

光氧化还原催化的 C-糖基化反应

李晨 焦毅 施笑然 杨毅强 俞寿云*

(南京大学化学化工学院 生命分析化学国家重点实验室 南京 210023)

摘要 光氧化还原催化已成为构建 C-糖苷的一种多功能、高效的反应手段, 为合成结构多样的 C-糖基化合物提供了新途径. 利用这一温和绿色的合成工具已经合成了官能团多样化的 C-糖苷类化合物, 对糖类化学研究产生了促进性的影响. 对近年来利用光氧化还原催化构建 C-糖苷的反应类型进行分类和系统总结, 目前利用光氧化还原催化构建 C-糖苷的反应模式分为传统光催化剂参与的氧化还原反应、激发态过渡金属参与的氧化还原反应、光氧化还原/过渡金属协同催化的偶联反应和光激发电子供体-受体复合物介导的反应四种类型. 此外, 还对涉及的反应机理也进行了较为详细的讨论.

关键词 光氧化还原催化; 糖苷化; C-糖苷化; 糖基自由基

Photoredox-Catalyzed C-Glycosylation Reactions

Li, Chen Jiao, Yi Shi, Xiaoran Yang, Yiqiang Yu, Shouyun*

(State Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023)

Abstract Photoredox catalysis has become a multifunctional and efficient reaction method for constructing C-glycosides, which provides a new pathway for synthesizing complicated carbohydrate. This mild green synthetic tool has been used to synthesize C-glycosides with diverse functional groups, which has a promoting effect on carbohydrate chemistry research. The types of C-glycosidic reactions constructed through photoredox catalysis, which are categorized as a conventional photoredox catalysis, redox reactions involving excited-state transition metals, dual photoredox/transition metal (TM)-catalyzed cross-coupling reaction and light-excited electron donor-acceptor complex, are systematically summarized. In addition, a detailed description of the reaction mechanisms is provided.

Keywords photoredox catalysis; glycosylation; C-glycosylation; glycosyl radical

糖类化合物、蛋白质和核酸为生命的三大基本物质. 糖类化合物广泛分布于天然产物和药用分子中, 它不仅是生物体内的能量来源与结构物质, 而且在许多重要的生理过程中也发挥着极为重要的作用, 包括分子间识别、细胞间信息传递、免疫应答反应以及细胞的分化和凋亡等^[1-4]. 糖类化合物通常是通过糖苷键连接在一起的, 大部分糖苷化合物主要由 C—O 糖苷键连接而成. 近年来, N-糖苷类化合物的合成及修饰也得到了广泛关注^[5-8]. 该类化合物不仅具有抗菌抗炎、免疫调节、抗肿瘤和抗病毒等重要的药理活性, 而且在调节细胞的生理功能上发挥着重要的作用. 然而, O/N-糖苷类化合物容易被胃酸和糖苷水解酶破坏, 在起治疗作用之前可能会被机体代谢, 影响其生物利用度.

C-糖苷类化合物(C-glycosides)是一类苷元和糖基通过 C—C 键连接而成的糖类化合物, 在生理环境中能够稳定存在, 从而可能表现出更加出色的生物利用度和药用效果. C-糖苷类化合物属于伪糖苷化合物, 因此国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)建议使用 C-糖基化合物(C-glycosyl compounds)代替 C-糖苷类化合物^[9]. 由于 C-糖苷类化合物这一名词已经在文献中被广泛使用, 本综述中不区分这两种说法.

C-糖苷类化合物虽然种类较少, 但因其相较于 O-糖苷或 N-糖苷有更强的化学稳定性, 在生物化学、药物化学及材料科学等领域有着重要的应用(图 1). 达格列净(Dapagliflozin)是一种 C-芳基糖苷类化合物, 它是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2)抑制剂, 美国食品

* Corresponding author. E-mail: yushouyun@nju.edu.cn

Received August 5, 2024; revised October 4, 2024; published online November 20, 2024.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22171133).

国家自然科学基金(No. 22171133)资助项目.

药品监督管理局(FDA)于 2014 年 1 月批准其用于 II 型糖尿病的治疗^[10]. 瑞德西韦(Remdesivir)是一类 C-核苷类(C-nucleosides)药物, 碱基与糖基通过 C—C 键连接, 该化合物对新型冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)有强效抑制作用, 在原代人呼吸道上皮细胞培养体系中, 对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的半数抑制浓度 EC_{50} 值为 74 nmol/L, 而在延迟脑肿瘤细胞中, 对鼠肝炎病毒的 EC_{50} 值为 30 nmol/L^[11]. 生物体内也含有 C-核苷化合物来调控自身的生物功能. Karikó 和 Weissman 等^[12]发现将假尿苷或 N^1 -甲基假尿苷引入 mRNA, 能有效降低 mRNA 疫苗的免疫原性, 增强 mRNA 的稳定性, 且增强其蛋白表达能力. Karikó 和 Weissman 在核苷碱基修饰方面的发现使得开发针对 COVID-19 的有效 mRNA 疫苗成为可能, 他们因此获得了 2023 年诺贝尔生理学或医学奖. 焦土霉素 Showdomcin 是从焦链霉素 *Streptomyces showdoensis* 分离出的一种核苷酸生物合成阻断剂^[13]. 在生物化学领域, C-糖苷也可以作为分子探针来研究 DNA 或 RNA 聚合酶和反转录酶的活性和机制^[14]. Kool 课题组^[15]报道疏水键的相互作用力也可以完成有效的碱基配对, 设计出以芳基为苷元的 C-糖苷来模仿 DNA 碱基的结构, 这些 C-糖苷可以通过疏水键的作用力完成碱基和碱基之间的配对. 他们将该类化合物设计为分子探针来研究 DNA 复制和转录等相关机制.

由于 C-糖苷类化合物具有非常重要的药理活性和生理功能, 它们的合成引起了化学家的广泛重视. 合成 C-糖苷类化合物的核心问题是如何构建 C—C 糖苷键, 其中最为经典的是过渡金属催化的离子型反应^[16-18], 然而, 近些年来糖基自由基也常常被用作关键中间体构建 C-糖苷键^[19-24]. 在糖 C(1)位产生的自由基通常会有两种

类型: 平伏型 σ 自由基和直立型 σ 自由基, 由于邻位氧的孤对电子的存在, 无论是呋喃型五元糖环或者吡喃型六元糖环, 直立型 σ 自由基更加稳定并且具有较强的亲核性. 由于糖基自由基这些性质, 该中间体常常被利用于 C-糖苷键的合成. 传统方法常使用自由基引发剂、高温或者高压汞灯照射特殊的糖类底物来得到糖 C(1)位自由基, 而且制备该类糖自由基前体往往需要多步制备, 在该类方法中 C-糖苷化转化的效率低, 立体选择性差和底物兼容性不好(Scheme 1).

近年来, 光化学(特别是可见光氧化还原催化^[25])提供了一种温和且高效的糖基化反应的方法, 该策略引起了越来越多的重视^[26]. 迄今为止, 利用温和的光催化条件来构建 C—O^[27-29]、C—N^[30-31]和 C—S^[32-33]糖苷键的反应不断丰富, C—C 糖苷键的构建同样引起了人们浓厚的兴趣. 在光氧化还原的条件下, 预官能团化的糖基化合物被氧化或者被还原产生相应的糖基自由基, 该自由基可以被多种自由基受体捕获, 从而实现 C-糖苷键构建^[34]. 为了充分发挥光催化氧化还原策略在 C-糖苷化反应中的作用, 研究者们设计了多种高反应活性的糖基自由基前体. 目前利用光氧化还原催化构建 C-糖苷的反应模式分为传统光催化剂参与的氧化还原反应、激发态过渡金属参与的氧化还原反应、光-金属协同催化的偶联反应和光激发电子供体-受体复合物介导的反应四种. 反应中所形成的糖基自由基中间体进行了一系列后续 C-官能团化反应, 包括糖类化合物的烷基化、(杂)芳基化、烯基化以及炔基化反应等, 合成了结构多样的 C-糖苷类化合物. 本文将根据光氧化还原催化构建 C-糖苷的四种反应模式, 对该领域构建 C-糖苷化合物的工作进行系统的总结(Scheme 2).

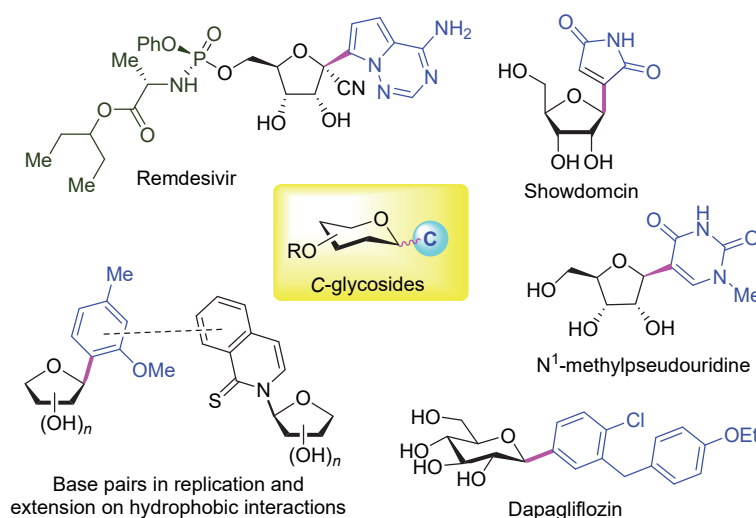
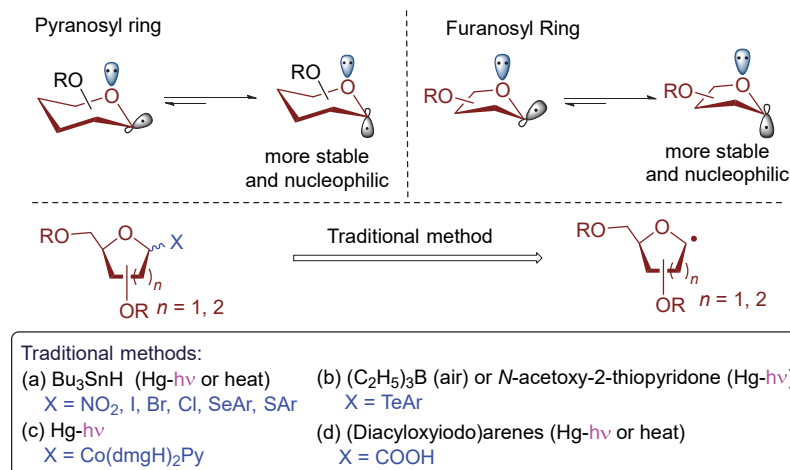
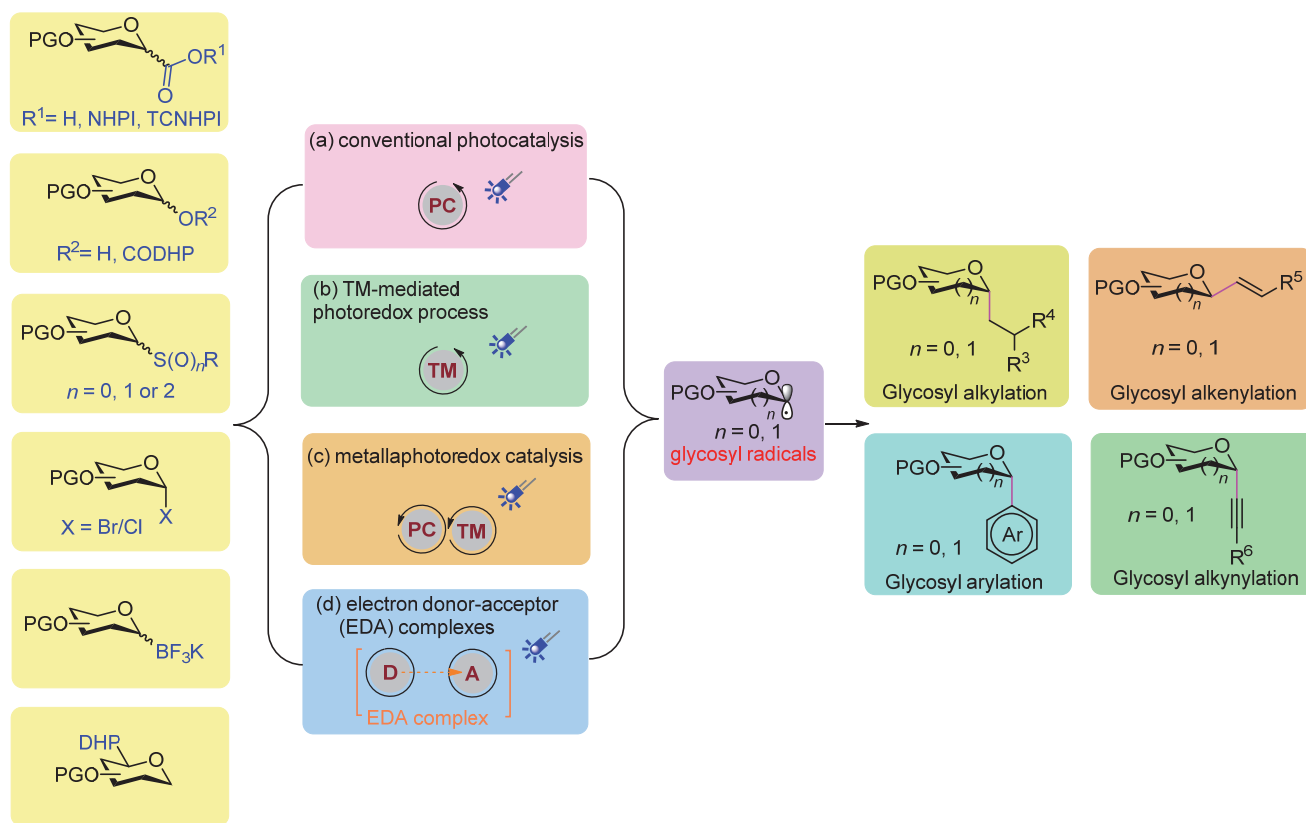


图 1 代表性 C-糖苷类化合物

Figure 1 Representative compounds of C-glycosides



图式 1 糖自由基介导的 C-糖苷键构建
Scheme 1 Glycosyl radical-mediated C-glycosylation



图式 2 光氧化还原催化 C-糖基化反应的主要途径
Scheme 2 Main pathways of photoredox-catalyzed C-glycosylation reaction

1 传统光催化剂参与的氧化还原反应

传统光催化剂参与的光化学反应已经发展较为成熟了, 在构建 C-糖苷的诸多光化学方法中也是应用最为广泛的一种. 在该反应中仅需加入一种光催化剂作为吸光物种, 激发态的光催化在催化循环中得到电子或者给出电子, 这一过程涉及氧化或者还原淬灭循环, 取决于反应物和催化剂的性质. 整个反应的催化模式较为简

单, 反应条件也很容易实现和操作.

1.1 C-糖基烷基化反应

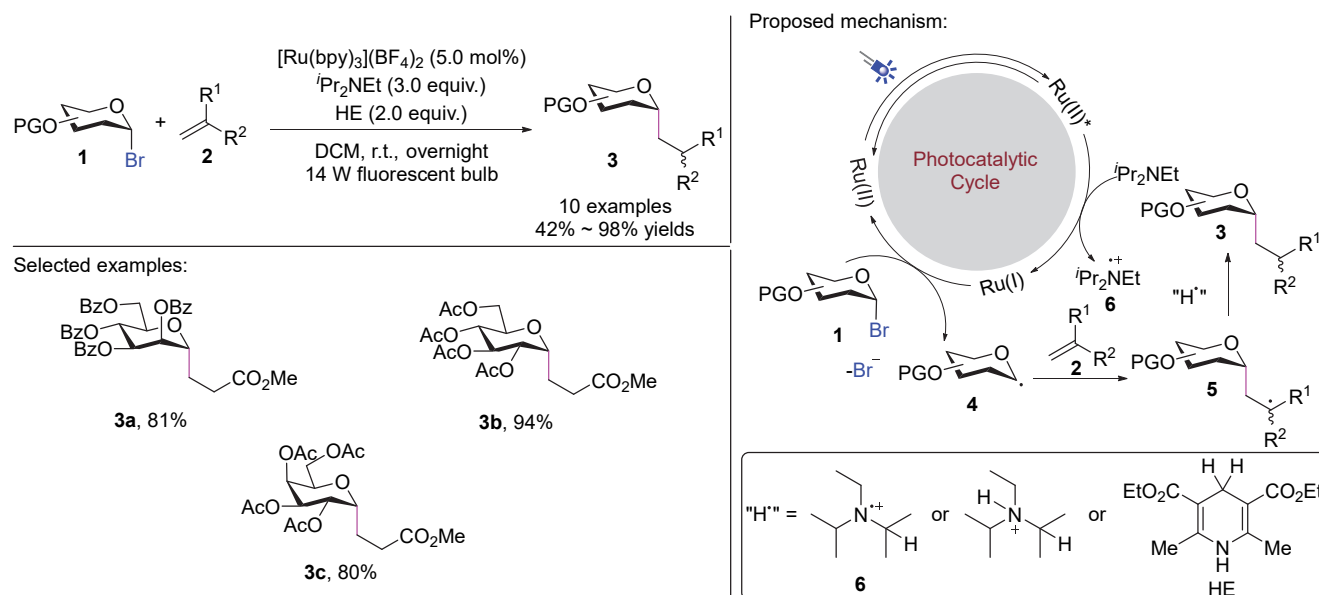
2010 年, Gagné 课题组^[35]报道了可见光介导下的糖基溴代物与烯烃的自由基加成反应(Scheme 3). 该反应以 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{BF}_4)_2$ 作为光催化剂, *N,N*-二异丙基乙胺 (DIPEA) 作为还原剂, 1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二羧酸二乙酯 (Hantzsch Ester, HE) 作为质子源, 成功实现了

糖基溴代物异头碳的高 α 立体选择性烷基化反应. 作者提出了可能的机理: 激发态的光催化剂 Ru(II)^* 被 DIPEA 还原为低价态的 Ru(I) , 糖基溴代物被低价态的 Ru(I) 还原为糖基自由基中间体 **4**, 同时产生基态光催化剂 Ru(II) 进行下一个催化循环; 糖基自由基 **4** 与烯烃 **2** 发生自由基加成得到烷基自由基中间体 **5**, **5** 与 DIPEA 阳离子自由基 **6** 或者 HE 发生氢原子转移即可生成目标产物.

2021 年, 胡祥国课题组^[36]开发了糖基溴化物 **7** 和三

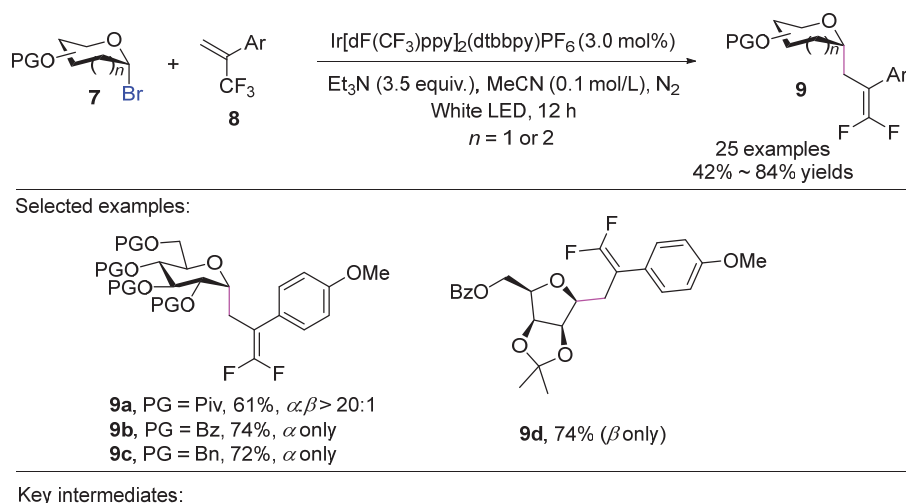
氟甲基芳基烯物种 **8** 在光介导下脱氟偕二氟烷基化的反应. 该反应以 $\text{Ir[dF(CF}_3\text{)ppy]}_2\text{(dtbbpy)PF}_6$ 为光催化剂, 三乙胺为还原剂, 在蓝光照射下引发反应. 这一策略具有较高的 α -立体选择性, 且反应条件温和, 不需要强氧化剂/还原剂, 非常适合用于后期相关杂芳烃和复杂药物分子的氟引入修饰. 在该反应中所生成的关键阴离子中间体 **10** 发生迅速脱氟负离子, 产生目标化合物 **9** (Scheme 4).

2024 年, 俞寿云课题组^[37]同样以糖基溴代物为自



图式 3 可见光介导的糖基溴化物与烯烃的烷基化

Scheme 3 Visible-light-mediated alkylation reaction of glycosyl bromides with olefins



图式 4 光介导的脱氟偕二氟烷基化反应

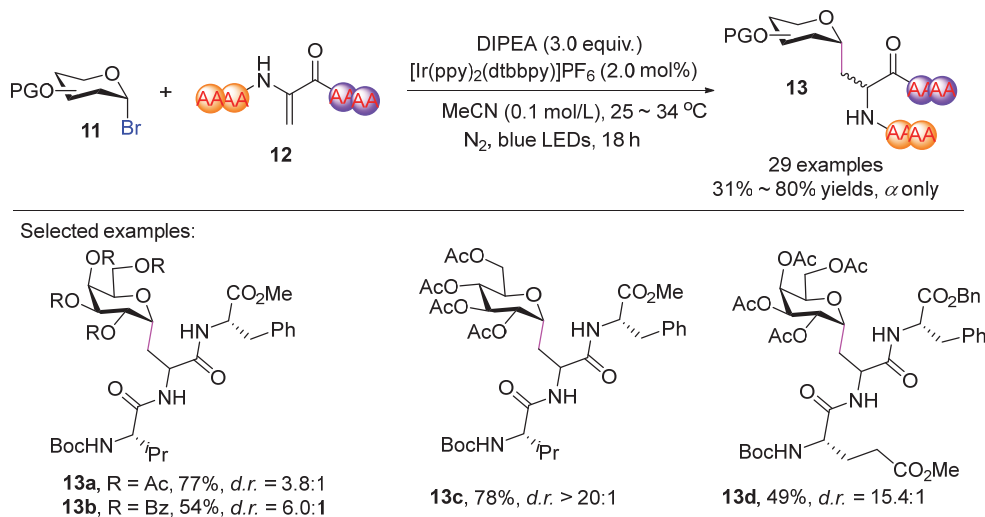
Scheme 4 Photomediated defluorinative *gem*-difluoroallylation reaction

由基前体, $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ 为光催化剂, DIPEA 为还原剂, 在可见光作用下实现了多肽 Dha 的糖基化修饰, 合成了结构多样的 C-糖基多肽类化合物 **13**, 为糖肽类物质的合成提供了新途径(Scheme 5).

Di Carmine 课题组^[38]也报道了类似的糖基烷基化工作(Scheme 6). 他们同样以糖基溴代物 **14** 为糖基自由基前体, 用 MeCN/H₂O 为混合溶剂, 一价铜复合物

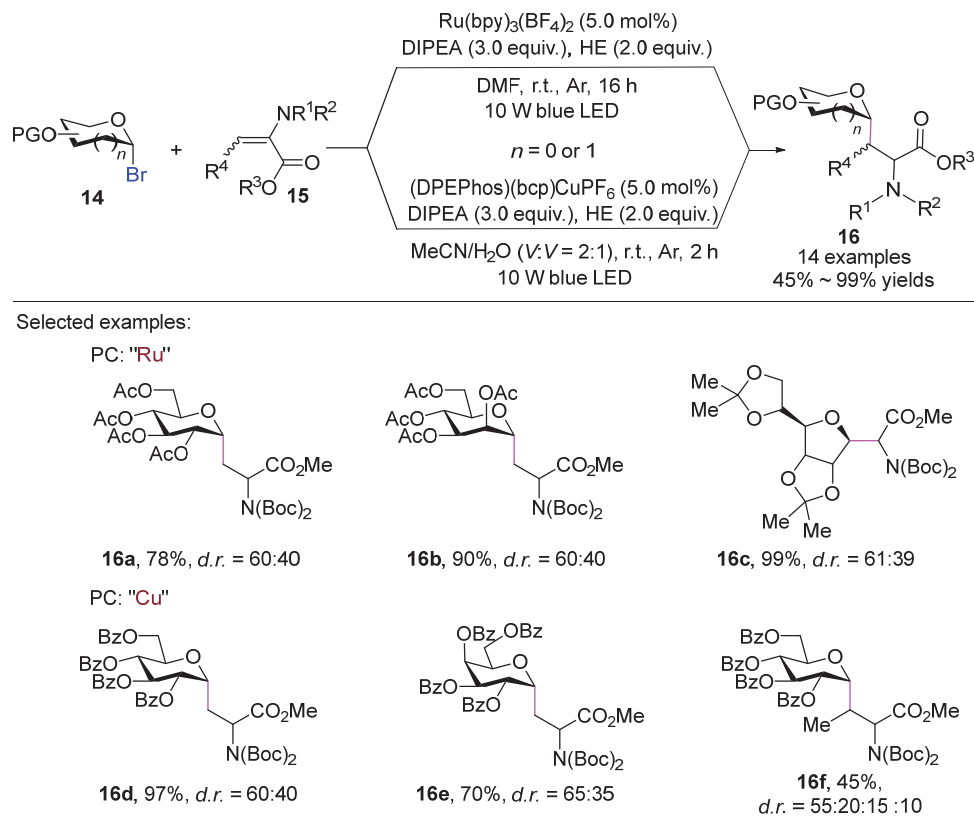
(DPEPhos)(bcp)CuPF₆ 为光催化剂, 反应 2 h 即可得到 C-糖苷化产物. 由于底物抑制, 光催化剂(DPEPhos)(bcp)-CuPF₆ 复合物不起作用时, 以常见的 Ru(bpy)₃(BF₄)₂ 为光催化剂实现此反应过程. 这两种方法均以 DIPEA 为还原剂, HE 为氢转移试剂, 成功合成了 α -C-糖苷丙氨酸类衍生物 **16**.

