

氟硼二吡咯(BODIPY)荧光染料的合成研究进展

刘斌凯 滕坤旭 牛丽亚* 杨清正*

(北京师范大学化学学院 北京 100875)

摘要 氟硼二吡咯(BODIPY)荧光染料因为具有优异的光物理性能、良好的生物相容性以及易于合成和修饰等优点,在生命科学、化学分析和光电材料等领域得到了广泛应用.丰富的合成及衍生策略为其广泛应用提供了基础,引起了研究者的极大关注.总结了 BODIPY 荧光染料不同反应位点的修饰策略,并单独介绍了基于 BODIPY 的 Pd 催化交叉偶联反应和氧化偶联反应,最后对该领域的发展进行了展望.

关键词 氟硼二吡咯(BODIPY); 荧光染料; 合成; 功能化修饰

Progress in the Synthesis of Boron Dipyrromethene (BODIPY) Fluorescent Dyes

Liu, Bin-Kai Teng, Kun-Xu Niu, Li-Ya* Yang, Qing-Zheng*

(College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875)

Abstract Boron dipyrromethene (BODIPY) dyes are widely used in the fields of life sciences, chemical analysis and optoelectronic materials due to its excellent photophysical properties, favorable biocompatibility, facile synthesis and modification *etc.* The synthesis and derivative strategies of BODIPY provide the basis for its wide application and have attracted great attention from researchers. In this review, the modification strategies for different reaction positions of BODIPY have been discussed, and Pd-catalyzed cross-coupling reactions and oxidative coupling reactions about BODIPY are discussed individually. Finally, the development of this field is prospected.

Keywords boron dipyrromethene (BODIPY); fluorescent dyes; synthesis; functional modification

有机荧光染料在电致发光、荧光探针、生物成像、防伪等领域有着广泛的应用.常见的有机荧光染料包括氟硼二吡咯(BODIPY)^[1-2]、荧光素^[3-4]、香豆素^[5]、罗丹明^[6]、菁染料^[7]、酞亚胺类^[8-10]和硝基苯并恶二唑(NBD)类^[11]等.其中, BODIPY 类有机荧光染料具有优异的光物理性质,如摩尔消光系数大、荧光量子产率高、吸收和发射半峰宽窄、光物理性能受外界环境(比如溶剂、pH等)影响小等.更重要的是, BODIPY 具有良好的生物相容性并且易于合成和修饰,其光物理性能可以通过分子修饰进行调节, BODIPY 荧光染料的发光基本上可以覆盖整个可见光区,并且能够延伸到近红外区域.因此,近二三十年来 BODIPY 成为一类备受关注的荧光染料,在诸多领域得到了非常广泛的应用,如荧光探针、生物成像、光动力治疗光敏剂、上转换发光材料、激光染料以及太阳能电池的敏化剂等^[12-21].

1968年, Treibs 和 Kreuzer^[22]首次报道了 BODIPY 荧光染料的合成,但在当时并未引起研究者的关注.直到 1985 年, Wories 等^[23]利用氯磺酸将磺酸基团引入 BODIPY 的 β 位得到了水溶性的 BODIPY 荧光染料,并将其应用于小鼠的血管造影, BODIPY 荧光染料才开始引起人们的关注,有关 BODIPY 的研究也开始增多.图 1 为 1990 年至 2021 年以 BODIPY 为主题的文献年度发表数量.由图可以看出,从 2008 年至 2021 年, BODIPY 荧光染料的相关研究在持续增加.

随着有关 BODIPY 光物理性能及其应用的研究增多, BODIPY 荧光染料的合成也引起了化学家的极大兴趣,近年来得到了快速的发展.这篇综述主要介绍 BODIPY 荧光染料重要的合成方法.首先介绍了 BODIPY 的发现历史及命名规则,然后总结了对称和不对称 BODIPY 母体的合成方法,接下来重点综述了

* Corresponding authors. E-mail: qzyang@bnu.edu.cn; niuly@bnu.edu.cn

Received November 1, 2021; revised January 14, 2022; published online February 17, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21971023, 22177014).

国家自然科学基金(Nos. 21971023, 22177014)资助项目.

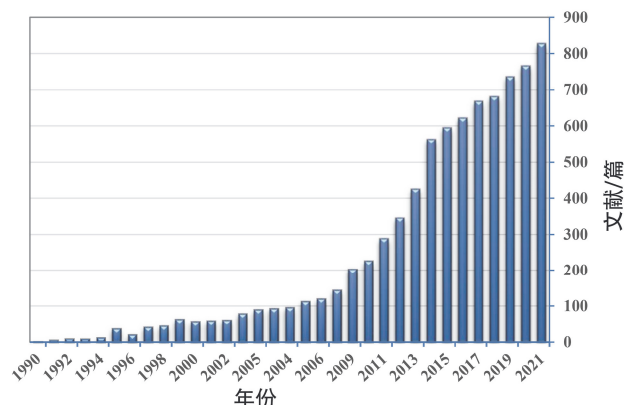


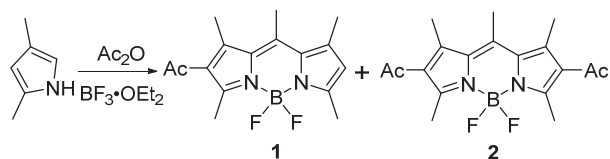
图1 以BODIPY为主题的文献年度发表数量

Figure 1 Number of published literatures on the topic of BODIPY annually (1990~2021, from the database of Web of Science core collection)

BODIPY 不同反应位点的功能化修饰方法, 考虑到 Pd 催化的交叉偶联反应和氧化偶联反应的重要性, 我们对这两类反应单独进行了介绍; 最后对 BODIPY 的合成及应用进行了总结和展望。

1 BODIPY 简介

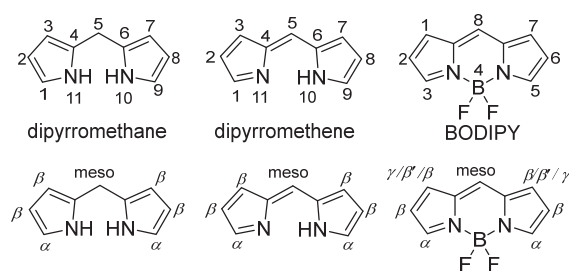
1968 年, Treibs 和 Kreuzer 在乙酸酐中使用三氟化硼乙醚对 2,4-二甲基吡咯进行乙酰化时意外得到了一种稳定的、具有强烈荧光发射的二连吡咯甲烷硼配合物^[22]。如 Scheme 1 所示, 在三氟化硼乙醚的催化作用下, 1 equiv. 的乙酸酐和 2 equiv. 的 2,4-二甲基吡咯反应得到二连吡咯甲烷, 紧接着吡咯上的氮原子与三氟化硼乙醚中的氟硼发生配位形成了 BODIPY 的母体。最终通过 β 位点的乙酰化反应一锅法得到了 **1** 和 **2**。



图式 1 第一例报道的 BODIPY

Scheme 1 First case of reported BODIPY

二连吡咯甲烷(Dipyrromethene)是合成 BODIPY 的前体, 氧化二连吡咯甲烷(Dipyrromethane)也可以得到二连吡咯甲烷。如 Scheme 2 所示, 按照国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)的命名法则, 二连吡咯甲烷、二连吡咯甲烷的命名顺序和 BODIPY 的命名顺序是相反的, 这在表达时会带来不便。另外一种命名方法是习惯命名法, 用 α 来指代 BODIPY 的 3 号位和 5 号位, 用 β 来指代 BODIPY 的 1、2、6、7 四个位点, 然后参考卟啉的命名把 8 号位的碳原子叫做 *meso* 位。另外, 也有部分报道将 BODIPY 的 1 号位和 7 号位命名为 β' 或者 γ 位。



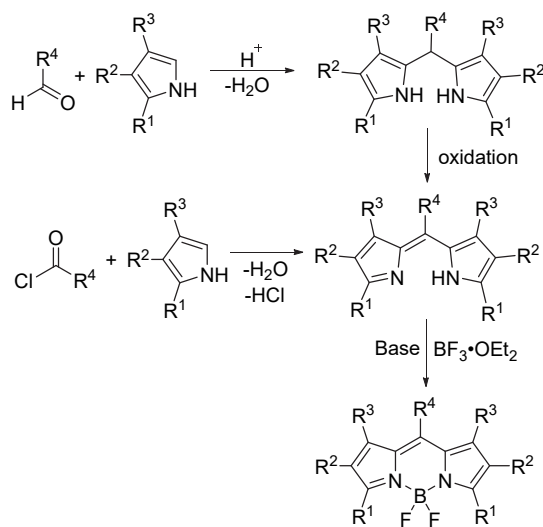
图式 2 BODIPY 的命名法则

Scheme 2 Naming rules of BODIPY

2 BODIPY 母体的合成

2.1 对称 BODIPY 母体的合成

如 Scheme 3 所示, 对称 BODIPY 的合成一般是利用高度亲电的羰基化合物(比如酰氯、酸酐、醛)和吡咯发生缩合反应得到二连吡咯甲烷, 或者先生成二连吡咯甲烷, 再利用四氯苯醌或者 2,3-二氯-5,6-二氰苯醌(DDQ)将其氧化得到二连吡咯甲烷。然后不需经过纯化, 在三乙胺的作用下直接用二连吡咯甲烷和三氟化硼乙醚发生配位, 即可得到具有明亮荧光的 BODIPY 荧光染料。



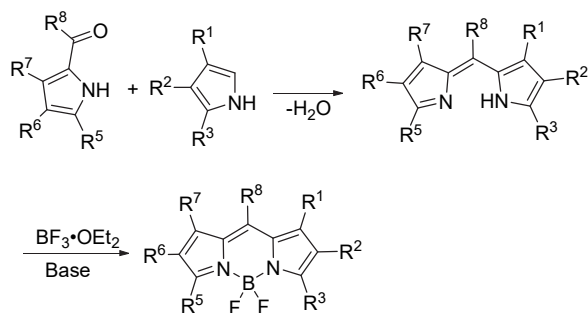
图式 3 对称 BODIPY 的合成

Scheme 3 Synthesis of symmetry BODIPY

2.2 不对称 BODIPY 母体的合成

不同于对称 BODIPY 的合成, 不对称 BODIPY 的合成以 2-酰基吡咯为原料, 和另一分子的吡咯在三氯氧磷作用下发生缩合反应得到不对称的二连吡咯甲烷^[24], 最后在三乙胺的作用下和三氟化硼乙醚发生配位得到不对称的 BODIPY (Scheme 4)。

在合成 BODIPY 的过程中, 会伴随吡咯自身聚合反应的发生。吡咯的 α 位能够和 BODIPY 的 α 位发生反应^[25], 并且制备 BODIPY 的时候有可能生成卟啉类化合



图式 4 不对称 BODIPY 的合成
Scheme 4 Synthesis of asymmetry BODIPY

物^[26]. 因此, 当吡咯的其中一个 α 位被取代基占据时, 可以有效减少副反应的发生从而提高 BODIPY 的产率.

3 BODIPY 荧光染料的功能化修饰

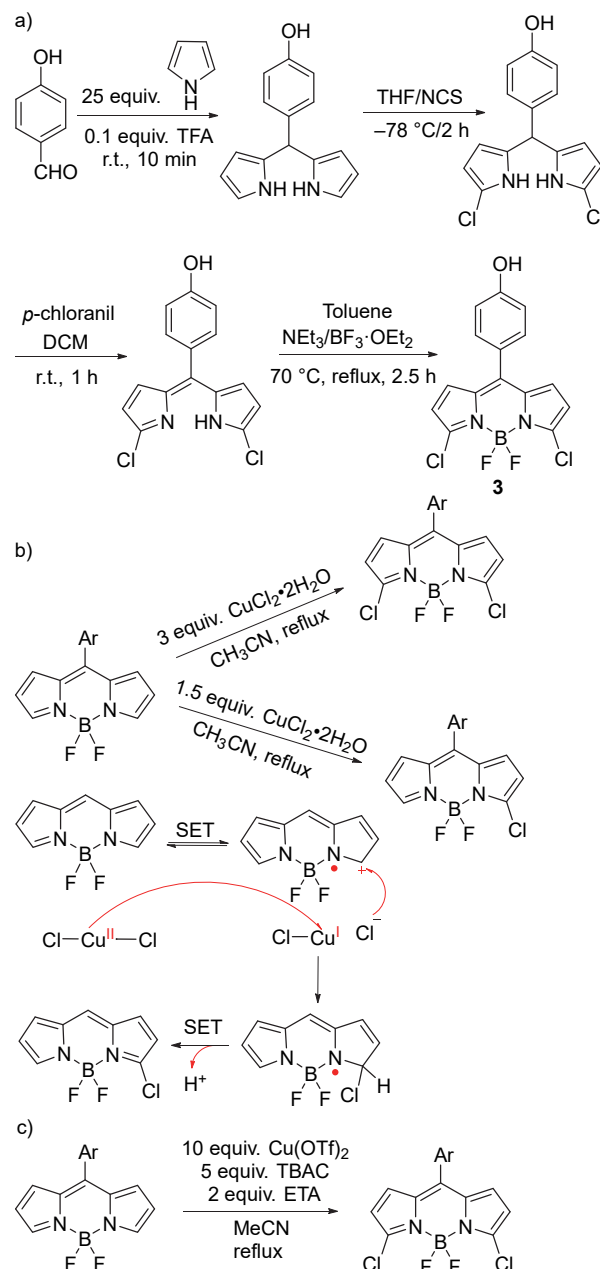
BODIPY 荧光染料反应位点多, 其吡咯环、*meso* 位以及硼原子等均可以进行修饰. 下面将从以下几个方面对 BODIPY 荧光染料的功能化修饰进行介绍: BODIPY α 位的反应; BODIPY β 位的反应; BODIPY γ 位的反应; BODIPY *meso* 位的反应; BODIPY 中心硼原子的功能化. 此外, 由于 Pd 催化的交叉偶联反应和氧化偶联反应在 BODIPY 荧光染料的合成和应用中具有非常重要的作用, 因此将单独进行论述.

3.1 BODIPY α 位的反应

3.1.1 卤代反应

在 BODIPY 母体上引入卤素可以实现对 BODIPY 进行多种后续的功能化修饰, 比如可以通过芳香亲核取代反应、Suzuki-Miyaura 反应、Sonogashira 反应等引入新的取代基团. 在 BODIPY 的 α 位最常引入的卤素原子是氯原子, 氯代试剂为氯代丁二酰亚胺(NCS)^[27]. 溴原子和碘原子的引入主要发生在 BODIPY 的 β 位, 这部分将在后文进行详细讨论. 由于直接用 NCS 对 BODIPY 进行氯化选择性很差并且难以分离纯化^[28], 所以氯代反应通常是在氟硼配位前对二吡咯甲烷进行选择性氯化. 如 Scheme 5(a), 先用 NCS 在 -78°C 下对二吡咯甲烷进行氯化, 控制用量以得到单取代和双取代的氯代产物. 然后将氯代的二吡咯甲烷用四氯苯醌或者 2,3-二氯-5,6-二氯苯醌氧化为二吡咯甲烯, 二吡咯甲烯和三氟化硼乙醚配位得到 **3**.

