

基于单电子转移的黄素仿生光催化氧化研究进展

沈都益^{*,a,b} 李玲慧^a 靳 鸽^a 梁雨佳^a
张欣慧^a 公培伟^a 张范军^{*,a} 晁绵冉^{*,a}^(a) 曲阜师范大学化学与化工学院 生命有机分析山东省重点实验室 山东曲阜 273165)^(b) 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室 兰州 730000)

摘要 自然界的黄素辅酶具有结构简单、无毒、能吸收和利用可见光等特点,常常作为电子载体参与生物体内的氧化还原反应。受黄素催化氧化功能的启发,过去二十年里,黄素衍生物催化以氧气或双氧水为终端氧化剂的两电子氧化反应得到了长足发展;而近年来,由于黄素衍生物丰富易调控的光化学性质,更多的注意力开始转向它们所促进的单电子转移反应,相应的有机合成方法学也正在涌现。综述了截止到2023年7月的可见光驱动黄素衍生物催化诸如芳香环、含氮、含氧及含硫等官能团的单电子氧化,生成相应的阳离子自由基中间体再参与后续过程来实现多样化有机转化的相关进展。同时,对底物范围和单电子转移机理进行了讨论,并对该领域的未来发展进行了展望。

关键词 黄素; 单电子氧化; 单电子转移; 自由基阳离子; 有机光催化

Advances in Flavin-Inspired Photocatalytic Oxidations Involving Single Electron Transfer Process

Shen, Duiyi^{*,a,b} Li, Linghui^a Jing, Ge^a Liang, Yujia^a Zhang, Xinhui^a
Gong, Peiwei^a Zhang, Fanjun^{*,a} Chao, Mianran^{*,a}^(a) Key Laboratory of Life-Organic Analysis of Shandong Province, School of Chemistry and Chemical Engineering, Qufu Normal University, Qufu, Shandong 273165)^(b) State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000)

Abstract Natural flavin coenzymes, featuring simple structure, non-toxicity, and the ability of absorbing and utilizing visible light, frequently act as electron carriers in biological redox reactions. Inspired by the biological function of flavins, great progress has been made in the two-electron oxidation reactions catalyzed by flavins with molecular oxygen or hydrogen peroxide as the terminal oxidant over the past two decades. Due to the versatile and tunable photochemical properties of artificial flavins, in recent years, more and more interests have been drawn to the photoinduced single electron transfer reactions with biomimetic flavins, promoting the rapid developments in the corresponding organic synthetic methodologies. Herein, the advances until July 2023 in bioinspired flavins-catalyzed one-electron oxidation of organic substrates bearing aromatic rings, nitrogen-, oxygen-, and sulfur-based groups under visible-light irradiation, delivering the corresponding radical cations which subsequently take part in the following reactions and enabling various of chemical transformations, are summarized. In addition, selected substrate scopes and possible reaction mechanisms involving single electron transfer process are discussed. Meanwhile, future challenges and opportunities of flavin photocatalysis are also prospected.

Keywords flavin; one-electron oxidation; single electron transfer; radical cation; organic photocatalysis

光是一种清洁可再生的能源,利用光来驱动有机反应已经有超过一百年的历史。特别是在过去近三十年

里,利用可见光和光敏性小分子催化的有机反应呈爆发式增长。传统的均相光催化剂主要集中于金属钌和铱的

* Corresponding authors. E-mail: shendy@qfnu.edu.cn; chaomr@qfnu.edu.cn; zfhx@qfnu.edu.cn

Received August 27, 2023; revised November 3, 2023; published online November 15, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21802084, 51805295, 51905304), the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2019BB021), the Shandong Youth Innovation Program for Colleges and Universities (No. 2022KJ181) and the Funding of Taishan Scholars. 国家自然科学基金(Nos. 21802084, 51805295, 51905304)、山东省自然科学基金(No. ZR2019BB021)、山东省青创团队(No. 2022KJ181)和泰山学者资助项目。

配合物, 其中存在催化剂价格昂贵和毒性问题^[1]; 而在制药行业, “无金属”的催化体系更受青睐^[2]. 实际上, 有机小分子一般结构可修饰, 易产生丰富的光物理化学性质, 有机光催化领域近年来也取得了一系列进展, 涌现出大量高效且适用性广的有机光催化剂, 如芳香腈、芳香酮、吡啶盐、吡喃鎓盐、醌、蒽和噻嗪等^[3].

除了人工合成的有机光催化剂, 自然界中一些天然色素分子也能够吸收太阳光并参与生物体内的氧化还原反应. 黄素(flavin, FL)是一类光氧化还原活性的辅酶, 广泛存在于许多具有氧气活化功能的酶中^[4]. 典型的黄素辅酶中^[5], 一般含有黄素单核苷酸(flavin mononucleotide, FMN)和黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)两种结构单元(图 1). 另外, 核黄素(riboflavin, RF), 即人类所需的维生素 B₂, 是所有生物黄素的前体. 其它常见黄素衍生物还有脱氮黄素(deazaflavin)和咯嗪(alloxazine)等.

天然黄素拥有异咯嗪(isoalloxazine)三环母核, 构成了化学活性基础. 在生物体内, 黄素可以充当电子载体并参与氧化还原; 并且电化学研究表明, 黄素在水和其它质子性溶剂中能可逆地进行两电子传递过程; 而在非质子性溶剂中可以进行连续两次的单电子转移^[6]. 相对应地, 如 Scheme 1 所示, 黄素类分子存在氧化型(醌式, FLox)、半还原型(半醌式, FLsq)和完全还原型(氢醌式, FLhq 或 FLred)三种形式^[7], 不同的氧化态还分别拥有相应的质子化和脱质子状态.

黄素类分子在紫外和可见光区域具有强烈的吸收, 并且拥有三种光化学反应模式(Scheme 2)^[7]. 一方面, 当蓝光照射时, 氧化态黄素首先变成单重激发态(¹FL*), 然后快速地进行系间窜跃(ISC, 纳秒级)变成三重激发

态(³FL*). 一般认为, 此三重态是氧化反应活性物种, 可以被内源性负氢供体如还原型辅酶 I (NADH)等直接两电子还原成氢醌式(Scheme 2, i). 完全还原后的黄素的 C(4a)可以与分子氧结合变成黄素过氧化物(FL-OOH), 此物种被认为具有氧原子转移(OAT)活性, 可以实现亲核性的氧化反应, 如 Baeyer-Villiger 氧化、亲电性的硫醚氧化和芳烃羟化等; 之后, 生成的黄素羟基化物(FL-OH)再脱除一分子水回到初始氧化态 FL; 另外, FL-OOH 也可以释放一分子双氧水, 直接重新回到氧化态 FL, 这两种途径均涉及两电子氧化过程. 另一方面, 单重或者三重激发态的黄素一般单电子还原电势较高(1.67 V, vs SCE, 下同)^[8], 也可以和合适的有机底物进行单电子转移(SET)反应(Scheme 2, ii)生成黄素自由基阴离子(FL^{•-}), 并且, 此半醌式中间体的氧化电势一般较低(≈ -0.8 V), 可以被诸如分子氧或者其它物种氧化淬灭而回到基态. 基于半醌式和氢醌式黄素的还原性, 以及它们在二次光激发后更强的还原能力, Hyster^[9]、赵惠民^[10]等课题组也将依赖黄素的烯还原酶应用于光催化不对称还原反应中, 开发了一系列的化学-酶协同反应新体系. 此外, 黄素类分子还可以充当光敏化剂(Scheme 2, iii), 能吸收光并和三线态氧发生能量转移(EnT), 从而将其转变为活泼的单线态氧(¹O₂).

发展绿色、高效、高选择性的催化氧化体系一直以来都是非常活跃的研究领域之一, 但仍然面临诸多挑战. 以可见光甚至太阳光为能源, 以天然、低毒、易得的天然色素或者其仿生有机小分子作为光催化剂, 并利用氧气为终端氧化剂的光催化体系, 将更加符合可持续有机氧化发展目标^[11]. 黄素及其衍生物, 特别是核黄素(维生素 B₂, RF)和四乙酰化核黄素(RFT), 由于价廉易

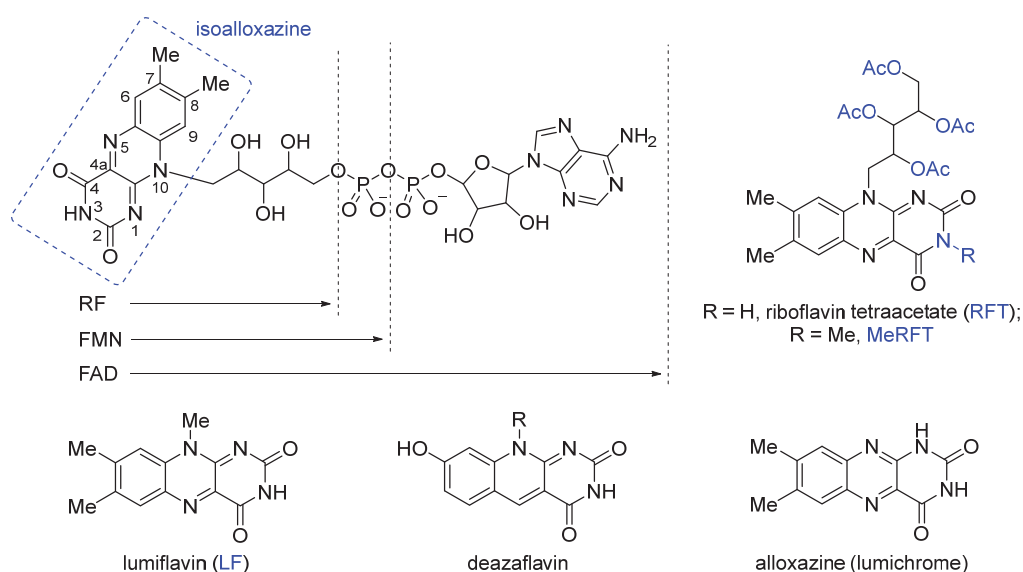
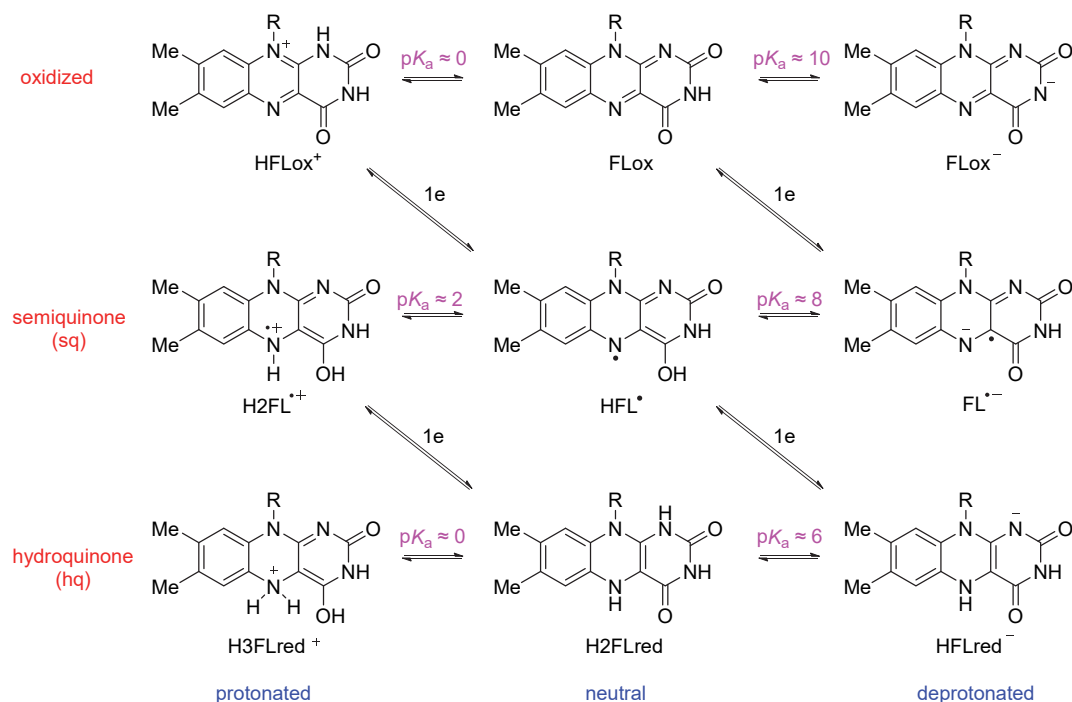
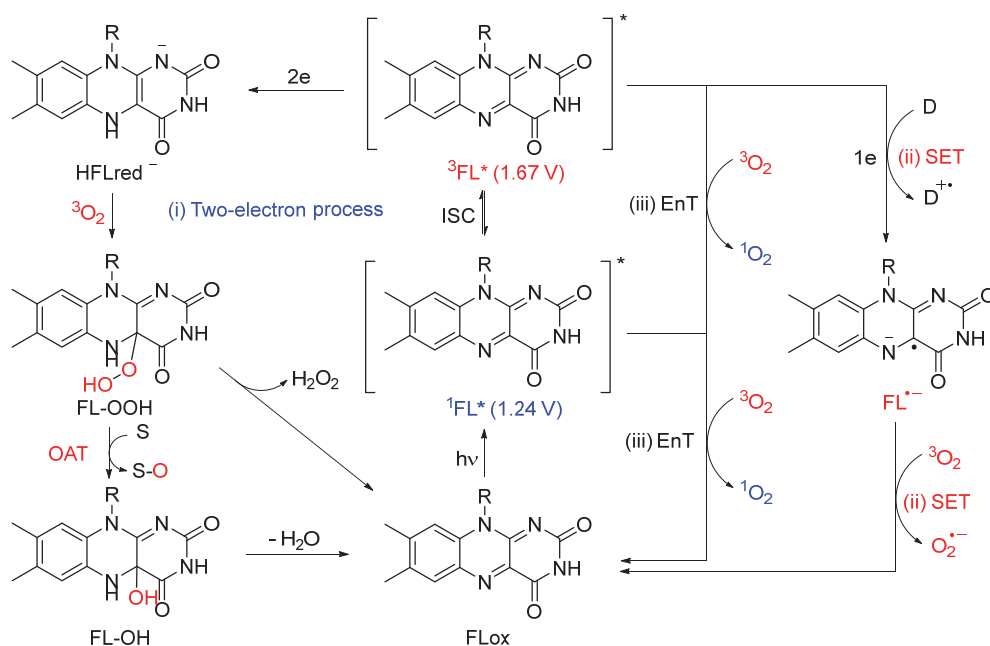


图 1 代表性的天然黄素及其仿生光催化剂
Figure 1 Representative natural flavins and their biomimetic photocatalysts



图式 1 黄素的氧化还原和酸碱平衡性质

Scheme 1 Redox behavior and acid-base equilibrium of flavins



图式 2 黄素光催化需氧氧化三种典型模式

Scheme 2 Three typical modes of flavin photocatalytic aerobic oxidation

得、可修饰,再加上其多样化的催化活性而受到越来越多的关注,也为继续开发绿色催化氧化技术提供了更多有效的途径.目前,光诱导黄素及其衍生物催化的两电子氧化反应已得到广泛研究^[12];相反,基于单电子转移过程的仿生光催化虽然很早就有报道,但直到最近几年才得到逐渐发展^[13].在光照条件下,一系列芳环、不饱

和碳-碳键以及含氧、氮或硫等官能团能够被黄素及其衍生物单电子氧化,并形成相应的阳离子自由基,再继续参与后续有机反应生成新的化学键,显示出广阔的合成应用前景.尽管过去十年里,有不少关于黄素仿生催化氧化的综述和论著,但主要还是涉及以空气或者双氧水为终端氧化剂的两电子反应体系.因此,本文着眼于

单电子转移途径, 根据反应底物的类型, 综述了截止到 2023 年 7 月的黄素仿生光催化氧化反应的研究进展。

1 芳环及不饱和碳-碳键的单电子氧化

C-H 氧化毫无疑问是一类基础但是相当重要的化学反应。早在 1984 年, Fukuzumi 及同事^[14]就合成了黄素衍生物 **FL1**~**FL4** (Scheme 3), 并将其应用于光诱导的甲苯类化合物的需氧氧化。由于甲苯的单电子氧化电势 (2.2 V) 高于激发态黄素的还原电势, 因此, 这些黄素光催化剂无法实现该氧化反应。当在反应体系中加入 Mg^{2+} 时, 甲苯向单重激发态黄素的单电子转移得以进行。接着, 该团队^[15]在苄醇的光氧化中也观察到了类似的金属离子促进电子转移现象。通过紫外、红外等光谱学研究, 该团队发现金属离子 Mg^{2+} 或 Zn^{2+} 可以与核黄素衍生物的 C(2) 羰基氧配位, 并且二者以 1:1 的比例形成配合物; 同时, 还测定了相应的配位平衡常数。FL1 通过分别与这两种金属离子结合, 能够将单重激发态黄素的还原电势从 2.04 V 再提高 0.32 V, 从而克服甲苯和苯甲醇衍生物所需氧化电势^[16]。在此基础上, 作者以苄醇氧化为例, 提出了相应的反应机理: 在可见光照射下, 首先苯甲醇向单重激发态的 **FL1-Mg²⁺** 进行单电子转移, 生成芳香阳离子自由基和黄素阴离子自由基, 随后不可逆的质子转移 (PT) 又生成二者自由基离子对化合物。接着, 芳香自由基快速地向 **(FL1-Mg²⁺)[•]** 进行氢原子转移 (HAT), 从而生成相应的产物醛和氢醌式黄素 (**H2FL1-Mg²⁺**)。最后, 此黄素物种被分子氧氧化回到基态实现重生, 氧气则变成双氧水而完成循环。