梁永民课题组^[39]报道了活化烯烃的糖基芳基双官



图式 5 糖基溴化物对多肽 Dha 的糖基化修饰

Scheme 5 Glycosylation of peptide Dha by glycosyl bromides



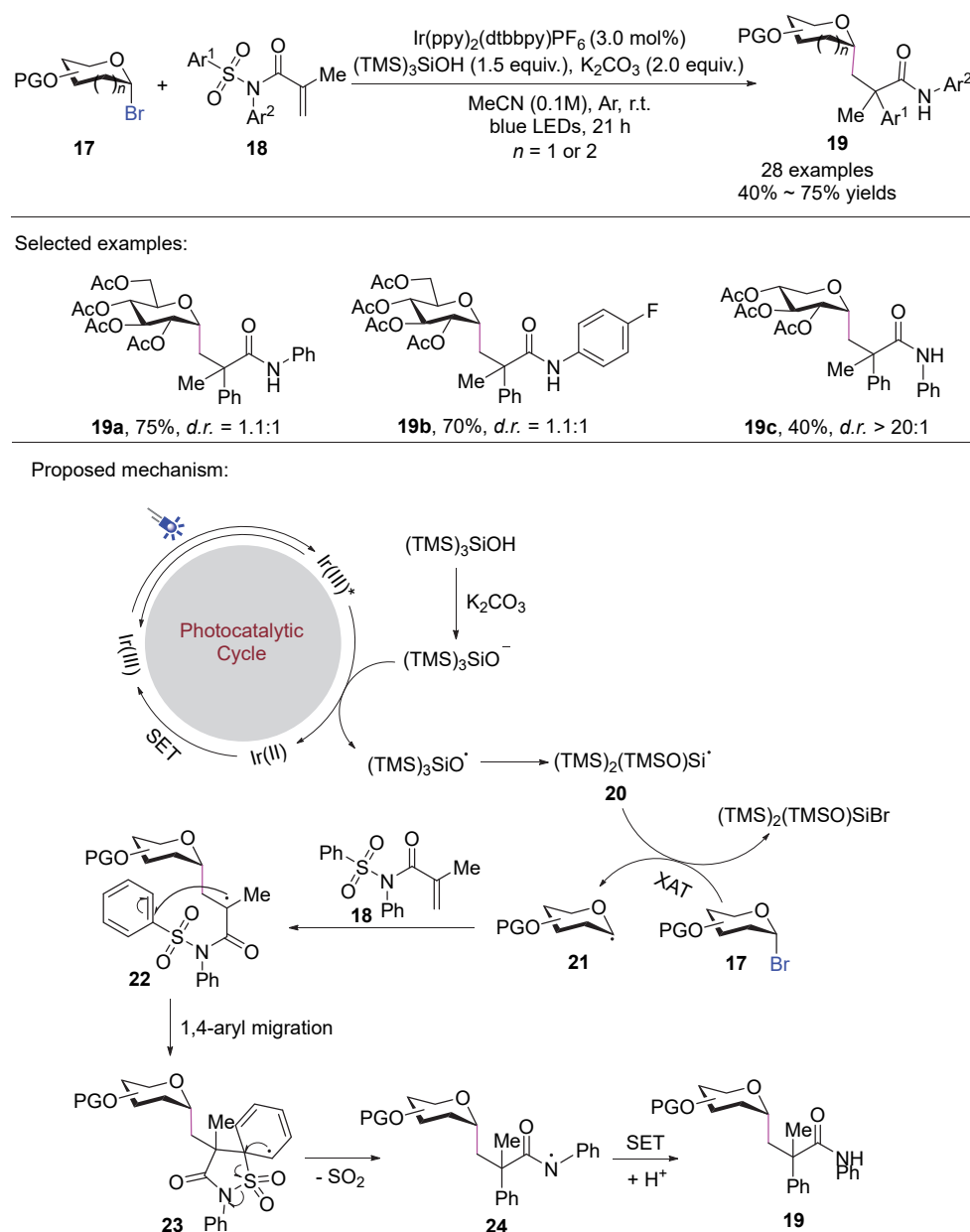
图式 6 α -C-糖基丙氨酸类似物的合成

Scheme 6 Synthesis of α -C-glycosyl alanine analogues

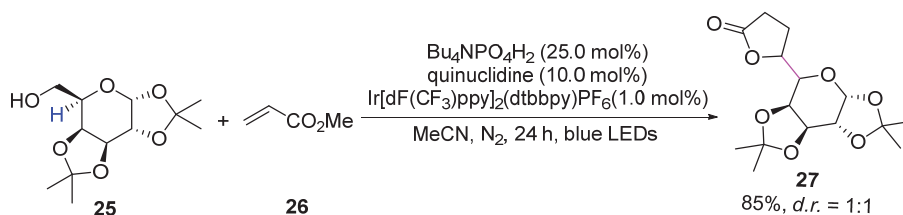
能团化反应(Scheme 7). 此策略仍以糖基溴代物 **17** 为自由基前体, 利用 $(\text{TMS})_3\text{SiOH}$ 被激发态光催化剂 Ir(III)^* 氧化后发生 β 迁移而产生硅基自由基 **20**, 然后硅基自由基 **20** 与糖基溴代物发生卤原子迁移(XAT)过程后得到糖基自由基中间体 **21**, 接着该自由基与烯炔 **18** 加成产生烷基自由基中间体 **22**, 然后快速发生关键的 1,4-芳基迁移形成环状自由基中间体 **23**, 紧接着脱除 SO_2 生成氮自由基中间体 **24**, 随后 **24** 再被低价态光催化剂 Ir(II) 还原及质子化得到目标化合物 **19**.

2015 年, MacMillan 课题组^[40]报道了可见光介导下的氢原子转移机制来实现醇与丙烯酸甲酯高选择性的 α -烷基化/内酯化反应(Scheme 8). 在这一新颖的催化模

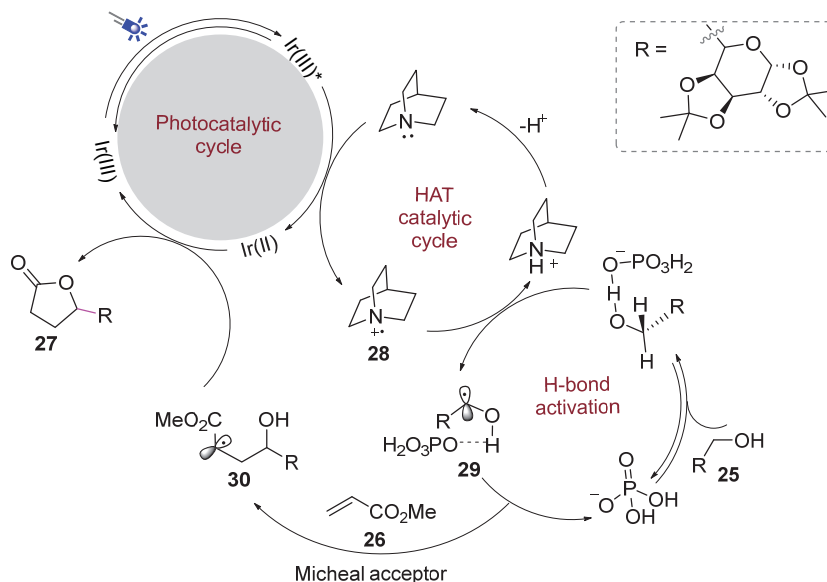
式中, 采用 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 作为光催化剂, 奎宁环(quinuclidine)作为还原剂和氢原子转移(HAT)试剂. 引入的磷酸四正丁基铵在反应中发挥了重要作用, 显著提高了底物醇对 C—H 中氢原子的选择性. 该策略已被成功应用于糖基底物. 如 Scheme 8 所示, 在该反应中, 奎宁环被激发态光催化剂 Ir(III)^* 氧化生成氮正离子自由基 **28**. 磷酸四正丁基铵激活底物 **25** 中 C(6)-位裸露的羟基后, **28** 选择性地攫取氢原子, 形成糖基自由基中间体 **29**. 该中间体在解离磷酸根后与烯炔 **26** 加成, 生成烷基自由基中间体 **30**. 随后, 该中间体受到还原态光催化剂 Ir(II) 的还原以及再质子化和内酯化, 最终得到目标化合物 **27**.



图式 7 可见光诱导活化烯烃的糖芳基化
Scheme 7 Visible-light-induced glycoarylation of activated olefins



Proposed mechanism:



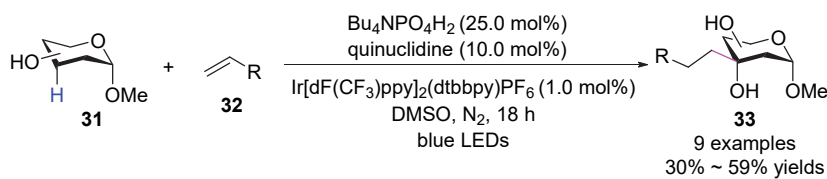
图式 8 醇的 C-烷基化

Scheme 8 C-Alkylation of alcohols

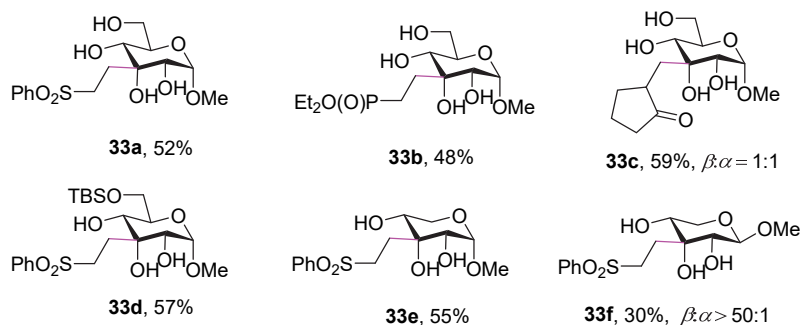
Witte 团队^[41]在 MacMillan 课题组工作的基础上, 报道了可见光诱导的无保护单糖的选择性 C(3)-位 C—C 键的形成反应 (Scheme 9). 该策略同样以 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 为光催化剂, 奎宁环为还原剂及 HAT

试剂, 磷酸四正丁基铵为底物 31 的羟基选择性活化剂, 在二甲基亚砜 (DMSO) 为溶剂下, 蓝光引发反应 18 h 即可实现无保护单糖的 C(3)-位烷基化反应。

2018 年, Hari 课题组^[42]报道了以 2'-脱氧-5'-O-邻苯



Selected examples:



图式 9 无保护单糖的位点选择性烷基化

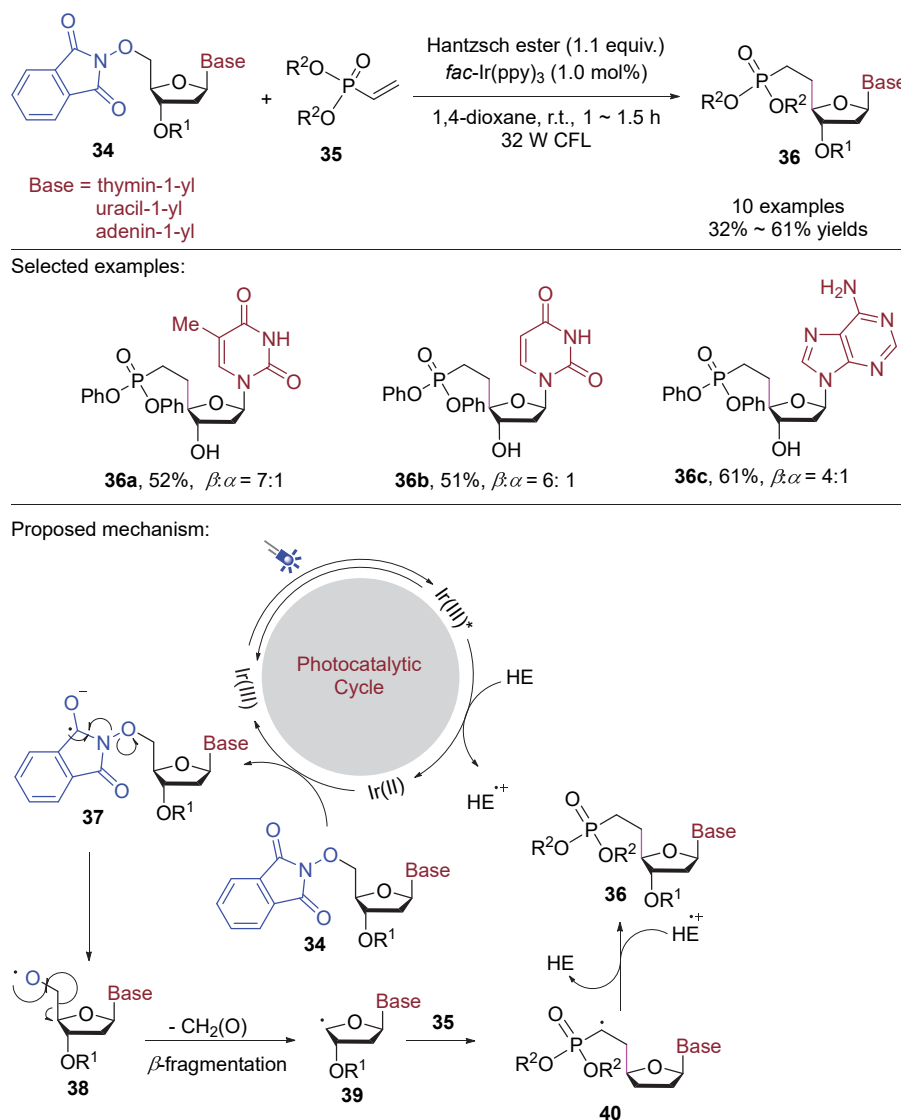
Scheme 9 Site-selective alkylation of unprotected monosaccharides

二甲酰亚胺核苷类化合物 **35** 为糖基自由基前体, *fac*-Ir(ppy)₃ 为光催化剂, HE 为还原剂, 使核糖底物去甲酰化, 实现 C(4)-位烷基化反应的策略(Scheme 10). 该工作可能的机理为: 激发态光催化剂 Ir(III)* 被 HE 还原为 Ir(II), 底物 **35** 再被低价态的光催化剂 Ir(II) 还原为阴离子自由基中间体 **37**. 然后, **37** 发生均裂生成烷氧自由基中间体 **38**, 同时脱除邻苯二甲酰亚胺盐. 随后, **38** 快速发生 β -裂解脱去甲醛生成核糖 C(4)-位烷基自由基 **39**, 接着与烯烃受体加成产生新的烷基自由基 **40**. 最后, 自由基 **40** 再被 HE 自由基阳离子还原质子化而生成目标产物 **36**.

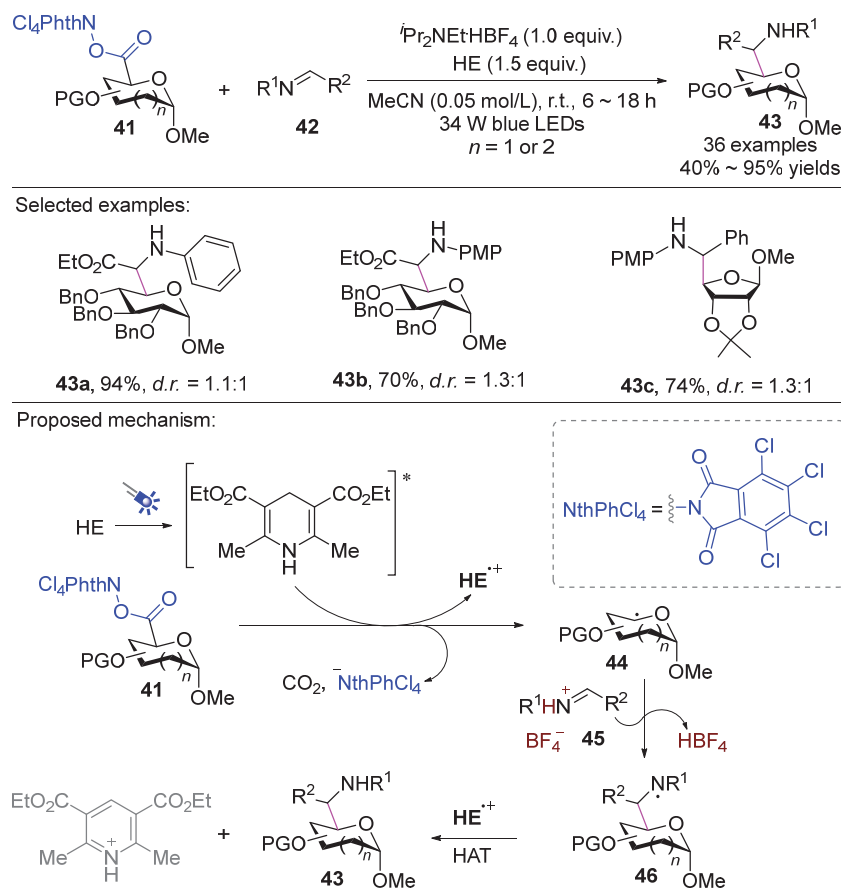
2019 年, 王卫课题组^[43]开发了一种糖基 C(6)-位 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺酯 **41** 与芳基亚胺 **42** 高效合成 C-糖基氨基酸类衍生物的方法(Scheme 12). 该策略与传

统的光催化氧化还原方法显著不同, 因为在该反应中, 反应物 HE 本身能够被光激发启动反应. 此外, 四氟硼酸的铵盐被引入作为催化剂, 以促进反应的进行. 这一反应条件表现出良好的官能团耐受性, 合成了 36 种 C-糖基氨基酸类化合物, 产率从中等至优良. 该反应的机理如 Scheme 11 所示: 首先 HE 被光激发形成激发态的 HE*, 底物 **41** 被激发态的 HE* 还原脱去一分子 CO₂ 和全氯代的邻苯二甲酰亚胺生成糖基自由基中间体 **44**. 亚胺底物 **42** 被四氟硼酸活化形成亚胺盐中间体 **45**, 该中间体作为亲电试剂被 **44** 进攻产生氮自由基中间体 **46**, 再从自由基阳离子 HE⁺⁺ 中攫氢实现目标化合物 **43** 的生成.

同年, Witte 课题^[44]报道了糖基 C(5)-位光氧化还原催化的脱羧立体选择性的烷基化反应(Scheme 12). 该



图式 10 去甲酰化 1,4-加成合成 5'-磷酸核苷的 5'-卡巴类似物
Scheme 10 Deformylative 1,4-addition to synthesize 5'-carba analogs of nucleoside 5'-phosphates

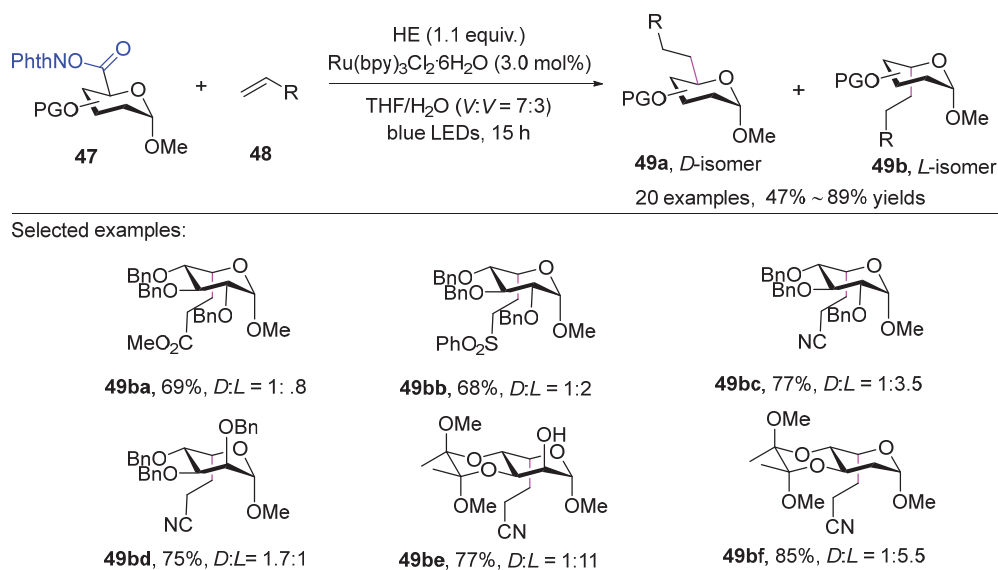


图式 11 C-糖基氨基酸的合成
Scheme 11 Synthesis of C-glycosyl amino acids

工作同样以糖的 C(6)-位 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(NHP ester)为光氧化还原活性基团, Ru(bpy)₃Cl₂•6H₂O 为光催化剂, HE 为还原剂及氢原子供体, 在四氢呋喃(THF)溶

液中蓝光引发该反应,生成了一系列 C(5)-位 *D*-至 *L*-烷基化单糖衍生物 **49**.

2019 年, Taylor 课题组^[45]采用二芳基硼酸作为共催



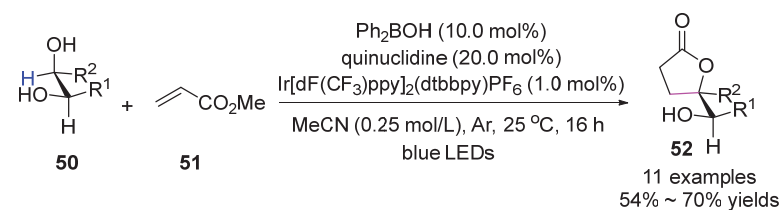
图式 12 糖基 NHP 酯的立体化学反转脱羧光烷基化

Scheme 12 Decarboxylative photoalkylation of glycosyl NHP esters via inversion of stereochemistry

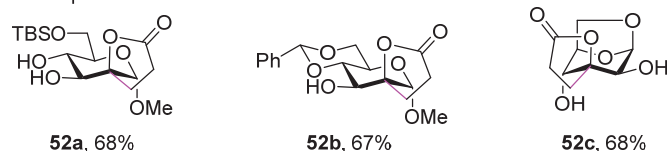
化剂, 在光氧化还原条件下, 以奎宁环作为氢原子转移 (HAT) 介质, 并使用 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 作为光催化剂, 实现了糖类化合物的区域选择性和立体选择性的 C—H 烷基化反应 (Scheme 13). 该策略可能的反应途径如 Scheme 13 所示: 首先激发态的光催化剂 Ir(III)^* 氧化奎宁环生成奎宁环氮正离子自由基 **31**, 同时产生低价态 Ir(II) ; 糖基底物 **50** 与二芳基硼酸络合形成活性离子对中间体 **53**, 随后自由基 **31** 区域选择性地攫取 **54** 的氢原子生成烷基自由基 **55**, 再与烯烃 **51** 加成后迅速被低价态 Ir(II) 还原, 然后质子化生成产物与二芳基硼酸络合的复合物 **56**; 最后, 一分子的糖基底物 **50** 与产物

复合物 **56** 进行配体交换解离出产物 **52**, 新生成的糖底物与二芳基硼酸活化的中间体将继续下一个催化循环.

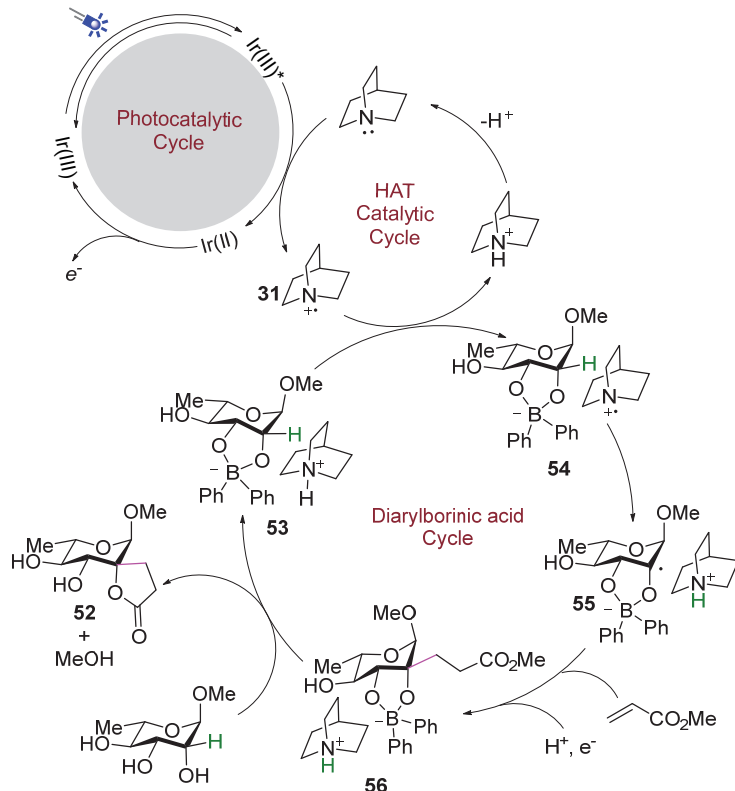
2021 年, Kuninobu 课题组^[46]报道了吡喃糖类衍生物与缺电烯烃的区域选择性 C—H 烷基化反应 (Scheme 14). 该研究采用 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 作为光催化剂, K_3PO_4 作为碱, 二氯乙烷 (DCE) 与 H_2O 的混合物作为溶剂, 在蓝光照射下引发与缺电子烯烃 **58** 的反应, 成功实现了 C(2)-位的烷基化反应. 在这一过程中, 激发态 Ir(III)^* 与碱反应生成氮自由基中间体 **60**, 随后发生 1,6-氢原子迁移生成关键的 C(2)-位烷基自由基中间体 **61**, 接着进行后续反应.



