

## 天然多肽的电化学修饰

林子涵<sup>1</sup>, 林婉真<sup>2,\*</sup>, 陈发杰<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>福州大学化学学院, 福州 305108

<sup>2</sup>福建中医药大学药学院, 福州 350122

**摘要:** 随着新型多肽药物开发领域的迅猛发展, 天然多肽的化学修饰技术备受关注。与传统化学方法相比, 有机电化学方法具有条件温和、化学选择性高、原子经济性好等诸多优点, 符合绿色化学理念, 已广泛应用于有机合成。近年来, 该方法在复杂多肽修饰中的应用优势逐步显现。本文介绍了天然多肽的电化学修饰领域的最新进展, 重点讨论了相关的实验方法、反应机理以及合成应用。

**关键词:** 肽; 电化学; 绿色化学; 反应机理

**中图分类号:** G64; O6

## Electrochemical Modifications of Native Peptides

Zihan Lin<sup>1</sup>, Wanzhen Lin<sup>2,\*</sup>, Fa-Jie Chen<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 305108, China.

<sup>2</sup> College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China.

**Abstract:** The rapid development of peptide therapeutics has sparked interest in the chemical modification of native peptides. Electrochemical modification has emerged as a promising technique, offering distinct advantages over traditional chemical approaches, including mild reaction conditions, high chemo-selectivity, and high atom efficiency, all of which align with the principles of green chemistry. This approach has found widespread applications in organic synthesis, with significant progress observed in recent years regarding its use in the modification of native peptides. In this review, we introduce the latest advancements in the field of electrochemical modifications of native peptides, focusing on experimental protocols, reaction mechanisms and synthetic applications.

**Key Words:** Peptide; Electrochemistry; Green chemistry; Reaction mechanism

### 1 背景介绍

肽(peptide)是由一分子 $\alpha$ -氨基酸的氨基与另一分子 $\alpha$ -氨基酸的羧基通过脱水缩合反应所产生的酰胺化合物(图1)。肽分子中的酰胺键称为肽键。由多个氨基酸形成的肽称为多肽。链状的肽有两个末端: 含游离氨基的一端称为N端, 含有游离羧基的一端称为C端。氨基酸的侧链组成多肽的侧链。多肽作为蛋白质的基本组成部分, 广泛存在于自然界和生命体中, 参与多种生命过程并发挥重要的生物功能。例如, 多肽可以作为激素或信号分子进行信号传导, 帮助免疫系统识别和抵御病原体, 或者作为酶的组成部分催化生物化学反应。多肽还存在于许多天然产物中, 如广谱抗生素万古霉素

收稿: 2024-06-24; 录用: 2024-09-19; 网络发表: 2024-10-31

\*通讯作者, Emails: fajie.chen@fzu.edu.cn (陈发杰); wzlin@fjtem.edu.cn (林婉真)

基金资助: 福州大学本科科研训练计划项目(30288); 福州大学科研启动经费(511264); 福建中医药大学青年科技创新培育计划项目(XQC2024001)

等。多肽在医药和生物技术领域有广泛应用<sup>[1-3]</sup>。由于其高特异性和低毒性，多肽被用于治疗包括癌症、代谢疾病和感染在内的各种疾病。随着自动化的固相多肽合成技术(SPPS)<sup>[4]</sup>和噬菌体展示、mRNA展示等生物技术的突破<sup>[5,6]</sup>，多肽药物的高通量筛选成为可能，新型高效的多肽药物不断涌现<sup>[7-9]</sup>。近年来，多肽药物发展势头迅猛，其增长速率是传统小分子药物的两倍。代表性的例子包括明星减肥药“司美格鲁肽”、治疗Rett综合征的“曲非奈肽”等。

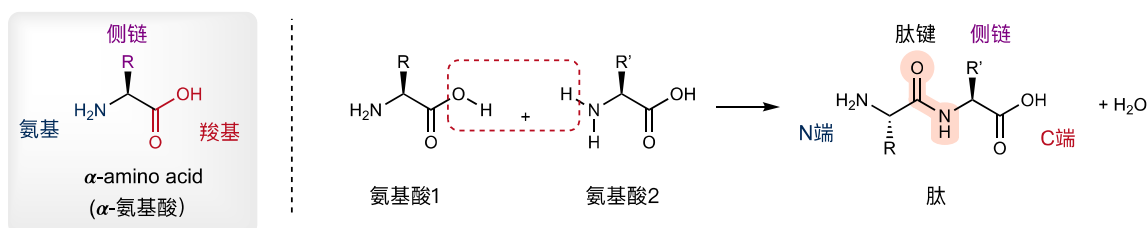


图1 氨基酸与肽的结构

然而，多肽药物存在一些不足之处，如易被蛋白酶水解、细胞膜透过性较差等，常常需要通过静脉注射给药，对患者不够友好。对多肽药物分子进行化学修饰是改善其物理化学性质、增强稳定性、优化药理性质的重要方法。因此，多肽的化学修饰技术备受关注。已经有许多多肽的化学修饰新方法涌现，如正交生物共轭技术、过渡金属催化反应以及光化学转化等<sup>[10-12]</sup>。近年来，电化学修饰方法在天然多肽修饰中的应用优势逐步显现<sup>[13-15]</sup>。

电化学合成技术因其条件温和和环境友好的特点，吸引了科学家们的广泛关注<sup>[16-18]</sup>。自1848年Kolbe发现羧酸的电解偶联反应以来，有机电化学合成已发展成一种重要的有机合成手段，为化学转化提供绿色可持续的电子来源<sup>[19,20]</sup>。它可以用于多种化学转化<sup>[21-23]</sup>，例如烯烃的双官能化、立体选择性杂环合成、与二氧化碳的羧化反应，以及合成复杂的天然产物。电化学合成的主要优势在于使用电子代替传统的氧化还原试剂，并通过精确控制电极电位来调节反应的热力学驱动力，从而在温和条件下实现绿色的化学转化<sup>[24-28]</sup>。

电化学修饰方法有以下特点：i) 电化学反应通过外部电源提供的电势(电压)来驱动，反应条件可以通过调节电压精确控制；ii) 反应在电极表面发生，溶液中的反应物或催化剂与电极进行相互作用，电极材料和表面特性对反应有显著影响；iii) 电化学反应中，电子的流动涉及氧化和还原过程，阳极上的物质失去电子被氧化，阴极上的物质获得电子被还原；iv) 电化学反应条件(如电位和电流)可以通过恒电位仪或恒电流仪进行精确控制，使得反应条件更容易优化。

