 条件下发生加成反应生成 α -羟基磷酸酯的反应。其中, 亚磷酸酯的相对物质的量决定了反应产物, 亚磷酸酯与羰基化合物经历对碳原子的亲核加成反应, 通过将磷酸酯中氢或烷基或甲硅烷基从与磷相连的氧转移到新合成的醇盐中心形成四面体, $n(\text{醛}) : n(\text{有机碱}) = 2 : 1$ 时, 加入第二个醛分子导致环磷酸酯或线性烷基磷酸酯转移。近年来, 应用于反应的催化剂有手性二磺酰亚胺^[13]、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU)^[32] 以及其他有机碱^[33], 在有机溶剂中高产率生成目标产物。但无催化剂、无溶剂或者在微波辅助下减少使用有机试剂的 Abramov 反应并未见相关报道。反应用于合成 α -羟基衍生物等, 通式见表 1。

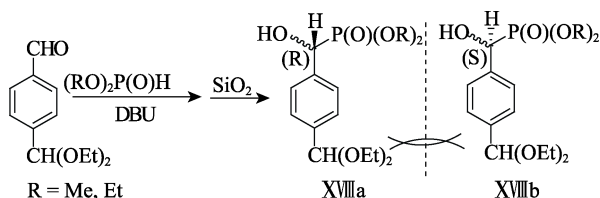
2014 年, Guin^[13] 等报道了一种催化对映选择性 Abramov 反应。以 2-萘甲醛、二乙基三甲基硅烷基亚磷酸酯为反应底物, 以手性二磺酰亚胺作催化剂, 合成了几种官能团化的 α -羟基磷酸酯 (XVI), 产率高达 98%。实验原料量可缩放, 在温和反应条件下可以应用于 1 g 原料。并且有效避免了使用金属催化的缺点。反应路线如下:



2015 年, 赵亚磊^[33] 首次报道了将传统合成 α -羟基磷酸酯的方法与氧化还原转化反应结合, 用不饱和醛化合物制备 α -酰氧基磷氧化合物。以二丁基磷氧与肉桂醛作反应底物, 在希莱克管中反应, 产率达 86%。反应由碱协助的氧化还原体系, 无需过渡金属或氮杂环卡宾催化, 无需借助膦基化试剂, 二烷基磷氧和不饱和醛反应合成一系列 α -酰氧基磷氧化合物 (XVII)。反应具有氧化还原转化过程中的原子经济性、氧化还原经济性和步骤经济性的优点, 并避免了使用酰氯试剂带来的缺点 (步骤经济性差, 副产物对环境不友好)。反应路线如下:



2017 年, Kolodyazhna^[32] 等报道了合成手性磷酰基苯甲醛的方法。首先, 用亚磷酸二甲酯与 4-二乙氧基甲基苯甲醛为反应底物, 在 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳烯 (DBU) 催化下发生 Abramov 反应, 得对映体 (*S*) 和 (*R*)-1-羟基甲基磷酰基苯甲醛 (XVIII); 然后, 与 (二乙基氨基) 三氟代硫烷在室温或适度冷却下反应生成相应的氟化衍生物。合成的手性磷酰基苯甲醛是用于制备手性磷类似物的天然化合物的起始反应底物。如磷酸酪氨酸 C-P 类似物的合成, 反应路线如下:



2 应用研究进展

近年来, 化学家们在以上反应机理方面开展的大量卓有成效的研究工作, 反应日臻成熟。从上述综述来看, 反应具有经典成熟、界面友好、经济性好、环境友好以及易于工业化等特点。从其性能来看, α -氨基磷酸酯、 α -羟基磷酸酯以及 ω -官能化的氨基磷酸酯等衍生物均具有除草、抗菌、抗肿瘤等生物活性, 将其引入药物分子可作为药物的有效载体, 并可以增强药物的脂溶性, 促进细胞对药物的吸收。在三次采油中, 基于磷酸酯表面活性剂良好的乳化性能, 能迅速将岩石表面的原油分散、剥离, 形成水包油型乳状液, 从而改善油水两相的流度比, 提高波及系数。因此, 在新材料、新能源以及生命科学等方面具有巨大的应用潜力。