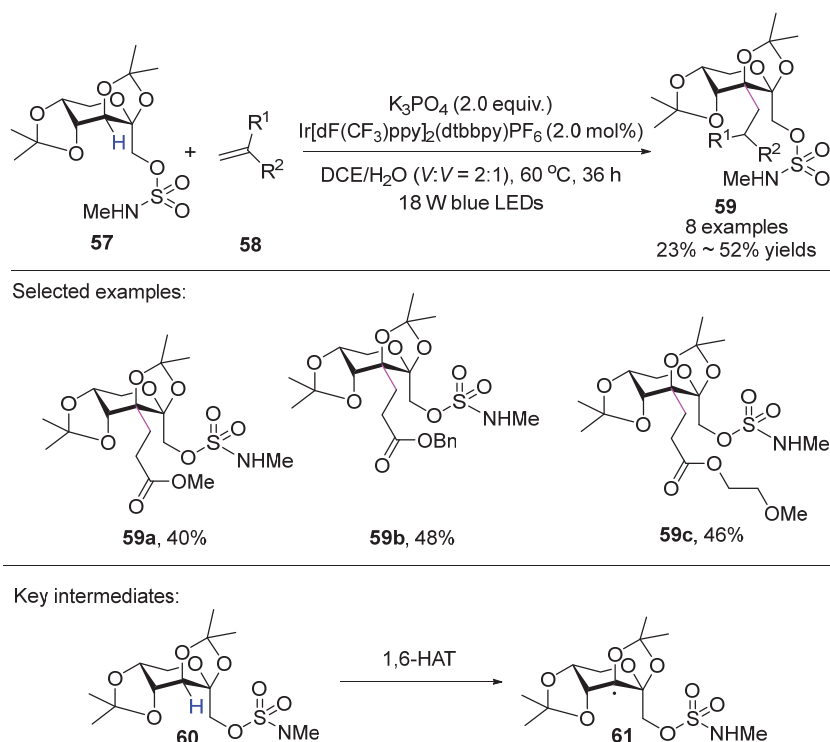
Selected examples:



Proposed mechanism:



图式 13 光氧化还原催化位点和立体选择性 C—H 烷基化
Scheme 13 Photoredox catalytic site- and stereoselective C—H alkylations



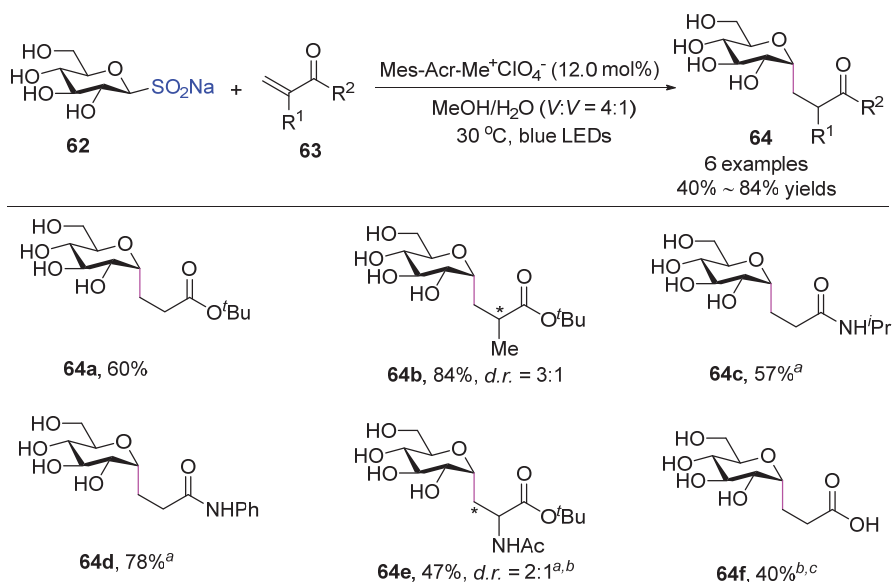
图式 14 吡喃糖衍生物的光氧化还原催化区域选择性 C—H 烷基化

Scheme 14 Photoredox catalytic regioselective C—H alkylation of fructopyranose derivative

2023 年, Yoritake 课题组^[47]报道了光氧化还原催化葡萄糖基亚磺酸盐和迈克尔受体的 C-糖基化反应 (Scheme 15). 该反应利用高氧化态的吡啶盐 10-甲基-9-均三甲苯基吡啶高氯酸盐 (Mes-Acr-Me⁺ ClO₄⁻) 为光催化

剂, 以 MeOH 和 H₂O 混合物 (体积比为 4 : 1) 为溶剂, 在可见光引发下实现了裸露葡萄糖基亚磺酸盐脱 SO₂ 的 C(1)-位烷基化反应. 此外, 该反应在甲醇与磷酸缓冲液中同样适用, 为大分子 C-糖苷化反应奠定一定基础.

钮大文课题组^[48]以种类更多样的糖基亚磺酸盐 **65** 为糖基自由基前体, 实现了对含有双键的 DNA 进行修



^a Ir[dF(CF₃)ppy]₂(bbpy)PF₆ was used. ^b Reaction in MeOH/phosphate buffer (pH = 7).

^c Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ was used.

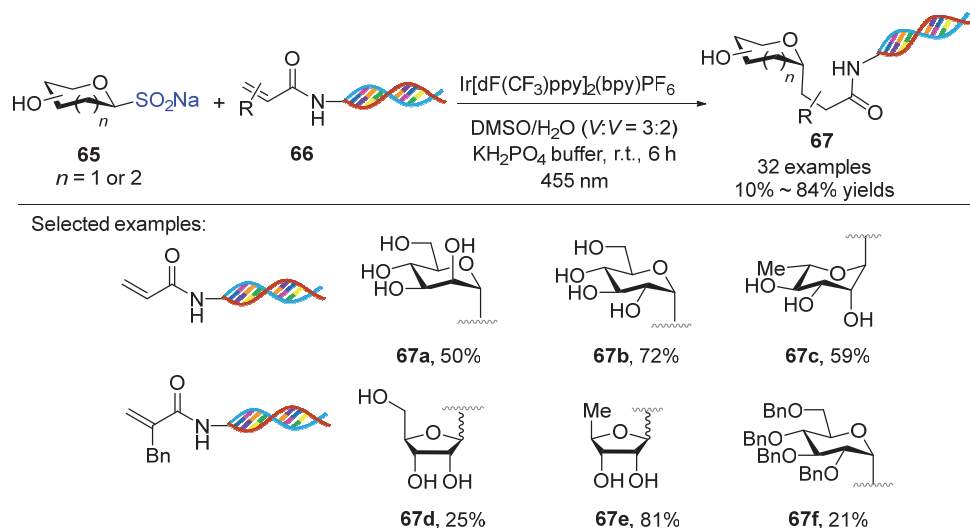
图式 15 葡萄糖基亚磺酸盐和迈克尔受体的 C-糖基化反应

Scheme 15 C-Glycosylation of glycosyl sulfinates and Michael acceptors

饰, 成功将糖基引入到大分子 DNA 中(Scheme 16). 该反应中用 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 为光催化剂, 以 KH_2PO_4 缓冲的 $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ 混合液为反应溶剂, 室温反应 6 h 即可得到多种裸露糖基对带有缺电子烯烃的 DNA 修饰产物 **67**.

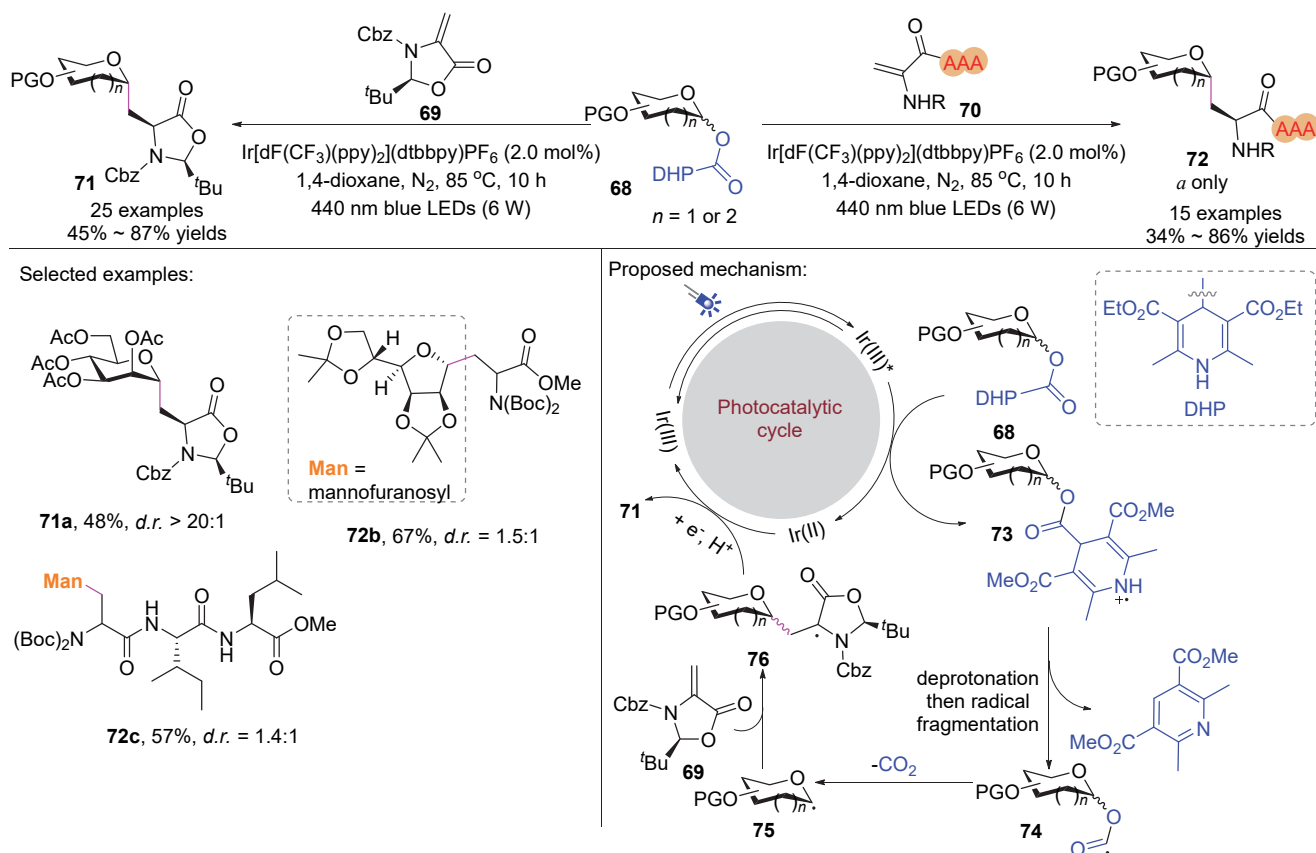
2023 年, 朱峰课题组^[49]报道了利用糖基活性酯

DHP 为糖基自由前体合成一系列 C-糖基氨基酸和 C-糖基多肽的方法(Scheme 17). 他们以 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 为光催化剂, 1,4-二氧六环为反应溶剂, 在氮气氛围下 440 nm 蓝光引发反应, 10 h 即可以温和的反应条件得到丰富多样的 C-糖肽类化合物. 该反应可能的机理如 Scheme 18 所示: 糖基活化酯 **68** 首先被激发态的



图式 16 光氧化还原催化合成糖类-DNA 偶联物

Scheme 16 Photoredox-catalyzed synthesis of carbohydrate-DNA conjugates

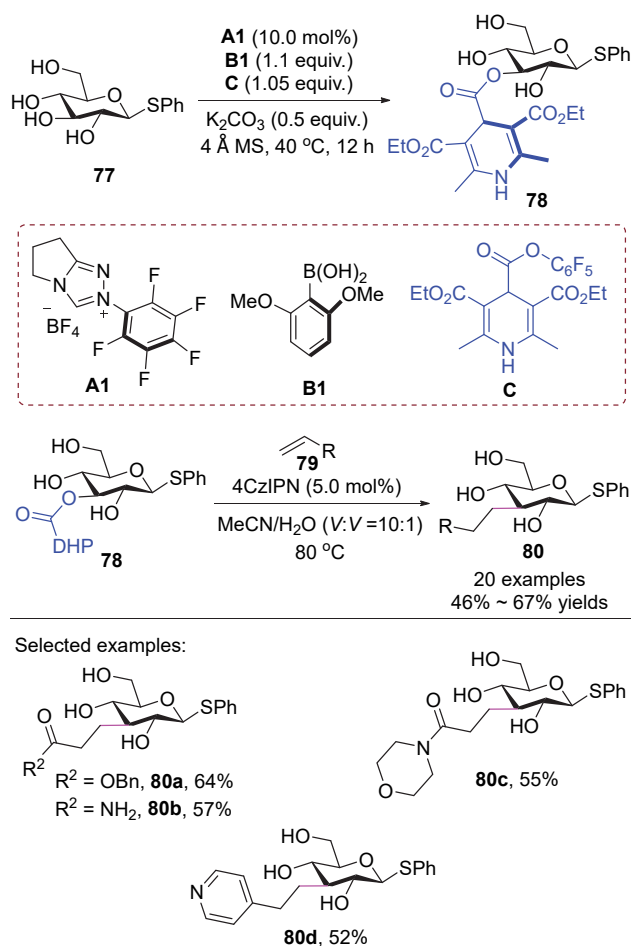


图式 17 糖基酯的异头 C—O 键均裂立体选择性 C-烷基糖基化

Scheme 17 Stereoselective alkyl C-glycosylation of glycosyl esters via anomeric C—O bond homolysis

Ir(III)*氧化得到阳离子自由基中间体 **73**; 然后 **73** 经过脱质子及 C—C 键均裂生成烷氧羰基自由基 **74**; 随后进行脱羧产生糖基自由基中间体 **75**, 再与双键受体加成后生成烷基自由基中间体 **76**; 最后, 该中间 **76** 被低价态 Ir(II)还原及质子化生成 C-糖基氨基酸产物 **71**, 同时再生 Ir(III)参与下一个催化循环。

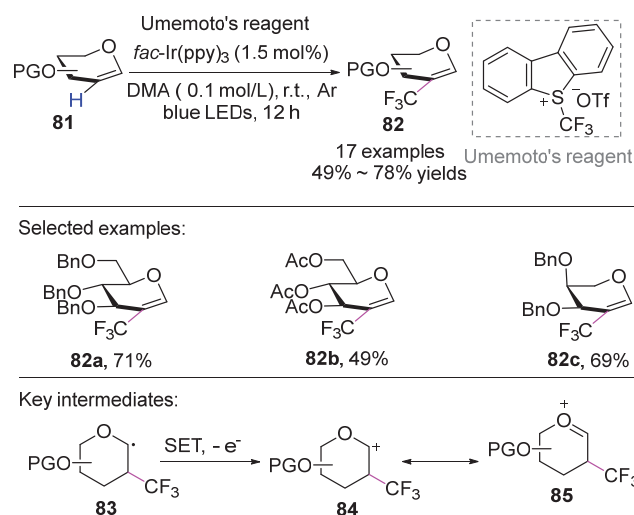
池永贵课题组^[50]开发了在裸露糖类化合物中区域选择性 C(3)-位安装活性酯作为自由基前体的杰出方法 (Scheme 18)。该工作中用保护的硫苷底物 **78** 在芳基硼酸 **B1** 的区域选择性络合“锁定” C(4)和 C(6)位羟基后, 氮杂卡宾 **A1** 催化 **78** 与 **C** 高效率合成 C(3)-位活性酯底物 **78**。接下来的 C(3)-位烷基化反应以 4CzIPN 为光催化剂, MeCN 和 H₂O 的混合物为溶剂, 在 40 °C 下蓝光引发反应, 10 h 合成了 C(3)-位烷基化的产物。



图式 18 位点选择性无保护糖的 C-烷基糖基化

Scheme 18 Site-selective C-alkylation of unprotected sugars

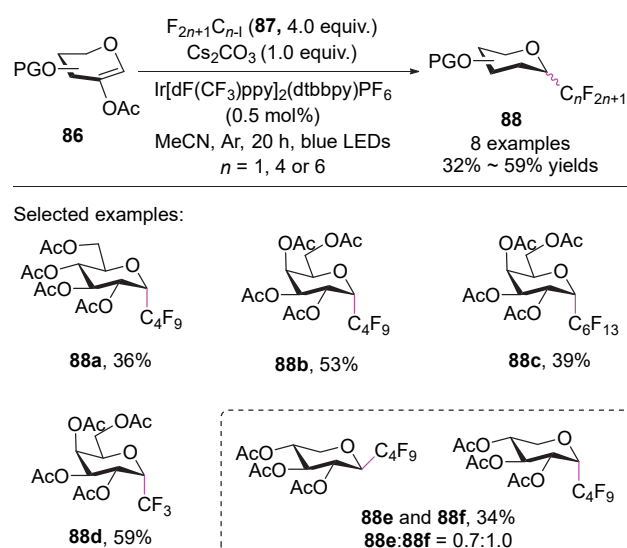
和供电子保护基的烯糖均顺利地进行了这一反应过程。该反应中设计的关键步骤是: 三氟甲基自由基对烯糖 **81** 进行加成, 然后在异头碳位置形成自由基中间体 **83**, 接着 **83** 与光催化剂进行单电子转移 (SET) 过程产生碳正离子中间体 **84**, 再发生电子共振形成氧鎓正离子中间体 **85**, 最后脱除质子生成三氟甲基化的烯糖产物。



图式 19 糖类化合物的直接 C—H 三氟甲基化

Scheme 19 Direct C—H trifluoromethylation of glycal

2020 年, Postigo 课题组^[52]报道了从 2-乙酰氧基烯糖底物 **86** 出发在异头碳实现 CF₃、C₄F₉ 和 C₆F₁₃ 取代, 合成了 α-1-氟烷基-C-糖基化合物 (Scheme 20)。此策略以较高氧化性的 Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ 为光催化剂, 碳酸根为还原剂, 在以 MeCN 为溶剂蓝光引发 20 h 后, 顺利完成了 2-乙酰氧基烯糖还原氟烷基化反应。



图式 20 2-乙酰氧基烯糖还原氟烷基化反应

Scheme 20 Reductive fluoroalkylation of 2-acetoxyglycas

2021 年, 胡祥国团队^[53]报道了利用 C(3)-位带有酰亚胺的烯糖 **93** 合成 2-脱氧-2-氨基糖 C-糖苷的方法 (Scheme 21). 该反应的关键在于以 $\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2\text{PF}_6$ 为光催化剂, DIPEA 为还原剂, 生成的酰亚胺酯自由加成到烯糖上形成异头自由基中间体 **94**, **94** 再与苯乙烯类化合物进行加成生成目标化合物 **95**.

1.2 C-糖基烯基化反应

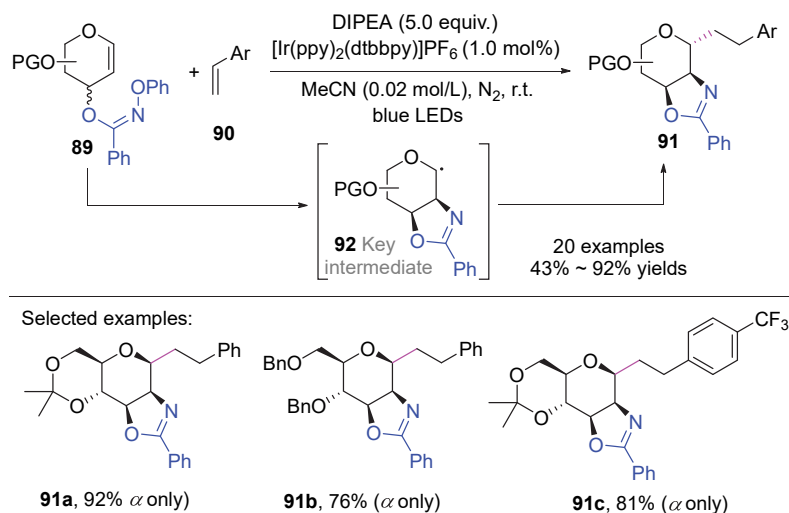
2018 年, 肖文精课题组^[54]使用 $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ 作为卤原子转移试剂, $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 作为光催化剂, 完成了未活化烷基溴化物的烯基化反应 (Scheme 22). 该反应中的葡萄糖基溴化物 **93** 与二芳基乙烯基砜 **94** 生成异头碳烯基化的产物 **95**. 此反应利用 $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ 发生卤原子转移生成硅基自由基 $(\text{TMS})_3\text{Si}\cdot$, 再与溴代糖发生 XAT 过程生成关键的异头碳糖自由基 **96**, 随后与乙烯基砜进行加成, 所产生的自由基发生 C—S 键的迅速裂解生成目标化合物 **95**, 并脱去开壳的苯磺酰基自由

基 $(\text{PhSO}_2\cdot)$.

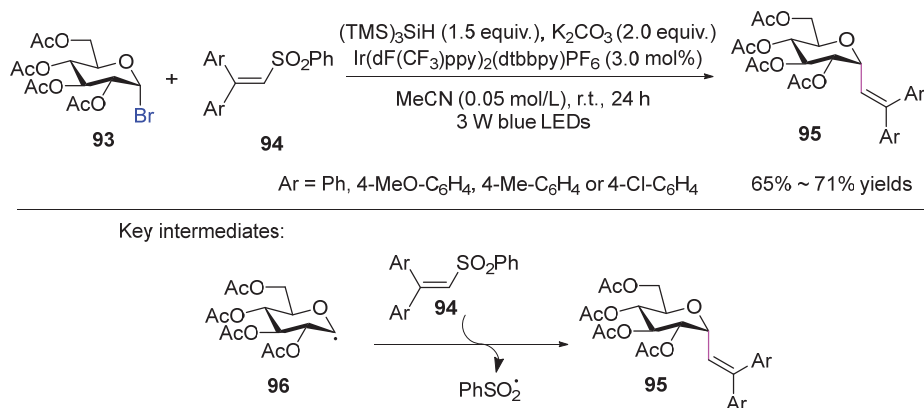
2023 年, Olofsson 课题组^[55]利用 DHP 取代的糖基底物 **97** 与乙烯基苯碘氧羰基 **98** 合成了一系列 C-糖基烯基化产物 **99** (Scheme 23). 此反应以 Eosin Y 为光催化剂, 在无过渡金属的参与下实现了糖类化合物的烯基化反应, 并且完全保留了烯烃原有的构型.

1.3 C-糖基炔基化反应

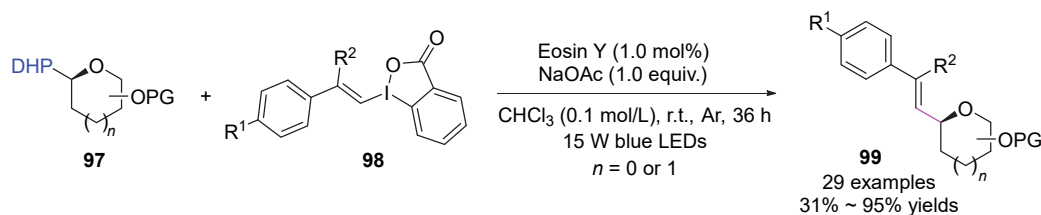
2022 年, 俞寿云课题组^[56]报道了通过光氧化还原催化炔基溴化物 **101** 与糖基溴化物 **100** 的还原偶联合成炔基糖苷的策略 (Scheme 24). 此反应以 Eosin Y 为光催化剂, DIPEA 为还原剂, 在氯苯 (PhCl) 溶液中蓝光引发反应 48 h, 生成了丰富的炔基糖苷类化合物 **102**. 这一反应过程中的关键步骤是糖基自由基 **103** 与炔基溴 **101** 进行自由基加成产生烯基自由基 **104**, 然后脱溴生成高立体选择性的炔基糖苷 **102**.



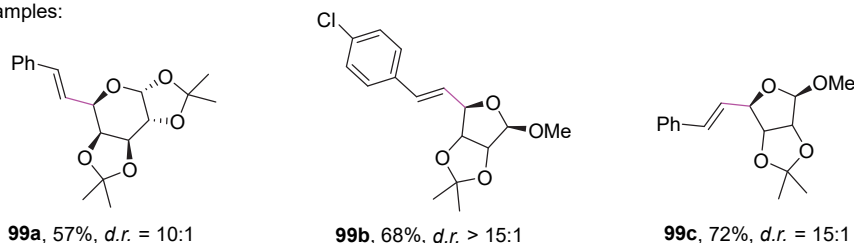
图式 21 烯糖化物的直接 C—H 三氟甲基化
Scheme 21 Direct C—H trifluoromethylation of glycals



图式 22 可见光催化下未活化糖基溴的烯基化反应
Scheme 22 Alkenylation of unactivated glycosyl bromides through visible light photocatalysis

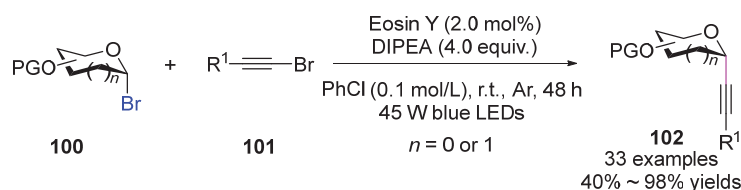


Selected examples:

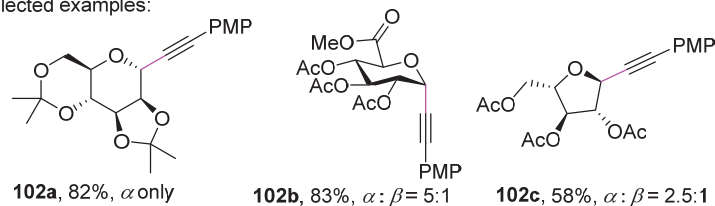


图式 23 光还原催化糖基二氢吡啶(DHPs)和乙烯基苯碘氧基物的乙烯基化反应

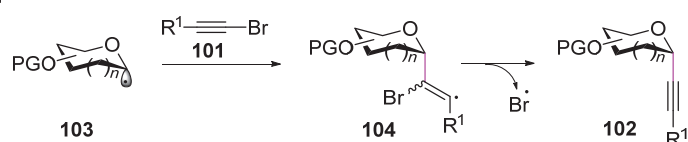
Scheme 23 Photoredox-catalyzed vinylation of glycosyl-dihydropyridines (DHPs) and vinylbenziodoxol(on)es



Selected examples:



Proposed mechanism:



图式 24 光氧化还原催化的糖溴还原偶联制备 C-炔基糖苷

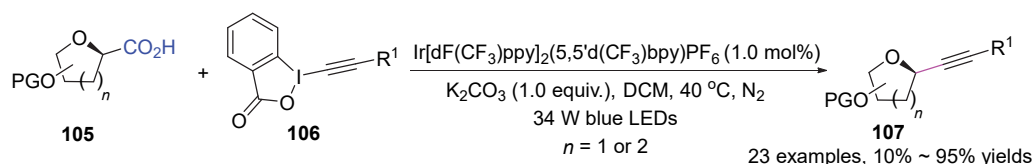
Scheme 24 Photoredox-catalyzed reductive coupling of glycosyl bromides to access C-alkynyl glycosides

张永强课题组^[57]以糖基羧酸 **105** 为自由基前体与乙炔基苯并碘噻酮 **106** 反应也实现了 C-糖基炔基化合物的制备(Scheme 25). 这一策略用 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(5,5'\text{-d-CF}_3\text{bpy})\text{PF}_6$ 作为光催化剂, 在可见光作用下使得糖基羧酸进行氧化脱羧而生成糖基自由基 **108**, 然后与乙炔基苯并碘噻酮 **106** 进行自由基加成产生烯基自由基 **109**, 紧接着消除脱去芳基羧酸自由基 **110** 并伴随着炔基化糖苷 **107** 的生成.