焦莉娟课题组^[29]开发出了一种先合成 BODIPY 再进行 α 位氯代的修饰方法. 如 Scheme 5(b), 当 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的使用量为 1.5 equiv. 时, 只选择性地氯代 BODIPY 的一个 α 位点; 当把 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 增加到 3 equiv. 后, 可以得到双氯取代的 BODIPY. 作者推测的反应机理如下: 首先发生单电子转移反应(SET)生成 BO-



图式 5 BODIPY α 位的氯代反应
Scheme 5 Chlorination of BODIPY's α positions

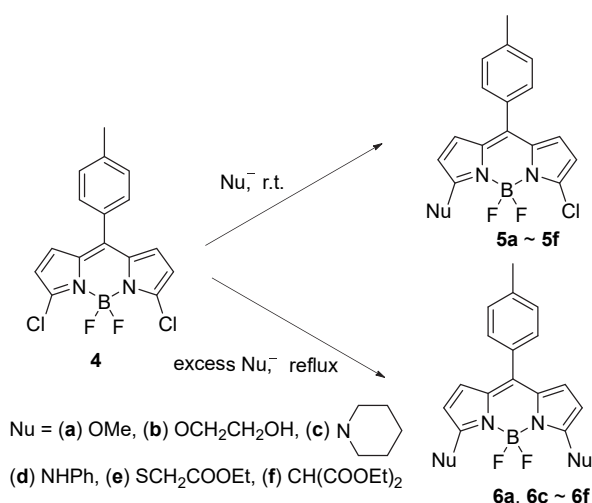
DIPY 阳离子自由基, 然后氯离子进攻 BODIPY α 位经过单电子转移过程脱去质子得到氯原子取代的 BODIPY. Hall 等^[30]后来将 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 替换为三氟甲烷磺酸铜($\text{Cu}(\text{OTf})_2$), 同时在乙醇胺(ETA)的作用下, 以四丁基氯化铵(TBAC)为氯源开发出了对 *meso* 位芳基取代 BODIPY 的 α 位进行氯代的方法. 利用该方法能够对六种 *meso* 位芳基取代的 BODIPY 进行 α 位氯化, 高产率地得到双氯代产物.

3.1.2 α 位氯代 BODIPY 的亲核取代反应

BODIPY 的 α 位表现出明显的缺电性, 因此 α 氯代 BODIPY 能够与多种亲核试剂发生芳香亲核取代反

应^[31-32].

亲核试剂的引入会对 BODIPY 的电荷分布产生显著的影响,可能会导致另外一个 α 位惰性化而无法进一步发生亲核取代反应. Dehaen 等^[33]系统地研究了 **4** 与各类亲核试剂的亲核取代反应. 如 Scheme 6 所示, 乙二醇、哌啶、2-巯基乙酸乙酯、丙二酸二乙酯等都可以和化合物 **4** 发生芳香亲核取代反应. 在室温、亲核试剂没有大大过量时, 大部分亲核试剂与 **4** 反应只得到单取代的产物(**5a**~**5f**). 若增加亲核试剂的使用量并提高反应温度、延长反应时间, 则能够得到双取代的亲核取代产物(**6a**, **6c**~**6f**). 但是对于乙二醇, 只能得到单取代的亲核取代产物, 这是因为进一步升温会导致染料分子在反应体系中发生分解.



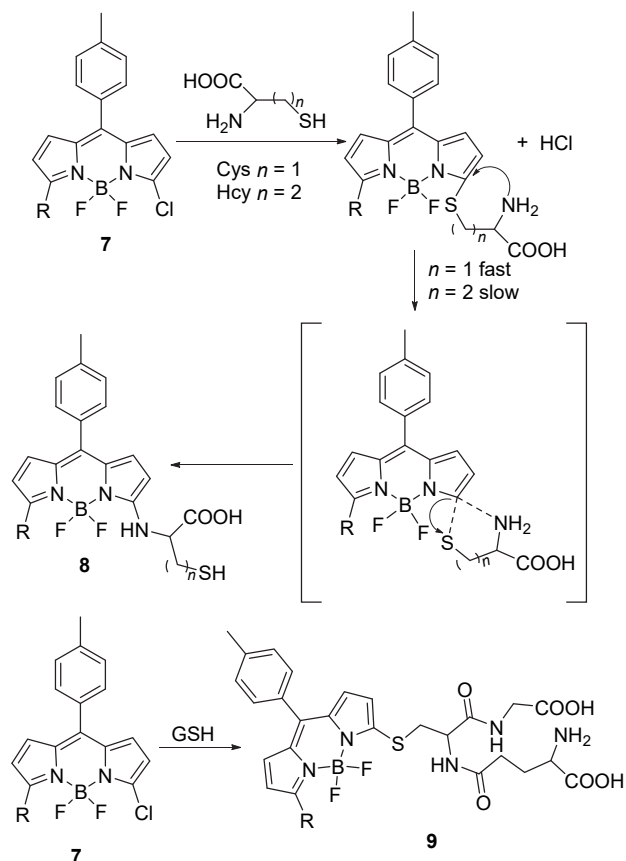
图式 6 BODIPY α 位的亲核取代反应

Scheme 6 Nucleophilic substitution reactions of BODIPY's α positions

我们课题组^[34]利用 BODIPY α 位与生物硫醇之间高效的亲核取代反应, 开发出了能够特异性检测谷胱甘肽(GSH)的比率式荧光探针. 如 Scheme 7 所示, 当 **7** 与半胱氨酸(Cys)和同型半胱氨酸(Hcy)发生亲核取代反应时, 首先会得到巯基取代的产物. 巯基负离子既可以作为好的亲核试剂也可以作为离去基团, 所以 **7** 与 Cys 或 Hcy 反应得到的巯基取代产物进一步发生分子内取代反应, 即产物中的氨基通过五元环或六元环的过渡态取代巯基得到热力学更稳定的氨基取代产物 **8**. 但是当 **7** 与 GSH 反应时, 由于氨基发生分子内亲核取代反应, 需要经历大环过渡态而不利于反应的发生, 所以最终生成巯基取代的产物 **9**. 由于 α 位巯基取代产物和氨基取代产物光物理性能显著不同, 从而实现了生物体系中 GSH 的选择性检测.

3.1.3 Knoevenagel 反应

由于 BODIPY 的 α 位具有缺电性, 所以 BODIPY α



图式 7 基于 BODIPY α 位芳香亲核取代反应的 GSH 探针
Scheme 7 GSH probe based on the nucleophilic substitution reaction of BODIPY's α position

位的甲基氢具有一定的酸性, 可以与醛基发生 Knoevenagel 反应, 这是扩大 BODIPY 共轭结构常用的方法之一. 如 Scheme 8(a)所示, **10** 和 4-*N,N*-二乙基氨基苯甲醛在隔绝空气的条件下用醋酸和哌啶共同催化, 根据 4-*N,N*-二乙基氨基苯甲醛的使用量不同可以分别得到化合物 **11**, **12** 和 **13**, 它们的最大发射波长分别为 611, 704, 758 nm, 将 BODIPY 的发射波长红移到近红外区域^[35]. 陈华兵课题组^[36]则在 **10** 的 β 位引入一个醛基, 然后通过同种分子间的 Knoevenagel 反应得到能够产生单线态氧的二聚体和具有光热效果的三聚体. 肖义和陈令成等^[37]发现, **10** 和 **14** 发生 Knoevenagel 得到的是产物 **16**, 但当 **10** 的 2, 6 位和酰基相连得到化合物 **15** 后, 原本不能和 **14** 发生 Knoevenagel 反应的 1, 7 位也被活化, 从而发生 Knoevenagel 反应得到产物 **17**. Liu 等^[38]也发现了相似的结果.

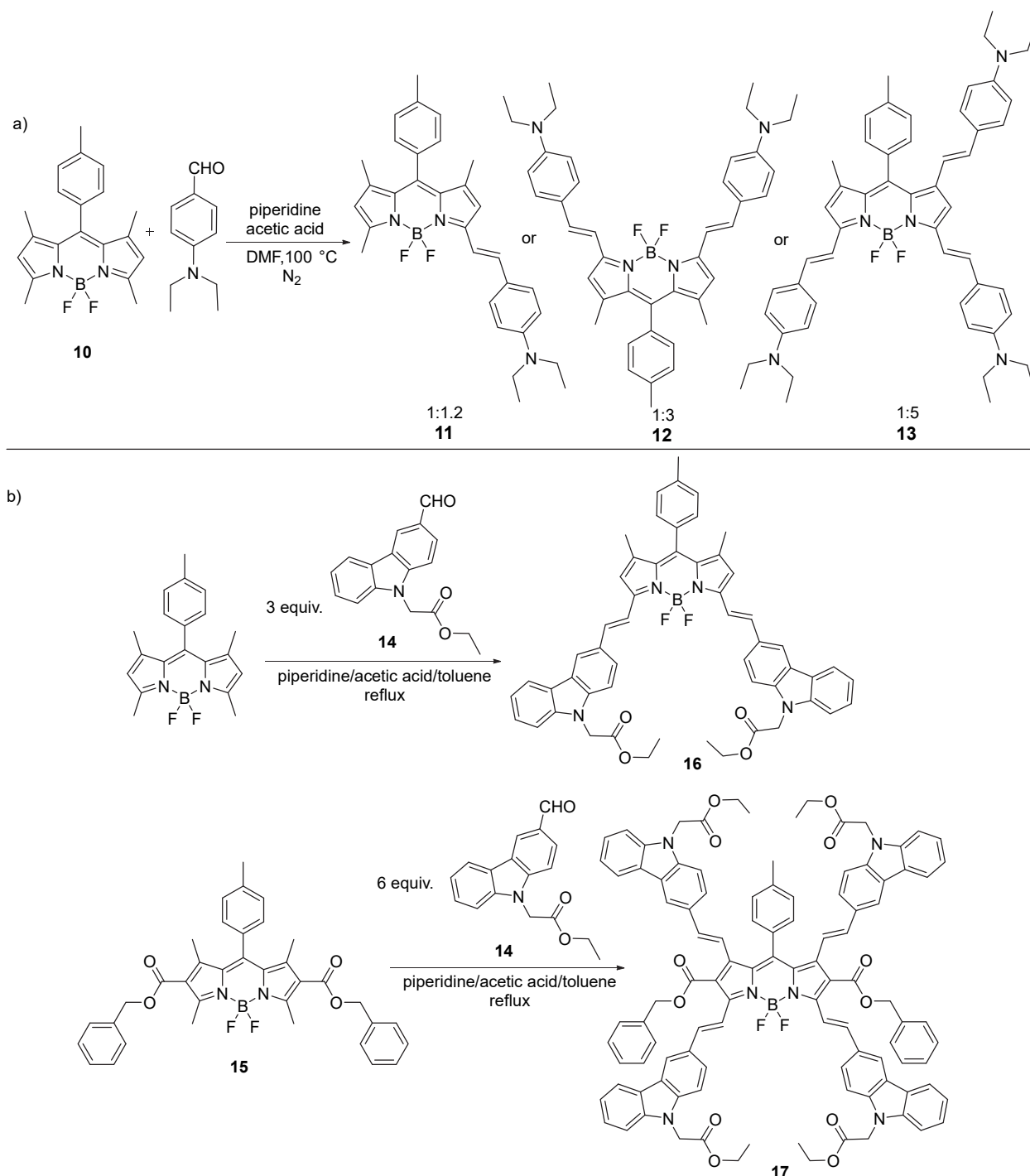
利用 Knoevenagel 反应也可以在 BODIPY 母核上引入卟啉、三苯胺、吩噻嗪等官能团^[39-42]. Ptaszek 课题组^[43]利用 BODIPY α 位与 2-醛基吡咯、2-醛基噻吩等的 Knoevenagel 反应得到了一系列在 700~800 nm 发光的荧光染料, 这些荧光染料具有高的荧光量子产率. 彭孝军课题组^[44]利用该反应设计出了一个能检测硫酚的荧

光探针. 唐本忠等^[45]用该方法将 BODIPY 的 α 位和四苯乙烯基团连接起来, 四苯乙烯基团和 BODIPY 发生共轭产生了大的平面共轭结构, 使得发射波长发生了显著红移. 旷桂超课题组^[46]利用该反应制备出了两亲性的近红外发射荧光染料, 它可以在水溶液中自组装成纳米线, 也可以和别的分子共组装得到纳米棒和纳米盘. 赵春常等^[47]通过 Knoevenagel 在 BODIPY 的 β 位引入吡啶

盐, 得到了两亲性的硫化氢探针. 钱鹰等^[48]利用 Knoevenagel 反应在 BODIPY 的 α 位连接上两个对吗啉苯乙烯基团, 得到了能够对溶酶体成像的近红外荧光染料.

3.1.4 酰化反应

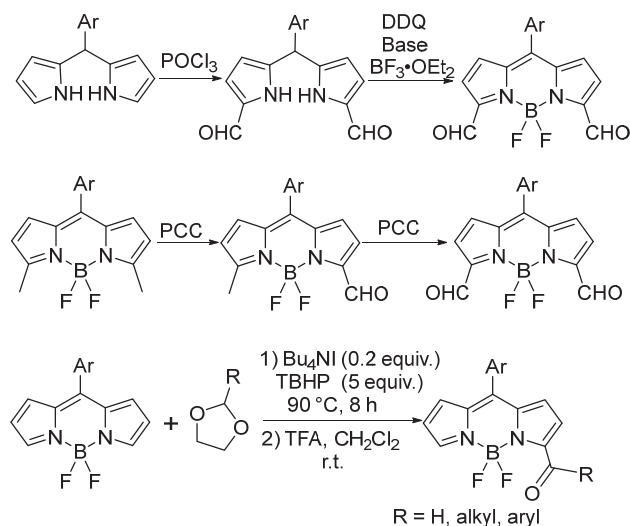
在 BODIPY 的 α 位引入醛基可以对其进行多种功能化修饰, 比如发生 Wittig 反应、Knoevenagel 反应、羟醛



图式8 BODIPY α 位的Knoevenagel缩合反应

Scheme 8 Knoevenagel condensation reactions of BODIPY's α positions

缩合反应等. 如 Scheme 9 所示, 醛基既可以通过 Vilsmeier-Haack 反应先引入二连吡咯甲烷, 然后再合成 BODIPY 母体^[49], 也可以通过氧化 BODIPY α 位的甲基得到^[50]. 相比于在 BODIPY 的 α 位引入醛基, 在 BODIPY 的 α 位引入酰基比较困难. 这是因为 BODIPY 的 α 位表现出缺电子的特性, 不能通过傅克酰基化反应对其进行酰化. 不过最近焦莉娟等利用四丁基碘化铵为催化剂、过氧化叔丁醇(TBHP)为氧化剂, 通过自由基反应活化缩醛的 C—H 键, 成功将缩醛连接到了 BODIPY



图式 9 BODIPY α 位的酰化反应

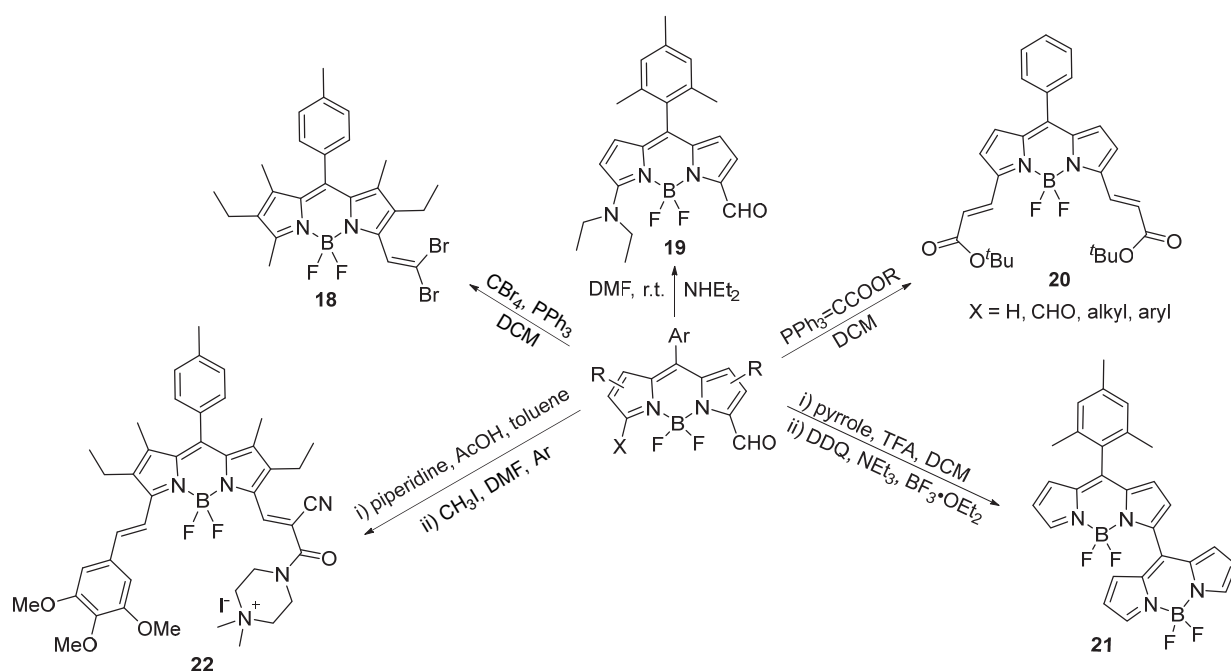
Scheme 9 Acylation reactions of BODIPY's α positions

的 α 位, 然后通过三氟乙酸催化缩醛原位水解实现了 BODIPY α 位的酰化^[51].