2.1 生命科学

在生物体中, 一些磷酸的衍生物作为核酸、辅酶的组成部分^[34], 对生命活动有着极其重要的意义。一方面磷酸二酯将 DNA 和 RNA 之间的核糖核苷酸连接起来形成载体物质在生物体内调控遗传信息^[35]; 另一方面在含有磷酸或焦磷酸等含磷物质作辅酶的条件下, 生物体才能完成大多数的细胞内酶促反应。与此同时, 含磷酸脂的磷化合物参与了生命体内的大多数新陈代谢过程^[36]。大多数蛋白酶的活性是靠磷酸化和去磷酸化来完成的^[37], 可逆蛋白磷酸化反应是生物信息在细胞内传递的主要方式, 是细胞生长、代谢、癌变和增殖的调控中心^[14]。细胞酶可逆共价修饰最重要的是对靶蛋白的磷酸化, 由腺嘌呤核苷三磷酸 (ATP) 供给磷酸基和能量, 磷酸基转移到靶蛋白特异的酪氨酸、苏氨酸或丝氨酸残基上, 蛋白的脱磷酸是由蛋白磷酸酶催化水解反应将磷脱下^[38]。含磷化合物也参与了 ATP 能量转移过程, 磷酸肌酸水解过程中释放的能量将腺嘌呤核苷二磷酸 (ADP) 和磷酸合成 ATP。有机磷化合物以连接作用形成载体、辅酶作用以及水解提供能量等方式参与生物体内的生命活动, 其化学本质均属于磷酸化反应。因此, 磷元素对研究生命体的起源与进化具有十分重要的意义。

2.2 高端日化

表面活性剂在日化产品中主要起乳化、分散、增溶、润湿等作用。近年来, 随着经济的快速发展, 传统日化产品已不能满足人们日益对美好生活的追求, 高端日化产品除在分子结构与功能上多样化外, 另一重要特征是相容性与友好性, 含磷化合物因与细胞膜磷脂化合物结构相似具有良好相容性^[39]而成为高端日化研究的方向。研究表明, 化妆品及其他吸水性产品中添加有机磷化合物类表面活性剂成

分, 能提升它们的吸水性。有机磷化合物类表面活性剂通常作为乳化剂的组分用到日用化学品中^[40], 因为其与人类皮肤特有的亲和性以及安全性, 对皮肤无任何的不良刺激, 备受青睐, 成为人们常用化妆品、洗发香波及沐浴乳的主要成分^[6]。同时由于有机磷化合物类表面活性剂的生物相容性和降解性, 不仅对环境友好, 且具有生物安全性。与常用的离子型表面活性剂相比, 含磷表面活性剂可抑制皮肤中水分的蒸发达到保湿的效果。通过磷酸化反应合成磷酸酯化合物, 用于提高维生素 C 的稳定性, 在化妆品中, 添加质量分数 2% 左右的维生素 C 磷酸酯镁能明显减轻色斑, 美白皮肤且无任何刺激性^[41]。

随着人们年龄的增长, 胶原纤维和弹性纤维数量和质量随之减少, 使得皮肤松弛而产生皱纹。目前美容抗皱的方法有很多, 但本质均是增加胶原纤维和弹性纤维数量和质量。此过程中需要用 Masson 氏三色染色法^[42]测定胶原纤维及弹性纤维的数量和质量, 其中主要染色成分是磷钼酸和磷钨酸, 磷钼酸作用于胶原纤维, 磷钨酸作用于纤维胶质、神经胶质等, 促进组织有选择的染色, 减少背景和核的染色, 使得背景清晰^[43]。