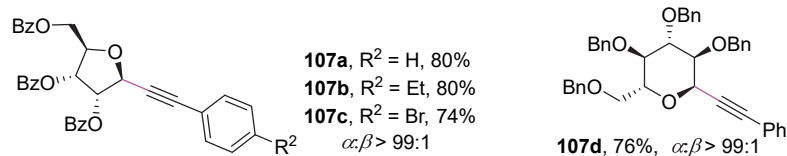
1.4 C-糖基芳基化反应

2020 年, 陈弓课题组^[58]报道了以 N-杂芳基与糖基-1,4-二氢吡啶(DHP)制备出杂芳基 C-糖类化合物的方法(Scheme 26). 糖基-1,4-DHP 在过硫酸盐的单电子转移

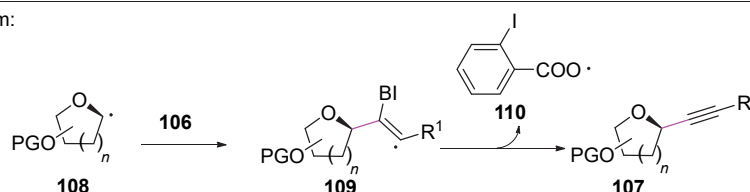
氧化或者可见光照射下, 在有或没有光催化剂的情况下均可作为各种糖基自由基的前体去参与杂芳基化合物的 C-糖苷键构建. 该反应在光催化剂 Ru(II) 存在下 (conditions A), 用 CFL 灯引发产生激发态的 Ru(II)^* , 然后被过硫酸根 ($\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$) 氧化为高价态 Ru(III) , 底物 **211** 再被 Ru(III) 氧化后形成糖基自由基 **115** [(dip)Gal], 同时生成低价态 Ru(II) 参与下一个催化循环. 自由基 **115** 与杂芳基盐正离子 **117** 加成生成自由基阳离子 **118**, 随后 **125** 被 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 氧化得到 C-糖基杂芳基化产物的盐正离子 **119**. 该反应在没有光催化剂时 (conditions B) 使用蓝光引发, 糖基-1,4-DHP 自发发生 C—C 键均裂生成糖基自由基 **115**, 再进行同样的反应路径.



Selected examples:

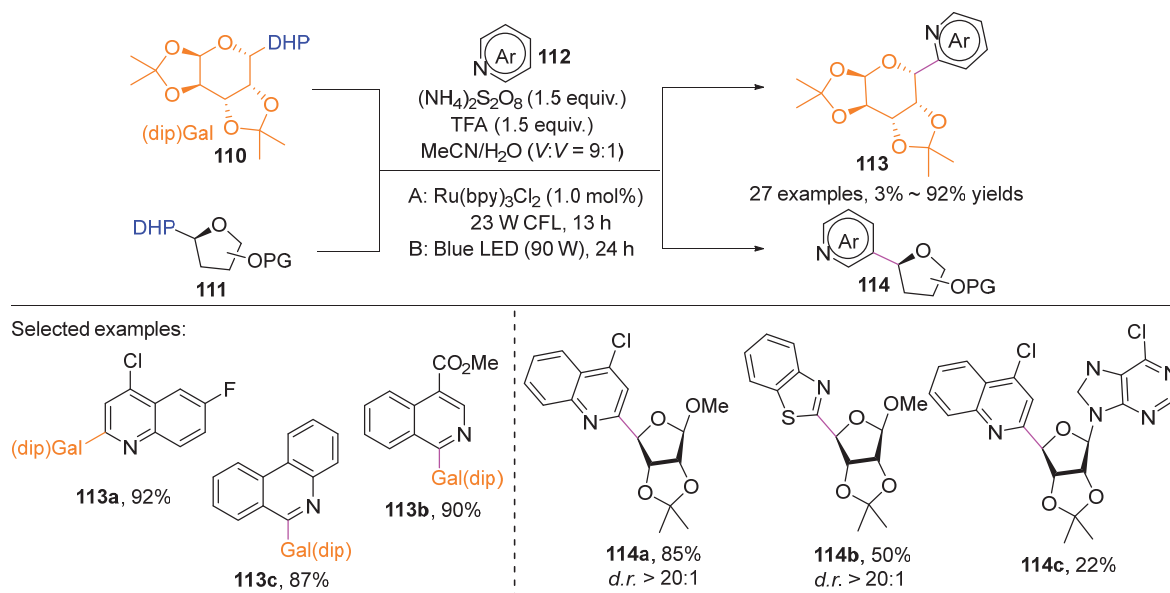


Proposed mechanism:

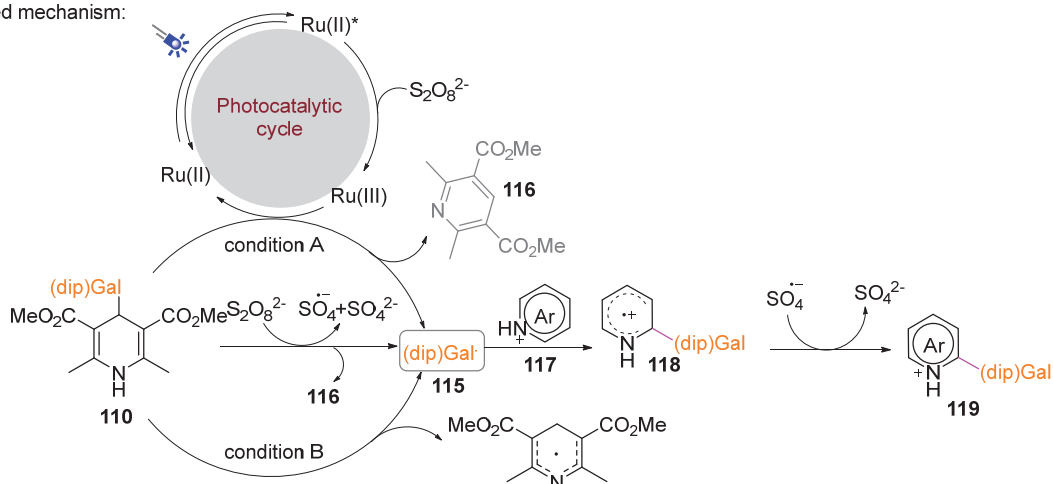


图式 25 光催化脱羧立体选择性 C-糖基炔基化

Scheme 25 Stereoselective C-glycosylation by photocatalytic decarboxylative alkylation



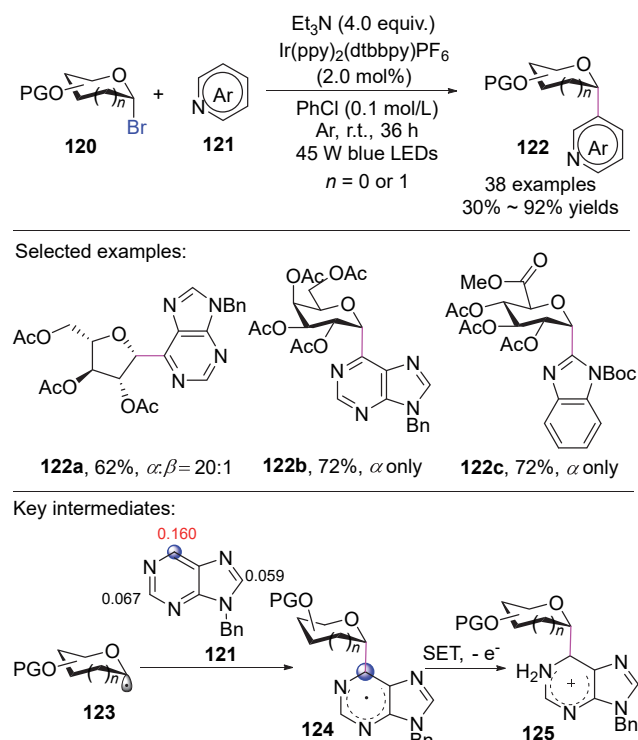
Proposed mechanism:



图式 26 4-糖基二氢吡啶合成杂芳基 C-糖苷

Scheme 26 Synthesis of heteroaryl C-glycosides via 4-glycosyl-dihydropyridines

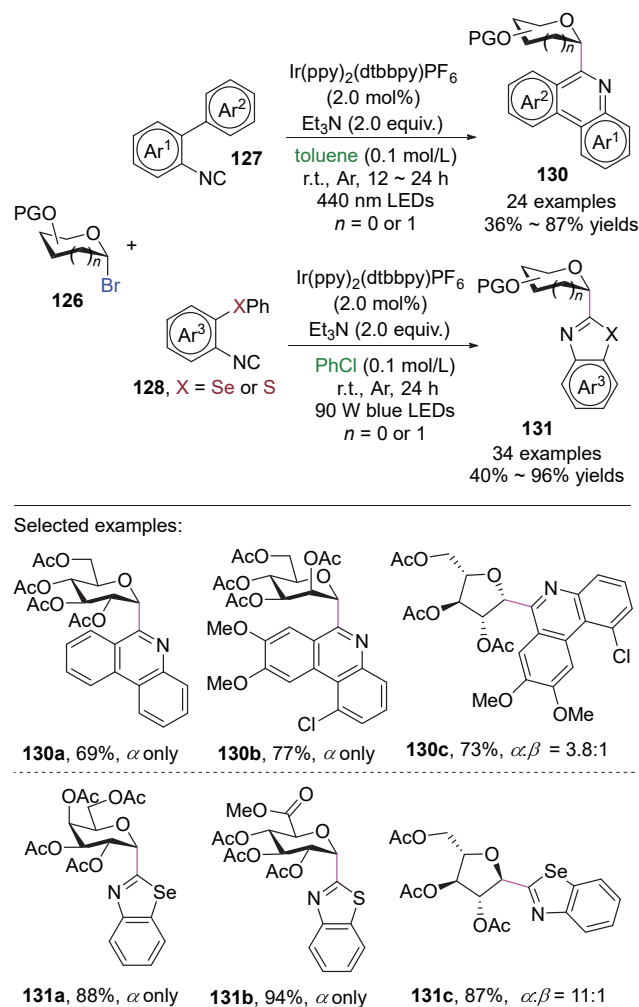
2021 年, 俞寿云课题组^[59]开发了一种通过光氧化还原催化实现糖基溴化物 **120** 与非官能团化杂芳烃 **121** 自由基偶联合成 C-核苷类似物的方法(Scheme 27). 该方法采用 $\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2\text{PF}_6$ 作为光催化剂, 在可见光激发下, 三乙胺作为还原剂, 促使糖基溴化物生成自由基中间体 **123**. 随后, 该自由基中间体与杂芳烃 **121** 进行加成反应, 形成芳基自由基中间体 **124**. 接着, 通过单电子转移(SET)过程生成杂芳烃正离子中间体 **125**, 最终通过脱氢反应高立体选择性地生成芳基化 C-核苷类似物 **122**. 当杂芳烃有多个可能的反应位点时, 福井指数(Fukui indice)可以预测杂芳烃反应的位点选择性^[60].



图式 27 可见光下由糖基溴和杂芳烃合成 C-核苷类似物
 Scheme 27 Synthesis of C-nucleoside analogues from glycosyl bromides and heteroarenes under visible light

在 2023 年和 2024 年, 俞寿云课题组^[61]分别报道了通过光催化实现糖基溴与联苯异氰酸酯 **127** 及 2-异氰芳基硒醚(或硫醚)**128** 构建 C-杂芳基糖基化的方法, 成功合成了一系列官能团化的 8,9-二甲氧基菲啉衍生物 **130** 及 C-苯并噻(噻)唑糖苷类化合物 **131** (Scheme 28). 这两种反应均采用 $\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2\text{PF}_6$ 作为光催化剂, 三乙胺作为还原剂, 在甲苯和氯苯溶剂中室温下通过蓝光引发反应, 从而高区域选择性和高立体选择性地完成 C-杂芳基糖苷化反应. 反应的关键步骤是糖基自由基 **132** 的生成, 该自由基迅速与联苯异氰酸酯 **127** 加成形成亚胺碳自由基 **133**, 随后进行分子内环化生成中间体 **134**,

最终经过单电子转移(SET)和去质子化反应得到目标化合物菲啉衍生物 **130**.



图式 28 联苯异氰酸酯/2-异氰芳基硒醚/硫醚与糖基溴的 C-杂芳基糖基化
 Scheme 28 C-heteroaryl glycosylation of biphenyl isocyanides/2-isocyanoaryl selenoethers/thioethers with glycosyl bromides

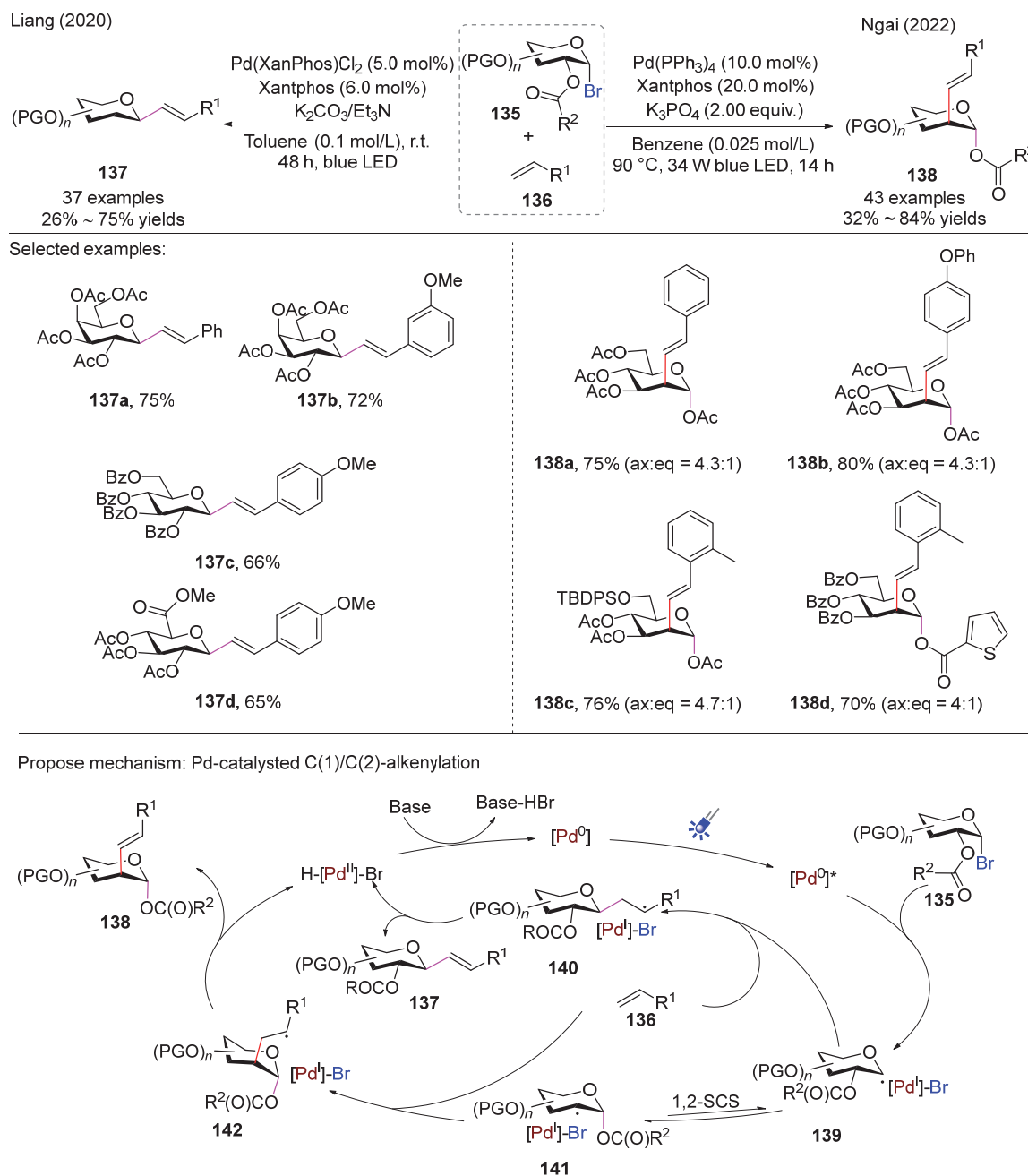
2 激发态过渡金属参与的氧化还原反应

近年来, 可见光诱导的激发态过渡金属(TM)催化在各种化学转化中的发展引起了人们的广泛关注^[62].

它可以作为光催化剂吸收光子能量, 无需外加光敏剂. 此外, 它与底物的结合作用与光诱导的 SET 过程协同发生, 在与底物相互作用时可以降低其氧化还原过程发生的阈值, 从而实现活化具有高氧化还原电位的有机分子, 具有传统光氧化还原催化剂无法实现的独特魅力. 激发态过渡金属参与的氧化还原反应在构建多样化的糖苷键中也展现了重要的作用, 其中包括了 C-糖苷的生成.

2.1 C-糖基烯基化反

2020 年, 梁永民团队^[63]开发了一种可见光诱导钯催化的糖基溴化物和芳基烯烃的 Heck 反应构建 C-糖苷的方法(Scheme 29). 在蓝光 LED 引发下, Pd 催化的 Heck 型自由基反应耐受多种糖基溴化物和乙烯基(杂)芳烃, 以中等至良好的收率获得了丰富的 C-糖苷乙烯基化产物, 同时具有较高的区域和立体选择性. 2022 年, Ngai 课题组^[64]报道了激发态 Pd 催化的 1,2-自由基迁移的 Heck 反应, 该反应在类似于梁永民团队所采用的条



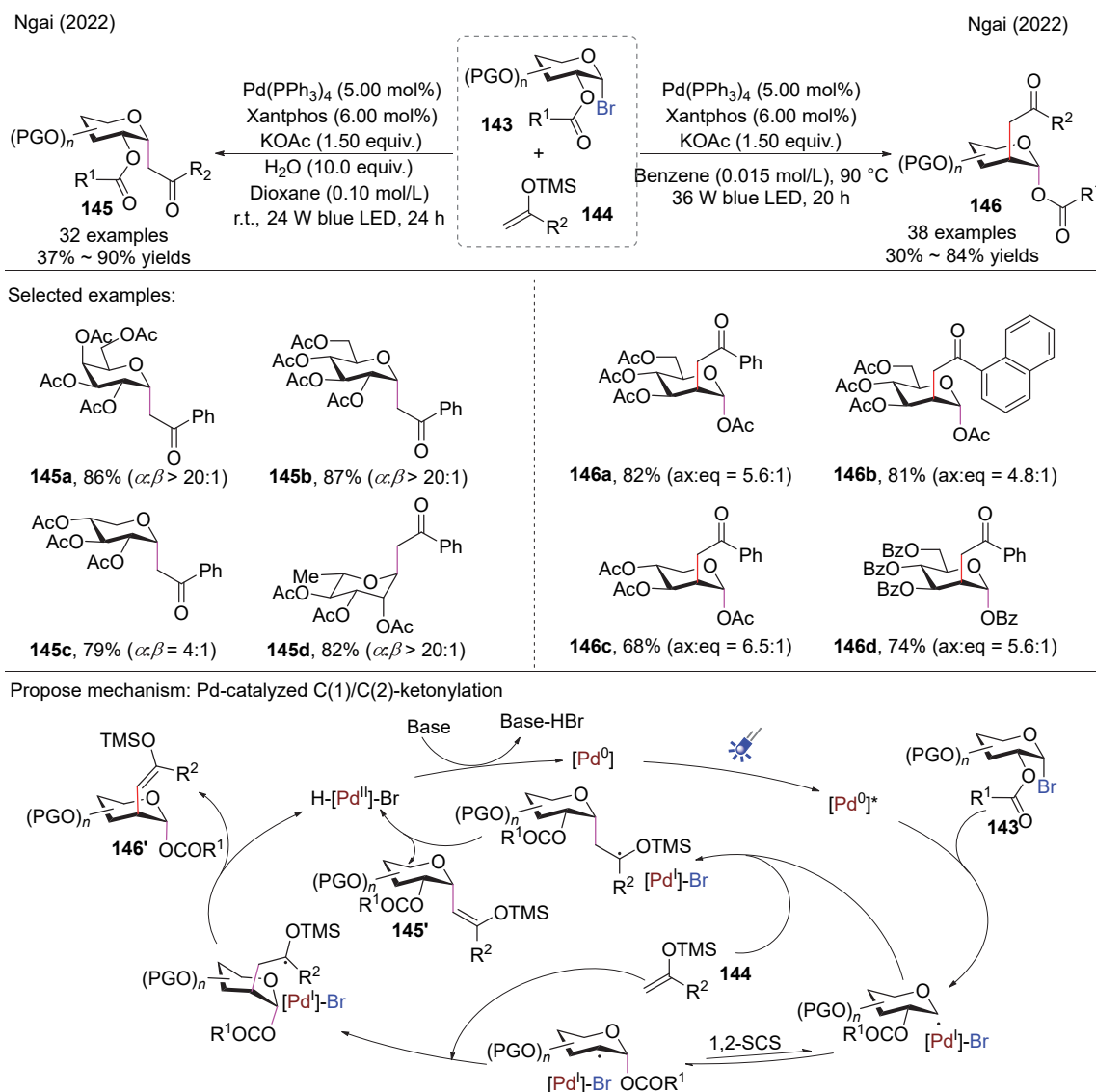
图式 29 可见光诱导钯催化的 Heck 型自由基反应构建 C-烯基化糖苷

Scheme 29 Visible-light-induced Pd-catalyzed Heck-type radical reactions to construct C-alkenyl glycosides

件下, 依然使用 C(1)-位溴代糖与烯烃进行反应, 成功实现了 C(2)-位 *C*-糖苷的烯基化反应(Scheme 29). 这两个工作可能的反应机理如 Scheme 29 所示: 首先[Pd⁰]被光激发产生激发态的[Pd⁰]*, 然后激发态的[Pd⁰]*对糖溴 **135** 氧化加成形成 C(1)-位糖基自由基 **139** 以及[Pd^I]-Br 物种; 接着该中间体直接和烯烃底物 **136** 加成生成新的碳自由基 **140**, 并结合[Pd^I]-Br 物种再发生 β -氢消除生成目标产物 **137**; 如果 C(1)-位糖基自由基 **139** 发生 1,2-自旋中心转移(1,2-SCS)过程则会生成 C(2)-位糖基自由基 **141**, 随后与乙烯基(杂)芳烃 **136** 加成生成自由基中间体 **142** 以及结合[Pd^I]-Br 物种; 最后再发生 β -氢消除后可生成 C(2)-位烯基化糖苷 **138**, 同时生成的 H-[Pd^{II}]-Br 物种在碱作用下再生活性催化剂[Pd⁰]物种, 进行下一个催化循环。

2.2 C-糖基烷基化反应

2022 年, Ngai 课题组^[65]又利用激发态钯催化的 1,2-SCS 策略合成了 C(2)-酮基化-2-脱氧糖类化合物 **154** (Scheme 30, 左半部分). 该反应继续利用易得的糖基溴代物 **143**, 在激发态钯催化下与烯醇硅醚 **144** 发生反应, 成功制备了具有多样官能团的 C(2)-位烯基化糖类衍生物. 同年, 该课题组^[66]还报道了一种与 C(2)-位烯基化糖苷反应略有不同的策略, 成功实现了 C(1)-位酮基化糖苷的合成(Scheme 30, 右半部分). 这两个反应的主要区别在于反应溶剂的变化和反应温度的调整, 这一变化显著影响了关键的 1,2-SCS 过程, 从而导致不同位置的 *C*-糖基酮基化产物的生成。

