

酰胺键的绿色高效构建方法与技术进展

黄 净^{a,b} 杨毅华^b 张占辉^{*,a} 刘守信^{*,b}^(a) 河北师范大学化学与材料科学学院 石家庄 050024)^(b) 河北科技大学 河北省新药创制协同创新中心 河北省药用分子化学重点实验室 石家庄 050018)

摘要 在多肽合成与药物化学研究中, 酰胺键形成反应是至关重要的。传统的酰胺键构建方法要使用过量试剂和大量溶剂, 对环境和人类健康构成严重威胁, 因而开发环境友好的新颖酰化试剂、高效绿色可持续的酰胺键合成方法, 以实现酰胺的选择性合成仍然是当前的研究热点。在绿色化学的背景下, 重点介绍了近几年绿色高效构建酰胺键的方法, 包括元素有机物催化、绿色溶剂和绿色试剂的发展以及应用物理强化技术等, 特别强调了这些方法在多肽合成中的应用。

关键词 酰胺键; 催化; 绿色化学; 多肽

Recent Progress on Green Methods and Technologies for Efficient Formation of Amide Bonds

Huang, Jing^{a,b} Yang, Yihua^b Zhang, Zhanhui^{*,a} Liu, Shouxin^{*,b}^(a) College of Chemistry and Materials Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024)^(b) Hebei Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug, Hebei Collaborative Innovation Center of New Drug Creation, Hebei University of Science & Technology, Shijiazhuang 050018)

Abstract Amide bond constructions are crucial in peptide synthesis and pharmaceutical chemistry research. The traditional methods of peptide synthesis require the use of excessive amounts reagents and solvents, posing a threat to the environment and human health. It is still the current research focus to develop environmentally friendly novel acylation reagents and efficient, green, and sustainable amide bond synthesis methods. From the green chemistry's principles, this paper is focused on the efficient formation of amide bonds in peptide, including the catalysis of elemental organic chemicals, some green solvents and reagents, and some physical strengthening methods, etc. The application of these methods and technologies was also discussed in peptide chemistry.

Keywords amidation; catalysis; green chemistry; peptide

酰胺是一类极其重要的有机分子, 广泛存在于天然产物、多肽、医药和精细化学品中, 同时也是多种化学合成产品的关键中间体, 是羰基和胺基化合物的重要来源, 包括复杂胺类和杂环类化合物^[1-4]。因此, 酰胺键的构建是有机合成实验室研究中最广泛的反应之一。酰胺键形成的化学方法有多种(Scheme 1), 最简便的方法是羧酸与胺的直接热缩合反应(Scheme 1A), 但反应条件比较苛刻(通常温度要求>160 °C), 以消耗能源实现脱水来构建酰胺键, 由此限制了底物手性结构和适应范围^[5,7]。尽管在过去的二十年中, 以催化方法形成酰胺键的研究激增, 因其反应范围的限制或者不满足绿色化

学的基本原则而没有被广泛应用^[6]。在有机合成中, 肽和蛋白质化合物的典型合成方法是使用偶联试剂(Scheme 1B)。这种方法尽管能广泛地适应于不同底物, 反应条件也温和, 反应收率也比较高, 但通常要消耗高于化学剂量的一种原料, 包括消耗化学计量相当的偶联试剂, 与当今提倡的“原子经济”原则不相符。因此, 硼化合物催化、金属化合物催化(Scheme 1C)和酶催化等新催化方法, 包括水在内的绿色溶剂技术、物理及机械化强化等绿色酰胺化技术被开发, 以突出化学计量试剂的产出效率(包括反应产率和纯度)、安全性、成本和工艺实用性有关方面。本综述旨在评估酰胺键合成领域的

* Corresponding authors. E-mail: chlsx@hebust.edu.cn; zhanhui@hebtu.edu.cn

Received September 11, 2023; revised October 23, 2023; published online October 30, 2023.

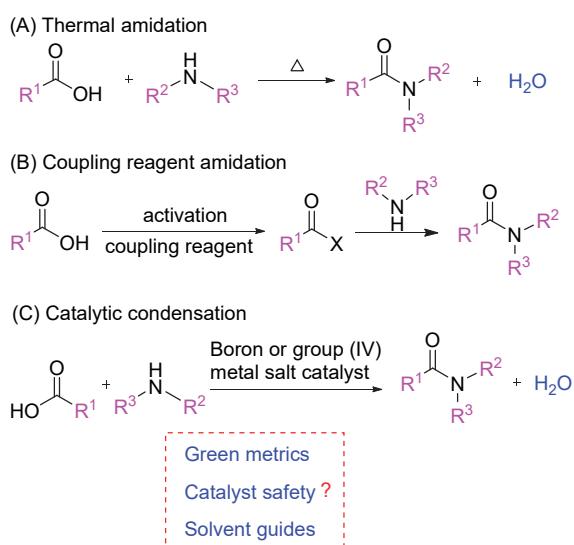
Project supported by the National Basic Research Program of China (Nos. 2011CB512007, 2012CB723501), and the National Natural Science Foundation of China (Nos. 30472074, 30873139, 21978067).

“973”计划前期研究专项课题(Nos. 2011CB512007, 2012CB723501)和国家自然科学基金(Nos. 30472074, 30873139, 21978067)资助项目。

现状, 以及不同方法的优势与不足, 并对最近的发展进行展望。

1 催化酰胺化构建

鉴于羧酸与胺的直接热缩合反应条件的限制, 热缩合直接酰胺化已经不被用于工艺规模酰胺键的形成. 催化羧酸与胺直接酰胺化方法提供了降低反应能量需求和扩大底物范围的选择, 也是研究者们更倾向采用的方法. 根据原子经济性指标及可持续方面考虑, 硼基催化剂^[7]和金属催化剂(主要第IV族)^[8]的这些元素(B, Ti 和 Zr)相对丰富且成本低, 并且其化合物通常被认为是无毒的, 也允许作为药物中微量杂质存在。



图式 1 酰胺键构建方法

Scheme 1 Methods for amide synthesis

1.1 硼基化合物催化酰胺化反应

硼酸是一种成本较低的大宗化学品, 作为酰胺化催化剂已经应用于大规模生产 Verapamil^[7a]. 其主要缺点是催化剂活性较低和复杂底物有限(如苯胺、杂环和氨基酸). 为此有研究者开发了多种硼基催化剂(图 1). Yamamoto 等^[7b]首次报道了芳基硼酸催化剂催化酰胺键的形成, 而且 3,4,5-三氟苯硼酸(TFPBA, **f**)活性最高, 催化羧酸和伯胺或仲胺生成酰胺, 产率达到 92%~99%. 其回流时使用高沸点溶剂(甲苯或二甲苯)与分子筛, 促进脱水 and 催化剂的再生. 随后 Whiting 课题组^[7c-f]对芳基硼化物催化反应的方法、理论机制、应用进行了系统的研究. 刘守信课题组^[7g]发现在特定的条件下邻硝基苯硼酸(*o*-NPBA, **h**)与 3,4,5-三氟苯硼酸(**f**)表现出相似的催化活性, 在温和条件下催化 *N*-保护氨基酸与苯胺反应, 生成相应的酰胺 **28**, 产率可达 94%, *ee*>99%. 进一步研究还发现, **h** 和邻甲基苯基硼酸(*o*-MPBA, **i**)组合, 可用

于芳基-芳基、芳基-烷基和芳基-脂环等不同类型二肽化合物的催化合成. 此外, 5-甲基-2-碘苯硼酸(MIBA, **j**)可用于催化偶联保护的 α -或者 β -氨基酸来合成多肽^[7h]. 事实上, 除芳基硼酸外, 硼酸及其酯类 **a**~**c** 等也可催化药物中相关酰胺键的形成, 包括苯胺、杂环化合物和氨基酸(包括未保护的氨基酸)等, 在反应性和底物范围方面提供了更多的选择^[7i]. 需要指出的是, 所有硼基类催化酰胺反应中, 常常加入分子筛或共沸溶剂以除去反应中形成的水, 以提高反应效率. 因此, 替代现有除水方法还需进一步研究, 可以考虑与现有技术相结合(如纳米胶束技术^[9]), 提高除水效率。

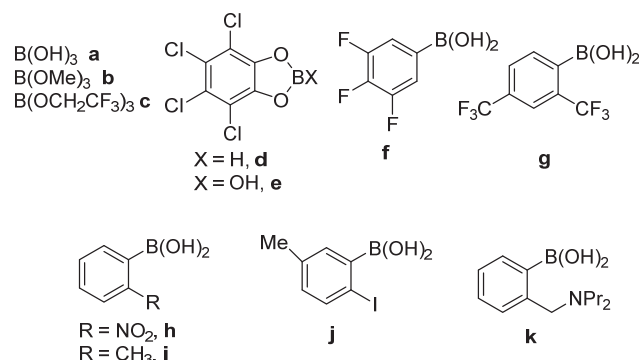


图 1 常见直接酰胺化的硼化合物催化剂

Figure 1 Common boron-based catalyst for direct amidation

1.2 金属催化酰胺化反应

另一种催化构建酰胺键的方法是用过渡金属化合物为催化剂实现的. 这类反应的优点是反应条件温和、无需脱水剂. 从绿色化学角度出发, 目前最成功的催化剂是第(IV)族金属有机化合物或盐^[6,8], 例如 Cp_2ZrCl_2 、 ZrCl_4 和 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$. Williams 等^[8a]首次报道了 Cp_2ZrCl_2 和 ZrCl_4 是直接酰胺化的有效催化剂, 特别是苯胺与多种酸的缩合, 产率达到 90%以上(图 2). Adolfsson 小组^[8b-8g]利用 ZrCl_4 催化合成了结构相对复杂的非甾体抗炎药吲哚美辛(Indomethacin)衍生物 **26**, 而且锆催化酰胺化被证明容易放大到克级规模, 20 mmol 苯硫基乙酸和 24 mmol 苯甲胺反应, 得到了 99%产率的酰胺化产物 **19**. 虽然商品化的 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 也能催化氨基酸及其衍生物直接形成酰胺, 但催化活性较锆系列低, 也并没关于其与杂环或苯胺反应的报道. HfCp_2Cl_2 ^[8d]催化剂可在常温下催化未活化羧酸(包括保护的氨基酸)与苯胺直接酰胺化反应, 高产率地得到一系列对应的酰胺。

