

氨基酸介导 2-甲基喹啉 C(sp³)—H 键与亚胺的反应研究

余维娜^{1*}, 杨金梦², 李艳丽¹, 姚忠², 李美娜¹

(1. 东南大学成贤学院制药与化学工程学院, 江苏南京 210088;

2. 南京工业大学食品与轻工学院, 江苏南京 211816)

摘要:针对传统喹啉衍生物 C(sp³)—H 键官能团化反应中存在的催化剂成本高、反应条件严苛等问题,开展了氨基酸介导 2-甲基喹啉(2-MQ)与 *N*-苯亚甲基-4-甲基苯磺酰胺(化合物 I)发生苯基 C(sp³)—H 键官能团化反应的研究。在 2-MQ 0.42 mmol, 化合物 I 0.3 mmol, L-亮氨酸(L-Leu)0.2 mmol, 水 2 mL, 反应温度 90°C 条件下, 反应 24 h 后 4-甲基-*N*-(1-苯基-2-(喹啉-2-基)乙基)苯磺酰胺(化合物 II)的产率可达到 71.1%。计算表明, 添加 L-Leu 后的反应活化能为 23.89 kJ/mol, 较未添加时(88.57 kJ/mol)显著降低, 表明添加 L-Leu 能有效降低反应活化能垒, 使反应更易发生。推测是 L-Leu 参与了 2-MQ 中甲基 C(sp³)—H 键和化合物 I 中亚胺基的活化, 促进烯胺中间体的形成及其对亚胺基的亲核攻击。

关键词:2-甲基喹啉; *N*-苯亚甲基-4-甲基苯磺酰胺; L-亮氨酸; C(sp³)—H 键官能团化; 工艺优化

中图分类号: TQ463

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2025)12-0129-05

DOI: 10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2025.12.022

Study on reaction of amino acid-mediated C(sp³)—H bond of 2-methylquinoline with imines

SHE Wei-na^{1*}, YANG Jin-meng², LI Yan-li¹, YAO Zhong², LI Mei-na¹

(1. School of Chemistry & Pharmacy, Southeast University Chengxian College, Nanjing 210088, China;

2. College of Food Science and Light Industry, Nanjing Tech University, Nanjing 211816, China)

Abstract: Aiming at the problems of high catalyst cost and harsh reaction conditions in the traditional C(sp³)—H bond functionalization reaction of quinoline derivatives, this study is performed upon the functionalization reaction between amino acid-mediated benzyl C(sp³)—H bond of 2-methylquinoline (2-MQ) and *N*-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide (compound I). The yield of 4-methyl-*N*-[1-phenyl-2-(quinoline-2-yl)ethyl] benzenesulfonamide (compound II) reaches 71.1% after 24 h under the conditions that the dosages of 2-MQ, compound I, L-leucine and water are 0.42 mmol, 0.3 mmol, 0.2 mmol, 2 mL, respectively, and reaction temperature is 90°C. It is indicated by the calculation that the activation energy of the reaction after adding L-leucine is 23.89 kJ/mol, which is significantly lower than that (88.57 kJ/mol) without adding L-leucine, representing that the addition of L-leucine can reduce the activation energy barrier of the reaction effectively and make the reaction occur more easily. It is speculated that L-leucine involves in the activation of the methyl C(sp³)—H bond in 2-MQ and the imino group in compound I, which promotes the formation of enamine intermediate, and stimulate its nucleophilic attack on imine groups.

Key words: 2-methylquinoline; *N*-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide; L-leucine; C(sp³)—H functionalization; process optimization

喹啉及其衍生物是一类重要的含氮杂环化合物,常作为基础砌块应用于药物分子、有机合成、天然产物及其他生物活性分子的构建。它们是众多生物碱的核心结构单元,有着丰富的生物活性和药理活性^[1]。目前,喹啉衍生物被广泛应用于多种疾病的治疗,如疟疾、细菌和真菌感染、癌症、高血压、心血管疾病和炎症等^[2-8]。此外,它们在抗病毒方面也表现出色,不仅对多种传染病和流行病有效^[9-11],

对于 COVID-19 也显示出一定的治疗效果^[12]。因此,喹啉衍生物在药物开发中备受关注。

在化学合成领域,2-甲基喹啉(2-MQ)因喹啉环上 2 位甲基具有较低的空间位阻和较高的反应活性,常作为合成其他喹啉衍生物的优选起始原料。通过喹啉 2 位甲基的直接 C(sp³)—H 键官能团化,可在苯基位置形成碳-碳键和碳-杂原子键,为合成更复杂的喹啉衍生物提供了一种原子经济且便捷的