后来, Fukuzumi 及同事^[8]又研究了稀土金属离子与黄素类化合物的相互作用。相比于 Mg^{2+} 和 Zn^{2+} , 稀土

离子一般 Lewis 酸性更强, 可以更紧密地与黄素类分子结合。特定的稀土金属离子, 如 La^{3+} 和 Sc^{3+} 可以与 RFT 以 1:1 或者 2:1 的比例配位 (图 2)。研究表明, 金属离子 Lewis 酸性越强, 对于黄素单重激发态还原电势提高越多, 大小顺序为 $(\text{FL-2Sc}^{3+})^* (2.45 \text{ V}) > (\text{FL-Yb}^{3+})^* (2.25 \text{ V}) > (\text{FL-Mg}^{2+})^* (2.06 \text{ V}) > \text{FL}^* (1.67 \text{ V})$, 这一顺序与金属离子和核黄素的配位平衡常数相一致。该团队还以对氯苯甲醇为底物, 通过对 RFT-2Sc^{3+} 的荧光淬灭和激光闪光光解证明了二者的单电子转移过程, 并通过电子顺磁共振 (EPR) 证实了 $(\text{RFT-2Sc}^{3+})^{\bullet}$ 的存在。Fukuzumi 团队在一系列相关研究工作上, 总结并提出了“金属离子耦合电子转移” (MCET)^[17] 的概念, 揭示了非氧化还原金属离子与氧化物种激发态电势、电子转移速率的关系。

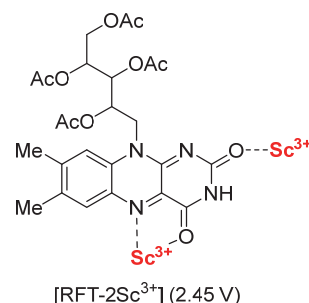
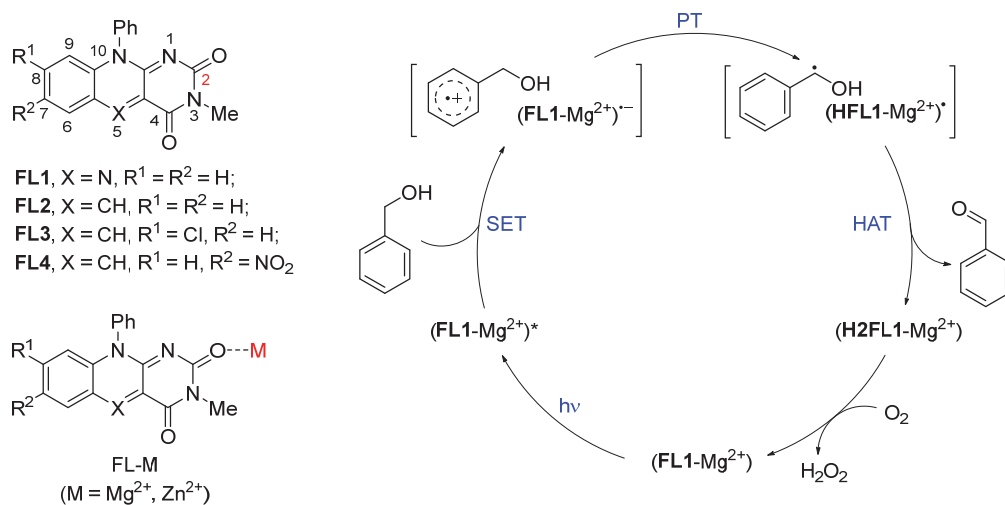


图 2 四乙酰化核黄素与钪离子的配位模式

Figure 2 Binding mode of Sc^{3+} to RFT

由于 Sc^{3+} 与 RFT 配位后可以将其电势显著提高至 2.45 V, 超过了甲苯及其常规衍生物的氧化电势, 因此可见光诱导的 RFT-2Sc^{3+} 催化甲苯的单电子氧化理论上可以进行。2015 年, Wolf 等^[18]以 RFT 为光催化剂, 利



图式 3 黄素衍生物及其镁配合物促进苄醇单电子氧化机理

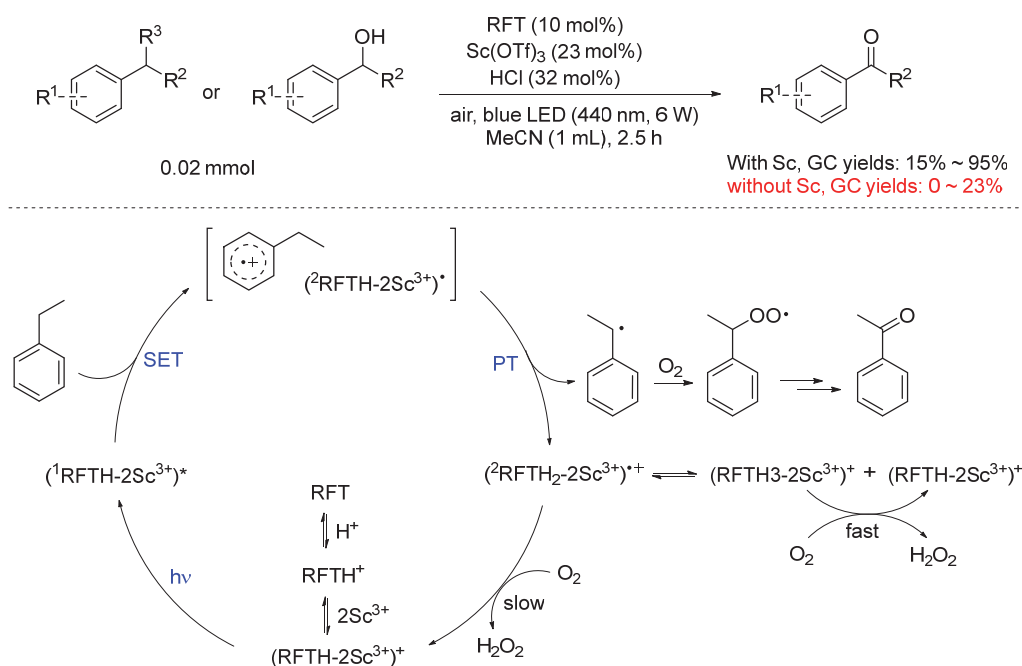
Scheme 3 Proposed mechanism for the one-electron oxidation of benzyl alcohol by flavin- Mg^{2+} complex

用空气为氧化剂,研究了芳烃苄位 C—H 键的氧化反应 (Scheme 4). 当体系中没有 Sc^{3+} 的时候,反应基本上不发生;而当加入一定量 Sc^{3+} 时,可以获得相应的氧化产物;特别是额外以盐酸作为添加剂时,可以进一步提高反应效果. 作者以乙苯光氧化为例,提出了可能的反应机理. 首先,紫外和红外光谱表明 RFT 被盐酸质子化成 RFTH^+ , 再与 2 equiv. Sc^{3+} 配位形成 $(\text{RFTH-2Sc}^{3+})^+$. 然后,该配合物被可见光照射变成单重激发态,将乙苯单电子氧化获得相应的芳基阳离子自由基. 紧接着脱质子生成苄基自由基,再被氧气捕获最终转化为芳香酮. $(\text{RFTH-2Sc}^{3+})^+$ 配合物获得电子和质子后,变成相应的自由基阳离子 $(\text{RFTH}_2\text{-2Sc}^{3+})^{\bullet+}$, 这一物种也被紫外和 EPR 捕捉到. 一方面, $(\text{RFTH}_2\text{-2Sc}^{3+})^{\bullet+}$ 可以直接与氧气作用而回到初始态并释放双氧水;另一方面,该物种也可能发生歧化生成 $(\text{RFTH-2Sc}^{3+})^+$ 和 $(\text{RFTH}_3\text{-2Sc}^{3+})^+$, 而后者可以快速地被氧气氧化再生. 由于该体系底物规模较小 (0.02 mmol), 已报道的均为气相产率, 有机合成应用潜力还有待进一步验证.

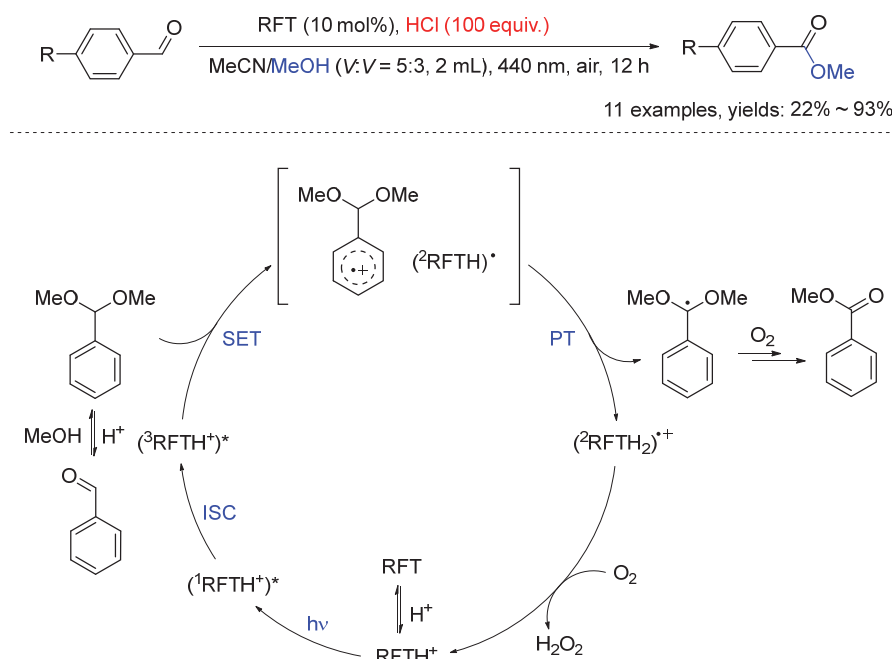
实际上,除了非氧化还原金属离子 (Lewis 酸), Fukuzumi 等^[19]早在 1989 年就发现 Brønsted 酸,例如高氯酸也可以和类黄酮分子结合,并能有效地促进苄醇的光氧化. 基于此,2016 年, Wolf 课题组^[20]以大量的盐酸为添加剂,以苯甲醛及其衍生物为底物,在大量甲醇存在的情况下,通过 RFT 光催化氧化实现了从醛制备羧酸酯的过程 (Scheme 5). 然而,该催化体系同样存在反应规模较小,底物仅使用 0.02 mmol; 并且底物范围仅限

于对位取代的苯甲醛. 通过氘代溶剂实验排除了单线态氧的过程. 然而,无论是底物醛还是与甲醇结合后的缩醛中间体,都不能有效地对 RFTH^+ 进行荧光淬灭. 因此,作者认为真正的氧化活性物种应该是三重态的 $^3\text{RFTH}^+$. 作者从而提出了可能的反应机理: 首先,在大量盐酸存在下, RFT 质子化变成 RFTH^+ , 并被可见光激发为单重态,通过 ISC 快速地转化为三重激发态;醛在酸和甲醇存在下变成缩醛,接着向三重激发态的 $^3\text{RFTH}^+$ 发生单电子转移,变成相应的芳基阳离子自由基;该中间体可以快速地脱质子转化为苄基自由基,接着被氧气捕获最终变成酯产物;芳基阳离子自由基中间体与类黄酮自由基 $(\text{RFTH})^{\bullet}$ 进行质子转移,进一步生成 $(\text{RFTH}_2)^{\bullet+}$, 该物种再被氧气氧化重新回到基态,实现催化循环.

除了利用 Lewis 酸或者 Brønsted 酸来提高类黄酮的还原电势,研究人员也将目光转向于类黄酮阳离子的设计,以期开发出氧化能力更强的类黄酮盐类光催化剂 (图 3). 2019 年初, Cibulka 课题组^[21]合成了一种异咯嗪环上含 CF_3 取代并且乙基桥联的类黄酮盐 **FL10**. 该化合物在单重态和三重态的还原电势分别高达 2.67 和 2.43 V, 超过了一些含有吸电子取代基的底物氧化电位,如对氯甲苯 (2.21 V) 和对氯苯甲醇 (2.16 V). 作者以类黄酮盐 **FL10** 为光催化剂,再添加 1 equiv. 的三氟乙酸 (TFA), 并在分子筛存在下,利用可见光和氧气实现了一系列困难底物的氧化反应 (Scheme 6). 同时,也提出了相应的反应机理: 催化剂在光照下被激发, 然后与底物发生单电子转移, 分别转化为 $\text{FL}^{\bullet}$ 和芳香阳离子自由基, 接着二者进行质



图式 4 钪和盐酸共同促进 RFT 光催化苄位 C—H 需氧化
Scheme 4 Catalytic aerobic oxidation of benzylic C—H bonds by RFT with the aid of both Sc^{3+} and HCl



图式 5 盐酸辅助 RFT 光催化芳香缩醛单电子氧化

Scheme 5 HCl-assisted photocatalytic one-electron oxidation of aromatic acetal enabled by RFT

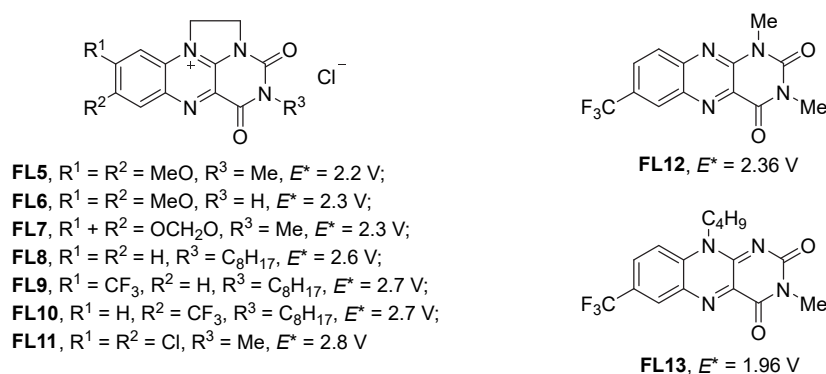


图 3 Cibulka 课题组报道的黄素盐和中性黄素分子

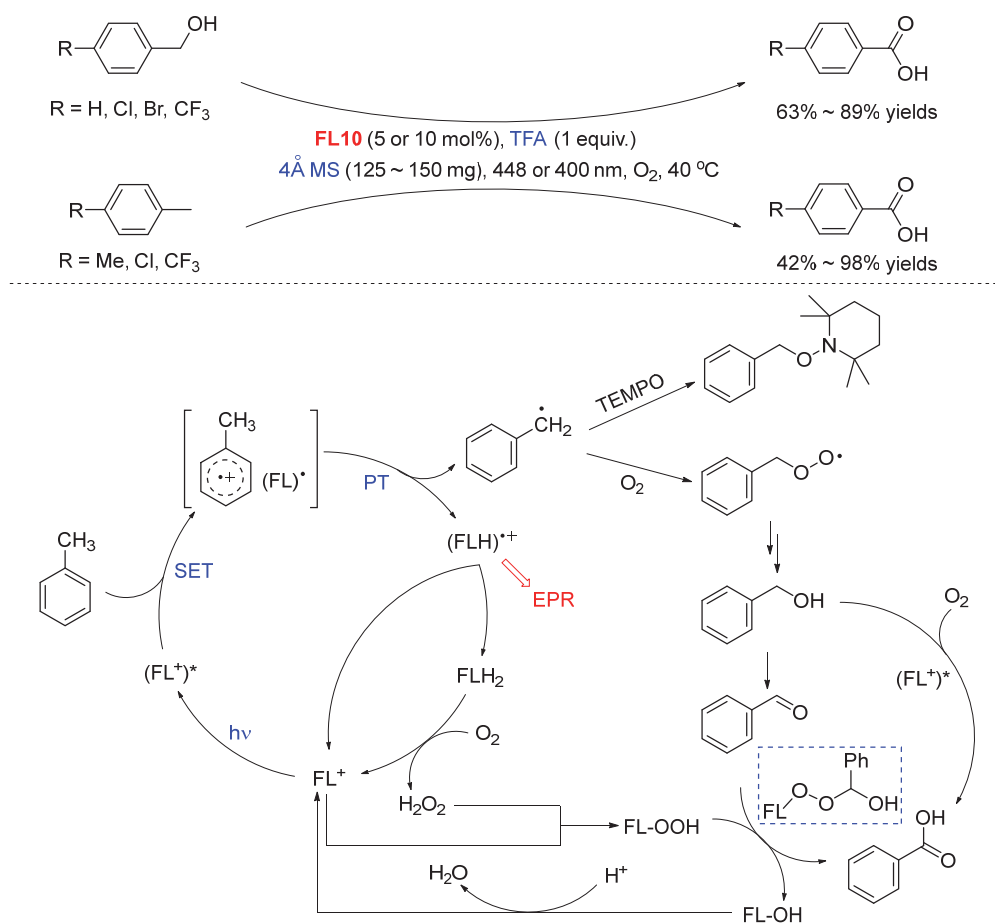
Figure 3 Flaviniums and flavins of Cibulka's group

子转移, 生成质子化的黄素自由基(FLH) $\cdot^+$ 和苄基自由基. 苄基自由基可以被 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)捕获并通过质谱检测到, 通过 EPR 可以检测到(FLH) $\cdot^+$. (FLH) $\cdot^+$ 接着发生歧化反应生成 FLH2 和 FL $^+$, 前者可以被空气再度氧化实现催化剂的再生. 另外, FL $^+$ 还可以和副产物双氧水反应生成 FL-OOH, FL-OOH 与醛发生亲核性氧化得到苯甲酸, 自身转化为 FL-OH 后失水, 再次回到初始态的黄素盐.