3.1.5 α 位酰化的 BODIPY 的反应

Lier 课题组^[52]报道了一种利用 BODIPY α 位醛基和四氯化碳反应制备化合物 **18** 的方法, 当醛基在 BODIPY 的 β 位时该方法也同样可行(Scheme 10). 焦莉娟等^[51]发现, 当 BODIPY 的其中一个 α 位被醛基取代后, 另外一个未被取代的 α 位表现出更强的缺电子特性, 能够在 DMF 中和二乙胺发生反应得到 **19**, 二乙胺的接入使得化合物的吸收峰发生了 50 nm 的蓝移. 另外, 利用 α 位的醛基可以继续合成 BODIPY 得到 3,8 位相连的 BODIPY 二聚体 **21**^[50-51], 该二聚体在甲苯溶液中具有 54% 的单线态氧产率, 是一例无重原子的光敏剂. 醛基也可以和磷叶立德发生 Wittig 反应, 这是除了 Knoevenagel 反应外在 BODIPY 的 α 位引入双键的另外一种方法. Chang 等^[53]利用 α 位带有两个醛基的 BODIPY 和磷叶立德反应得到了 **20**. 化合物 **20** 的双键能够和多肽上的巯基发生加成反应, 导致光谱发生明显的蓝移, 通过光谱的变化可以对活细胞内的特定蛋白进行检测.

值得注意的是, BODIPY α 位的醛基和一级胺发生 Schiff 反应的例子鲜有报道, 这类 Schiff 反应只在 BODIPY 的 β 位有过报道^[54]. 另外, 使用 BODIPY α 位醛基做 Knoevenagel 反应的例子也很少见. 李昌华课题组^[55]利用该方法合成出来了一个可以实时监测活细胞



图式 10 BODIPY α 位醛基的功能化

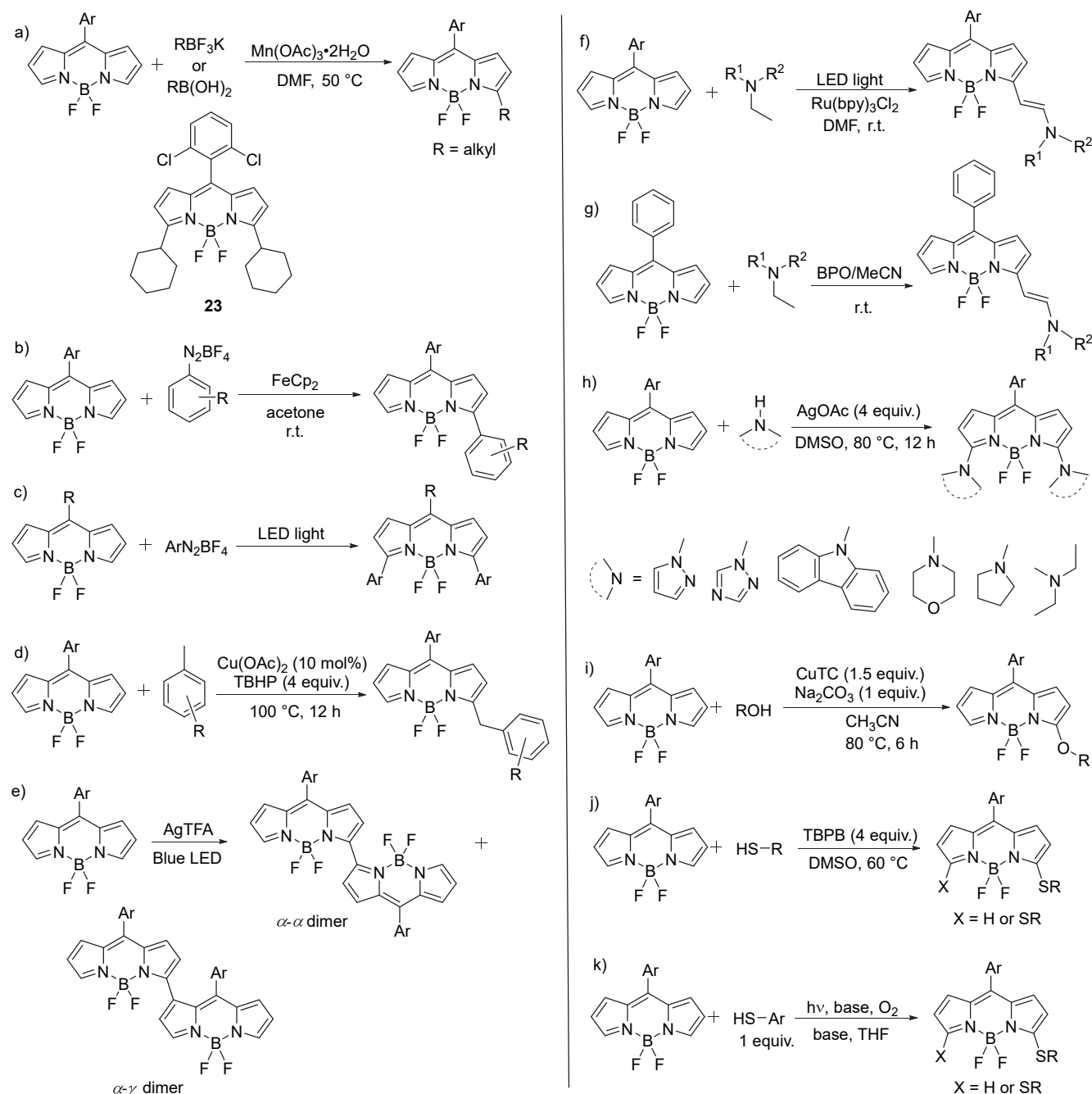
Scheme 10 Functionalization of formyl group at BODIPY's α positions

内 GSH 含量的可逆型荧光探针 **22**. 该探针能够通过 GSH 发生 Michael 加成反应来快速检测 GSH, 并且该反应是一个可逆反应, 通过光谱的变化可以实时监测活细胞内 GSH 含量的变化.

3.1.6 自由基介导的反应

近年来, 利用自由基对 BODIPY C—H 键进行功能化的报道逐渐增多. 2015 年, Dehaen 课题组报道了通过烷基自由基对 BODIPY 的 α 位进行烷基化的策略 (Scheme 11(a)). 利用该方法可以将环己基、叔丁基、异

丁基等多种基团连接到 BODIPY 的 α 位. 作者利用该方法在 BODIPY 的 3,5 位连接上两个环己基, 得到了具有明亮固态荧光的 BODIPY **23**^[56]. Dehaen 等^[57]在同年又报道了 BODIPY α 位和芳香重氮盐在二茂铁的催化下直接构建碳碳单键的策略 (Scheme 11(b)), 该反应是通过二茂铁和芳香重氮盐作用产生芳香自由基来实现 BODIPY α 位的芳基化. 在此之后, 焦莉娟课题组同样利用芳香氮盐和 BODIPY 的 α 位反应, 也实现了 BODIPY α 位的芳基化 (Scheme 11(c)). 该方法不需要二



图式 11 BODIPY α 位自由基介导的反应

Scheme 11 Radical-mediated reactions of BODIPY's α positions

茂铁的参与,而是通过可见光的照射使BODIPY到达激发单重态,然后激发态的BODIPY与芳香重氮盐反应产生自由基实现 α 位的芳基化^[58].与Suzuki偶联反应相比,这种方法不需要对BODIPY的 α 位进行卤化,但是所需要的芳香重氮盐不易直接获得.

Boens、焦莉娟和郝二红等^[59]开发出了BODIPY的 α 位和甲苯的甲基之间直接构建碳碳单键的方法(Scheme 11(d)),该方法对甲苯的衍生物同样适用.叔丁基过氧化氢(TBHP)在该反应中是必不可少的,它是整个反应的自由基引发剂.利用BODIPY摩尔消光系数大这一特性,焦莉娟课题组^[60]还开发出了光催化BODIPY形成二聚体的策略.如Scheme 11(e)所示,在蓝光LED灯照射下,三氟乙酸银催化 $meso$ 位芳基取代的BODIPY反应能够得到 α - α 位偶联和 α - γ 位偶联的两种二聚体.其中 α - α 位偶联的二聚体其吸收和发射光谱发生了显著的红移,接近近红外区域,可用作近红外荧光染料;而 α - γ 位偶联的二聚体是一类无重原子的光敏剂,它在氯仿中的单线态氧量子产率可以达到20%~63%.

如Scheme 11(f)、11(g)所示,焦莉娟课题组和解永树课题组分别报道了通过活化BODIPY α -C(sp²)-H键和脂肪胺的 β -C(sp³)-H键来实现BODIPY α 位烯胺化的策略^[61-62].游劲松课题组利用一价银离子对仲胺的N-H键进行活化,成功地在BODIPY的 α 位与各种胺类之间构建C-N键,该方法对含氮芳香化合物(吡啶、吗啉、咔唑、四氢吡咯等)以及多种脂肪胺都适用(Scheme 11(h))^[63].相比于通过 α 位的亲核取代反应来获得 α 位氮取代的化合物,这种方法具有更广泛的适用性.如Schemes 11(i)~11(k)所示,除了通过BODIPY α 位的亲核取代反应之外,通过自由基反应也可以获得BODIPY α 位氧取代或者硫取代的化合物,而且不再需要对BODIPY的 α 位进行卤化^[64-66].

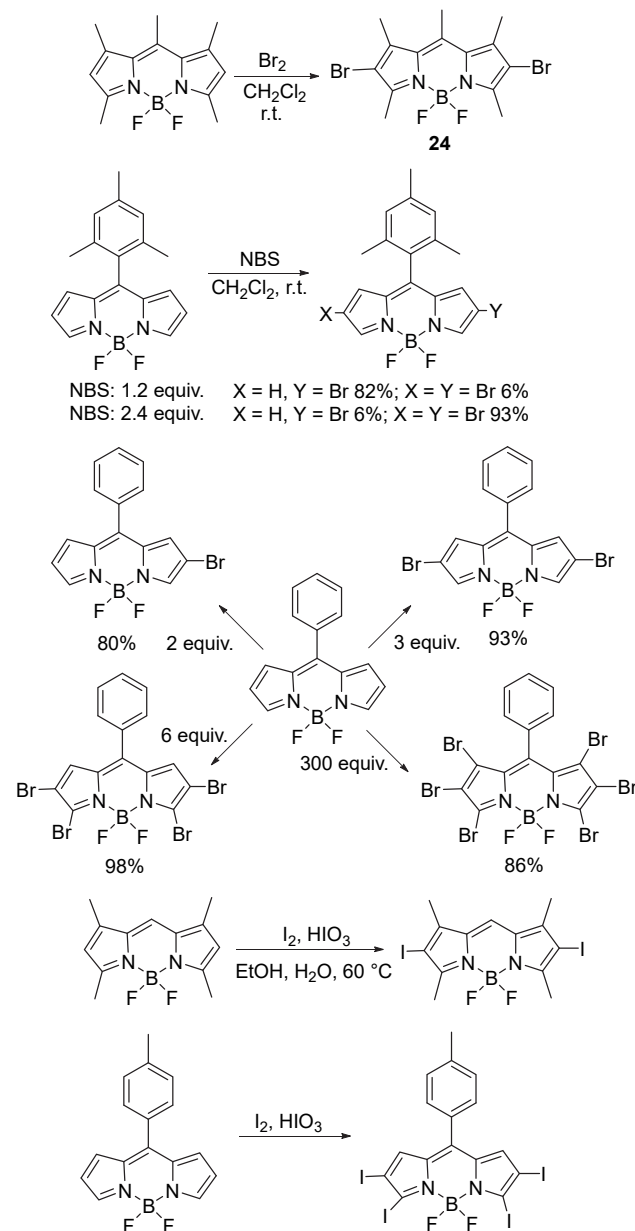
3.2 BODIPY β 位的反应

BODIPY的 β 位是富电子位点,可以通过卤代反应、Suzuki-Miyaura反应、Sonogashira反应等引入取代基团,这些反应在BODIPY衍生物的合成中得到了广泛应用.

3.2.1 卤代反应

1998年,Boyer等^[15]发现在二氯甲烷中能利用液溴得到 β 位双取代的溴代BODIPY 24.后来Shinokubo等^[67]发现在室温下利用溴代丁二酰亚胺(NBS),通过控制溴代试剂的量可以选择性地得到单溴取代和双溴取代的产物.如Scheme 12所示,焦莉娟等^[68]发现,通过增加NBS的使用量,可以对 α 位和 β 位均未被取代基取代的BODIPY进行溴代,得到单取代到六取代的溴代产物.

BODIPY碘代反应的碘代试剂有I₂/HIO₃、碘代丁二酰亚胺(NIS)、ICl等,其中以ICl为碘代试剂的报道较为少见^[69-71].BODIPY的 α 位和 β 位都可以发生碘代反应.若BODIPY的 α 位为氢,一般不使用ICl进行碘代反应,因为ICl能使BODIPY的 α 位连接氯原子,使反应结果变得杂乱^[69]. β 位卤化后的BODIPY可以进一步发生Suzuki偶联、Sonogashira偶联等反应,因此卤代反应在BODIPY β 位的功能化修饰中扮演着重要角色.

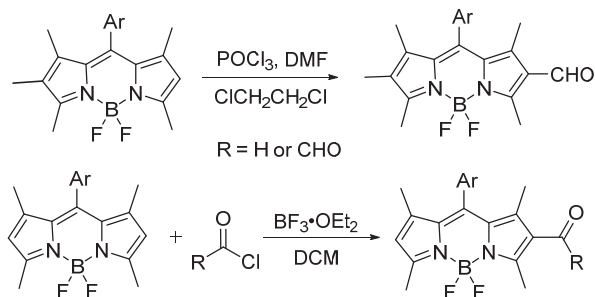


图式 12 BODIPY β 位的卤代反应
Scheme 12 Halogenation of BODIPY's β positions

3.2.2 酰化反应

由于BODIPY β 位点的富电子性能,使其可以通过 β 位的酰化反应对BODIPY进行修饰.如Scheme 13所示,通过Vilsmeier-Haack甲酰化可以在BODIPY的 β

位引入甲酰基^[72], 甲酰基的引入使BODIPY能够进一步发生更多的功能化修饰. 其他酰基的引入只需要在路易斯酸的催化作用下与酰氯发生傅克酰基化反应即可得到^[73].