收稿日期:2025-06-19;修回日期:2025-09-27

基金项目:东南大学成贤学院青年教师科研发展基金项目(z0055);江苏省高等学校自然科学基金(20KJB430044)

作者简介:余维娜(1984-),女,硕士,工程师,实验师,研究方向为生物催化,通讯联系人,verna_she@163.com。

新方法。传统的 C(sp³)-H 键官能团化反应通常需要使用酸催化剂(包括路易斯酸和布朗斯特酸)^[13-16]或金属催化剂^[17-19],存在反应条件严苛、催化剂成本高且催化剂回收过程易产生有毒污染物等问题。2010 年, Qian 等^[20]报道了在钨催化下的 2-甲基氮杂芳烃衍生物 C(sp³)-H 键与亚胺的加成反应,其中 2-MQ 和 *N*-苯亚甲基-4-甲基苯磺酰胺在 120℃ 下反应 24 h 的产率为 69%,该反应温度高且钨催化剂价格昂贵。随着“绿色化学”理念在有机化学中的日益普及,酶作为催化剂在 C(sp³)-H 键官能团化反应中的研究也取得了一定的成果^[21],酶催化反应条件温和、操作简单、环境友好,但同时也存在反应时间长,酶对反应温度敏感性高、热稳定性差等问题,难以满足高效性化学发展的要求。

鉴于酶本质上是由氨基酸组成的聚合物,氨基酸相较于酶不仅更易获得,而且结构稳定。因此,对氨基酸介导 2-MQ 及其衍生物的 C(sp³)-H 键活化及官能团化反应进行了初步尝试和探索。本文将利用 L-氨基酸介导 2-MQ C(sp³)-H 键和亚胺(*N*-苯亚甲基-4-甲基苯磺酰胺,化合物 I)的加成反应,对制备工艺进行优化,分别考察氨基酸种类、反应介质、底物摩尔比、L-氨基酸加入量及反应温度对产物产率的影响,并对反应可能的机制进行推测,以期为喹啉衍生物的绿色、高效合成提供新方法与新策略。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

2-甲基喹啉(2-MQ)(质量分数为 98%),国药集团化学试剂有限公司;*N*-苯亚甲基-4-甲基苯磺酰胺(化合物 I),实验室自制;L-苏氨酸(L-Thr)(质量分数为 98%)、L-丝氨酸(L-Ser)(质量分数为 98%)、乙腈(ACN)(HPLC,质量分数为 99.9%),上海迈瑞尔化学技术有限公司;L-谷氨酸(L-Glu)(质量分数为 99%)、L-赖氨酸(L-Lys)(质量分数为 98%)、L-精氨酸(L-Arg)(质量分数为 98%)、L-苯丙氨酸(L-Phe)(HPLC,质量分数>98.0%)、乙酸乙酯(EA)(AR,质量分数为 99%),上海麦克林生化科技股份有限公司;L-亮氨酸(L-Leu)(质量分数为 99%),上海易恩化学技术有限公司;L-天冬氨酸(L-Asp)(质量分数>98.0%),梯希爱(上海)化成工业发展有限公司;正己烷(*n*-Hex)(HPLC),上海阿拉丁生化科技股份有限公司;甲醇(MeOH)(AR),

西陇化工股份有限公司;四氢呋喃(THF)(AR),上海凌峰化学试剂有限公司;二甲基亚砜(DMSO)(质量分数为 99.8%),北京百灵威科技有限公司;实验用水为超纯水。

UltiMate 3000 型高效液相色谱仪(配有 UV 检测器),美国 Thermo Fisher Scientific 公司;AccuTOF CS JMS-T100CS 型飞行时间质谱仪(配有电喷雾离子源),日本 JEOL 捷欧路科贸有限公司;AVANCE NEO 600M 型核磁共振波谱仪,德国 Bruker 公司;AKTA FPLC 快速纯化液相色谱仪(配有 UV 检测器),美国 GE 医疗集团;Scientz-18N 型真空冷冻干燥机,宁波新芝生物科技股份有限公司。