接下来, Cibulka 课题组^[22]还合成了含 CF_3 取代基的但是“中性”的黄素光催化剂 **FL12** 和 **FL13**, 并且这两个化合物在激发态时也拥有较强的氧化能力(图 3). 对于含吸电子基的苄醇, 研究表明强酸(TFA)或者强碱添

加剂都有利于氧化反应的进行. TFA 可以与黄素光催化剂结合, 提高其光氧化能力; 而碱很可能将底物醇脱质子进行活化, 从而促进激发态光催化剂与醇负离子的单电子转移过程.

2021 年, Cibulka 团队^[23]继续对核黄素盐结构进行系统性调控, 设计并合成了一系列异咯嗪环上分别含有给电子基团和吸电子基团的衍生物(**FL5**~**FL11**, 图 3). 该团队发现, 随着取代基的吸电子能力增强, 该类黄素盐的激发态还原电势也逐渐提高. 当以对氯乙苯为底物时, 即使含两个甲氧基的催化剂(**FL5** 和 **FL6**)也能催化底物高效氧化转化. 当用对三氟甲基乙苯为底物时, 含给电子基的黄素盐催化剂几乎没有催化活性, 含强吸



图式 6 光诱导黄素盐催化甲苯需氧氧化成羧酸

Scheme 6 Visible-light-induced aerobic oxidation of toluene to carboxylic acid enabled by flavinium

电子基催化剂(**FL9** 和 **FL10**), 可以实现底物的高转化率. 通过稳定性研究发现含两个甲氧基取代的核黄素盐 **FL5** 光稳定性最好, 半衰期远远长于其它衍生物. 于是, 作者将此催化剂用于氯取代乙苯和苯甲醇的氧化, 获得较高的转化率以及中等以上的酮产率. 由于该体系中加入 1 equiv. TFA, 再结合先前的工作, 该团队认为反应的第一步应该也是芳香环向质子化核黄素盐的光致单电子转移过程.

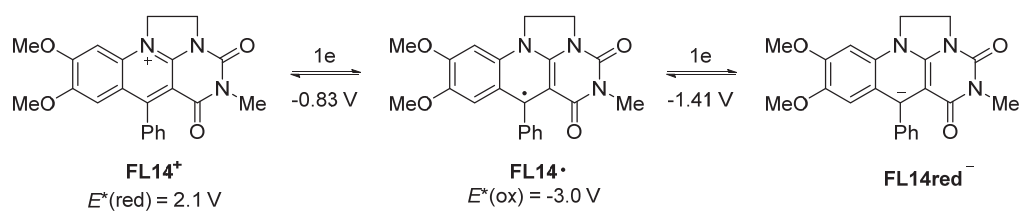
脱氮黄嘌呤(即脱氮黄素)是黄素的 N(5)原子被一个 C 原子取代形成的类似物. 2020 年, König 课题组^[24]报道了一种具有强催化还原活性的苯基脱氮黄嘌呤; 2022 年, 该团队^[25]将此中性黄素分子转化为相应的盐 **FL14⁺**, 以期获得强催化氧化活性(Scheme 7).

在黄素光催化氧化反应中, 一般需要氧气来将黄素自由基阴离子氧化再生, 但是, König 等发现当使用 **FL14⁺** 作为光催化剂催化苄醇的氧化时, 即使在氩气氛围下和乙腈为溶剂时, 也能高产率地获得相应的氧化产物. 将溶剂换成其它腈类, 如苯甲腈也可以获得中等产率. 根据荧光、紫外及光谱电化学等表征, 作者提出了

相应的反应机理(Scheme 8): 首先, 类似于黄素光催化典型模式, 苄醇与激发态的催化剂进行单电子转移、质子转移和氢转移生成相应的醛或酮产物; 脱氮黄嘌呤盐 **FL14⁺** 得到电子变成中性自由基 **FL14•**, 此物种再被光二次激发, 将电子转移至乙腈并产生 $(\text{MeCN})_2^{\bullet-}$, 最终转化为乙醛. 溶剂化的单电子被皮秒瞬态光谱捕捉到, 而乙腈单电子还原的终产物被核磁共振氢谱(¹H NMR)证实.

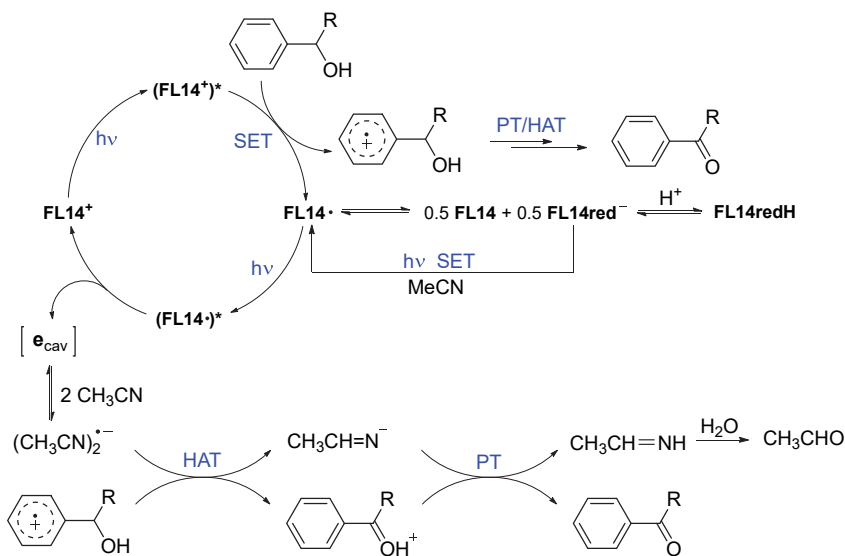
另外, König 课题组^[26]早在 2010 年就研究了以 RFT 为光催化剂的 1,2-二苯乙烯的氧化反应, 发现 C=C 双键发生断裂生成了苯甲醛类产品. 根据中间体验证实验和其它控制实验结果, 该课题组提出了相应的反应机理(Scheme 9, i): 二苯乙烯被 RFT⁺ 单电子氧化生成相应的芳香自由基阳离子 **9b**, **9b** 又共振为烯基阳离子自由基 **9c**, 接着与水发生亲核加成并脱质子生成相应的自由基物种 **9d**, 再与分子氧加成变成超氧自由基 **9e**, 最终转化为苯甲醛 **9f**, 但是, 作者没有提及在整个反应过程中光催化剂如何转化与循环.

2021 年, Pospech 研究组^[27]报道了一类新型的黄素



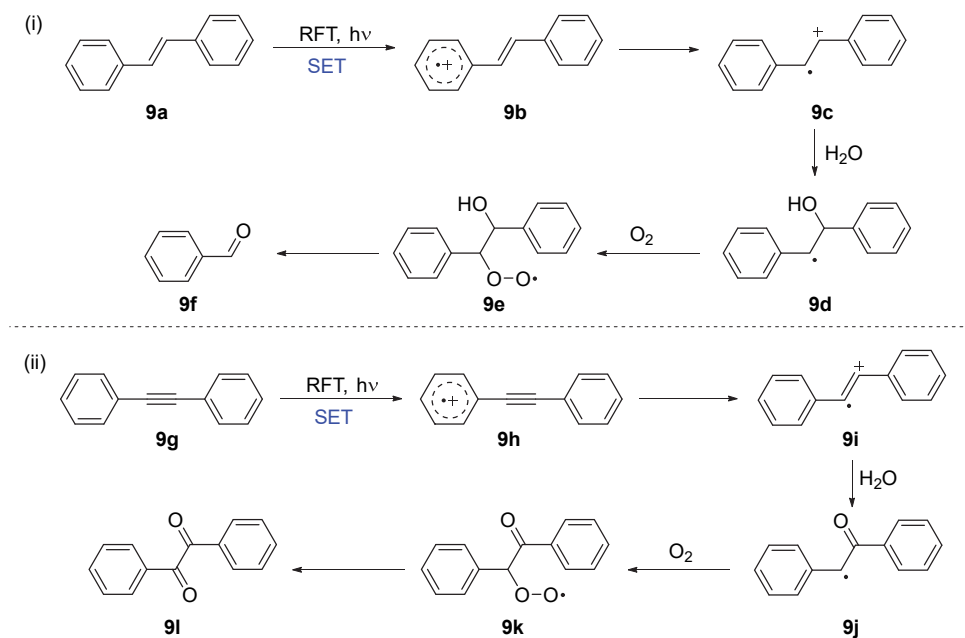
图式 7 基态和激发态下仿生脱氮黄素盐氧化还原性质

Scheme 7 Redox property of a bioinspired deazaflavinium at the ground and excited states



图式 8 以乙腈为电子受体的脱氮黄素光催化苄醇氧化

Scheme 8 Oxidation of benzyl alcohol by deazaflavinium photocatalyst with MeCN as the electron acceptor



图式 9 König 等提出的 RFT 光催化二苯乙烯和二苯乙炔需氧氧化反应机理

Scheme 9 Proposed mechanism for RFT-catalyzed aerobic oxidation of stilbene and tolane under photo irradiation by König *et al.*

氮氧化物 **FL15-O** (Scheme 10), 并利用光谱和电化学方法对该类化合物进行了结构表征. 该类化合物在紫外光

照下, 可以与顺-1,2-二苯乙烯发生氧转移反应, 并能定量地生成相应的环氧化物. 该黄素氮氧化物在激发态下

还原电势超过 2.26 V, 远高于二苯乙烯所需氧化电势 (1.56 V). 因此, 作者提出了如下的反应机理: **FL15-O** 被紫外光所激发, 并与二苯乙烯发生单电子转移, 二苯乙烯变成相应的 **10a**, 而 **FL15-O** 则转化为相应的自由基阴离子; 然后氧负离子作为亲核试剂与 **10a** 加成得到环氧化物 **10b**, 同时 N—O 均裂并且分子内自由基重组变成脱氧黄素衍生物 **FL15**. 同时, 激发态下 **FL15** 还原电势超过 2.1 V^[28], 体现出较强的氧化性. 催化实验证明, **FL15** 可以吸收紫外光并利用氧气为终端氧化剂, 催化联苯-2-羧酸 **10c** 氧化成相应的联苯基内酯 **10d**.

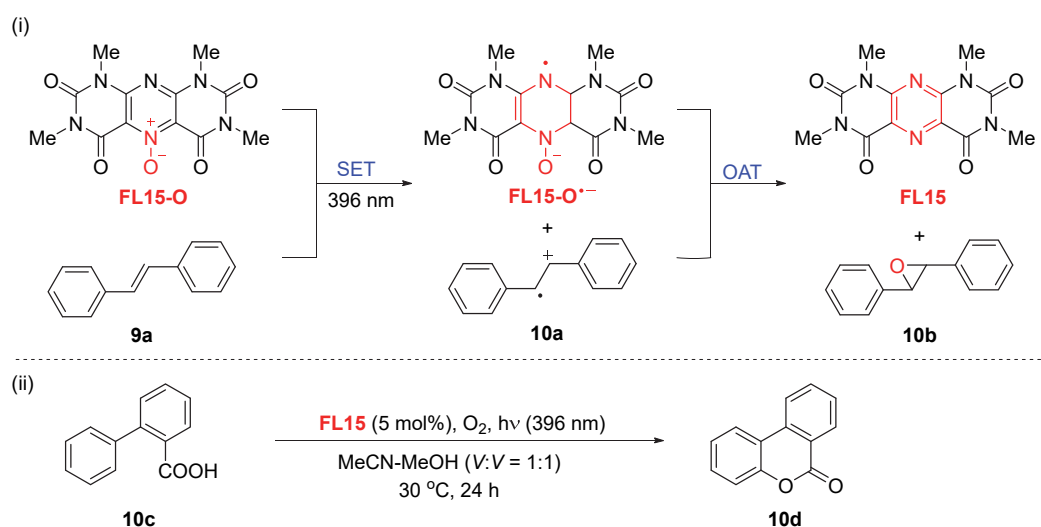
除了芳香烯烃, König 课题组^[26]还研究了光诱导 RFT 催化二苯乙烯的氧化反应(Scheme 9, ii). 当以乙腈和水为混合溶剂, 可见光照射 100 min, 可以 28% 的气相产率得到苯偶酰产物 **9i**; 当使用氧同位素水 H₂¹⁸O 代替普通水时, 作者通过质谱发现单-¹⁸O 标记的产物丰度是不含标记氧原子的 5 倍. 因此, 作者认为该反应机理类似于 Scheme 9i 中二苯乙烯氧化, 即二苯乙烯的苯环先失去一个电子, 然后共振形成炔基自由基阳离子 **9i**, 随后再与水发生亲核加成得到 **9j**, 最后被氧气捕获生成目标产物 1,2-邻二酮 **9i**. 一般而言, 炔基单电子氧化电势较高(如二苯乙烯为 1.84 V)^[29], 明显超过 RFT* 的还原电势 (1.67 V). 因此, 第一步的单电子转移在热力学上的可能性不大; 另外, 该反应机理实验不充分, 需要更多的证据来进一步佐证.

根据 Fukuzumi 等早期的研究结果, RFT 与 Sc³⁺ 配位后, 其激发态还原电势可提高到 2.45 V, 因此, 理论上可以实现一些二芳基炔的单电子氧化. 最近, 本团队^[30]以原位生成的 RFT-2Sc³⁺ 配合物为光催化剂, 以对称性的二芳基炔为底物, 分别以一元醇或二元醇为亲核试

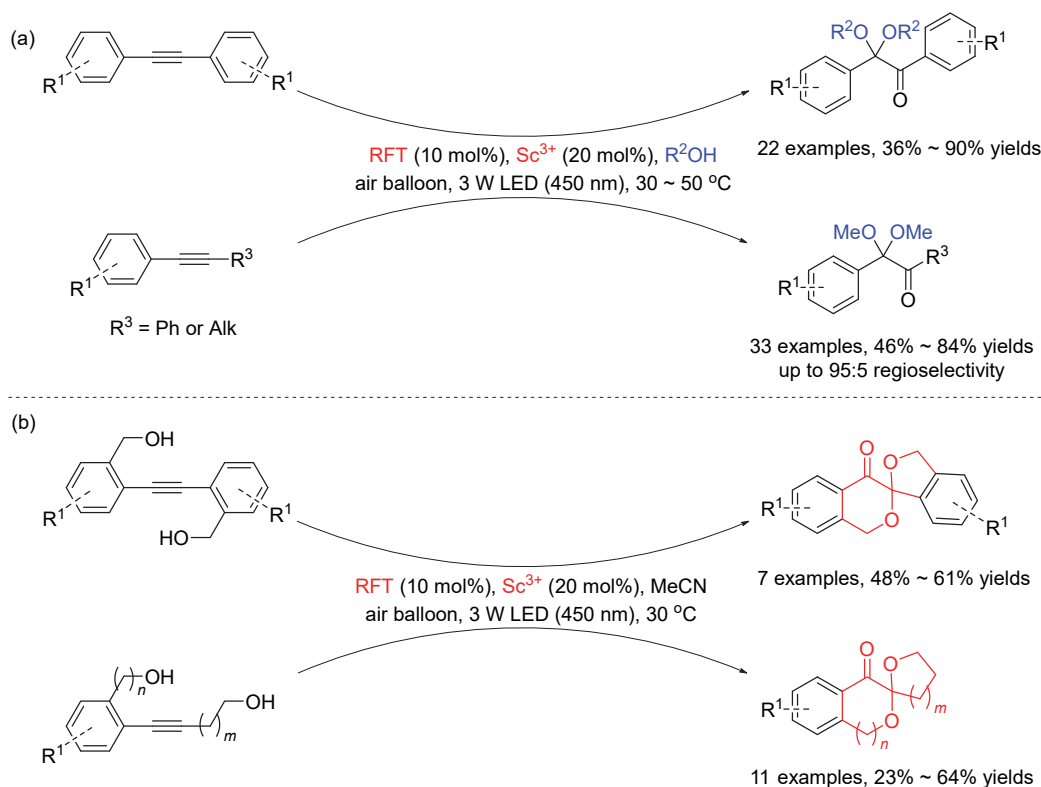
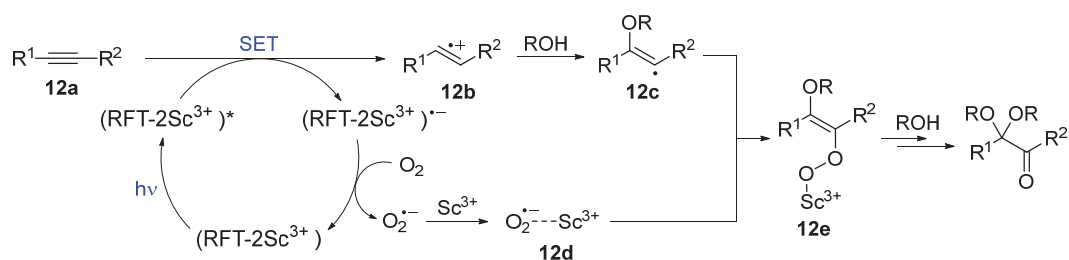
剂, 在可见光照射和空气条件下合成了一系列 α -羰基缩酮和环缩酮化合物(Scheme 11, a). 当以非对称性的二芳基炔或者芳基烷基炔为底物时, 吸电子取代基或烷基链可以导致甲醇加成的选择性显著提高, 表明产物的热力学稳定性可能是区域选择性的主要影响因素; 另外, 利用密度泛函理论(DFT)计算对底物的电荷分布也进行了分析, 含有吸电子基团一侧的 α -炔基碳电荷密度更高, 显示该碳原子更容易失去电子而显正电荷, 然后被体系中的醇快速地亲核进攻, 从而获得特定选择性. α -羰基螺缩酮是一类非常重要的结构, 但它的合成方法还非常缺乏, 特别是相关的天然产物几乎没有全合成报道. 因此, 本团队采用含有两个分子内羟基的炔烃为底物, 以 RFT-2Sc³⁺ 为光催化剂, 在可见光照和空气反应条件下, 以普遍中等的分离收率“一锅法”合成了一系列 α -羰基螺缩酮类化合物(Scheme 11, b).