2.3 航空航天

近年来, 随着航空航天产业的快速发展, 对质量、效率及绿色生产提出了更高的要求。如飞机制造是极其复杂的工程, 它是集高、精、尖技术于一身的高端产业, 也是制造工业中最为复杂的高技术产品之一, 因此飞机的清洗保洁也是保持飞机良好性能的重要环节^[44]。但国内航空企业几乎都是采用较传统的人工清洗方式进行清洗, 仍然处于落后状态。清洗方式不仅成本高、效率低、磨损零件、对环境也有一定污染, 而且对工作人员来说劳动强度大、技术含量低, 且有毒有害物质会危害工作人员的身体健康^[45]; 更重要的是这种清洗方式导致飞机管件受到清洗环境恶化的二次污染, 使得其不易达到规定的高清洁程度^[46]。随着科学技术的发展与进步, 航空航天领域对飞机、卫星等的清洁程度提出了更高要求, 传统清洗方式的清洁程度已不能满足当前需求^[47]。因此对其表界面材料进行改性形成“三防”材料^[48], 提高防水、防油和防污能力的研究有着重大的理论意义和实践应用价值, 既满足国防建设和经济发展的需要, 而且积极响应了国家“绿色化学”^[49]的倡议。纳米改性的磷酸酯型表面活性剂^[50]应用于此, 可达到表面形成“三防”(防水、防油、防污)材料的要求。

2.4 医学医药

由于有机磷化合物良好的生物和药物活性, 引起医学医药领域工作者和研究者的研究兴趣。研究

者们围绕环状核苷酸的类似物、衍生物展开了研究,发现是一类调节控制细胞分化与生长的有效药物。有机磷化合物及其衍生物可以选择性抑制病毒或肿瘤的 mRNA 表达,并对艾滋病也有抑制作用^[14],如临床上应用的 Foscarnet 抗艾滋病和胆固醇基磷酰齐多夫定 (CHPZ) 治疗艾滋病药物、环磷酰胺免疫抑制剂药物等。在各类功能有机磷化合物中, β -氨基酸的含磷类似物 β -氨基磷酸酯具有抗植物病毒、杀菌、抗癌和抗氧化^[14]等多种生物活性和药物活性,成为人们研究的热点。

2.5 三次采油

石油被称为“工业血液”,石油紧缺与大量资源未能高效开发,将严重影响国家能源安全和制约经济发展。油田开采大致分为 3 个阶段:一次采油技术、二次采油技术和三次采油技术^[51]。在众多三次采油技术中,化学驱以其“性价比高”而受到科研工作者的广泛关注,化学驱涉及到一种重要的驱油用新材料——磷酸酯类表面活性剂。化学驱油用新材料主要解决液/固界面与液/液界面的问题^[8]。磷酸酯型表面活性剂具有良好的乳化和分散等性能,在液/固界面对原油产生较强的乳化能力,使得岩石上的原油能够快速分散、剥离形成水包油 (O/W) 型乳液,从而改善油水两相的流度比、提高波及系数;液/液界面要求驱油用材料具有很高的界面活性,较好地降低油水界面张力与油藏环境的适应性。近年来,化学工作者们将纳米材料引入油田化学领域中,实现纳米技术与现有化学驱技术相结合,发挥纳米技术的优势^[52]。但纳米颗粒具有较大的表面能很容易发生团聚而失去自身独特的性能。磷酸酯型表面活性剂具有良好的稳定性和分散性能,可用于改性纳米材料,有效阻止纳米颗粒在溶液中的团聚。

3 结束语

近年来,科学家们在磷化合物研究与开发方面取得了较大的发展,不断地丰富磷化合物理论基础,显著地拓展了其应用领域,磷化合物呈现出越来越广泛的应用前景。尽管如此,仍需在以下方面进行系统探索研究工作:

(1) 分子结构设计的多样化研究。在新型低成本表面活性剂的结构基础上,结合磷化合物良好的洗涤乳化、生物降解以及生物安全性,开发新型磷酸酯表面活性剂,拓宽磷酸酯表面活性剂的应用领域,并在高端日化、医学医药以及三次采油等领域发展更为重要的作用。

(2) 化合物合成方法的研究。有机磷化合物合

成均是通过经典反应进行,工艺线路简单,“一锅煮”合成方式,反应条件较温和,产率高,符合原子经济性理念等诸多优点,但在溶剂的选择上还未达到绿色化学要求,产业化差,需加强溶剂和催化剂选择的研究,对合成方法的进一步研究探索,有助于有机磷化合物的产业化生产。