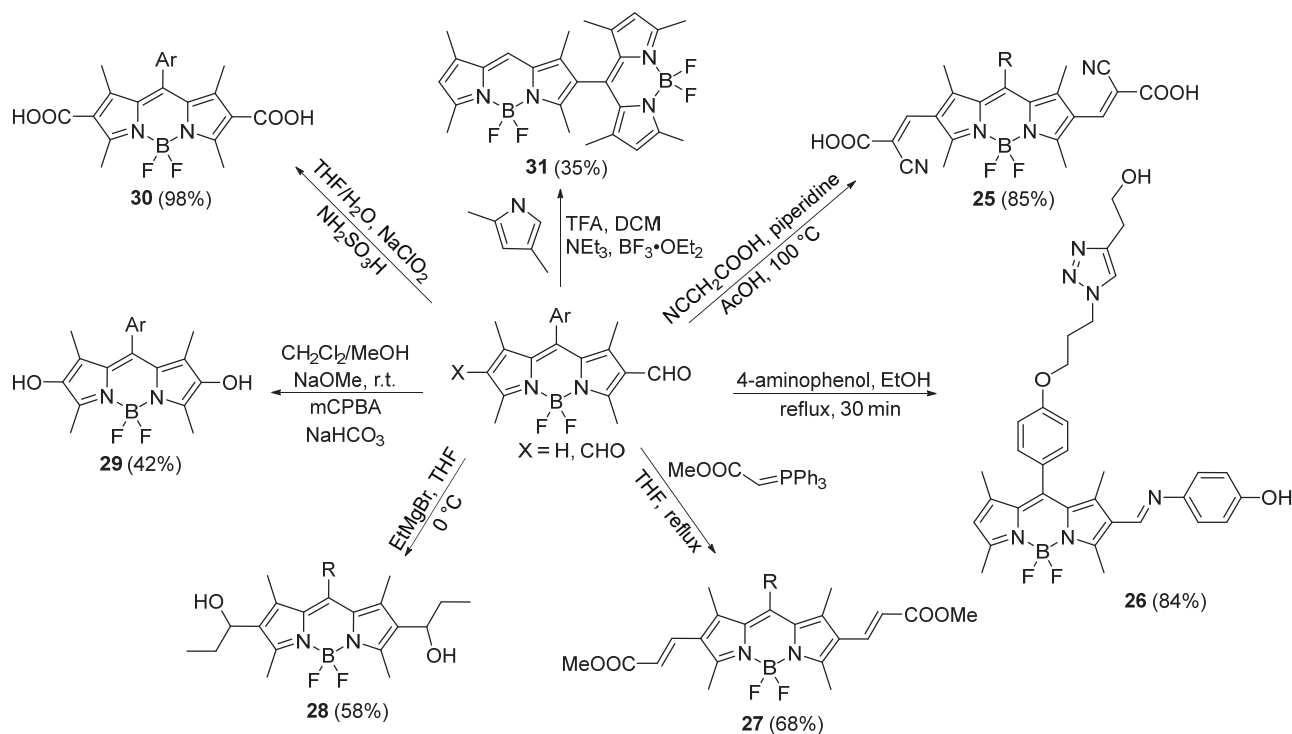


图式 13 BODIPY β 位的酰化反应

Scheme 13 Acylation of BODIPY's β positions

3.2.3 β 位酰化的 BODIPY 的反应

Liu 等系统地研究了 BODIPY β 位醛基的反应. 如 Scheme 14 所示, BODIPY β 位的醛基可以发生 Knoevenagel 反应、Wittig 反应、Schiff 碱反应、亲核加成反应、氧化反应、还原反应等. Knoevenagel 反应多数在 BODIPY α 位的甲基上进行, 利用 BODIPY β 位的醛基进行 Knoevenagel 反应的报道比较少, 较常见的是利用氰基乙酸或者 1,3-二氰基丙烷作 Knoevenagel 反应(如化合物 25), 硝基甲烷有时也会被用来作该反应^[72,74].



图式 14 BODIPY β 位醛基的功能化

Scheme 14 Functionalization of formyl groups at BODIPY's β positions

除了 Knoevenagel 反应之外, 利用磷叶立德和醛基发生 Wittig 反应是获得碳碳双键的另一种方法(如化合物 27)^[54,74]. 与 BODIPY α 位上的醛基相比, β 位上的醛基发生席夫碱反应的例子则有很多报道. Koivisto 课题组^[54]利用席夫碱反应得到了一系列化合物, 发现形成席夫碱之后化合物的荧光会被猝灭. 另外, 席夫碱化合物的 C=N 双键不稳定, 会在酸性条件下水解生成相应的醛和胺. 钱鹰课题组发现, 在四氢呋喃/水二元混合体系中, 通过席夫碱反应得到的化合物 26, 其 C=N 键不仅能够被三价铁离子通过水解破坏, 而且也能够被 Hg^{2+} 、 Au^{3+} 破坏得到相应的醛, BODIPY 荧光得到了明显的恢复. 因此, 化合物 26 可以作为“点亮”(turn-on)型荧光探针, 用于对多种金属阳离子的检测^[75].

BODIPY β 位上的醛基可以发生普通醛基能发生的反应, 比如与格氏试剂发生亲核加成反应制备复杂醇, 将醛基氧化为羧基、将醛基还原为羟基, 和醇反应得到缩醛或半缩醛(28~30)等. 醛基作为一个高活性的羰基化合物, 也可以继续与吡咯反应制备 BODIPY 多聚体. Akkaya 课题组利用 BODIPY β 位的醛基合成了 BODIPY 二聚体 31. 31 的两个 BODIPY 单元之间几乎成正交的几何构型, 二面角为 89.4° , 它是一个不含重原子的单线态氧敏化剂, 在二氯甲烷中的单线态氧量子产率达到了 51%^[76].

3.2.4 其他反应

除了在 BODIPY 的 β 位引入卤素原子和醛基, 也可以引入其他的官能团. 但是这些官能团一般都不能发生进一步的功能化修饰.

早在 1998 年, Boyer 课题组^[15]就报道了在 BODIPY 的 β 位引入磺酸基团的方法. Burgess 等^[77]后来利用氯磺酸在二氯甲烷中对 BODIPY 的 β 位进行磺酸化得到了一系列的产物(化合物 **32**, Scheme 15). 磺酸化后的 BODIPY 具有显著改善的水溶性, 在水中依然能够保持较高的荧光量子产率. BODIPY 的 β 位除了可以发生磺化反应, 还可以发生硝化反应. 在 0 °C 下用硝酸可以将 BODIPY 的 β 位进行硝化得到 **33**, 然后将硝基还原即可得到 2,6 位连氨基的 BODIPY **34**^[15,78]. 帅志刚课题组^[79]发现 **33** 的非辐射跃迁速率是辐射跃迁速率的 1.7 倍, 从理论计算的角度解释了 **33** 荧光量子产率低的原因. 此外, BODIPY 在硫氰酸铵和单过硫酸氢钾的作用下, 能够在 BODIPY 的 β 位连接上硫氰酸根基团得到化合物 **35**. **35** 又能够在三苯基膦作用下和醇反应得到硫醚 **36**^[80]. 游劲松课题组^[81]报道了一例在醋酸钯催化下 BODIPY 的 β 位和芳香羧酸反应, 实现 BODIPY β 位芳基化的合成方法, 控制芳香羧酸的使用量可以得到单芳基取代的产物和双芳基取代的产物.

3.3 BODIPY γ 位的反应

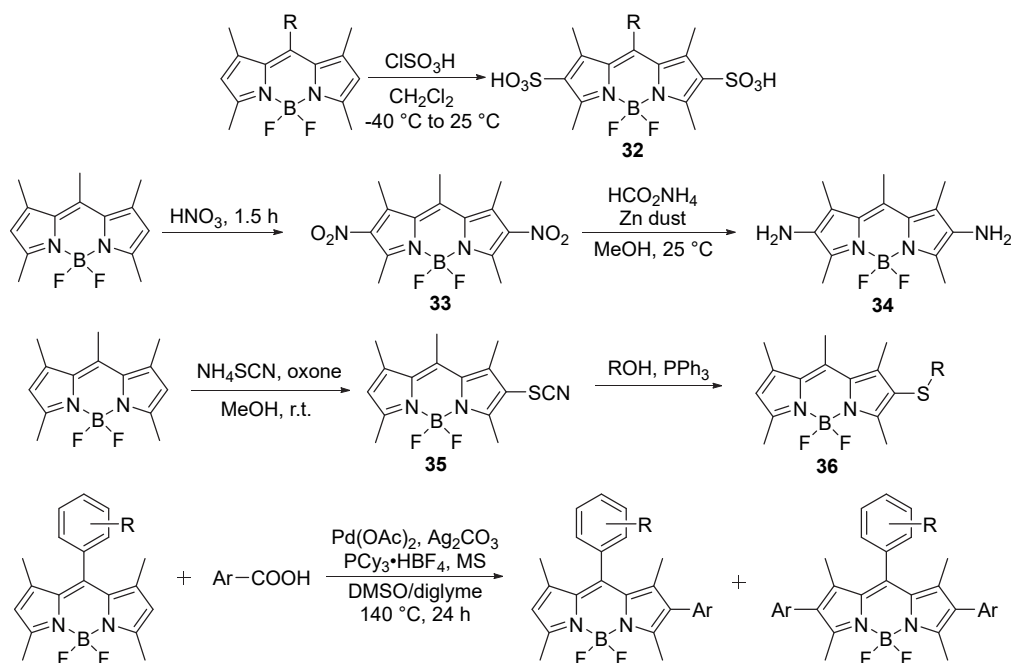
相比于 BODIPY 的 α 和 β 位, 有关 BODIPY γ 位功能化修饰的报道相对较少. Dehaen 课题组^[82]研究了 BODIPY γ 位的反应: 他们合成了 1,7 位二溴取代和二氯

取代的化合物 **37** 和 **42** (Scheme 16), 发现二溴取代的化合物 **37** 能够发生多种钯金属催化的交叉偶联反应得到化合物 **38~41**, 但是利用这种方法在 γ 位连接芳香基团并不能使 BODIPY 的吸收和发射光谱发生红移. 二氯取代的化合物 **42** 则能够在三乙胺的催化下和苯硫酚发生芳香亲核取代反应得到产物 **43**, 但苯硫酚基团的引入并没有使 **42** 的光谱发生明显改变.

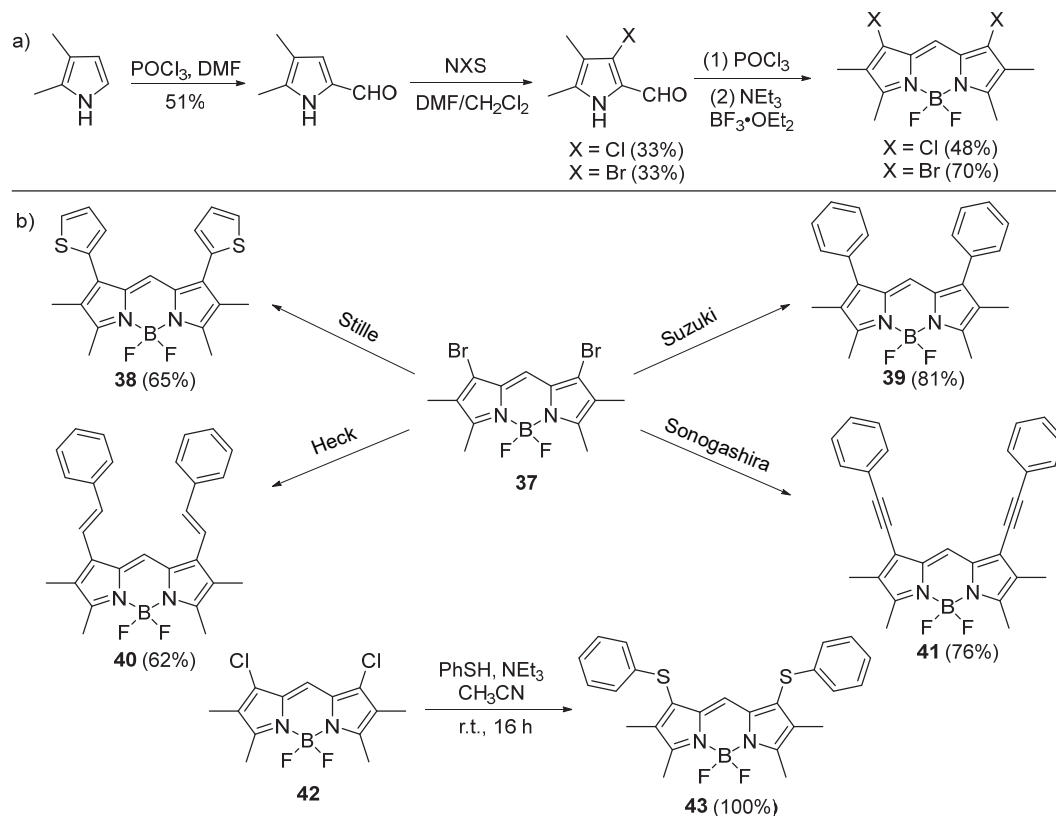
3.4 BODIPY *meso* 位的反应

有关 BODIPY *meso* 位点反应的报道较少, Dehaen 课题组^[83]制备了 *meso* 位分别带有氯、溴、碘原子的 BODIPY **44**、**45**、**46** (Scheme 17), 并研究了它们的反应. *meso* 位氯代的 BODIPY **44** 能够与含氮、含氧、含硫的多种亲核试剂发生亲核取代反应, 利用这种方法能够得到 *meso* 位与不同杂原子相连的 BODIPY. **44**、**45**、**46** 能够在钯催化剂的催化下发生 Suzuki、Stille 和 Sonogashira 偶联反应, 利用这种方法可以将 BODIPY 的 *meso* 位和多种芳香基团连接起来, 但是 *meso* 位的偶联反应不如 α 、 β 、 γ 位的偶联反应普适性好. 郭炜课题组^[84]使用化合物 **44** 与乙炔基苯进行 Sonogashira 反应制备出了能够专一性检测半胱氨酸(Cys)的荧光探针.

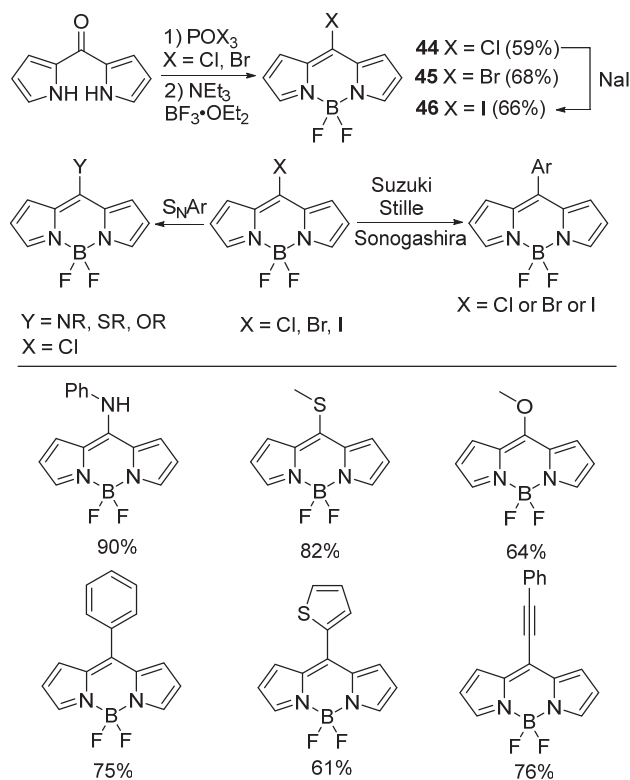
Biellmann 等^[85]在 2006 年报道了合成 *meso* 位连接甲硫基 BODIPY 的方法, 这类 BODIPY 后来被叫作 Biellmann BODIPY. 如 Scheme 18(a), 吡咯的 α 位和二氯硫化碳发生两次亲核取代反应得到中间体 **47**, 然后 **47** 在二氯甲烷中和碘甲烷反应得到中间体 **48**, **48** 在三乙胺催化下和三氯化硼乙醚发生配位得到最终产物 **49**.



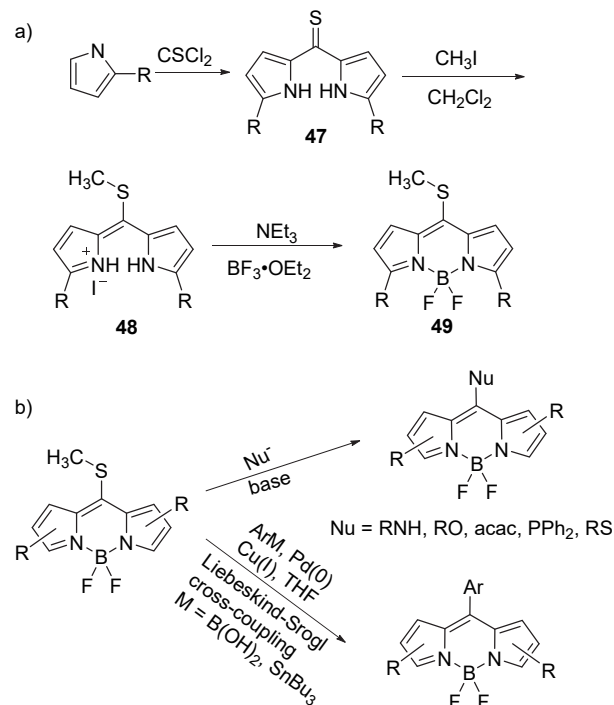
图式 15 BODIPY β 位的其他反应
Scheme 15 Other reactions of BODIPY's β positions



图式 16 BODIPY γ 位点的反应
Scheme 16 Reactions of BODIPY's γ positions



图式 17 BODIPY *meso* 位的反应
Scheme 17 Reactions of BODIPY's *meso* positions



图式 18 Biellmann BODIPY *meso* 位的反应
Scheme 18 Reactions of Biellmann BODIPY's *meso* positions

Peña-Cabrera 课题组系统地研究了该类 BODIPY 的

反应: 如 Scheme 18(b), 在亲核试剂的作用下, Biellmann BODIPY 能够发生芳香亲核取代反应得到多种 *meso* 位被其他取代基取代的 BODIPY, 取代基的不同会使得 BODIPY 的荧光光谱发生红移或者蓝移^[86-90]. 赵伟利课题组利用 Biellmann BODIPY 的这一特性设计了一系列通过亲核取代反应检测生物硫醇的荧光探针^[91-93].