基于以上特点，多肽的电化学修饰方法与传统的化学修饰方法相比具有诸多优势：电化学方法利用电源提供的电子替代传统的化学试剂或催化剂，原子经济性好，反应成本低，对环境污染小，符合绿色化学的原则。此外，电化学反应通常在温和条件下进行，避免使用高温、高压等苛刻的反应条件，适合对不稳定的多肽进行修饰，降低多肽分解的风险。通过精确控制反应电位，电化学方法能够更好地实现多肽中特定官能团的修饰，减少副反应的发生，提高反应效率，并简化后续的分选纯化过程。此外，多肽的修饰反应通常在极性溶剂或水相环境中进行，非常适合电化学修饰过程。电化学修饰在可持续发展的多肽药物、蛋白质修饰等生物医药领域中具有广阔的应用前景。

近年来，研究人员在天然多肽电化学修饰领域不断探索，并取得了一系列重要的研究成果。在本篇论文中，我们将介绍该领域的研究进展，包括其基本的实验原理、电化学修饰反应方法、反应机理以及挑战等。根据反应发生的位点，本文将多肽的电化学修饰方法分为多肽C端的电化学转化、二硫键的电化学形成以及多肽侧链的电化学修饰三个部分，重点讨论由二十种天然氨基酸组成的不含保护基团的天然多肽的电化学修饰方法(图2)。

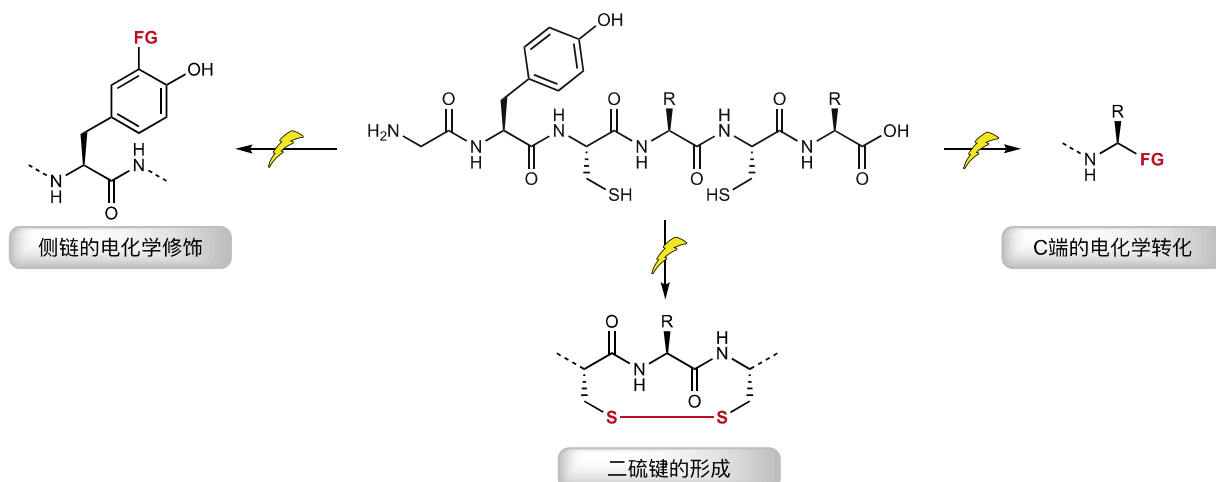


图2 天然多肽的电化学修饰

FG: 官能团

## 2 基本原理

天然多肽电化学修饰的基本原理是利用电化学反应在电极表面对多肽底物或试剂进行氧化或还原,从而改变多肽的化学结构。图3展示了典型的天然多肽电化学修饰的过程:如图3A所示,在电解池中,含有反应底物和电解液,电源连接两个电极,产生电压驱动电子从阳极(anode)流向阴极(cathode),并使溶液中的反应试剂和带电物质随之移动,形成电流。在这一过程中,电子并不直接在溶液中流动,而是通过溶液中带正负电荷的离子的运动,完成电子的循环。在阳极表面使多肽底物或试剂失去电子被氧化,或在阴极表面得到电子被还原,最终形成电化学修饰的产物。如果多肽底物直接在电极表面生成自由基并发生反应,则称为直接电化学修饰(图3B);而如果反应试剂首先在电极表面被活化生成自由基,再与多肽反应,则称为间接电化学修饰<sup>[29]</sup>(图3C)。

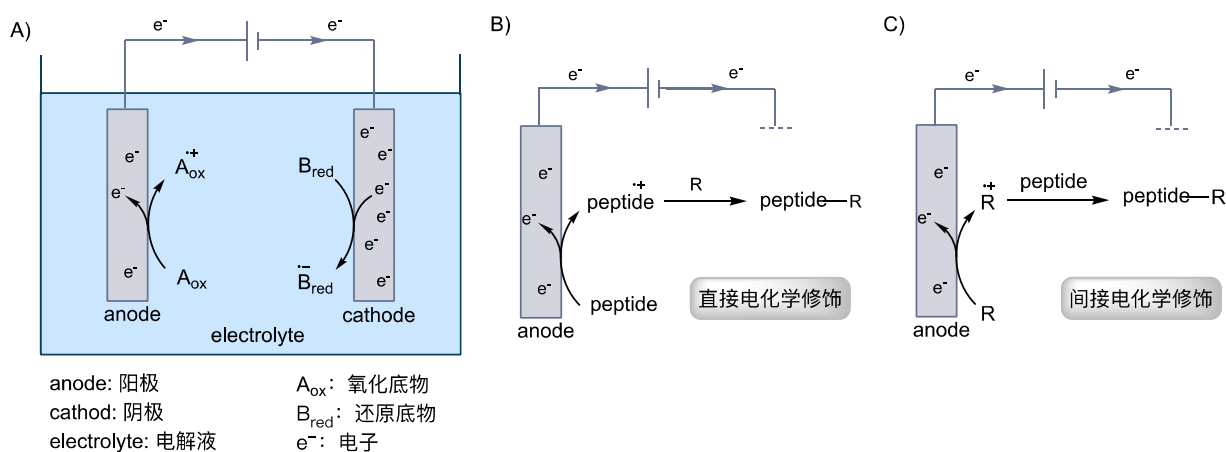


图3 天然多肽电化学修饰基本原理

## 3 天然多肽的电化学修饰

### 3.1 多肽C端的电化学转化

多肽C端是指多肽骨架末端的羧基基团(-COOH)。这个羧基基团是多肽合成和修饰的重要的反应位点。通过对C端羧基进行修饰,可以改变多肽的物理化学性质、提高稳定性、增强生物活性或引