2 酶催化构建酰胺键

众所周知酶催化的反应不仅具有较强的立体选择性和特异性, 而且可以避免使用化学计量和偶联试剂, 在手性胺和羧酸直接缩合时, 可近乎 100%地保持原构

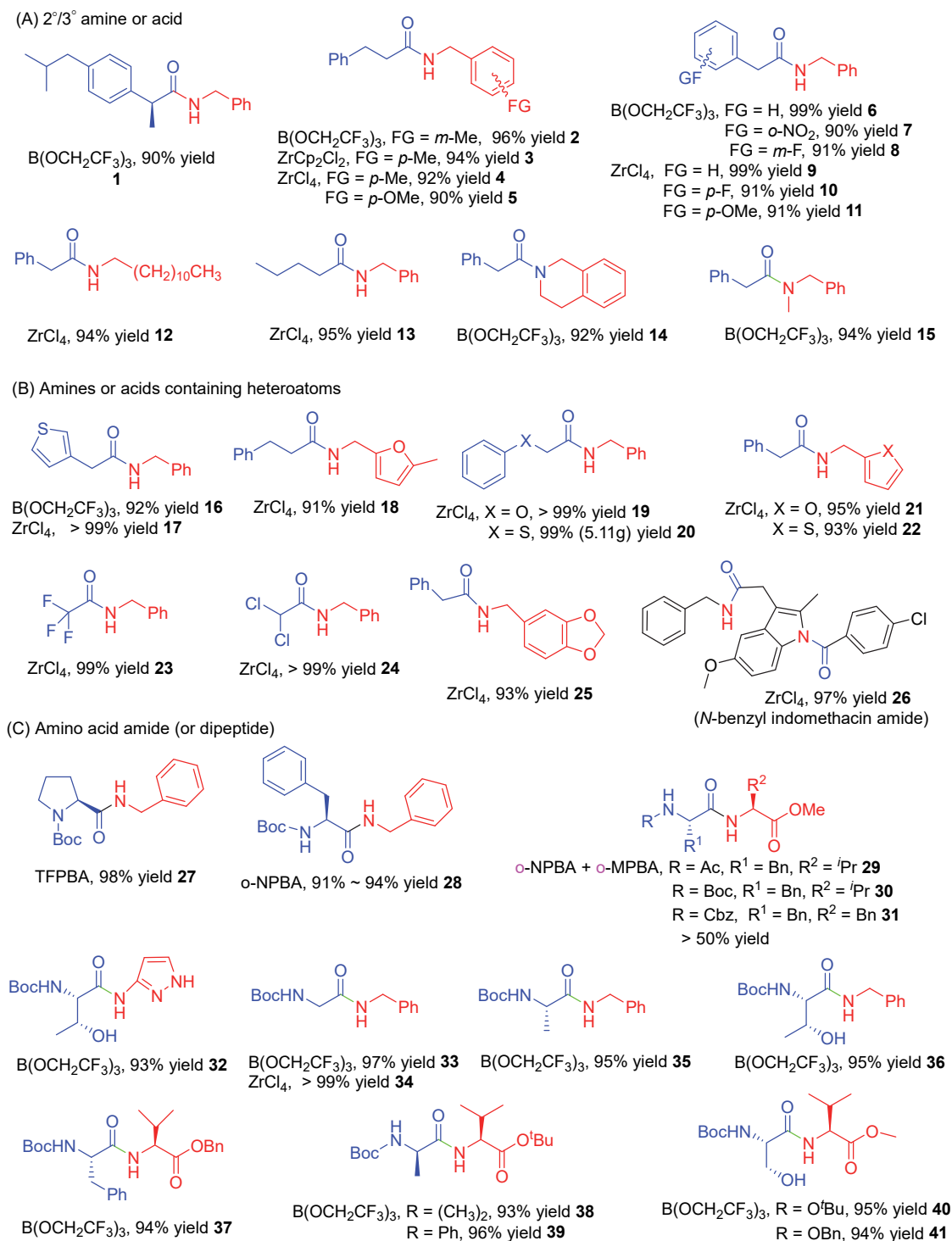


图2 硼或锆化合物催化构建的酰胺化化合物的例证

Figure 2 Examples of amide compounds catalyzed by boron or zirconium compounds

型。酶催化酰胺化不仅是一种绿色可持续形成酰胺的重要方法,同时也越来越多地被应用于复杂药物分子的合成,最典型实例是半合成 β -内酰胺类抗生素。2018年诺贝尔化学奖就授予了Arnold^[10]等三位化学家,以表彰他们在酶的定向进化及其在相关领域中所做的杰出贡献。截至2023年2月,RetroBioCat数据库已包含有1831种

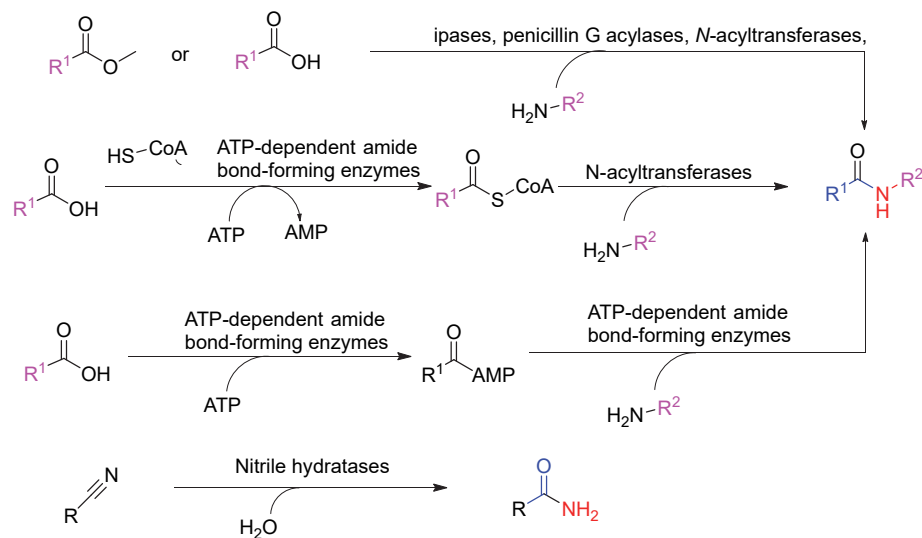
酶,文献报道了共19946个化学反应^[11]。脂肪酶是研究最多的酰胺键形成酶,通常在水-有机混合溶液中既可用羧酸,也可用酯为酰化剂以完成有机胺的酰化反应,从有机溶剂相转移到水相的反应是实现这可持续性转化的关键。水相中酶能够释放出最有效的催化能力,催化酰胺化反应在温和条件下,不需激活及保护/去保护

即可发生反应,比传统的有机合成更节约成本. Penicillin G 酰化酶(Penicillin G Acylases, PGAs)^[12]主要用于生产 β -内酰胺类抗生素,如青霉素和头孢菌素;腈水合酶(Nitrile Hydratases, NHase)^[13]是合成烟酰胺、5-氰戊酰胺以及芳香酰胺化合物的水和酶;除此之外,还有 *N*-乙酰转移酶(NATS)和三磷酸腺苷-依赖型(ATP-dependent)酰胺合成酶,实例如 Scheme 2 所示.

Contente 小组^[14]报道了来自 *Mycobacterium smegmatis* 的 *N*-乙酰转移酶(MsAcT),发现该酶在水相中可以成功催化多种脂肪胺和芳香胺的乙酰化反应(42~44),并用于克级规模合成 *N*-乙酰基-5-甲氧基色胺(Melatonin, 45). 该小组特别将 MsAcT 催化活性部位的丝氨酸残基突变为半胱氨酸,获得突变体 S11C MsAcT,进而与硫酯相结合生成对应中间体,将一系列仲胺乙酰化形成对应的酰胺化合物 46~49(图 3).

