

光酶催化不对称自由基加成反应研究进展

蒋晨阳^a 尹艳丽^{*,a,b} 江智勇^{*,a}^(a) 河南师范大学化学化工学院 河南新乡 453007)^(b) 河南工业大学前沿交叉科学与技术学院 郑州 450001)

摘要 光催化能够在温和的反应条件下生成高活性自由基物种,从而参与多种化学反应。然而,光催化在化学选择性和对映选择性的控制方面始终面临挑战。酶催化作为一种绿色且高选择性的催化方式,与光催化相结合形成的光酶催化模式已被证明能够有效控制自由基反应的选择性,因此,这一领域引起了广泛关注并迅速发展。总结了近年来光酶催化在不对称自由基加成反应中的应用,并根据反应类型分为分子内自由基加成和分子间自由基加成,每一种反应类型再按照自由基的生成方式分为单电子还原途径和单电子氧化途径两个方面进行详细阐述和讨论。希望本综述能为研究人员提供有价值的参考,推动该领域的进一步发展。

关键词 光催化; 酶催化; 自由基加成; 不对称催化

Advances in Photoenzyme-Catalyzed Asymmetric Radical Addition Reactions

Jiang, Chenyang^a Yin, Yanli^{*,a,b} Jiang, Zhiyong^{*,a}^(a) School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang, Henan 453007)^(b) College of Advanced Interdisciplinary Science and Technology, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001)

Abstract Photocatalysis can generate highly reactive radical species under mild reaction conditions, thereby participating in various chemical reactions. However, the precise control of chemical selectivity and enantioselectivity always remains a formidable challenge due to the high reactivity of radicals. Enzymatic catalysis, known for its green and highly selective properties, when combined with photocatalysis to form photoenzymatic catalysis, has been proven effective in controlling the selectivity of radical reactions. Consequently, this area has garnered widespread attention and rapid development. This review summarizes the recent applications of photoenzymatic catalysis in asymmetric radical addition reactions, dividing them into intramolecular and intermolecular radical additions based on the reaction type. Each type of reaction is further discussed in detail according to the generation pathway of radicals, categorized into single-electron reduction pathways and single-electron oxidation pathways. It is hoped that this review will provide valuable references for researchers and promote further development in this field.

Keywords photocatalysis; enzyme catalysis; radical addition; asymmetric catalysis

可见光催化反应利用清洁、绿色的可再生太阳能作为驱动力,具有反应条件温和、反应速度快、环境友好等优点,逐渐成为化学合成中的一种重要手段^[1]。通过光催化可以在温和的反应条件下生成多种高活性的自由基中间体,从而实现许多在传统热反应条件下无法实现的化学转化。然而,自由基中间体的高反应性带来了化学选择性和对映选择性控制的巨大挑战^[2-4]。随着可见光催化技术的不断发展,化学家们对反应选择性,尤其是对映选择性的要求越来越高。同时,可持续发展理

念在化学合成中的推进促使化学家们不断寻找新的催化剂,以更高效和环保的方式实现化合物的对映选择性合成。酶作为自然界中的天然催化剂,具有温和、绿色的反应条件,其活性口袋内独特的空间结构能够很好地控制反应的对映选择性。此外,底物在酶的活性位点内进行反应,也能够有效地控制化学选择性^[5]。因此,科学家们开始探索将光催化与酶催化相结合,即光酶催化,以利用酶的高选择性来提升自由基反应的选择性。

在诸多光酶催化的不对称自由基反应中,自由基加

* Corresponding authors. E-mail: yinzhust@163.com; jiangzhiyong@htu.edu.cn

Received August 6, 2024; revised September 4, 2024; published online October 18, 2024.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22171072, 21925103).

国家自然科学基金(Nos. 22171072, 21925103)资助项目。

成反应在近几年发展迅速, 展现了其在有机合成中的广阔应用前景^[6-8]. 鉴于目前缺乏系统性的总结, 我们认为有必要对这些成果进行全面报道, 综述其反应机理和优势, 并讨论其中存在的问题. 期望填补相关研究领域的空白, 为研究人员提供有价值的参考, 推动光酶催化策略在不对称自由基加成反应中的进一步发展, 支持构建更加丰富的反应类型. 根据反应类型, 这些自由基加成反应可以分为分子内自由基加成和分子间自由基加成两大类. 同时, 按照自由基的生成方式, 每一种反应类型又进一步划分为单电子还原途径和单电子氧化途径. 本文将对这些反应的最新研究进展进行系统总结与分析, 探讨其反应机理、优势及存在的问题, 并展望未来的发展方向. 通过对光酶催化策略在不对称自由基加成反应中的应用进行全面综述, 我们期望为研究人员提供有价值的参考, 推动这一领域的进一步发展.

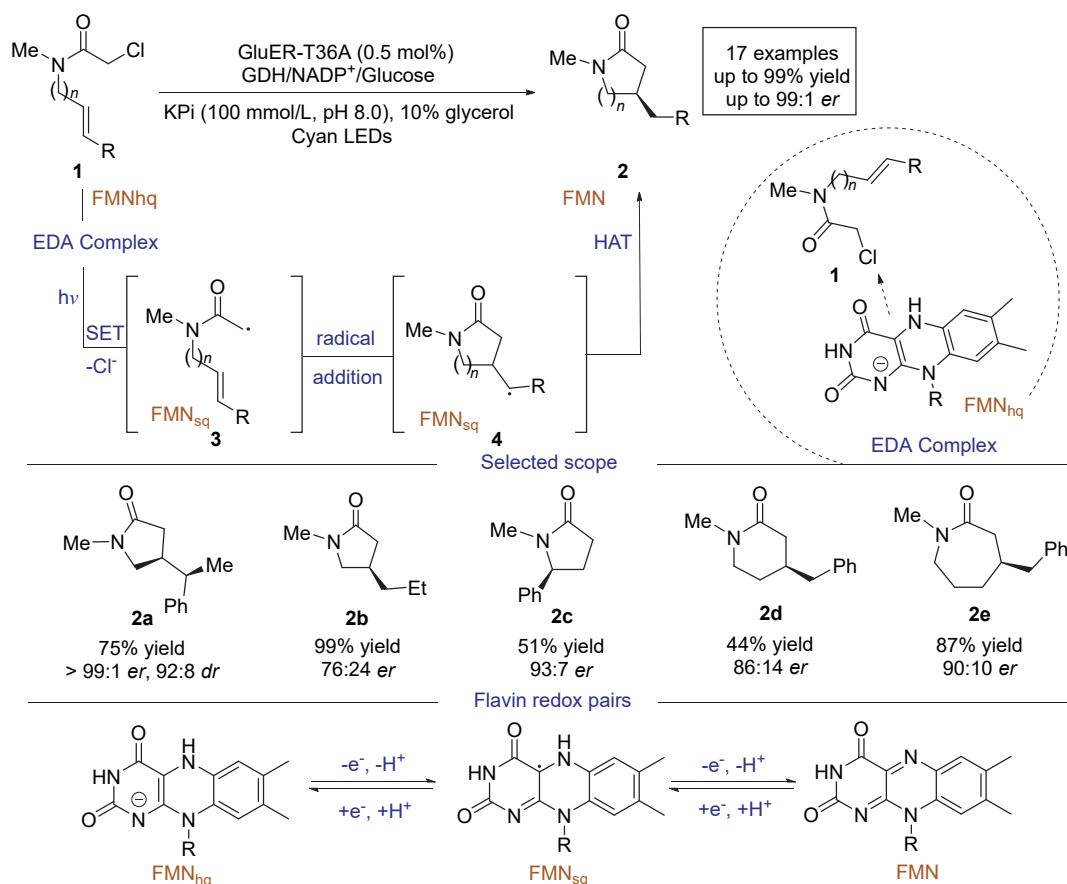
1 分子内自由基加成

1.1 单电子还原途径

2019年, Hyster 课题组^[9]报道了一例光酶催化 α -氯代酰胺与非活化烯烃发生的分子内不对称自由基环加

成反应(Scheme 1). 传统方法中, 亲电自由基和非活化烯烃的不对称自由基加成存在区域选择性的问题, 并且缺乏能够向加成后生成的前手性自由基中间体不对称给氢的试剂. 本研究巧妙地解决了这些难题, 以优异的产率和对映选择性得到了目标产物. 研究团队采用了黄素依赖的烯烃还原酶(flavin-dependent “ene”-reductases, EREDs). 机理研究表明, 原位生成的黄素-对苯二酚(FMN_{hq})与 α -氯代酰胺生成的电子供体-受体(electron donor-acceptor complex, EDA)复合物^[10-11]在光照条件下直接激发, α -氯代酰胺 **1** 还原脱氯后生成自由基中间体 **3**, 随后与烯烃发生分子内的自由基加成, 生成手性碳自由基中间体 **4**, 最后在酶的引导下与黄素半醌(FMN_{sq})发生氢原子转移(Hydrogen atom transfer, HAT). 通过这种策略, 可以得到对映体富集的五元、六元、七元等环化产物 **2**. 当使用三取代烯烃时, 该方法也能很好地控制产物的对映选择性和非对映选择性, 表明酶可以精确控制碳-碳键形成和 HAT 步骤的立体选择性. 该工作证明了可见光可以激发酶口袋中底物和辅助因子生成的络合物, 为开发天然酶的非天然转化提供了新的思路.

依赖黄素的“烯”还原酶(EREDs)是一类用于实现



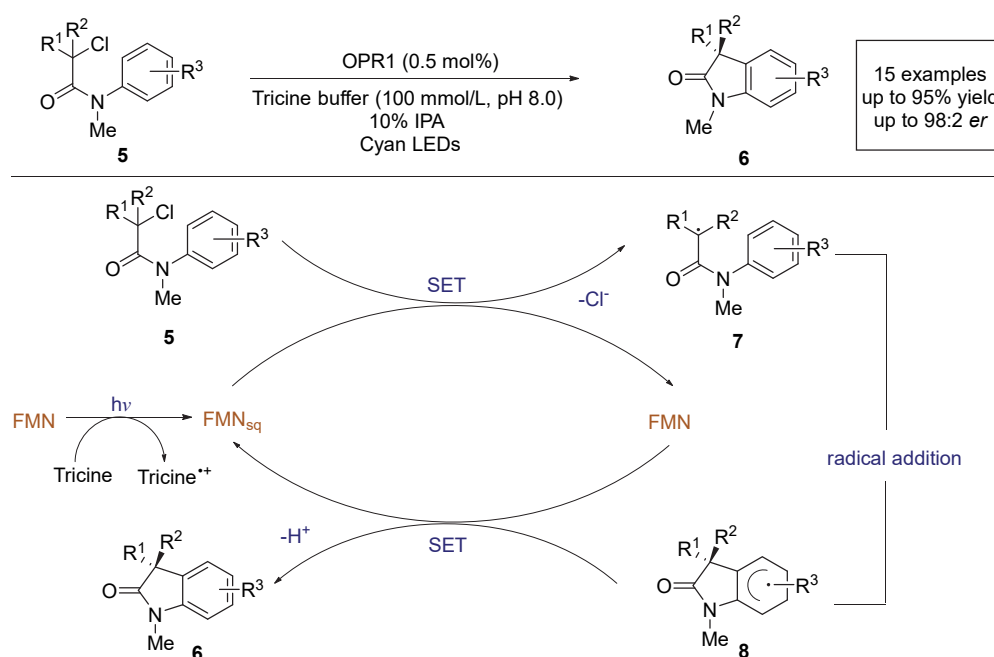
图式 1 光激发黄素酶实现立体选择性的自由基环化反应

Scheme 1 Photoexcitation of flavoenzymes promotes a stereoselective radical cyclization

立体选择性还原的催化剂, 通常通过氢化物转移机制进行. 然而, 2019 年, Hyster 课题组^[12]发现 EREDs 还可以通过单电子转移机制催化还原脱卤和环化反应, 使 α -卤代酰胺生成具有对映选择性的氧化吲哚(Scheme 2), 这种 C—C 键形成反应在自然界中尚未被发现, 目前也没有相关的催化不对称实例. 研究中采用了黄素依赖的烯烃还原酶(OPR1), 无需外加辅助因子循环系统, 并使用三(羟甲基)甲基甘氨酸缓冲体系(tricine buffer)作为还原剂. 其反应机理如下: 在光照条件下, 黄素单核苷酸(FMN)被 tricine 还原为 FMN_{sq}, 随后底物 **5** 被 FMN_{sq} 单电子还原, 伴随着氯负离子的离去, 生成碳中心自由基中间体 **7**, 该自由基中间体 **7** 对芳环进行不对称自由基加成, 然后再被 FMN 氧化芳构化, 最终生成环化产物

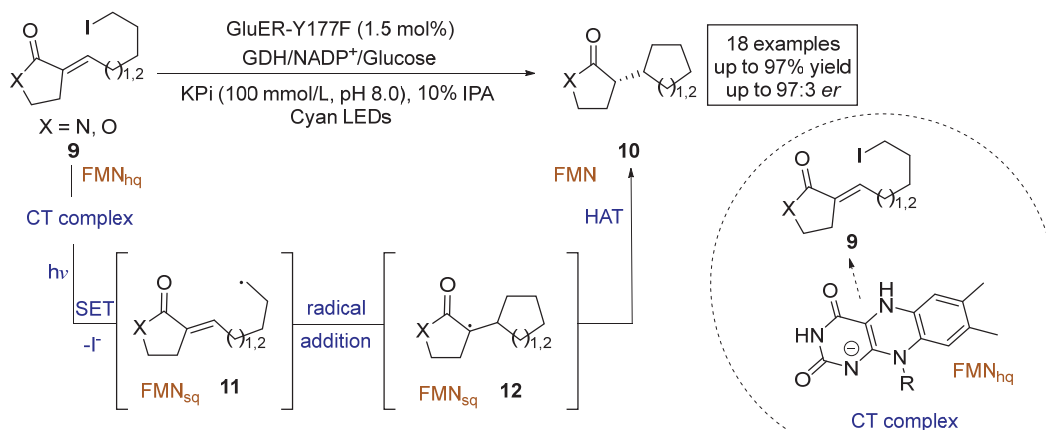
6. 这项研究不仅展示了黄素依赖酶在光催化自由基反应中的潜力, 还表明了无需外加循环系统即可实现高效的不对称氧化还原中性自由基环化反应. 这为未来开发新的酶催化不对称自由基反应提供了理论基础和应用方向.