入新的功能。例如，C端羧基可以与醇类发生酯化反应、与胺类发生酰胺化反应，或进行脱羧/官能团化反应。这些修饰不仅可以扩展多肽的应用范围，如在药物开发、材料科学和生物技术领域，还能为合成具有特定功能的复杂多肽、蛋白质提供新的途径。因此，研究和开发对C端羧基的高效修饰方法，对于多肽化学和生物技术的发展具有重要意义。

在20世纪80年代末，Seebach课题组开展了一项开创性的研究，探索了多肽C端的在电极表面的直接电化学修饰，并实现了一系列脱羧/官能团化反应(图4)<sup>[30]</sup>。研究中，他们使用了甲醇作为溶剂，在单室电解池中采用恒定电流电解多肽，并利用三乙胺作为碱，成功地将多肽C端的羧基转化为烷基、芳基、亚磷酸酯等不同结构。如图4B所示，该反应的主要过程如下：多肽C端的羧酸根离子在阳极铂电极表面失去电子被氧化，然后失去二氧化碳，形成稳定的 $\alpha$ -氮自由基5。接着， $\alpha$ -氮自由基被进一步氧化为酰基亚胺盐中间体6，并被甲醇捕获，生成N,O-缩醛物种7。N,O-缩醛是一种活性中间体，可以与各种亲核试剂(如格氏试剂、亚磷酸酯)进行加成反应，从而得到多种C端修饰的多肽产物3。此外，N,O-缩醛中间体还可以通过还原或水解反应转化为相应的胺衍生物9或10。这项研究为天然多肽C端的后期多样化修饰提供了一条有效途径。在此工作的启发下，2020年，Malins课题组对该方法进行了进一步探索，采用石墨电极实现了多肽C端的多样性转化，并将其应用于天然产物biseokeaniamides A-C及其衍生物的全合成中<sup>[31]</sup>。此外，Cantillo、王亚辉等课题组也相继实现了脱羧酰基化反应<sup>[32]</sup>、脱羧胺化反应<sup>[33]</sup>等多肽C端的电化学转化。

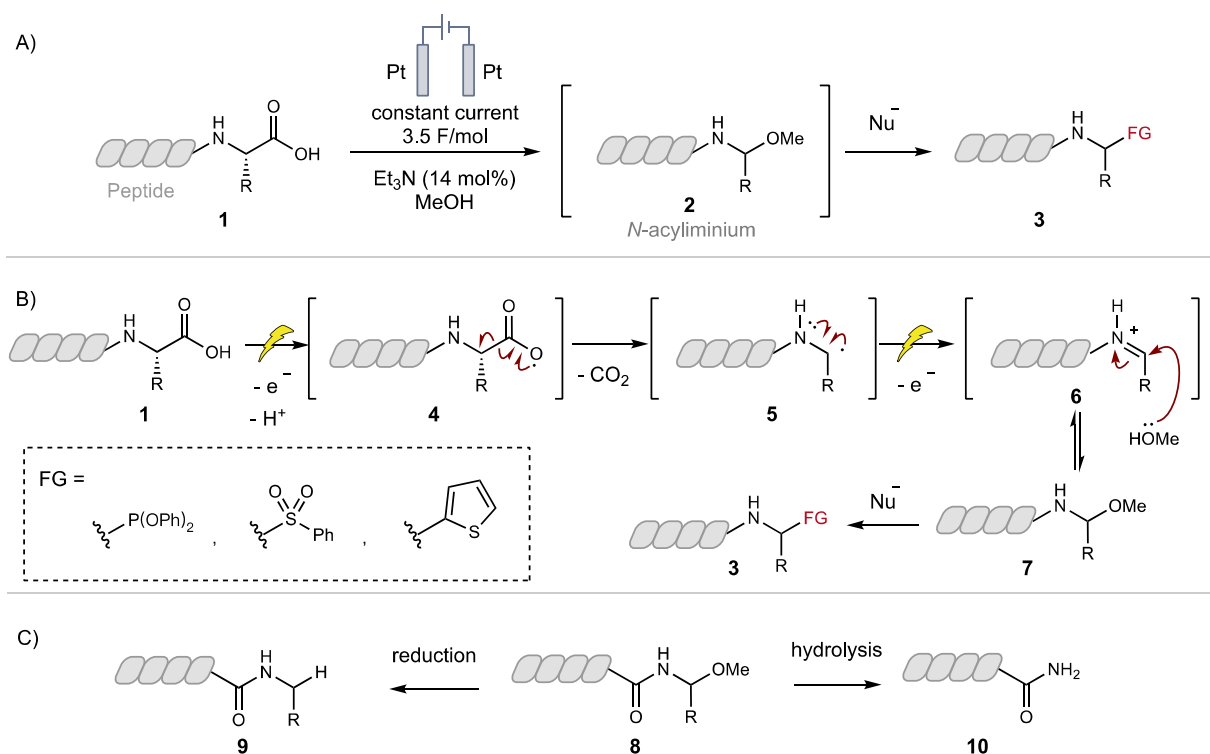


图4 电化学促进的多肽C端直接电化学修饰

Nu: 亲核试剂。

多肽C端不仅可以进行直接电化学修饰，也可进行间接电化学修饰。例如，Chiba课题组报道了一种由三苯基膦介导的电化学酰胺缩合反应，实现了多肽的电化学合成(图5)<sup>[34]</sup>。在该方法中，三苯基膦(14)首先在铂电极表面被氧化，失去一个电子形成三苯基膦自由基正离子15(图5B)。然后，这种自由基正离子作为偶联试剂，与氨基酸11的羧基反应，生成磷正离子16。由于三苯基氧膦是一个