1.2 合成方法

目标产物 4-甲基-*N*-(1-苯基-2-(喹啉-2-基)乙基)苯磺酰胺(化合物 II)的合成路线如图 1 所示。

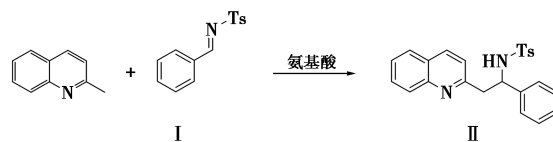


图 1 化合物 II 的合成路线

向 20 mL 反应瓶中加入一定量的 2-MQ、化合物 I、氨基酸和 2 mL 溶剂,放入磁子后封口,置于提前预热至反应温度的磁力搅拌加热器中,反应一段时间后,将反应瓶取出,反应液冷却至室温,过滤,滤饼加入一定量的乙腈溶解。采用 AKTA FPLC 快速纯化液相色谱仪对产物进行分离纯化,色谱柱为 Sepax GP-C18 柱(21.2 mm×150 mm, 5 μm),流动相为 V(乙腈):V(水)=80:20,流速为 2.0 mL/min,检测波长为 254 nm,进样量为 200 μL,化合物 II 的保留时间为 23.0 min。收集化合物 II 的淋洗液,经真空冷冻干燥机冷冻干燥后,得到浅黄色固体粉末。

1.3 产物的定量分析及结构表征

采用 UltiMate 3000 型高效液相色谱仪对化合物 II 进行定量分析,定量分析使用外标法。色谱柱为 Venusil XBP C18 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm),流动相为 V(乙腈):V(水)=80:20,流速为 0.8 mL/min,检测波长为 230 nm,进样量为 20 μL,化合物 II 的保留时间为 6.7 min。化合物 II 的产率计算如式(1):

$$\text{产率}(\%) = \frac{\text{实际生成的产物质量}}{\text{理论生成的产物质量}} \times 100\% \quad (1)$$

采用 AccuTOF CS JMS-T100CS 型飞行时间质谱仪测定产物分子质量,离子源为 ESI⁺。采用

AVANCE NEO 600M 型核磁共振波谱仪 (¹H NMR, 500 MHz; ¹³C NMR, 126 MHz) 分析产物的化学结构, 溶剂为氘代二甲基亚砜 (DMSO-*d*₆), 利用 MestReNova 软件对核磁数据进行解析。

2 实验结果与讨论

2.1 氨基酸的筛选

以水为溶剂, 考察了 8 种氨基酸 (L-Phe、L-Leu、L-Lys、L-Arg、L-Glu、L-Asp、L-Ser 和 L-Thr) 对化合物 II 合成的影响。反应条件为: 反应温度为 60℃, 2-MQ 0.42 mmol, 化合物 I 0.3 mmol, 氨基酸 0.2 mmol, 水 2 mL, 转速为 150 r/min, 反应时间为 84 h。从表 1 可以看出, 无氨基酸参与反应时, 化合物 II 的产率为 28.6%。添加氨基酸后, 化合物 II 的产率均显著提高, 其中 L-Leu 的效果最佳, 产率达到 71.2%。因此, 选择 L-Leu 开展后续研究。

表 1 不同氨基酸对化合物 II 合成的影响

氨基酸	化合物 II 的产率/%	氨基酸	化合物 II 的产率/%
无	28.6	L-Glu	62.7
L-Phe	63.9	L-Asp	62.5
L-Leu	71.2	L-Ser	65.4
L-Lys	68.0	L-Thr	65.9
L-Arg	63.4		

2.2 溶剂的筛选

由于 2-MQ 和化合物 I 在水中的溶解度低, 非均相的反应体系可能会影响化合物 II 的高效合成, 故对反应溶剂进行筛选。选取了 6 种常见的有机溶剂, 分别为 THF、EA、MeOH、n-Hex、ACN 和 DMSO, 这些溶剂对 2 种底物均表现出良好的溶解性。不同溶剂对化合物 II 产率的影响如表 2 所示, 反应条件为: 反应温度 60℃, 2-MQ 0.42 mmol, 化合物 I 0.3 mmol, L-Leu 0.2 mmol, 溶剂 2 mL, 转速 150 r/min, 反应时间 84 h。从表 2 可以看出, 化合物 II 在水中的产率最高, 显著高于其他有机溶剂体系, 而在 THF 和 DMSO 中产率极低 (<3%)。这可能是由于水是极性溶剂, 介导电子转移能力强; 同时, L-Leu 在水中溶解性最好, 有利于对 2-MQ 的活化, 促进烯胺中间体形成, 也有利于对化合物 I 中亚胺基的活化, 便于烯胺中间体对亚胺基的亲核攻击。此外, 水相较于其他有机溶剂更加绿色环保, 综合考虑后选择水作为后续研究的反应溶剂。