ATP-dependent 酶利用三磷酸腺苷(ATP)激活羧酸底

物,通过形成高活性的酰基磷酸中间体,进而与胺作用形成酰胺键^[15]. ATP-dependent 羧酸还原酶 CARs^[15a]具有相对较大的疏水活性位点,可用多种类型的羧酸与伯胺、仲胺反应成相应的酰胺. 来自 *Mycobacterium marinum* 的羧酸还原酶 CARsr-A 的催化酰胺化反应,可获得单酰化产物^[15b],并用于一系列药物和药物前体的合成,例如抗帕金森剂 lazabemide 50,氨基醇与脂肪酸的酰胺化反应. 从耐高温海洋放线菌(*Marinactinospora thermotolerans*)中分离的 McbA 已被证明能催化 β -carboline 衍生羧酸与脂肪族或者芳香族伯胺偶联得到对应酰胺,转化率达到 99%以上,并小规模合成药物吗氯贝胺(Moclobemide, 51)^[15c]. 近年来,人们发现了另一系列酰胺合成酶,如冠状酸连接酶(Coronafacic acid ligase, CfaL)^[15d],其对脂肪酸和芳香酸具有很强的选择性. 该酶具有优异的对映选择性,能够催化羧酸底物与天然或者非天然 α -氨基酸偶联,合成了多种与药物相关的酰胺



图式 2 典型酶催化酰胺化反应

Scheme 2 Typical enzyme-catalyzed amidation reaction

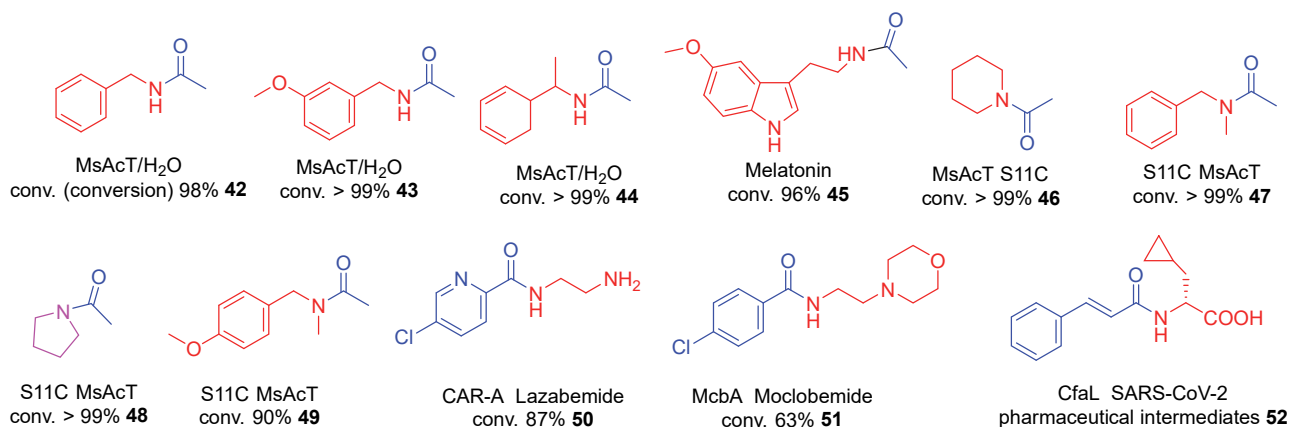


图 3 不同酶催化合成酰胺键的化合物(部分)

Figure 3 Efficient green catalytic synthesis of amide bonds by different enzymes

52. 酶催化构建酰胺键是实现绿色化学的最佳解决方案之一, 也已被证明在大规模合成药物的效率和可持续性方面具有很强的竞争力。

总而言之, 与传统化学法相比, 催化酰胺化在反应中产生更少的废弃物、而且更有效、可持续。这些方法的重要性不仅从科学的角度拓展了酰胺键构建的新途径, 而且有些已经转化为有效的绿色工业生产和工艺。

3 肽结构中酰胺键的构建方法

肽是生物系统的基本组成部分, 具有调节生物功能的重要作用^[16]。其所具有的独特结构和生物活性, 在治疗药物、靶向制剂、药物载体及诊断试剂的开发中发挥着关键作用^[17-20], 如抗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)治疗剂(Carrimycin)^[21]与疫苗(CPMV)的研究和开发^[22]。仅在 2022 年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市的药物中, 多肽药物占比就达到了 15%^[23]。肽的结构是若干氨基酸通过酰胺键构建的, 但氨基酸有其特殊的性质, 通用的构建酰胺键的方法不完全适宜于肽的合成。

近年来, 绿色合成技术不断被开发, 并应用于药物生产^[24], 如酶催化应用于小分子药物的生产^[25-26]。但绝大多数小分子肽类药物则是通过化学合成方法生产的^[27-28], 尤其是含有非天然氨基酸或特定结构的多肽类药物。尽管绿色合成的意义已经得到了广泛的认可, 但在多肽类化合物制备方面仍然具有挑战。

3.1 多肽合成的绿色方法

依据文献, 将多肽绿色合成概要地分为两个方面: 一是水在内的绿色溶剂方面, 二是应用绿色缩合剂方面。以降低生产成本, 减少有毒、有害溶剂和缩合试剂的使用。

3.1.1 水相中肽键的构建

水作为反应媒介是最为清洁的一种绿色体系, 是传统有机溶剂非常理想的替代品。由于众所周知的有机物在水中溶解性不良的原因, 限制了其在多肽合成领域中的应用。

近来, 研究者^[29]设计了一种两亲性的氨基保护基, 如 2-(4-磺基苯磺酰基)乙氧甲酰基(Sps)、2-[苯基(甲基)磺基]乙氧甲酰基(Pms)和 2-乙磺酰乙氧甲酰基(Esc)等(图4), 用在保护氨基的同时, 增大氨基酸在水中的溶解性, 以实现水相中完成多肽的合成。其中 Sps 保护基具有良好的稳定性和较强的紫外吸收, 在碱性条件下很容易除去; 如在脑啡肽类似物 Leu-enkephalin amide **53** 的合成中, 用 Sps 保护的氨基酸在 50%乙醇水溶液条件下在树脂 Rink amide-TentaGel 上合成了该化合物, 总收率

达 58%(图 5)。类似的水溶性保护基^[30a]还有 1,1-二氧氧基苯并[*b*]噻吩-2-甲氧基羰基(Bsmoc), 2-(叔丁基磺酰基)-2-丙基氧基羰基(Bspoc)和 1,1-二氧氧基萘并[1,2-*b*]噻吩-2-甲氧基羰基(α -Nsmoc)。除此之外, 尚有其他一些水溶性保护基, 如 2,7-二磺基-9-苄基甲氧基羰基(Smoc)^[30b], 已成功用于水相条件下的固相多肽合成。

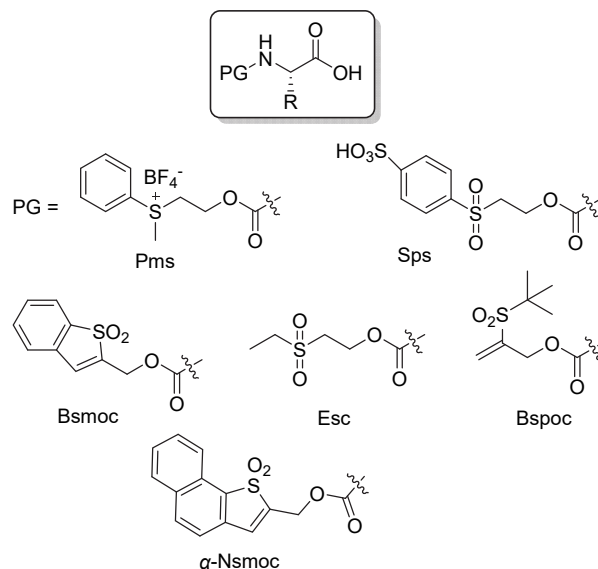


图4 多肽合成中水溶性 *N*-保护基

Figure 4 Water-soluble sulfone-derived amino acid protecting groups

在水性介质中, 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)具有高溶解度和高催化效率, 常用作酰胺与伯胺键合的羧基活化剂。N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)可以与 EDC 活化的羧基形成稳定的酯中间体, 使 EDC 介导的偶联反应效率得到提高。目前, EDC/NHS 缩合体系广泛用于水相中酰胺键的构建, 并在 Biacore 等仪器中得到广泛应用^[31]。

3.1.2 其它绿色溶剂的应用

溶剂对化学反应的顺利实施和产物的分离纯化都是十分重要的要素。在制药和精细化工领域, 溶剂在化学反应中占比高达 80%~90%, 在酰胺键的合成反应中也如此。因此, 在绿色制造的大环境下, 开发和应用易于生物降解、低毒、环保, 且适合于化学合成的绿色溶剂显得非常重要。Denis Prat 小组^[32]依据环境健康与安全(EHS)评价、生命周期评价(LCA)方法, 将有机溶剂分为四大类, 即第 I 类推荐使用类、第 II 类限制使用类、第 III 类存在危险类和第 IV 类高度危险。其中第 II 类溶剂可用于千克级规模研究或生产^[33], 但需要对废液进行控制; 第 III 类溶剂在放大过程中的使用有严格规定; 而且即使在实验室, 也要避免使用高度危险的第 IV 类溶剂。著名制药企业辉瑞(Pfizer)、赛诺菲(Sanofi)和阿斯利康(AstraZeneca)等都相继发布了一些关于绿色溶剂的