良好的离去基团，磷正离子可以作为活化酯，与另一个多肽**12**的N端氨基发生反应，生成新的酰胺键，同时生成三苯基氧磷**14'**作为副产物。为了简化产物的分离过程，他们引入了液相固载策略，通过在氨基酸中加入长链烷烃，提高了氨基酸和多肽在有机溶剂中的溶解度，并且简化了产物的分离过程。该策略利用电化学方法活化羧基，避免了传统多肽合成中所需的羧基活化试剂和缩合试剂，不仅降低了合成成本，还提高了原子经济性，更加环保。此外，多肽C端的羧基也可以在电化学条件下进行酯化反应。例如，2021年，雷爱文课题组开发了一种由二甲基硫醚(DMS)介导的氨基酸羧基电化学修饰策略，实现了天然多肽和多种醇类的酯化反应(图5C)<sup>[35]</sup>。通过这些方法，电化学修饰提供了一种绿色高效的多肽合成途径，使得复杂多肽的合成和修饰变得更加简便和环保。

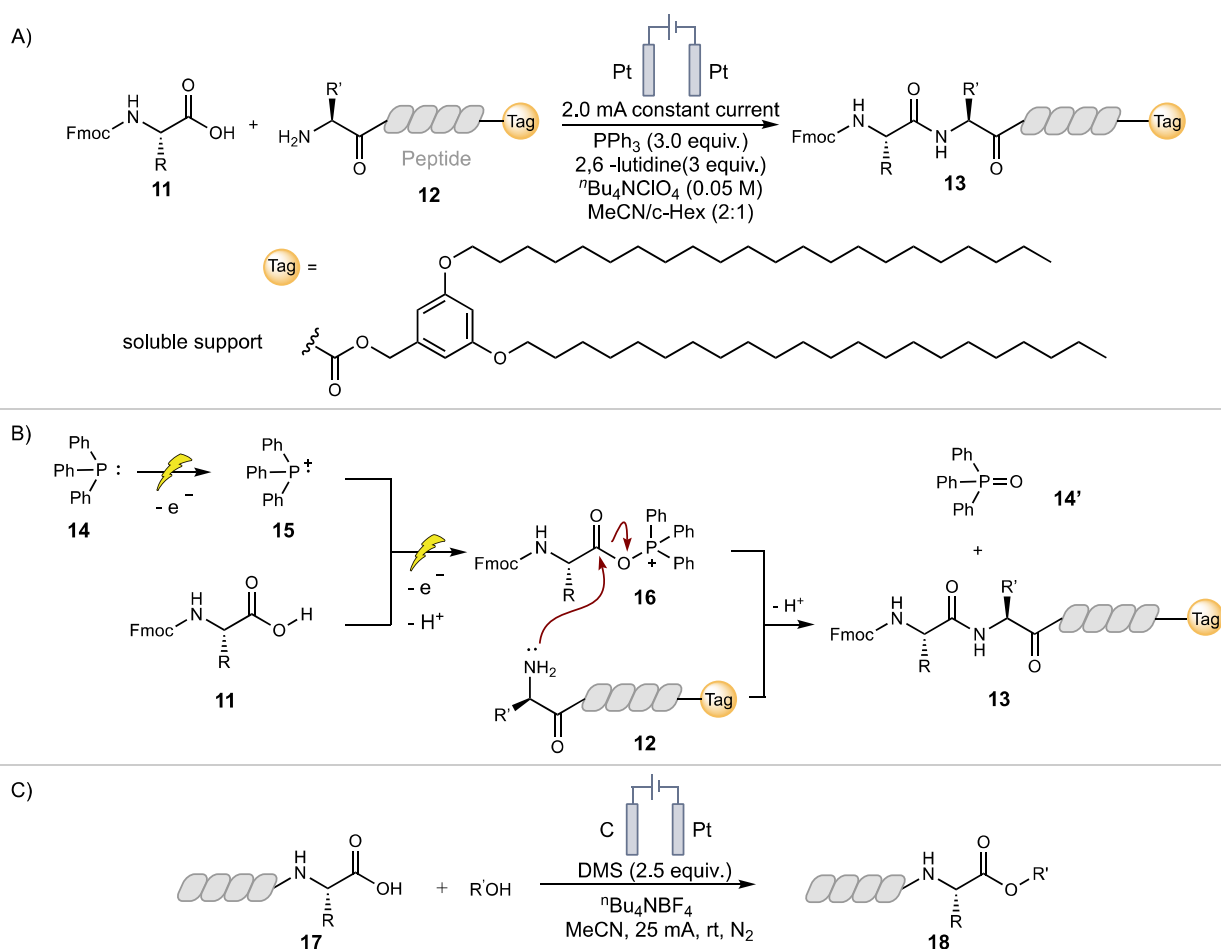


图5 电化学促进的多肽C端间接电化学修饰

### 3.2 二硫键的电化学形成

二硫键广泛存在于多肽和蛋白质的结构中，通常由两个半胱氨酸(cysteine，缩写为Cys或者C)巯基(SH)之间的共价键形成。二硫键在蛋白质的折叠、稳定和功能中起着关键作用。在传统方法中，二硫键通常通过化学试剂氧化半胱氨酸残基形成，例如使用过氧化氢、碘、二甲基亚砷(DMSO)等试剂。然而，这些化学方法存在一些问题，包括过度氧化、对氧化敏感的氨基酸残基(如色氨酸和酪氨酸)兼容性差，以及可能导致分子间聚合反应等。相比之下，电化学氧化能够精确控制氧化电位，从而使二硫键形成过程更具可控性和选择性。通过电化学方法，可以避免过度氧化和副反应的发生，并且能够在温和条件下实现高效的二硫键形成。