表 2 不同溶剂对化合物 II 合成的影响

溶剂	化合物 II 的产率/%	溶剂	化合物 II 的产率/%
H ₂ O	71.2	n-Hex	28.7
THF	2.0	ACN	7.3
EA	15.4	DMSO	2.9
MeOH	6.3		

2.3 底物摩尔比对化合物 II 合成的影响

为了进一步提高化合物 II 的产率, 继续对底物摩尔比进行优化, 结果如图 2 所示。反应条件为: 反应温度 60℃, 化合物 I 的量固定为 0.3 mmol, 与 2-MQ 的摩尔比分别调整为 1:0.8、1:1、1:1.2、1:1.4、1:1.6、1:1.8 和 1:2, L-Leu 0.2 mmol, 水 2 mL, 转速 150 r/min, 反应时间 84 h。由图 2 可知, 当化合物 I 与 2-MQ 的摩尔比低于 1:1.4 时, 化合物 II 的产率随着摩尔比的增加而逐渐升高; 当摩尔比高于 1:1.4 时, 产率基本保持不变。从节约成本的角度考虑, 后续研究中选用 *n*(化合物 I):*n*(2-MQ) 为 1:1.4。

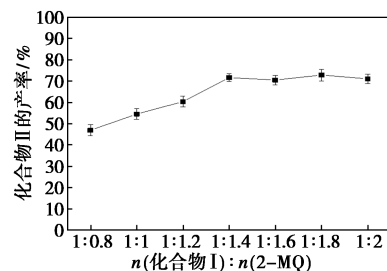


图 2 底物摩尔比对化合物 II 合成的影响

2.4 L-Leu 加入量对化合物 II 合成的影响

L-Leu 加入量对化合物 II 产率的影响如表 3 所示, 反应条件为: 反应温度 60℃, 2-MQ 0.42 mmol, 化合物 I 0.3 mmol, L-Leu 的加入量分别调整为 0、0.05、0.10、0.15、0.20、0.25、0.30 mmol, 水 2 mL, 转速 150 r/min, 反应时间 84 h。由表 3 可以看出, 随着 L-Leu 加入量的增加, 化合物 II 的产率逐渐升高, 当 L-Leu 加入量超过 0.2 mmol 时, 产率开始下降。这可能是因为在现有的底物用量下, 过量的

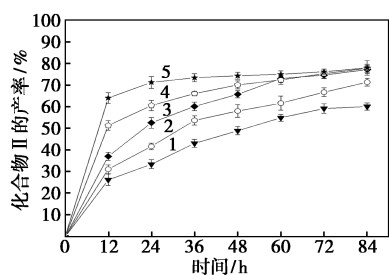
表 3 L-Leu 加入量对化合物 II 合成的影响

L-Leu 加入量/ mmol	化合物 II 的 产率/%	L-Leu 加入量/ mmol	化合物 II 的 产率/%
0	28.6	0.20	71.2
0.05	54.4	0.25	64.4
0.10	59.2	0.30	52.9
0.15	63.1		

L-Leu 可能会促进副反应的发生,如化合物 I 的分解,从而影响化合物 II 的产率。因此,选择 L-Leu 的加入量为 0.2 mmol。

2.5 反应温度对化合物 II 合成的影响

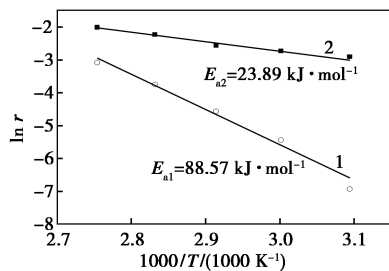
反应温度对化合物 II 产率的影响如图 3 所示,反应条件为:2-MQ 0.42 mmol,化合物 I 0.3 mmol, L-Leu 0.2 mmol,水 2 mL,转速 150 r/min,反应温度分别设置为 50、60、70、80、90℃,并于 12、24、36、48、60、72、84 h 分别测定化合物 II 的产率。由图 3 可以看出,随着反应温度的升高,反应速率逐渐加快,达到平衡所需的时间也相应缩短。当反应温度为 60℃时,反应 84 h 后化合物 II 的产率为 71.2%;而在 90℃时,反应 24 h 后产率即可达到 71.1%,继续延长反应时间至 84 h,化合物 II 的产率仅增长至 77.8%。从节能的角度考虑,选择反应时间为 24 h。