Peña-Cabrera 课题组还发现 Biellmann BODIPY 能够和硼酸试剂或锡试剂发生 Liebeskind-Srogl 交叉偶联反应. 该方法对底物具有广泛的适用性, 普通芳基、杂原子芳基、烯基、二茂铁基等都可以发生反应^[94-95]. 若要合成 *meso* 位连有芳基的 BODIPY, 使用这种方法可行性更高, 可以连接的芳香取代基也更广泛.

3.5 BODIPY 中心硼原子的功能化

在基于 BODIPY 母体功能化修饰方法中, 取代 BODIPY 中心氟硼的氟原子是一种比较新颖的修饰思路. 硼是一个缺电子的原子, 而氟又是一个电负性非常大的原子, 不易给出电子, 因此很多能够提供孤电子对的有机试剂都可以和 BODIPY 反应取代氟原子.

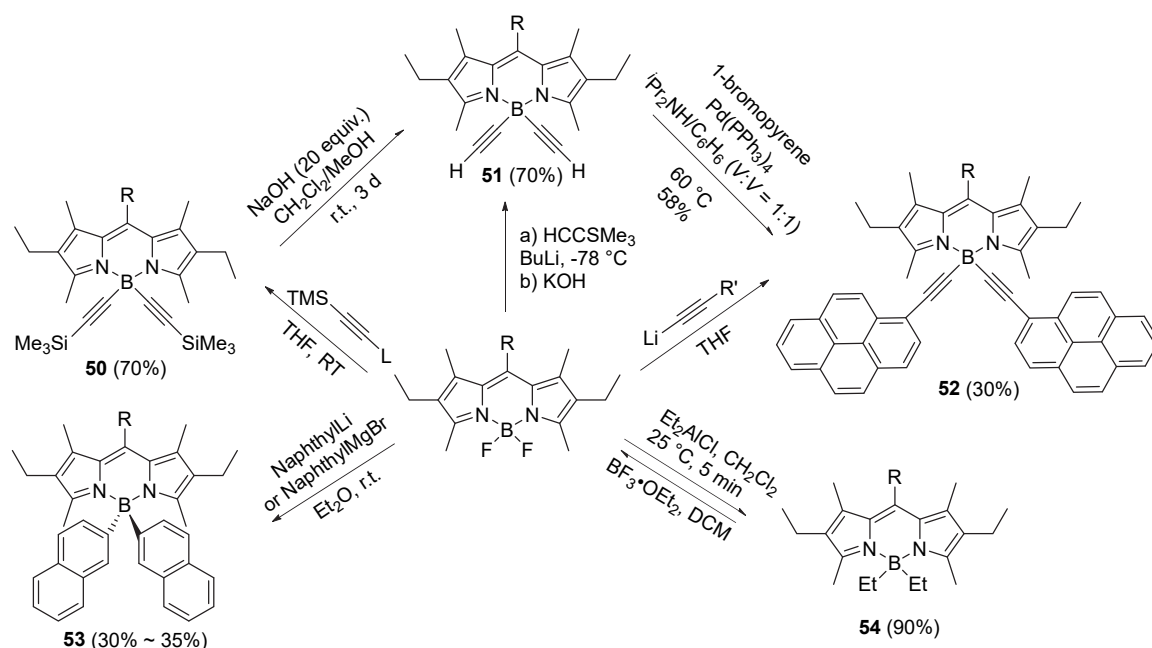
3.5.1 碳硼配位类 BODIPY 衍生物的合成

碳取代 BODIPY 的氟原子本质上是碳负离子对硼原子发生了亲核取代反应. Ziessel 课题组^[96]最早报道了利用炔基锂试剂与 BODIPY 反应得到化合物 **52** 的例子 (Scheme 19). 用到的炔基锂试剂是炔烃和正丁基锂在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下制备得到. 由于 BODIPY 和芘这两个荧光团通过化学键直接相连, 并且光谱能够有效重叠, 所以两部分之间的能量转移效率能够接近 100%. 类似地, 利

用三甲基硅基乙炔锂和 BODIPY 反应可以得到化合物 **50**, 然后通过水解脱保护可以得到氟原子被乙炔基取代的化合物 **51**^[97]. Ziessel 等^[96-98]随后又用炔基锂试剂合成了一系列类似的分子, 这些分子表现出和 BODIPY 类似的性质: 摩尔消光系数大、荧光量子产率高、非辐射跃迁速率慢, 这为构建能量转移体系提供了新的思路. 除了炔基锂试剂, 有机锂试剂或格氏试剂也能够提供碳负离子, 同样可以取代氟原子得到相应的取代产物(如化合物 **53**)^[99-100]. Chattopadhyay 等^[101]发现, 对于带有醛基的 BODIPY, 用二乙基氯化铝取代氟原子时不会和醛基发生反应. 对于取代之后的化合物 **54** 来讲, 这种取代反应是可逆的, 当加入三氟化硼乙醚之后又能重新得到氟硼配位的 BODIPY, 这是一个可以用来保护 BODIPY 氟硼的策略.

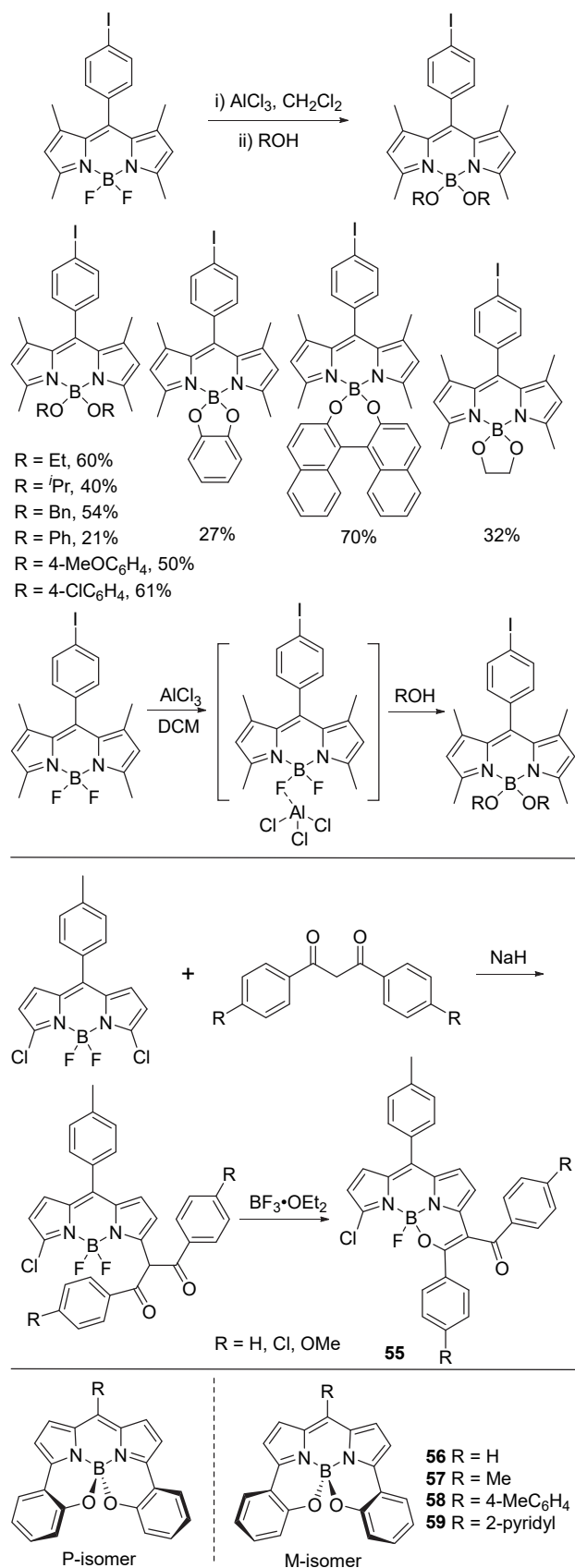
3.5.2 氧硼配位类 BODIPY 衍生物的合成

2006 年, Tahtaoui 等^[102]开发出一种使用三氯化铝作催化剂, 利用醇或酚取代 BODIPY 氟原子的方法. 如 Scheme 20 所示, 该方法对于多种醇和酚都适用, 并且有较好的收率. 取代之后的化合物具有和 BODIPY 相似的光化学性质: 摩尔消光系数大、荧光量子产率高、吸收和发射谱带窄. 根据作者提出来的机理, 三氯化铝在反应中相当于路易斯酸, 氟原子能够和三氯化铝发生配位作用变得容易离去, 于是在氧的进攻下就能够得到相应的取代产物. 我们课题组^[103]发现将 BODIPY 的 α 位通过亲核取代反应和 1,3-二羰基化合物连接起来之后, 加入三氟化硼乙醚没有生成二羰基氟硼的结构而是其



图式 19 碳硼配位类 BODIPY 衍生物的合成

Scheme 19 Synthesis of carbon-boron coordinated BODIPY derivatives



图式 20 氧硼配位类 BODIPY 衍生物的合成

Scheme 20 Synthesis of oxygen-boron coordinated BODIPY derivatives

中一个羰基互变异构为烯醇式, 然后取代 BODIPY 的一个氟原子, 得到了化合物 **55**. 与取代之前相比, **55** 的吸收和发射光谱发生了显著的红移, 并且苯环的空间位阻使得 **55** 在聚集态时没有发生明显的聚集猝灭, 反而光谱进一步红移到了 733 nm, 并且荧光量子产率在聚集状态下可以达到 22%. Hall 等^[104]合成并测试了化合物 **56~59** 的光物理性质, 发现硼是一个手性中心, 化合物 **56~59** 具有螺旋手型. 它们具有高的不对称因子和荧光量子产率, 发出的圆偏振光波长在 621~663 nm.

3.5.3 氯硼配位类 BODIPY 衍生物的合成

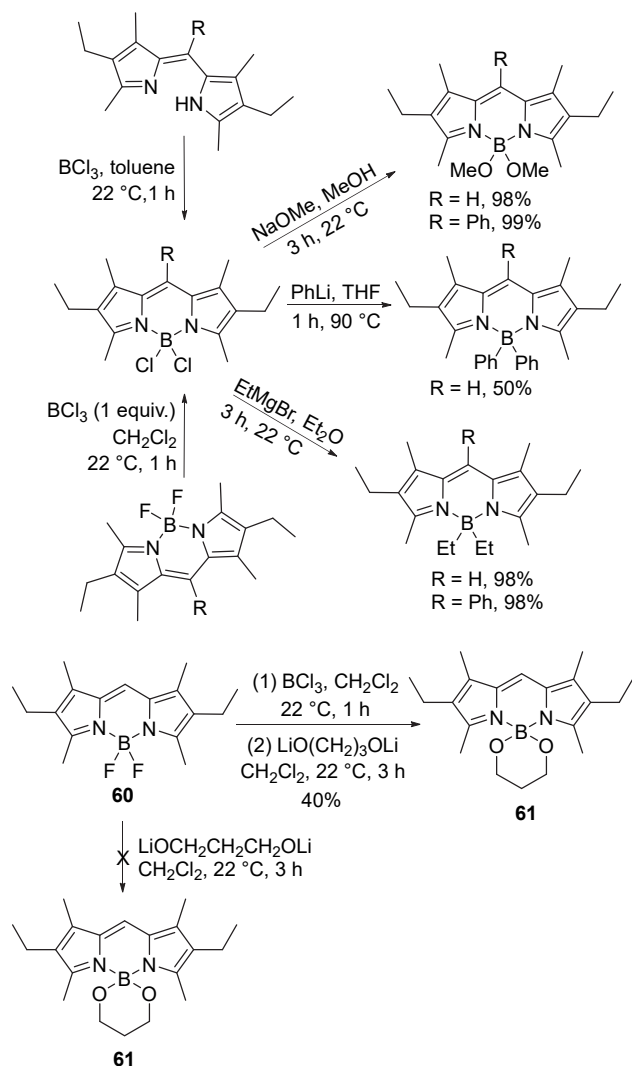
如 Scheme 21 所示, 当得到二连吡咯甲烯之后, 直接用三氯化硼而不是三氯化硼乙醚去和氮原子发生配位, 就可以得到氯硼配位的 BODIPY 衍生物^[105]. 当然, 先得到氟硼配位的 BODIPY, 然后再和三氯化硼作用也可以得到氯硼配位的 BODIPY 衍生物^[106]. 与氟硼配位的 BODIPY 相似, 氯硼配位的 BODIPY 衍生物一样可以被格氏试剂、有机锂试剂或醇钠等把氯硼中心的氯原子取代掉. 关于氯硼配位 BODIPY 衍生物的性质研究较少, 目前只有 Thompson 等^[106]报道了一例氯硼配位的 BODIPY 衍生物在有机合成中的作用: 在合成化合物 **61** 的时候, 直接用氟硼配位的 **60** 和 1,3-丙二醇锂盐反应并不能得到产物 **61**, 只有先把 **60** 转变为氯硼配位的 BODIPY 衍生物才能和 1,3-丙二醇锂盐反应得到产物 **61**.

3.6 Pd 催化的交叉偶联反应

在有机合成中, 金属催化的偶联反应十分重要, 因为它们提供了构建碳碳键的有效手段. 这类反应同样在 BODIPY 荧光染料的功能化修饰反应中占据了很大的比例, 比如 Suzuki-Miyaura 反应、Sonogashira 反应、Stille 反应、Negishi 反应、Heck 反应.

3.6.1 Suzuki-Miyaura 偶联反应

Suzuki 反应是在零价钯配合物催化下, 芳基或烯基硼酸或硼酸酯与氯、溴、碘代芳烃或烯烃发生的交叉偶联反应, 该反应对官能团的耐受性非常好. 在 BODIPY 的功能化修饰中, Suzuki 反应是构筑碳碳键的方法中应用最多的方法之一. 卤代烃的反应活性为 $\text{ArI} > \text{ArBr} > \text{ArCl}$, 较为常见的钯催化剂为四(三苯基膦)钯 ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), 碳酸钠是常用的碱. 有关 Suzuki 反应的例子数不胜数, 在这里仅举几个例子加以讨论. 如 Scheme 22 所示, 我们课题组利用 2 位溴原子取代的 BODIPY **62** 和 3 位氯取代的 BODIPY **64** 为起始化合物, 首先通过 Miyaura 反应将化合物 **62** 与联苯硼酸酯 (Bpin_2) 反应, 将卤素转化为硼酸酯得到化合物 **63**. 然后 **63** 和 **64** 进行 Suzuki 偶联反应, 将两个 BODIPY 的 α 位和 β 位连接起来, 制备出了能够专一产生超氧阴离子自由基的一



图式 21 氯硼配位类 BODIPY 衍生物的合成

Scheme 21 Synthesis of chlorine-boron coordinated BODIPY derivatives

型光敏剂 **65**. 和二型光敏剂(产生单线态氧)相比, 化合物 **65** 即使在乏氧的条件下也能够有效地杀死肿瘤细胞, 在活体小鼠模型中表现出优异的抗癌效果^[107]. Shinokubo 课题组^[67]利用 Suzuki-Miyaura 反应成功制备出来了 BODIPY 二聚体 **66** 和三聚体 **67**. 与 BODIPY 单体相比, **66** 和 **67** 的最大发射波长分别红移了 108 和 177 nm. 不过, BODIPY 和 BODIPY 之间的 Suzuki-Miyaura 偶联反应进行起来具有一定的难度, 因为 BODIPY 的硼酸或硼酸酯试剂并不总是容易获得. 更为常见的是卤代 BODIPY 和其他硼酸或硼酸酯化合物之间的 Suzuki 反应, 这是因为很多小分子的硼酸或者硼酸酯衍生物是商业化的. 沈珍等利用 Suzuki 反应, 结合 Knoevenagel 反应, 通过巧妙的分子设计, 制备出了吸收接近近红外区域的 BODIPY 荧光染料^[108]. 如 Scheme 22 所示, 作者拟利用 2 位碘取代的 BODIPY **68** 和 2-醛基苯硼酸 **69** 反应

将两部分连接起来. 当反应进行 2 h 之后, Suzuki 反应就已经完成. 但是当反应时间延长至 24 h 之后, 产物 **70** 又发生了分子内的 Knoevenagel 反应生成了化合物 **71**. 于是作者在该反应条件下, 以 BODIPY **72** 为原料在 BODIPY 的两个 α 位进行 Suzuki 偶联, 同时加入相转移催化剂四丁基溴化铵促进缩合反应, 得到了共轭结构扩大的 BODIPY **73**. 值得一提的是, 赵建章课题组通过研究发现化合物 **73** 能够发生有效的系间窜越并具有很长的三线态寿命, 是一例性能优异的光动力治疗药物^[109].