2012年, Chiba课题组利用电化学方法实现了二硫键的可控合成(图6)<sup>[36]</sup>。他们采用可溶性载体辅助的液相合成技术, 使用四乙基铵四氟硼酸盐( $\text{Et}_4\text{NBF}_4$ )作为电解液, 实现了高效的二硫键合成。反应在恒定电压(+1.1 V vs. Ag/AgCl)下进行, 溶剂为四氢呋喃-甲醇混合溶液。以含有两个半胱氨酸的多肽**19**为例, 这种方法能够高效地构建环肽分子**23**, 并且没有明显的副产物生成。值得注意的是, 这个方法不仅适用于巯基被保护的半胱氨酸, 也适用于不含保护基团的半胱氨酸巯基。在研究中他们发现, 电解液的阴离子对反应有显著影响。例如, 使用四乙基碘化铵( $\text{Et}_4\text{NI}$ )时反应不进行, 但使用四乙基溴化铵( $\text{Et}_4\text{NBr}$ )或四乙基铵四氟硼酸盐( $\text{Et}_4\text{NBF}_4$ )时反应顺利进行。研究人员推测, 阴离子可能参与了电子转移过程。例如, 溴离子可能在电极上被氧化形成溴自由基, 进而与半胱氨酸的硫发生反应, 生成二硫键产物(图6B)。另一种可能的机制是通过单电子转移实现的。为了展示这个方法的适用性, 研究人员还合成了一个链状的生长激素抑制肽(Somatostatin), 并利用电化学方法将其高效转化为二硫环肽, 体现出这个方法的合成优势。

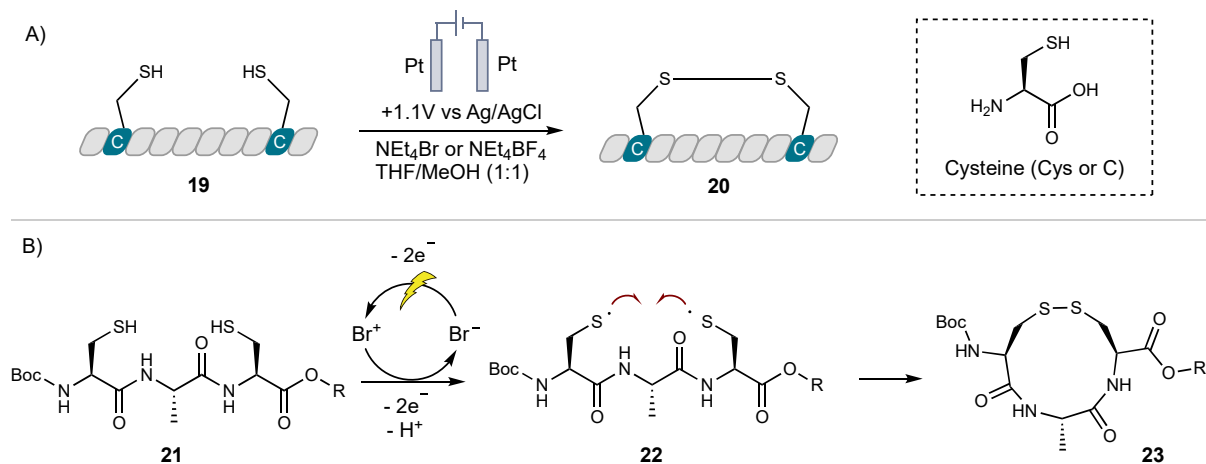


图6 电化学促进的二硫键形成

### 3.3 多肽侧链的电化学修饰

多肽侧链是指氨基酸分子中与主链连接的侧链官能团, 它们在决定多肽的特性和功能方面起着重要作用。对天然多肽的侧链进行选择性的修饰是一个具有挑战性的课题。Brabec和Mornstein等研究人员发现, 在20种常见的天然氨基酸中, 有五种氨基酸侧链具有氧化还原活性, 包括半胱氨酸侧链(-0.22 V vs. NHE)、酪氨酸(+0.93 V vs. NHE)、色氨酸(+1.02 V vs. NHE)、组氨酸(+1.17 V vs. NHE)和蛋氨酸(+1.48 V vs. NHE)的侧链<sup>[37]</sup>。这些氨基酸侧链能够在电极表面发生反应, 且它们的氧化还原电位非常相似。此外, 这些氧化还原电位会随着溶液的酸碱度(pH值)以及多肽链的化学环境而变化。因此, 要实现特定氨基酸位点的选择性修饰, 需要精确控制电化学环境(如电位范围、电解液、电极等), 以避免副反应的发生。近年来, 天然多肽侧链的电化学修饰取得了一些研究进展。

由于酪氨酸(tyrosine, 缩写为Tyr或者Y)的苯酚侧链具有相对较低的氧化电位, 酪氨酸成为了天然多肽化学选择性电化学修饰的热门位点。在2018年, Gouin报导了一种电化学促进的酪氨酸点击反应(e-Y-click) (图7A)<sup>[38]</sup>。他们利用咪唑衍生物**25**, 在生理条件下, 实现了酪氨酸侧链的选择性电化学修饰。这一工作是对Barbas课题组开发的化学修饰方法的电化学改进。利用循环伏安法<sup>[39]</sup>对反应底物以及产物进行分析, 他们发现反应的最优电压为0.36 V。这一电压既能保证咪唑**25**被氧化为活性物种**27** (4-苯基-3H-1,2,4-三唑啉-3,5-二酮, PTADs), 又能避免**24**的酪氨酸残基和产物**26**的过度氧化。该方法适用范围广泛, 并被成功应用于多种生物活性物质的修饰, 如催产素、血管紧张素、牛血清蛋白和依帕珠单抗等。

在2020年, Nakaruma课题组对e-Y-click反应进行了改进, 他们使用*N*-甲基鲁米诺作为电化学活性小分子试剂, 使该点击反应能够选择性地发生在蛋白质表面暴露的酪氨酸残基上, 拓展了反应的适用范围(图7C)<sup>[40]</sup>。利用类似的电化学策略, 雷爱文课题组使用吩噻嗪作为氨基化试剂, 实现了酪氨酸残基的选择性电化学修饰, 合成多肽衍生物**30** (图7C)<sup>[41]</sup>。