1—50℃;2—60℃;3—70℃;4—80℃;5—90℃

图 3 反应温度和反应时间对化合物 II 合成的影响

通过阿伦尼乌斯方程绘制不同温度下反应速率常数的自然对数($\ln r$)与 $1/T$ 的关系图,计算活化能(E_a),结果如图 4 所示。在未添加任何氨基酸的反应中,反应的活化能为 88.57 kJ/mol,当加入 L-Leu 氨基酸后,反应的活化能降至 23.89 kJ/mol。这表明 L-Leu 的加入可以显著降低反应的活化能垒,使反应更易发生。



1—无氨基酸介导的反应;2—L-Leu 介导的反应

图 4 阿伦尼乌斯方程拟合曲线

2.6 产物化合物 II 的结构表征

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 8.42 (d, J =

8.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.20 (dd, J = 17.9, 7.9 Hz, 4H), 7.13 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.91 ~ 4.82 (m, 1H), 3.19 (qd, J = 13.7, 7.6 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 158.35, 147.16, 142.38, 141.53, 138.36, 135.88, 129.24, 128.70, 128.36, 128.04, 127.66, 126.78, 126.57, 126.52, 125.82, 122.27, 57.82, 45.97, 20.80. HRMS, m/z : $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 403.148 0;测试值 403.143 6。

2.7 反应机制

基于本研究的结果,提出了氨基酸(以 L-Leu 为例)在水相中促进 2-MQ 与亚胺(以化合物 I 为例)发生苯基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键官能团化反应可能的机制,如图 5 所示。L-Leu 以内盐的形式通过氢键活化的方式与 2-MQ 的氮原子作用,同时 L-Leu 中的羧基负离子作为碱性位点活化 2-MQ 的甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键,促进烯胺中间体的形成。接下来, L-Leu 的羧基和氨基以氢键活化的方式分别与化合物 I 中的亚胺基和烯胺中间体相互作用,从而促进富电子的烯胺中间体对亚胺基的亲核进攻,实现化合物 II 的合成。

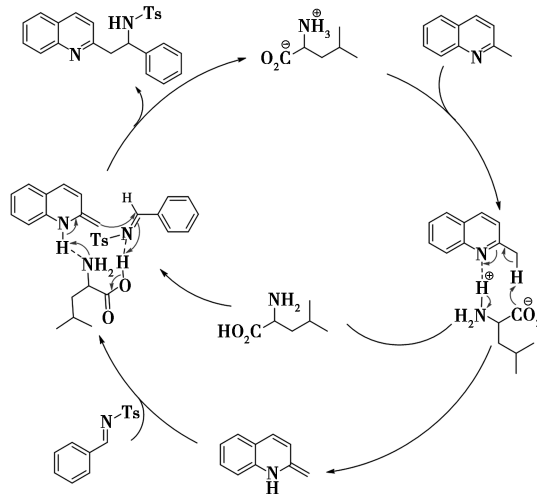


图 5 氨基酸在水相中介导 2-MQ 与亚胺发生苯基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键官能团化反应可能的机制

3 结论

(1) 优化得到了 L-Leu 介导 2-MQ 和化合物 I 合成化合物 II 的工艺条件:在 2-MQ 0.42 mmol,化合物 I 0.3 mmol, L-Leu 0.2 mmol,水 2 mL,转速 150 r/min,90℃下反应 24 h 后化合物 II 的产率可达

到71.1%,并通过MS和NMR的分析结果确定产物结构正确。与现有文献报道^[20]相比,氨基酸较金属催化剂更易获得,价格低廉,且反应条件温和,在相同反应时间内,可获得与金属催化反应相当的产率。