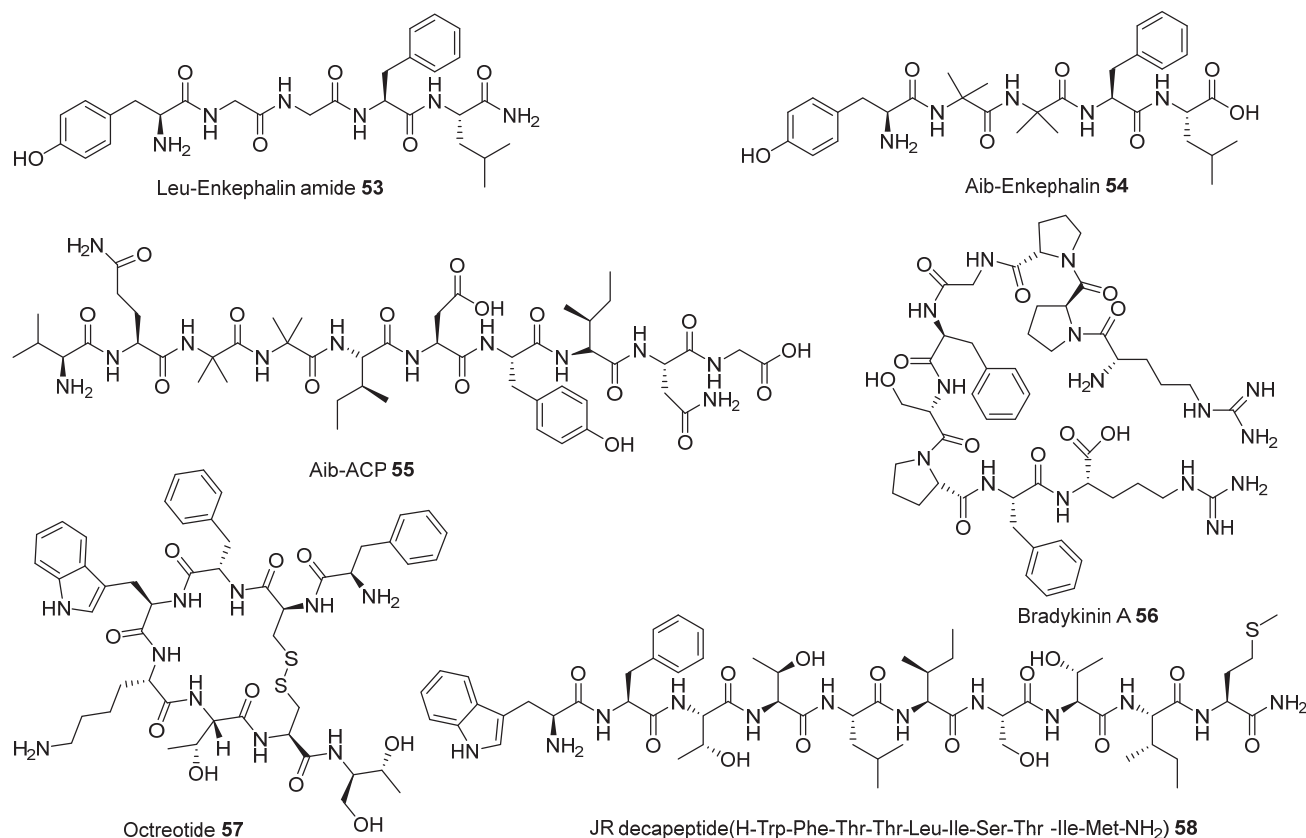


图5 绿色溶剂中合成的肽类化合物示例
Figure 5 Examples of peptides synthesized in green solvents

使用指南^[34].

Allan 小组^[35]分别评价了几种常用的酰胺化反应绿色溶剂, 如叔丁基甲醚(TBME)、环戊基甲醚(CPME)、碳酸二甲酯(DMC)、乙酸乙酯(EtOAc)、异丙醇(IPA)和 2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF, 图 6), 将它们分别与二氯甲烷(CH₂Cl₂)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)进行比较. 这些绿色溶剂分别应用于四种类型的酰胺键形成反应(芳基羧酸-芳基胺、芳基羧酸-烷基胺、烷基羧酸-芳基胺、烷基羧酸-烷基胺), 并与常见的偶联试剂, 如 HATU (*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯)、DIC (*N,N*-二异丙基碳二亚胺)/HOBt (1-羟基苯并三唑)、PyBOP (1*H*-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐)、COMU ((1-氰基-2-乙氧基-2-氧亚乙基氨基氧)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐)、T3P(丙基磷酸环酐)分别组合形成反应体系来评估其反应效率(Scheme 3). 研究结果显示 DMC、EtOAc 和 2-MeTHF 三种绿色溶剂适用于所有反应, 87%反应在 4 h 内转化率达到 100%, 其中 38% 反应在 1 h 内完成 100%转化率, 它们与使用 DCM 和 DMF 的反应效果相同. 对于芳基羧酸-烷基胺反应, 以 DMC 和 EtOAc 作为溶剂, 产物转化率在 1 h 内可达 100%, 而用 DCM 和 DMF 则需要更长的时间完成. 此

外, 溶剂 DMC、EtOAc 或 2-MeTHF 的沸点和在水溶性相较于 DMF 低, 可以简化后处理过程. 因此, 在此类酰胺键的形成反应中, DMC、EtOAc 和 2-MeTHF 是替代 CH₂Cl₂/DMF 的最理想溶剂.

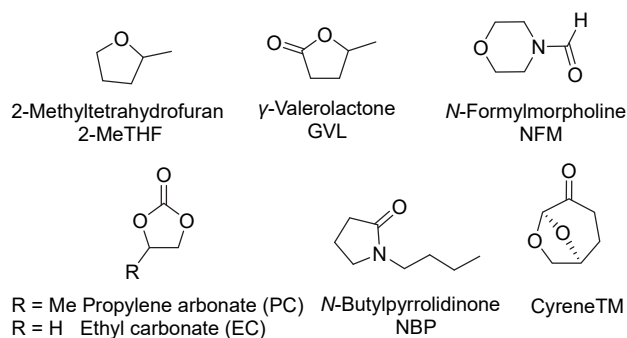
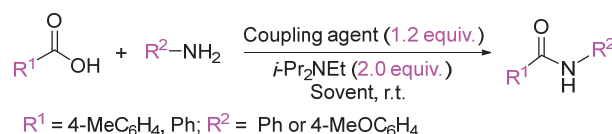


图6 常见的几种多肽合成的新绿色溶剂
Figure 6 Common new green solvents for peptide synthesis



图式3 绿色溶剂中代表性酰化反应
Scheme 3 Representative acylation reaction in green solvent

Fernando 小组^[36]在多肽的液相或固相合成中, 使用混合溶剂体系 THF/MeCN 来代替 DMF, 以 DIC/[HOAT (1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑)、HOBt、Oxyma 和 Oxyma-B] 作为复合缩合试剂, 分别完成了大位阻的五肽化合物 Aib-Enkephalin 与十肽化合物 Aib-ACP **55** 的合成(图 5). 该小组进一步研究显示, 在绿色溶剂 2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)或环戊基甲基醚(CPME)中, 与复合缩合剂体系 DIC/(HOBt、HOAT、Oxyma Pure、Oxyma-B、K-Oxyma), 在树脂 PS(聚苯乙烯)和 PEG(聚乙二醇)上完成了五肽化合物 Aib-Enkephalin **54** 的合成, 纯度高达 97.0% (PS)和 81.9% (PEG); 同时用绿色溶剂 γ -戊内酯(GVL)和 *N*-甲酰基吗啉(NFM)(图 6)在载体树脂 ChemMatrix 上成功完成了大位阻十肽化合物 Aib-ACP **55** 的合成.

近年来, 有一类环状碳酸酯^[37]由于其无毒、可生物降解, 焚烧后不产生 NO_x 或 SO_x 等特点, 引起了研究人员的关注, 如碳酸丙烯酯(PC)和碳酸乙酯(EC). 而且这两种溶剂已成功用于链状八肽 Bradykinin A **56** 的固相合成, 产物纯度与在 DMF 溶剂体系中相当(DMF: 77%, PC: 79%). 因此, PC 和 EC 被认为是极具潜力的极性非质子溶剂, 且无消旋化和副反应发生.

甲基吡咯烷酮的同系物 *N*-丁基吡咯烷酮(NBP)^[38]和 *N*-辛基吡咯烷酮(NOP)也是一类性能良好的绿色溶剂, 不仅用于奥曲肽(Octreotide)的大规模化固相环化, 而且也成功地应用于链状八肽 Octreotide **57** 的合成, 粗产物纯度达 80%. 一种由纤维素转化而来的二氢左旋葡萄糖酮(Cyrene)^[39,40], 亦被用来代替 DMF 或者 NMP, 在液相实现了多种肽的合成, 如图 7 所示化合物 **59**~**67**, 产率可达 63%~100%.