2020 年, Hyster 课题组^[13]报道了使用活性较低的烷基碘代物作为亲核自由基前体, 进行分子内不对称自由基环加成反应(Scheme 3). 他们采用了黄素依赖的烯烃还原酶(Glu-ER)变体, 成功实现了对反应的化学选择性和立体选择性的良好控制. 紫外-可见光吸收光谱测定表明, 底物 **9** 与 FMN_{sq} 在酶的存在下形成电荷转移(CT)复合物, 并在光照条件下激发发生单电子转移(single electron transfer, SET). 烷基碘代物



图式 2 黄素依赖的烯烃还原酶催化的不对称氧化还原中性自由基环化反应

Scheme 2 Flavin-dependent 'ene'-reductases facilitate asymmetric redox-neutral radical cyclization



图式 3 光酶促生成不稳定烷基自由基: 一种不对称还原环化反应

Scheme 3 Photoenzymatic formation of reactive alkyl radicals: an asymmetric reductive cyclization

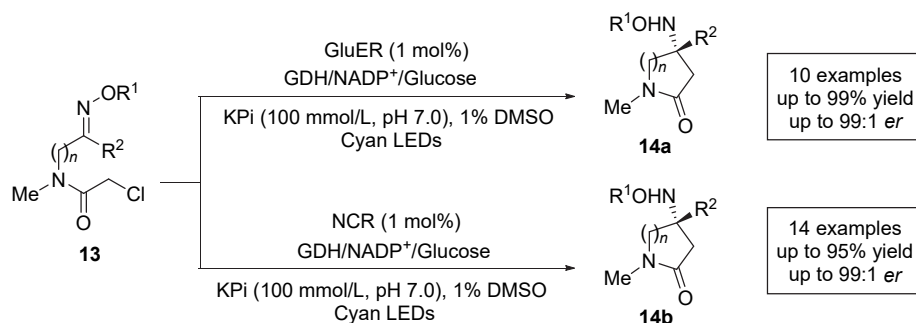
通过还原脱碘生成亲核性的烷基自由基中间体 **11**, 随后与烯烃发生分子内自由基加成, 生成前手性的碳自由基中间体 **12**. 接着, 该中间体与还原态辅因子 FMN_{sq} 发生立体选择性的 HAT, 最终得到产物 **10**. 这种策略能够高效合成手性的酯、酰胺和内酯, 扩展了可用于生物催化的还原自由基环化反应的类型.

2021 年, Hyster 课题组^[14]报道了使用 α -氯代酰胺 **13** 与分子内的烯发生不对称自由基加成反应, 成功合成手性的 α -叔胺 **14** (Scheme 4). 作者通过使用氧化葡萄糖杆菌烯烷还原酶(Glu-ER)的突变体和烟酰胺依赖型己烯酮还原酶(NCR)的突变体, 实现了对不同底物的化学选择性和对映选择性的良好控制, 并展示了优异的底物耐受性. 这项工作通过蛋白质工程对酶进行定向突变, 以实现反应的精确控制, 证明了定向进化和新生物催化反应相结合的重要性. 通过这一策略, 不仅拓展了酶催化反应的应用范围, 也为开发新的生物催化剂提供了有价值的理论和应用基础.

2022 年, Hyster 等^[15]报道了一例利用 Glu-ER 突变体实现的 α -氯代酰胺与分子内烯丙基硅烷的环化烯丙基烷基化反应(Scheme 5). 该研究中的自由基终止是通

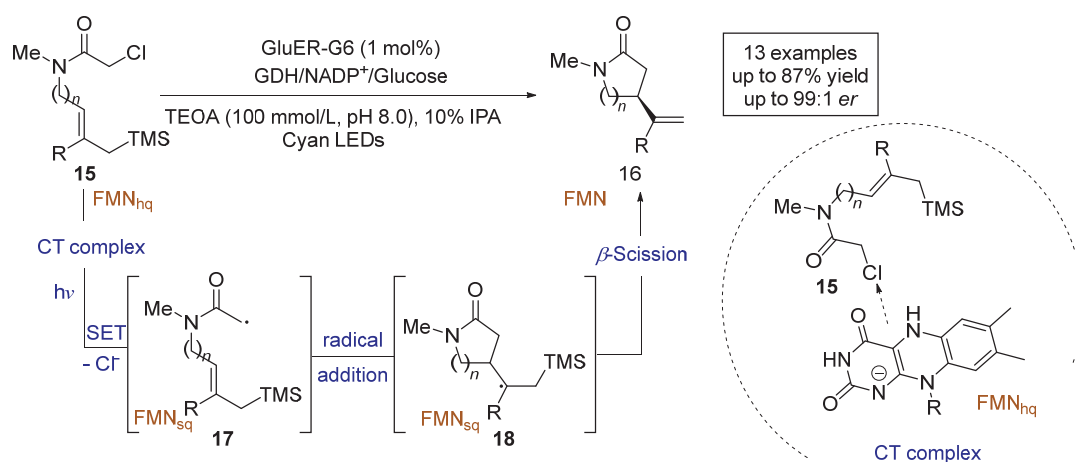
过 β 断裂产生硅基自由基, 这与传统的烯丙基硅烷基化反应相比, 采用了不同的机制. 机理研究表明, 光激发底物 **15** 与 FMN_{hq} 在酶存在下生成的 CT 复合物, 随后 **15** 被还原脱氯生成碳自由基中间体 **17**, 该中间体与分子内的烯烃发生自由基加成生成自由基中间体 **18**, 最终通过 β 断裂生成产物和硅自由基, 硅自由基通过从 FMN_{sq} 发生 HAT 得到 FMN.

含氧的苯并稠合杂环在制药工业中是重要的结构单元, 然而, 通过自由基介导的方法进行这些化合物的不对称合成仍然是一个具有挑战性的课题. 2023 年, 饶义剑课题组^[16]提出了一种新颖的不对称自由基介导的光酶合成策略, 通过对黄素依赖的“烯”还原酶(GluER)进行结构引导的工程改造, 成功实现了含氧苯并稠合杂环的高效对映选择性合成(Scheme 6). 研究发现, GluER-W100H 变体在可见光照射下, 能够高效地生成各种苯并氧草酮、色满酮和不同苯并稠合环的茚酮, 并且具有高产率和良好的立体选择性. 作者通过紫外-可见吸收光谱的测定证明了 α -溴代酮类化合物 **19** 与 FMN_{hq} 会生成 EDA 复合物, 机理研究表明, 光激发底物 **19** 和 FMN_{hq} 形成的 EDA 复合物, 使得底物 **19** 发生还原



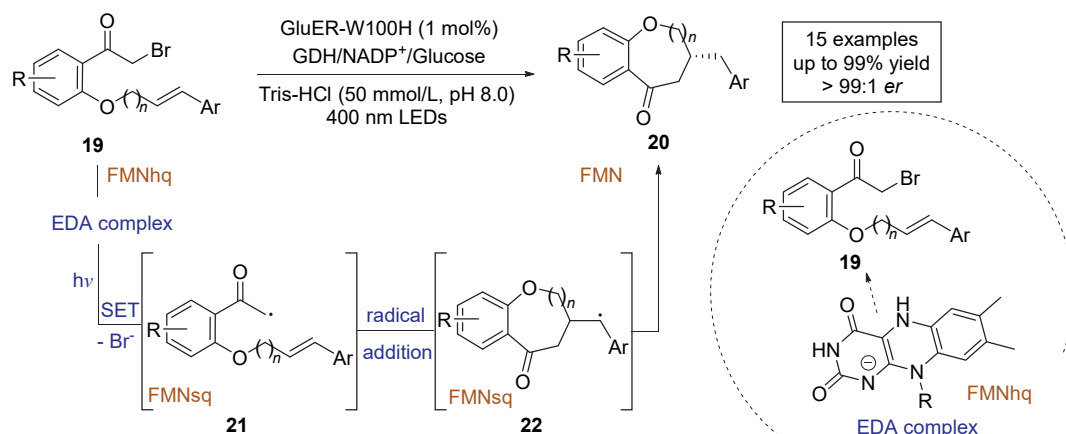
图式 4 利用工程化黄素依赖“烯”还原酶的光酶促 α -叔胺合成

Scheme 4 Synthesis of α -tertiary amines through photoenzymatic processes using engineered flavin-dependent “ene”-reductases



图式 5 光酶催化的脱卤自由基分子内环加成反应

Scheme 5 Photoenzyme catalyzed dehalogenated radical intramolecular cycloaddition reaction



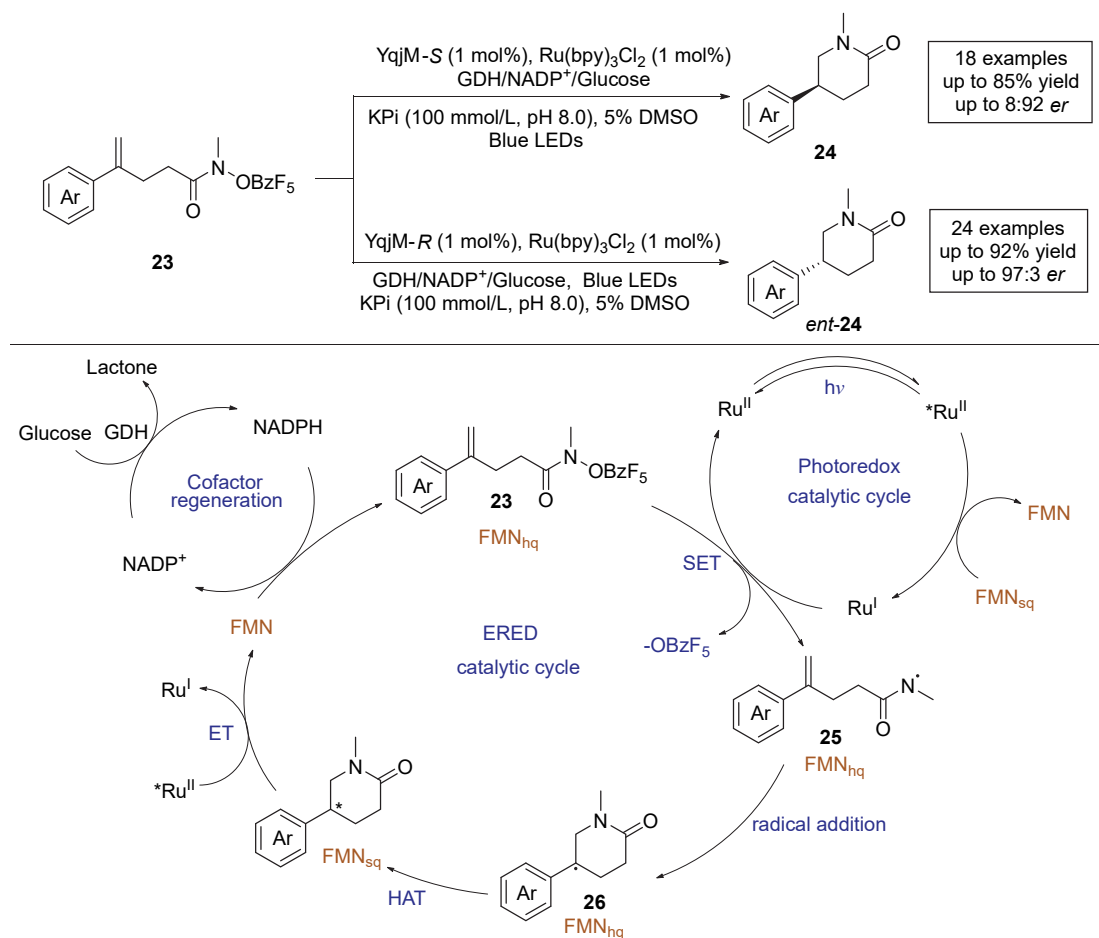
图式 6 光酶催化对映选择性合成含氧苯稠合并杂环

Scheme 6 Photoenzymatic enantioselective synthesis of oxygen-containing benzo-fused heterocycles

脱溴反应, 生成自由基中间体 **21**, 随后与烯烃进行对映选择性的自由基加成反应, 生成碳自由基中间体 **22**, 最终通过与 FMN_{sq} 的氢原子转移(HAT)反应生成目标产物。因此, 该研究提供了一种绿色替代方法, 用于有效地化学酶合成生物活性药物的重要手性骨架。

2023 年, Hyster 等^[17]报道了一例利用酶调控氮中心

自由基的分子内不对称环加成反应(Scheme 7), 并通过定向进化得到了两种对映选择性互补的酶催化剂(YqjM-S/R)。氮中心自由基由于其高活性, 能够与低活性的底物发生反应, 这在化学合成中非常具有吸引力。然而, 也正是由于其高反应性, 氮中心自由基很容易通过还原机制被猝灭^[18]。从而限制了其在合成中的应用。



图式 7 利用酶调控氮中心自由基进行对映选择性加氢胺化

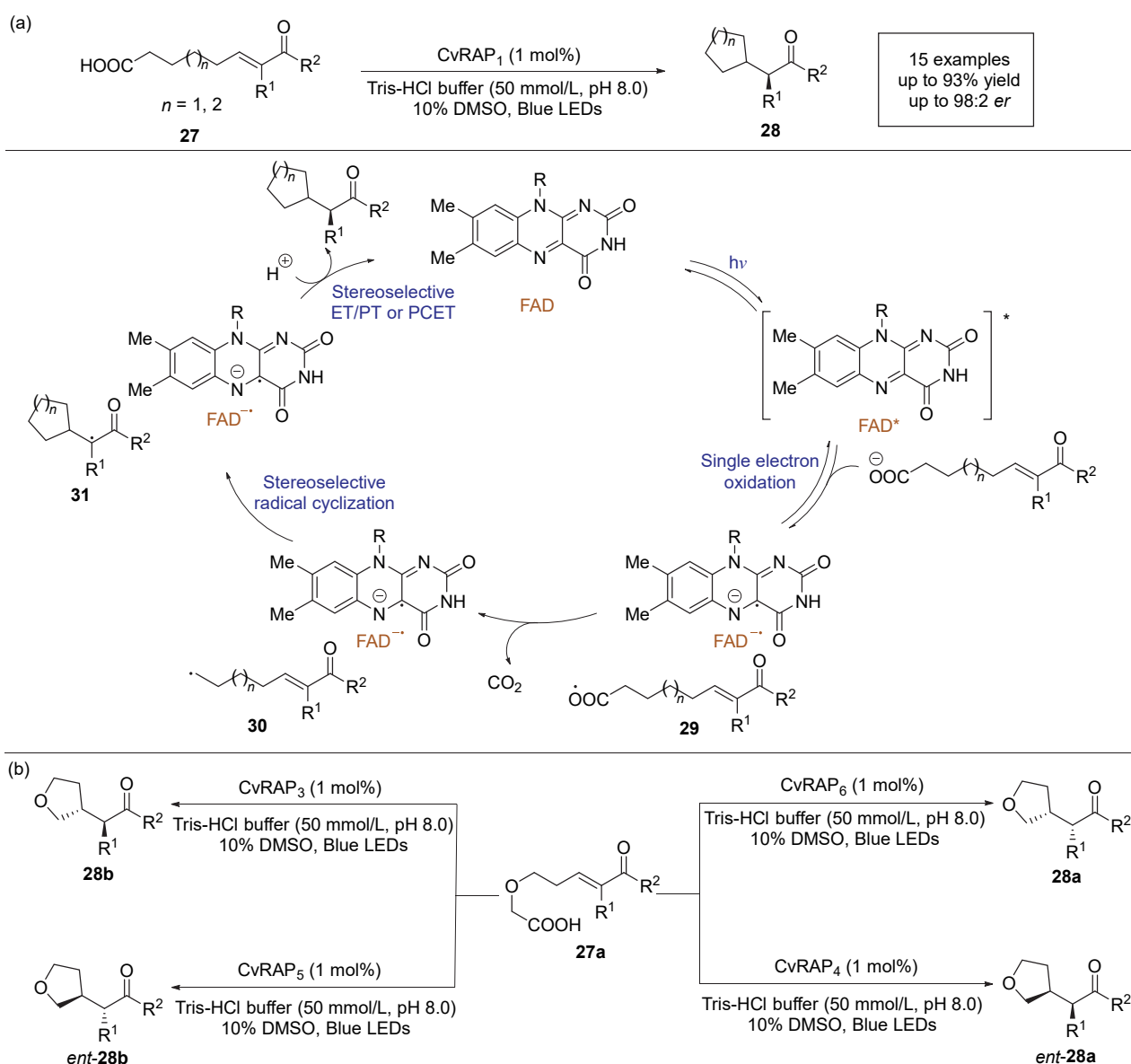
Scheme 7 Utilizing enzymes to regulate nitrogen-centered radicals for enantioselective hydroamination