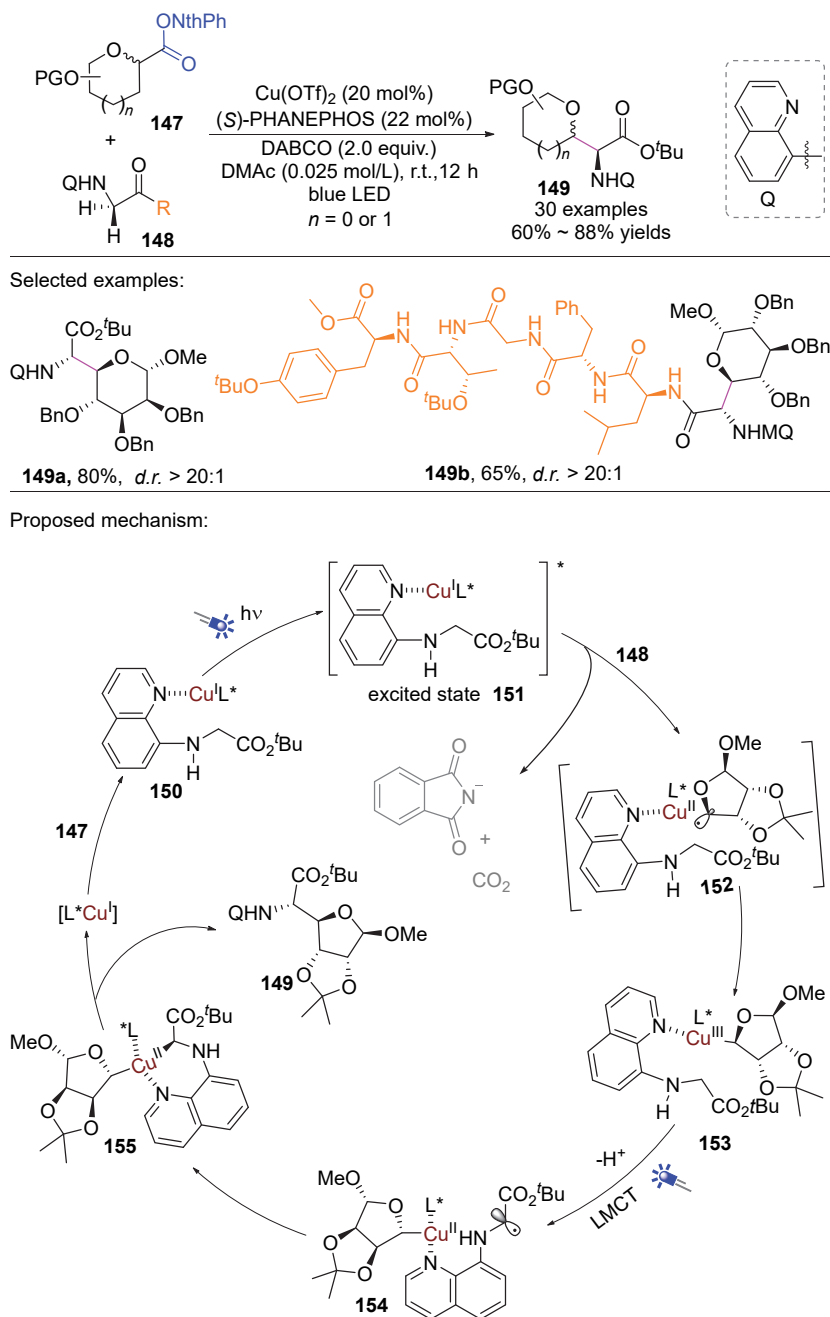


图式 30 激发态钯催化的构建 *C*-酮基化糖苷

Scheme 30 Excited-state palladium-catalyzed methods to construct *C*-ketonylation glycosides

2022 年, 许兆青课题组^[67]报道了利用激发态的铜构建 C-糖苷的方法(Scheme 31). 温和的反应条件能兼容多种糖基化底物, 一系列的单糖和二糖都能以良好的产率和优异的立体选择性转化为 C-糖基氨基酸及糖肽类化合物. 基于前人的工作经验, 该工作以带有喹啉取代的氨基酸酯 **148** 与糖基氧化活性酯 **147** 为底物进行糖的氨基酸及多肽修饰. 这一策略可能的机理如 Scheme 32 所示: 首先底物 **147** 迅速与铜催化剂 $[L^*Cu^I]$ 快速配位原位形成复合物 **150**, 该复合物被光激发后形成激发

态的复合物 **151**, 激发态的 **151** 很容易将活性糖基前体 **147** 还原而得到 C(1)-位的糖自由基 **152**, 同时脱去邻苯二甲酰亚胺负离子和二氧化碳; 生成的糖基自由基再与铜结合使得 $[Cu^I]$ 变为 $[Cu^{II}]$, 产生中间体 **153**; 中间体 **153** 在光照下发生配体到金属的电荷转移(LMCT)和去质子化产生 α -碳自由基中间体 **154**, 随后进攻铜金属中心形成手性中间体 **155**; 最后, **155** 发生立体选择性的还原消除得到 C-糖基化产物 **149**, 再生铜催化剂 $[L^*Cu^I]$ 进入下一个催化循环.



图式 31 可见光促进和铜催化的立体选择性 C-糖基化

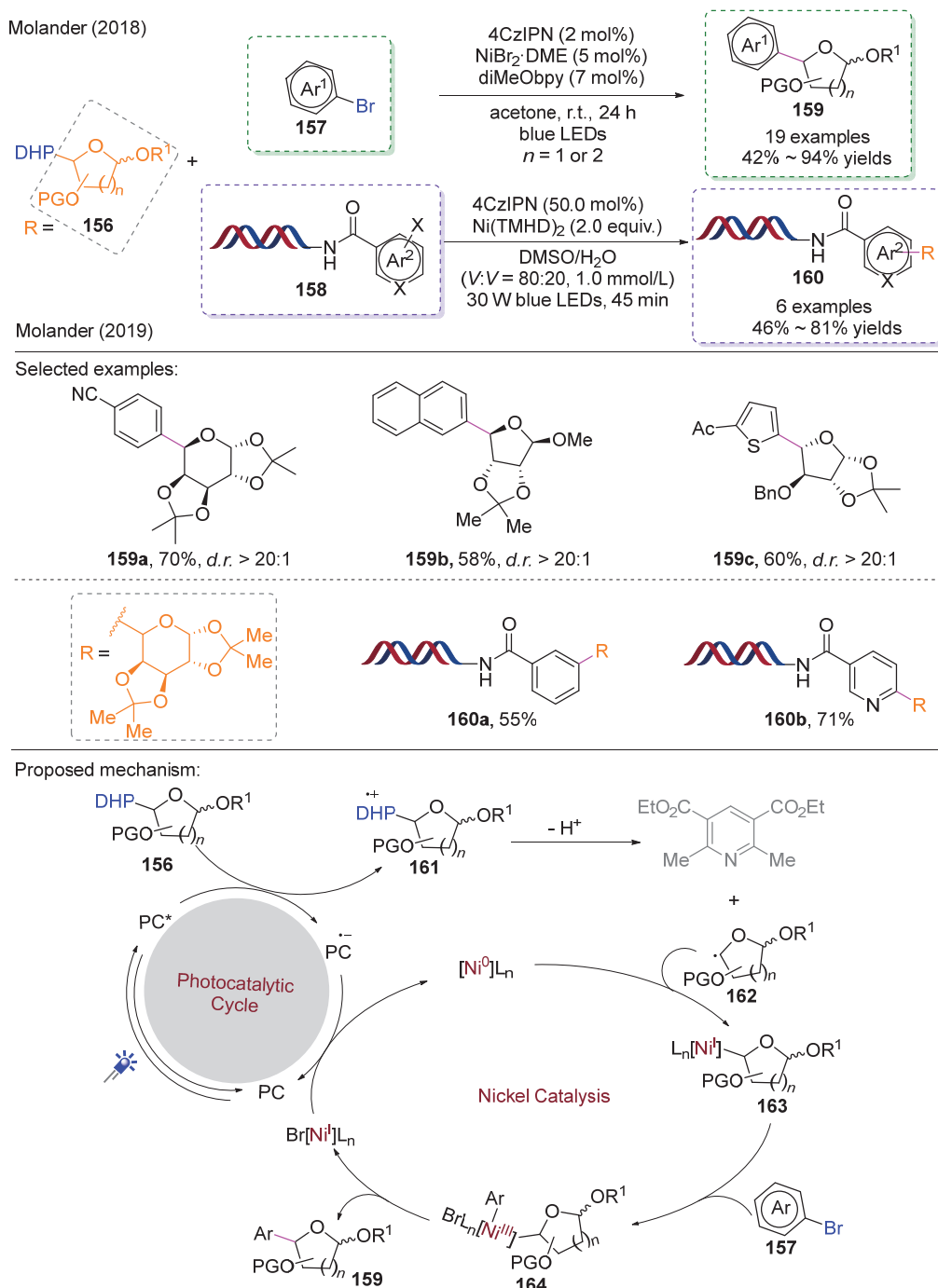
Scheme 31 Visible-light-promoted and Cu-catalyzed stereoselective C-glycosylation

3 光-金属协同催化的偶联反应

过渡金属催化是有机化学反应中不可或缺的重要工具, 光氧化还原催化是促进单电子转移过程的强大手段. 将过渡金属与光氧化还原催化两者结合的催化模式称为金属光氧化还原催化, 通过单电子转移可以产生具有更高氧化态、高反应潜力的金属物种, 从而成为现代有机合成的一大潜在策略^[68]. 在构建 C-糖苷领域的反应中, 这一方法也有着令人惊讶的表现.

3.1 C-糖基芳基化反应

2018 年, Molander 课题组^[69]报道了镍催化的光氧化还原反应中生成的糖基自由基与一系列(杂)芳基溴化物进行的交叉偶联, 成功合成了高度官能团化的 C-芳基糖苷类化合物 **159** (Scheme 32, 见上部分). 在该反应中, 以 4CzIPN 作为光催化剂, NiBr₂·DME 作为金属偶联试剂, 4,4'-二甲氧基-2,2'-联吡啶(diMeObpy)作为配体, 在丙酮溶剂中通过蓝光照射反应 24 h, 即可实现 C-芳基糖



图式 32 镍/光氧化还原双催化合成高度官能化的芳基糖

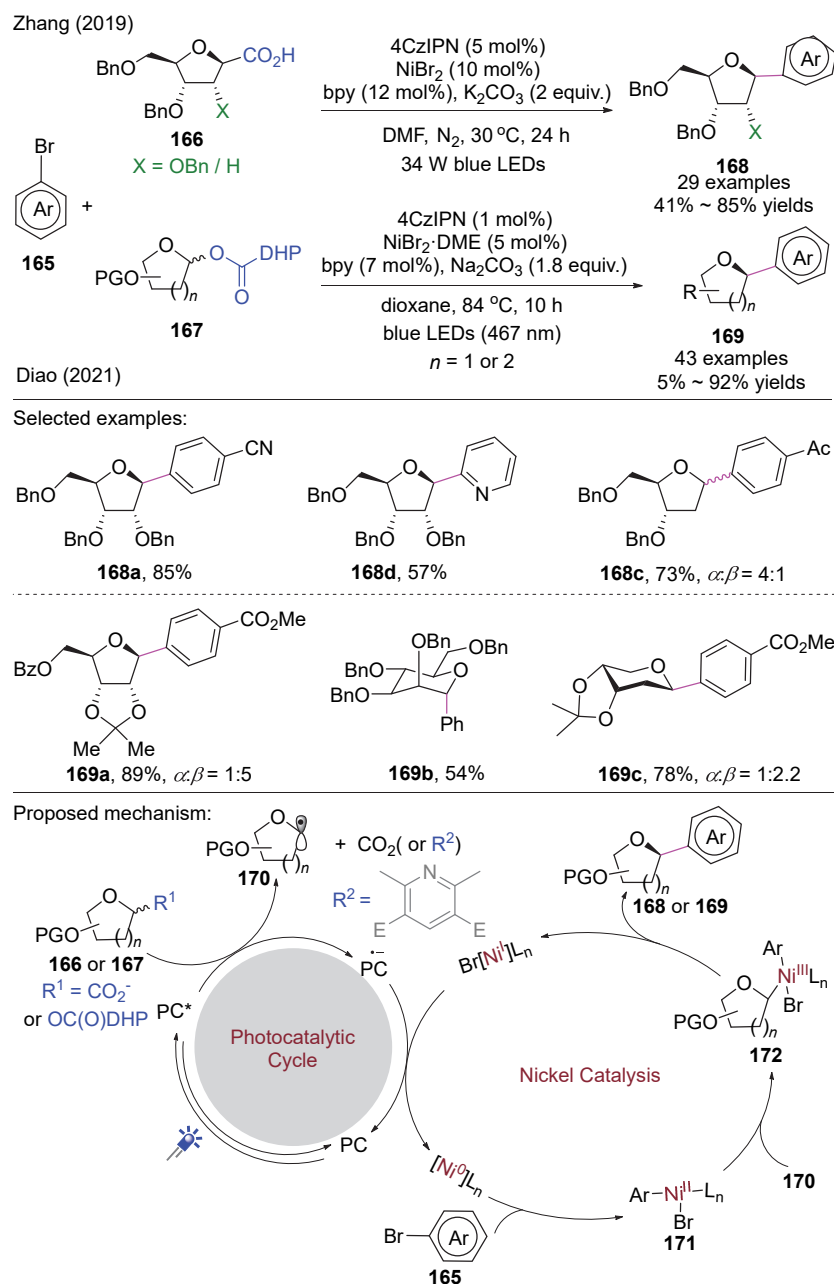
Scheme 32 Synthesis of highly functionalized arylated saccharides through nickel/photoredox dual catalysis

苷的构建. 反应可能的机理如 Scheme 32 所示: 首先是 DHP 取代的糖基衍生物 **156** 被激发态的光催化剂氧化形成自由基阳离子 **161**, 接着 **161** 迅速裂解脱去芳构化的吡啶衍生物并产生糖基自由基 **162**; $[\text{Ni}^0]$ 捕获 **162** 后形成 $[\text{Ni}^I]$ 复合物 **163**, 随后芳基溴物种 **157** 对复合物 **163** 氧化加成生成 $[\text{Ni}^{III}]$ 复合物 **164**; 再后续发生还原消除即可得到产物 **159** 和 $[\text{Ni}^I]\text{-Br}$, $[\text{Ni}^I]\text{-Br}$ 再被低价态的 PC^- 还原成活性 $[\text{Ni}^0]$ 参与下一个催化循环.

2019 年, Molander 课题组^[70]进一步创新性地采用 DHP 取代的糖基衍生物作为糖基自由基前体, 实现了对 DNA 化合物的糖基化修饰, 从而扩展了 DNA 编码文

库(Scheme 32, 见下部分). 该研究中, 使用 $\text{Ni}(\text{TMHD})_2$ 作为金属偶联试剂, 4CzIPN 作为光催化剂, 在 DMSO 与 H_2O 的混合溶剂中通过蓝光照射 45 min, 成功完成了 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^3)$ 交叉偶联反应, 得到糖基修饰的 DNA 物种 **160**.

2019 年, 张永强团队^[71]报道了光/镍协同催化异头核糖脱羧 C-芳基/杂芳化反应, 高立体选择性地合成了一些具有潜在生物药物活性的芳基/杂芳基 C-核苷类化合物(Scheme 33). 该反应可能的机理如 Scheme 33 所示: 糖基羧酸 **166** 被激发态的光催化氧化脱羧形成糖基自由基中间体 **170**, 同时生成低价态光催化剂 PC^- ; $[\text{Ni}^I]$ 物



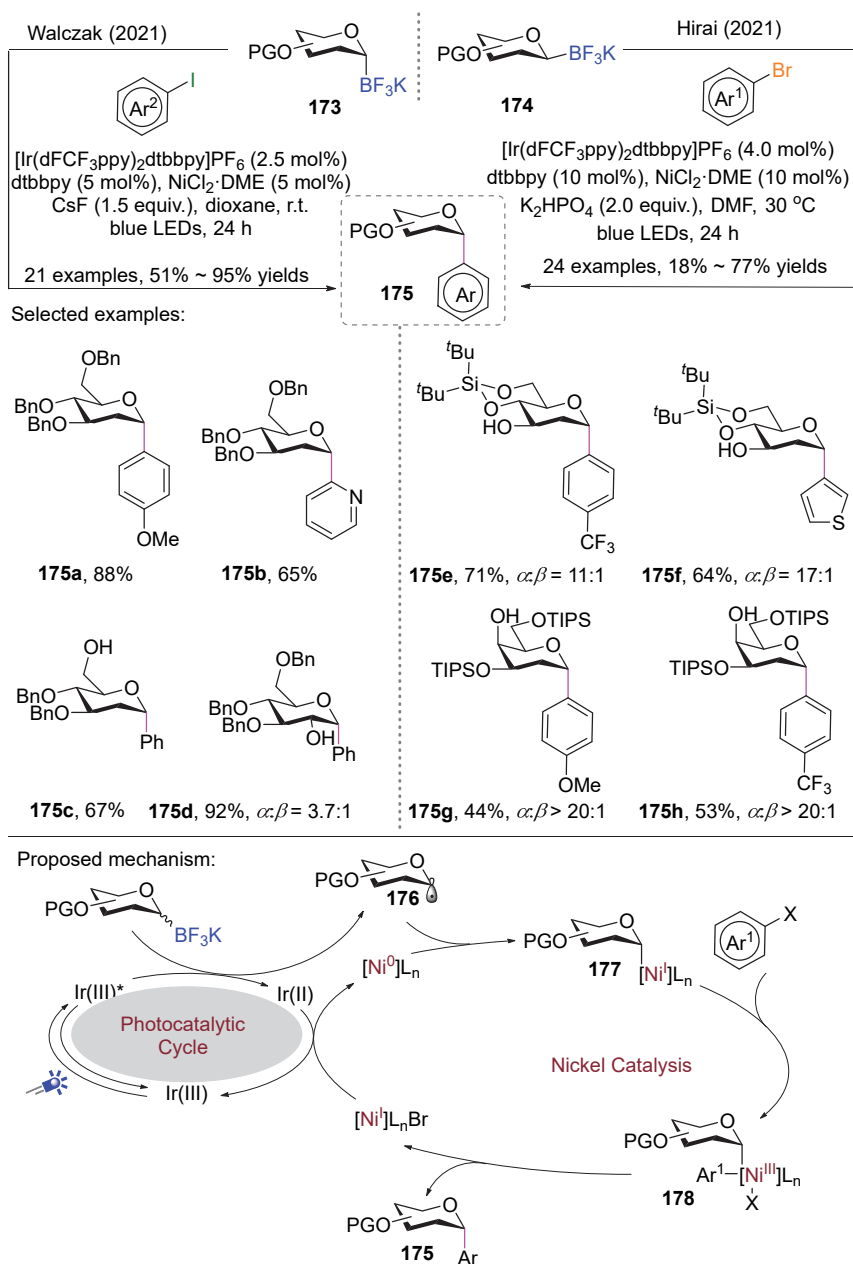
图式 33 镍/光氧化还原催化脱羧合成芳基/杂芳基 C-核苷类衍生物

Scheme 33 Synthesis of aryl/heteroaryl-C-nucleosides via Ni/photoredox-catalyzed decarboxylation

被 PC^{++} 还原为反应活性物种 $[\text{Ni}^0]$, 然后与(杂)芳基溴 **165** 氧化加成生成 $[\text{Ni}^{\text{II}}]$ 复合物 **171**; 该复合物迅速捕获自由基 **170** 产生 $[\text{Ni}^{\text{III}}]$ 复合物 **172**, 随后发生还原消除得到 C-芳基/杂芳基糖苷产物 **168** 及 $[\text{Ni}^{\text{I}}]$ 物种进入下一个氧化还原催化循环. 2021 年, 刁天宁课题组^[72]报道了通过 DHP 活化的糖基醇, 利用区域选择性 C—O 键均裂生成糖基自由基, 并在过渡金属 Ni 的协同催化下实现 C-芳基糖苷的构建(Scheme 33). 该策略使糖基醇成为自由基交叉偶联反应的重要来源, 拓展了 C-糖苷合成领域的新途径. 在反应中, 以 4CzIPN 作为光催化剂, $\text{NiBr}_2 \cdot \text{DME}$ 作为偶联催化剂, 联吡啶 bpy 作为配体, 碳酸钠作

为碱, 在二氧六环溶剂中于 84 °C 下通过蓝光照射反应 10 h, 成功合成了 43 种 C-(杂)芳基糖苷类衍生物 **169**.

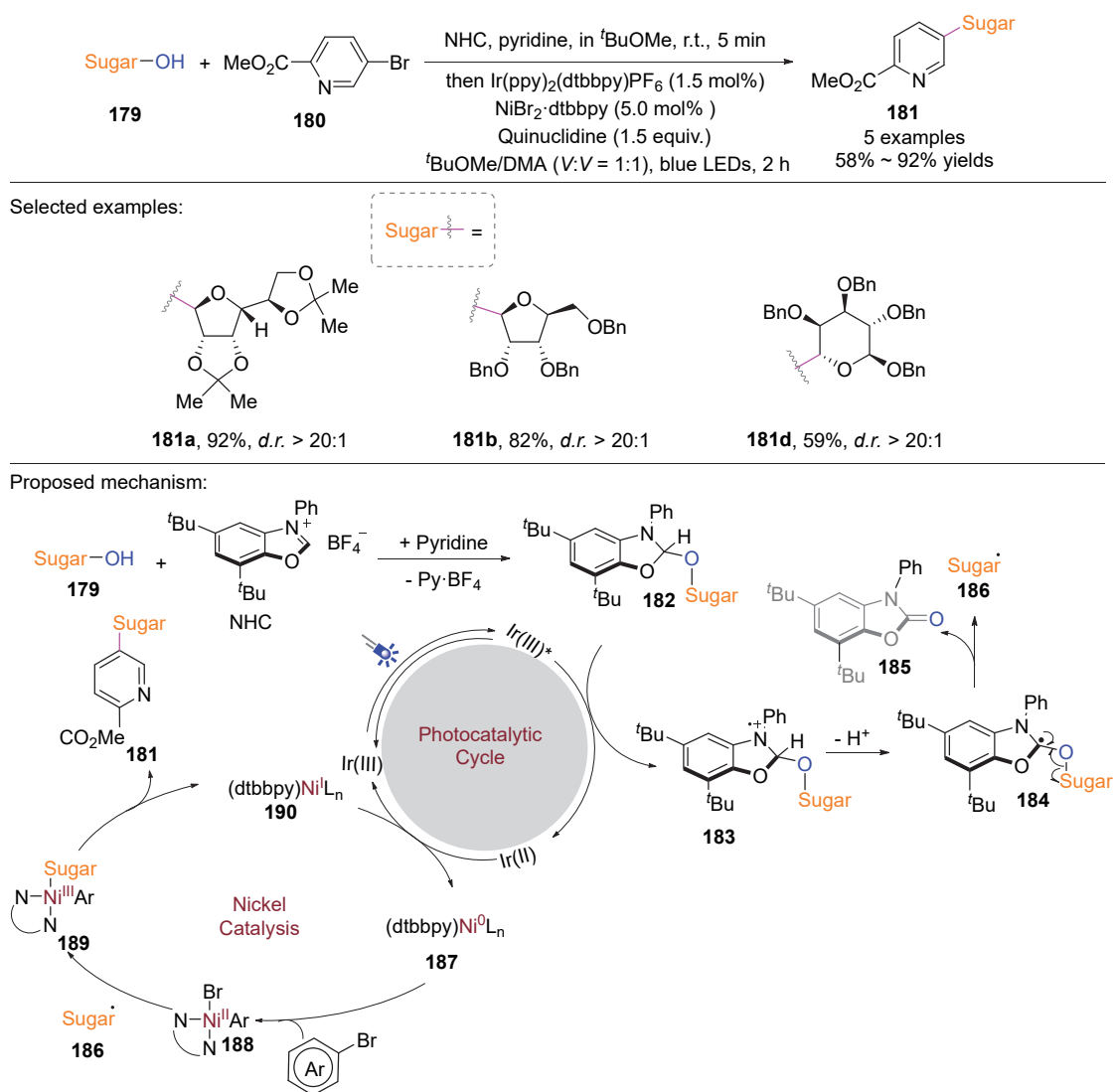
有机三氟硼酸盐因其低毒性、稳定性和良好的官能团相容性, 在 Suzuki-Miyaura 偶联反应中被广泛用作方便稳定的亲核试剂^[73]. 在过去的十年中, 三氟硼酸盐通过光氧化还原和镍双重催化成为很有前景的碳自由基前体, 在作为糖基自由基前体用于 C-糖苷合成中也体现出了巨大潜力. 2021 年, Hirai 课题组^[74]和 Walczak 课题组^[75]分别通过单电子转移实现了糖基三氟硼酸盐在光氧化还原/Ni 双催化下进行 C-糖基化反应(Scheme 34). 在 Walczak 团队的研究中, α -糖基三氟硼酸盐作为糖基



图式 34 糖基三氟硼酸盐的镍/光氧化还原双催化偶联反应
Scheme 34 Ni/photoredox dual catalytic coupling of glycosyl trifluoroborates

自由基前体,成功地立体选择性合成了 *C*-芳基糖苷,该反应的一个显著特点是对 2-脱氧糖底物表现出仅 α -构型的选择性(Scheme 34, 左半部分). 在 Hirai 课题组的研究中,合成了稳定的硅保护的 2-脱氧- β -D-葡萄糖和 β -D-半乳糖的三氟硼酸钾底物,并将其应用于立体反转的交叉偶联反应,成功获得了 α -*C*-糖苷芳基化产物(Scheme 34, 右半部分). 该反应可能的机理涉及 $[\text{Ni}^0]/[\text{Ni}^I]/[\text{Ni}^{II}]/[\text{Ni}^{III}]$ 的反应机制,如 Scheme 34 所示. 激发态催化剂 Ir(III)^* 与糖基三氟硼酸盐经历 SET 过程,产生糖基自由基 **176** 以及还原态的光催化剂 Ir(II) ; 然后, $[\text{Ni}^0]$ 物种对自由基 **176** 进行单电子氧化,产生 $[\text{Ni}^I]$ 复合物 **177**,接着该中间体依次对芳基卤化物进行氧化加成和还原消除,生成所需的 α -*C*-糖苷 **175** 并释放 $[\text{Ni}^I]$ 物种;最后,还原态光催化剂 Ir(II) 对 $[\text{Ni}^I]$ 物种还原再生活性 $[\text{Ni}^0]$ 物种,进入下一个催化循环.