随后, 本团队利用一组控制实验, 如自由基淬灭、有限光照、¹⁸O 同位素标记、单线态氧淬灭和超氧自由基阴离子淬灭等初步获取了机理信息. 另外, 利用竞争反应中取代基的 Hammett 效应、循环伏安分析、荧光淬灭及紫外-可见光谱等揭示了可能的反应机理(Scheme 12): 激发态的 RFT-2Sc³⁺ 与炔烃发生单电子转移, 生成相应的(RFT-2Sc³⁺)[•] 和炔阳离子自由基物种 **12b**; 后者被甲醇亲核进攻并脱质子变成烯基自由基 **12c**; (RFT-2Sc³⁺)[•] 则被分子氧再度单电子氧化回到初始态, 伴随产生的超氧自由基阴离子-铈复合物 **12d** 再与前面的烯基自由基 **12c** 化合生成物种 **12e**; 然后, 在 Sc³⁺ 的作用下, O—O 断裂并发生二次醇亲核加成, 最后脱质子形成目标羰基缩酮产物.

2018 年, König 研究组^[31]在有氧和室温条件下, 利



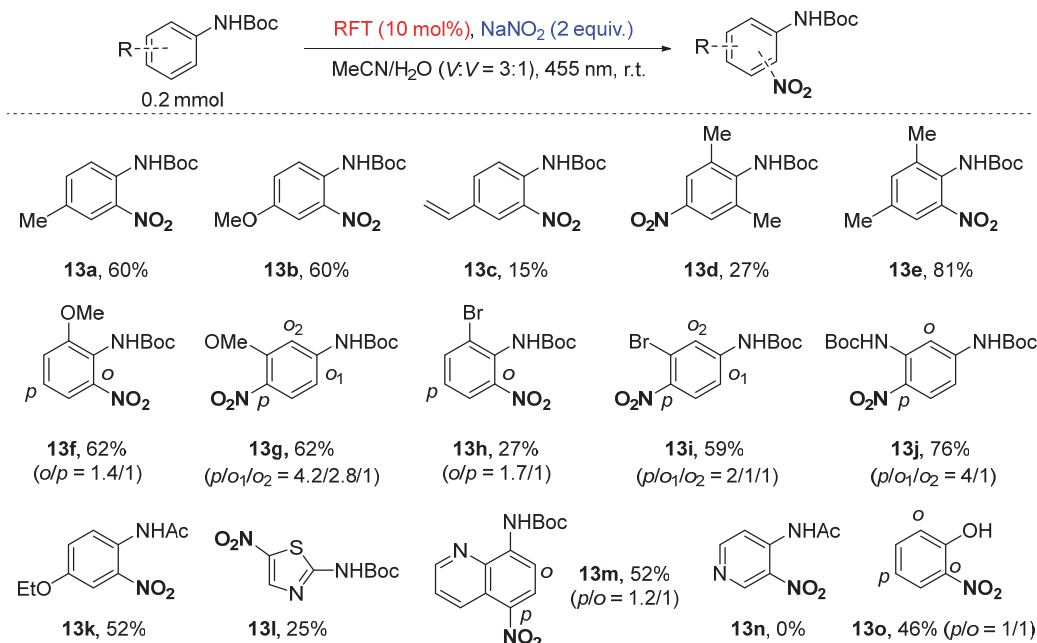
图式 10 黄素氮氧化物与脱氧黄素的反应活性
Scheme 10 Reactivity of flavin N-oxide and the corresponding deoxyflavin

图式 11 RFT-Sc³⁺光催化炔烃区域选择性氧化官能化反应Scheme 11 Regioselective oxyfunctionalization of alkynes with a RFT-Sc³⁺ photocatalytic system图式 12 光诱导 RFT-Sc³⁺催化炔烃氧化官能化反应可能的机理Scheme 12 Proposed mechanism of the oxyfunctionalization of alkynes enabled by a RFT-Sc³⁺ photocatalytic system

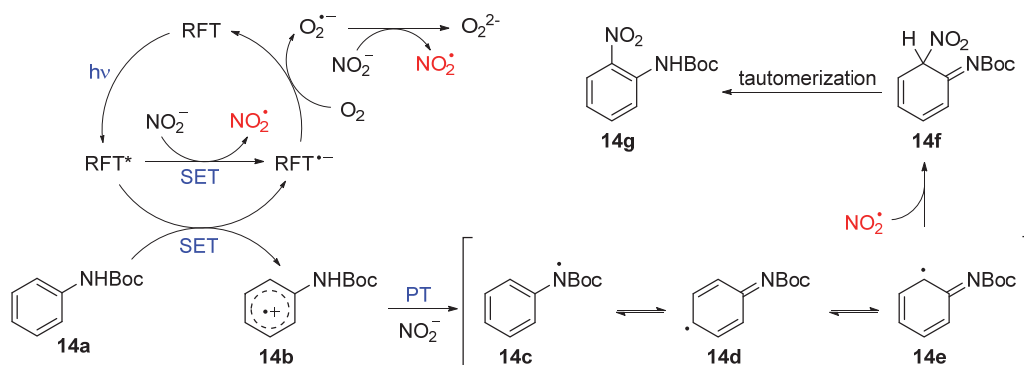
用 RFT 为光催化剂, 以亚硝酸钠为硝基源, 实现了 N-保护苯胺的硝基化反应(Scheme 13). 该反应无需额外加入酸或者化学氧化剂, 当苯环上只存在单取代时, 主要生成 N-邻位硝基化产物. 当底物中存在甲氧基或者溴基时, 产物以混合物的形式存在, 区域选择性不太明显. 除了苯胺类, 噻唑和喹啉类底物也能反应, 但是吡啶底物无效. 此外, 以苯酚作为底物时, 邻位和对位硝基化产物各占一半. 该体系的控制实验表明, 双氧水不是活性氧化剂, 而 TEMPO 可以抑制该反应的进行; 同时, RFT 的荧光发射可被亚硝酸根有效淬灭. 因此, 作者提出了可能的反应机理(Scheme 14): RFT 被 455 nm 光激发成强氧化剂, 一方面, 将苯胺单电子氧化成相应的阳离子自由基 14b, 再脱除质子变成胺自由基 14c, 该自由基通过与苯环共振形成更加稳定的自由基 14e; 另一方

面, RFT*也可将亚硝酸根进行单电子氧化生成亚硝基自由基, 该自由基再与前面 14e 重组成 14f, 最后互变异构成邻位硝基取代产物 14g. RFT 接受电子后变成 RFT•, 随后被分子氧再度氧化回到基态而实现循环; 分子氧得到一个电子后变成超氧自由基阴离子, 该物种理论上也可能将亚硝酸根进行单电子氧化.

吲哚的单电子氧化可以获得吲哚阳离子自由基, 它是一种重要的中间体, 后续可以实现多种多样的化学转化. 其中, 吲哚 C(2)—C(3)的去芳构偶联比较常见, 而单独 C(3)位的烷基化相对而言是一种挑战^[32]. 最近, Bloom 等^[33]以光黄素 LF 为光催化剂, 以三氟乙醇-水为混合溶剂, 并加入 pH=7 的磷酸盐缓冲液, 在光照和氮气保护下, 以缺电子的烯烃为 Michael 受体实现了吲哚 C(3)位的烷基化反应(Scheme 15). 虽然含有不同取代基



图式 13 光诱导 RFT 催化 N-保护芳香胺和苯酚的硝化反应
Scheme 13 Nitration of N-protected aromatic amine and phenol enabled by RFT photocatalyst



图式 14 光诱导 RFT 催化 N-Boc 苯胺硝化反应机理
Scheme 14 Mechanism of nitration of N-Boc aniline enabled by RFT photocatalyst

的吡啶底物一般产率较低,但是其它含氮杂环底物也能适用于该体系.由于中性条件下吡啶的单电子氧化电势为 1.24 V,并且荧光实验表明吡啶可以有效淬灭光黄素,因此,吡啶会与光黄素在光照下发生电子转移生成吡啶阳离子自由基 **15b**.为了验证是否存在质子耦合电子转移(PCET)^[34]过程,作者还利用 *N*-甲基吡啶为底物,发现相同的反应条件下也能得到一部分相应的产物,从而排除了这种机理.水可与吡啶阳离子自由基 **15b** 发生亲核加成并脱质子,变成 C(3)自由基及 C(2)位 *N*-杂缩醛的 **15c**,该自由基再与双键发生加成,然后从 **15c** 中夺取电子和质子得到中性中间体 **15e**,最后该中间体脱水重新芳构生成 C(3)烷基化的吡啶产物 **15f**.

2 含氮官能团的单电子氧化

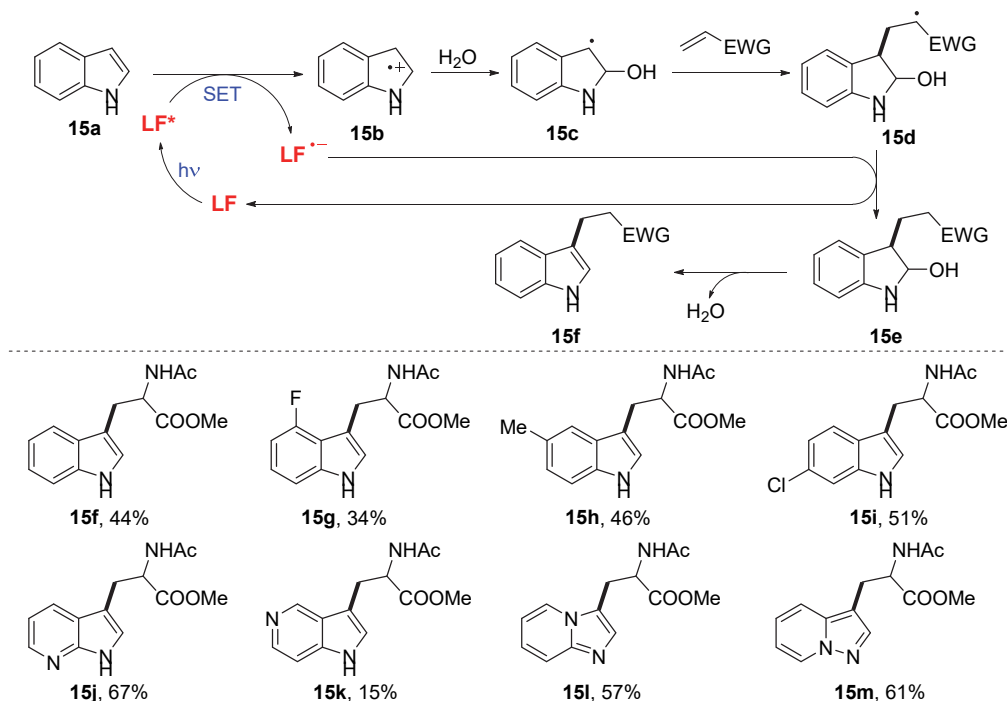
有机胺种类繁多,单电子氧化电势一般较低,经常

被用作终端电子给体^[35].早在 1999 年,Encinas 等^[36]通过荧光寿命测试和激光闪光光解表征,提出 RF 和三乙醇胺(TEOA)之间首先经过单电子转移过程,得到 RF^{•-}和 TEOA^{•+}的离子对化合物,随后二者在溶剂化笼中快速质子转移,从而获得两种相应的中性自由基物种.之后,该团队还系统地测定了多种有机胺对于单重和三重激发态光黄素分子的淬灭速率^[37].2017 年,Marin 等^[38]也利用简单的有机脂肪胺淬灭激发态 RF 生成胺自由基阳离子和 RF^{•-},而 RF^{•-}具有一定的还原能力(−0.45 V~−0.8 V),可以在无氧条件下将 α -溴代苯乙酮(−0.49 V)进行还原性脱溴.

将光催化与烯胺催化串联起来可以实现许多独特的反应,然而,这种二者相互独立的协同体系由于分子间电子转移导致量子产率较低.针对这个问题,2019 年,Imada 团队^[39]利用短肽作为连结体,将光黄素光催化

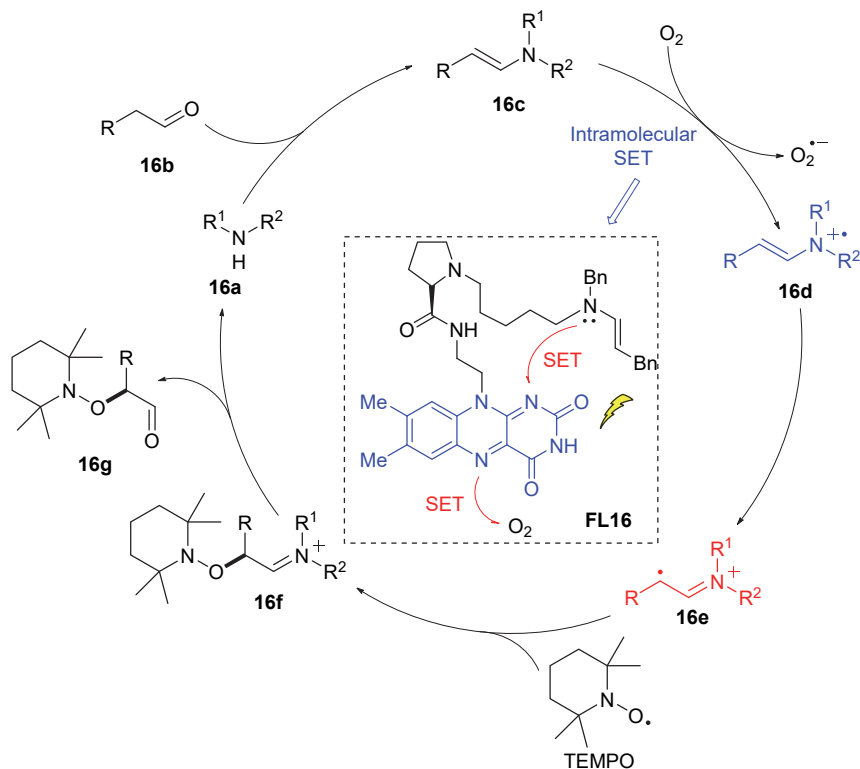
和烯胺催化两部分整合起来,以期获得高效的分子内电子转移体系(Scheme 16). 然后,该团队以醛和 TEMPO 为反应物,比较了“黄素+胺”分子间协同体系以及“黄素-胺”杂化体(FL16)两类光催化体系的活性差异. 分子

间协同催化体系仅能获得 11%的产率和 5%的量子产率;相反,短肽连接的“黄素-胺”杂化体催化体系由于可能存在分子内电子转移,因此体现出较高的反应产率和量子产率.



图式 15 光黄素催化吲哚单电子氧化及 C(3)烷基化反应

Scheme 15 One-electron oxidation and C(3)-alkylation of indole with LF as the photocatalyst



图式 16 短肽桥联的黄素-胺杂化体分子内电子转移

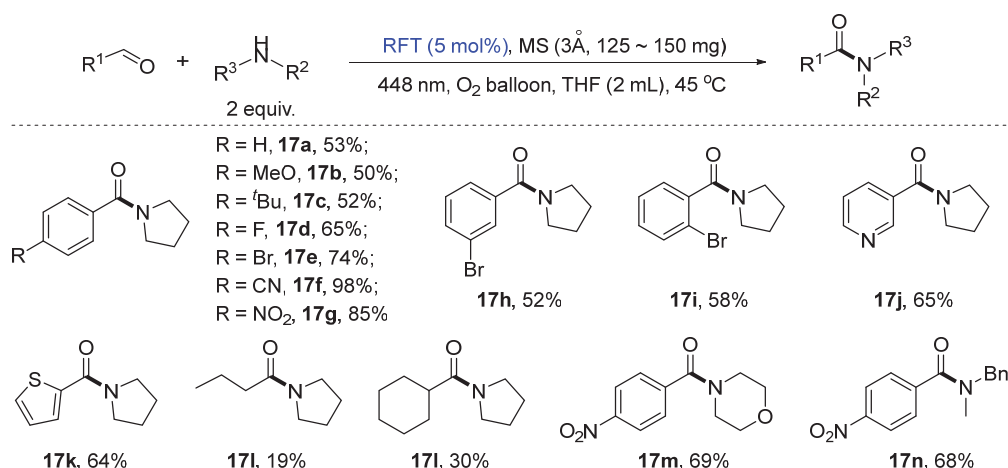
Scheme 16 Proposed intramolecular electron transfer of a peptide-bridged flavin-amine hybrid

酰胺的合成是一类常见反应, 特别是在药物合成中往往会涉及, 而传统的胺缩合往往不可避免地需要使用化学计量的脱水剂或者活化试剂^[40]. 2021年, Cibulka课题组^[41]利用 RFT 为光催化剂, 将胺和醛偶联起来实现了叔酰胺的合成(Scheme 17). 该反应无需额外化学计量活化试剂, 仅使用 3 Å 分子筛来吸水, 并且使用氧气为终端氧化剂, 无论是芳香(杂)醛还是脂肪醛底物基本上可以完全转化. 总体上, 苯环上含给电子基团的醛的反应效果不如吸电子基团, 另外, 脂肪醛相应的酰胺产物产率较低.