这项研究采用了酶与光敏剂协同催化的策略,即光酶协同催化,相较于单独的光酶催化,该方法需要外加光敏剂辅助。作者利用其开发的基于 EREDs 的光酶平台,实现了氮中心自由基的 C—N 键构建。通过定向进化,成功控制了反应的化学选择性和对映选择性。反应机理如下:在蓝光照射下,光敏剂 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2(\text{Ru}^{\text{II}})$ 被激发生成寿命的三重态激发态配合物 $\text{Ru}^{\text{II}*}$,随后被 FMN_{sq} 还原生成 Ru^{I} 。与酶结合的底物 **23** 被光敏剂 Ru^{I} 还原,脱去一分子的苯甲酰基生成氮中心自由基中间体 **25**。接下来,自由基中间体 **25** 对分子内的烯烃进行自由基加成,生成前手性的碳自由基中间体 **26**。在酶的作用下,该中间体与 FMN_{hq} 发生不对称的 HAT 生成目标产物。此过程中生成的 FMN_{sq} 与激发态 $\text{Ru}^{\text{II}*}$ 光催化剂进行单

电子转移形成 FMN , FMN 通过辅助因子再生系统还原为 FMN_{hq} ,从而完成光氧化还原和 ERED 催化循环。

1.2 单电子氧化途径

2024 年,杨扬课题组^[19]报道了一例利用脂肪酸光脱羧酶(FAPs)催化的脱羧自由基环化反应。该方法能够以高化学选择性和对映选择性构建 α -手性酯(Scheme 8a),并通过对 FAPs 的定向进化实现 α -手性酯及具有连续两个手性中心酯的立体发散合成(Scheme 8b)。机理研究表明, FAPs 的辅助因子黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)在光照条件下被激发,与底物在酶的活性位点内发生单电子转移,底物 **27** 的负离子被氧化生成氧自由基中间体 **29**,随后脱去一分子二氧化碳生成烷基自由基中间



图式 8 脂肪酸光脱羧酶实现对映体分歧的光生物催化自由基环化反应

Scheme 8 Stereodivergent photobiocatalytic radical cyclization using fatty acid photodecarboxylases

体 **30**. 该中间体与烯烃发生分子内自由基加成, 生成前手性的碳自由基中间体 **31**, 最终通过还原和不对称质子化得到目标产物. 该研究展示了利用天然光酶发展非天然反应的可能性, 拓宽了天然光酶在化学合成方面的应用范围, 为未来的研究提供了新的方向和可能性.

2 分子间自由基加成

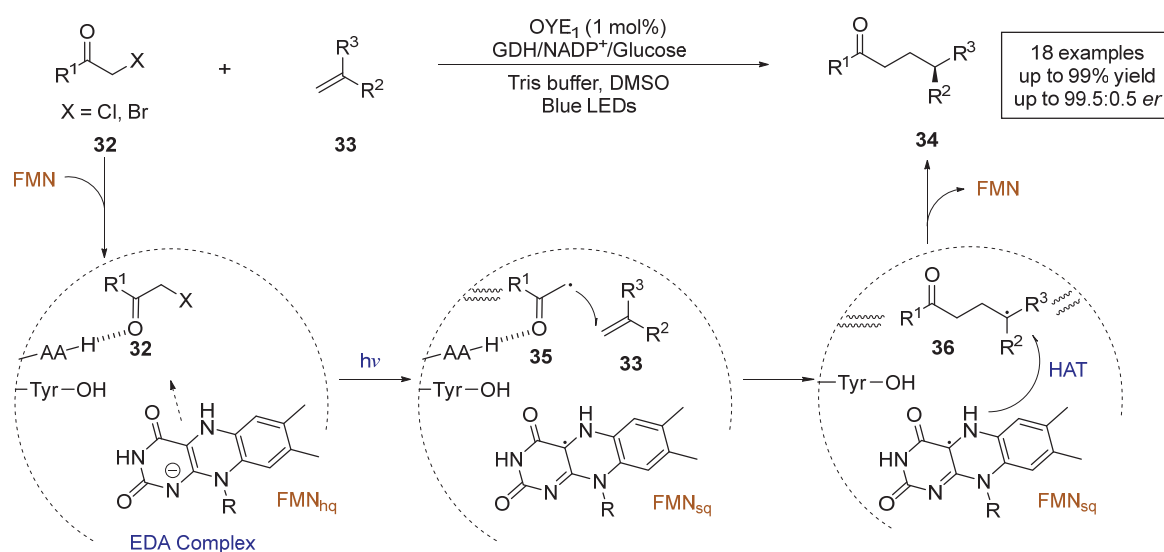
2.1 单电子还原途径

相对于分子内反应, 分子间反应具有更容易的底物制备和更广泛的反应多样性等优势. 然而, 除了不对称光酶催化的固有困难(如不对称诱导和兼容性问题)之外, 还有几个挑战需要解决. 首先, 初始生成的亲电自由基需要具有较长的寿命, 并且能够选择性地交叉偶联. 其次, 这种双分子转化要求羰基和烯烃都能接近酶的活性位点, 并且位于与黄素辅因子结合位点空间上相邻的位置. 第三, 立体化学诱导更加困难, 因为新形成的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键可以自由旋转, 而中间的前手性自由基是灵活的. 这些挑战可能解释了为什么不对称光酶双分子交叉偶联反应仍然难以实现.

2020 年, 赵惠民课题组^[20]报道了第一例光酶催化的分子间自由基加成反应. 他们使用 α -卤代酮 **32** 作为自由基前体, 烯烃 **33** 作为自由基受体, 以良好的产率和对映选择性合成 γ -手性碳基化合物, 且反应表现出良好的官能团耐受性. 为了进一步了解反应机制, 作者通过测定紫外-可见吸收光谱, 表明底物和 FMN_{hq} 在酶存在下形成 EDA 复合物, 并通过自由基钟实验证明了反应是通过自由基途径发生的. 基于所有实验数据, 作者提出了这种光酶催化烯烃氢烷基化反应的合理机制

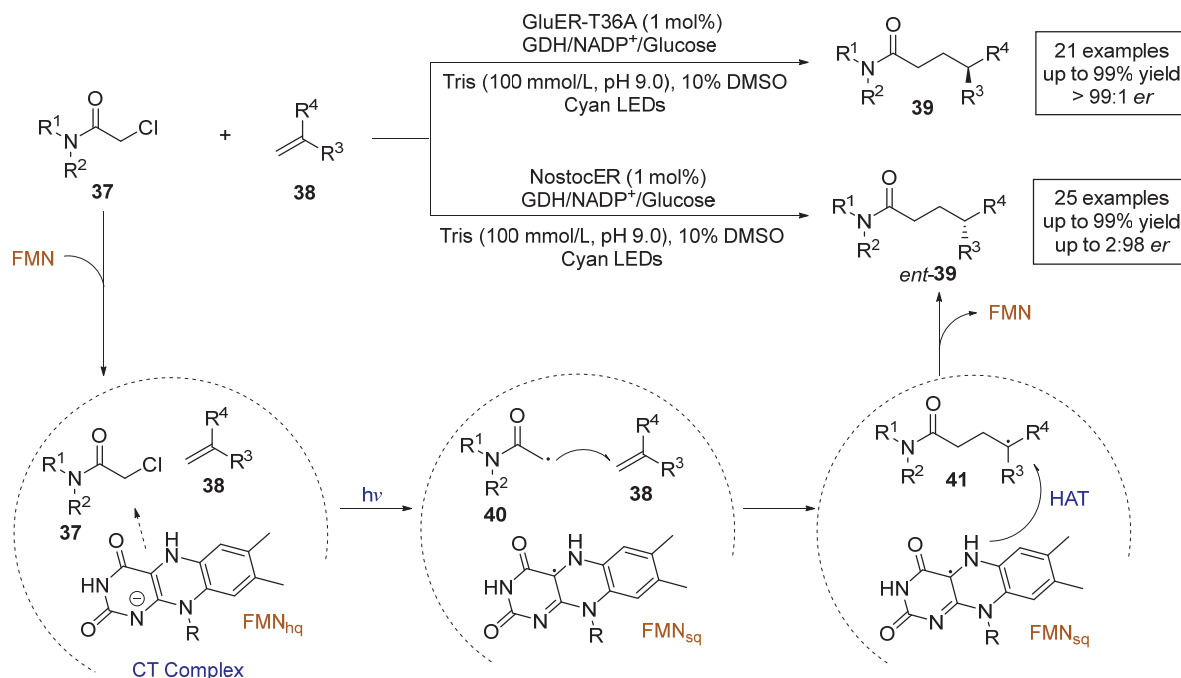
(Scheme 9): 底物与氨基酸残基通过氢键相互作用结合在酶的活性位点上, 从而与相邻的 FMN_{hq} 形成 EDA 复合物, 之后在光照条件下激发发生分子间的单电子转移, 底物 **32** 还原脱卤生成碳中心自由基中间体 **35**, 之后与烯烃 **33** 发生分子间的自由基加成, 得到前手性的碳自由基中间体 **36**, 再与 FMN_{sq} 发生不对称的 HAT, 生成目标产物. 该反应的局限在于不能很好地控制具有两个手性中心化合物的非对映选择性. 总之, 该工作实现了两分子底物的不对称交叉偶联, 验证了光酶催化策略的可行性, 并为分子间反应提供了一种新的方法.

同年, Hyster 课题组^[21]报道了一种新颖的四元电荷转移复合物在光酶促烯烃的分子间氢烷基化反应中的作用(Scheme 10). 该方法利用黄素依赖的烯烃还原酶(Glu-ER)进行催化, 在光诱导下以极高的产率和对映选择性生成烯烃的氢烷基化产物 **39**, 并且很少观察到传统方法中 α -氯代酰胺容易脱卤氢化的副产物. 该反应表现出良好的底物官能团耐受性, 但其局限在于无法控制环外烯烃底物的对映选择性. 此外, 通过不同家族的烯还原酶(NostocER), 可以调控反应产物的对映选择性, 得到对映异构体 *ent*-**39**. 与之前的报道^[9]不同, 作者通过测定紫外-可见吸收光谱和理论计算, 意外发现底物 **37**、底物 **38** 和 FMN_{hq} 在酶的存在下生成了四元电荷转移复合物. 这表明自由基的生成很大程度上依赖于两个底物同时结合在酶的活性位点上, 很好地解释了为什么很少观察到底物 **37** 脱卤氢化的副产物, 确保了反应的高度选择性. 机理研究表明, 四元复合物在光照激发下, 复合物中的 FMN_{hq} 与氯酰胺之间发生电子转移, 导致 $C-Cl$ 键的断裂, 生成自由基 **40**. 然后在酶的活性位点



图式 9 光酶催化对映选择性分子间自由基氢烷基化

Scheme 9 Enantioselective intermolecular radical hydroalkylation catalyzed by photoenzymes



图式 10 通过四元电荷转移复合物实现烯烃的分子间氢烷基化反应

Scheme 10 Intermolecular hydroalkylation of alkenes enabled by a quaternary charge-transfer complex

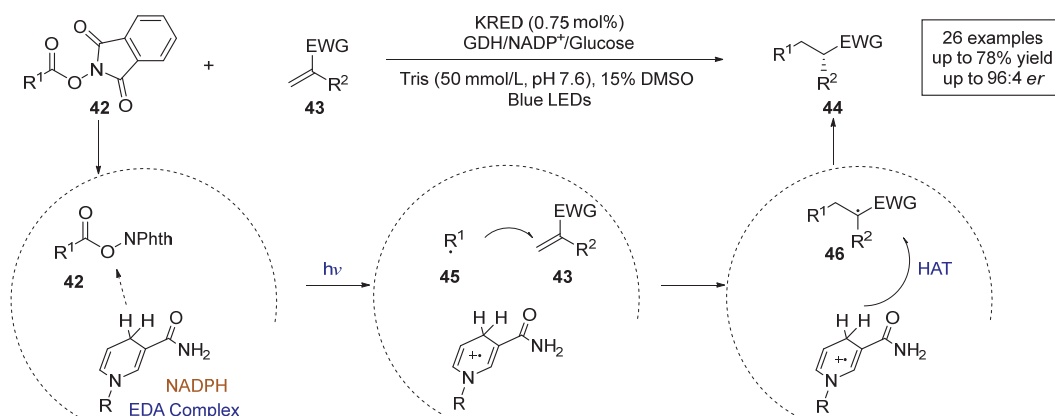
内, 自由基与烯烃 **38** 发生自由基加成, 生成的前手性自由基中间体 **41** 再与 FMN_{sq} 发生不对称的 HAT, 最终生成目标产物. 这项工作通过引入光酶促的自由基生成机制和新型四元电荷转移复合物, 为生物催化领域提供了一种新的思路, 展现了潜在的科学价值和应用前景.

2022 年, 赵惠民团队^[22]报道了一例光诱导的烟酰胺依赖的酮还原酶催化的分子间自由基加成反应 (Scheme 11). 不同于之前常用卤代物为自由基前体, 本研究采用易制备的氧化还原酯为底物, 与 α, α -二取代末端烯烃加成生成具有 α 手性中心的酮类化合物, 这在传统不对称催化中是难以实现的. 酮还原酶在自然界中广泛存在, 通常用于催化生物体内的双电子反应, 这是首次将酮还原酶应用于单电子过程的双分子偶联反应. 通过对酮还原酶的半理性改造, 研究团队以优异的产率和对映选择性得到了目标产物. 通过紫外-可见吸收光谱和密度泛函理论(DFT)计算, 确认了 EDA 复合物的形成和光激发行为. 作者提出了这种光酶催化烯烃氢烷基化反应的合理机制: 首先氧化还原酯和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)在酶的空腔内形成 EDA 复合物, 随后在光照激发下发生分子间的单电子转移, 氧化还原酯 **42** 被还原发生 C—O 键的断裂, 生成碳自由基中间体 **45**. 接着, 自由基中间体与烯烃发生共轭加成生成前手性自由基中间体 **46**, 随后与 NADPH 发生不对称的 HAT 生成产物. 此外, NADPH 通过辅助因子循环系统缓慢再生, 确保了反应体系中 NADPH 的浓度保持在一个较

低水平, 有效地抑制了游离 NADPH 引起的外消旋背景反应, 因为游离 NADPH 的过量会导致非选择性的自由基生成.