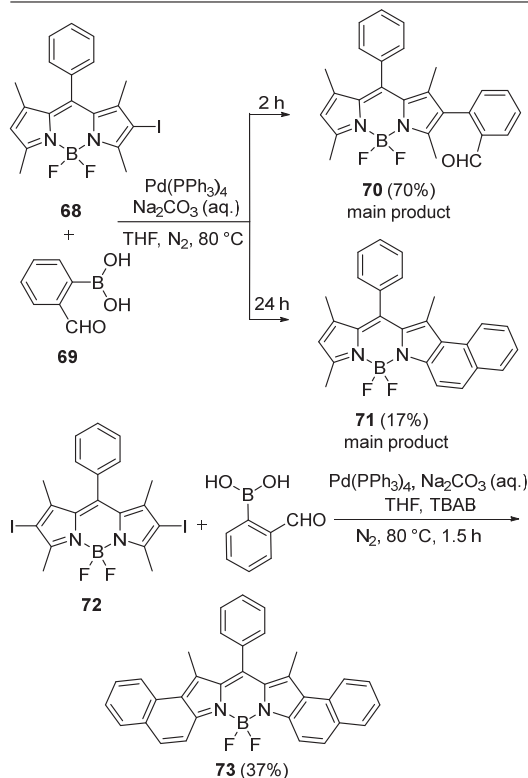
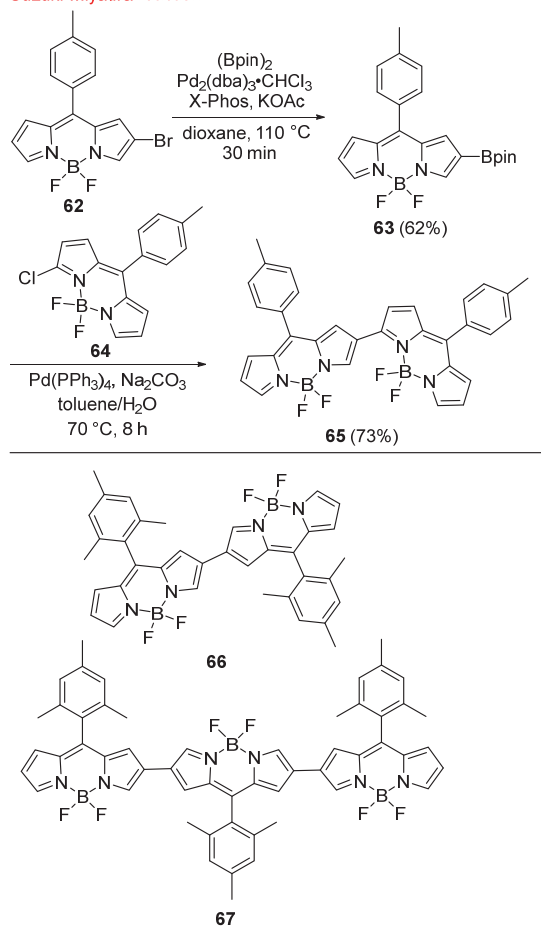
3.6.2 Sonogashira 偶联反应

Sonogashira 反应是末端炔烃和芳基或者乙烯基卤化物在钯催化下构建碳碳键的反应. 如 Scheme 23 所示, BODIPY **74** 通过发生在 α 位的碘代反应得到了化合物 **75**, **75** 和炔烃在二(三苯基膦)二氯化钯和碘化亚铜的催化下, 直接发生偶联得到 **76**^[110]. 不过, 在氧气存在的反应条件下也会发生炔烃自身的偶联反应——Glaser-Hay 反应, 所以做 Sonogashira 反应的时候一般使炔烃些许过量, 并且要在严格无氧的条件下进行. 蒋加兴课题组利用化合物 **77** 和 1,3,5-三乙炔基苯发生 Sonogashira 反应, 制备出了以 BODIPY 为骨架的聚合物高分子 **78**, 得到的高分子材料能够很好的吸附二氧化碳^[111]. 另外, 我们课题组发现, 当用 3,5 位单取代或双取代的氯代 BODIPY 做 Sonogashira 反应时, 如果增加炔烃的使用量, 得到的不是炔键偶联的产物而是双键偶联的产物. 通过氢氘交换实验发现, 双键上的氢原子来自于炔烃末端的氢原子. 该反应实际经历了 Sonogashira 反应和一个串联的还原反应: 首先氯代 BODIPY 和炔烃发生 Sonogashira 反应得到三键偶联的产物, 然后三键偶联的产物继续和炔烃反应被还原最终得到了双键偶联的产物. 该方法具有较好的普适性和收率, 是除了 Knoevenagel 反应和 Heck 反应之外在 BODIPY 母体上引入碳碳双键的一种新方法^[112].

3.6.3 Stille 偶联反应

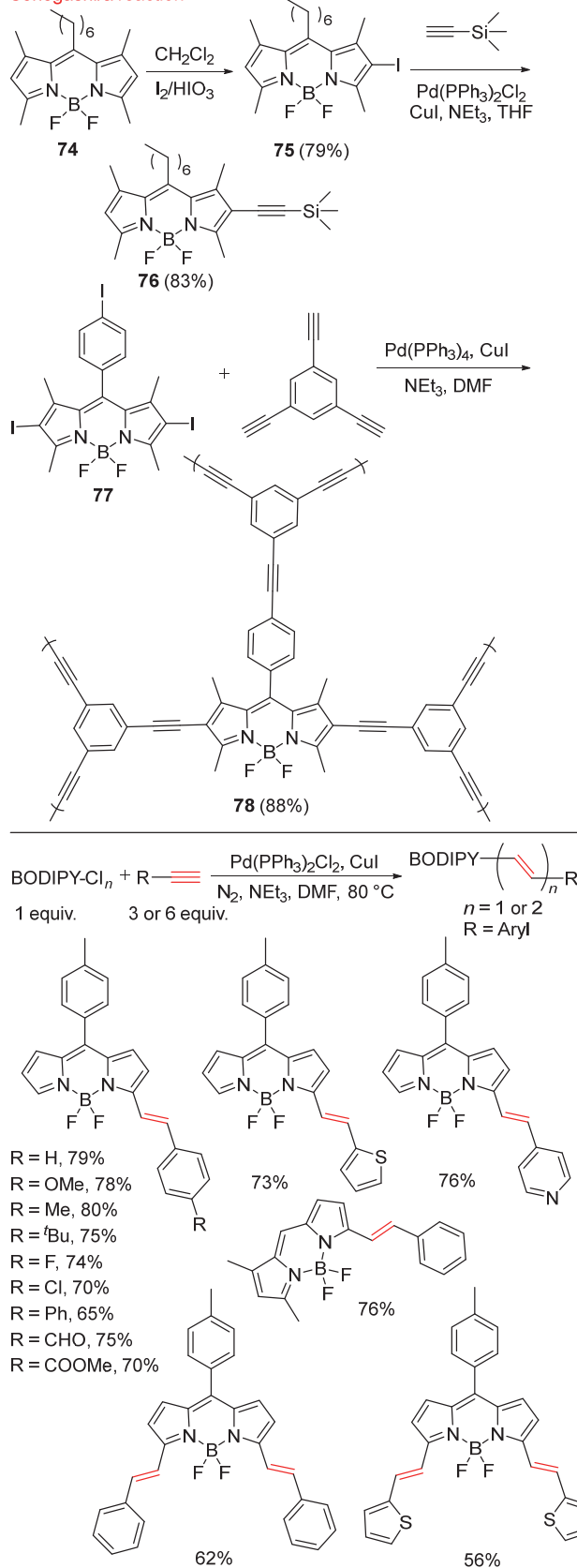
Stille 偶联反应是指有机锡试剂和卤代物或三氟甲磺酸酯在钯催化下进行碳碳键偶联的反应. 如 Scheme 24 所示, Stille 反应可以通过构筑碳碳键在 BODIPY 的母核上引入烯烃、炔烃和芳香基团. Smith 课题组^[113]研究了 **79** 的 Stille 反应, 发现化合物 **79** 的 *meso* 位比 α 位更容易发生 Stille 反应. 当锡试剂的使用量为 1 equiv. 或者 2 equiv. 时, 只有 *meso* 位发生了反应; 而当锡试剂的使用量为 4.5 equiv. 时, **79** 的三个位点都能发生 Stille 反应得到化合物 **80**、**81**、**82**. 焦莉娟课题组利用 Stille 反应制备出了一系列通过碳碳双键桥连的 BODIPY 多聚体, 由于共轭结构的扩大, 四聚体、五聚体和六聚体显示出了从 1000~1300 nm 的近红外二区发射^[114].

Suzuki-Miyaura reaction



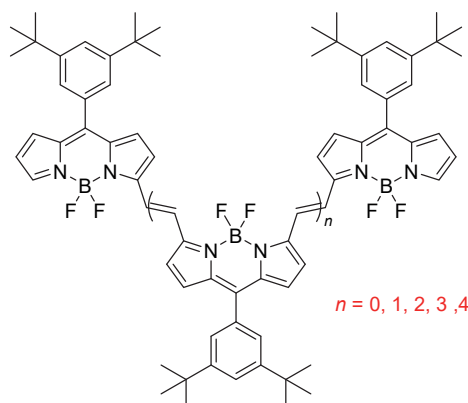
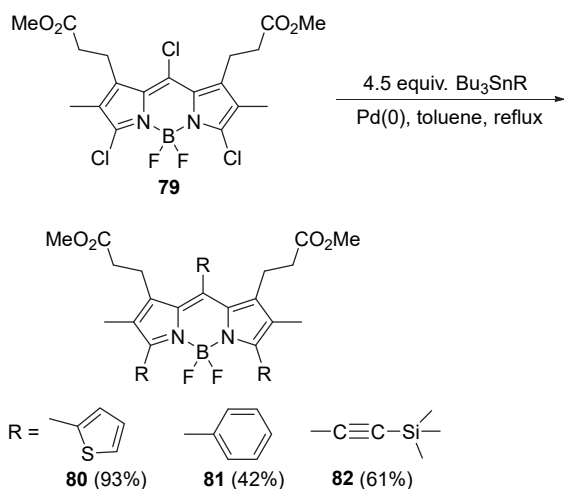
图式 22 BODIPY 的 Suzuki-Miyaura 反应
Scheme 22 Suzuki-Miyaura reactions of BODIPY

Sonogashira reaction



图式 23 BODIPY 的 Sonogashira 反应
Scheme 23 Sonogashira reactions of BODIPY

Stille reaction



图式 24 BODIPY 的 Stille 反应
Scheme 24 Stille reactions of BODIPY

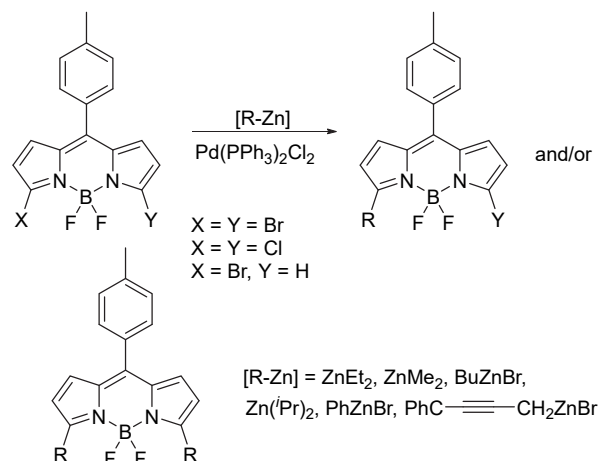
3.6.4 其他偶联反应

其他可应用于 BODIPY 的交叉偶联反应还有 Negishi 反应和 Heck 反应, 但是相比于 Suzuki 反应、Sonogashira 反应和 Stille 反应, 基于 Negishi 反应和 Heck 反应的报道非常少。

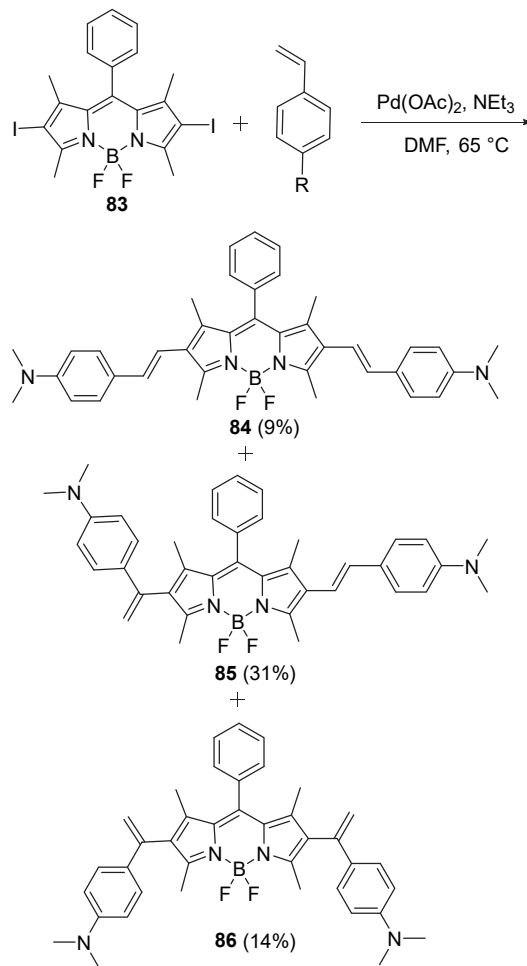
Negishi 反应需要用到有机锌试剂, 但是有机锌试剂对空气敏感, 因此操作复杂, 目前已经很少使用。如 Scheme 25 所示, Ortiz 等^[115]报道了一例 BODIPY 的 Negishi 反应: 在二(三苯基膦)二氯化钯的催化下, 利用卤代 BODIPY 与有机锌试剂反应, 能够在 BODIPY 母体上引入甲基、乙基、叔丁基等基团。

在碱性条件下钯催化的芳基或乙烯基卤代物和活性烯烃之间的偶联反应称为 Heck 反应。通常 Heck 反应具有好的立体选择性。但是沈珍等利用 2,6 位碘代的 BODIPY **83** 和 4-*N,N*-二甲基苯乙烯进行 Heck 反应, 却得到了三种产物 **84~86**, Heck 反应并没有表现出明显的立体专一性^[116]。

Negishi reaction



Heck reaction



图式 25 BODIPY 的其他偶联反应
Scheme 25 Other coupling reactions of BODIPY

3.7 氧化偶联反应

随着对 BODIPY 的研究越来越深入, 以 BODIPY 为母体的近红外荧光染料也日渐增多^[117]。刘志鹏等报道了通过形成 J 聚集体把发光从单体的 795 nm 红移到