为了探究该反应机理, 作者利用 ¹H NMR 和高分辨质谱(HR-MS)证实了醛和胺在反应条件下可以生成 N-杂缩醛. 于是, 作者合成并分离得到了 N-杂缩醛, 并且发现该物质可以有效淬灭 RFT 的荧光, 而 N-杂缩醛的单电子氧化电势仅为 0.81 V, 作者提出了相应的反应机

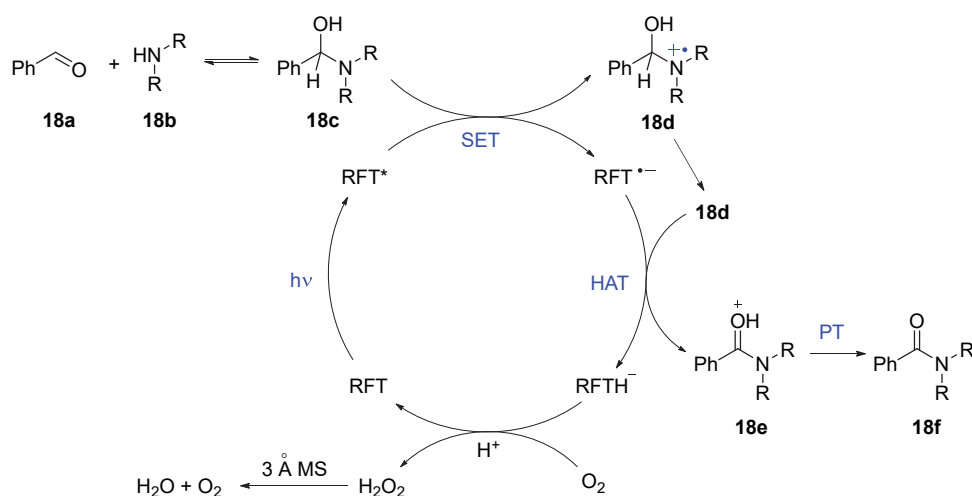
理(Scheme 18): 醛与胺先缩合成 N-杂缩醛 **18c**, 然后与单重或者三重激发态的 RFT 发生电子转移生成 **18d**, 再向 RFT^{•-}进行氢原子转移, 分别获得叔酰胺阳离子 **18e** 和完全还原的 RFTH⁻; 之后, **18e** 再脱质子变成酰胺产物 **18f**, 而 RFTH⁻则被氧气氧化再生, 产生的双氧水则被分子筛分解, 减少了催化剂的失活.

2022年, 王晓磊课题组^[42]以 RFT 为光催化剂, 以奎宁环为氢原子转移试剂, 以磷酸二氢盐为氢键给体, 并添加 50 mol%的 MnO₂, 在空气和蓝光照射条件下实现了一系列天然和人工合成的 α-官能化糖苷的 C(3)-羟基选择性氧化成酮的反应. 作者基于控制实验、核磁共振和高分辨质谱等提出了可能的反应机理, 并认为反应过程中奎宁环(1.11 V)被 RFT^{*}单电子氧化生成奎宁阳离子自由基, 并充当反应中的助催化剂.



图式 17 RFT 光催化醛和胺氧化偶联制备三级酰胺

Scheme 17 Tertiary amide formation by aerobic oxidative coupling of aldehydes and amines via RFT photocatalysis



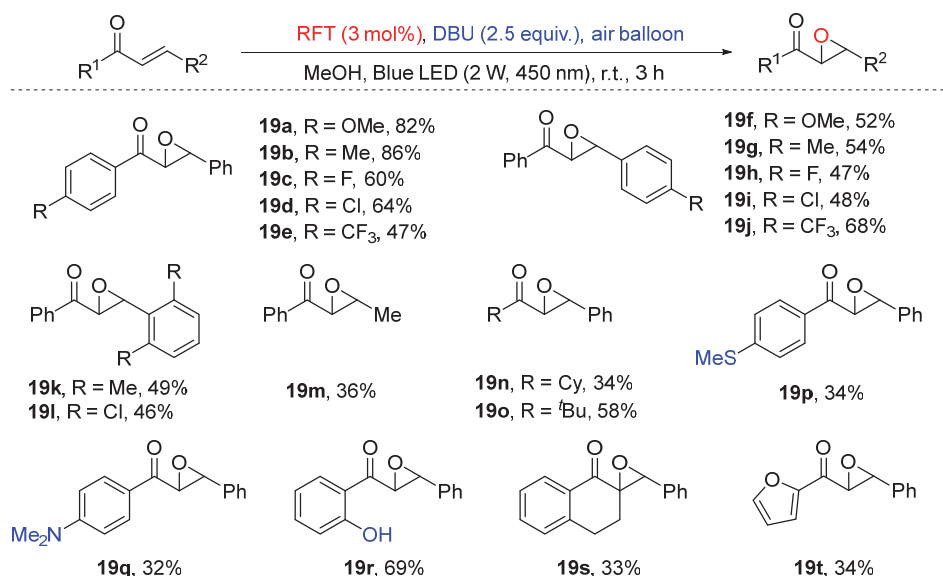
图式 18 RFT 光催化醛和胺氧化偶联制备酰胺的机理

Scheme 18 Mechanism of tertiary amide preparation via photooxidative coupling of aldehydes and amines

烯炔环氧化是一类重要的有机反应,其环氧化产物既存在于某些药物分子中,也是合成药物分子的中间体.近几年,利用可见光为动力,以氧气为氧化剂的催化环氧化反应有一些报道,一般涉及直接氢原子转移或者能量转移过程^[43].最近,本课题组^[44]以维生素 B2 或 RFT 为光催化剂,以商品化 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)为电子给体和强碱,在可见光甚至太阳光的照射下,以空气为终端氧化剂,发展了一种基于单电子转移过程的查尔酮类化合物环氧化方法(Scheme 19).该体系适用于二芳基烯酮、芳基烷基烯酮和三取代烯酮.此外,该体系还体现出一定的化学选择性,相比于含氮和硫的底物,含有酚羟基的底物的兼容性更好.

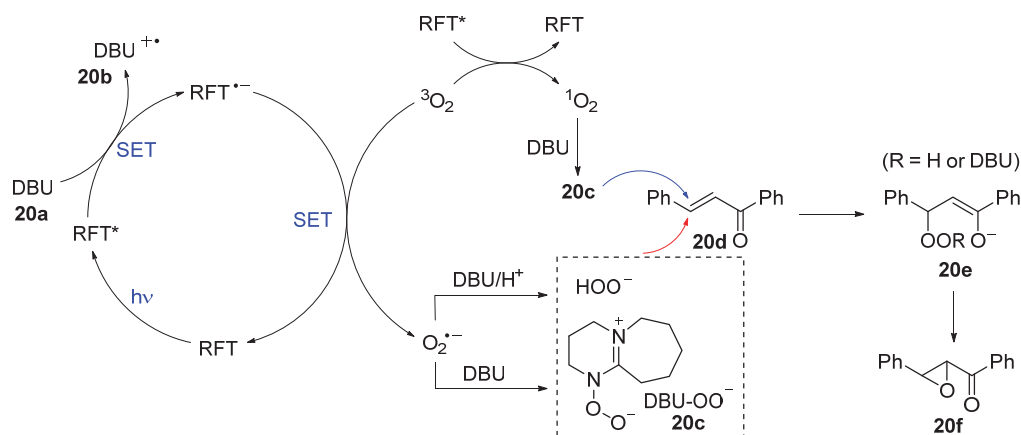
通过自由基淬灭、单线态氧淬灭、超氧自由基阴离子淬灭、氘代溶剂及 ^{18}O -同位素氧气实验初步表明了反

应活性氧化物种,并且,在无氧气和可见光照射下,DBU 加入到 RFT 后引起的紫外光谱变化表明了二者间的电子转移过程;通入空气后谱图恢复到初始态,证实了 $\text{RFT}^{\bullet-}$ 被分子氧氧化再生.因此,本团队提出了如下反应机理(Scheme 20):基于电势差异,DBU 被 RFT^* 单电子氧化生成 DBU 阳离子自由基(**20b**),而被半还原的 $\text{RFT}^{\bullet-}$ 则与分子氧发生电子转移,重新变成 RFT,同时生成超氧自由基阴离子.一方面,超氧自由基阴离子有可能从还原剂 DBU 中继续得到一个电子,转变为过氧化氢负离子(HOO^-);另一方面,超氧自由基阴离子也可能直接与 DBU 化合生成 DBU 过氧化物 **20c**,然后两种过氧化物阴离子再分别与 α,β -烯酮发生亲核加成,最终得到相应的环氧化物 **20f**.控制实验表明,除了主要的单电子转移过程,反应中还应该涉及到能量转移过程,



图式 19 光驱动 RFT 催化 α,β -烯酮需氧环氧化

Scheme 19 Photo-driven and RFT-catalyzed aerobic epoxidation of α,β -enone



图式 20 光驱动 RFT 催化烯酮环氧化可能的机理

Scheme 20 Possible mechanism for the photo-driven and RFT-catalyzed epoxidation of enone

即光敏化的 RFT 可以促进单线态氧的产生, 然后单线态氧与 DBU 也可能形成相应的过氧化物 **20c**, 并和底物发生 Michael 加成获得环氧化物。

综合本节所述, 尽管黄素分子与含氮化合物间的单电子转移研究开始比较早, 但目前主要是基于氨基酸、多肽、蛋白质甚至核酸等生物分子类底物, 并且聚焦于电子转移过程中的动力学研究和波谱学表征使其产生的胺阳离子自由基继续参与后续有机反应的合成方法学研究并不多见。除了有机合成领域, 激发态黄素与有机胺之间的单电子转移在含氮有机污染物(如抗生素)的光氧化降解研究中还有不少相关应用^[45]。

3 含氧官能团的单电子氧化

有机羧酸来源广泛, 可以作为中间体实现许多相关的化学转化^[46]。2018 年, MacMillan 课题组^[47]利用黄素四丁酸酯(RFTB, Scheme 21)为光催化剂, 以生理性 pH 值的磷酸缓冲液为反应媒介, 实现了多肽终端羧酸的氧化脱羧-自由基偶联反应。该反应体系体现出优异的位点选择性和化学选择性, 这主要是由链内和链终端羧基的氧化电势差异决定。同时, 该反应对于内源性肽, 比如胰岛素的修饰也有一定的效果。

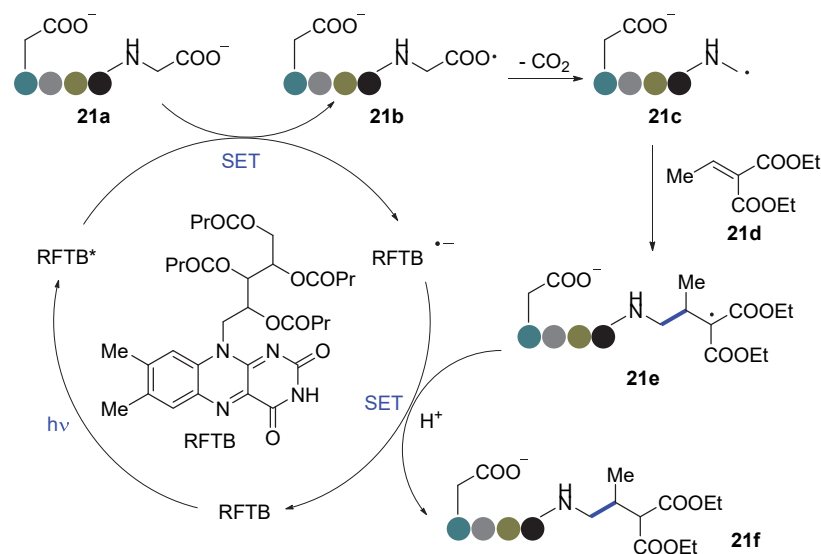
作者提出了反应的可能机理: 三重激发态的 RFTB 充当一种具有强氧化能力的单电子氧化剂(1.5 V), 而链终端羧酸阴离子的氧化电势为 1.3 V, 因此可以发生单电子转移变成羧酸自由基 **21b** 和相应的黄素自由基阴离子 RFTB^{•-}。接着, 由于 α -氨基的稳定化作用, 羧酸自由基 **21b** 发生脱羧并生成 α -烷基自由基 **21c**, 然后该自由基与 Michael 受体 **21d** 结合成相应的自由基物种 **21e**。前

一步的 RFTB^{•-}可以作为还原剂, 将电子转移至自由物种 **21e**, 从而生成烷基化的多肽 **21f**, 催化剂也得以再生。值得一提的是, 整个反应体系无需额外的氧化剂或者还原剂, 属于黄素参与的“氧化-还原中性”反应^[48]。后来, 该团队还利用类似的反应体系实现了蛋白质甲硫氨酸残基的硫甲基的选择性功能化反应。

同一年, Gilmour 课题组^[49]以市售的核黄素(RF)为光催化剂, 以甲醇为溶剂, 在 402 nm 光照、室温和氧气条件下, 实现了邻苯基苯甲酸类化合物的羧基氧化-分子内偶联反应, 制备了一系列的苯并香豆素类化合物 (Scheme 22)。作者认为核黄素 RF 首先将芳香酸脱质子, 形成相应的羧基阴离子与质子化的核黄素 RFH⁺; 然后 RFH⁺在光激发下将羧酸阴离子单电子氧化成氧自由基 **22c**。由于芳香羧酸自由基寿命较长, 接着再和邻位的苯环发生分子内的自由基亲电加成, 生成的中间体物种 **22d** 再被 RFH[•]或者氧气氧化芳构化生成目标产物, 而完全还原的 RFH₂ 则被氧气氧化再生。

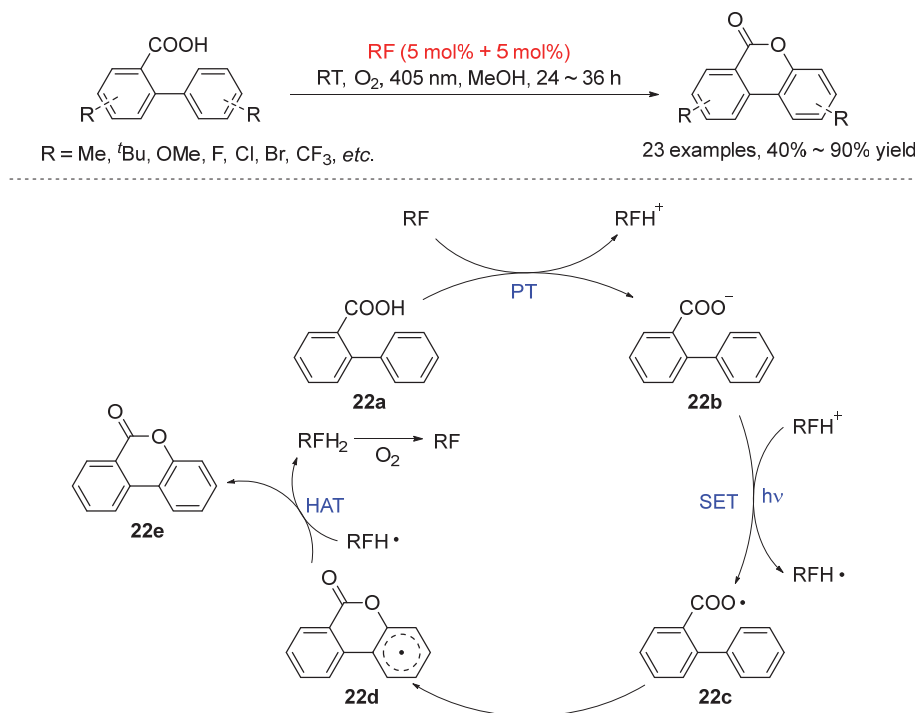
类似的, RFT 的 pK_a 值为 8.3, 也可以看作是一种中等强度的碱。理论上, RFT 与有机酸会先发生质子转移以及随后的电子转移, 或者直接的质子耦合电子转移, 来实现羧酸氧化。与上述的芳香酸不同, 脂肪酸形成羧基自由基后稳定性较差, 容易发生脱羧形成烷基自由基, 此自由基可与其它物种继续反应形成新的化学键。

2019 年, Gonzalez-Gomez 等^[50]以对甲苯磺酰脲 (TsCN)为氰基源, 将 RFT 应用于催化脂肪酸的光氧化脱羧-氰化反应 (Scheme 23)。该体系底物范围较广, 包括邻位氧或硫原子的羧酸底物、一系列的氨基酸及其衍生物以及烷基羧酸等都能进行反应, 氰基化产物总体上可以