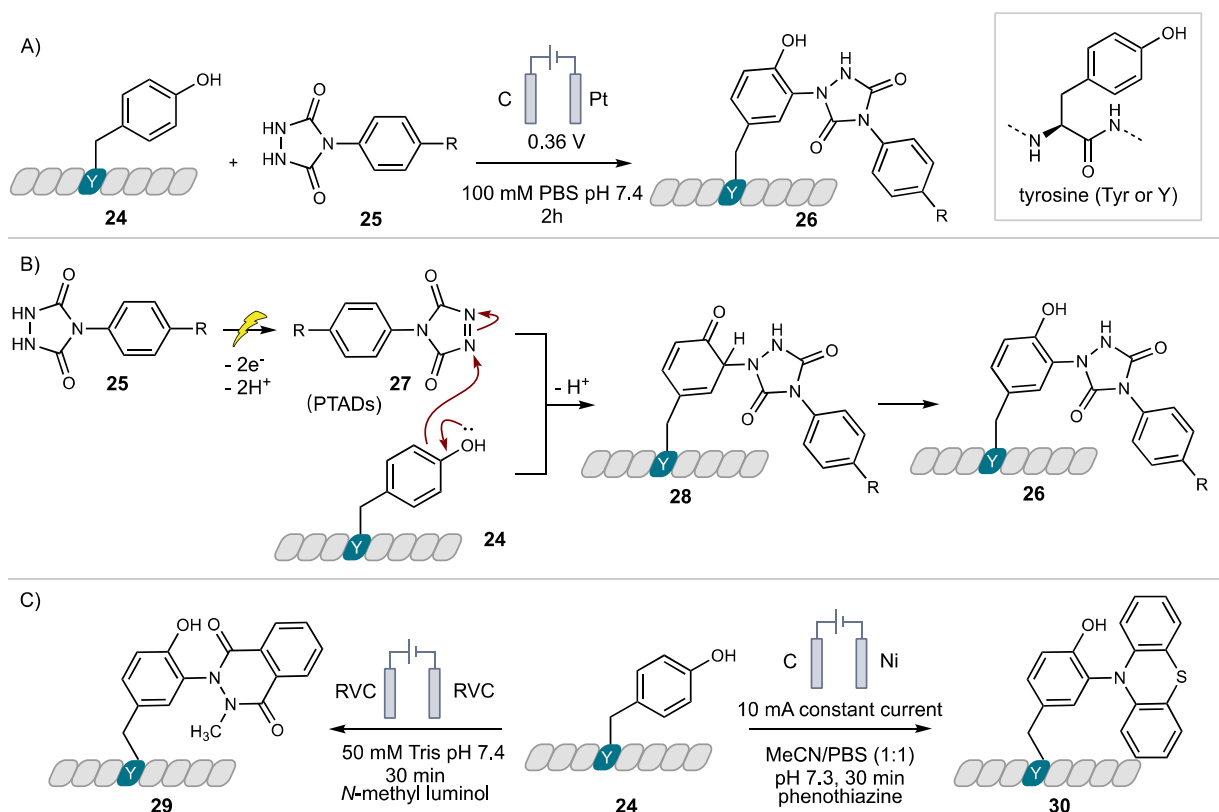


图7 酪氨酸侧链的选择性电化学修饰

RVC: 网状玻璃碳电极; PBS: 磷酸盐缓冲液

2023年, 高梦课题组报道了一种发生在酪氨酸酚羟基上的电化学酰基化方法, 实现了多肽与靛红衍生物的选择性共轭反应(图8)<sup>[42]</sup>。不同于前文介绍的阳极电化学氧化引发的反应, 该方法首先进行阴极的电化学还原。如图8B所示, 在此反应中, 电解质中的氟离子首先与酪氨酸羟基形成氢键, 促进质子的解离, 并在阴极被还原为氢气。随后, 阴极产生的苯酚负离子**34**与靛红**31**的酮羰基发生亲核加成反应, 得到加成产物**35**。接着, 酰胺键的水解和阳极表面的脱羧反应生成修饰后的酪氨酸羟基产物**32**。该方法条件温和, 不仅适用于含有酪氨酸残基的天然多肽, 还能应用于含有酪氨酸的蛋白质(如肌红蛋白)以及含苯酚结构的药物分子(如雌激素)等, 展示了广泛的底物适用范围。这一工作巧妙地利用电化学方法, 将亲核性较弱的酪氨酸侧链转化为亲核性更强的苯酚负离子, 实现了对底物的化学选择性活化, 为天然多肽的电化学修饰提供了一种新的思路。

虽然色氨酸(Tryptophan, 缩写为Trp或者W)残基侧链具有氧化还原活性, 但能够实现色氨酸选择性修饰的电化学方法相对较少。2019年, Kanai课题组报道了一种电化学促进的色氨酸生物共轭反应, 在中性水溶液条件下实现了天然多肽的化学选择性修饰(图9)<sup>[43]</sup>。他们发现, 氮氧化物自由基物种**38** (keto-ABNO)与底物**37**的协同作用, 对于抑制产物在阳极的过度氧化以及交叉偶联副反应至关重要。通过循环伏安法研究, 他们发现色氨酸的存在可以显著降低氮氧化物自由基物种的氧化电位, 使反