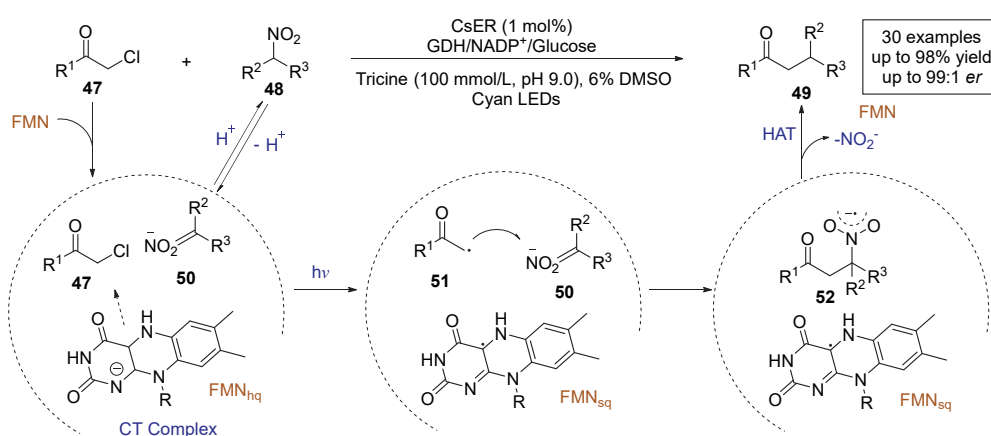
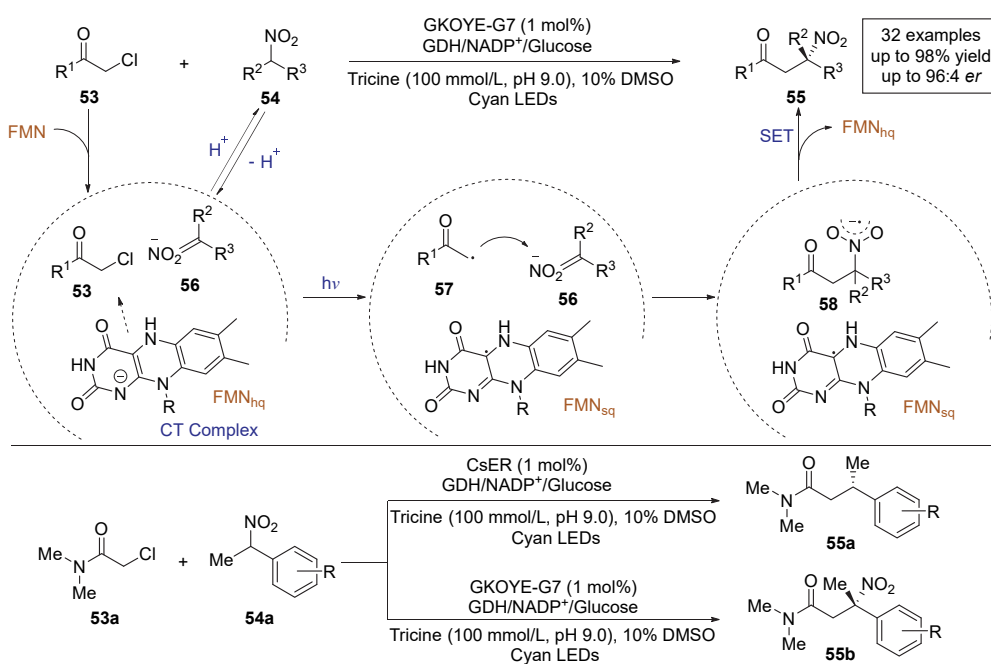
2022 年, Hyster 课题组^[23]报道了一例 α -氯代酰胺和硝基烷烃的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^3)$ 对映选择性亲电交叉偶联反应 (Scheme 12), 该研究解决了传统金属催化剂在区分两种 $\text{C}(\text{sp}^3)$ 亲电试剂时的挑战, 即产率低且对映选择性难以控制的问题. 机理研究表明, 烷基卤代物 **47** 和原位生成的亚硝酸盐 **50** 在酶的存在下与 FMN_{hq} 生成四元电荷转移(CT)复合物, 在光照下复合物发生电子转移, 烷基卤代物 **47** 脱卤生成自由基中间体 **51**. 随后, 自由基中间体 **51** 与亚硝酸盐 **50** 在酶的活性位点内发生自由基加成, 生成硝基阴离子 **52**. 之后, 在酶的介导下硝基阴离子 **52** 发生 C—N 键裂解, 产生亚硝酸盐和烷基自由基. 最后, 通过不对称的 HAT 终止反应得到对映选择性的交叉偶联产物.

2023 年, Hyster 课题组^[24]报道了一例利用 α -氯代酰胺和硝基烷烃高化学选择性和对映选择性地实现了对硝基烷烃的 C—H 烷基化反应, 成功合成了高价值的手性三级硝基化合物 (Scheme 13). 作者通过紫外-可见光谱实验证实了 FMN_{hq} 、 α -氯代酰胺 **53** 和硝基化合物 **56** 在酶的活性位点内形成了四元电荷转移(CT)复合物. 在光照激发下, 该四元复合物实现了 FMN_{hq} 对 **53** 的单电子还原, 生成 α -酰胺自由基 **57**. 随后, 自由基对硝基 **56** 进行立体选择性加成, 生成硝基阴离子自由基 **58**. 最



图式 11 光诱导酶催化实现对映选择性自由基共轭加成反应

Scheme 11 Enantioselective radical conjugate addition enabled by photoinduced enzymatic catalysis

图式 12 烯还原酶催化的 C(sp³)-C(sp³) 对映选择性亲电交叉偶联反应Scheme 12 Ene-reductase-catalyzed enantioselective electrophilic C(sp³)-C(sp³) cross-coupling reaction

图式 13 酶促光氧化还原催化硝基烷烃的不对称 C-H 烷基化反应

Scheme 13 Enzyme-promoted photoredox catalysis of asymmetric C-H alkylation of nitroalkanes

终, 自由基 **58** 被 FMN_{sq} 单电子氧化得到目标产物 **55**. 研究发现, 来自 *Geobacillus kaustophilus* 菌株的烯烃还原酶变体 **GkOYE-G7** 能够高效催化生成硝基化合物的 C—H 烷基化产物, 而来自 *Caulobacter segnis* 菌株的烯烃还原酶 **CsER** 则更适合催化生成亲电交叉偶联产物, 表明通过使用不同的酶可以在相同的底物条件下实现高化学选择性, 得到不同的产物, 充分体现了生物催化在化学选择性方面的优越性.

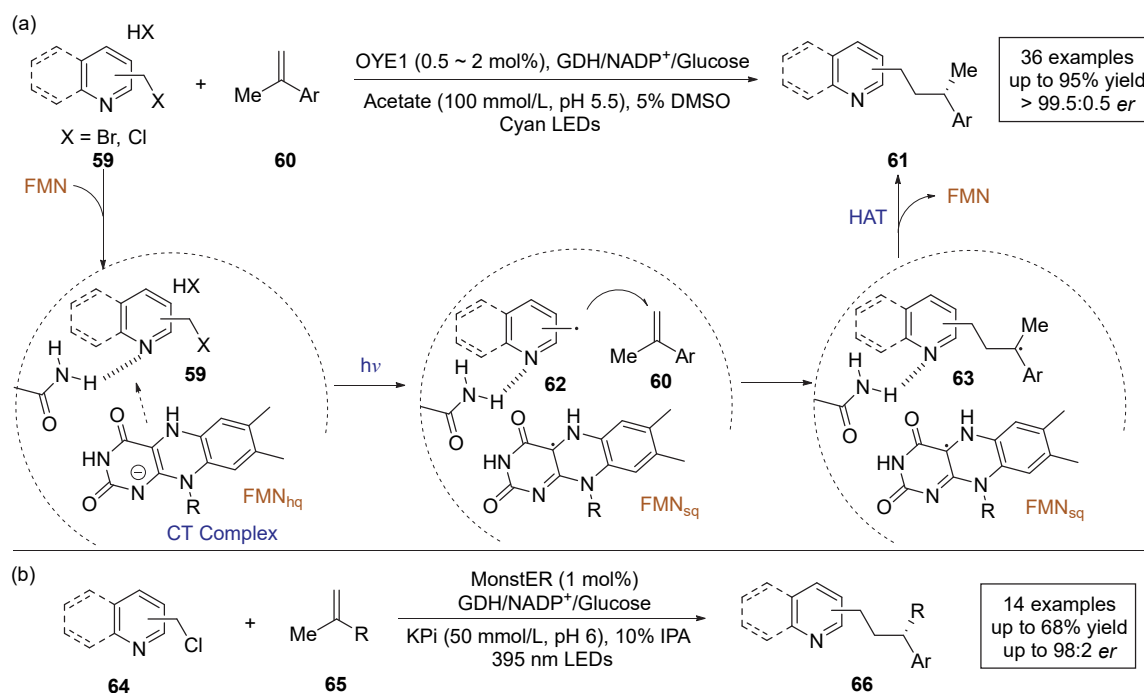
氮杂芳烃是一类含氮的芳香杂环化合物, 常作为手性生物活性分子的官能团, 广泛应用于药物、农用化学品和天然产物中. 尽管氮杂芳烃具有重要的应用价值, 但由于其平面刚性结构, 氮原子无法像羰基那样灵活地进行远程立体控制, 因此现有的方法难以区分远离单个氮杂芳烃基团的前手性面.

2023 年, 赵惠民课题组^[25]报道了一例光酶催化的溴/氯甲基取代氮杂芳烃和 α -甲基取代乙烯基芳烃的分子间自由基加成反应, 实现了杂环化合物的远程立体控制(Scheme 14a). 通过采用老黄酶(OYE1), 结合对反应条件的筛选和酶的定向进化, 可以以良好的收率和对映选择性得到目标产物. 作者通过氘标记实验探索了手性 HAT 的来源, 并通过控制实验和理论计算提出了溴/氯甲基取代氮杂芳烃与烯烃发生氢烷基化的合理机理. 反应机理如下: 底物 **59** 和 FMN_{hq} 在酶的作用下通过 π - π 堆积形成 CT 复合物, 在光照条件下激发, 底物 **59** 被还原脱卤生成氮杂芳基自由基中间体 **62**, 随后与底物发

生分子间自由基加成, 生成前手性自由基中间体 **63**, 再与 FMN_{sq} 发生不对称 HAT, 最终得到产物 **61**. 光酶催化已经显示出通过对映选择性 HAT 控制前手性自由基中心对映选择性的光明前景. 然而, 现有的光酶反应中通常依赖底物的羰基作为定位基团, 限制了它们在不对称催化中的应用. 该研究采用吡啶作为定位基团, 拓宽了光酶催化领域的底物范围, 为以后开发更多的光酶催化反应类型提供了新的思路.

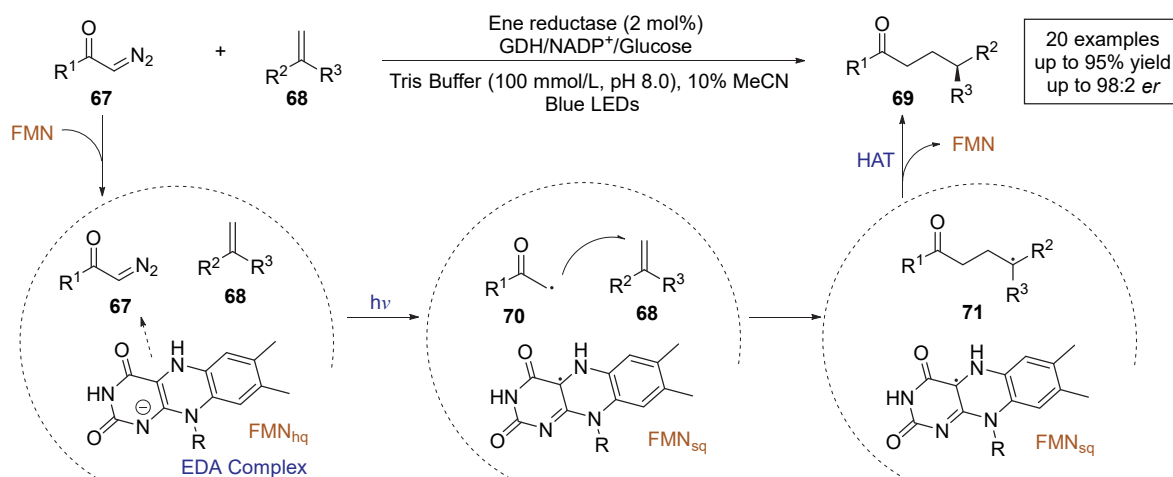
几乎同时, Hyster 课题组^[26]道了一种使用黄素依赖的“烯”还原酶进行缺电子氮杂芳烃与烯烃还原偶联的光酶促反应, 也在氮杂芳烃 γ -位构建了具有高立体选择性的立体中心(Scheme 14b), 不同之处在于, 作者采用了一组来自 *Gluconobacter* 属其他种类的 **GluER** 同源酶, 其中, 一种来自 *Gluconobacter moribifer* 的野生型氧化还原酶, 被命名为 **MonstER**, 对反应有较好的催化能力, 能够以高产率和高对映选择性控制实现对杂环化合物 **66** 的远程立体控制.