3.1.3 绿色试剂的应用

在氨基酸参与的酰胺构建途径中, 经常使用 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)保护氨基的策略. 在进一步脱除其保护基时, 经典的方法是以哌啶为碱来实现的. 然而, 哌啶是一种潜在的致癌物质. 为避免其使用, 根据文献报道的绿色溶剂或试剂使用指南^[41], 用哌嗪(piperazine)或 4-甲基六氢吡啶(4-Methylpiperidine)及其衍生物(图 8)作为替代品, 在绿色溶剂 2-MeTHF、GVL, 或者二元溶剂体系苯甲醚-碳酸二甲酯(*V*:*V*=7:3)、MeCN/EtOAc (*V*:*V*=1:1)、NBP/EtOAc (*V*:*V*=1:1)、DMSO/EtOAc (*V*:*V*=1:9)中, 可有效地脱除 Fmoc 保护基^[42-45]. 例如, 2%哌嗪和 5% 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)联合使用, 不仅可减少碱的浓度, 也可有效缩短去保护时间. Cabri 小组^[45]报道了用 3-二乙氨基丙胺(DEAPA)有效脱除 Fmoc 基团的研究, 他们在 10% DEAPA 的反应条件下, 在 NOP 或者 NOP/DMC 溶剂中,

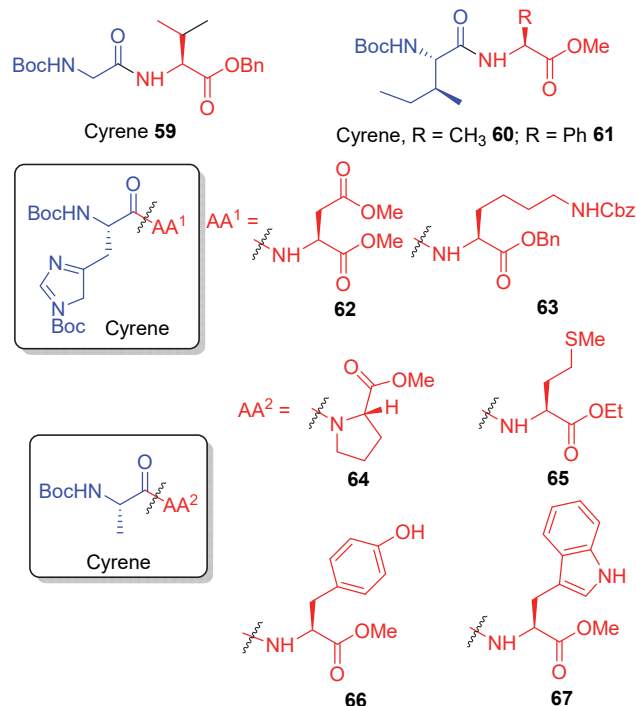


图 7 二氢左旋葡萄糖酮中合成的肽类化合物示例

Figure 7 Examples of peptides synthesized in cyrene

完成了 Aib-Enkephalin **54** 的全合成, 产物纯度达到 98.5% (DMF: 20%吡啶, 产物纯度为 97.8%).

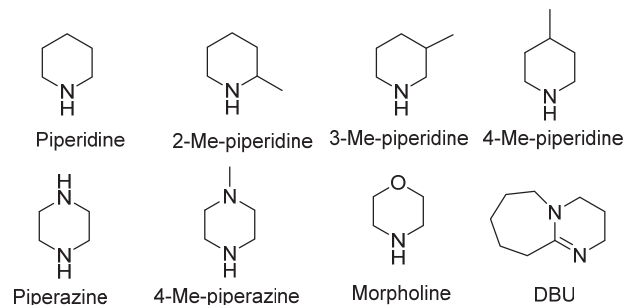


图 8 SPPS 中可替代哌啶脱除 Fmoc-的有机碱

Figure 8 Organic bases replaced piperidine for Fmoc-removal in SPPS

多肽合成中, 为了避免外消旋化, 常采用两种以上缩合剂协同完成反应, 如磷鎓盐类、脲盐类或碳二亚胺类与 HOBt、HOAt 或 6-Cl-HOBt 形成的复合体系, 其中 HATU、PyBOP 和 PyAOP[(7-氮杂苯并三唑-1-氧)三吡咯磷六氟磷酸盐](图 9)应用最为广泛^[46]. 为了降低苯并三氮类(HOBt)缩合剂在大规模使用过程中存在爆炸风险^[47], 一种新型缩合剂 2-氧基-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯(Oxyma)^[48]可以代替 HOBt 或 HOAt 与碳二亚胺类联合使用, 而且在抑制外消旋化和偶联效率等方面要明显优于 HOBt、HOAt. 基于 Oxyma 结构衍生出一系列类似物^[49], 如 Oxyma-B、K-Oxyma 和 COMU(图 9), 同样具

有良好的活化能力、反应性质稳定、副产物毒性小、易于处理的特点, 因此是一类绿色环保的缩合试剂。

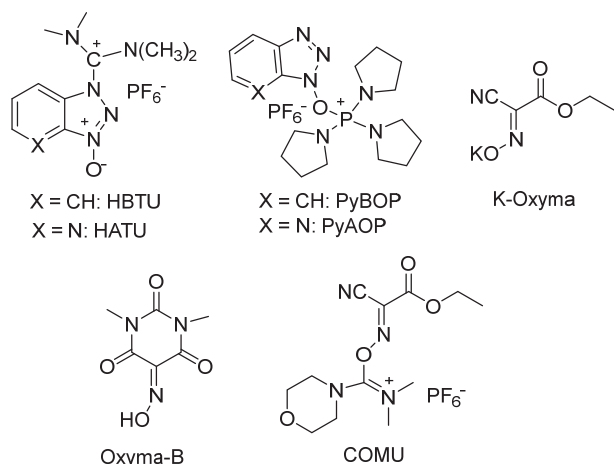
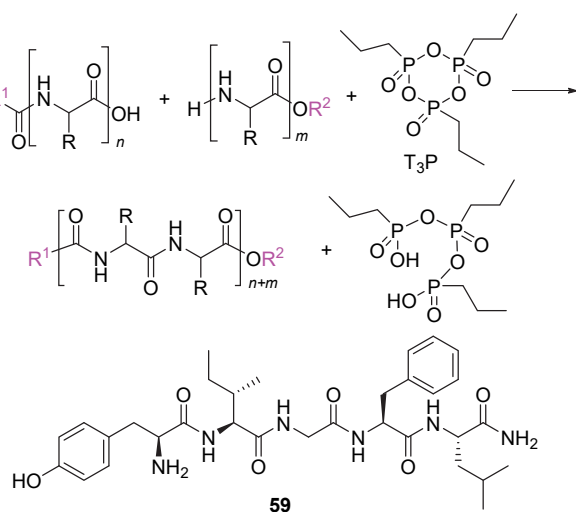


图9 缩合剂的结构

Figure 9 Structure of coupling reagent

与传统的苯并三氮唑类化合物相比, COMU 具有效率高、抑制消旋化、溶解性好、副产物水溶性好等优点; 由于 COMU 的潜在爆炸风险低, 因而被列为最环保的缩合剂之一, 而且其在含 *N*-甲基化氨基酸的多肽合成中广为应用; 但是 COMU 在溶剂 DMF 中不稳定, 限制了它的应用范围. 最新一项研究显示, COMU 作为偶联试剂在绿色溶剂 γ -戊内酯(GVL)中分别全合成了十肽 Aib-ACP **55** 和 JR decapeptide **58**^[49b].

丙基磷酸环酐(T3P)是一种环状有机磷酸酐类缩合剂^[50](Scheme 4), 具有毒性低、易制备、性质稳定、溶解性好和抑制消旋化的特点, 特别是其反应副产物(烷基磷酸衍生物)易溶于水, 已被广泛应用于液相多肽的合成. Fernando 小组^[51]将 T3P 应用于固相多肽合成偶联



图式4 T3P 缩合剂反应过程和 H-Tyr-Ile-Gly-Phe-Leu-NH₂
Scheme 4 T3P reaction process of T3P[®] and structure of H-Tyr-Ile-Gly-Phe-Leu-NH₂

步骤中, 全合成了五肽 H-Tyr-Ile-Gly-Phe-Leu-NH₂ **59**, 产率达 97% 以上。

3.1.4 合成长肽或蛋白的方法

Native chemical ligation (NCL)^[52-60]在 *C*-硫酯肽与 *N*-半胱氨酸肽之间, 通过分子内酰基转移得到含 Cys(半胱氨酸)片段化合物. 通过这种方式可将无保护的肽片段连接, 使合成长肽和蛋白质成为可能. NCL 已成为蛋白质全合成、半合成和修饰的重要方法, 但是在适用性方面受到限制, 例如由于硫酯对哌啶比较敏感, 使 Fmoc-SPPS 制备肽硫酯仍是一项挑战. 刘磊课题组^[52b-52d]发展了基于酰肼的多肽片段连接方法, 即在 *C*-末端肽酰肼和 *N*-半胱氨酸肽之间的化学选择性反应, 以形成肽键. 此方法不仅可以适用于 Boc-或 Fmoc-SPPS 的制备, 还可以用于未保护的肽片段的重组, 在蛋白质合成中得到广泛应用. 片段偶联在水相中进行, 被广泛用于可溶性多肽的合成. 尽管这一方法应用有限, 但是可以通过添加有机助溶剂或相转移催化剂^[53], 或者借助离子液体来改善反应^[54], 以提高合成效率. 如使用离子液体 1-乙基-3-甲基咪唑乙酸盐([C₂mim][OAc])^[54], 合成肽序列 Influenza B proton channel (MB2), 收率可达 80%~95%. 此外, Traceless Staudinger Ligation (TSL), Ser/Thr Ligation (STL), Ketoacidhydroxylamine ligation (KAHA)方法, 均应用于长肽药物或蛋白的合成^[55].