参考文献:

- [1] Huang Xiaoli (黄晓丽). Study in the synthesis and transformation of α -carbamate methyl phosphonate and oxaziridine[D]. Zunyi: Zunyi Medical University (遵义医学院), 2017.
- [2] Liu Shuang (刘双), Li Yuming (李玉明), Wang Dian (王典), *et al.* Research progress of asymmetric synthesis of optically active P-stereogenic organophosphoryl compounds by chiral induction [J]. Chinese Journal Organic Chemistry (有机化学), 2018, 38: 341-349.
- [3] Mahesh R S, Mukunda P K, Dibya S S. *et al.* Outcome of low dose cyclophosphamide for induction phase treatment of lupus nephritis, a single center study[J]. BMC Nephrology, 2016, 17: 104.
- [4] Han Guosheng (韩国胜), He Cheng (何成), Zhao Junfeng (赵军峰), *et al.* Synthesis and characterization of phosphoryl derivatives of dihydroxy anthraquinones[J]. Chinese Journal Organic Chemistry (有机化学), 2011, 31(11): 1848-1851.
- [5] Zheng Yi (郑毅), Yang Yifeng (杨艺峰), Li Hua (李华), *et al.* New type coating choose for PCBA of spacing model products[J]. Electronics Process Technology (电子工艺技术), 2015, 36(2): 89-93.
- [6] Wu Wangbo (吴望波), Zhao Li (赵莉), Zhang Huatao (张华涛), *et al.* Performance and applications of surfactants (X X VI) applications of surfactants in cosmetics[J]. China Surfactant Detergent & Cosmetics (日用化学工业), 2016, 46(2): 75-79.
- [7] Yang Jia (杨佳), Xiao Jing (肖晶), Zhou Yongbo (周永波), *et al.* Recent advances in the synthesis of organophosphorus compounds via cross coupling between readily available materials and P-H compounds[J]. Chinese Journal Organic Chemistry (有机化学), 2017, 37: 1055-1068.
- [8] Cheng Yuqiao (程玉桥), Liang Shuqin (梁书芹), Zhang Xiansong (张贤松), *et al.* Research progress of gemini type oil displacement agent intermediates double end-capping agent[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2017, 34(12): 1321-1328.
- [9] Peng Zhongli (彭忠利), Duan Xianjian (段先建), Huang Guoshu (黄国书). Surface modification of nano-silica by organic phosphorus and its application in polypropylene[J]. China Plastics (中国塑料), 2016, 30(2): 59-63.
- [10] Cui Xuyuan (崔旭元), Gao Wanxian (高万贤). Research status and development prospect of biomimetic superhydrophobic materials[J]. Knitting Industries (针织工业), 2018, (1): 63-67.
- [11] Stéphanie L C, Mathieu B, Hélène C G, *et al.* Atherton-Todd reaction: Mechanism, scope and applications[J]. Beilstein Journal Organic Chemistry, 2014, 10: 1166-1196.
- [12] Cherkasov R A, Galkin V I. The Kabachnik-Fields reaction: Synthetic potential and the problem of the mechanism[J]. Russian Chemical Reviews, 1998, 67(10): 857-882.
- [13] Guin J, Wang Q, Manuel V G, *et al.* The catalytic asymmetric Abramov reaction[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2014, 54(1): 355-358.
- [14] Qu Zhibo (屈智博). Applications of H-phosphonates in synthesis of phosphorus-containing functional compounds[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University (郑州大学), 2012.
- [15] György K, Erika B. The Kabachnik-Fields reaction: Mechanism and synthetic use[J]. Molecules, 2012, 17: 12821-12835.
- [16] Wan Dehui (万德惠). Chiral BINOL-amino acid schiff bases and its metallic complexes as catalysts for asymmetric Kabachnik-Fields