2021 年, MacMillan 团队^[76]报道了一种新颖的 NHC 活化的烷基醇在光/Ni 协同催化下进行的脱氧芳基化反应(Scheme 35). 作者对糖底物进行了系统探究,成功实现了糖羟基的直接 *C*-芳基官能团化反应. 反应可能的机理如 Scheme 35 所示: 首先糖基醇 **179** 与 NHC 反应生成活性中间体 **182**, 接着该中间体被激发态的 Ir(III)^* 氧化形成阳离子自由基 **183**, 同时生成还原态的光催化剂 Ir(II) ; **183** 失去质子及电子迁移生成 α -碳自由基中间体 **184**, 然后迅速发生 C—O 键均裂, 产生糖基自由基 **186** 和副产物 **185**; $[\text{Ni}^0]$ 复合物 **187** 对芳基溴氧化加成生成 $[\text{Ni}^I]$ 复合物 **188**, 该复合物被自由基 **186** 捕获后形成 $[\text{Ni}^{II}]$ 复合物 **189**, 再经过还原消除则生成产物 **181** 及 $[\text{Ni}^I]$ 物种;最后,低价态光催化剂 Ir(II) 还原 $[\text{Ni}^I]$ 物种再生活性 $[\text{Ni}^0]$ 物种进入下一个催化循环.

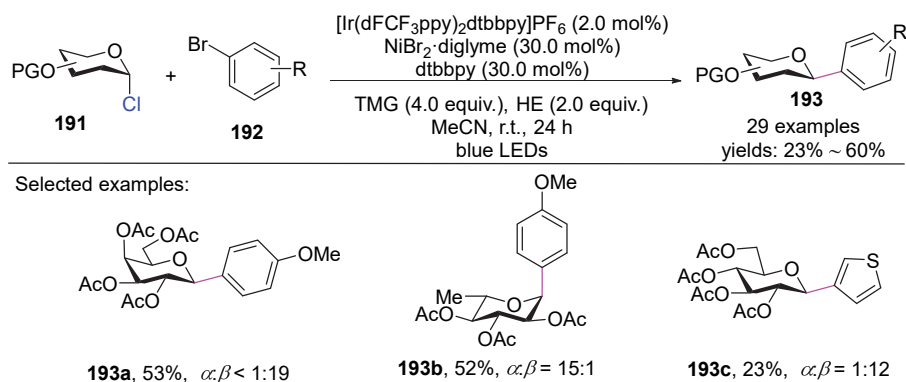


图式 35 镍/光氧化还原双催化的醇类脱氧芳基化
Scheme 35 Ni/photoredox dual catalytic deoxygenative arylation of alcohols

2021 年, 钮大文课题组^[77]开发了可见光诱导的镍催化的糖基氯代物 **191** 与芳基溴化物 **192** 的还原交叉偶联反应, 高立体选择性地实现了 C-芳基糖苷的制备 (Scheme 36). 以 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 为光催化剂, HE 为还原剂, $\text{NiBr}_2 \cdot \text{diglyme}$ 为催化剂, dtbbpy 为配体,

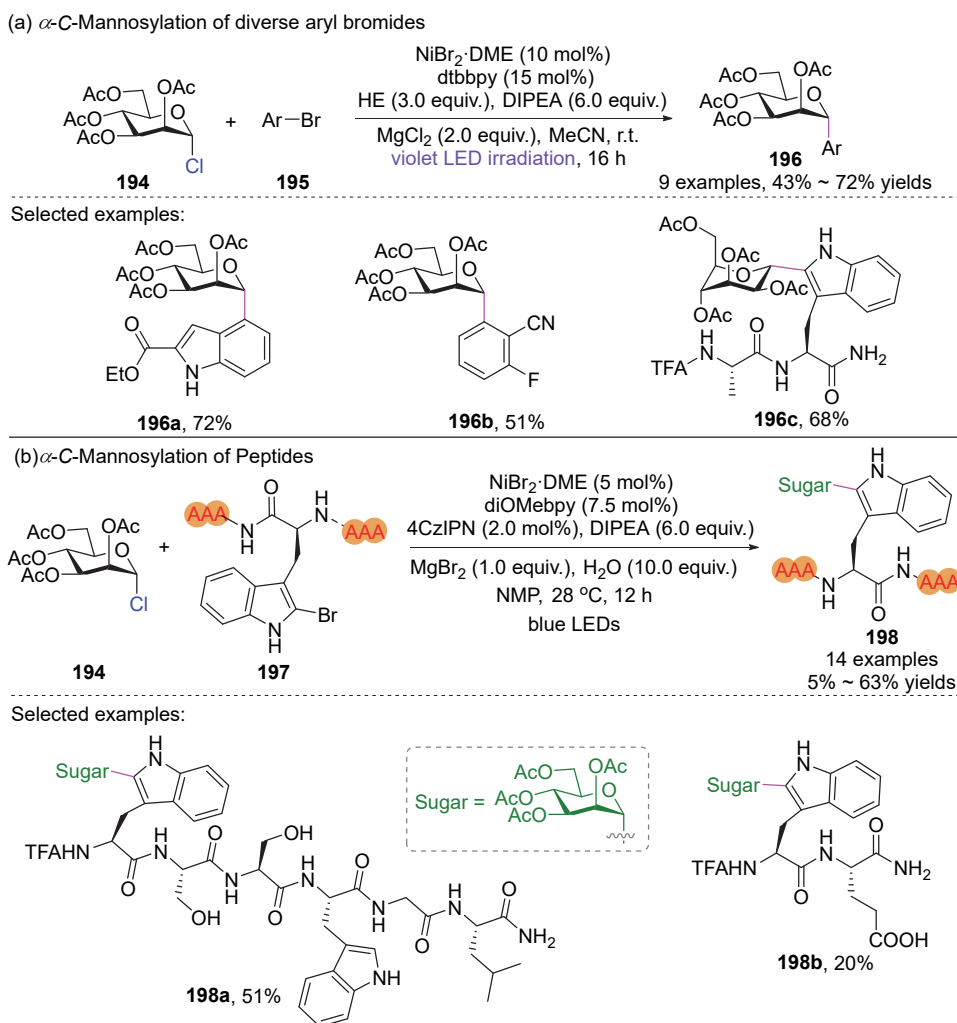
1,1,3,3-四甲基胍(TMG)为碱在乙腈溶剂中蓝光引发反应 24 h 即可获得官能团多样化的 α -芳基-C-糖苷 **193**.

同年, Goddard-Boger 课题组^[78]同样以糖基氯代物为糖基自由基前体, 在光/镍协同催化下合成了一系列甘露糖肽化合物 **194** (Scheme 37). 该策略利用光催化或



图式 36 镍/光氧化还原双催化糖基氯代物与芳基溴的还原偶联

Scheme 36 Ni/photoredox dual catalytic reductive cross-coupling of glycosyl chlorides and aryl bromides



图式 37 镍/光氧化还原双催化糖基氯代物与芳基溴的还原偶联

Scheme 37 Ni/photoredox dual catalytic reductive cross-coupling of glycosyl chlorides and aryl bromides

Hantzsch 酯作为还原剂, 将糖基氯化物 **194** 与(杂)芳基溴化物 **192** 进行偶联, 从而实现了(杂)芳基溴化物与 2-溴色氨酸(Scheme 37, a)及其肽(Scheme 37, b)的 α -C-甘露糖基化. 这一进展标志着 C-甘露糖基化糖肽的自动化固相肽合成成为可能.

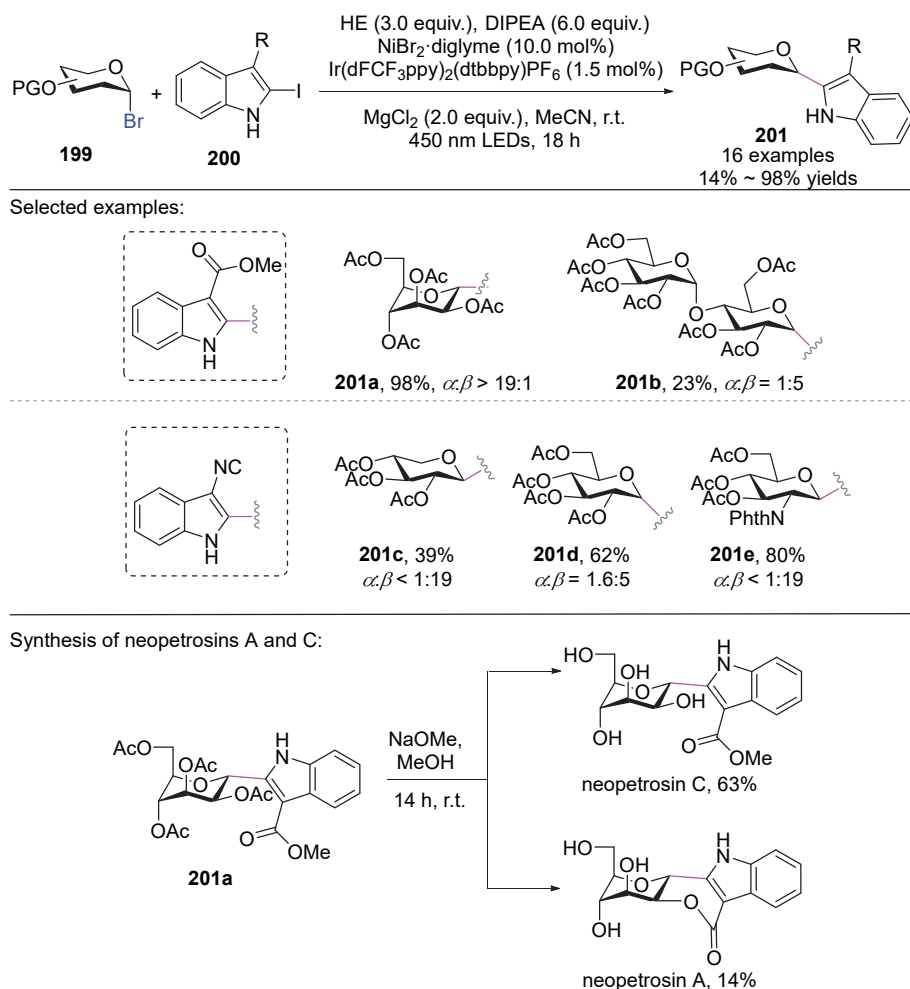
2023 年, 俞飏课题组^[79]在 Goddard-Borger 工作的基础上进行了改进, 用 C(2)-碘代的吲哚 **200** 作为偶联底物, 在光/镍协同双催化下合成了较为丰富的 2-吲哚 C-糖苷类化合物 **201** (Scheme 38). 经过后续的脱保护合成了包括天然产物 neopetrosins A 和 C 在内的多种 2-吲哚基 α -C-甘露糖苷类化合物.

2023 年, 钮大文课题组^[80]报道了一种 C-芳基糖苷构建的策略, 该策略以糖基烯丙基砜 **202** 为糖基自由前体, 与(杂)芳基溴化物 **203** 在光镍协同催化下高 1,2-*trans* 选择性地生成了丰富多样的无保护 C-芳基糖苷 **204** (Scheme 39). 该研究的关键设计元素在于采用烯丙基糖基砜与苯亚磺酸盐(TolSO₂Na)的组合, 可以视为糖基阴离子的合成等价物(通过糖基中间体实现), 从而

避免了敏感试剂的生成和使用. 可能的机理如 Scheme 39 所示: 对甲苯亚磺酸负离子 TolSO₂⁻ 被激发态的 Ru(II)* 氧化为自由基 TolSO₂[•], 同时生成还原态的光催化剂 Ru(I); 自由基 TolSO₂[•] 对烯丙基糖基砜底物加成生成烷基自由基 **205**, 然后迅速发生 C—S 均裂(离去副产物烯丙基 **206**)及脱 SO₂ 这一串联反应得到糖基自由基 **207**; [Ni⁰]物种 **208** 对芳基溴氧化加成后产生[Ni^{II}]物种 **209**, 再捕获自由基 **207** 生成糖基[Ni^{III}]复合物 **210**, 接着发生金属消除反应得到 C-芳基化糖类衍生物 **204** 及[Ni^I]物种 **211**; 最后 **211** 被低价态的 Ru(I)还原为活性催化 [Ni⁰]物种进入下一个循环.

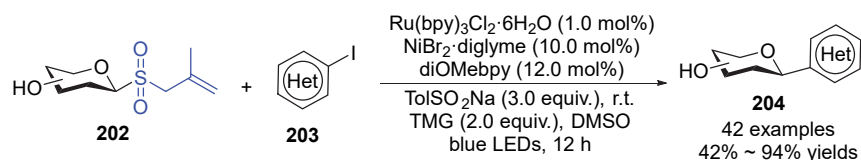
3.2 C-糖基烷基化反应

2018 年, Molander 课题组^[81]报道了一种基于光镍协同催化的区域选择性烯丙基化反应, 该反应涉及仲基、苄基和 α -烷氧基自由基前体, 同样适用于 DHP 取代的糖基底物 **212**. 在光/镍协同催化的条件下, DHP 糖基衍生物 **212** 分别与烯丙基环氧化物 **213** (Scheme 40, a)和烯

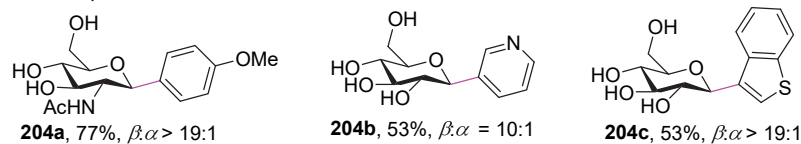


图式 38 3-甲氧羰基-2-碘-1H-吲哚与吡喃溴的镍/光氧化双催化还原交叉偶联

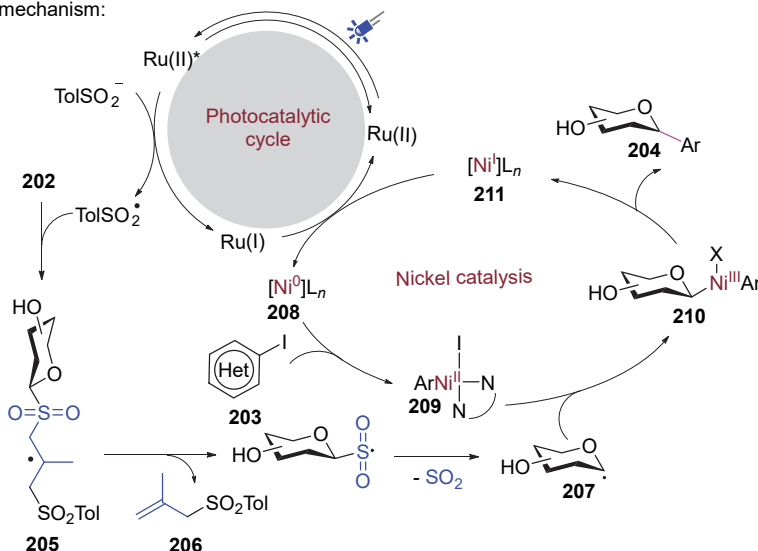
Scheme 38 Ni/photoredox dual catalytic reductive cross-coupling of pyranosyl bromides with 3-methoxycarbonyl-2-iodo-1H-indoles



Selected examples:



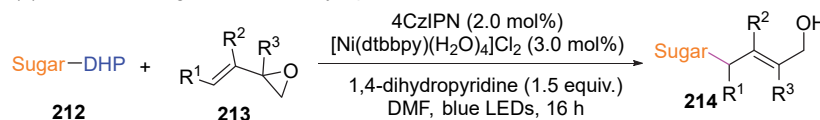
Proposed mechanism:



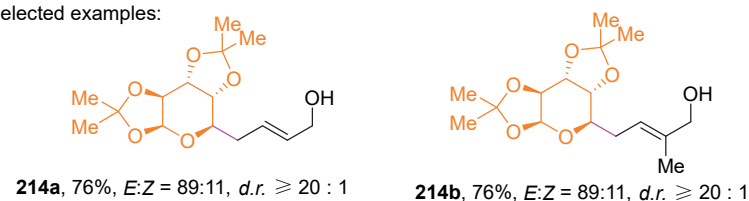
图式 39 光氧化还原/镍催化交叉偶联合成无保 C-芳基糖苷

Scheme 39 Synthesis of unprotected aryl C-glycosides by photoredox/Ni-catalysed cross-coupling

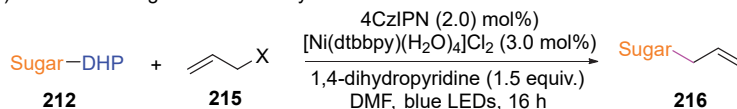
(a) Reaction of Sugar-DHP with vinyl epoxide



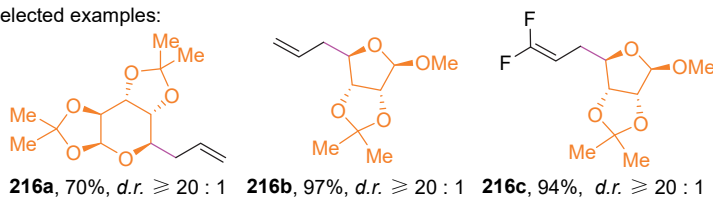
Selected examples:



(b) Reaction of Sugar-DHP with vinyl halide



Selected examples:



图式 40 区域选择性镍催化仲 α -烷氧基前体的光氧化烯丙基化反应

Scheme 40 Regioselective nickel-catalyzed photoredox allylation of secondary α -alkoxy radical precursors

丙基卤代物 **215** (Scheme 40, b) 反应, 成功合成了 C-烯丙基糖苷化产物 **214** 和 **216**。

2019 年, Molander 课题组^[82]同样以烷基 DHP 化合物为自由基前体, 在光镍协同催化下实现了 C-烯丙醇化合物的制备. 该反应同样适用于糖基底物, 对糖底物具有一定的适用性. 实验结果表明, DHP 取代的核糖 **217** 与 DHP 取代的呋喃糖 **218** 均能与烯丙醇 **219** 发生反应, 分别生成 C-烯丙基化糖苷产物 **220** 和 **221** (Scheme 41).

2023 年, Koh 团队^[83]开发了一种在 Hantzsch 酯和 LiI(或 Et₃N)的存在下, 蓝光 LED 引发的镍催化的糖基卤化物与脂肪酸或伯胺(先仅用一步转化为还原活性亲电试剂)之间的 C—C 偶联策略, 合成了具有高非对映选择性的 C-烷基糖苷类衍生物(Scheme 42). 该反应的烷基自由基前体可以是活性酯 **223** 或者吡啶盐 **224**, 两者分别对应着不同的反应条件(conditions a 和 b). 反应可能经历的过程如 Scheme 42 所示: 首先是烷基自由前体 **223** 和 **224** 均与 HE 分别形成复合物 **EDA1** 和 **EDA2**, 蓝光引发下都产生烷基自由基 **226**, 分别脱去副产物 **SP1** 和 **SP2** 及不同的氮正离子自由基 **HE1⁺** 和 **HE2⁺**; [Ni⁰] 物种 **227** 对核糖卤代物 **222** 单电子还原生成糖基自由基 **228** 及 [Ni^I] 物种, 接着核糖自由基对 [Ni^I] 物种加成生成 [Ni^{II}] 复合物 **229**; 自由基 **226** 捕获 [Ni^{II}] 复合物 **229** 后生成糖基-[Ni^{III}] 复合物 **230**, 随后发生还原消除生成目标化合物 **225** 及 [Ni^I] 物种 **231**; 最后 **231** 被氮正离子自由基 **HE1⁺** 或 **HE2⁺** 还原为活性催化物种 **227** 进入下一个催化循环。

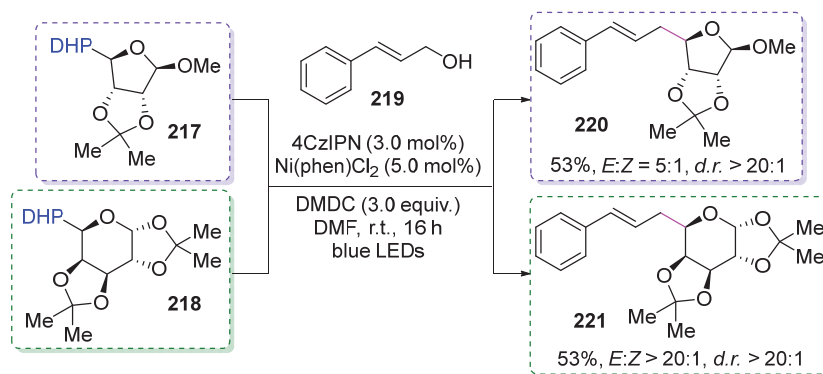
3.3 C-糖基炔基化反应

2021 年, Messaoudi 课题组^[84]报道了一种由光/铜协同催化稳定的呋喃糖基羧酸和末端炔烃合成炔基 C-核糖的策略(Scheme 43). 在低成本、低毒的铜催化下, 结合光氧化还原拓宽了合成复杂炔基 C-糖苷类化合物的

途径. 该工作可能的机理如 Scheme 43 所示: 在蓝光 LED 照射下, 光激发态 Ir(III)* 物种被糖基羧酸 **232** 还原淬灭, 得到糖基自由基 **238** 和还原态的 Ir(II) 物种; 在铜的催化循环中 [Cu^I] 复合物 **235** 在碱的存在下与末端炔烃反应, 生成 [Cu^I]-乙炔物种 **236**, 然后通过光激发或 O₂ 将其氧化为 [Cu^{II}] 物种 **237**; 随后, 异头自由基 **238** 可以被 [Cu^{II}] 物种 **237** 捕获, 形成关键的糖基-[Cu^{III}] 复合物 **239**; 最后, 高价瞬态 [Cu^{III}] 物种 **239** 还原消除生成目标产物 **234** 并再生 [Cu^I] 催化剂 **235**; 同时, 光催化 Ir(II) 被 O₂ 氧化, 再生基态光催化剂 Ir(III) 关闭催化循环。

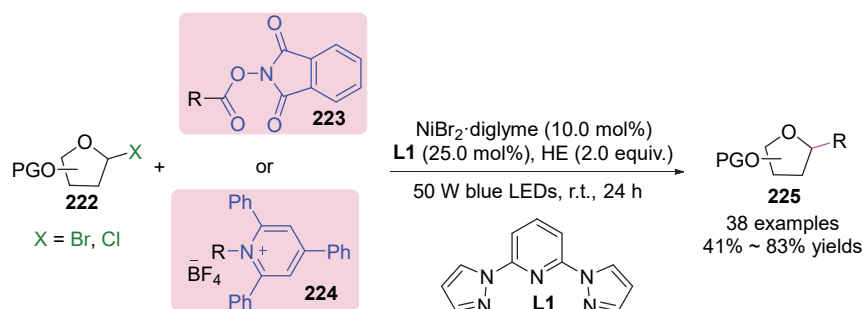
3.4 C-糖基酰基化反应

2018 年, Molander 课题组^[85]利用 DHP 取代的糖基底物 **240**, 开发了一种通过 Ni/光氧化还原双催化体系合成非异头 C-酰基糖苷的策略(Scheme 44, 上半部分). 该反应采用有机光催化剂 4CzIPN, 结合镍催化 and 原位活化的二甲基二碳酸酯(DMDC), 成功实现了羧酸的偶联反应, 从而合成 C(6)-酰基化糖苷类衍生物 **243**. 该转化在温和的反应条件下进行, 展现出良好的官能团相容性, 且重点在于保留了异头碳, 为后续的进一步衍生化提供了反应位点. 2021 年, 刁天宁团队^[86]利用糖醇活性酯 **241** 和羧酸 **242** 为底物, 通过光/镍协同催化的交叉偶联反应, 成功制备了 C(1)-酰基化糖苷类化合物 **244** (Scheme 44, 下半部分). 该反应的关键步骤是糖基活性酯的光氧化还原活化, 通过释放 CO₂ 生成糖基自由基来促进异头处 C—O 键的均裂. 详细的可能的机理如 Scheme 45 所示: 糖基活性酯底物 **241** 被激发态的光催化剂 PC* 氧化生成阳离子自由基 **245**, 同时生成还原态的 PC^{•-}; 自由基 **245** 发生 C—O 均裂脱除一分子 CO₂ 和 Hantzsch 吡啶, 从而生成糖基自由基 **246**; 镍循环中, [Ni⁰] 物种 **247** 对羧酸二羧基化合物氧化加成后产生 [Ni^{II}] 复合物 **248**, 接着捕获自由基 **246** 生成糖基-[Ni^{III}] 物种 **249**; 最后, 复合物 **249** 进行还原消除释放产物 **243**