2023 年, 徐鉴课题组^[27]报道了一例光酶催化重氮化合物和烯烃发生的不对称氢烷基化反应(Scheme 15). 在此之前, 重氮类化合物在光酶催化体系中尚未被开发. 作者利用重氮分子在水相中具有较强的氧化能力和稳定性, 可以与酶中原位生成的 FMN_{hq} 发生单电子氧化还原, 再与烯烃反应. 通过对老黄酶(OYE1)的定向进化, 可以高产率和立体选择性地合成 γ -手性碳基化合物, 并且能够抑制重氮化合物在光照下生成卡宾中间体



图式 14 酶促氢原子转移实现氮杂芳烃的远端立体控制

Scheme 14 Remote stereocontrol with azaarenes via enzymatic hydrogen atom transfer



图式 15 光酶催化自由基介导的重氮化合物和烯烃发生的不对称氢烷基化反应

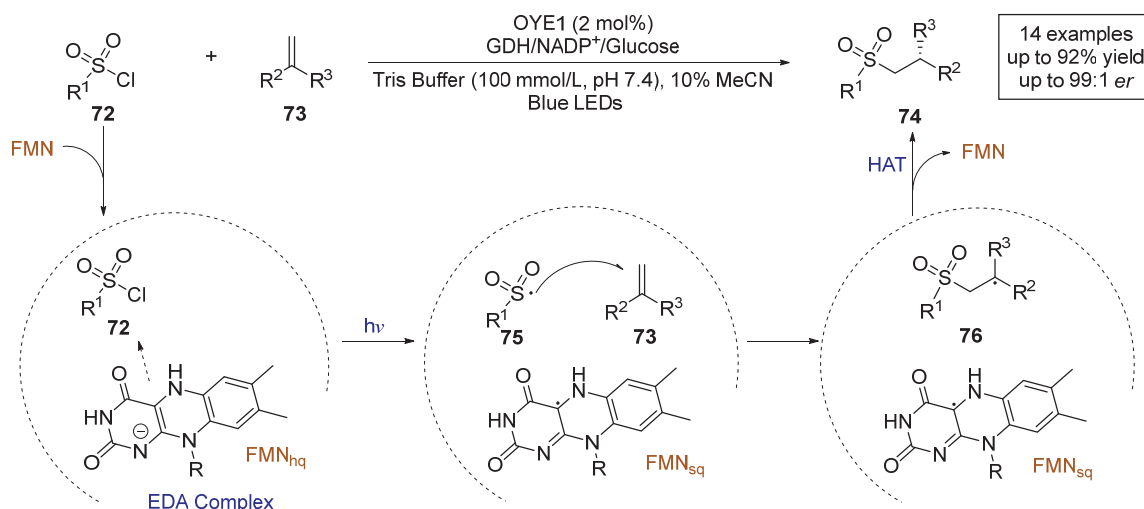
Scheme 15 Asymmetric hydroalkylation of diazo compounds and alkenes via photoenzymatic radical catalysis

与水插入或与烯烃反应的副产物。作者通过测定紫外-可见吸收光谱证明了底物 **67** 与 **68** 和 FMN_{hq} 在酶的存在下生成四元 EDA 复合物, 并结合自由基捕获实验证明这是一个自由基历程的反应。根据所有的实验数据和以往的文献报道, 作者给出了合适的反应机理: 光直接激发底物在酶的作用下生成的 EDA 复合物, 重氮化合物被还原并伴随着氮气的离去生成烷基自由基中间体 **70**, 之后与烯烃发生分子间自由基加成, 再与 FMN_{sq} 发生不对称 HAT 得到产物。作者开发了一种新的光酶催化体系中生成烷基自由基前体的底物, 与传统的卡宾介导反应相比, 这种转化提供了重氮化合物在光酶体系中的新应用, 进一步扩大了可用于光酶催化的底物类型。

同年, 徐鉴课题组^[28]又报道了一例光酶催化自由基介导的烯烃不对称氢磺酰化反应(Scheme 16)。通过对老黄酶(OYE1)定向进化, 可以合成 β -手性磺酰化合

物, 并且能够很好地控制反应的化学选择性和对映选择性。他们进行了自由基捕获实验和紫外-可见吸收光谱的测定, 发现只有磺酰氯化物和 FMN_{hq} 在酶的作用下生成了 EDA 复合物, 烯烃并不参与。与之前该组报道的反应机制类似^[27], 光直接激发在酶作用下生成的 EDA 复合物, 通过电子转移过程使底物 **72** 还原脱氯, 生成磺自由基中间体 **75**, 随后参与分子间自由基加成, 最后得到的前手性自由基中间体 **76** 与 FMN_{sq} 发生不对称 HAT, 生成 β -手性磺酰化合物。这项工作为在药物中普遍存在的手性磺酰基团提供了一种强有力的新方法, 并进一步扩展了黄素依赖性烯烃还原酶在光酶催化体系中的应用。

2023 年, Hyster 课题组^[29]报道了一种由黄素依赖的烯烃还原酶催化的烯烃不对称碳羟基化反应(Scheme 17), 首次实现了通过碳羟基化反应从简单烯烃制备手



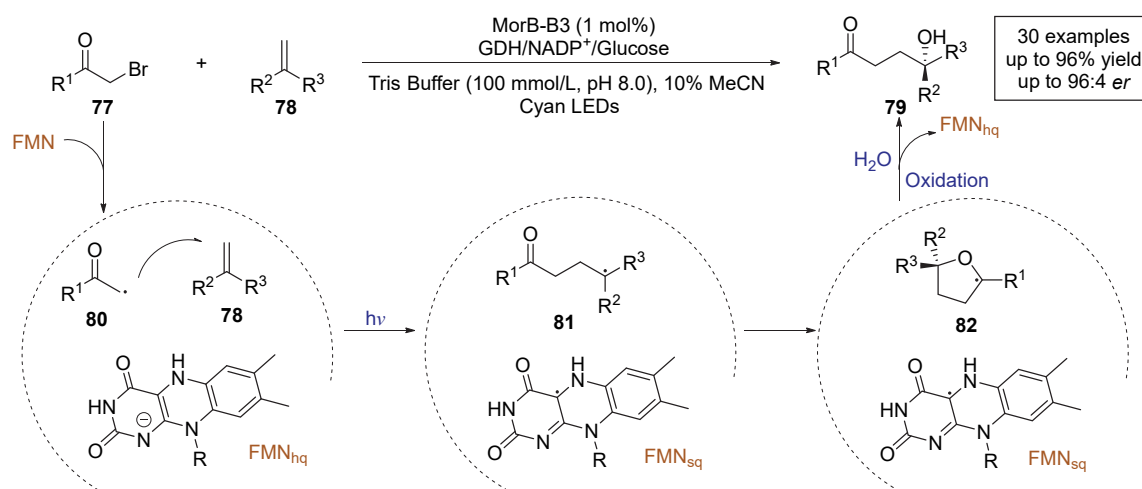
图式 16 光酶催化烯烃的不对称氢磺酰化反应

Scheme 16 Photoenzymatic asymmetric hydrosulfonation of alkenes

性叔醇。作者基于之前对黄素蛋白的研究,研究了无氧条件下 α -溴代苯乙酮与 α -甲基苯乙烯的反应。筛选结果显示,来自恶臭假单胞菌的吗啡酮还原酶(MorB)能有效生成碳羟基化产物,且只有极少的还原偶联副产物。经过数轮迭代饱和诱变之后,最终得到的突变体(MorB-B3)能够以高产率和高对映选择性生成目标产物,且未检测到还原偶联副产物。通过测定紫外-可见光吸收光谱,发现底物并未与 FMN_{hq} 生成CT复合物。控制实验表明,MorB-B3在无光照条件下也能以较低的收率生成碳羟基化产物,并且产物的对映选择性没有变化,这一观察表明, FMN_{hq} 是引发反应的关键,而光激发提供了

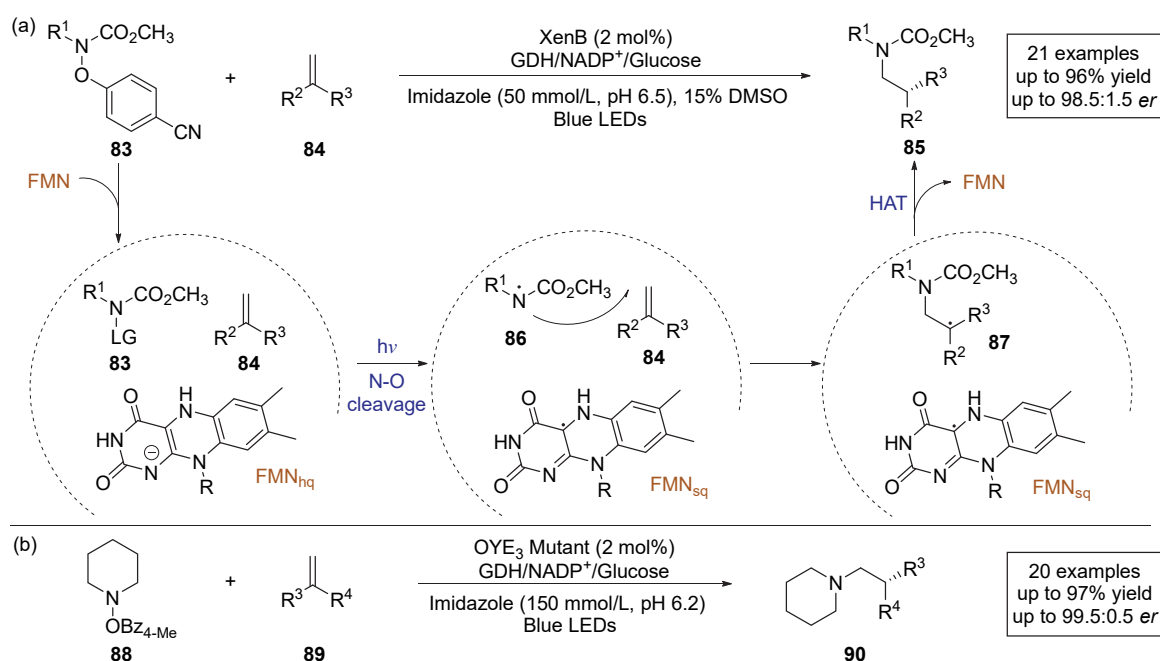
更强的驱动力来启动自由基反应。结合所有实验数据,作者给出了合理的机理:首先, α -溴代苯乙酮 **77** 与原位生成的 FMN_{hq} 发生电子转移生成自由基 **80**,之后自由基 **80** 进攻烯烃形成中间体 **81**。接着,在酶空腔中发生环化形成 α -氧自由基 **82**,该自由基被 FMN_{sq} 氧化后水解,最终得到产物。

2023年,赵惠民课题组^[30]报道了一例光酶催化苯酚保护的三级胺和烯烃发生的对映选择性分子间自由基氢胺化反应(Scheme 18a)。该反应采用黄素依赖性烯烃还原酶(XenB),因为激发态的 FMN_{hq} 是一种强大的还原剂,可以直接与底物发生电子转移,而无需额外添加



图式 17 光酶催化烯烃的不对称碳羟基化反应

Scheme 17 Photoenzymatic asymmetric carbohydroxylation of alkenes



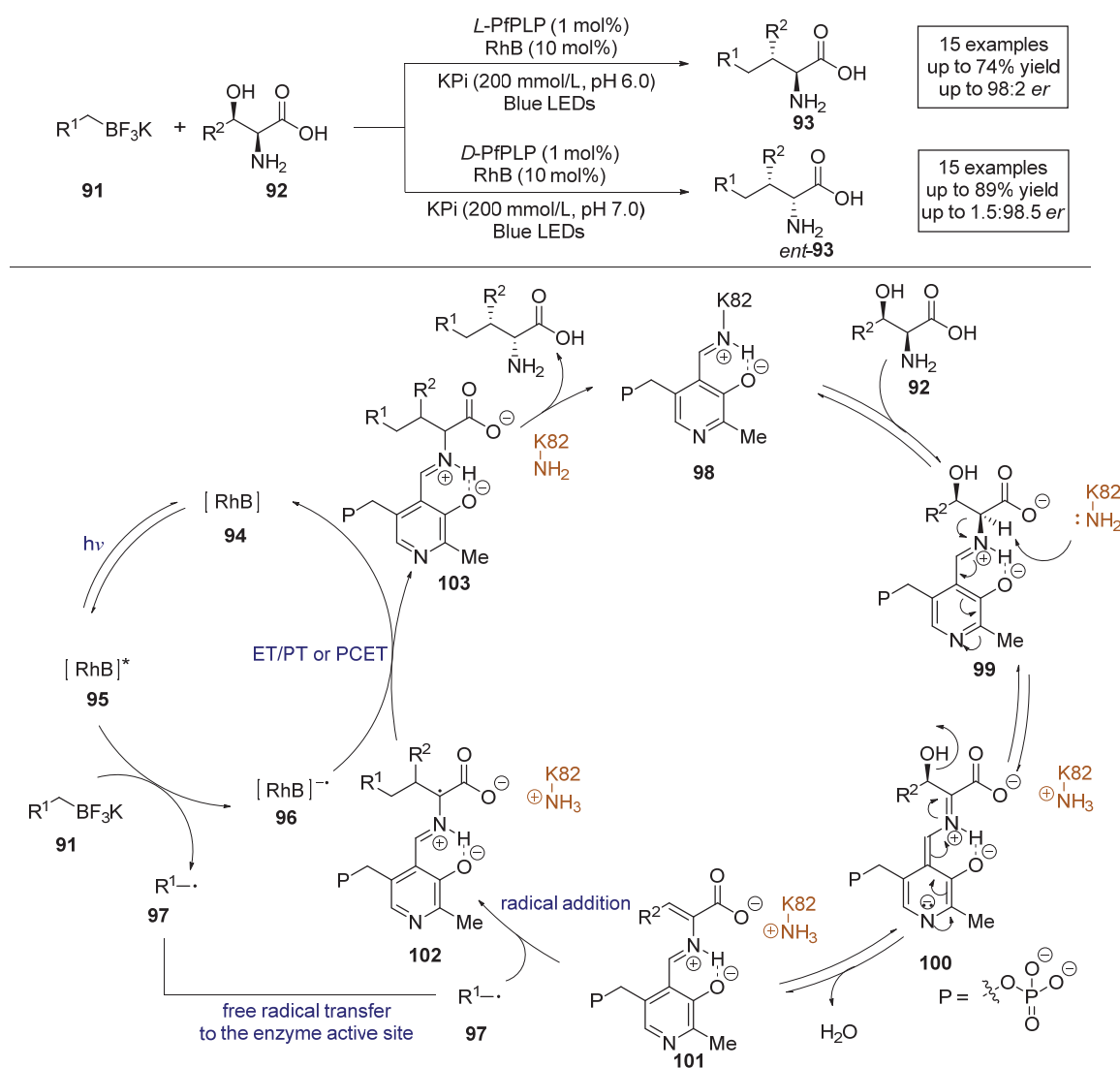
图式 18 光酶催化氮中心自由基介导的分子间不对称氢胺化反应

Scheme 18 Photoenzymatic nitrogen-centered radical-mediated intermolecular asymmetric hydroamination reaction

光催化剂或还原剂. 采用苯酚作为保护基团的含氮底物, 因为 N—O 键不稳定, 相对容易被还原发生均裂生成氮自由基中间体, 且这些含氮底物的还原电位可以通过改变离去基团上的取代基来调节. 作者通过对照实验发现, pH 值和缓冲液的类型是影响该反应结果的关键因素, 且反应在酸性条件下通常得到更好的产率, 这可能是因为酸性条件下更容易中和离去的苯酚负离子. 通过对来自恶臭假单胞菌烯还原酶(XenB)的定向改造, 可以以极高的收率和对映选择性得到产物. 作者还进行了自由基实验, 证明该反应是通过自由基途径发生的. 通过稳态和时间分辨光谱测量, 观察到酶的吸收特征并不随底物浓度而变化, 表明没有形成 EDA 复合物. 结合氘代实验和理论计算, 证明了反应的终止步骤是黄素和底物的 HAT 步骤. 基于所有实验数据, 作者提出了合理的反应机理: 含氮底物 **83** 在酶的活性位点在光照

条件下被 FMN_{hq} 还原, 脱去苯酚负离子生成氮自由基中间体 **86**, 随后与烯烃发生分子间的自由基加成, 生成前手性自由基中间体 **87**, 再通过不对称 HAT 得到氢胺化产物. 该工作清楚地展示了生物催化和光催化相结合的潜力, 可以解决合成化学中的长期挑战, 并为新型合成方法的发展带来更多的多样性. 之后, 该课题组^[31]又报道了类似的工作, 采用氮的 α -位带有氢原子的底物 **88** 和烯烃 **89** 进行氢胺化反应(Scheme 18b), 用老黄酶催化, 避免发生氮中心自由基的 1,2-氢迁移生成副产物, 最终以高化学选择性和高对映选择性得到氢胺化产物.