- reaction[D]. Haikou: Hainan Normal University(海南师范大学), 2013.
- [17] Liang Jing (梁静). Study on the synthesis of P, N-heterocycles[D]. Xuzhou: China University of Mining and Technology (中国矿业大学), 2015.
- [18] Wang Yufeng (王玉凤), Yang Yajie (杨雅杰), Huang Ling (黄玲), *et al.* Iodine catalyzed Kabachnik-Fields reaction of trialkyl phosphites: Facile access to benzoxazine containing phosphorus[J]. Chinese Journal Organic Chemistry (有机化学), 2017, 37(12): 3220-3228.
- [19] Erika B, Eszter F, Péter P, *et al.* N-Benzyl and N-aryl bis(phospha-Mannich adducts): Synthesis and catalytic activity of the related bidentate chelate platinum complexes in hydroformylation[J]. Journal of Organometallic Chemistry, 2012, 717: 75-82.
- [20] Fang Yilin (方毅林). Synthesis and biological activities of quinolin-2(1*H*)-one derivatives [D]. Changsha: Hunan University (湖南大学), 2016.
- [21] Gao Peng (高鹏). Study on the CO₂ insertion reaction and mechanisms of chiral bisamino hydrospiroporphoranes with second amines[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University(郑州大学), 2014.
- [22] You Xiaohui (游晓辉). The Investigation of the stereochemistry of the Atherton-Todd-type reactions of bis (aminoacyl) spiroporphoranes containing a chiral phosphorus center with phenols[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University (郑州大学), 2015.
- [23] Dai Wang (代旺). Researches on the reactions and mechanisms of bisamino hydrospiroporphoranes with allylic halides[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University (郑州大学), 2016.
- [24] Wang W Y, Jin H A, Yan Z H, *et al.* Perfluoroalkanosulfonyl fluoride-assisted Atherton-Todd-like reaction of diphenylphosphine oxide with alcohols under air generating diphenylphosphinate esters[J]. Tetrahedron Letters, 2017, 58(36): 3489-3492.
- [25] Xu Kai (许凯). Palladium-catalyzed the coupling reaction involving dialkyl H-phosphonate or terminal alkynes[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University(郑州大学), 2013.
- [26] Luo Sha (罗莎). Applications of metal catalyzed C—H bonds activation in the synthesis of pharmaceutically active units[D]. Wuxi: Jiangnan University (江南大学), 2014.
- [27] Min Zehui (闵泽辉). Synthesis of α -indole phosphonate ester based on CDC reaction[D]. Changsha: Hunan University(湖南大学), 2015.
- [28] Zhang Yun (张云). Studies of copper-catalyzed decarboxylative coupling reaction of α , β -unsaturated carboxylic acids with CF₃CH₂I Or HP(O)(O*i*Pr)₂[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University (郑州大学), 2017.
- [29] Yoshihiro S, Natsuko H, Rika T, *et al.* Enantioselective phosphamichael reaction of diphenyl phosphonate with nitroolefins utilizing conformationally flexible guanidinium/bisthiourea organocatalyst: assembly-state tunability in asymmetric organocatalysis[J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2011, 353(14/15): 2631-2636.
- [30] Li G Y, Wang L, Yao Z G, *et al.* Chiral ytterbium silylamide catalyzed enantioselective phosphamichael addition of diethyl phosphite to chalcones[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2014, 25(13/14): 989-996.
- [31] Luo Yongyang (罗永阳). Direct catalytic asymmetric michael addition reaction of dialkyl phosphites to 2-benzylidene-1-indanones by a chiral dinuclear zinc catalyst[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University (郑州大学), 2017.
- [32] Kolodyazhna A O; Grishkun E V, Kolodyazhnyi O I. Synthesis of chiral phosphonobenzaldehydes and phosphonotyrosine[J]. Russian Journal of General Chemistry, 2017, 87: 5.
- [33] Zhao Yalei (赵亚磊). Studies on the transformation of P(O)—H bonds and its application in organic synthesis[D]. Changsha: Hunan University (湖南大学), 2015.