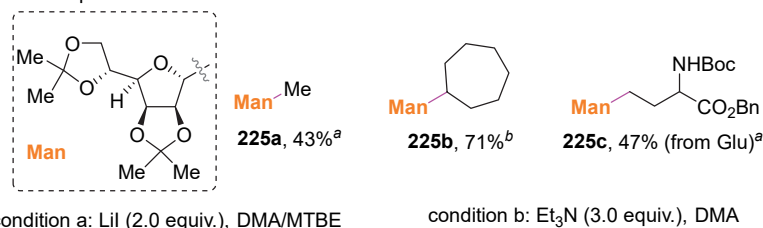


图式 41 烯丙醇的光还原/镍双催化 Tsuji-Trost 反应

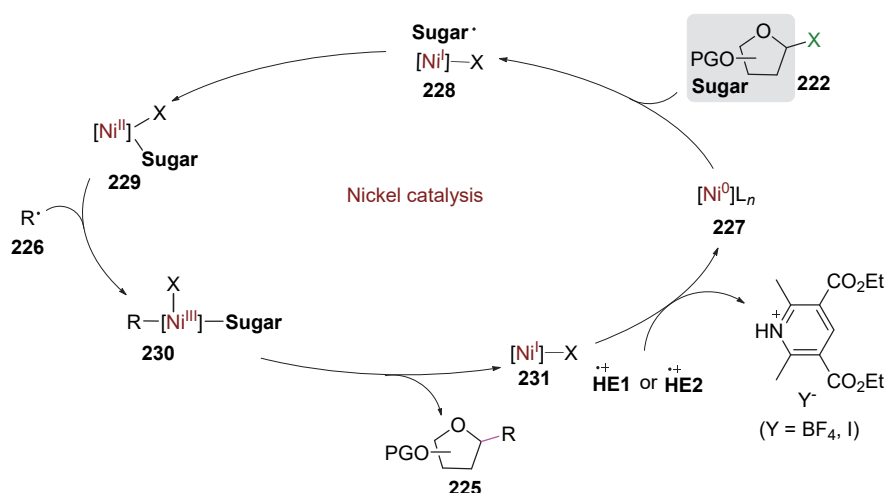
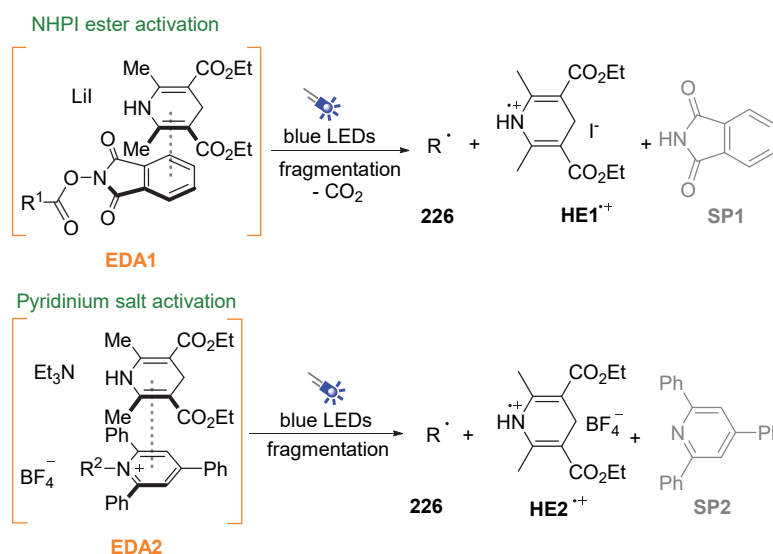
Scheme 41 Photoredox/nickel dual catalytic Tsuji-Trost reaction of allylic alcohols



Selected examples:

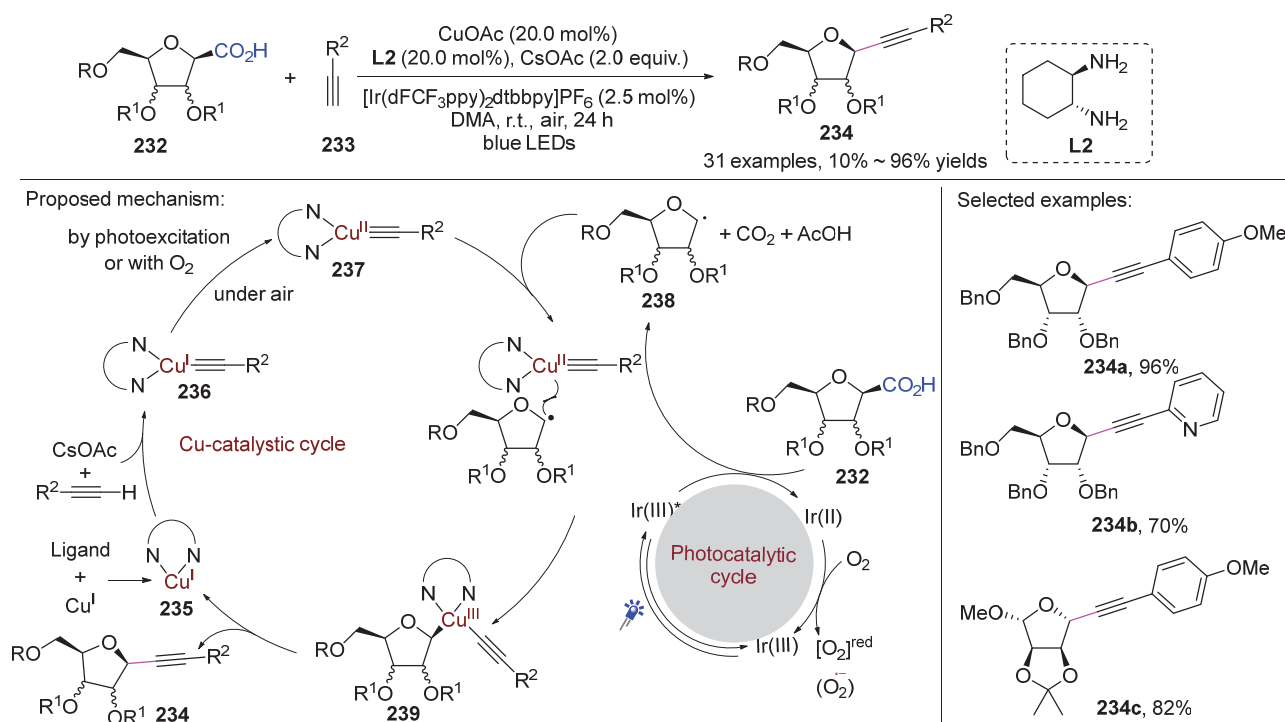


Proposed mechanism:



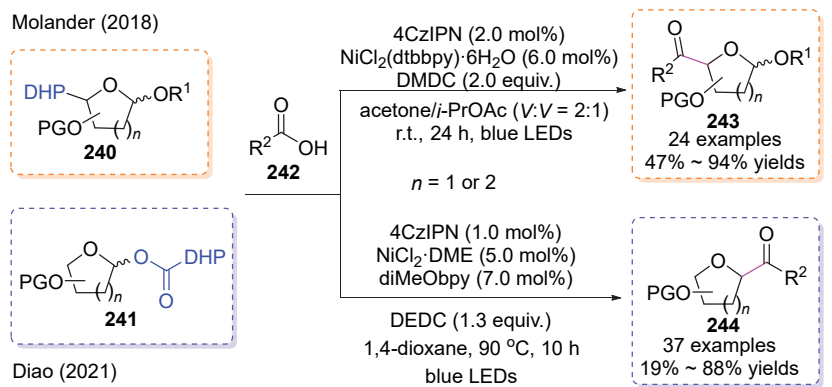
图式 42 光氧化还原/铜双催化反应构建 C-糖苷和糖肽

Scheme 42 Photoredox/Cu dual catalytic reaction for construction of C-linked glycosides and glycopeptides

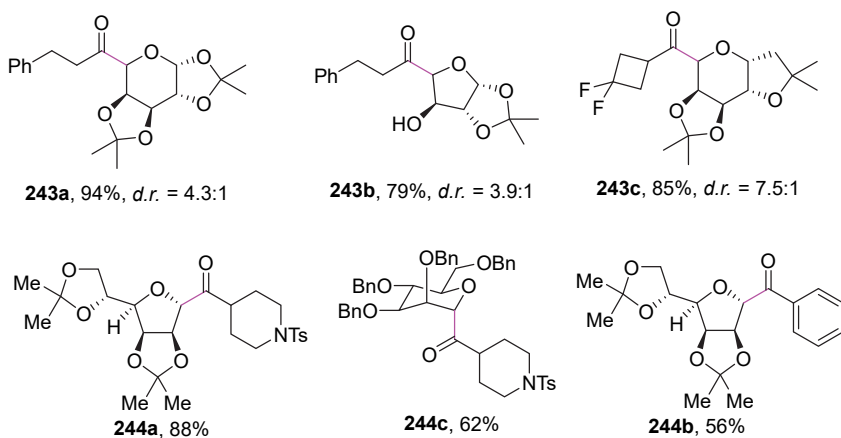


图式 43 光氧化还原/镍双催化呋喃糖羧酸和末端炔合成炔基 C-核苷

Scheme 43 Synthesis of alkynyl C-nucleosides from furanosyl carboxylic acids and terminal alkynes under photoredox/nickel dual catalysis

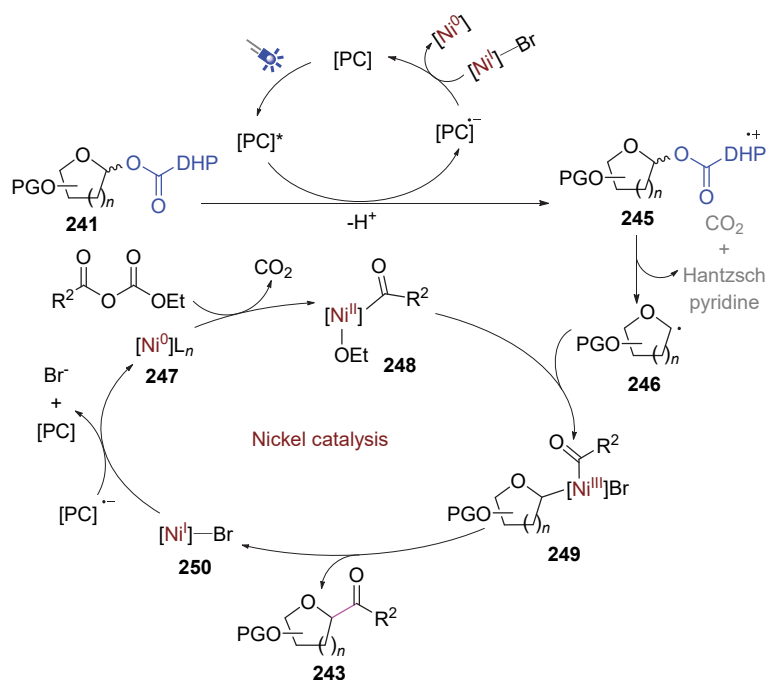


Selected examples:



图式 44 Ni/光氧化还原双催化合成 C-酰基糖苷

Scheme 44 Synthesis of C-acyl glycosides through Ni/photoredox dual catalysis



图式 45 Ni/光氧化还原双催化合成 C-酰基糖苷的机理

Scheme 45 Mechanism of the synthesis of C-acyl glycosides through Ni/photoredox dual catalysis

及 $[\text{Ni}^{\text{I}}]$ 物种 **250**, **250** 被还原态的光催化剂 $\text{PC}^{\cdot-}$ 还原为 $[\text{Ni}^{\text{0}}]$ 物种 **247** 进入下一个催化循环.

2022 年, Molander 团队^[87]报道了通过对两种羧酸的不同活化方式在光/镍协同作用下实现非异头 C-糖基酰基化的策略(Scheme 46). 糖基羧酸 **251** 与 DMDC 原位生成活化二羧酸酯化合物 **256**, 然后 $[\text{Ni}^0]$ 物种 **257** 对其氧化加成后生成糖基- $[\text{Ni}^{\text{II}}]$ 复合物 **258**. 底物活性酯 **252** 与 HE 形成的电子供体-受体(EDA)复合物在 390 nm 的紫外光引发下产生自由基 **255**. 该自由基可能通过两种途径被镍复合物捕获: 第一种, $[\text{Ni}^0]$ 物种 **257** 捕获 **255** 后产生 $[\text{Ni}^{\text{I}}]$ 复合物 **261**, 再对糖基二羧酸酯氧化加成生成 $[\text{Ni}^{\text{III}}]$ 物种 **259**; 第二种, 复合物 **258** 捕获自由基 **255** 同样生成 $[\text{Ni}^{\text{III}}]$ 物种 **259**. 最后, 复合物 **259** 进行还原消除释放产物 **253** 及 $[\text{Ni}^{\text{I}}]$ 物种 **260**, 激发态的 HE^* 还原复合物 **260** 为 $[\text{Ni}^0]$ 物种 **257** 进入下一个催化循环.

3.5 C-糖基酰胺化反应

2024 年, 池永贵课题组^[88]报道了一种在光镍协同催化下, 通过酰胺键将糖基与氨基酸及肽连接的简便方法(Scheme 47). 该反应适用于单糖、二糖和三糖, 并且涵盖了 20 种天然氨基酸、肽及其衍生物, 产率范围从可接受水平到高产率不等, 同时展现出优异的立体选择性. 这一方法可能的机理如 Scheme 47 所示: 光催化剂 4CzIPN 被光激形成激发态的 PC*将二氢吡啶类底物 **262** 单电子氧化形成阳离子自由基 **265**, 再产生还原态的 PC^{•-}; 然后脱质子并芳构化脱除吡啶副产物, 产生氨

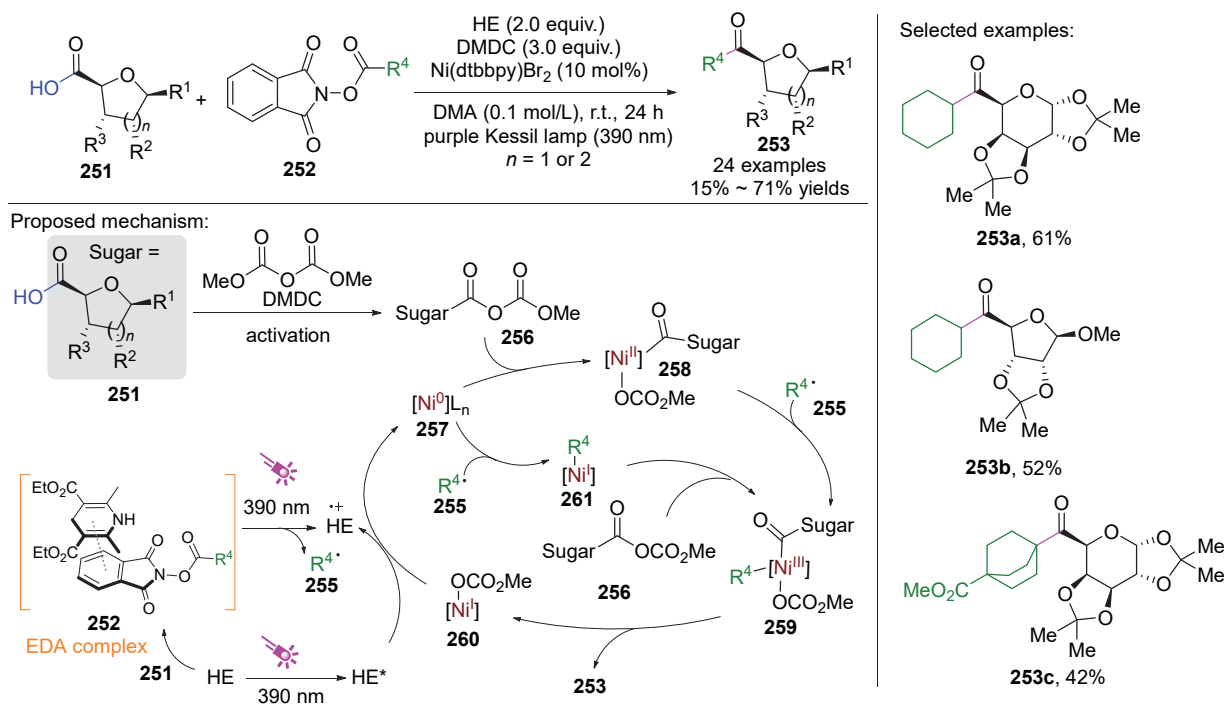
基甲酰基自由基 **266**; 同时, $[\text{Ni}^0]$ 复合物 **267** 与溴糖 **262** 发生自由基氧化加成反应, 产生糖基- $[\text{Ni}^{\text{I}}]$ 复合物 **268** 和 $[\text{Ni}^{\text{II}}]$ 复合物 **269**; 随后复合物 **269** 捕获氨甲酰自由基 **266** 形成 $[\text{Ni}^{\text{III}}]$ 物种 **270**, 再发生还原消除生成产物 **263**, 释放 $[\text{Ni}^{\text{I}}]$ 物种 **271**. 最后, **271** 被还原态 PC^- 还原为 $[\text{Ni}^0]$ 物种 **267** 进入下一个催化循环.

4 光激发电子供体-受体复合物介导的反应

随着光催化领域的持续发展,除了传统的光催化剂、激发态过渡金属以及光/金属协同双催化策略外,研究人员还探索了其他光介导自由基生成的方法.其中,EDA 复合物作为一种强大的化学转化工具,能够避免额外光催化剂的使用,从而成为一种更经济、环保的反应模式^[89].在构建 C-糖苷键的反应中,EDA 复合物策略也体现出了它独特的优势和实用性.

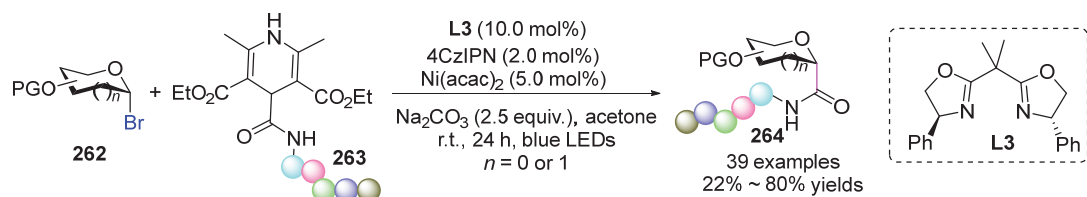
4.1 C-糖基杂芳基化反应

2020 年, Hong 团队^[90]报道了一种可见光促进的吡啶官能化反应, 该反应通过电子转移复合物(EDA 络合物)实现 *N*-氨基吡啶盐与 1,4-DHP 之间的反应. 该策略展现出良好的官能团耐受性, 能够有效生成具有优异区域选择性的 C(4)-位官能化吡啶衍生物, 其中包括糖基 DHP 底物 **272** (Scheme 48). 机理如 Scheme 48 所示: 在可见光照射下, 吡啶鎓盐 **273** 和糖基 1,4-DHP **272** 形成 EDA 复合物, 光诱导下引发分子间电子反应; **272** 被 **273** 单电子氧化脱除吡啶盐, 产生酰胺自由基 **275** 及糖自由



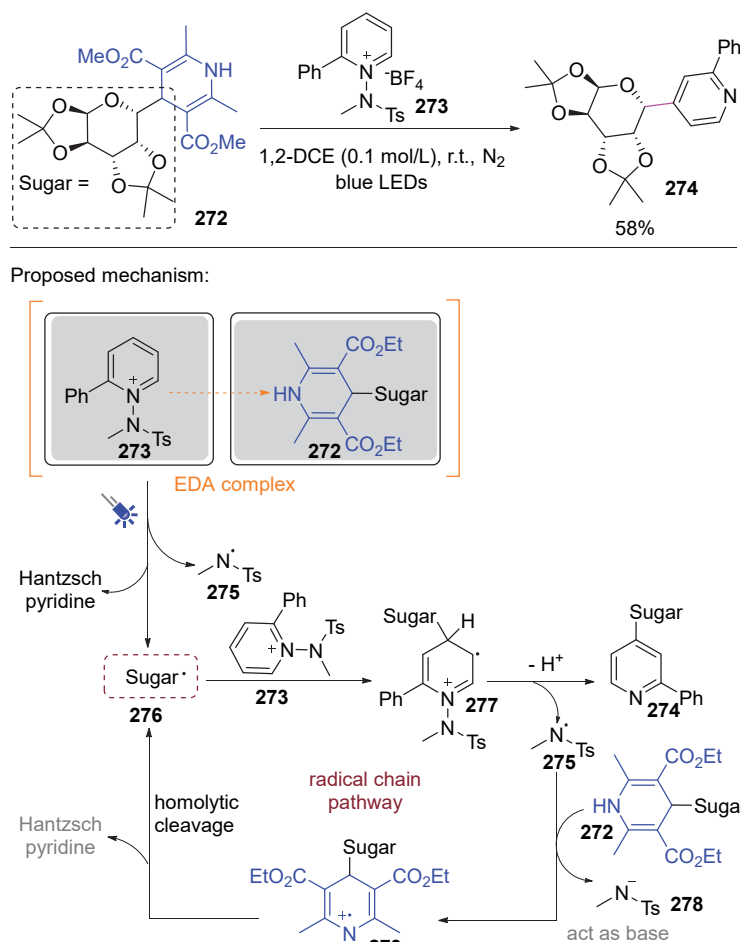
图式 46 镍介导 EDA 复合物光活化制备非异头 C-酰基糖

Scheme 46 Nickel-mediated preparation of nonanomeric C-acyl-saccharides through EDA complex photoactivation



图式 47 Ni/光氧化还原双催化合成酰胺连接的 C-糖基氨基酸和肽

Scheme 47 Synthesis of amide linked C-glycosyl amino acids and peptides through Ni/photoredox dual catalysis



图式 48 可见光促进的 EDA 复合物实现 1,4-DHP 修饰的吡喃半乳糖的吡啶官能化

Scheme 48 Visible-light promoted EDA complex to enable pyridine functionalization of galactopyranose modified with 1,4-DHPs

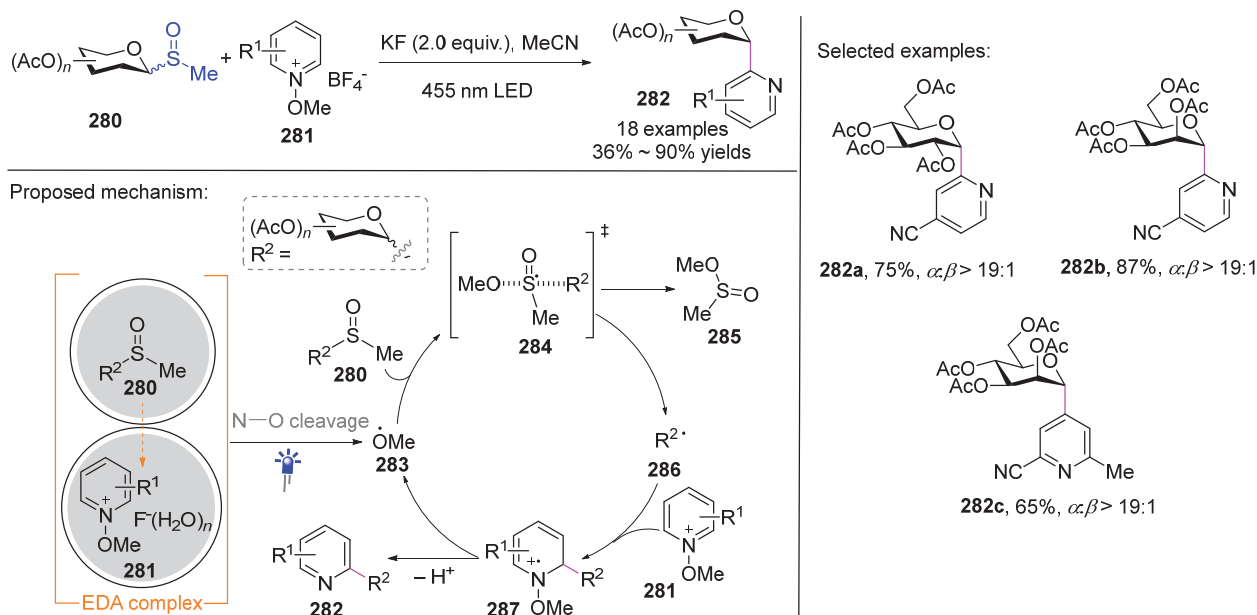
基 276, 糖基自由基对吡啶盐 C(4)-位加成形成阳离子自由基中间体 277; 接着其去质子化并且 N—N 断裂生成目标化合物 274, 同时再次产生酰胺自由基 275; 在该过程中, 酰胺自由基通过糖基 1,4-DHP 底物的还原生成氮正离子自由基物种 279, 进而启动自由基链式反应; 所得的酰胺负离子 278 在脱质子化步骤中还充当了碱, 从而最终获得所需的目标产物。

2022 年, 钮大文课题组^[91]利用简单易得的糖基亚砷作为自由基前体, 成功制备了糖基吡啶类衍生物 (Scheme 49)。该方法对糖基亚砷的转化表现出高立体选择性, 成功合成了相应的吡啶基 C-糖苷, 这进一步凸显了亚砷作为自由基前体参与化学转化的能力。该策略可能的机理为: 糖基亚砷 280 和吡啶鎓盐 281 的水合氟阴离子之间形成的 EDA 络合物, 在可见光照射下, 复合物的 N—O 键发生均裂形成甲氧基自由基 283; 然后 283 进攻糖基亚砷基团形成过渡态 284, 随后 284 生成糖基自由基 286 及亚磺酸酯 285; 糖基自由基 286 加成吡啶鎓盐 281 得到自由基阳离子 287; 最后, 287 进行脱质子化和芳构化得到 C-糖苷产物 282, 并再生甲氧基自由基