2023 年, 杨扬课题组^[32]报道了一例光酶协同催化烷基三氟硼酸钾盐和天然氨基酸的分子间自由基加成反应, 实现了天然氨基酸的 β -烷基化(Scheme 19). 该研究使用 5'-磷酸吡哆醛(PLP)依赖性酶, 通过对酶进行定向进化和反应条件的优化, 以高产率实现了具有单立体



图式 19 通过协同光氧化还原-吡哆醛自由基生物催化实现立体选择性氨基酸合成

Scheme 19 Stereoselective synthesis of amino acids through combined photoredox and pyridoxal radical biocatalysis

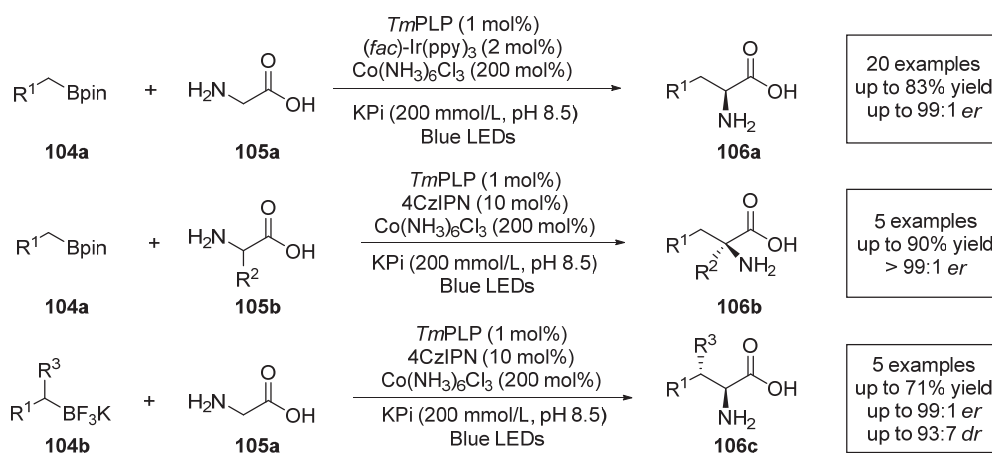
手性中心的非天然氨基酸的 *L/D* 型调控, 甚至构建了具有两个或三个相邻手性中心的非天然氨基酸. 控制实验表明, 该反应仅在有光、光敏剂和酶的共同作用下发生. 通过一系列控制实验和理论计算, 作者给出了合理的反应机理: 首先, 可见光照射光氧化还原催化剂 **94** 产生激发态光催化剂 **95**, 烷基三氟硼酸盐底物 **91** 在激发态光催化剂作用下进行单电子氧化, 生成碳中心自由基 **97** 和还原态光催化剂 **96**. 同时, PLP 依赖性 β -功能化酶 **98** (色氨酸合成酶) 与氨基酸底物 **92** 发生转氨反应, 形成外部醛亚胺 **99**, 从而显著降低羧基 α 位质子的 pK_a , 易于去质子化形成关键的醌类中间体 **100**, 继而脱水生成烯烃中间体 **101**. 在此阶段, 光催化形成的自由基 **97** 进入酶的活性位点, 进行对映选择性的分子间自由基加成, 生成以碳为中心的自由基 **102**, 随后与还原态光催化剂发生电子转移(ET)、质子转移(PT)或质子耦合电子转移(PCET), 最终释放产物并再生 PLP 依赖性酶, 完成整个催化循环. 该光氧化-吡哆醛自由基生物催化协同体系为控制自由基的不对称催化反应提供了新的思路.

2024 年, 杨扬课题组^[33]再次报道了一例通过光酶催化有机硼试剂和氨基酸的分子间氧化偶联, 实现天然氨基酸的 α -烷基化反应(Scheme 20). 利用 5'-磷酸吡哆醛(PLP)依赖性的苏氨酸醛缩酶, 通过自由基机制对甘氨酸和 α -支链氨基酸底物进行 α -碳氢官能团化, 产生了一系列 α -三取代和四取代的非天然手性氨基酸. 需要注意的是, 生成 α -三取代和四取代的非天然手性氨基酸所用的光敏剂是不同的. 此外, 该方法还能够以高非对映选择性和对映选择性合成具有两个连续立体中心的产物. 通过对苏氨酸醛缩酶的定向进化, 该酶能够耐受初级和次级自由基前体, 包括苄基、烯丙基和烷基硼试剂. 控制实验表明, 氧化剂的加入可以显著提升反应产率, 这是因为氧化剂可以循环反应体系中的外加光敏剂. 他

们成功地进行了对映选择性保持的毫摩级别 **106** 的制备, 证明了该方法的合成效用. 反应机理与之前报道^[32]类似, 不同之处在于生成的氮自由基中间体被光催化剂氧化去质子, 生成氧化偶联产物. 该研究为氧化交叉偶联提供了新的方法, 拓宽了光酶催化体系中自由基反应路径的类型.

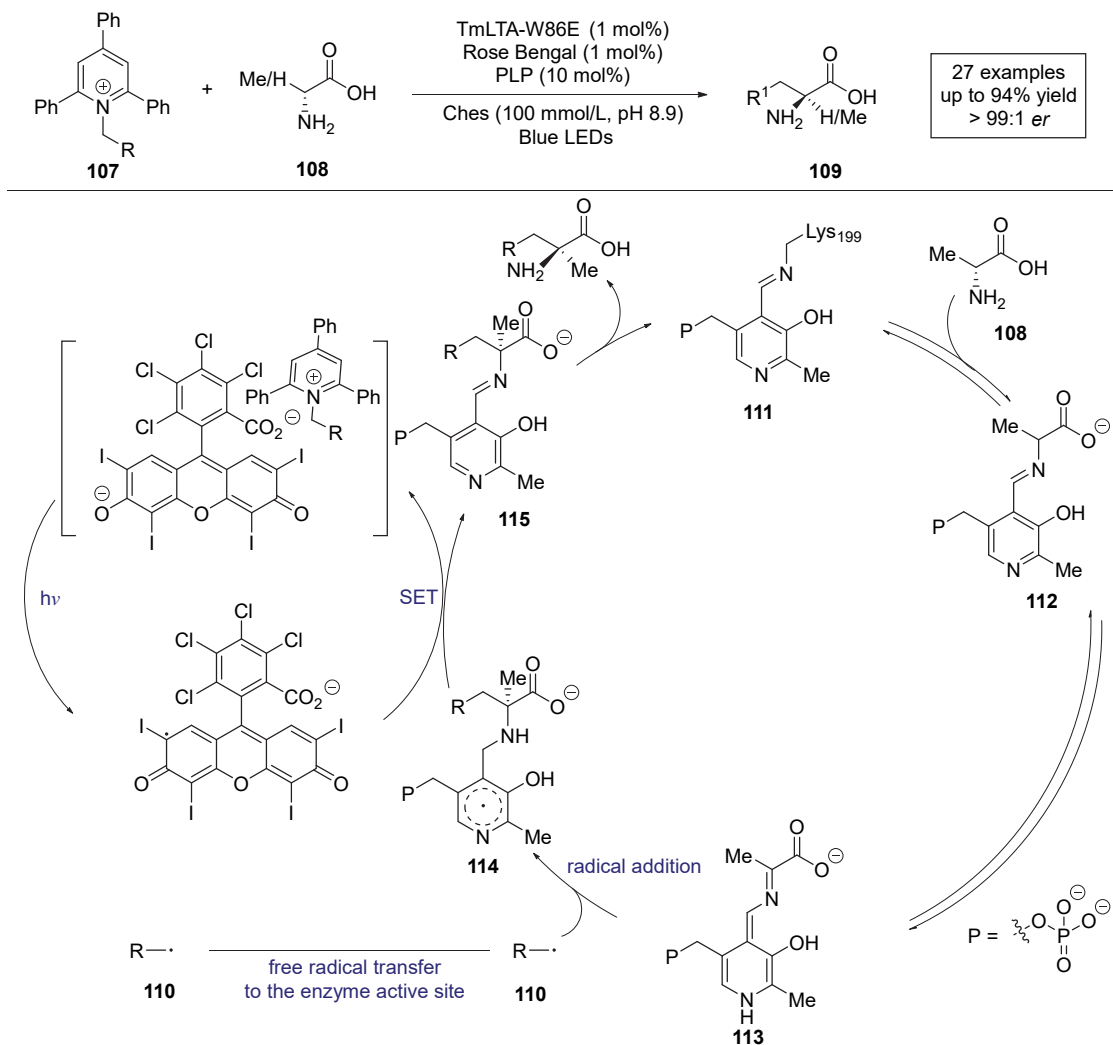
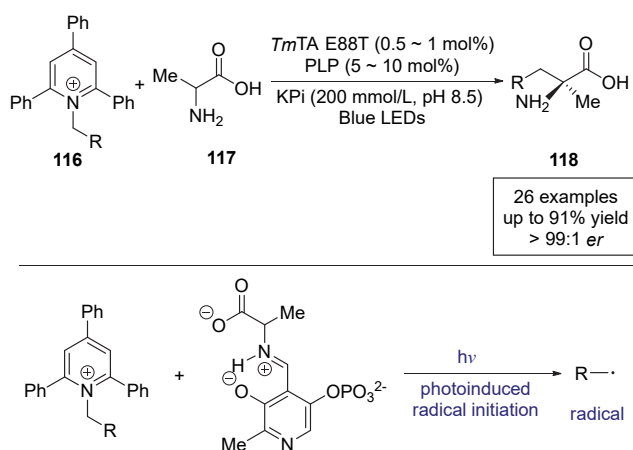
2024 年, Hyster 课题组^[34]报道了一例光酶催化 Katritzky 吡啶鎓盐与氨基酸的分子间自由基加成反应(Scheme 21). 该研究采用 5'-磷酸吡哆醛(PLP)依赖的苏氨酸醛缩酶和玫瑰红光氧化还原催化剂, 通过吡啶鎓盐对未保护的氨基酸进行 α -烷基化, 高产率地制备了各种手性 α -取代氨基酸. 通过紫外-可见光谱阐明了吡啶鎓盐、苏氨酸醛缩酶和光催化剂之间的三元相互作用. 机理研究表明, 在光照激发酶存在下, 吡啶鎓盐 **107** 被还原生成碳自由基中间体 **110**, 同时 PLP 酶活化氨基酸生成亚胺中间体 **112**, 伴随质子离去生成醌类中间体 **113**. 自由基 **110** 与 **113** 进行对映选择性自由基加成, 之后与光敏剂发生电子转移生成目标产物, 从而实现天然氨基酸向非天然氨基酸的高效、高选择性转化.

同年, 杨扬课题组^[35]利用相似的策略, 以 Katritzky 吡啶鎓盐作为自由基前体, 通过 PLP 依赖性苏氨酸醛缩酶催化氨基酸的不对称 α -烷基化反应(Scheme 22). 通过对苏氨酸醛缩酶的定向进化, 可以从无保护的氨基酸底物合成具有挑战性的 α -三取代和 α -四取代的非天然氨基酸产物, 并且具有极高的收率和对映选择性. 该研究与之前的工作不同^[32-34], 无需外加光敏剂和氧化剂. 作者通过 EPR 实验和自由基捕获实验, 证明了 Katritzky 吡啶鎓盐和 PLP 衍生醛亚胺在光诱导下生成自由基. 这种无需经典光催化剂或光致酶的催化反应, 为在有机化学或生物化学中实现立体选择性的自由基反应开辟了新的方向.



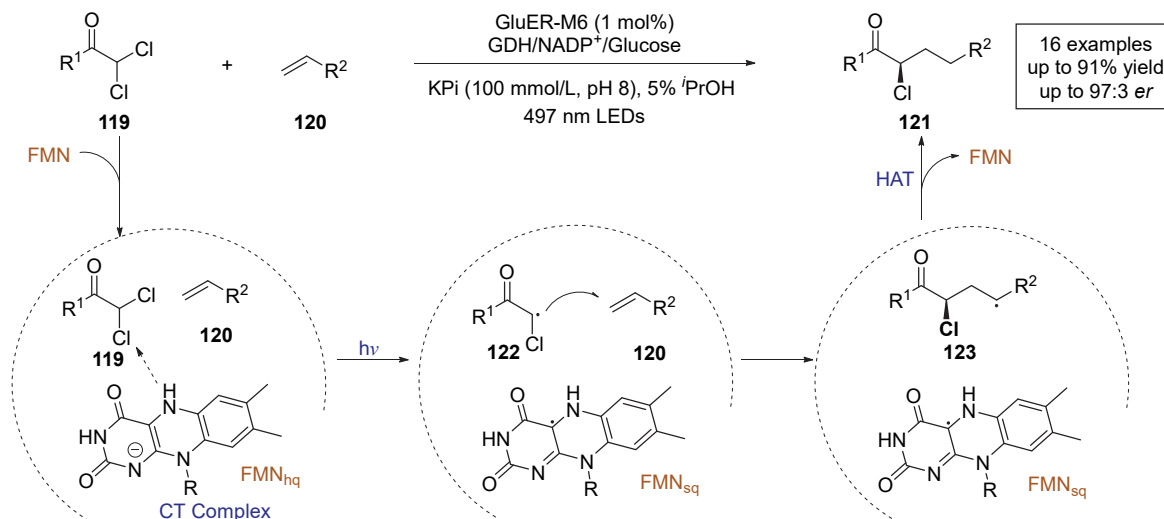
图式 20 光生物催化氧化偶联立体选择性合成氨基酸

Scheme 20 Stereoselective amino acid synthesis by photobiocatalytic oxidative coupling

图式 21 光酶协同催化使用苏氨酸醛缩酶合成 α -三级氨基酸Scheme 21 Synergistic photoenzymatic catalysis enables synthesis of α -tertiary amino acids using threonine aldolases图式 22 苏氨酸醛缩酶催化的非传统光诱导自由基引发氨基酸的对映选择性 α -烷基化Scheme 22 Threonine aldolase catalyzed enantioselective α -alkylation of amino acids via unconventional photoinduced radical initiation

2024 年, Hyster 课题组^[36]报道了一例光酶催化的 α,α -二氯酰胺与芳基烯烃的分子间自由基环加成反应 (Scheme 23). 通过对黄素依赖烯还原酶(Glu-ER)的定向进化和反应条件的优化, 以优异的化学选择性和对映选择性得到了 α -氯酰胺, 并展示了良好的底物耐受性. 由于 α -氯酰胺作为具有药学价值的结构单元, 作者还对其进行了后续的官能团修饰. 通过一系列控制实验以及紫外-可见吸收光谱的测定, 结合该研究中的所有实验结果, 作者提出了合理的反应机理. 首先, 自由基 **122** 通过光激发两种底物和 FMN_{hq} 生成的三元 EDA 复合物, 经单电子还原形成, 随后对烯烃 **120** 进行对映选择性自由基加成生成自由基中间体 **123**, 然后与 FMN_{sq} 发生 HAT 得到产物 **121**. 酶对电荷转移复合物内分子方向的精确控制可能是能够很好控制产物对映选择性的原因.