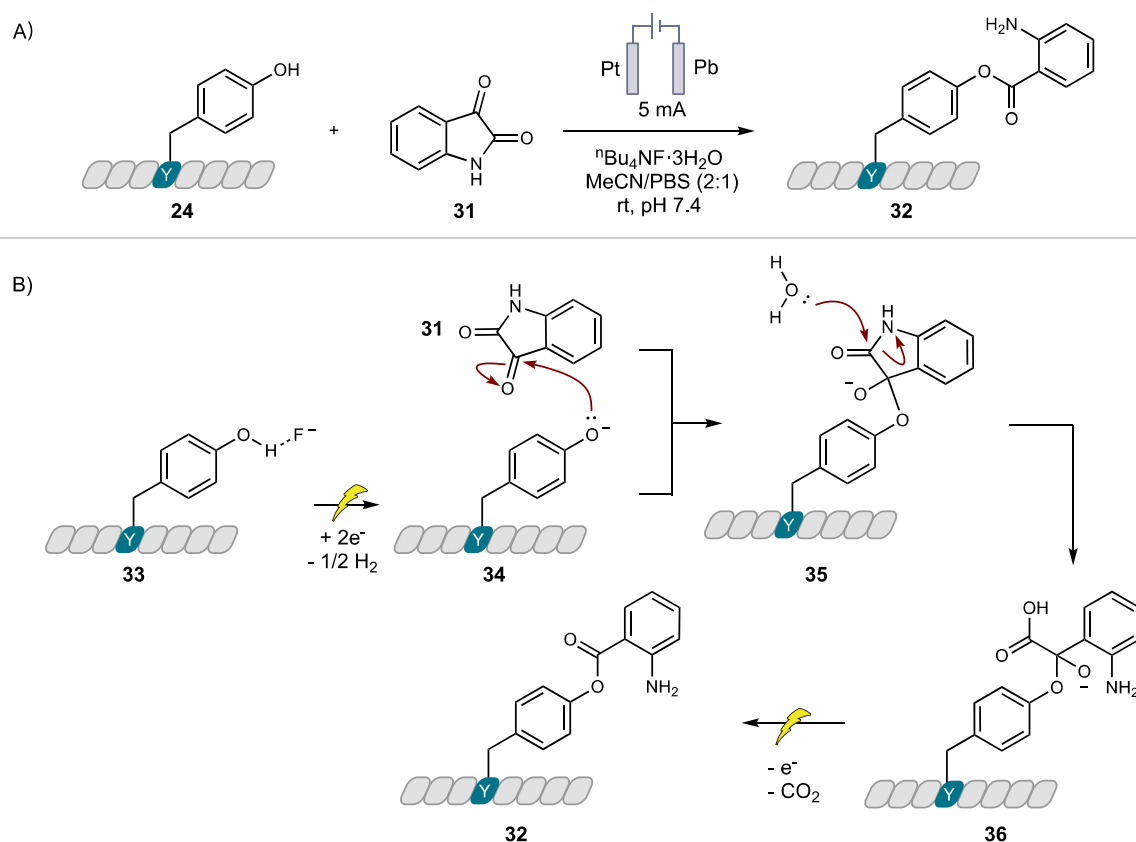


图8 电化学促进的酪氨酸侧链酰基化反应

应在较低电位下进行，从而减少副反应的发生。他们推测，这可能是由于氮氧化物自由基物种 *keto*-ABNO 与色氨酸底物预先结合，形成一种“预共轭复合物” **40**，从而实现了对反应试剂的活化。随后，复合物 **40** 在阳极电极表面失去电子发生氧化反应，形成氧化物 **41**。色氨酸的吲哚侧链对氧化物 **41** 的加成反应以及后续的分子内环化反应生成最终产物 **39**。这一方法也被成功应用于溶菌酶和牛血清白蛋白等复杂生物分子的高精度修饰，体现出其在生物化学领域的重要潜力。

#### 4 结语

本文对天然多肽的电化学修饰领域进行了简单的介绍。对多肽进行化学修饰，可以赋予其新的结构和功能，从而拓展其在生物医药等领域的应用。电化学合成方法，利用电源代替传统的化学试剂进行反应，不仅可以实现多肽结构的精准改造，还具有反应条件温和、原子经济性好、绿色环保等优势，符合绿色化学的原理。电化学合成与多肽修饰的交叉领域应用前景广阔，将是有机化学和化学生物学领域共同的研究前沿和热点。

虽然这一新兴领域研究取得了一些进展，但整体上仍处于起步阶段，也面临一些挑战。首先，电化学修饰依赖于氨基酸的氧化还原电位，然而只有少数氨基酸具备适合的电化学活性，这限制了电化学修饰的适用范围。其次，许多氨基酸的氧化还原电位相似，难以选择性地修饰，导致可能的副反应增加，影响修饰的精准度。另外，氨基酸侧链的氧化还原电势会随着环境变化而改变，这给反应条件的优化带来了难度。此外，选择合适的电极材料以及确保其在反应过程中的稳定性是一个重要挑战。电极可能会受到污染或钝化，影响反应效率和重复性。

要克服这些挑战，促进多肽电化学修饰交叉领域的发展，需要有机化学、电化学、化学生物学

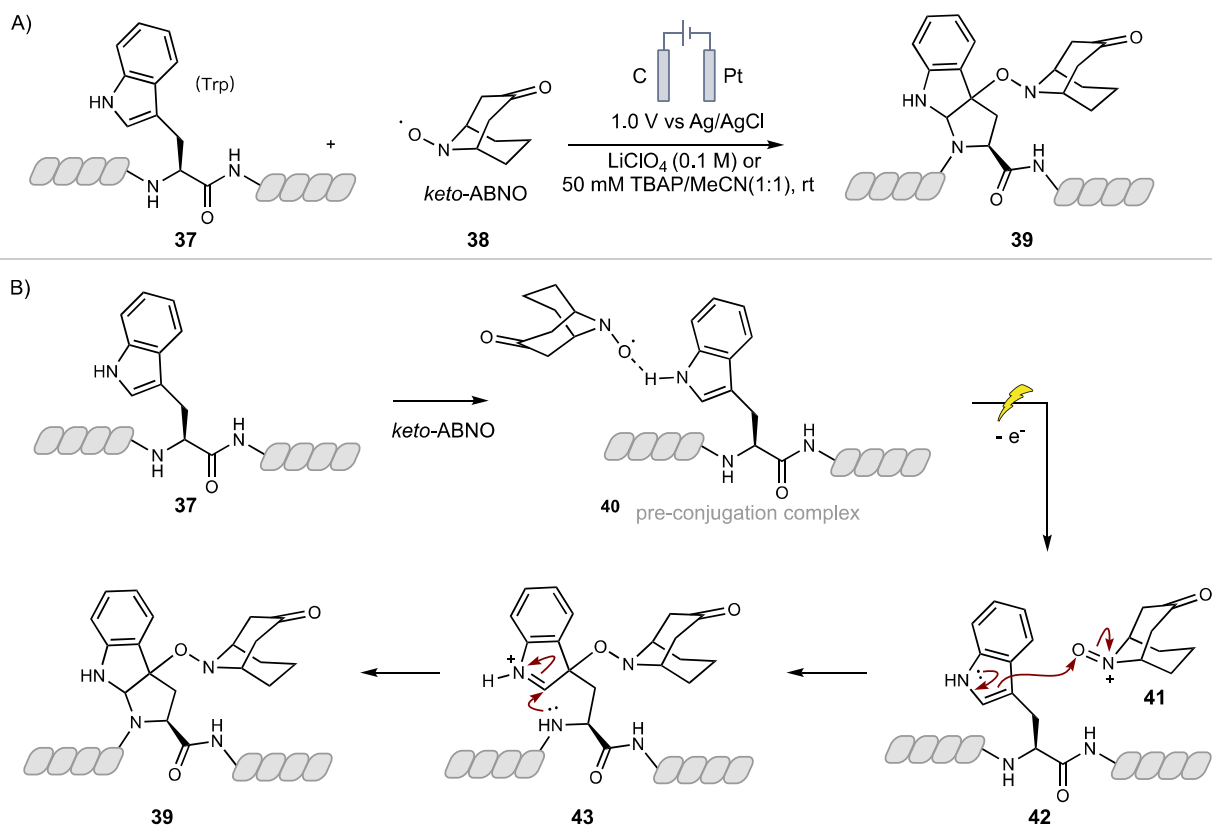


图9 电化学促进的色氨酸生物共轭反应

TBAP: 四丁基高氯酸铵。

等领域研究人员的共同协作。通过将不同领域的知识和技能交叉融合，研究人员能够推动这一领域的进步。未来，我们期待电化学合成技术在更广泛的领域中得到应用，例如蛋白质、抗体、基因甚至细胞的改造。这将为生命科学、医疗行业和新型材料等领域的发展带来新的动力和机遇。