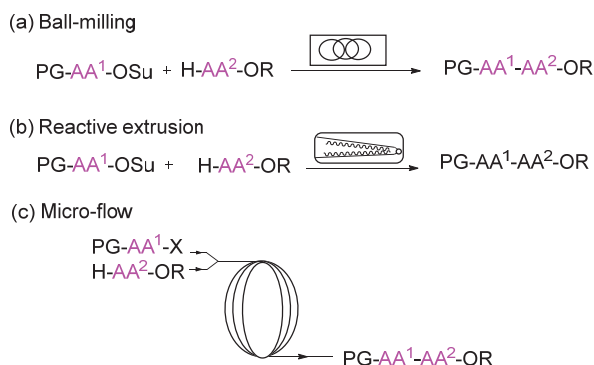
3.2 物理强化多肽合成技术

3.2.1 球磨法

球磨法(Ball-milling)^[56](Scheme 5a)是借助机械强化反应物之间的有效碰撞推动反应发生的一种新技术, 可在无溶剂或有溶剂条件下进行, 也可应用于短肽的合成. 以氨基酸-*N*-羧基内酯(NCA)衍生物为原料, 在无溶剂条件下合成三肽阿斯巴甜(Aspartame, **60**), 产率为 84%; 在少量混合溶剂如 EtOAc 和 GVL 条件下, 合成 Leu-enkephalin **53**, 总收率达到 46%; 若用 EDC/Oxyma 缩合体系, 在绿色溶剂 EtOAc 条件下转化率达 93%. 最近有报道通过四肽 H-Val-Val-Ile-Ala-OH (VVIA, **61**)的合成来评价球磨法与传统的合成方法(溶液多肽合成 SPS 和固相多肽合成 SPPS), 结果如图 10 所示, 球磨法的产率(59%)和纯度(96%)皆为最优, 对长肽的合成效果较好. 考虑对环境的影响, SPPS 合成肽过程中产生的废弃物可能是球磨法的 7 到 1000 倍. 因此, 综合考虑, 球磨法优于 SPS 和 SPPS 两种方法, 但是球磨法技术也存在一定局限性.

3.2.2 挤压法

Lamaty 小组^[57]报道了一种适用于工业合成肽的方法挤压法(Reactive Extrusion Method) (Scheme 5b), 该方



图式 5 物理强化多肽合成技术示意图

Scheme 5 Schematic diagram of physically enhanced peptide synthesis technology

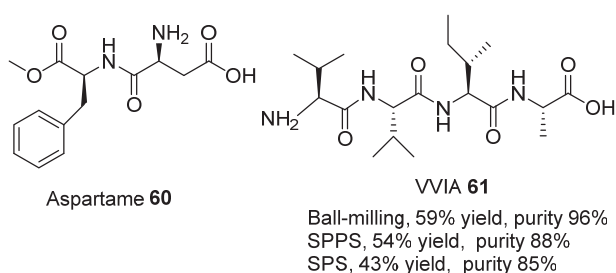


图 10 Aspartame 和 VVIA 四肽的结构式以及三种方法合成四肽 VVIA 的产率和纯度比较

Figure 10 Structural formula of aspartame and VVIA, and yields and purities for the three strategies of tetrapeptide VVIA synthesis

法是一种无致癌物、无毒性、快速、高效且无异构化的工业合成方法,已成功利用 *N*-羟基丁二酰亚胺(NHS)活化 Boc 保护的氨基酸,实现了克级规模合成二肽或三肽,制备了 Aspartame 60,产率为 81%。

Juaristi 小组^[58]报道了一种用 *N*-保护氨基酸与氨基酸甲酯盐酸盐缩合,无溶剂机械构建二肽的方法。用 Mg-Al 水滑石(HT-S)矿物质作为绿色活化剂,经过煅烧和重组代替常用毒性或腐蚀性碱(如 NEt_3 , Pr_2NEt 和 NaOH)作为激活酰胺化反应中的异质碱基,联合 HOBT 和 EDC 缩合试剂,制备各种 α,α -和 α,β -二肽,如 *N*-Boc-Leu-Ala, *N*-Boc- β -Ala-Phe 和 *N*-Boc- β -Ala-Leu,产率达 89%。这种方法反应时间短,试剂材料廉价,易处理,并且水滑石活化剂可回收活化,重复使用。然而,这种方法尚未成熟,仍处于早期研究阶段。

3.2.3 连续流技术合成肽

流动化学因其快速传热,减少了能源使用和反应时间,从而降低对整体环境的影响,是一种绿色方法(Scheme 5c)^[59-61]。Fuse 小组^[60]合成肽是使用连续流动微反应器(反应体积小和混合均匀),利用酸酐(如 NCA)活化的氨基酸,在微反应器数秒内进行酰胺键偶联反应,并且有效地抑制消旋化。例如,在 MeCN 流动相中,使

用三光气将羧酸活化为不对称酸酐(NCA),与保护的氨基酸在 DMF 溶液中缩合,得到高收率的二肽和四肽 62~68(图 11),以及天然抗 HIV(人类免疫缺陷病毒)多肽 feglymycin 82。在 MeCN 溶液流动中,用氯甲酸异丁酯(ClCO_2tBu)将羧酸活化为混合酸酐(NCAS),与未保护的氨基酸缩合,也得到高收率的二肽 69~75。Jolley 小组^[61]开发了具有剪切混合、连续添加固体和自动控制 pH 值的连续搅拌反应器系统(CSTR),在硼酸盐缓冲液($\text{pH} = 10.2$)中合成二肽和三肽 76~81,转化率可达 60%~85%。

3.2.4 可见光辅助的多肽合成

近年来,对可见光催化不同反应类型进行了广泛的研究,也实现了通常经典反应条件下不能完成的化学转化,光催化酰胺键的构建也取得了一些进展。Alex 小组^[62]报道了一种太阳光辅助的合成二肽或者三肽的方法,所用试剂相对温和,反应时间短,不发生异构化反应,产率达 80%以上,即使在克级水平上效果也很好(Scheme 6)。这种光辅助构建酰胺键的方法应用于复杂药物化合物的合成还未见报道,需要扩大底物范围进行研究。

4 结论与展望

酰胺键的构建仍然是最常用的反应之一。由于形成酰胺键的传统化学方法通常依赖于危险的试剂和偶联剂,几十年来,科学家们致力于开发研究更高效、更环保、可持续的方法。虽然现阶段尚缺乏,并无一种绿色合成方法可满足所有类型酰胺键反应所需,但是在形成酰胺键的过程中,尤其多肽药物生产中,对环境友好的方法需求变得至关重要。与传统化学法相比,直接酰胺化在反应过程中产生更少的废物,更有效、可持续。硼基和第(IV)族金属盐催化剂常用于小分子酰胺化化合物的制备。水相中酶催化构建酰胺备受追捧,合成与制药和精细化工相关的重要化合物。在多肽合成中,化学法仍然是生产药物肽的首选方法,可以合成不同类型肽,包括复杂或环状肽化合物。尽管 GCIPR(绿色化学研究所制药圆桌会议)已经定义了几种绿色试剂,与常用的危险试剂性能相当,甚至有所改善,但仍然是一个值得广泛研究的领域。水是最绿色的试剂,是传统有机溶剂的非常理想的替代品,使用两亲性的氨基保护基增强氨基酸的水溶性,因此,开发能够促进氨基酸溶于水的侧链保护基团也是研究绿色合成方法的重要领域之一。物理强化多肽合成技术可以对反应过程中的每个步骤完全可控,从而可以降低成本,缩短反应时间,促使反应更快。开发设计绿色高效的多肽合成新技术也是需要关注的领域。本文综述了现有的常用的绿色高效合成酰胺键