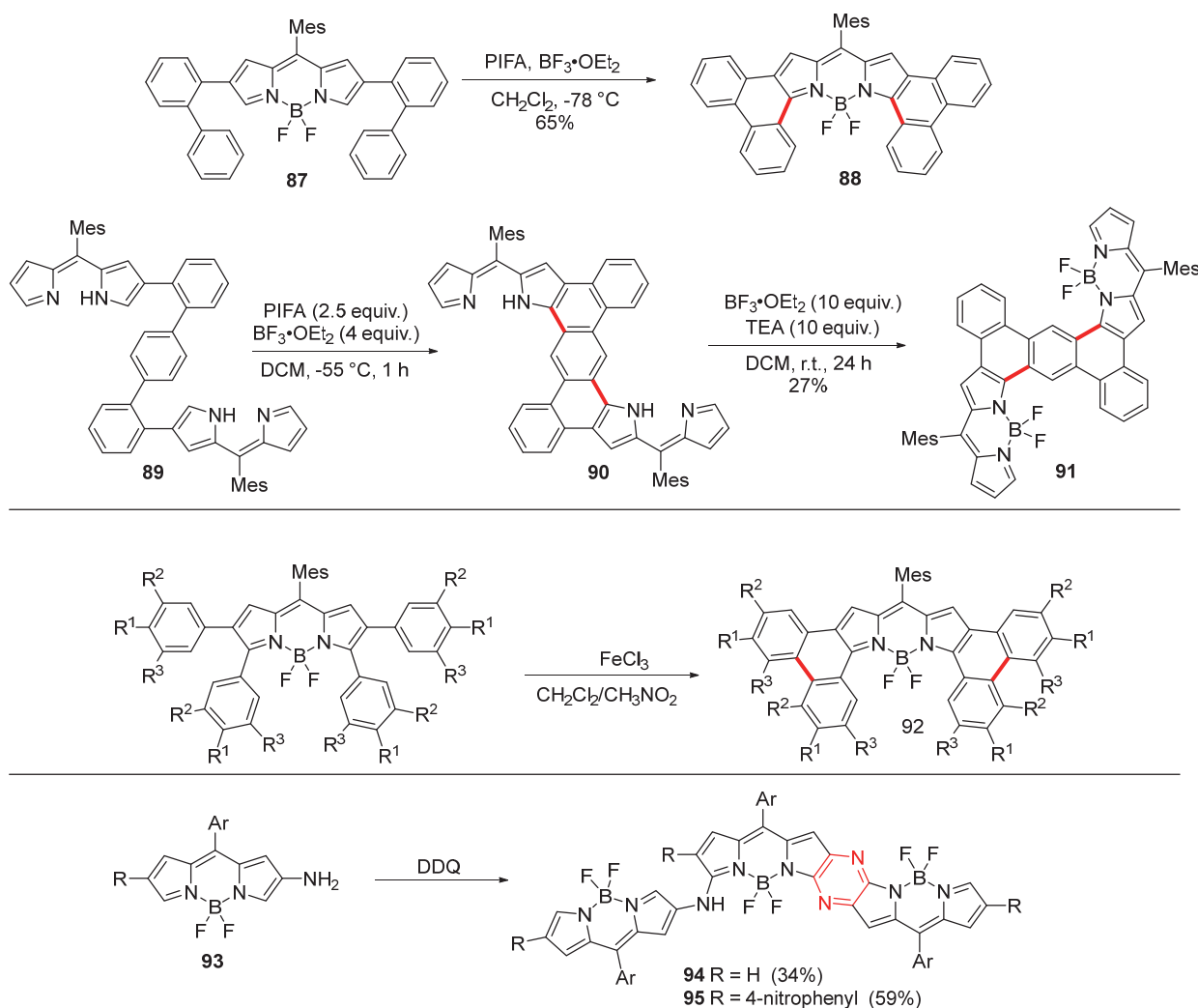
1010 nm 的 BODIPY 荧光染料, 该染料能够用于近红外二区成像和手术导航^[118]. 合成近红外荧光染料除了在 BODIPY 母体上引入各种共轭官能团外, 通过氧化偶联反应扩大 BODIPY 的共轭结构也是一种有效的方法.

近年来, 一些有关 BODIPY 的氧化偶联方法已经被开发出来, 二(三氟乙酸)碘苯(PIFA)是一种高价碘化合物, 具有很强的氧化性. 如 Scheme 26, 2012 年 Shinokubo 课题组^[119]以化合物 **87** 为前体, 利用 PIFA 在 $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的条件下对 **87** 进行氧化偶联, 成功将 BODIPY 的 α 位和苯环连接起来得到化合物 **88**. 与偶联之前相比, 偶联之后的化合物荧光红移了近 100 nm. Hasobe 等通过巧妙的分子设计, 并利用二(三氟乙酸)碘苯对化合物 **89** 进行氧化偶联得到了化合物 **90**, 然后在三乙胺的作用下, **90** 与三氟硼乙醚反应得到了具有大共轭平面的 A-D-A 分子 **91**, 该分子具有双光子吸收的特性, 在 1000 nm 处的吸收截面达到了 1200 GM^[120].

利用 PIFA 进行偶联需要在很低的温度下进行. 如 Scheme 26, Nabeshima 课题组^[121]发现, 三氯化铁也能用来对 BODIPY 进行氧化偶联, 并且该方法只需要在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下即可进行. 焦莉娟课题组^[122]利用该方法得到了一系列氧化偶联的 BODIPY 荧光染料 **92**, 偶联后部分染料的发光能够达到 740 nm. Werz 等^[123]同样利用该方法, 利用硝基甲烷作溶剂, 得到了吸收从 642~957 nm 的一系列具有大共轭结构的 BODIPY 多聚体.

Shinokubo 等^[124]发现, 利用 DDQ 可以对 β 位氨基取代的 BODIPY 进行氧化偶联. 如 Scheme 26, 在 DDQ 的作用下 **93** 经过氧化偶联得到了 **94** 和 **95**, 偶联之后化合物的吸收发生了 200 nm 的红移.

除了利用 PIFA、 FeCl_3 和 DDQ 对 BODIPY 氧化偶联得到近红外荧光染料之外, 游劲松、Torres、宋建新等分别开发出了利用金属催化剂催化炔烃和 BODIPY 反应进行成环的方法, 在这些反应中炔烃本身也成为了新



图式 26 BODIPY 的氧化偶联反应
Scheme 26 Oxidative coupling reactions of BODIPY

环的一部分,利用这种方法则是获得 BODIPY 类近红外荧光染料的一种新思路^[125-127].

4 总结和展望

经过五十多年的发展, BODIPY 类荧光染料已经成为有机荧光染料家族中不可替代的一员, BODIPY 荧光染料的合成方法也得到了快速的发展. 本文对 BODIPY 不同反应位点, 包括 BODIPY 的吡咯环、*meso* 位以及 BODIPY 中心的硼原子等的功能化修饰方法进行了综述. 对广泛用于 BODIPY 衍生物合成的卤代反应、芳香亲核取代反应、酰化反应、Knoevenagel 反应、BODIPY 中心硼原子的反应、Pd 催化的交叉偶联反应以及氧化偶联反应等进行了详细的介绍. 通过这些反应可以在 BODIPY 的母体中引入各种功能基团, 扩大 BODIPY 的共轭结构, 也可以通过巧妙的设计合成结构新颖、性能优异的染料分子. 除了这些经典的修饰方法之外, 利用自由基或者钨、金、银等过渡金属的配合物作为催化剂, 对 BODIPY 进行修饰的方法近年来也得到了越来越多的关注. 这类方法弥补了传统修饰策略的不足, 丰富了 BODIPY 的修饰策略, 相信未来在 BODIPY 的合成和修饰中将会显示出其独特的优势.

经过有机化学家们的不懈努力, BODIPY 的合成方法已经日趋丰富和完善, 但是依然存在一些合成的问题需要解决.

卤代反应是 BODIPY 功能化修饰中的重要一环, 但是当 BODIPY 吡咯环的部分反应位点通过 Pd 催化的交叉偶联反应与其他芳香基团偶联起来之后, 很难再专一地只在 BODIPY 其余位点引入卤素原子, 这是因为进行卤代反应时, 除 BODIPY 母体以外的芳香基团也可能引入卤素原子, 导致 BODIPY 的反应位点不能得到充分的利用, 限制了许多基于 BODIPY 功能分子的开发. 因此, 对于那些部分反应位点已经和芳香基团偶联起来的 BODIPY 衍生物, 若是能够开发出只对其 BODIPY 母体进行卤化而不会在其他芳香基团引入卤素原子的方法, 将会促进更多性能优异、结构新颖的 BODIPY 功能分子的设计合成.

虽然 BODIPY α 位的甲基氢具有一定的酸性, 使得 BODIPY α 位的甲基能够和芳香醛发生 Knoevenagel 反应. 但是当 α 位的甲基氢酸性较弱时, Knoevenagel 反应的产率通常很低. 针对此问题开发出绿色高效的合成方法是十分必要的.

Suzuki-Miyaura 偶联反应是 BODIPY 功能化修饰过程中最常使用的偶联反应之一, 但是依然存在一些问题, 比如, 利用卤代 BODIPY 进行 Miyaura 反应制备 BODIPY 硼酸或硼酸酯试剂的方法很少, 即使可以成功

制备, 分离纯化也相对困难. 此外, 利用卤代 BODIPY 和其他芳香硼酸或硼酸酯试剂进行 Suzuki 偶联时, 通常需要对催化剂进行筛选才能找到合适的条件催化反应进行, 其中一些反应甚至很难找到合适的催化剂催化反应顺利进行. 因此, 开发出制备 BODIPY 硼酸或硼酸酯试剂的有效方法、改善 Suzuki 偶联反应的普适性依然需要有机化学家们的助力.

得益于有机化学家们的不懈努力, 开发出了丰富的合成方法, 制备了许多性能优异的 BODIPY 类染料分子, 推动了其在生命科学、化学分析和光电材料等领域的应用. 其中, BODIPY 荧光染料在光动力治疗、荧光探针、生物成像等生命科学领域显示出了巨大的价值. 但是随着有关 BODIPY 在生物应用方面研究的深入, BODIPY 类荧光染料也不可避免地显示出一些不足, 这向有机化学家们提出了新的挑战.

BODIPY 类荧光染料通常具有较差的水溶性, 导致其在生命科学领域的应用受一定的限制. 部分基于 BODIPY 的光敏剂在聚集态时会失去产生活性氧的能力; 很多基于 BODIPY 的荧光探针在有机溶剂中具有很好的检测能力, 但是在生物体系中转变为聚集态时检测效果会降低; 荧光染料的聚集诱导猝灭 (ACQ) 现象会使得染料分子在聚集态时荧光显著猝灭, 极大地限制了基于 BODIPY 的近红外荧光染料的应用. 虽然引入磺酸盐、季铵盐、膦酸盐、羧酸盐、低聚乙烯醇链等^[128-129]可以改善 BODIPY 的水溶性, 但是引入这些基团通常需要复杂的化学修饰, 并且带负电的有机化合物不容易穿过细胞膜, 这限制了其在生物方面的应用. 因此, 开发具有良好生物相容性并在生理环境下具有优良光物理性能的 BODIPY 是目前 BODIPY 合成和修饰中的挑战.

利用 BODIPY 作为荧光探针检测生物体系中的生物硫醇、硫化氢、一氧化氮等分子的工作, 近年来得到了广泛研究, 基于 BODIPY 的比率式荧光探针更提高了检测的准确度. 然而大多数已报道的荧光探针是不可逆的, 只能单向响应生物分子含量的升高, 无法监测生理过程中其含量的动态变化. 开发出能够对生物分子进行可逆性检测的响应基团或响应位点, 则可以实时监测生物分子在生理过程中的变化情况, 是生物荧光探针发展的一个重要方向, 需要有机合成的助力.

借助有机合成的工具对 BODIPY 进行修饰, 已经开发出来许多基于 BODIPY 的近红外荧光染料, 这些染料在生物成像领域具有十分重要的应用. 但是目前基于 BODIPY 的近红外荧光染料还比较少, 发光能够超过 1000 nm 的 BODIPY 染料分子更少. 并且长波长的发射往往伴随着荧光量子产率的降低. 因此, 开发新的合成方法来合成更多基于 BODIPY 的长波发射近红外荧光

染料并提高它们的荧光量子产率也是需要有机化学家们努力的一个方向。

随着有关BODIPY的合成研究越来越多,出现了一些和BODIPY结构非常相似的新型化合物。Boyer和Morgan^[130]将BODIPY meso位的碳原子更改为氮原子得到了azaBODIPY, azaBODIPY的发光很容易到达近红外区域,在荧光成像等生物应用方面具有非常大的潜力。近期,郭炜课题组^[131]利用亚甲基替换了BODIPY中心的氟硼结构得到了类BODIPY化合物Cardipys。Cardipys不仅保留了BODIPY优异的光物理特性,而且是一种水溶性的阳离子荧光染料,能够有效穿过细胞膜靶向到线粒体。但是合成Cardipys相对困难,如果能够开发出有效合成Cardipys的方法将会引起科研工作者的极大兴趣。参考这种思路,利用有机合成的方法对BODIPY的母体进行改造,也许可以得到更多性能优异的类BODIPY荧光染料。

我们相信通过有机化学家们的不懈努力,有关BODIPY的合成修饰方法将会变得更加丰富和完善。借助有机合成的工具,未来一定能够有更多性能优异的BODIPY类染料分子被开发出来。