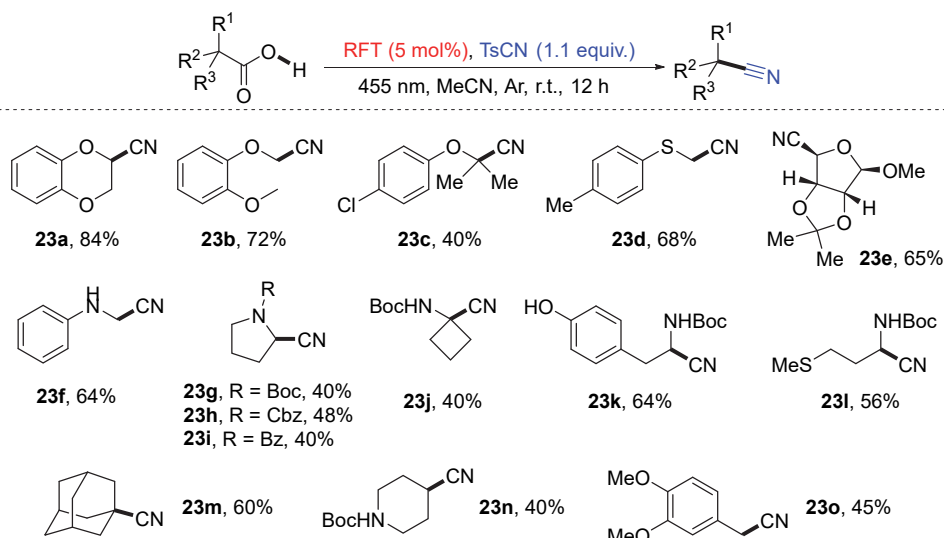


图式 21 核黄素四丁酸酯催化位点选择性脱羧-加成反应

Scheme 21 Site-selective decarboxylative-addition enabled by RFTB photocatalysis



图式 22 光驱动核黄素催化邻苯基苯甲酸氧化-分子内偶联
Scheme 22 Intramolecular oxidative coupling of *ortho*-phenyl benzoic acid with RF as the photocatalyst

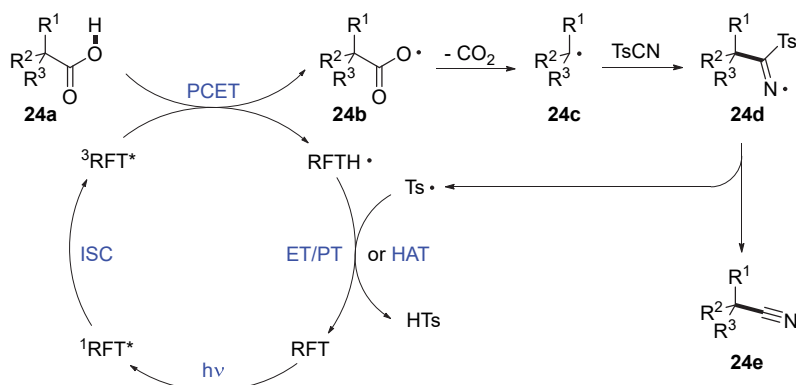


图式 23 光诱导 RFT 催化脂肪酸脱羧-氰化反应
Scheme 23 Decarboxylative cyanation of aliphatic carboxylic acids catalyzed by RFT under photo irradiation

获得中等及以上产率。结合机理研究实验, 如 Scheme 24 所示, 脂肪酸 24a 可能经历质子耦合电子转移生成羧基自由基 24b, 然后快速脱羧生成碳自由基 24c, 该自由基与 TsCN 加成之后形成亚胺自由基 24d, 再伴随 Ts[•]离去并获得目标腈化合物 24e。最后, 半还原态的 RFT 再被 Ts[•]氧化, 回到初始态从而开始新的催化循环。

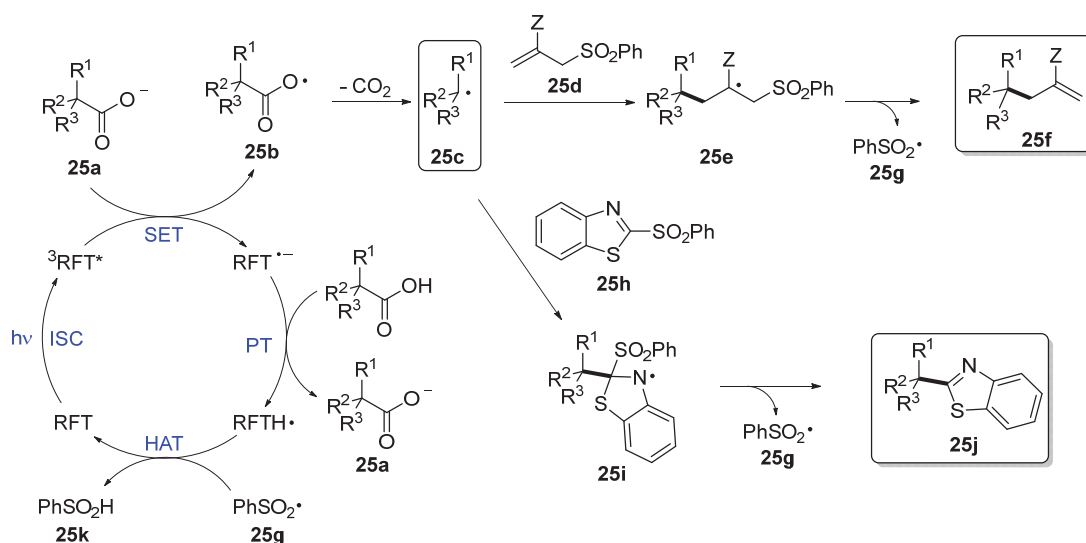
随后, 该课题组^[51]仍利用 RFT 在光照下将羧酸氧化再脱羧生成烷基自由基 25c, 并将 TsCN 底物分别换

成含苯磺酰基的烯烃 25d 和苯并噻唑 25h, 然后 25c 分别与这两类底物中的不饱和 C=C 加成, 接着苯磺酰自由基 25g 离去并生成新的 C—C 键产物 25f (Scheme 25)。苯磺酰自由基 25g (0.5 V) 可以与 RFTH[•]发生电子/质子转移, 或者直接氢原子转移, 生成亚磺酸 25k, 并实现催化剂循环。类似的, 25c 与 25h 发生自由基加成变为 25i, 同样释放苯磺酰自由基 25g, 最后生成目标产物 25j。



图式 24 光诱导 RFT 催化脂肪酸脱羧-氰化反应可能的机理

Scheme 24 Mechanism of decarboxylative cyanation of aliphatic carboxylic acids catalyzed by RFT under photo irradiation



图式 25 光诱导 RFT 催化脂肪酸脱羧-烯丙基化反应

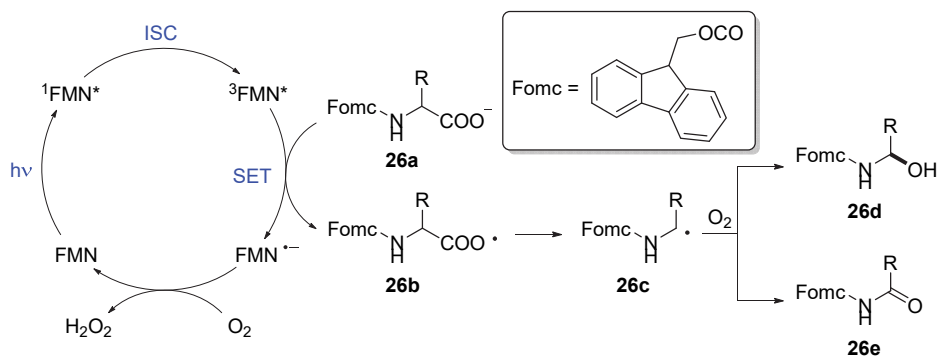
Scheme 25 Photocatalytic decarboxylative allylation of aliphatic carboxylic acids enabled by RFT

在一些依赖黄素的酶中,催化活性中心附近的氨基酸芳香侧链也能引导底物的有效识别.受此启发,王振刚等^[52]利用黄素单核苷酸(FMN)的三环母核和芴甲氧羰基(Fmoc)的亲核性,通过一系列表征证实了黄素分子和 Fmoc 保护的氨基酸在水溶液中共组装,并以此实现了光催化氨基酸的氧化脱羧以及 α -C 氧化反应.根据实验结果,作者提出了相应的反应机理(Scheme 26): FMN 在蓝光照射下变成单重激发态,再经过系间窜跃成三重态,接着将 Fmoc-氨基酸 **26a** 的羧酸阴离子单电子氧化,之后脱羧变成碳自由基 **26c**,该中间体继续被氧气捕获生成相应的产物醇 **26d** 和酮 **26e**. FMN 从底物中得到一个电子成为自由基阴离子,再被分子氧氧化回到初始态,同时产生双氧水.尽管该反应体系底物比较局限,醇和酮产物选择性较低,但是结合超分子化学为黄素仿生催化氧化提供了一种新的思路.

一些内源性酚类化合物,例如蒽酚、儿茶酚等能够

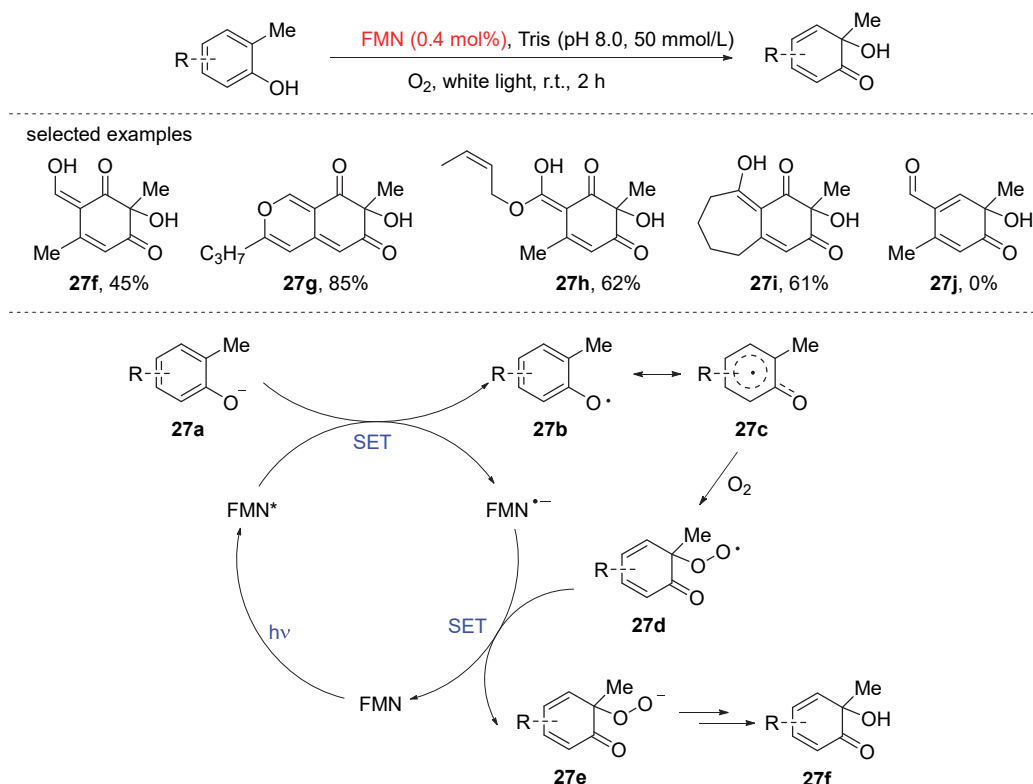
发挥抗氧化作用,从而对生物体的新陈代谢具有重要的生理意义.申亮和纪洪芳团队^[53]利用理论计算的手段,研究了一系列酚类化合物对激发态黄素分子的淬灭反应,发现单电子转移、质子-电子转移或者氢原子转移机理主要是依赖于反应底物类型.

在有机合成中,酚的氧化去芳化反应可以获得醌类化合物,为某些天然产物和化学药物合成提供了更多选择^[54].2020 年, Narayan 小组^[55]以黄素单核苷酸(FMN)为光催化剂,以 pH=8 的 Tris 缓冲液为溶剂,在蓝色 LED 灯照射下,以氧气为终端氧化剂实现了取代苯酚转化为半醌的反应(Scheme 27).虽然该体系测试的底物例子数量有限,但是苯并七元环的底物也能适用,然而带醛基的酚没有得到目标产物.基于荧光淬灭、自由基捕获及单线氧淬灭等实验,该课题组提出了相应的反应机理:酚在弱碱性条件下脱质子变成 **27a**,然后被 FMN* 单电子氧化,生成的酚氧自由基 **27b** 再与氧气结合,变



图式 26 蓝光促进 FMN 催化 Fmoc-氨基酸脱羧-氧化

Scheme 26 FMN-catalyzed decarboxylative oxidation of fluorenyl-modified amino acids under blue light



图式 27 蓝光诱导 FMN 催化酚氧化去芳构化反应

Scheme 27 FMN-catalyzed oxidative dearomatization of orcinol under blue light irradiation

成相应的超氧自由基物种 **27d**, 该物种再将半还原态的 FMN•⁻ 单电子氧化, 完成催化剂的再生, 而自身转化为超氧负离子 **27e**, 再通过 O—O 键断裂最终变成产物 **27f**. 由于 NaN₃ 未能完全淬灭该反应, 因此也不能完全排除单线态氧的参与.

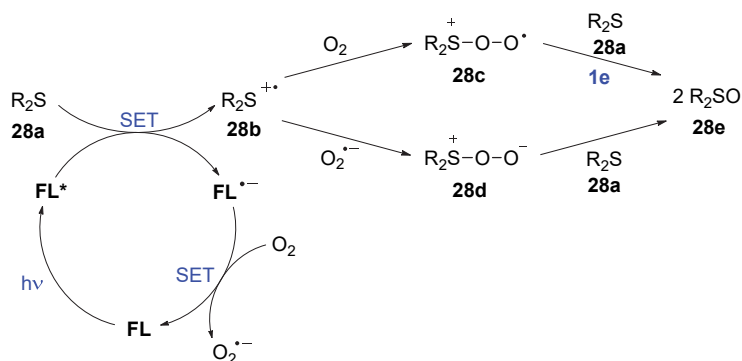
此外, 在环境化学中, 利用黄素类光催化剂来降解酚类有机污染物也有一些相关报道^[45], 其中部分工作也涉及到单电子转移机理.

4 含硫官能团的单电子氧化

亚砷是一类特别重要的有机化合物, 广泛存在于化学药物或者生理活性分子中. 利用可见光和氧气来将硫

醚转化为相应的亚砷是一种较为绿色的策略^[56]. 2012 年和 2016 年, Cibulka 等^[57]先后研究了以醇作为溶剂时仿生黄素光催化硫醚需氧氧化制备亚砷(Scheme 28), 结果表明该反应主要是单线态氧机理. 由于硫醚单电子氧化电势相对较低, 因此作者也认为, 在非醇类物质作反应溶剂时, 三重激发态的 FL 可以与硫醚发生单电子转移, 获得相应的硫醚自由基阳离子 **28b**; 而 FL•⁻ 则可以被氧气氧化再生, 伴随产生超氧自由基阴离子; 然后, **28b** 与超氧自由基阴离子结合, 变成硫醚过氧化物 **28d**, 此中间体再与另一分子的硫醚结合, 同时 O—O 键断裂最终生成亚砷 **28e**.

2020 年初, Schmidt 研究小组^[58]利用 RFT 为光催化



图式 28 基于单电子转移途径的黄素光催化硫醚氧化

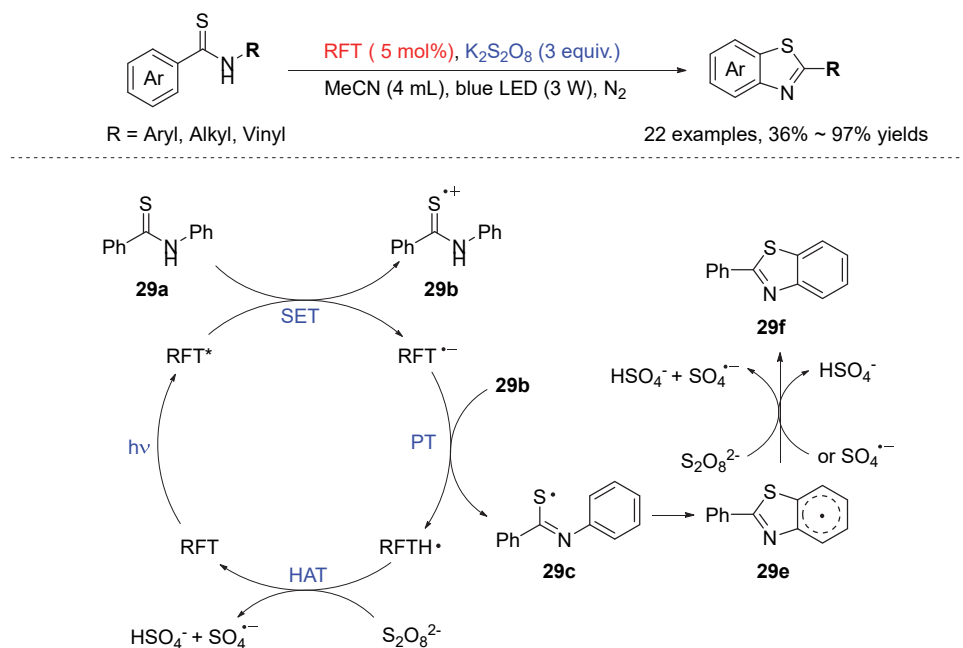
Scheme 28 Oxidation of sulfide enabled by flavin photocatalysts via single electron transfer

剂, 以化学计量过硫酸钾为终端氧化剂, 建立了一种将硫代酰胺转化为苯并噻唑的无金属催化方法. 该反应体系底物范围较广, 覆盖了一系列 *N*-芳香和脂肪取代的底物(Scheme 29).