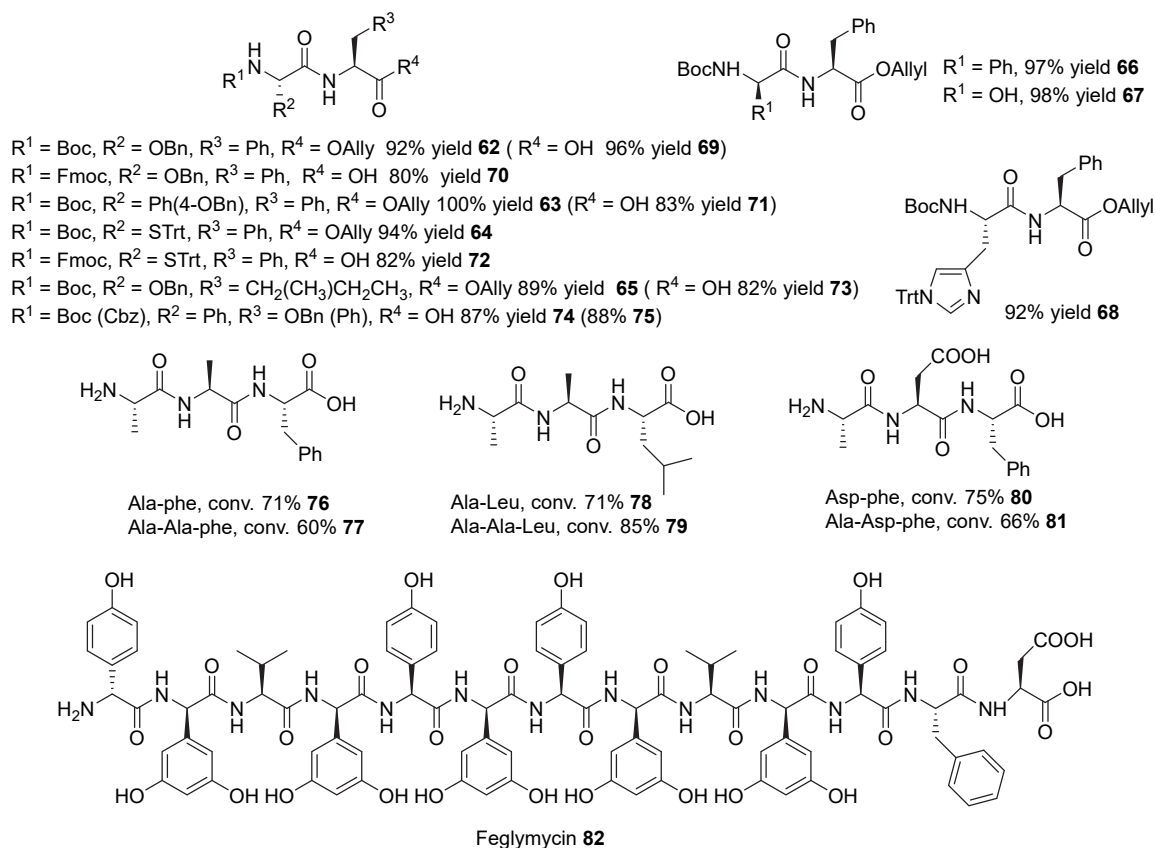
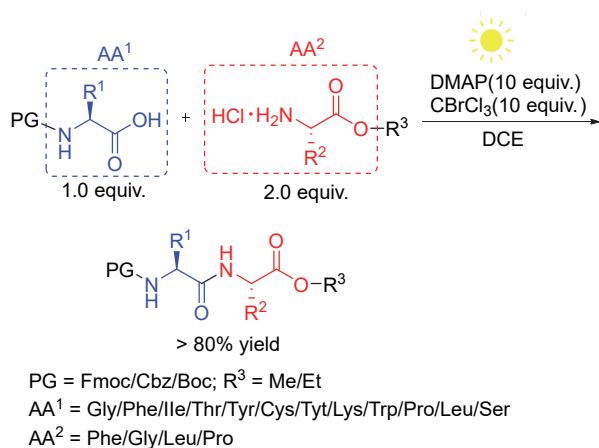


图 11 微流技术合成的肽示例

Figure 11 Synthesis of peptides via micro-flow reaction



图式 6 可见光辅助能合成二肽和三肽

Scheme 6 Synthesis of dipeptides and tripeptides assisted by visible light

方法, 希望对致力于多肽合成的研究者们有所帮助。

References

- Marchetti, P. M.; Richardson, S. M.; Kariem, N. M.; Campopiano, D. J. *Med. Chem. Commun.* **2019**, 10, 1192.
- Mahesh, S.; Tang, K. C.; Raj, M. *Molecules* **2018**, 23, 2615.
- (a) Santos, A. S.; Silva, A. M. S.; Marques, M. M. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2501.
(b) Dorr, B. M.; Fuerst, D. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2018**, 43, 127.
- Papadopoulos, L.; Kluge, M.; Bikiaris, D. N.; Robert, T. *Polymers* **2020**, 12, 980.
- Sabatini, M. T.; Boulton, L. T.; Sneddon, H. F.; Sheppard, T. D. *Nat. Catal.* **2019**, 2, 10.
- Gooßen, L. J.; Ohlmann, D. M.; Lange, P. P. *Synthesis* **2009**, 160.
- (a) Bannister, R. B.; Brookes, M. H.; Evans, G. R.; Katz, R. B.; Tyrrell, N. D. *Org. Process. Res. Dev.* **2000**, 4, 467.
(b) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4196.
(c) Arnold, K.; Batsanov, A. S.; Davies, B.; Whiting, A. *Green Chem.* **2008**, 10, 124.
(d) Arnold, K.; Davies, B.; Héroult, D.; Whiting, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2673.
(e) Charville, H.; Jackson, D.; Hodges, G.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1813.
(f) Charville, H.; Jackson, D.; Hodges, G.; Whiting, A.; Wilson, M. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5981.
(g) Liu, S.; Yang, Y.; Liu, X.; Fardousi, F. K.; Batsanov, A. S.; Whiting, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5692.
(h) Fatemi, S.; Gernignou, N.; Hall, D. G. *Green Chem.* **2015**, 17, 4016.
(i) Sabatini, M. T.; Boulton, L. T.; Sheppard, T. D. *Sci. Adv.* **2017**, 3, e1701028.
- (a) Allen, C. L.; Chhatwal, A. R.; Williams, J. M. *J. Chem. Commun.* **2012**, 48, 666.
(b) Lundberg, H.; Tinnis, F.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3822.
(c) Lundberg, H.; Tinnis, F.; Adolfsson, H. *Synlett* **2012**, 23, 2201.
(d) Lundberg, H.; Adolfsson, H. *ACS Catal.* **2015**, 5, 3271.
(e) Lundberg, H.; Tinnis, F.; Adolfsson, H. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, 33, 1.