References

- [1] Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.
- [2] Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184.
- [3] Zheng, H.; Zhan, X. Q.; Bian, Q. N.; Zhang, X. J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 429.
- [4] Yan, F.; Fan, K.; Bai, Z.; Zhang, R.; Zu, F.; Xu, J.; Li, X. *TrAC, Trends Anal. Chem.* **2017**, *97*, 15.
- [5] Cao, D.; Liu, Z.; Verwilt, P.; Koo, S.; Jangjili, P.; Kim, J. S.; Lin, W. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 10403.
- [6] Beija, M.; Afonso, C. A. M.; Martinho, J. M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2410.
- [7] Shindy, H. A. *Dyes Pigm.* **2017**, *145*, 505.
- [8] Guo, X.; Facchetti, A.; Marks, T. J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8943.
- [9] Li, C.; Wonneberger, H. *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 613.
- [10] Chen, S.; Slattum, P.; Wang, C. Y.; Zang, L. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11967.
- [11] Jiang, C.; Huang, H.; Kang, X.; Yang, L.; Xi, Z.; Sun, H.; Pluth, M. D.; Yi, L. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7436.
- [12] Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.
- [13] Ni, Y.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3774.
- [14] Kowada, T.; Maeda, H.; Kikuchi, K. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 4953.
- [15] Shah, M.; Thangaraj, K.; Soong, M.-L.; Wolford, L. T.; Boyer, J. H.; Politzer, I. R.; Pavlopoulos, T. G. *Heteroat. Chem.* **1990**, *1*, 389.
- [16] Awuah, S. G.; You, Y. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 11169.
- [17] Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chung, L. Y.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 77.
- [18] Zhao, J.; Xu, K.; Yang, W.; Wang, Z.; Zhong, F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 8904.
- [19] Singh, S. P.; Gayathri, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4689.
- [20] Yuan, B.; Wang, H.; Xu, J.-F.; Zhang, X. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 26982.
- [21] Yuan, B.; Wu, H.; Wang, H.; Tang, B.; Xu, J.-F.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 706.
- [22] Treibs, A.; Kreuzer, F.-H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208.
- [23] Worries, H. J.; Koek, J. H.; Lodder, G.; Lugtenburg, J.; Fokkens, R.; Driessen, O.; Mohn, G. R. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, *104*, 288.
- [24] Bañuelos-Prieto, J.; Agarrabeitia, A. R.; Garcia-Moreno, I.; Lopez-Arbeloa, I.; Costela, A.; Infantes, L.; Perez-Ojeda, M. E.; Palacios-Cuesta, M.; Ortiz, M. J. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 14094.
- [25] Zhang, M.; Hao, E.; Zhou, J.; Yu, C.; Bai, G.; Wang, F.; Jiao, L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2139.
- [26] Lindsey, J. S.; Schreiman, I. C.; Hsu, H. C.; Kearney, P. C.; Marguerettaz, A. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 827.
- [27] Baruah, M.; Qin, W. W.; Basaric, N.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152.
- [28] Duran-Sampedro, G.; Agarrabeitia, A. R.; Garcia-Moreno, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; López Arbeloa, I.; Chiara, J. L.; Ortiz, M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6335.
- [29] Zhou, X.; Yu, C.; Feng, Z.; Yu, Y.; Wang, J.; Hao, E.; Wei, Y.; Mu, X.; Jiao, L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4632.
- [30] Frank, F.; Alice, L. M.; Mauker, P.; Alsimaree, A. A.; Waddell, P. G.; Probert, M. R.; Penfold, T. J.; Knight, J. G.; Hall, M. J. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131113.
- [31] Satoh, T.; Fujii, K.; Kimura, Y.; Matano, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5274.
- [32] Cao, T.; Gong, D.; Zheng, L.; Wang, J.; Qian, J.; Liu, W.; Cao, Y.; Iqbal, K.; Qin, W.; Iqbal, A. *Anal. Chim. Acta* **2019**, *1078*, 168.
- [33] Rohand, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2006**, 266.
- [34] Niu, L.-Y.; Guan, Y.-S.; Chen, Y.-Z.; Wu, L.-Z.; Tung, C.-H.; Yang, Q.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18928.
- [35] Zou, J.; Wang, P.; Wang, Y.; Liu, G.; Zhang, Y.; Zhang, Q.; Shao, J.; Si, W.; Huang, W.; Dong, X. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 268.
- [36] Ye, S.; Rao, J.; Qiu, S.; Zhao, J.; He, H.; Yan, Z.; Yang, T.; Deng, Y.; Ke, H.; Yang, H.; Zhao, Y.; Guo, Z.; Chen, H. *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1801216.
- [37] Zhang, X.; Zhang, Y.; Chen, L.; Xiao, Y. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 32283.
- [38] Zhu, S.; Zhang, J.; Vegesna, G.; Tiwari, A.; Luo, F.-T.; Zeller, M.; Luck, R.; Li, H.; Green, S.; Liu, H. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 404.
- [39] Mula, S.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6383.
- [40] Kölmel, D. K.; Barandun, L. J.; Kool, E. T. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6407.
- [41] Obondi, C. O.; Lim, G. N.; Karr, P. A.; Nesterov, V. N.; D'Souza, F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 18187.
- [42] Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A.; Alamiry, M. A. H.; Stewart, B.; Retailleau, P. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 1359.
- [43] Ansteatt, S.; Meares, A.; Ptaszek, M. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8755.
- [44] Zhang, D.; Xu, N.; Xian, L.; Ge, H.; Fan, J.; Du, J.; Peng, X. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 119.
- [45] Gomez-Duran, C. F. A.; Hu, R.; Feng, G.; Li, T.; Bu, F.; Arseneault, M.; Liu, B.; Peña-Cabrera, E.; Tang, B. Z. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7*, 15168.
- [46] Yin, J.-F.; Hu, Y.; Wang, H.; Jin, Z.; Zhang, Y.; Kuang, G.-C. *Chem. - Asian J.* **2017**, *12*, 3088.
- [47] Wang, R.; Gu, X.; Li, Q.; Gao, J.; Shi, B.; Xu, G.; Zhu, T.; Tian, H.; Zhao, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15084.
- [48] Wang, L. F.; Qian, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1246 (in Chinese). (王凌峰, 钱鹰, 有机化学, **2020**, *40*, 1246.)
- [49] Pereira, N.; Serra, A. C.; Pineiro, M.; Rocha -Gonsalves, A. M. d. A.; Abrantes, M.; Laranjo, M.; Botelho, F. J. *Phthalocyanines* **2010**, *14*, 438.
- [50] Ramos-Torres, A.; Avellan-Zaballa, E.; Prieto-Castaneda, A.; Garcia-Garrido, F.; Banuelos, J.; Agarrabeitia, A. R.; Ortiz, M. J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4563.
- [51] Lv, F.; Yu, Y.; Hao, E.; Yu, C.; Wang, H.; Boens, N.; Jiao, L. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5121.
- [52] Ali, H.; Guerin, B.; van Lier, J. E. *Dyes Pigm.* **2020**, *179*, 108399.
- [53] Lee, J.-J.; Lee, S.-C.; Zhai, D.; Ahn, Y.-H.; Yeo, H. Y.; Tan, Y. L.; Chang, Y.-T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4508.

- [54] Sritharan, S. R.; Hussein, B. A.; Machin, D. D.; El-Aooiti, M. A.; Adjei, J. A.; Singh, J. K.; Pau, J. T. H.; Dhindsa, J. S.; Lough, A. J.; Koivisto, B. D. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 8922.
- [55] Zhang, Y.; Zhang, J.; Su, M.; Li, C. *Biosens. Bioelectron.* **2021**, *175*, 112866.
- [56] Verbelen, B.; Cunha Dias Rezende, L.; Boodts, S.; Jacobs, J.; Van Meervelt, L.; Hofkens, J.; Dehaen, W. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 12667.
- [57] Verbelen, B.; Boodts, S.; Hofkens, J.; Boens, N.; Dehaen, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 4612.
- [58] Wang, D.; Cheng, C.; Wu, Q.; Wang, J.; Kang, Z.; Guo, X.; Wu, H.; Hao, E.; Jiao, L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5121.
- [59] Lv, F.; Yu, Y.; Hao, E.; Yu, C.; Wang, H.; Jiao, L.; Boens, N. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9059.
- [60] Wang, D.; Wu, Q.; Zhang, X.; Wang, W.; Hao, E.; Jiao, L. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7694.
- [61] Su, G.; Zhang, K.; Sha, F.; Tong, Z.; Ni, J.; Li, C.; Li, Q.; Du, Y.; Cao, X.; Wu, X.-Y.; Xie, Y. *Dyes Pigm.* **2020**, *180*, 108504.
- [62] Wang, D.; Guo, X.; Wu, H.; Wu, Q.; Wang, H.; Zhang, X.; Hao, E.; Jiao, L. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 8360.
- [63] Zhang, H.; Chen, X.; Lan, J.; Liu, Y.; Zhou, F.; Wu, D.; You, J. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3219.
- [64] Lv, F.; Tang, B.; Hao, E.; Liu, Q.; Wang, H.; Jiao, L. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1639.
- [65] Ma, F.; Zhou, L.; Liu, Q.; Li, C.; Xie, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 733.
- [66] Li, H.; Lv, F.; Guo, X.; Wu, Q.; Wu, H.; Tang, B.; Yu, C.; Wang, H.; Jiao, L.; Hao, E. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 1647.
- [67] Hayashi, Y.; Yamaguchi, S.; Cha, W. Y.; Kim, D.; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2992.
- [68] Jiao, L.; Pang, W.; Zhou, J.; Wei, Y.; Mu, X.; Bai, G.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9988.
- [69] Ortiz, M. J.; Agarrabeitia, A. R.; Duran-Sampedro, G.; Bañuelos Prieto, J.; Lopez, T. A.; Massad, W. A.; Montejano, H. A.; García, N. A.; Lopez Arbeloa, I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1153.
- [70] Yogo, T.; Urano, Y.; Ishitsuka, Y.; Maniwa, F.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12162.
- [71] Chen, Y.; Zhao, J.; Xie, L.; Guo, H.; Li, Q. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 3942.
- [72] Jiao, L.; Yu, C.; Li, J.; Wang, Z.; Wu, M.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7525.
- [73] Mirri, G.; Schoenmakers, D. C.; Kouwer, P. H. J.; Veranič, P.; Mušević, I.; Štefane, B. *ChemistryOpen* **2016**, *5*, 450.
- [74] Zhu, S.; Bi, J.; Vegesna, G.; Zhang, J.; Luo, F.-T.; Valenzano, L.; Liu, H. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 4793.
- [75] Cheng, H.-r.; Qian, Y. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 82887.
- [76] Cakmak, Y.; Kolemen, S.; Duman, S.; Dede, Y.; Dolen, Y.; Kilic, B.; Kostereli, Z.; Yildirim, L. T.; Dogan, A. L.; Guc, D.; Akkaya, E. U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11937.
- [77] Li, L.; Han, J.; Nguyen, B.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1963.
- [78] Gupta, M.; Mula, S.; Tyagi, M.; Ghanty, T. K.; Murudkar, S.; Ray, A. K.; Chattopadhyay, S. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 17766.
- [79] Ou, Q.; Peng, Q.; Shuai, Z. *J. Phys. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 7790.
- [80] de Rezende, L. C. D.; de Melo, S. M. G.; Boodts, S.; Verbelen, B.; Dehaen, W.; da Silva Emery, F. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6031.
- [81] Luo, L.; Wu, D.; Li, W.; Zhang, S.; Ma, Y.; Yan, S.; You, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6080.
- [82] Leen, V.; Miscoria, D.; Yin, S.; Filarowski, A.; Molisho Ngongo, J.; Van der Auweraer, M.; Boens, N.; Dehaen, W. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8168.
- [83] Leen, V.; Yuan, P.; Wang, L.; Boens, N.; Dehaen, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6150.
- [84] Liu, Y.; Lv, X.; Hou, M.; Shi, Y.; Guo, W. *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 11475.
- [85] Goud, T. V.; Tutar, A.; Biellmann, J.-F. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5084.
- [86] Esnal, I.; Urías-Benavides, A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Osorio-Martínez, C. A.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Epelde, N.; López Arbeloa, I.; Hu, R.; Zhong Tang, B.; Peña-Cabrera, E. *Chem.-Asian J.* **2013**, *8*, 2691.
- [87] Roacho, R. I.; Metta-Magaña, A.; Peña-Cabrera, E.; Pannell, K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 995.
- [88] Flores-Rizo, J. O.; Esnal, I.; Osorio-Martínez, C. A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Pannell, K. H.; Metta-Magaña, A. J.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5867.
- [89] Gutiérrez-Ramos, B. D.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; Arbeloa, I. L.; González-Navarro, P. E.; Wrobel, K.; Cerdán, L.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Peña-Cabrera, E. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 1755.
- [90] Esnal, I.; Valois-Escamilla, I.; Gómez-Durán, C. F. A.; Urías-Benavides, A.; Betancourt-Mendiola, M. L.; López-Arbeloa, I.; Bañuelos, J.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Peña-Cabrera, E. *ChemPhysChem* **2013**, *14*, 4134.
- [91] Gao, J.; Tao, Y.; Zhang, J.; Wang, N.; Ji, X.; He, J.; Si, Y.; Zhao, W. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 11246.
- [92] Ji, X.; Lv, M.; Pan, F.; Zhang, J.; Wang, J.; Wang, J.; Zhao, W. *Spectrochim. Acta, Part A* **2019**, *206*, 1.
- [93] Ji, X.; Wang, N.; Zhang, J.; Xu, S.; Si, Y.; Zhao, W. *Dyes Pigm.* **2021**, *187*, 109089.
- [94] Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A.; González-Domínguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vázquez, R.; Godoy-Vargas, J.; Villanueva-García, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3985.
- [95] Betancourt-Mendiola, L.; Valois-Escamilla, I.; Arbeloa, T.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Flores-Rizo, J. O.; Hu, R.; Lager, E.; Gómez-Durán, C. F. A.; Belmonte-Vázquez, J. L.; Martínez-González, M. R.; Arroyo, I. J.; Osorio-Martínez, C. A.; Alvarado-Martínez, E.; Urías-Benavides, A.; Gutiérrez-Ramos, B. D.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5771.
- [96] Ulrich, G.; Goze, C.; Guardigli, M.; Roda, A.; Ziessel, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3694.
- [97] Goze, C.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4445.
- [98] Goze, C.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 313.
- [99] Ulrich, G.; Goze, C.; Goeb, S.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 982.
- [100] Goze, C.; Ulrich, G.; Mallon, L. J.; Allen, B. D.; Harriman, A.; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10231.
- [101] More, A. B.; Mula, S.; Thakare, S.; Sekar, N.; Ray, A. K.; Chattopadhyay, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10981.
- [102] Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mély, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 269.
- [103] Liu, Y.; Niu, L.-Y.; Liu, X.-L.; Chen, P.-Z.; Yao, Y.-S.; Chen, Y.-Z.; Yang, Q.-Z. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 13549.
- [104] Alnoman, R. B.; Rihn, S.; O'Connor, D. C.; Black, F. A.; Costello, B.; Waddell, P. G.; Clegg, W.; Peacock, R. D.; Herrebout, W.; Knight, J. G.; Hall, M. J. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 93.
- [105] Lundrigan, T.; Crawford, S. M.; Cameron, T. S.; Thompson, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1003.
- [106] Lundrigan, T.; Thompson, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 757.
- [107] Teng, K.-X.; Chen, W.-K.; Niu, L.-Y.; Fang, W.-H.; Cui, G.; Yang, Q.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 19912.
- [108] Zhou, Z.; Zhou, J.; Gai, L.; Yuan, A.; Shen, Z. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6621.
- [109] Wang, Z.; Huang, L.; Yan, Y.; El-Zohry, A. M.; Toffoletti, A.; Zhao, J.; Barbon, A.; Dick, B.; Mohammed, O. F.; Han, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 16114.
- [110] Zhang, W.; Sheng, W.; Yu, C.; Wei, Y.; Wang, H.; Hao, E.; Jiao, L. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5318.
- [111] Xu, Y.; Chang, D.; Feng, S.; Zhang, C.; Jiang, J.-X. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 9415.
- [112] Teng, K.-X.; Niu, L.-Y.; Li, J.; Jia, L.; Yang, Q.-Z. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 13761.
- [113] Wang, H.; Fronczek, F. R.; Vicente, M. G. H.; Smith, K. M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10342.
- [114] Wu, Q.; Kang, Z.; Gong, Q.; Guo, X.; Wang, H.; Wang, D.; Jiao, L.; Hao, E. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7513.
- [115] Duran-Sampedro, G.; Palao, E.; Agarrabeitia, A. R.; Moya, S. d. I.; Boens, N.; Ortiz, M. *J. RSC Adv.* **2014**, *4*, 19210.
- [116] Gai, L.; Mack, J.; Lu, H.; Yamada, H.; Kuzuhara, D.; Lai, G.; Li,

- Z.; Shen, Z. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 1091.
- [117] Lu, H.; Mack, J.; Yang, Y.; Shen, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4778.
- [118] Li, K.; Duan, X.; Jiang, Z.; Ding, D.; Chen, Y.; Zhang, G.-Q.; Liu, Z. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 2376.
- [119] Hayashi, Y.; Obata, N.; Tamaru, M.; Yamaguchi, S.; Matsuo, Y.; Saeki, A.; Seki, S.; Kureishi, Y.; Saito, S.; Yamaguchi, S.; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 866.
- [120] Ito, H.; Sakai, H.; Suzuki, Y.; Kawamata, J.; Hasobe, T. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 316.
- [121] Gobo, Y.; Matsuoka, R.; Chiba, Y.; Nakamura, T.; Nabeshima, T. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4149.
- [122] Miao, W.; Feng, Y.; Wu, Q.; Sheng, W.; Li, M.; Liu, Q.; Hao, E.; Jiao, L. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9693.
- [123] Patra, A.; Patalag, L. J.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 747.
- [124] Yokoi, H.; Wachi, N.; Hiroto, S.; Shinokubo, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2715.
- [125] Yang, X.; Jiang, L.; Yang, M.; Zhang, H.; Lan, J.; Zhou, F.; Chen, X.; Wu, D.; You, J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9538.
- [126] Labella, J.; Durán-Sampedro, G.; Martínez-Díaz, M. V.; Torres, T. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 10778.
- [127] Zhou, B.; Guo, M.; Pan, Q.; Zhou, M.; Xu, L.; Rao, Y.; Wang, K.; Yin, B.; Zhou, J.; Song, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 868.
- [128] Fan, G.; Yang, L.; Chen, Z. *Front. Chem. Sci. Eng.* **2014**, *8*, 405.
- [129] Zhao, X. L.; Li, N.; Liu, F. Y.; Gao, C.; Feng, J. B.; Liu L. P.; Guan, X. L.; Yan, N. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 4339 (in Chinese). (赵小龙, 李娜, 刘发玉, 高超, 丰久彪, 刘乐平, 关晓琳, 燕娜, 有机化学, **2020**, *40*, 4339.)
- [130] Morgan, L. R.; Boyer, J. H. *US 5446157*, **1995** [*Chem. Abstr.* **1994**, 2156508].
- [131] Zhang, H.; Liu, J.; Sun, Y.-Q.; Liu, M.; Guo, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17069.

(Li, L.)