控制实验中, 加入蒽可以显著抑制反应, 表明单重激发态的 RFT 参与了反应, 而当底物氮上没有氢原子时, 该反应不能进行, 说明 N—H 断裂是关键步骤. 当不加 RFT, 将反应的光源从蓝光切换到紫外光时, 反应也不能进行, 从而排除了紫外光活化过硫酸盐的 O—O 均裂产生活性物种. 因此, 作者提出了可能的反应机理: 硫代酰胺 **29a** 与激发态的 RFT 发生电子转移, 生成相应的硫自由基阳离子 **29b** 以及 RFT•⁻; 同时, 由于 RFT•⁻ 的碱性可以将 **29b** 脱质子变成硫自由基 **29c**, 接着与苯环发生分子内自由基加成得到中间体 **29e**, 再被过硫酸

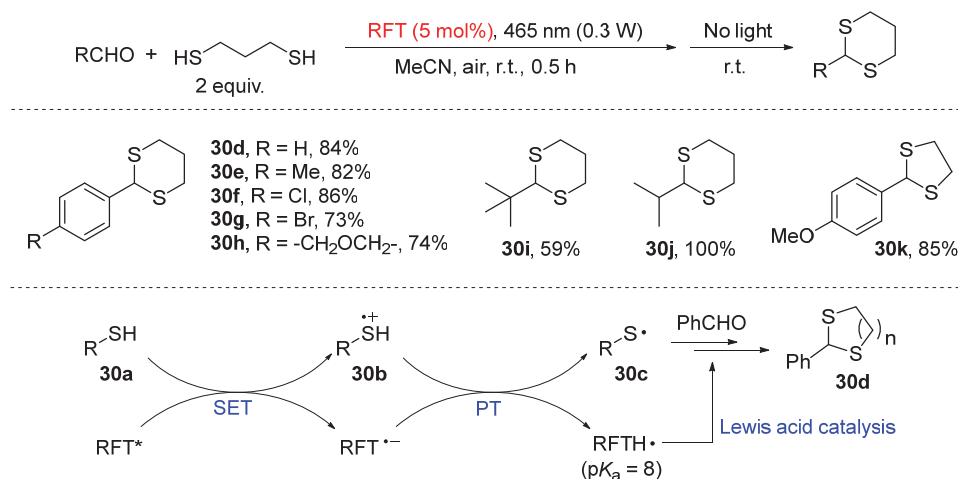
盐氧化生成目标苯并噻唑化合物 **29f**; RFT•⁻ 质子化后变成 RFTH•, 再与过硫酸盐或者过硫酸阴离子自由基发生氢原子转移回到初始态 RFT, 开始新的催化循环.

同一年, Imada 课题组^[59]报道在氧气存在下, RFT 能够催化苯甲醛与 1,3-二硫酚反应生成硫缩醛(Scheme 30). 加入蒽反应不受影响, 表明不涉及到单线态氧. 使用氘代苯甲醛为底物, 产物中仍含氘, 表明不涉及苯甲酰自由基. 将 1,3-二硫酚换成 1,3-丙二醇或者相应的苄基硫, 反应均不发生, 说明中间体是通过硫酚形成. 尽管该反应是在氧气条件下进行, 然而气体量管实验表明氧气没有减少, 体系中也检测不到亚磺酸或者磺酸. 1,3-二硫酚与 RFT 的荧光淬灭实验提供了二者之间存在电子转移的证据. 另外, 虽然 RFT•⁻ 很容易被氧气氧化, 但是在酸性条件下被质子化后的 RFTH• 稳定性增强, 再



图式 29 RFT 光催化硫代酰胺环化合成 2-取代苯并噻唑

Scheme 29 Synthesis of 2-substituted benzothiazoles via the cyclization of thiobenzanilides enabled by RFT photocatalysis



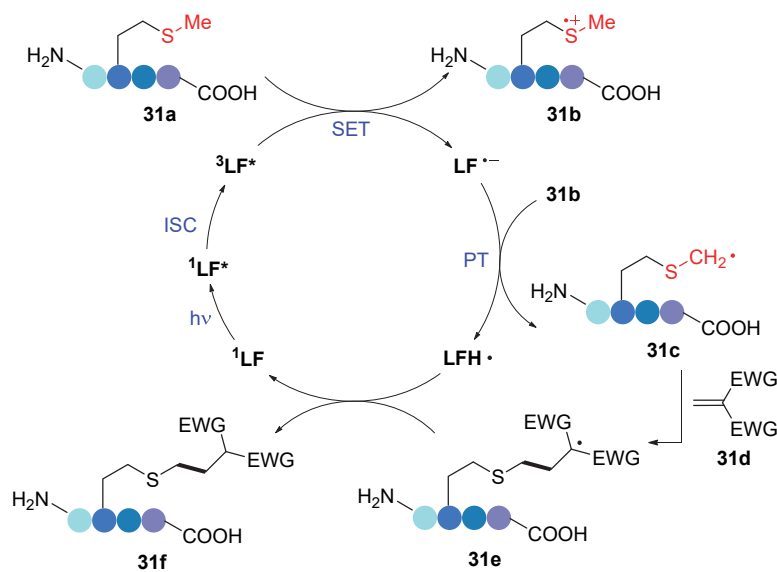
图式 30 光驱动 RFT 作为 Lewis 酸催化醛合成硫缩酮

Scheme 30 Thioacetalization of aldehyde using RFT as a Lewis acid catalyst under photo irradiation

加上体系中几乎没有检测到双氧水生成, 也表明 $\text{RFT}^{\bullet-}$ 的还原性降低了; 同时, 反应需要 10 min 的诱导期, 催化量的碱(如三乙胺)就可抑制该反应. 综合以上信息, 作者认为该体系中 RFT 和硫酚 30a 首先发生单电子转移, 分别生成硫酚自由基阳离子 30b 和 $\text{RFT}^{\bullet-}$, 然后前者的质子转移到后者, 形成硫自由基 30c 和 $\text{RFTH}^{\bullet}$. 不同于以往的光催化, 这里 $\text{RFTH}^{\bullet}$ 由于 $\text{pK}_a = 8$, 是作为一种 Lewis 酸来催化醛与二硫酚反应形成二硫缩醛 30d. 作者在文中并未详细说明反应中催化剂是如何循环的.

蛋白质的选择性修饰在化学生物学中非常重要, 特别是将蛋白质连上小分子有助于开发新型药物. 基于氨基酸残基氧化电势的差异来调控单电子转移行为, 理论

上可以高选择性地作用于特定的基团. 针对氧化还原活性残基, 例如甲硫氨酸, 由于它的疏水性和非常弱的亲核性, 生物偶联则是一个巨大的挑战^[60]. 2020 年, Mac-Millan 团队^[61]利用光黄素(LF)为光催化剂(Scheme 31), 在可见光照射下, LF 从基态变成单重态继而三重态, 然后将硫单电子氧化形成相应的阳离子自由基 31b. 该基团的 pK_a 值为 -3.5 , 可以将质子转移至半还原态的光黄素 $\text{LF}^{\bullet-}$ ($\text{pK}_a = 8.5$), 从而获得 α -巯亚甲基自由基 31c, 然后该中间体可以作为一种亲核性的自由基物种, 与 Michael 受体 31d 反应, 从而构建新的 C—C 键, 接着与半醌式光黄素 $\text{LFH}^{\bullet}$ 进行氢原子转移, 生成 C-烷基化偶联产物 31f, 同时再生光催化剂. 该体系不同于已有的其它甲硫氨酸的反应模式, 比如直接将硫氧化或者在硫



图式 31 黄素光催化甲硫氨酸残基选择性官能化

Scheme 31 Site-selective functionalization of methionine residues enabled by LF photocatalysis

原子进行其它修饰等.

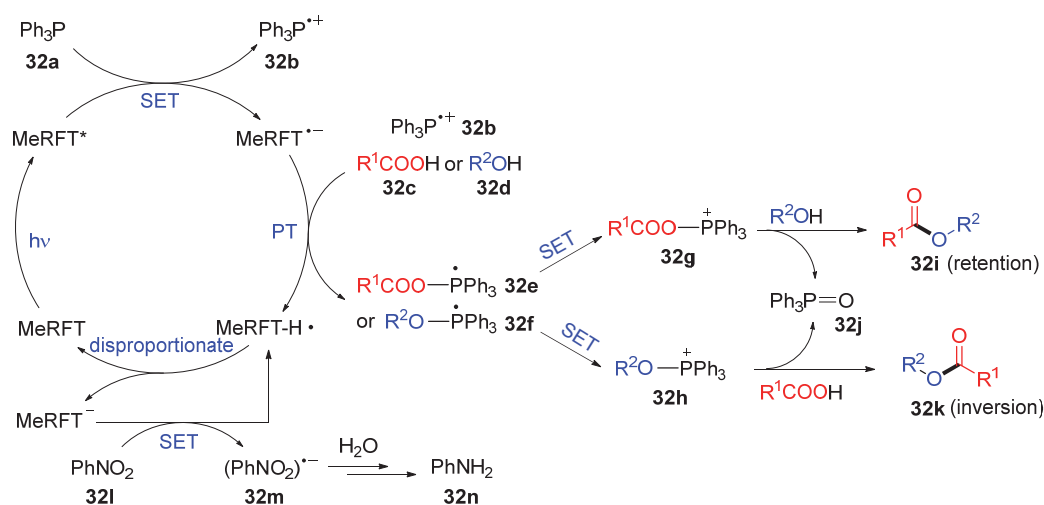
5 其它官能团的单电子氧化

三苯基膦参与的羟基亲核取代反应在有机合成中是一种非常有力的工具,但是醇不能直接和三苯基膦反应,比如,人名反应中的Mitsunobu酯化反应(光延反应)就需要使用化学计量的二烷基重氮酸酯来活化三苯基膦^[62].因此,如果能将三苯基膦进行单电子氧化,则不仅可以避免使用大量活化试剂,而且可以提高反应的安全性和可持续性.

2018年,Cibulka等^[63]利用MeRFT为光催化剂,在2 equiv.三苯基膦和4Å分子筛的存在下,研究了取代的苯甲酸和苯甲醇的酯化反应(Scheme 32).研究发现,底物中拥有硝基时反应才能发生,并且反应后检测到了硝基还原产物;同时,使用硝基苯为添加剂时,反应也能发生.特别是将MeRFT完全还原后,再加入过量的硝基苯,结果¹H NMR显示完全还原的MeRFT已被重新氧化,因此,作者认为硝基充当反应中的电子受体.针对反应的立体化学问题,作者发现溶剂会产生较大影响:当使用极性溶剂时,比如乙腈或者丙酮时产物构型基本保持;而当使用非极性溶剂,则会发生构型翻转.三苯基膦单电子氧化电势为1.0 V,远低于激发态下的光催化剂;并且,光催化剂三重激发态比单重态寿命明显要长,再加上激光实验结果,揭示了三苯基膦主要淬灭三重态MeRFT.从而,作者提出了相应的反应机理:三重态光催化剂将三苯基膦单电子氧化,一方面,生成的三苯基膦阳离子自由基32b再分别与羧酸32c或者醇32d反应并脱除质子,获得相应的三苯基膦羧酸或者醇加合物32e和32f,然后二者再分别发生二次单电子氧化,

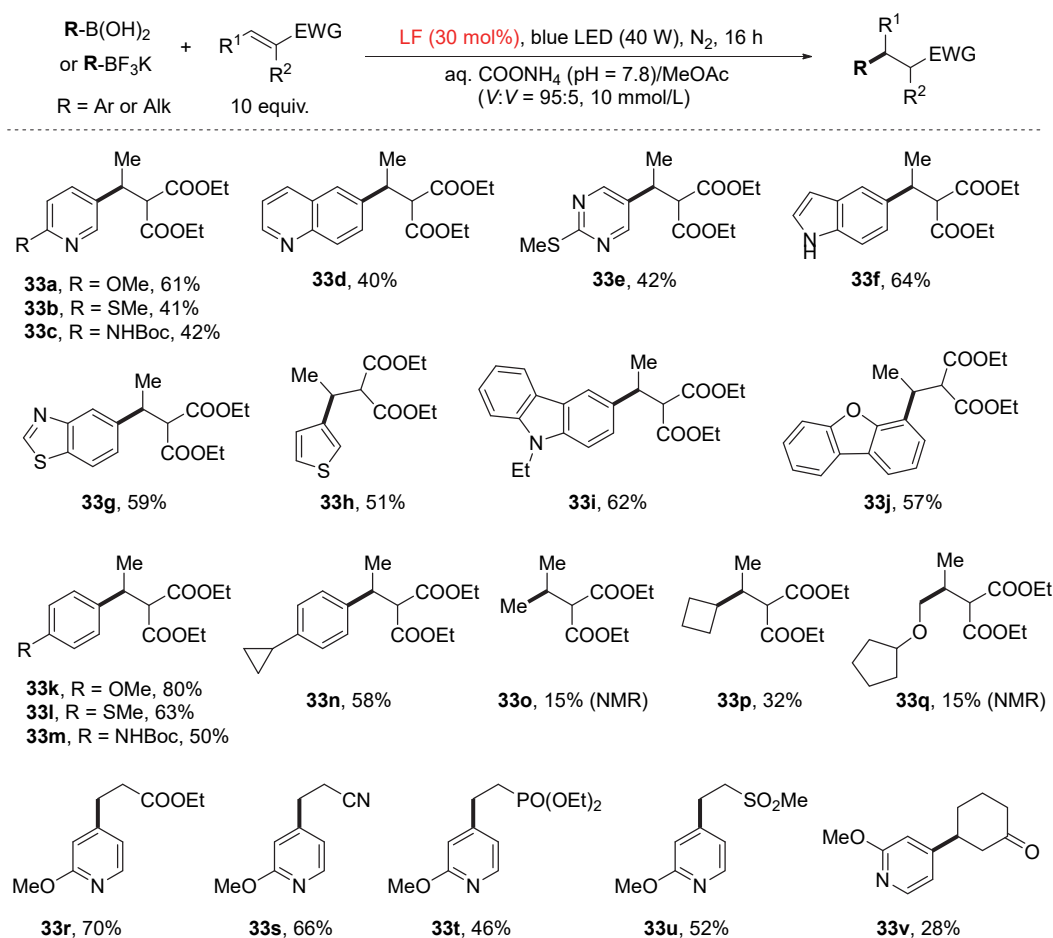
生成相应的加合物磷阳离子32g和32h,这两种中间体再被醇或者酸进攻生成目标酯和三苯基氧膦副产物;另一方面,MeRFT^{•-}是一种弱碱,也可以让羧酸底物脱质子并转化为MeRFTH[•],该自由基再将三苯基膦-酸/醇自由基物种二次氧化,转化为完全还原态的MeRFT;此外,MeRFTH[•]还能发生歧化反应,生成基态和完全还原态的光催化剂.完全还原的MeRFT也能和硝基苯发生单电子转移回到基态,重新开始新一轮的催化循环.

碳自由基在天然产物、药物及农药合成中是一类极其关键的活性物种^[64].利用光催化手段,从来源广泛的有机硼酸出发获得碳自由基最近有一些报道,然而,这些体系中一般需要加入强碱来促进硼的氧化,这样不仅会带来底物耐受性问题,还会让某些底物直接光照脱硼.鉴于有机硼在中性条件下,可以与水形成更加富电子的加合物或者盐,从而有利于实现硼的单电子氧化.同时,考虑到黄素类分子具有较好的光氧化还原活性,而且还可以与水兼容,2020年,Bloom课题组^[65]以光黄素LF为光催化剂,以pH=7.8的甲酸盐水溶液-甲酸乙酯(体积比为95/5)为混合溶剂,以多种有机硼酸为反应物,在化学计量Michael受体存在下,在氮气保护中利用40 W蓝光照射反应获得了一系列的C—C偶联产物(Scheme 33).该反应体系适用性较广,底物涉及到多种含氮、硫或氧的杂环芳基硼酸,以及脂肪硼酸或硼酸盐;另外,Michael受体类型也较多,比如乙烯碳酸酯、磷酸酯和硫酸酯等.通过对选定底物的反应进行比较,发现所形成的碳自由基中间体的电子亲和力越小,则亲核能力更强,目标产物产率越高;反之亦然.加入TEMPO会抑制反应,并能得到相应的自由基捕获产物;当使用D₂O为溶剂时,可以得到相应的 α -氘代终产物,揭示了



图式 32 三苯基膦介导和黄素光催化酸醇酯化反应机理

Scheme 32 Mechanism of PPh₃-mediated and flavin-catalyzed esterification of acid and alcohol



图式 33 光黄素催化以及水活化的有机硼酸脱硼烷基化

Scheme 33 LF-catalyzed deborylative-alkylation of boronic acids activated by water