- (f) Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8386.
- [9] Gabriel, C. M.; Keener, M.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3968.
- [10] Arnold, F. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2.
- [11] Lubberink, M.; Finnigan, W.; Flitsch, S. L. *Green Chem.* **2023**, *25*, 2958.
- [12] Bruggink, A.; Roos, E. C.; Vroom, E. D. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 128.
- [13] (a) Kobayashi, M.; Shimizu, S. *Nat. Biotechnol.* **1998**, *16*, 733.
(b) Bering, L.; Craven, E. J.; Thomas, S. A. S.; Shepherd, S. A.; Micklefield, J. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 1.
- [14] (a) Contente, M. L.; Farris, S.; Tamborini, L.; Molinari, F.; Paradisi, F. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3263.
(b) Contente, M. L.; Padrosa, D. R.; Molinari, F.; Paradisi, F. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 1020.
- [15] (a) Winkler, M.; Ling, J. G. *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202200441.
(b) Schnepel, C.; Pérez, L. R.; Yu, Y. Q.; Angelastro, A.; Heath, R. S.; Lubberink, M.; Falcioni, F.; Mulholland, K.; Hayes, M. A.; Turner, N. J.; Flitsch, S. L. *Nat. Catal.* **2023**, *6*, 89.
(c) Petchey, M. R.; Rowlinson, B.; Lloyd, R. C.; Fairlamb, I. J. S.; Grogan, G. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 4659.
(d) Winn, M.; Rowlinson, M.; Wang, F.; Bering, L.; Francis, D.; Levy, C.; Micklefield, J. *Nature* **2021**, *593*, 391.
(e) Winn, M.; Richardson, S. M.; Campopiano D. J.; Micklefield, J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2020**, *55*, 77.
- [16] Qvit, N.; Rubin, S. J. *S. Curr. Top. Med. Chem.* **2020**, *20*, 2903.
- [17] Jensen, S.M.; Potts, G.K.; Ready, D.B.; Patterson, M. J. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 2697.
- [18] Jeong, W.J.; Bu, J.; Kubiawicz, L.J.; Chen, S.S.; Kim, Y.; Hong, S. *Nano Convergence* **2018**, *5*, 38.
- [19] Lee, J.; Lee, H.; Kim, J.; Kim, H. *Macromol. Res.* **2020**, *28*, 185.
- [20] Tsoras, A.N.; Champion, J. A. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2019**, *10*, 337.
- [21] Liu, C.; Zhou, Q.; Li, Y.; Garner, L. V.; Watkins, S. P.; Carter, L. J.; Watkins, S.P.; Carter, L. J.; Smoot, J.; Gregg, A.C.; Daniels, A.D.; Jerve, S. Albaiu, D. *ACS Cent. Sci.*, **2020**, *6*, 315.
- [22] Xia, S.; Liu, M.; Wang, C.; Xu, W.; Lan, Q. S.; Feng, S. L.; Qi, F. F.; Bao, L. L.; Du, L. Y.; Liu, S.W.; Qin, C.; Sun, F.; Shi, Z. L.; Zhu, Y.; Jiang, S. B.; Lu, L. *Cell Res.* **2020**, *30*, 343.
- [23] de la Torre, B. G.; Albericio, F. *Molecules* **2023**, *28*, 1038.
- [24] Martin, V.; Egelund, P. H. G.; Johansson, H.; Quemant, S. T. L.; Wojcik, F.; Pedersen, D. S. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 42457.
- [25] Anselmi, M.; Stavole, P.; Boanini, E.; Bigi, A.; Juaristi, E.; Gentilucci, L. *Future Med. Chem.* **2020**, *12*, 479.
- [26] Pawlas, J.; Nuijens, T.; Jonas, P.; Svensson T.; Schmidt M.; Toplak, A.; Nilsson, M.; Rasmussen, J. H. *Green Chem.*, **2019**, *21*, 6451.
- [27] Rasmussen, J. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2914.
- [28] Musaimi, A.; de la Torre, B. G.; Albericio, F. O. *Green Chem.* **2020**, *22*, 996.
- [29] (a) Hojo, K.; Maeda, M.; Tanakamaru, N.; Mochida, K.; Kawasaki, K. *Protein Pept. Lett.* **2006**, *13*, 189.
(b) Hojo, K.; Maeda, M.; Kawasaki, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1875.
- [30] (a) El-Faham, A.; Albericio, F. *Pept. Sci.* **2020**, *112*, e24164.
(b) Knauer, S.; Koch, N.; Uth, C.; Meusinger, R.; Avrutina, O.; Kolmar, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 12984.
- [31] (a) Fischer, M. J. E. *Methods Mol. Biol.* **2010**, *627*, 55.
(b) Nair, M.; Johal, R.K.; Hamaia, S.W.; Best, S. M.; Cameron, R. E. *Biomaterials* **2020**, *254*, 120109.
(c) Goodarzi, H.; Jadidi, K.; Pourmotabed, S.; Sharifi, E.; Aghamollaei, H. *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, *126*, 620.
- [32] Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chem.* **2016**, *18*, 288.
- [33] Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P.J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T.A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M. *Green Chem.* **2008**, *10*, 31.
- [34] (a) Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H. W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P.; *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1517.
(b) Diorazio, L. J.; Hose, D. R. J.; Adlington, N. K. *Org. Proc. Res. Dev.* **2016**, *20*, 760.
- [35] MacMillan, D. S.; Murray, J.; Sneddon, H. F.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B. *Green Chem.* **2013**, *15*, 596.
- [36] (a) Jad, Y. E.; Acosta, G. A.; Khattab, S. N.; de la Torre, B. G.; Govender, T.; Kruger, H. G.; El-Faham, A.; Albericio, F. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2393.
(b) Jad, Y. E.; Acosta, G. A.; Khattab, S. N.; de la Torre, B. G.; Govender, T.; Kruger, H. G.; El-Faham, A.; Albericio, F. *Amino Acids* **2016**, *48*, 419.
(c) Kumar, A.; Jad, Y. E.; El-Faham, A.; de la Torre, B. G.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2986.
(d) Kumar, A.; Jad, Y. E.; Collins, J. M.; Albericio, F.; de la Torre, B.G. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 8034.
- [37] (a) Lawrenson, S. B.; Arav, R.; North, M. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1685.
(b) Lawrenson, S.; North, M.; Peigneguy, F.; Routledge, A. *Green Chem.* **2017**, *19*, 952.
- [38] Lopez, J.; Pletscher, S.; Aemissegger, A.; Bucher, C.; Gallou, F. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 494.
- [39] Wilson, K. L.; Murray, J.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2851.
- [40] Sherwood, J.; De bruyn, M.; Constantinou, A.; Moity, L.; McElroy, C. R.; Farmer, T. J.; Duncan, T.; Raverty, W.; Hunt, A. J.; Clark, A. H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9650.
- [41] (a) Alder, C. M.; Hayler, J. D.; Henderson, R. K.; Redman, A. M.; Shukla, L.; Shuster, L. E.; Sneddon, H. F. *Green Chem.* **2016**, *18*, 3879.
(b) Henderson, R. K.; Hill, A. P.; Redman, A. M.; Sneddon, H. F. *Green Chem.* **2015**, *17*, 945.
- [42] Wade, J. D.; Mathieu, M. N.; Macris, M.; Tregear, G. W. *Lett. Pept. Sci.* **2000**, *7*, 107.
- [43] (a) Pawlas, J.; Antonic, B.; Lundqvist, M.; Svensson, T.; Finnman, J.; Rasmussen, J. H. *Green Chem.* **2019**, *21*, 2594.
(b) Pawlas, J.; Rasmussen, J.H. *Green Chem.* **2019**, *21*, 5990.
- [44] (a) Pribylka, A.; Krchnak, V.; Schutznerova, E. *Green Chem.* **2019**, *21*, 775.
(b) Kumar, A.; Sharma, A.; de la Torre, B.G.; Albericio, F. *Molecules* **2019**, *24*, 4004.
- [45] Martelli, G.; Cantelmi, P.; Palladino, C.; Mattellone, A.; Corbisiero, D.; Fantoni, T.; Tolomelli, A.; Macis, M.; Ricci, A.; Cabri, W.; Ferrazzano, L. *Green Chem.* **2021**, *23*, 8096.
- [46] Albericio, F.; El-Faham, A. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 760.
- [47] Wehrstedt, K. D.; Wandrey, P. A.; Heitkamp, D. *J. Hazard. Mater.* **2005**, *126*, 1.
- [48] Subirós-Funosas, R.; Prohens, R.; Barbas, R.; El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9394.
- [49] (a) El-Faham, A.; Subirós-Funosas, R.; Prohens, R.; Albericio, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9404.
(b) Kumar, A.; Jad, Y. E.; de la Torre, B. G.; El-Faham, A.; Albericio, F. *J. Pept. Sci.* **2017**, *23*, 763.
(c) Porte, V.; Thioly, M.; Pigoux, T.; Metro, T.-X.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *21*, 3505.
- [50] (a) Zhang, S.; De Leon Rodriguez, L. M.; Lacey, E.; Piggott, A. M.; Leung, I. K. H.; Brimble, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *149*.
(b) Davison, E. K.; Cameron, A. J.; Harris, P. W. R.; Brimble, M. A. *Med. Chem. Comm.*, **2019**, *10*, 693.
- [51] Othman, A. M.; Richard, W.; Peter, T.; De la torre, B.; Fernando, A. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 2649.
- [52] (a) Dawson, P.; Muir, T.; Clark-Lewis, I.; Kent, S. *Science* **1994**, *266*, 776.
(b) Fang, G. M.; Li, Y. M.; Shen, F.; Huang, Y. C.; Li, J. B.; Lin, Y.; Cui, H. K.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7645.
(c) Huang, Y. C.; Fang, G. M.; Liu, L. *Natl. Sci. Rev.* **2016**, *3*, 107.
(d) Ai, H.; Chu G. C.; Gong, Q. Y.; Tong, Z. B.; Deng, Z. H.; Liu, X.; Yang, F.; Xu, Z. Y.; Li, J. B.; Tian, C. L.; Liu, L. *J. Am. Chem.*

- Soc.* **2022**, *144*, 18329.
- [53] Agouridas, V.; Mahdi, O. E.; Diemer, I. V.; Cargot, M. J.; Monbaliu, C. M.; Melnyk, O.; *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 7328.
- [54] Baumruck, A. C.; Yang, J.; Thomas, Gerke-Fabian; Beyer, L. I.; Tietze, D.; Tietze, A. A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 1659.
- [55] (a) Zhu, S.; Guo, Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3063.
(b) Liu, H.; Li, X. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1643.
(c) Jin, K.; Sam, I. H.; Po, K. H. L.; Lin, D. A.; Ghazvini Zadeh, E. H.; Chen, S.; Yuan, Y.; Li, X. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12394.
(d) Jin, K.; Po, K. H. L.; Wang, S.; Reuven, J. A.; Wai, C. N.; Lau, H. T.; Chan, T. H.; Chen, S.; Li, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 4990.
(e) Kumarswamyreddy, K.; Reddy, D. N.; Robkis, D.M.; Kamiya, N.; Tsukamoto, R.; Kanaoka, M. M.; Higashiyama, T.; Oishi, S.; Bode, J. W. *RSC Chem. Biol.* **2022**, *3*, 721.
- [56] (a) Declerck, V.; Nun, P.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9318.
(b) Bonnamour, J.; Metro, T. X.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1116.
(c) Maurin, O.; Verdie, P.; Subra, G.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Metro, T. X. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2087.
- [57] Yebooue, Y.; Gallard, B.; Le Moigne, N.; Jean, M.; Lamaty, F.; Martinez, J.; Metro, T. X. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 16001.
- [58] Landeros, J. M.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 687.
- [59] Hartrampf, N.; Saebi, A.; Poskus, M.; Gates, Z.; Callahan, P. A. J.; Cowfer, A. E.; Hanna, S.; Antilla, S.; Schissel, C. K.; Quartararo, A. J.; Ye, X.; Mijalis, A. J.; Simon, M. D.; Loas, A.; Liu, S.; Jessen, C.; Nielsen T. E.; Pentelute, B. L. *Science* **2020**, *368*, 980.
- [60] (a) Fuse, S.; Otake, Y.; Nakamura, H. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 3818.
(b) Fuse, S.; Mifune, Y.; Takahashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 851.
(c) Fuse, S.; Mifune, Y.; Nakamura, H.; Tanaka, H. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 13491.
(d) Fuse, S.; Masuda, K.; Otake, Y.; Nakamura, H. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 15091.
(e) Otake, Y.; Nakamura, H.; Fuse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11389.
- [61] Jolley, K. E.; Nye, W.; Nino, C. G.; Kapur, N.; Rabion, A.; Rossen, K.; Blacker, A. J. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1557.
- [62] Mishra, A. K.; Parvari, G.; Santra, S. K.; Bazylevich, A.; Dorfman, O.; Rahamim, J.; Eichen, Y.; Szpilman, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2.

(Li, L.)