催化剂的发展是合成创新的基石, 光酶的发现就是一个很好的例子. 然而, 通过直接光激发催化新型光生



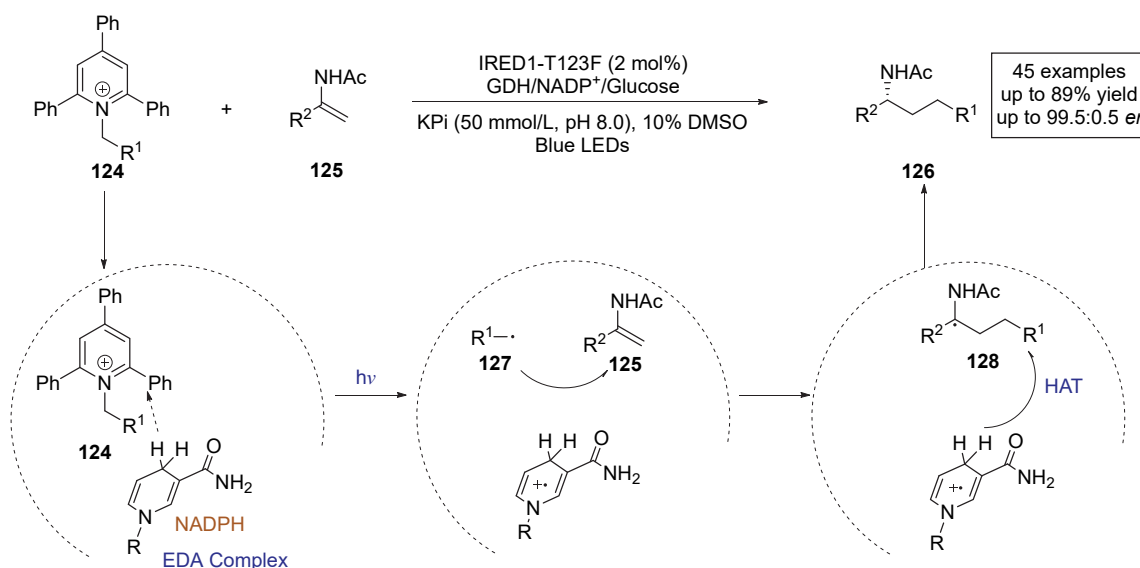
图式 23 通过光酶促氢烷基化反应实现烯烃的不对称合成 α -氯酰胺

Scheme 23 Asymmetric synthesis of α -chloroamides via photoenzymatic hydroalkylation of olefins

物转化的天然酶种类仍然局限于黄素蛋白和酮还原酶。2024 年, 黄小强课题组^[37]报道了一种亚胺还原酶 (IREDS), 这种酶能够催化远程 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键的形成, 提供了一种先前难以实现的烯酰胺自由基氢烷基化方法, 用于获取手性胺类化合物 (45 个例子, 最高可达 99% *ee*) (Scheme 24)。这种方法具有广泛的底物适用性, 包括氧化还原酯等多种自由基前体。除了催化两电子还原胺化反应中的天然功能外, 通过直接可见光激发或与合成光氧化还原催化剂协同作用, IREDS 被重新用于调整非天然光诱导的单电子自由基过程。为了探索催化机制, 作者进行了紫外-可见光吸收光谱和自由基捕获实验, 并基于实验和理论计算提出了合理的机理解释。在酶的作用下, 光直接激发底物 **124** 和 NADPH 形成的

EDA 复合物, 底物 **124** 发生单电子还原生成自由基中间体 **127**。该中间体随后与烯酰胺 **125** 进行分子间自由基加成, 并通过与氧化态的 NADPH 发生不对称 HAT 反应, 最终生成产物。该研究展示了 IREDS 在光酶催化中的潜力, 为有机合成中的高选择性自由基反应提供了新的方法和思路。

氟元素具有独特的电子特性、小尺寸和脂溶性, 对有机分子的功能特别是生物活性化合物有深远影响。引入含氟基团可以增强分子的生物利用度、代谢稳定性以及与蛋白质的相互作用, 因此氟化合物在制药和农化工业中占据重要地位。然而, 自然界中仅有极少数酶能够利用氟化底物, 限制了氟化化合物的生物合成。传统化学方法虽然可以引入多种复杂的氟化基团, 但在远离手



图式 24 基于亚胺还原酶的光酶催化手性胺的模块化合成

Scheme 24 Modular access to chiral amines via imine reductase-based photoenzymatic catalysis

性中心的氟化基团上实现高对映选择性依然是一个挑战。

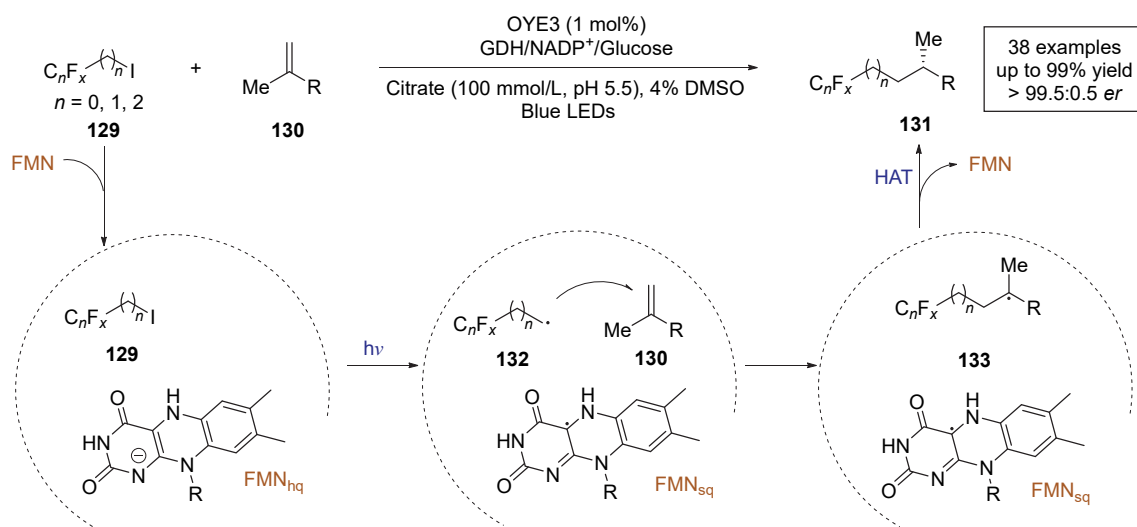
2024 年, 赵惠民^[38]报道了一例光酶催化的氢氟烷基化反应(Scheme 25). 该反应在光照条件下, 以三氟碘乙烷作为氟试剂, 在老黄酶(OYE3)的催化下与烯烃反应, 生成了具有高对映选择性的产物. 此方法对多种底物具有广泛适用性, 能够在多种烯烃上引入氟基团, 且收率和选择性良好. 这一方法不仅拓展了酶催化氟化反应的范围, 还成功地在远离氟取代基的 β 、 γ 或 δ 位置上实现高对映选择性的合成, 这是传统化学催化难以达到的. 通过控制实验和理论计算, 作者阐明了反应机理. 首先, 三氟碘乙烷在光照条件下与 FMN_{hq} 发生单电子转移, 还原脱碘生成含氟碳自由基中间体 **132**. 随后该中间体在酶的活性口袋内, 和烯烃发生分子间的自由基加成, 生成前手性自由基中间体 **133**. 最终, 中间体 **133** 与 FMN 的自由基半醌中间体 FMN_{sq} 发生不对称的 HAT, 生成最终产物. 这一研究不仅在酶催化领域取得了突破, 也为氟化化合物的合成开辟了新的途径.

2.2 单电子氧化途径

2023 年, 黄小强课题组^[39]报道了一例富电子芳烃与烯烃发生的分子间加氢芳基化反应(Scheme 26). 通过对酶(Glu-ER)的定向进化和反应条件筛选, 可以以优异的产率和对映选择性得到氢芳基化产物. 利用不同家族的烯烃还原酶(OYE1), 可以实现产物的立体发散合成. 该方法具有较好的底物耐受性, 对于吡啶、吡咯甚至带有给电子基团的吡啶等底物均适用. 该工作无需外加辅助因子循环系统. 通过一系列控制实验和理论计算, 作者提出了合理的反应机理: 在光照条件下, 与烯烃还原酶结合的 FMN 和富电子芳烃发生电子转移, 生成

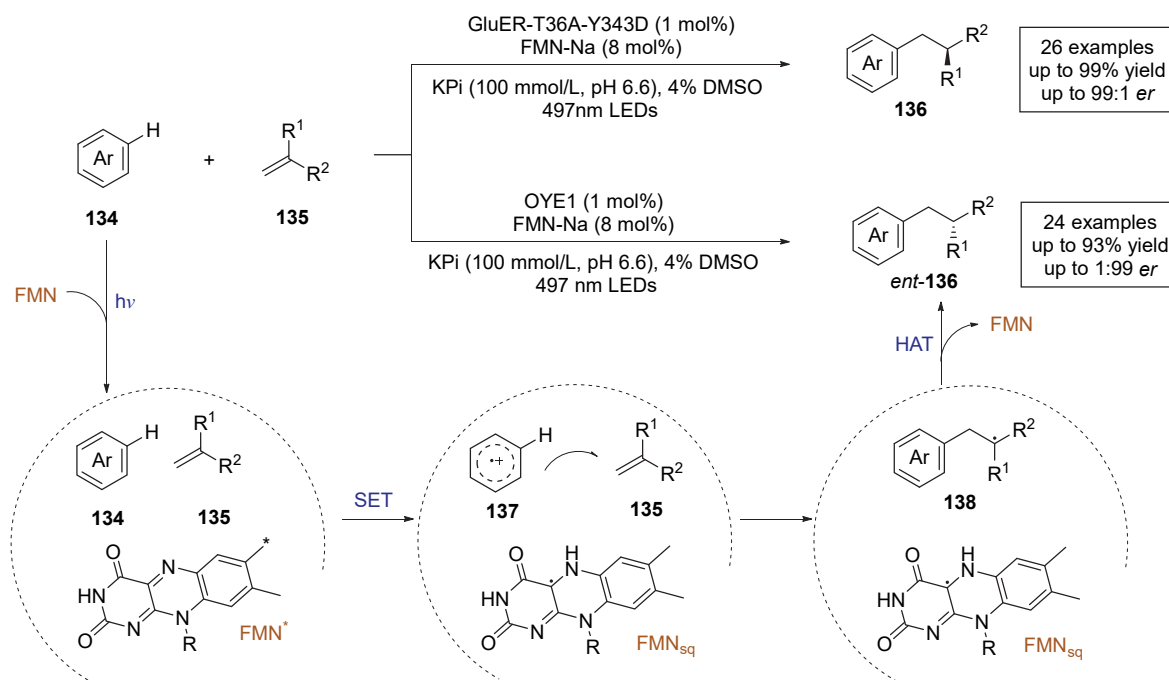
芳基自由基阳离子中间体 **137** 和半醌态黄素辅因子 FMN_{sq}. 随后, 中间体 **137** 与烯烃 **135** 发生分子间的自由基加成, 生成前手性自由基中间体 **138**. 最后, 前手性自由基中间体与 FMN_{sq} 发生 HAT, 生成对映体富集的产物并再生基态 FMN. 该研究通过直接可见光激发的烯烃还原酶实现单电子氧化引发的自由基机制, 使烯烃还原酶转化为光氧化剂并催化反应, 所开发的光酶活化模式有望扩展更多天然酶参与的非天然反应.

2023 年, Hyster 课题组^[40]报道了一例利用光酶协同催化的对映体选择性脱羧烷基化反应(Scheme 27). 该反应采用黄素依赖的烯烃还原酶(OYE3)和外加光敏剂, 在光照条件下实现了氨基酸 **139** 对乙烯基吡啶 **140** 的不对称自由基加成反应, 生成产物具有优异的产率和对映选择性, 并且表现出良好的官能团耐受性. 此外, 通过定向进化不同家族的烯烃还原酶(Glu-ER), 可以实现产物的立体发散性合成. 斯特恩-沃尔默淬灭(Stern-Volmer quenching)实验表明, 在有酶和没有酶的情况下淬灭常数变化可以忽略不计, 这表明酶并没有加速羧酸的氧化. 通过理论计算和自由基捕获实验, 证明了这是一个自由基历程反应. 结合实验数据, 作者提出了对映体选择性脱羧烷基化反应的合理机理: 首先, 利用外加的 GDH/Glucose/NADP⁺ 将 FMN 还原为 FMN_{hq}. 随后, 氨基酸底物 **139** 和乙烯基吡啶 **140** 与蛋白质活性位点结合, Ru(bpy)₃²⁺ 被光激发到激发态, 激发态光敏剂氧化脱羧 **139**, 生成 α -氨基烷基自由基中间体 **142**. 中间体 **142** 在酶的活性位点内与乙烯基吡啶发生分子间的自由基加成, 生成前手性碳自由基中间体. 最后, 前手性碳自由基中间体与 FMN_{hq} 发生不对称 HAT, 得到目标产物. 与此同时, 生成的 FMN_{sq} 与光敏剂发生氧化还原反应, 再



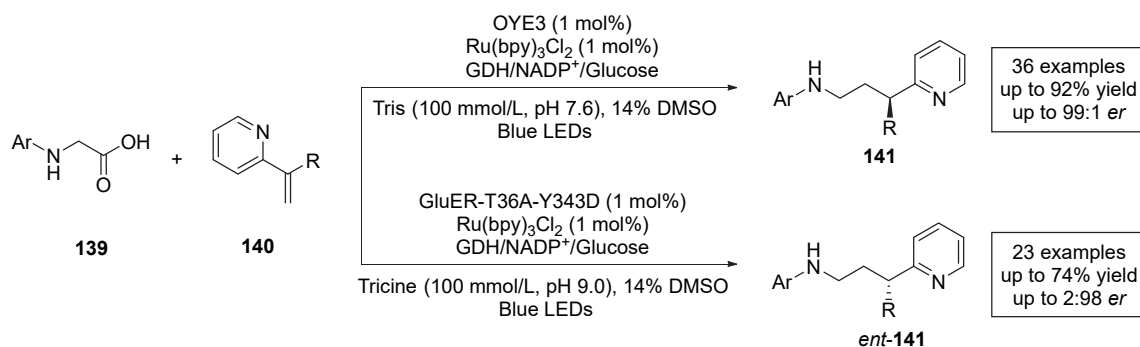
图式 25 不对称光酶促反应将含氟基团引入烯烃

Scheme 25 Asymmetric photoenzymatic incorporation of fluorinated motifs into olefins



图式 26 可见光直接激发黄素蛋白用于氧化还原中性的不对称自由基氢芳基化反应

Scheme 26 Direct visible-light-excited flavoproteins for redox-neutral asymmetric radical hydroarylation



图式 27 利用光酶协同催化的对映选择性脱羧烷基化反应

Scheme 27 Enantioselective decarboxylative alkylation using synergistic photoenzymatic catalysis

生 FMN_{hq} 和光敏剂. 需要说明的是, 该工作额外加入了辅助因子循环系统, 对于酶来说, 反应的第一步是还原过程.