## 参 考 文 献

- [1] Dang, T.; Süßmuth, R. D. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1566.
- [2] Wang, L.; Wang, N.; Zhang, W.; Cheng, X.; Yan, Z.; Shao, G.; Wang, X.; Wang, R.; Fu, C. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2022**, *7*, 48.
- [3] 刘传军, 张驰, 张先正. *大学化学*, **2020**, *35* (3), 1.
- [4] 王昱佳, 刘欣宇, 陈永湘. *大学化学*, **2014**, *29* (2), 54.
- [5] Heinis, C.; Winter, G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *26*, 89.
- [6] Jaroszewicz, W.; Morcinek-Orłowska, J.; Pierzynowska, K.; Gaffke, L.; Węgrzyn, G. *FEMS Microbiol. Rev.* **2021**, *46*, 1.
- [7] Ji, X.; Nielsen, A. L.; Heinis, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202308251.
- [8] Muttenthaler, M.; King, G. F.; Adams, D. J.; Alewood, P. F. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, *20*, 309.
- [9] Rhodes, C. A.; Pei, D. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12690.
- [10] Wang, W.; Lorion, M. M.; Shah, J.; Kapdi, A. R.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14700.
- [11] Raynal, L.; Rose, N. C.; Donald, J. R.; Spicer, C. D. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 69.
- [12] Tong, H.-R.; Li, B.; Li, G.; He, G.; Chen, G. *CCS Chemistry* **2021**, *3*, 1797.
- [13] Okada, Y.; Chiba, K. *Curr. Opin. Electrochem.* **2024**, *45*, 101469.

- [14] Mackay, A. S.; Payne, R. J.; Malins, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 23.
- [15] Fang, X.; Huang, Y.; Hu, X.; Ruan, Z. *Chinese J. Org. Chem.* **2024**, *44*, 903.
- [16] Kingston, C.; Palkowitz, M. D.; Takahira, Y.; Vantourout, J. C.; Peters, B. K.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 72.
- [17] Guo, P.; Ye, K.-Y. *Science* **2023**, *380*, 34.
- [18] Shen, T.; Li, Y.-L.; Ye, K.-Y.; Lambert, T. H. *Nature* **2023**, *614*, 275.
- [19] Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
- [20] 张子杭, 李思哲, 阙立言, 温俊, 卞江. 大学化学, **2021**, *36* (12), 2102001.
- [21] 胡新伟, 阮志雄. 大学化学, **2023**, *38* (9), 263.
- [22] 张震, 王世龙, 刘珊珊, 李文佐, 何涛, 李家柱. 大学化学, **2023**, *38* (8), 128.
- [23] 赵梦龙, 苑岱雷, 叶梓, 房芳, 于月娜. 大学化学, **2022**, *37* (5), 2109108.
- [24] 郭维斯, 王书文, 李明. 大学化学, **2023**, *38* (5), 157.
- [25] 张林宝, 郭维斯, 王书文, 宋然, 李明. 大学化学, **2024**, *39* (11), 204.
- [26] 胡良楨, 倪黎, 牛子怡, 张晓慧, 秦波, 熊燕. 大学化学, **2024**, *39* (6), 350.
- [27] 林彩霞, 施兆江, 余意, 鄢剑锋, 叶克印, 袁耀锋. 大学化学, **2024**, *39* (2), 61.
- [28] 贾敬佩, 仇友爱. 大学化学, **2024**, *39* (12), 265.
- [29] 郑录, 罗兰. 大学化学, **1988**, *3* (2), 8.
- [30] Renaud, P.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 843.
- [31] Lin, Y.; Malins, L. R. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 10752.
- [32] Köckinger, M.; Hanselmann, P.; Roberge, D. M.; Geotti-Bianchini, P.; Kappe, C. O.; Cantillo, D. *Green Chem.* **2021**, *23*, 2382.
- [33] Shao, X.; Zheng, Y.; Tian, L.; Martín-Torres, I.; Echavarren, A. M.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9262.
- [34] Nagahara, S.; Okada, Y.; Kitano, Y.; Chiba, K. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 12911.
- [35] Li, Y.; Wang, H.; Zhang, H.; Lei, A. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 3023.
- [36] Kitada, S.; Takahashi, M.; Yamaguchi, Y.; Okada, Y.; Chiba, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5960.
- [37] Brabec, V.; Mornstein, V. *Biophys. Chem.* **1980**, *12*, 159.
- [38] Alvarez-Dorta, D.; Thobie-Gautier, C.; Croyal, M.; Bouzelha, M.; Mével, M.; Deniaud, D.; Boujtita, M.; Gouin, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17120.
- [39] 郭慧林, 程永亮, 李延, 郭晓辉. 大学化学, **2023**, *38* (9), 293.
- [40] Sato, S.; Matsumura, M.; Kadonosono, T.; Abe, S.; Ueno, T.; Ueda, H.; Nakamura, H. *Bioconj. Chem.* **2020**, *31*, 1417.
- [41] Song, C.; Liu, K.; Wang, Z.; Ding, B.; Wang, S.; Weng, Y.; Chiang, C.-W.; Lei, A. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7982.
- [42] You, S.; Wang, R.; Ma, C.; Lu, C.; Yang, G.; Liu, L.; Weng, Y.; Gao, M. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 4606.
- [43] Toyama, E.; Maruyama, K.; Sugai, T.; Kondo, M.; Masaoka, S.; Saitoh, T.; Oisaki, K.; Kanai, M. *ChemRxiv*.  
doi: 10.26434/chemrxiv.7795484.v7795481