反应中可能的活性中间体。

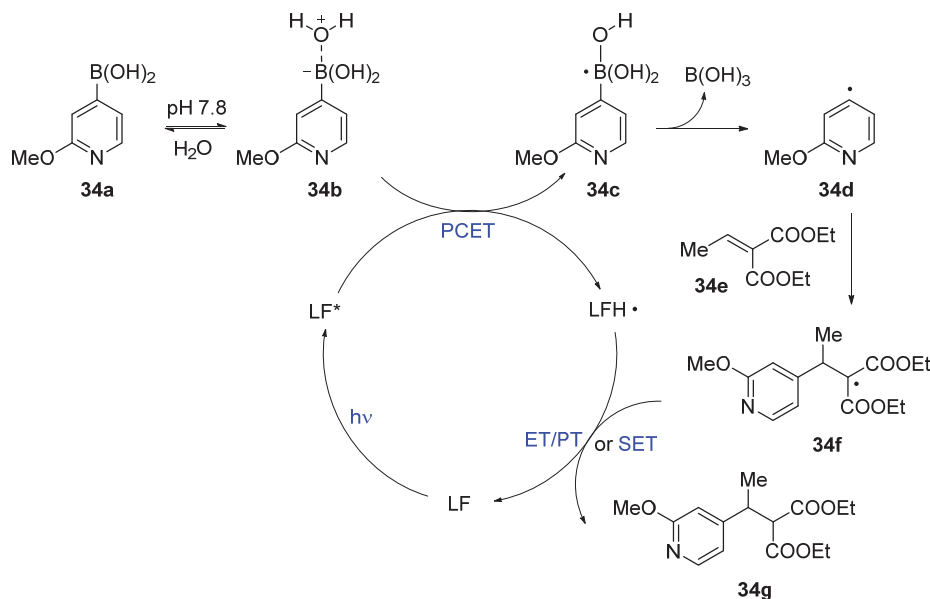
同时,理论计算表明,无论是底物和三重态光催化剂的直接氢原子转移或者质子耦合电子转移,或者先电子转移再质子转移,这些途径的活化能都非常高。另外,B—O 自由基断裂形成碳自由基在能量上也非常不利。由于(杂)芳环和脂肪硼酸单电子氧化电势一般超过 2 V,因此,单重激发态的光黄素也不能将其单电子氧化。但是,理论计算发现,当一分子水与有机硼酸配位后,有机硼酸与光黄素间的氢原子转移或者质子耦合电子转移在能量上变得比较有利,但不包括单电子转移途径。相比于质子耦合电子转移,氢原子转移的可能性较小。为了证实存在水-硼酸复合物,作者还进行了变温 NMR 表征,发现温度从室温降到 0 °C,硼的核磁信号变宽;另外,芳香氢也向高场位移,从而表明存在水的弱配位,并且可以稳定有机硼酸单体。并且,在水溶液中,有机硼酸可以淬灭光黄素的荧光,表明了二者间的电子转移过程。为了进一步验证质子转移,作者合成了氘代苯硼酸 PhB(OD)_2 ,并在无水乙腈中进行了其与光黄素的反应,但是并没有发现光黄素 N(5)氘代产物,表明基态的

光黄素将苯硼酸直接脱质子不太可能。基于上述所有实验,作者提出了可能的反应机理(Scheme 34):首先,水和硼酸配位形成复合物 **34b**,然后向单重激发态的 LF 转移一个电子和一个质子,再发生 B—C 断裂形成碳中心自由基 **34d**,**34d** 接着被 Michael 受体 **34e** 捕获形成 α -酰基碳自由基 **34f**,该中间体再和 $\text{LFH}\cdot$ 通过单电子转移、或者氢原子转移、或者质子耦合电子转移,形成最终的烷基化产物 **34g**,而光催化剂得到循环。

除了上述有机合成方法学领域,姚思德、俞汉青等课题组^[66]也分别利用多种仪器表征和理论计算对激发态黄素分子的电子转移行为进行了一系列研究。最近,徐福建和合作者^[67]还利用核黄素分子与鸟嘌呤核苷的自组制备了一种新型凝胶,可以在光照下通过二者间单电子转移产生长寿命的双氧水并实现抗菌治疗。

6 结论与展望

综上所述,黄素及其衍生物仿生光催化单电子转移反应在最近几年引起了广泛的兴趣,也取得了一系列进展。首先,黄素类仿生光催化剂具有价格便宜、毒性较



图式 34 光黄素催化水活化的有机硼酸脱硼烷基化反应机理

Scheme 34 Mechanism for the LF-catalyzed deborylative-alkylation of boronic acids activated by water

低、容易合成、结构可调及性质丰富等优点, 相应的光催化反应也一般条件温和, 很多情况下还能够利用氧气甚至空气为终端氧化剂, 符合绿色化学的发展理念. 还有少数例子, 无需外源性的还原剂或者氧化剂, 即以氧化-还原中性的模式进行, 体现了高度的原子经济性. 并且, 黄素类仿生光催化剂在蛋白质、多肽等生物分子的选择性修饰方面也取得了一些非常重要的成果, 对大分子新药研发又提供了一种非常有效的手段; 然而, 相应的反应规模比较小, 后期的放大反应仍需进一步探索. 另外, 连续流动合成技术为规模化生产提供了可能性, 但目前在黄素仿生光催化体系中还没有应用连续流动反应的例子.

其次, 黄素类仿生光催化剂激发态时还原电势较高, 特别是与 Lewis 酸或者 Brønsted 酸结合后, 其单电子氧化能力得到进一步提升, 从而极大地扩大了其底物范围, 实现了许多挑战性的氧化反应, 但是, 必须注意到配位性底物或者碱性底物存在兼容性问题, 还有 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 尽管是催化量, 但是作为一种稀土金属, 储量不丰富, 价格比较昂贵. 因此, 利用更加廉价的金属离子, 甚至丰产非金属 Lewis 酸来作为替代方案, 都有待进一步研究.

再次, 黄素类有机小分子一般无法重复利用, 特别是有些情况下产生的副产物双氧水会让光催化剂失活, 因此, 如何提高催化剂的稳定性也是需要解决的问题. 实际上, 在环境化学领域, 已经有一些报道是将黄素类分子通过负载或者利用共价键结合到多相材料上, 在有机污染物光氧化降解中不仅体现出良好的催化活性, 还能循环使用若干次. 因此, 将黄素类分子固定在一些金

属氧化物载体材料上, 不仅有望实现其重复使用, 而且还可能结合金属氧化物的 Lewis 酸性来提升黄素的氧化能力, 这也是黄素光催化氧化领域值得思考和探索的方向.

References

- [1] (a) Holmberg-Douglas, N.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1925.
(b) Yu, X.-Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 506.
(c) Cheung, K. P. S.; Sarkar, S.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1543.
(d) Teegardin, K.; Day, J. I.; Chan, J.; Weaver, J. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156.
(e) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898.
- [2] (a) Srivastava, V.; Singh, P. K.; Tivaria, S.; Singh, P. P. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1485.
(b) Pitre, S. P.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1717.
(c) Sun, C.-L.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219.
- [3] (a) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.
(b) Sideri, I. K.; Voutyritsa, E.; Kokotos, C. G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4596.
(c) Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6059.
- [4] (a) Lechner, H.; Oberdorfer, G. *ChemBioChem* **2022**, *23*, e202100599.
(b) Liang, Y.; Wei, J.; Qiu, X.; Jiao, N. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4912.
- [5] (a) Romero, E.; Castellanos, J. R. G.; Gadda, G.; Fraaije, M. W.; Mattevi, A. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1742.
(b) Silva, E.; Edwards, A. M. *Flavins: Photochemistry and Photobiology*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2002**.
- [6] Ghisla, S.; Kenney, W. C.; Knappe, W. R.; McIntire, W.; Singer, T. P. *Biochemistry* **1980**, *19*, 2537.
- [7] (a) König, B.; Kümmel, S.; Svobodová, E.; Cibulka, R. *Phys. Sci. Rev.* **2018**, *3*, 20170168.
(b) Cibulka, R.; Fraaije, M. W. *Flavin-Based Catalysis: Principles and Applications*, Wiley-VCH GmbH, Weinheim, **2021**.

- [8] Fukuzumi, S.; Yasui, K.; Suenobu, T.; Ohkubo, K.; Fujitsuka, M.; Ito, O. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 10501.
- [9] Emmanuel, M. A.; Bender, S. G.; Bilodeau, C.; Carceller, J. M.; DeHovitz, J. S.; Fu, H.; Liu, Y.; Nicholls, B. T.; Ouyang, Y.; Page, C. G.; Qiao, T.; Raps, F. C.; Sorigué, D. R.; Sun, S.-Z.; Turek-Herman, J.; Ye, Y.; Rivas-Souchet, A.; Cao, J.; Hyster, T. K. *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 5459.
- [10] (a) Litman, Z. C.; Wang, Y.; Zhao, H.; Hartwig, J. F. *Nature* **2018**, *560*, 355.
(b) Huang, X.; Wang, B.; Wang, Y.; Jiang, G.; Feng, J.; Zhao, H. *Nature* **2020**, *584*, 69.
(c) Harrison, W.; Huang, X.; Zhao, H. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 1087.
- [11] (a) Oelgemöller, M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9664.
(b) Ding, W.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. In *Green Oxidation in Organic Synthesis*, 1st ed., Eds.: Jiao, N.; Stahl, S. S., John Wiley & Sons Ltd., Hoboken, NJ, **2019**.
- [12] (a) Rehpenn, A.; Walte, A.; Storch, G. *Synthesis* **2021**, *53*, 2583.
(b) de Gonzalo, G.; Fraaije, M. W. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 403.
(c) Iida, H.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7599.
(d) Cibulka, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 915.
- [13] Srivastava, V.; Singh, P. K.; Srivastava, A.; Singh, P. P. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 14251.
- [14] Fukuzumi, S.; Kuroda, S.; Tanak, T. *Chem. Lett.* **1984**, 417.
- [15] Fukuzumi, S.; Kuroda, S.; Tanaka, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1375.
- [16] Fukuzumi, S.; Kuroda, S.; Tanaka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3020.
- [17] (a) Fukuzumi, S.; Kojima, T. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2008**, *13*, 321.
(b) Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 372.
(c) Fukuzumi, S.; Jung, J.; Lee, Y.-M.; Nam, W. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 397.
- [18] Mühldorf, B.; Wolf, R. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8425.
- [19] Fukuzumi, S.; Tani, K.; Tanaka, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 816.
- [20] Mühldorf, B.; Wolf, R. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 920.
- [21] Zelenka, J.; Svobodová, E.; Tarábek, J.; Hoskocová, I.; Boguschová, V.; Bailly, S.; Sikorski, M.; Roithová, J.; Cibulka, R. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 114.
- [22] Tolba, A. H.; Vávra, F.; Chudoba, J.; Cibulka, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1579.
- [23] Pokluda, A.; Anwar, Z.; Boguschová, V.; Anusiewicz, I.; Skurski, P.; Sikorski, M.; Cibulka, R. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4371.
- [24] Graml, A.; Nevesely, T.; Kutta, R. J.; Cibulka, R.; König, B. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3174.
- [25] Obertík, R.; Chudoba, J.; Šturala, J.; Tarábek, J.; Ludvíková, L.; Slanina, T.; König, B.; Cibulka, R. *Chem.-Eur. J.* **2022**, *28*, e202202487.
- [26] Lechner, R.; Kümmel, S.; König, B. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 1367.
- [27] Tauer, T.; Cordero, M. A. A.; Petrosyan, A.; Surkus, A.-E.; Lochbrunner, S.; Pospech, J. *ChemPhotoChem* **2021**, *5*, 999.
- [28] (a) El-Hage, F.; Schöll, C.; Pospech, J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 13853.
(b) Tauer, T.; Hauptmann, R.; El-Hage, F.; Mayer, T. S.; Jiao, H.; Rabeah, J.; Pospech, J. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 4862.
- [29] Aleksander, V. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2017**, *14*, 204.
- [30] Shen, D.; Zhong, F.; Li, L.; Zhang, H.; Ren, T.; Sun, C.; Wang, B.; Guo, M.; Chao, M.; Fukuzumi, S. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 2653.
- [31] Düsel, S. J. S.; König, B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2802.
- [32] Badenock, J. C. Radical Reactions of Indole In *Heterocyclic Scaffolds II: Topics in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 26, Ed.: Gribble, G., Springer, Berlin, **2010**.
- [33] Immel, J. R.; Alghafli, B. M.; Ugalde, A. A. R.; Bloom, S. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3818.
- [34] (a) Weinberg, D. R.; Gagliardi, C. J.; Hull, J. F.; Murphy, C. F.; Kent, C. A.; Westlake, B. C.; Paul, A.; Ess, D. H.; McCafferty, D. G.; Meyer, T. J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4016.
(b) Tyburski, R.; Liu, T.; Glover, S. D.; Hammarström, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 560.
- [35] Adenier, A.; Chehimi, M. M.; Gallardo, I.; Pinson, J.; Vila, N. *Langmuir* **2004**, *20*, 8243.
- [36] Bertolotti, S. G.; Previtali, C. M.; Rufs, A. M.; Encinas, M. V. *Macromolecules* **1999**, *32*, 2920.
- [37] Porcal, G.; Bertolotti, S. G.; Previtali, C. M.; Encinas, M. V. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 4123.
- [38] Martinez-Haya, R.; Miranda, M. A.; Marin, M. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2164.
- [39] Tagami, T.; Arakawa, Y.; Minagawa, K.; Imada, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6978.
- [40] Brown, D. G.; Boström, J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443.
- [41] Tolba, A. H.; Krupicka, M.; Chudoba, J.; Cibulka, R. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6825.
- [42] Wu, M.; Jiang, Q.; Tian, Q.; Guo, T.; Cai, F.; Tang, S.; Liu, J.; Wang, X. *CCS Chem.* **2022**, *4*, 3599.
- [43] (a) Wu, Y.; Zhou, G.; Meng, Q.; Tang, X.; Liu, G.; Yin, H.; Zhao, J.; Yang, F.; Yu, Z.; Luo, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13051.
(b) Luo, K.; Yu, X.; Chen, P.; He, K.; Lin, J.; Jin, Y. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151578.
(c) Zhang, Y.; Yang, X.; Tang, H.; Liang, D.; Wu, J.; Huang, D. *Green Chem.* **2020**, *22*, 22.
- [44] Shen, D.; Ren, T.; Luo, Z.; Sun, F.; Han, Y.; Chen, K.; Zhang, X.; Zhou, M.; Gong, P.; Chao, M. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 4955.
- [45] (a) Marin, M. L.; Santos-Juanes, L.; Arques, A.; Amat, A. M.; Miranda, M. A. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1710.
(b) Pavanello, A.; Miranda, M. A.; Marin, M. L. *Chem. Eng. J. Adv.* **2022**, *11*, 100296.
- [46] (a) Krylov, I. B.; Vil', V. A.; Terent'ev, A. O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 92.
(b) Li, M.; Hong, J.; Xiao, W.; Yang, Y.; Qiu, D.; Mo, F. *ChemSusChem* **2020**, *13*, 1661.
- [47] Bloom, S.; Liu, C.; Kölmel, D. K.; Qiao, J. X.; Zhang, Y.; Poss, M. A.; Ewing, W. R.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 205.
- [48] Sakakibara, Y.; Murakami, K. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 1857.
- [49] Morack, T.; Metternich, J. B.; Gilmour, R. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1316.
- [50] Ramirez, N. P.; König, B.; Gonzalez-Gomez, J. C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1368.
- [51] Ramirez, N. P.; Lana-Villarreal, T.; Gonzalez-Gomez, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1539.
- [52] Zhang, B.; Wu, H.; Li, S.; Liu, Y.; Du, P.; Wang, Z.-G. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 6763.
- [53] (a) Ji, H.-F.; Shen, L. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2008**, *865*, 25.
(b) Shen, L.; Ji, H.-F. *J. Photochem. Photobiol. A* **2008**, *199*, 119.
(c) Ji, H.-F.; Shen, L. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2008**, *862*, 148.
- [54] Roche, S. P.; Porco, J. A. Jr. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068.
- [55] Dockrey, S. A. B.; Narayan, A. R. H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3712.
- [56] Skolia, E.; Gkizis, P. L.; Kokotos, C. G. *ChemPlusChem* **2022**, *87*, e202200008.
- [57] (a) Dad'ová, J.; Svobodová, E.; Sikorski, M.; König, B.; Cibulka, R. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 620.
(b) Nevesely, T.; Svobodová, E.; Chudoba, J.; Sikorski, M.; Cibulka, R. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1654.

- [58] Bouchet, L. M.; Heredia, A. A.; Argüello, J. E.; Schmidt, L. C. *Org. Lett.* **2020**, 22, 610.
- [59] Arakawa, Y.; Mihara, T.; Fujii, H.; Minagawa, K.; Imada, Y. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 5661.
- [60] Kim, Y.; Ho, S. O.; Gassman, N. R.; Korlann, Y.; Landorf, E. V.; Collart, F. R.; Weiss, S. *Bioconjugate Chem.* **2008**, 19, 786.
- [61] Kim, J.; Li, B. X.; Huang, R. Y.-C.; Qiao, J. X.; Ewing, W. R.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 21260.
- [62] (a) Fletcher, S. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 739.
(b) Beddoe, R. H.; Andrews, K. G.; Magné, V.; Cuthbertson J. D.; Saska, J.; Shannon-Little, A. L.; Shanahan, S. E.; Sneddon, H. F.; Denton, R. M. *Science* **2019**, 365, 910.
- [63] März, M.; Kohout, M.; Neveselý, T.; Chudoba, J.; Prukala, D.; Niziński, S.; Sikorski, M.; Burdziński, G.; Cibulka, R. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 6809.
- [64] (a) Yan, M.; Lo, J. C.; Edwards, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12692.
(b) Romero, K. J.; Galliher, M. S.; Pratt, D. A.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7851.
- [65] Chilamari, M.; Immel, J. R.; Bloom, S. *ACS Catal.* **2020**, 10, 12727.
- [66] (a) Lu, C.; Yao, S.; Han, Z.; Lin, W.; Wang, W.; Zhang, W.; Lin, N. *Biophys. Chem.* **2000**, 85, 17.
(b) Chen, W.; Chen, J.-J.; Lu, R.; Qian, C.; Li, W.-W.; Yu, H.-Q. *Bioelectrochemistry* **2014**, 98, 103.
- [67] Du, P.; Shen, Y.; Zhang, B.; Li, S.; Gao, M.; Wang, T.; Ding, X.; Yu, B.; Wang, Z.-G.; Xu, F.-J. *Adv. Sci.* **2023**, 10, 2206851.

(Zhao, C.)