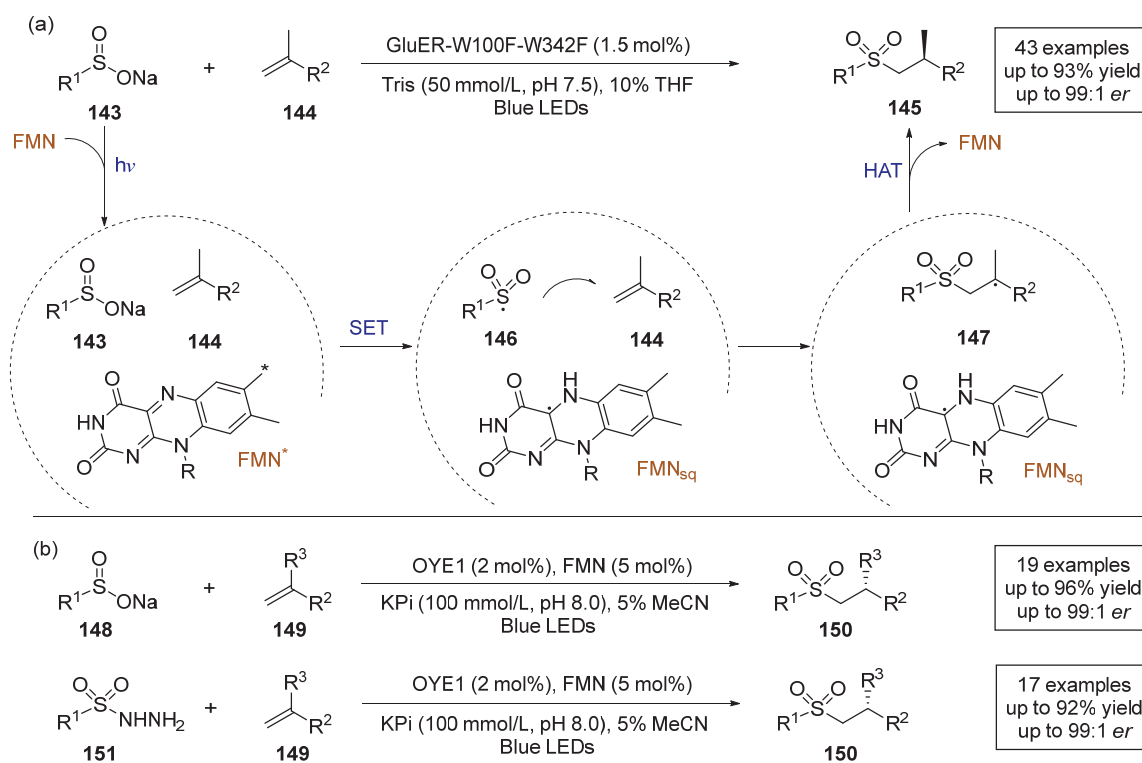
2024 年, 叶俊涛课题组^[41]报道了一例使用芳基亚磺酸钠和 α -甲基烯烃发生的不对称氢磺酰化反应 (Scheme 28a). 该研究与之前光酶催化体系中生成磺酰基自由基的方式不同^[28], 通过单电子氧化生成自由基, 拓宽了自由基前体的范围, 且无需外加辅助因子循环系统, 从而简化了反应体系. 使用黄素依赖性的烯烃还原酶突变体, 可以很好地控制反应的化学选择性和对映选择性. 该方法适用的底物范围广泛, 对于芳基和烷基取代的磺酸钠均可以顺利得到产物, 并且烯烃底物的芳环可以拓展到含氧、含硫杂环. 作者还进行了自由基捕获实验, 证明该反应通过自由基路径发生. 根据实验, 作者提出了合理的反应机理: FMN 在光照条件下被激发, 激发态 FMN 氧化芳基亚磺酸钠 **143** 生成自由基中间体 **146**. 随后该自由基在酶的活性位点与烯烃 **144** 发生自由基加成, 生成前手性自由基 **148**, 最终通过 FMN_{sq} 发生不对称的 HAT, 得到目标产物, 并再生基态 FMN. 另一种可能是, 与近端酪氨酸残基发生对映选择性 HAT, 生成产物后酪氨酸自由基再与 FMN_{sq} 反应, 再生 FMN 和酪氨酸. 机理实验证明, 后者的可能性更大.

几乎同时, 徐鉴课题组^[42]也报道了一种通过 FMN

(黄素单核苷酸)引发的光酶催化氧化还原中性自由基氢磺酰化反应 (Scheme 28b). 反应机制包括: FMN 被激发后从底物获取电子, 生成磺酰自由基, 然后这些自由基与烯烃结合, 通过 FMN_{sq} (FMN 半醌态) 进行氢原子转移, 从而完成反应. 该方法的底物适用范围更加广泛, 不仅使用芳基或烷基取代的亚磺酸钠作为自由基前体, 还拓展至芳基或者烷基取代的磺酰肼. 此外, 与之前关于由黄素依赖酶催化的光诱导非天然反应大多依赖于还原路径的研究不同, 该方法还克服了牺牲电子供体的局限性. 不仅提高了反应的化学经济性, 还扩展了光生物催化中的反应模式.

3 总结与展望

近年来, 利用光酶催化策略实现自由基不对称加成反应取得了显著进展. 光酶催化通过绿色温和的方式, 高效合成手性化合物, 展示出在对映选择性氢原子转移 (HAT) 控制方面的卓越性能, 弥补了传统不对称催化方法在这一领域的不足. 该策略不仅实现了高对映选择性的产物合成, 还通过合理的酶工程和反应优化, 为复杂化学反应提供了新的途径. 然而, 目前的光酶反应主要依赖底物的羰基作为定位基团, 导致底物种类受限, 难以涵盖更广泛的化学结构. 因此, 未来的研究应致力于开发更多种类的定位基团, 例如含氮、含硫等不同类型



图式 28 光酶催化下芳基磺酸钠和 α -甲基苯乙烯的不对称氢磺酰化反应

Scheme 28 Asymmetric hydrosulfonation of aryl sulfonates and α -methylstyrene catalyzed by photoenzymes

的官能团,以拓展光酶催化的应用范围,增强其在复杂分子合成中的通用性和灵活性。

此外,目前可用于光酶催化不对称自由基加成反应的酶种类相对有限,限制了其在更广泛化学反应中的应用。亟需开发和优化更多的天然酶和人工酶,通过定向进化和酶工程手段,增强其对非天然底物的催化能力。现有的研究主要集中在构建中心手性产物,而未来可以进一步拓展到轴手性和面手性等更复杂的手性化合物的构建,如螺环、环状以及桥环化合物等。这不仅能够丰富手性化合物的种类,还能为材料科学、药物化学和农用化学品的研发提供更多的选择。

本综述致力于填补光酶催化不对称自由基加成反应的研究空白,为该领域提供新的研究视角和理论支持。希望通过不断的研究和创新,进一步拓展光酶催化反应的应用范围,推动其在绿色化学和高效合成中的进一步发展,最终实现从实验室到工业应用的转化。

References

- [1] Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527.
- [2] Brimioulle, R.; Lenhart, D.; Maturi, M. M.; Bach, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3872.
- [3] Meggers, E. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3290.
- [4] Wang, C. F.; Lu, Z. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 179.
- [5] Ge, Q.; Tao, L. A.; Acevedo-Rocha, C. G.; Tong, S. Z.; Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 13204.
- [6] Emmanuel, M. A.; Bender, S. G.; Bilodeau, C.; Carceller, J. M.; DeHovitz, J. S.; Fu, H. G.; Liu, Y.; Nicholls, B. T.; Ouyang, Y.; Page, C. G.; Qiao, T. Z.; Raps, F. C.; Sorigué, D. R.; Sun, S. Z.; Turek-Herman, J.; Ye, Y. X.; Rivas-Souchet, A.; Cao, J. Z.; Hyster, T. K. *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 5459.
- [7] Fu, H. G.; Hyster, T. K. *Acc. Chem. Res.* **2024**, *57*, 1446.
- [8] Ming, Y.; Chen, B.; Huang, X. Q. *Synth. Biol. J.* **2023**, *4*, 651.
- [9] Biegasiewicz, K. F.; Cooper, Simon J.; Gao, X.; Oblinsky, D. G.; Kim, J. H.; Garfinkle, S. E.; Joyce, L. A.; Sandoval, B. A.; Scholes, G. D.; Hyster, T. K. *Science* **2019**, *364*, 1166.
- [10] Crisenza, G. E. M.; Mazzarella, D.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5461.
- [11] Mulliken, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 811.
- [12] Black, M. J.; Biegasiewicz, K. F.; Meichan, A. J.; Oblinsky, D. G.; Kudisch, B.; Scholes, G. D.; Hyster, T. K. *Nat. Chem.* **2019**, *12*, 71.
- [13] Clayman, P. D.; Hyster, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15673.
- [14] Gao, X.; Turek-Herman, J. R.; Choi, Y. J.; Cohen, R. D.; Hyster, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 19643.
- [15] Laguerre, N.; Riehl, P. S.; Oblinsky, D. G.; Emmanuel, M. A.; Black, M. J.; Scholes, G. D.; Hyster, T. K. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 9801.
- [16] Zhu, C. T.; Yuan, Z. B.; Deng, Z. W.; Yin, D. J.; Zhang, Y.; Zhou, J. W.; Rao, Y. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202311762.
- [17] Ye, Y. X.; Cao, J. Z.; Oblinsky, D. G.; Verma, D.; Prior, C. K.; Scholes, G. D.; Hyster, T. K. *Nat. Chem.* **2022**, *15*, 206.
- [18] Horner, J. H.; Musa, O. M.; Bouvier, A.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7738.
- [19] Ju, S. Y.; Li, D.; Mai, B. K.; Liu, X.; Vallota-Eastman, A.; Wu, J. P.; Valentine, D. L.; Liu, P.; Yang, Y. *Nat. Chem.* **2024**, *16*, 1339.
- [20] Huang, X. Q.; Wang, B. J.; Wang, Y. J.; Jiang, G. D.; Feng, J. Q.; Zhao, H. M. *Nature* **2020**, *584*, 69.
- [21] Page, C. G.; Cooper, S. J.; DeHovitz, J. S.; Oblinsky, D. G.; Biegasiewicz, K. F.; Antropow, A. H.; Armbrust, K. W.; Ellis, J. M.; Hamann, L. G.; Horn, E. J.; Oberg, K. M.; Scholes, G. D.; Hyster, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *143*, 97.
- [22] Huang, X. Q.; Feng, J. Q.; Cui, J. W.; Jiang, G. D.; Harrison, W.; Zang, X.; Zhou, J. H.; Wang, B. J.; Zhao, H. M. *Nat. Catal.* **2022**, *5*, 586.
- [23] Fu, H. G.; Cao, J. Z.; Qiao, T. Z.; Qi, Y. Y.; Charnock, S. J.; Garfinkle, S.; Hyster, T. K. *Nature* **2022**, *610*, 302.
- [24] Fu, H. G.; Qiao, T. Z.; Carceller, J. M.; MacMillan, S. N.; Hyster, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 787.
- [25] Li, M. L.; Harrison, W.; Zhang, Z. Y.; Yuan, Y. J.; Zhao, H. M. *Nat. Chem.* **2023**, *16*, 277.
- [26] Bender, S. G.; Hyster, T. K. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 14680.
- [27] Duan, X. Y.; Cui, D.; Wang, Z. G.; Zheng, D. N.; Jiang, L. Y.; Huang, W. Y.; Jia, Y. X.; Xu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202214135.
- [28] Chen, X. Y.; Zheng, D. N.; Jiang, L. Y.; Wang, Z. G.; Duan, X. Y.; Cui, D.; Liu, S.; Zhang, Y.; Yu, X. M.; Ge, J. Y.; Xu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202218140.
- [29] Ouyang, Y.; Turek-Herman, J.; Qiao, T. Z.; Hyster, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 17018.
- [30] Zhang, Z. Y.; Feng, J. Q.; Yang, C.; Cui, H. Y.; Harrison, W.; Zhong, D. P.; Wang, B. J.; Zhao, H. M. *Nat. Catal.* **2023**, *6*, 687.
- [31] Harrison, W.; Jiang, G.; Zhang, Z. Y.; Li, M. L.; Chen, H. Y.; Zhao, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 10716.
- [32] Lei, C.; Dian, L.; Mai, B. K.; Bo, Z. Y.; Da, C. L.; Peng, L.; Yang, Y. *Science* **2023**, *381*, 444.
- [33] Wang, T. C.; Mai, B. K.; Zhang, Z.; Bo, Z. Y.; Li, J. D.; Liu, P.; Yang, Y. *Nature* **2024**, *629*, 98.
- [34] Ouyang, Y.; Page, C. G.; Bilodeau, C.; Hyster, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 13754.
- [35] Wang, T. C.; Zhang, Z.; Rao, G. D.; Li, J. D.; Shirah, J.; Britt, R. D.; Zhu, Q. L.; Yang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 22476.
- [36] Liu, Y.; Bender, S. G.; Sorigue, D.; Diaz, D. J.; Ellington, A. D.; Mann, G.; Allmendinger, S.; Hyster, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 7191.
- [37] Chen, B.; Li, R. J.; Feng, J. Q.; Zhao, B. B.; Zhang, J. W.; Yu, J. H.; Xu, Y. Y.; Xing, Z. Q.; Zhao, Y.; Wang, B. J.; Huang, X. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 14278.
- [38] Li, M. L.; Yuan, Y. J.; Harrison, W.; Zhang, Z. Y.; Zhao, H. M. *Science* **2024**, *385*, 416.
- [39] Zhao, B. B.; Feng, J. Q.; Yu, L.; Xing, Z. Q.; Chen, B.; Liu, A.; Liu, F. L.; Shi, F. M.; Zhao, Y.; Tian, C. L.; Wang, B. J.; Huang, X. Q. *Nat. Catal.* **2023**, *6*, 996.
- [40] Sun, S. Z.; Nicholls, B. T.; Bain, D.; Qiao, T. Z.; Page, C. G.; Musser, A. J.; Hyster, T. K. *Nat. Catal.* **2023**, *7*, 35.
- [41] Shi, Q. L.; Kang, X. W.; Liu, Z. Y.; Sakthivel, P.; Aman, H.; Chang, R.; Yan, X. Y.; Pang, Y. B.; Dai, S. B.; Ding, B.; Ye, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 2748.
- [42] Jiang, L. Y.; Zheng, D. N.; Chen, X. Y.; Cui, D.; Duan, X. Y.; Wang, Z. G.; Ge, J. Y.; Xu, J. *ACS Catal.* **2024**, *14*, 6710.

(Cheng, F.)