(2)通过计算活化能(E_a),表明L-Leu的加入可以显著降低反应的活化能垒,促进反应的发生。

(3)提出了氨基酸在水相中介导2-MQ与亚胺发生苄基C(sp³)—H键官能团化反应的可能机制。

参考文献

- [1] Weyesa A, Mulugeta E. Recent advances in the synthesis of biologically and pharmaceutically active quinoline and its analogues: A review [J]. RSC Advances, 2020, 10(35): 20784–20793.
- [2] Zhao Y Q, Li X, Guo H Y, *et al.* Application of quinoline ring in structural modification of natural products [J]. Molecules, 2023, 28(18): 6478.
- [3] Zhou B Y, Yang G Y, Wang C X, *et al.* Highly chemoselective synthesis of azaarene-equipped CF₃-tertiary alcohols under metal-free conditions and their fungicidal activities [J]. ACS Omega, 2022, 7(42): 38084–38093.
- [4] Dib M, Ouchetto H, Ouchetto K, *et al.* Recent developments of quinoline derivatives and their potential biological activities [J]. Current Organic Synthesis, 2021, 18(3): 248–269.
- [5] Marvadi S K, Krishna V S, Sinegubova E O, *et al.* 5-Chloro-2-thiophenyl-1,2,3-triazolymethylidihydroquinolines as dual inhibitors of Mycobacterium tuberculosis and influenza virus: Synthesis and evaluation [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2019, 29(18): 2664–2669.
- [6] Sureshkumar B, Mary Y S, Panicker C Y, *et al.* Quinoline derivatives as possible lead compounds for anti-malarial drugs: Spectroscopic, DFT and MD study [J]. Arabian Journal of Chemistry, 2020, 13(1): 632–648.
- [7] Tabassum R, Ashfaq M, Oku H. Current pharmaceutical aspects of synthetic quinoline derivatives [J]. Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2021, 21(10): 1152–1172.
- [8] Lin G P, Zhu F Y, Kanaan N M, *et al.* Clitoxin decreases levels of phosphorylated, truncated, and oligomerized tau protein [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(21): 12063.
- [9] Kaur R, Kumar K. Synthetic and medicinal perspective of quinolines as antiviral agents [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2021, 215: 113220.
- [10] Han Y S, Pham H T, Xu H T, *et al.* Antimalarial drugs and their metabolites are potent Zika virus inhibitors [J]. Journal of Medical Virology, 2019, 91(7): 1182–1190.
- [11] Kos J, Ku C F, Kapustikova I, *et al.* 8-Hydroxyquinoline-2-Carboxanilides as antiviral agents against avian influenza virus [J]. ChemistrySelect, 2019, 4(15): 4582–4587.
- [12] Gao J J, Tian Z X, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies [J]. Bioscience Trends, 2020, 14(1): 72–73.
- [13] Mao D, Hong G, Wu S Y, *et al.* Lewis-acid-catalyzed benzylic reactions of 2-methylazaarenes with aldehydes [J]. European Journal of Organic Chemistry, 2014, 2014(14): 3009–3019.
- [14] Graves V B, Shaikh A. Lewis acid-catalyzed Csp³—H functionalization of methyl azaarenes with α -trifluoromethyl carbonyl compounds [J]. Tetrahedron Letters, 2013, 54(7): 695–698.
- [15] Lim J A, Teo Y C. Iron-catalyzed benzylic addition of 2-methyl azaarenes to substituted trifluoromethyl ketones [J]. Synthetic Communications, 2021, 51(7): 1076–1084.
- [16] Rai P, Waiba S, Maji K, *et al.* Cooperative Lewis acid catalysis for the enantioselective C(sp³)—H bond functionalizations of 2-alkyl azaarenes [J]. Organic Letters, 2021, 23(22): 8888–8893.
- [17] Jin J J, Niu H Y, Qu G R, *et al.* Copper-catalyzed addition of α -alkyl azaarenes to ethyl glyoxylate via direct C(sp³)—H activation [J]. RSC Advances, 2012, 2(14): 5968–5971.
- [18] Liu J Y, Niu H Y, Wu S, *et al.* Metal catalyzed C(sp³)—H bond amination of 2-alkyl azaarenes with diethyl azodicarboxylate [J]. Chemical Communications, 2012, 48(78): 9723–9725.
- [19] Qian B, Xie P, Xie Y J, *et al.* Iron-catalyzed direct alkenylation of 2-substituted azaarenes with *N*-sulfonyl aldimines via C—H bond activation [J]. Organic Letters, 2011, 13(10): 2580–2583.
- [20] Qian B, Guo S M, Shao J P, *et al.* Palladium-catalyzed benzylic addition of 2-methyl azaarenes to *N*-sulfonyl aldimines via C—H bond activation [J]. Journal of the American Chemical Society, 2010, 132(11): 3650–3651.
- [21] Le Z G, Lu Y, Jiang G F, *et al.* α -Chymotrypsin-catalyzed direct C(sp³)—H functionalization reactions for synthesis of azaarene derivatives in water [J]. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2019, 56(11): 3135–3144. ■