283 触发下一个反应循环。

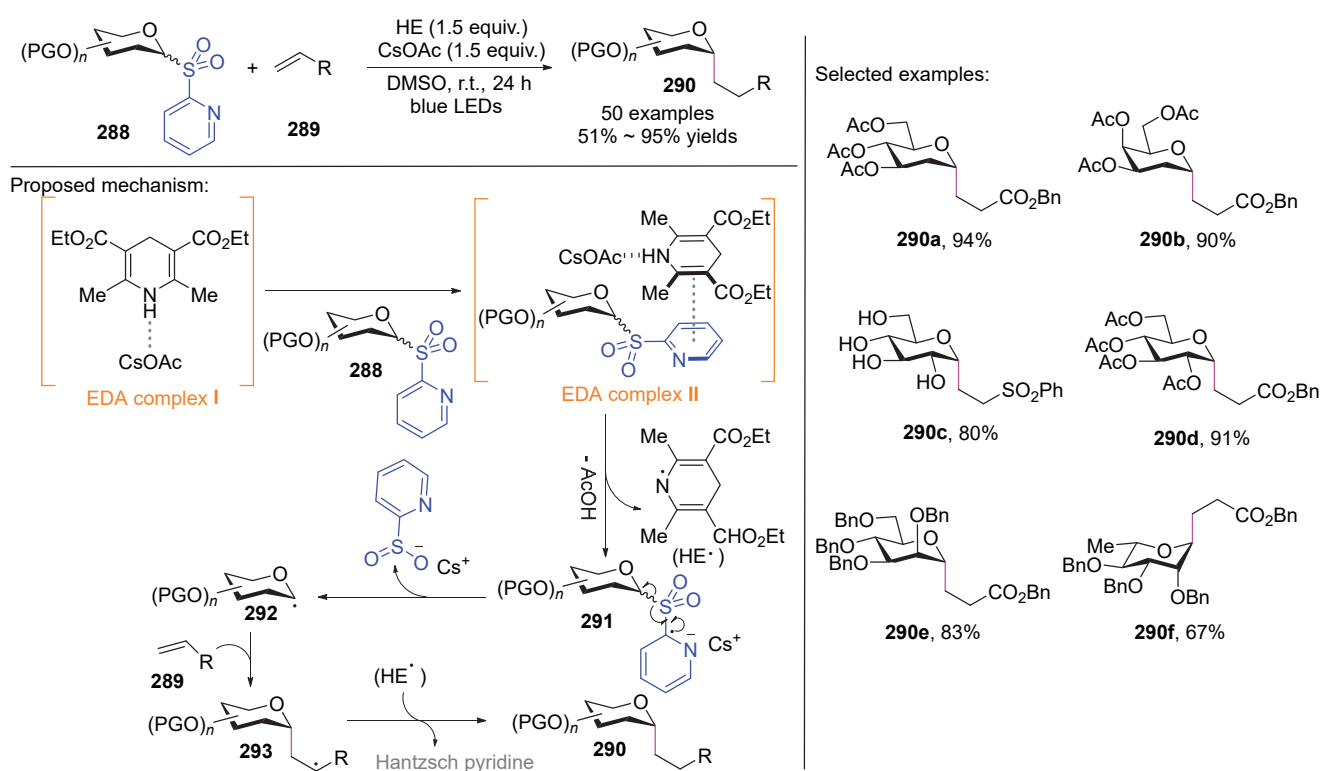
4.2 C-糖基烷基化反应

2022 年, Koh 团队^[92]报道了新颖的可见光照射下, 杂芳基糖基砷在 Hantzsch 酯和弱碱的存在下与亲电试剂发生的脱硫交叉偶联反应 (Scheme 50)。这种无需催化剂和过渡金属参与的方法, 有效地将各种单糖和聚糖的糖基砷供体转化为具有高立体选择性和广泛官能团耐受性的烷基 C-糖苷产物, 成功克服了以往在底物范围和糖基供体不稳定性方面的局限性。HE 和 CsOAc 的结合可能会形成具有吸光性的有色 EDA 复合物 I, 然后糖基吡啶砷 288 与复合物 I 形成新的 EDA 复合物 II, 在用蓝光 LED 照射后发生光诱导的单电子转移, 产生自由基阴离子 291 和 HE·。291 易发生脱硫通过 C—S 键均裂产生糖基自由基 292 和亚磺酸盐副产物。随后糖基自由基 292 对烯烃 289 位点选择性和非对映选择性加成, 生成烷基自由基 293, 该烷基在 HE· 存在下易于氢化 (由吡啶环的重排驱动) 而生成目标化合物烷基 C-糖苷产物 290。



图式 49 糖基亚砜作为自由基前体及其在吡啶衍生物合成中的应用

Scheme 49 Glycosyl sulfoxides as radical precursors and their use in the synthesis of pyridine derivatives

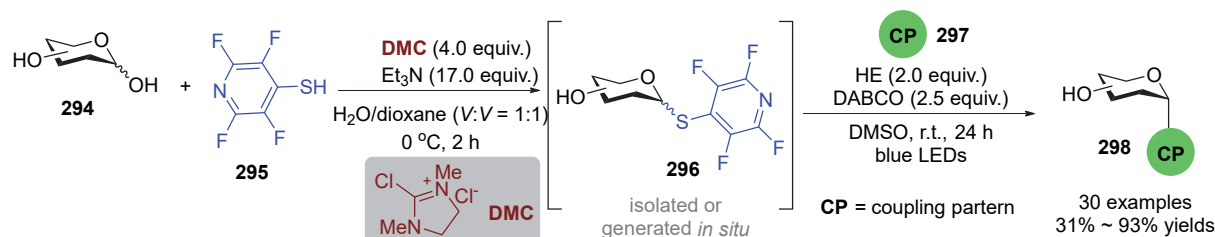


图式 50 可见光活化促使杂芳基糖基砜底物的脱磺活性与亲电试剂偶联

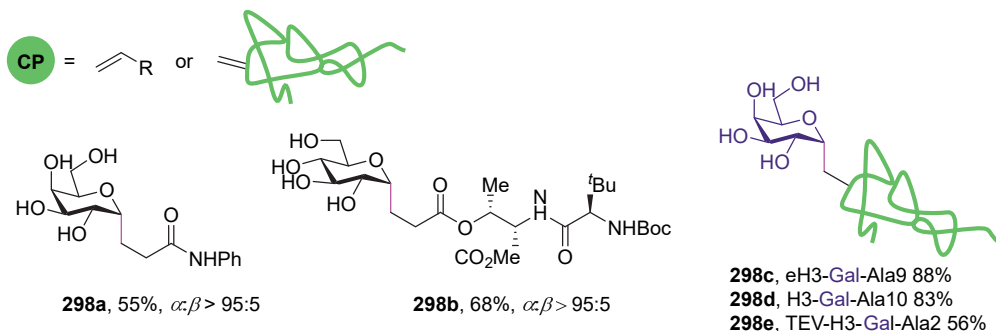
Scheme 50 Visible light activation enabled desulfonylative of heteroaryl glycosyl sulfone substrates to couple with electrophiles

2024 年, Koh 课题组^[93]报道了一种基于天然糖类实现位点和立体选择性糖苷键构建的方法. 该策略首先通过对单糖和低聚糖进行选择性异头官能化, 利用 **DMC** 选择性封端酸性更强的异头羟基位点, 形成一个活化的离去基团. 在碱性条件下, 该离去基团易受到 2,3,5,6-四

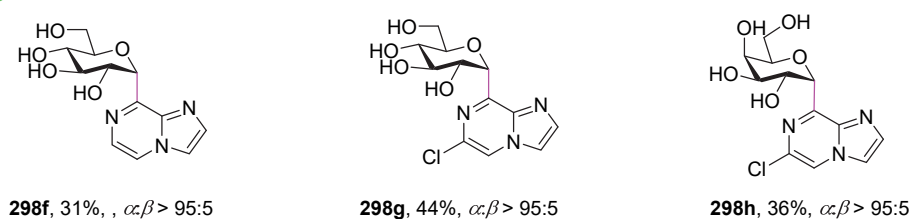
氟吡啶-4-硫醇 **295** 的亲核进攻, 从而生成糖基自由基前体 **296**. 该研究成功构建了多种天然裸露糖类的糖苷键, 包括 C-糖苷键(Scheme 51). 这一反应策略在蛋白质的后期修饰上同样兼容可行, 如 Scheme 51 中列出的葡萄糖修饰产物 **314c** 和 **314d**. 反应可能的机理为: 首先, 通



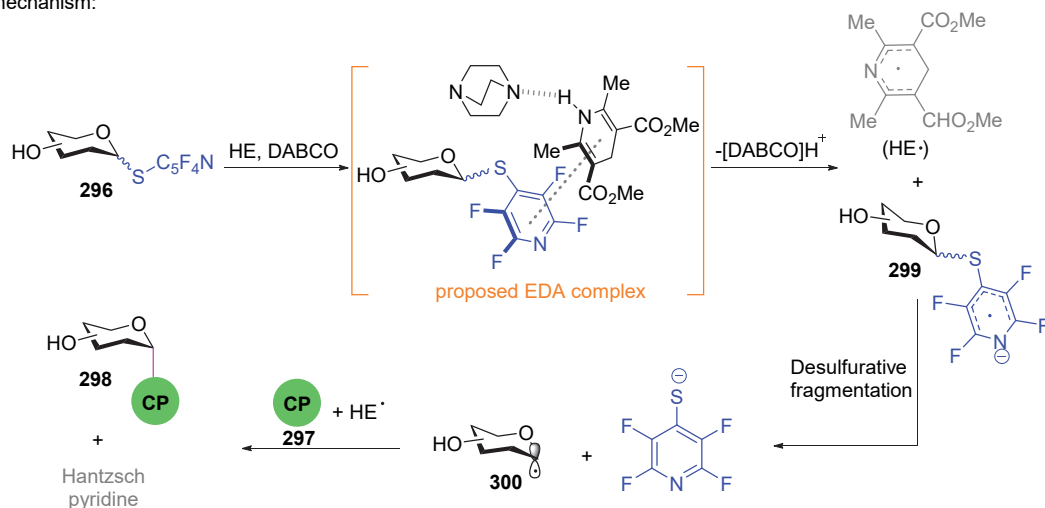
Selected examples:



CP = ArH



Proposed mechanism:



图式 51 天然糖类自由基的直接官能团化
Scheme 51 Direct radical functionalization of native sugars

过原位生成糖基自由基前体 296, 随后 296 与 HE 及三乙烯二胺(DABCO)形成 EDA 复合物。在蓝光照射下, 该复合物引发单电子转移生成自由基阴离子 299 和二氢吡啶自由基 HE•; 接着, 自由基 299 经历脱硫反应生成糖基自由基 300 及 2,3,5,6-四氟吡啶-4-硫醇盐; 随后, 糖基自由基 300 与偶联片段 297 发生自由基加成反应, 最终被自由基 HE•还原并再质子化, 从而合成目标化合物

298, 同时伴随生成吡啶衍生副产物。

5 综合和展望

综上所述, 光催化这一绿色温和的反应方式在 C-糖基化反应中充满活力和潜力, 在多种官能团化反应中发展迅速^[94]。特别是无保护的裸露糖类化合物实现特定定位点官能团化反应, 光催化的 C-糖苷化反应在此方

面有了显著突破,使得光催化领域化学的未来充满希望。尽管光催化构建 C-糖苷键这一领域已经取得了较为明显的进步,但是依旧存在着需要继续推进的方面,具体如下: (1)金属参与的光催化构建 C-糖苷的反应中,由于异头效应的存在,目前所得产物多为 α -构型或者 α/β -混合构型,因此迫切需要发展出精准立体控制的替代方法来实现 C-糖苷的 α -构型和 β -构型的选择性; (2)为了使得产生糖基自由基更容易且定点产生不同位置的糖自由基,不可避免地更为直接的糖基活性前体 1,4-二氢吡啶(DHPs)、N-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)等出发,但通过分子间 HAT 过程引发的区域选择性的方法,目前发展屈指可数。希望后期可以设计出新颖的催化剂或者反应模式来精准调控区域选择性实现 C-糖基化,以克服不同底物导致的反应偏差难题; (3)本综述中描述的大部分化学反应都是应用于呋喃糖或者吡喃糖的单糖衍生物,对于低聚糖、多糖、核酸聚合物和其他复杂聚糖的 C-糖苷构建依旧存在巨大挑战; (4)进一步拓展光催化构建 C-糖苷领域的前景,持续开发温和且生物兼容的新型光催化方法,以实现广泛存在的天然复杂碳水化合物的修饰与改造,将为推动生物医药领域的发展做出重要贡献。

References

- [1] Wu, C. Y.; Wong, C. H. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6201.
- [2] Cecioni, S.; Imbert, A.; Vidal, S. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 525.
- [3] Bokor, É.; Kun, S.; Goyard, D.; Tóth, M.; Praly, J. P.; Vidal, S.; Somsák, L. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 1687.
- [4] Vacchini, M.; Edwards, R.; Guizzardi, R.; Palmioli, A.; Ciaramelli, C.; Paiotta, A.; Airolidi, C.; La Ferla, B.; Cipolla, L. *Curr. Med. Chem.* **2019**, 26, 6349.
- [5] Nothaft, H.; Szymanski, C. M. *J. Med. Chem.* **2013**, 288, 6912.
- [6] Tang, L.; Chen, X. P.; Zhang, X.; Guo, Y. Y.; Su, J.; Zhang, J. L.; Peng, C.; Chen, X. *Med. Oncol.* **2019**, 36, 50.
- [7] Wang, T.; Liu, L.; Voglmeir, J. *Carbohydr. Res.* **2022**, 514, 108541.
- [8] Pasala, C.; Sharma, S.; Roychowdhury, T.; Moroni, E.; Colombo, G.; Chiosis, G. *Biomolecules* **2024**, 14, 282.
- [9] Glycosides, In *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, 3rd ed, International Union of Pure and Applied Chemistry, **2006**, Online version 3.0.1, **2019**, <https://doi.org/10.1351/goldbook.G02661>.
- [10] Meng, W.; Ellsworth, B. A.; Nirschl, A. A.; McCann, P. J.; Patel, M.; Girotra, R. N.; Wu, G.; Sher, P. M.; Morrison, E. P.; Biller, S. A.; Zahler, R.; Deshpande, P. P.; Pullockaran, A.; Hagan, D. L.; Morgan, N.; Taylor, J. R.; Obermeier, M. T.; Humphreys, W. G.; Khanna, A.; Discenza, L.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Hang, S.; Wetterau, J. R.; Janovitz, E. B.; Flint, O. P.; Whaley, J. M.; Washburn, W. N. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1145.
- [11] Pruijssers, A. J.; George, A. S.; Schafer, A.; Leist, S. R.; Gralinski, L. E.; Dinnon, K. H. 3rd; Yount, B. L.; Agostini, M. L.; Stevens, L. J.; Chappell, J. D.; Lu, X.; Hughes, T. M.; Gully, K.; Martinez, D. R.; Brown, A. J.; Graham, R. L.; Perry, J. K.; Du Pont, V.; Pitts, J.; Ma, B.; Babusis, D.; Murakami, E.; Feng, J. Y.; Bilello, J. P.; Porter, D. P.; Cihlar, T.; Baric, R. S.; Denison, M. R.; Sheahan, T. P. *Cell Rep.* **2020**, 32, 107940.
- [12] Karikó, K.; Buckstein, M.; Ni, H.; Weissman, D. *Immunity* **2005**, 23, 165.
- [13] Yates, M. K.; Seley-Radtke, K. L. *Antiviral Res.* **2019**, 162, 5.
- [14] Babulic, J. L.; González, F. V. D.; Capicciotti, C. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2024**, 80,
- [15] Kool, E. T. *Annu. Rev. Biochem.* **2002**, 71, 191.
- [16] Stambasky, J.; Hocek, M.; Kocovsky, P. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 6729.
- [17] Yang, Y.; Yu, B. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 12281.
- [18] Kitamura, K.; Ando, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 1495.
- [19] Ghosh, T.; Nokami, T. *Carbohydr. Res.* **2022**, 522, 108677.
- [20] Jiang, Y.; Zhang, Y. J.; Lee, B. C.; Koh, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202305138.
- [21] Giese, B.; Dupuis, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1983**, 22, 622.
- [22] Dupuis, J.; Giese, B.; Rügge, D.; Fischer, H.; Korth, H.-G.; Sustmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, 23, 896.
- [23] Togo, H.; He, W.; Waki, Y.; Yokoyama, M. *Synlett* **1998**, 700.
- [24] Xu, L.-Y.; Fan, N.-L.; Hu, X.-G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 5095.
- [25] Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6898.
- [26] Gorelik, D. J.; Desai, S. P.; Jdanova, S.; Turner, J. A.; Taylor, M. S. *Chem. Sci.* **2024**, 15, 1204.
- [27] Hashimoto, S.; Kurimoto, I.; Fujii, Y.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1427.
- [28] Wever, W. J.; Cinelli, M. A.; Bowers, A. A. *Org. Lett.* **2013**, 15, 30.
- [29] Zuo, H.; Zhang, C.; Zhang, Y.; Niu, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202309887.
- [30] Sun, Q.; Wang, Q.; Qin, W.; Jiang, K.; He, G.; Koh, M. J.; Chen, G. *Nat. Synth.* **2024**, 3, 623.
- [31] Liu, D.-P.; Zhang, X.-S.; Liu, S.; Hu, X.-G. *Nat. Commun.* **2024**, 15, 3401.
- [32] Zhao, G.; Kaur, S.; Wang, T. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3291.
- [33] Ji, P.; Zhang, Y.; Gao, F.; Bi, F.; Wang, W. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 13079.
- [34] Chen, A.; Xu, L.; Zhou, Z.; Zhao, S.; Yang, T.; Zhu, F. *J. Carbohydr. Chem.* **2021**, 40, 361.
- [35] Andrews, R. S.; Becker, J. J.; Gagne, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 7274.
- [36] Li, C. Y.; Ma, Y.; Lei, Z. W.; Hu, X. G. *Org. Lett.* **2021**, 23, 8899.
- [37] Li, C.; Zhao, Z.; Yu, S. *Chin. Chem. Lett.* **2024**, 35, 10918.
- [38] Poletti, L.; Massi, A.; Ragno, D.; Droghetti, F.; Natali, M.; De Risi, C.; Bortolini, O.; Di Carmine, G. *Org. Lett.* **2023**, 25, 4862.
- [39] Jiao, R. Q.; Ding, Y. N.; Li, M.; Shi, W. Y.; Chen, X.; Zhang, Z.; Wei, W. X.; Li, X. S.; Gong, X. P.; Luan, Y. Y.; Liu, X. Y.; Liang, Y. M. *Org. Lett.* **2023**, 25, 6099.
- [40] Jeffrey, J. L.; Terrett, J. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2015**, 349, 1532.
- [41] Wan, I. C. S.; Witte, M. D.; Minnaard, A. J. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 4926.
- [42] Ito, Y.; Kimura, A.; Osawa, T.; Hari, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 10701.
- [43] Ji, P.; Zhang, Y.; Wei, Y.; Huang, H.; Hu, W.; Mariano, P. A.; Wang, W. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3086.
- [44] Wan, I. C. S.; Witte, M. D.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7669.
- [45] Dimakos, V.; Su, H. Y.; Garrett, G. E.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 5149.
- [46] Li, Y.; Miyamoto, S.; Torigoe, T.; Kuninobu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 3124.
- [47] Miura, T.; Yoritake, M.; Hirai, G. *Chem. Commun.* **2023**, 59, 8564.
- [48] Zeng, H.; Li, Y.; Wu, R.; Liu, D.; Zhang, Y.; Xu, S.; Niu, D. *Org. Lett.* **2024**, 26, 2686.
- [49] Chen, A.; Zhao, S.; Han, Y.; Zhou, Z.; Yang, B.; Xie, L. G.; Walczak, M. A.; Zhu, F. *Chem. Sci.* **2023**, 14, 7569.
- [50] Wang, G.; Ho, C. C.; Zhou, Z.; Hao, Y. J.; Lv, J.; Jin, J.; Jin, Z.; Chi, Y. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 824.
- [51] Wang, B.; Xiong, D. C.; Ye, X. S. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5698.
- [52] Mora Flores, E. W.; Uhrig, M. L.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 8724.

- [53] Shi, W. Z.; Li, H.; Mu, G. C.; Lu, J. L.; Tu, Y. H.; Hu, X. G. *Org. Lett.* **2021**, 23, 2659.
- [54] Zhou, Q. Q.; Dusel, S. J. S.; Lu, L. Q.; Konig, B.; Xiao, W. J. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 107.
- [55] Bhaskar Pal, K.; Di Tommaso, E. M.; Inge, A. K.; Olofsson, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202301368.
- [56] Xia, L.; Jin, M.; Jiao, Y.; Yu, S. *Org. Lett.* **2022**, 24, 364.
- [57] Lu, K.; Ma, Y.; Liu, S.; Guo, S.; Zhang, Y. *Chin. J. Chem.* **2022**, 40, 681.
- [58] Wang, Q.; Duan, J.; Tang, P.; Chen, G.; He, G. *Sci. China: Chem.* **2020**, 63, 1613.
- [59] Xia, L.; Fan, W.; Yuan, X.-A.; Yu, S. *ACS Catal.* **2021**, 11, 9397.
- [60] Ma, Y. C.; Liang, J.; Zhao, D. M.; Chen, Y. L.; Shen, J. K.; Xiong, B. *RSC Adv.* **2014**, 4, 17262.
- [61] (a) Jiao, Y.; Shi, X.; Ju, L.; Yu, S. *Chem. Commun.* **2023**, 59, 13336.
(b) Jiao, Y.; Shi, X.; Ju, L.; Yu, S. *Org. Lett.* **2024**, 26, 390.
- [62] Parasram, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 6227.
- [63] Li, M.; Qiu, Y. F.; Wang, C. T.; Li, X. S.; Wei, W. X.; Wang, Y. Z.; Bao, Q. F.; Ding, Y. N.; Shi, W. Y.; Liang, Y. M. *Org. Lett.* **2020**, 22, 6288.
- [64] Yao, W.; Zhao, G.; Wu, Y.; Zhou, L.; Mukherjee, U.; Liu, P.; Ngai, M. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 3353.
- [65] Zhao, G.; Mukherjee, U.; Zhou, L.; Wu, Y.; Yao, W.; Mauro, J. N.; Liu, P.; Ngai, M. Y. *Chem. Sci.* **2022**, 13, 6276.
- [66] Zhao, G.; Mukherjee, U.; Zhou, L.; Mauro, J. N.; Wu, Y.; Liu, P.; Ngai, M. Y. *CCS Chem.* **2023**, 5, 106.
- [67] Qi, R.; Wang, C.; Ma, Z.; Wang, H.; Chen, Q.; Liu, L.; Pan, D.; Ren, X.; Wang, R.; Xu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202200822.
- [68] Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 1485.
- [69] Dumoulin, A.; Matsui, J. K.; Gutierrez-Bonet, A.; Molander, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 6614.
- [70] Phelan, J. P.; Lang, S. B.; Sim, J.; Berritt, S.; Peat, A. J.; Billings, K.; Fan, L.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 3723.
- [71] Ma, Y.; Liu, S.; Xi, Y.; Li, H.; Yang, K.; Cheng, Z.; Wang, W.; Zhang, Y. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 14657.
- [72] Wei, Y.; Ben-zvi, B.; Diao, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 9433.
- [73] Molander, G. A.; Sandrock, D. L. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2009**, 12, 811.
- [74] Takeda, D.; Yoritake, M.; Yasutomi, H.; Chiba, S.; Moriyama, T.; Yokoo, A.; Usui, K.; Hirai, G. *Org. Lett.* **2021**, 23, 1940.
- [75] Miller, E. M.; Walczak, M. A. *Org. Lett.* **2021**, 23, 4289.
- [76] Dong, Z.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2021**, 598, 451.
- [77] Mou, Z. D.; Wang, J. X.; Zhang, X.; Niu, D. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 3025.
- [78] Mao, R.; Xi, S.; Shah, S.; Roy, M. J.; John, A.; Lingford, J. P.; Gade, G.; Scott, N. E.; Goddard-Borger, E. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 12699.
- [79] Xia, Y.; Wang, Y.; Zhang, Z.; Gulzar, T.; Lin, Y.; Wang, J.; Zhu, D.; Yu, B. *Org. Lett.* **2023**, 25, 6741.
- [80] Zhang, C.; Xu, S.-Y.; Zuo, H.; Zhang, X.; Dang, Q.-D.; Niu, D. *Nat. Synth.* **2023**, 2, 251.
- [81] Matsui, J. K.; Gutierrez-Bonet, A.; Rotella, M.; Alam, R.; Gutierrez, O.; Molander, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 15847.
- [82] Wang, Z. J.; Zheng, S.; Romero, E.; Matsui, J. K.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2019**, 21, 6543.
- [83] Wei, Y.; Wang, Q.; Koh, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202214247.
- [84] Zhu, M.; Messaoudi, S. *ACS Catal.* **2021**, 11, 6334.
- [85] Badir, S. O.; Dumoulin, A.; Matsui, J. K.; Molander, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 6610.
- [86] Wei, Y.; Lam, J.; Diao, T. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 11414.
- [87] Escolano, M.; Cabrera-Afonso, M. J.; Ribagorda, M.; Badir, S. O.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 4981.
- [88] Ye, X. Y.; Wang, G.; Jin, Z.; Yu, B.; Zhang, J.; Ren, S.; Chi, Y. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 5502.
- [89] Crisenza, G. E. M.; Mazzarella, D.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 5461.
- [90] Kim, I.; Park, S.; Hong, S. *Org. Lett.* **2020**, 22, 8730.
- [91] Xie, D.; Wang, Y.; Zhang, X.; Fu, Z.; Niu, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202204922.
- [92] Wang, Q.; Lee, B. C.; Tan, T. J.; Jiang, Y.; Ser, W. H.; Koh, M. J. *Nat. Synth.* **2022**, 1, 967.
- [93] Jiang, Y.; Wei, Y.; Zhou, Q. Y.; Sun, G. Q.; Fu, X. P.; Levin, N.; Zhang, Y.; Liu, W. Q.; Song, N.; Mohammed, S.; Davis, B. G.; Koh, M. J. *Nature* **2024**, 631, 319.
- [94] After the submission of this review, multiple related literature were published, see: (a) Kudo, N.; Chiba, S.; Ono, S.; Nagatoishi, M.; Yoritake, M.; Karasawa, S.; Usui, K.; Hirai, G. *Synlett* **2025**, 36, 357.
(b) Lai, J. S.; Zhang, Y. F.; Zhan, Y.; Zhou, Z. Y.; Wang, Z.; Liu, H.; Zhang, Q. J.; Sun, J. S.; Wang, L. M. *Org. Chem. Front.* **2024**, 11, 5044.
(c) Shi, W. Y.; Ma, J. J.; Li, H. Y.; Chen, D. P.; Liu, X. Y.; Liang, Y. M. *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 11136.
(d) Xu, S.; Ping, Y. Y.; Xu, M. H.; Wu, G. Z.; Ke, Y.; Miao, R.; Qi, X. T.; Kong, W. Q. *Nat. Chem.* **2024**, 16, 2054.
(e) Jiao, Y.; Shi, X.; Yang, Y.; Yu, S. *Org. Lett.* **2024**, 26, 8149.

(Zhao, C.)