- [34] Liu Mingyu (刘明玉). Evaluation of two animal models of hyperuricemia based on lipid metabolomics[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine (北京中医药大学), 2018.
- [35] Xie Xinqiang (谢新强). Phosphorothioate DNA as an antioxidant in bacteria[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University(上海交通大学), 2012.
- [36] Zhao Yufen (赵玉芬), Li Yanmei (李艳梅). Phosphor chemistry and process of life chemistry[J]. Science and Technology Review (科技导报), 1994, (3): 6-8.
- [37] Dai Zhengqing (戴政清), Wang Yuen (王宇恩), Liu Jian (刘剑), *et al.* Progress on the synthesis of phosphopeptides by the Fmoc solid-phase strategy[J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry (中国药物化学杂志), 2011, 21(1): 70-76.
- [38] Wang Jingyan (王镜岩), Zhu Shenggen (朱圣庚), Xu Changfa (徐长法). Biochemistry[M]. Third edition. Beijing: Higher Education Press (高等教育出版社), 2002: 548.
- [39] Mei Fangyi (梅方义), Cao Dong (曹栋). Preparation of a new kind of mixed micelle based on phosphatidylcholine and nonionic surfactant[J]. Science and Technology of Food Industry (食品工业科技), 2011, 33(6): 336-339.
- [40] Zhang Jun (张军), Zhan Jiefang (詹结纺). The performance and mechanism of emulsifier and its application in cosmetic formulations[J]. Scientific and Technological Innovation (科学技术创新), 2018, (21): 26-27.
- [41] Zhang Wei (张玮), Wang Aijun (王爱军), Kou Yinke (寇寅客). On the synthesis of the vitamin C derivatives in cosmetic[J]. Journal of Shijiazhuang Vocational Technology Institute (石家庄职业技术学院学报), 2008, 20(2): 11-13.
- [42] Zhai Shaohua (翟少华), Jia Qinrui (贾钦瑞), Li Shuxian (李淑娴), *et al.* Microscopy and ultrastructure morphological study on skin tissue of bullfrog[J]. Chinese Journal of Wildlife (野生动物学报), 2018, 39(1): 105-109.
- [43] Zhao Juan (赵娟). The application research of autologous skin fibroblasts in medical cosmetology[D]. Changchun: Jilin University (吉林大学), 2007.
- [44] Gu Renwan (顾仁碗), Zhang Hongzhi (张宏志). Aircraft corrosion and protection[J]. Science and Technology & Innovation (科技与创新), 2018, (12): 68-70.
- [45] An Haiming (安海明). Special-shaped tube cleaning and cleanliness testing technology research[D]. Shenyang: Shenyang Aerospace University (沈阳航空航天大学), 2018.
- [46] Zhang Hongrui (张洪瑞). Design and simulation of a high cleanliness cleaning equipment for aircraft tubes[D]. Shenyang: Shenyang Aerospace University (沈阳航空航天大学), 2016.
- [47] Shang Hufeng (商虎峰), Shi Baojun (师保俊), Zhang Huzhen (张枯珍), *et al.* The design of aircraft parts cleaning production line automatic control system based on PLC[J]. Manufacturing Automation (制造业自动化), 2018, 40(7): 94-98.
- [48] Liu Gengxin (刘庚鑫). A new material to improve the effectiveness and longevity of material civilization—On the application of new technology of nano coating[J]. Total Corrosion Control (全面腐蚀控制), 2018, 32(7): 1-5.
- [49] Yang Yang (杨洋), Zhao Kui (赵奎), Zhu Hongbo (朱鸿博). Green chemistry-A new concept of chemistry[J]. Chemical Enterprise Management (化工管理), 2018, (14): 17-18.
- [50] Chen Xiaoping (陈小萍), Liu Junkang (刘俊康), Chen Yepu (陈烨璞), *et al.* Properties of nano-CaCO₃ modified by a series of phosphate surfactants and their application in PVC[J]. Journal of Southern Yangtze University (Natural Science Edition) (江南大学学报: 自然科学版), 2002, (3): 266-268.
- [51] Li Naishi (李乃师), Zhao Xudong (赵旭东), Fu Yanli (付彦丽), *et al.* Research status and future development of tertiary oil recovery technology[J]. Chemical Enterprise Management (化工管理), 2018, (18): 121-122.
- [52] Li Yuan (李原). Study on application of alumina nanofluids in surfactant flooding[D]. Chengdu: Southwest Petroleum University (西南石油大学), 2017.