

四氢- β -咔啉衍生物的设计、合成及抗氧化性能研究

张晓雨 李欣燕 崔冰 邵志晖* 赵铭钦*

(河南农业大学烟草学院 郑州 450002)

摘要 四氢- β -咔啉类化合物(THBCs)是吲哚类生物碱的重要结构单元,大多具有显著的抗炎、抗病毒、抗癌、抗菌及抗氧化等生物特性.以 3-(2-甲基氨基乙基)吲哚和醇为起始原料,发展了一种钳形锰催化剂催化的氧化 Pictet-Spengler 反应.该反应体系具有良好的底物适用性,以芳香醇和脂肪醇为底物合成了 12 种 THBCs 产物,收率为 43%~99%.并采用 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 等方法对产物的结构进行确认和表征.同时通过清除 ABTS^+ 和 $\text{DPPH}^\bullet$ 实验研究了此类化合物的抗氧化能力.结果表明,在 2 个测试体系中,12 种化合物均具有一定的自由基清除能力,说明这些化合物是一类潜在的抗氧化剂.其中,1-(4-氟苯基)-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吲哚(**3c**)、2-甲基-1-(2-萘基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吲哚(**3e**)、1-丁基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吲哚(**3h**)、(*E*)-2-甲基-1-(3-戊烯基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吲哚(**3j**)、2-甲基-1-(2-吡啶-3-乙基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吲哚(**3l**)清除 ABTS^+ 效果最佳,1-环己基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吲哚(**3i**)、2-甲基-1-(2-噻吩-2-乙基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吲哚(**3k**)稍弱,2-甲基-1-苯基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吲哚(**3a**)、2-甲基-1-(4-甲硫苯基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吲哚(**3b**)、1-(2-呋喃基)-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吲哚(**3d**)、2-甲基-1-(3-吡啶基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吲哚(**3f**)、2-甲基-1-(2-噻吩基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吲哚(**3g**)次之, IC_{50} 可达 $0.073 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 及以上.目标化合物清除 $\text{DPPH}^\bullet$ 的能力以化合物 **3a**、**3c**、**3e**、**3h** 的效果最佳, **3d**、**3i**、**3j**、**3l** 次之, **3b**、**3f**、**3g** 效果最差.综上,化合物 **3c**、**3e**、**3h** 对 ABTS^+ 和 $\text{DPPH}^\bullet$ 均有较好的清除能力, **3b**、**3f**、**3g** 对 2,2'-偶氮-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐自由基(ABTS^+)以及 2,2'-偶氮-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二铵盐自由基($\text{DPPH}^\bullet$)的清除能力均较差.

关键词 四氢- β -咔啉; 锰催化剂; 醇; Pictet-Spengler 反应; 抗氧化

Design, Synthesis and Antioxidant Activity of Tetrahydro- β -carbolines

Zhang, Xiaoyu Li, Xinyan Cui, Bing Shao, Zhihui* Zhao, Mingqin*

(College of Tobacco Science, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002)

Abstract Tetrahydro- β -carbolines (THBCs) are important structural units of indole alkaloids, most of which have significant biological properties, such as anti-inflammatory, antiviral, anticancer, antibacterial, and antioxidant properties. Herein, a Pictet-Spengler oxidation reaction with 3-(2-methylaminoethyl) indole and alcohols as starting materials was developed over the pincer manganese catalyst. The reaction system showed good substrate applicability, 12 kinds of THBC products were synthesized from aromatic alcohols and aliphatic alcohols with the yields of 43%~99%. The structures of the products were confirmed and characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR and HRMS. The antioxidant activity of these compounds were investigated by scavenging ABTS^+ and $\text{DPPH}^\bullet$. The results showed that in the two test systems, all of those compounds had good free radical scavenging ability, indicating that those compounds are a class of potential antioxidant. Among them, 1-(4-fluorophenyl)-2-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (**3c**), 2-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (**3e**), 2-methyl-1-propyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (**3h**), 2-methyl-1-propyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (**3j**) and 2-methyl-1-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (**3l**) showed the best effect on scavenging ABTS^+ , while 1-cyclohexyl-2-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (**3i**) and 2-methyl-1-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (**3k**) were slightly weaker, followed by 2-methyl-1-phenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (**3a**), 2-methyl-1-(4-(methylthio)phenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (**3b**), 1-(furan-2-yl)-2-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (**3d**), 2-methyl-1-(pyridin-3-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (**3f**) and 2-methyl-1-(thiophen-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (**3g**), and IC_{50}

* Corresponding authors. E-mail: shaozh21@henau.edu.cn; zhaomingqin@126.com

Received January 8, 2023; revised March 19, 2023; published online April 13, 2023.

Project supported by the Top-Notch Personnel Program of Henan Agricultural University (No. 30501028), and the Natural Science Foundation of Henan Province (No. 232300420376).

河南农业大学拔尖人才(No. 30501028)和河南省自然科学基金(No. 232300420376)资助项目.

could reach $0.073 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ or above. Among of the target compounds, **3a**, **3c**, **3e** and **3h** had the best effect on scavenging DPPH $\cdot$, followed by **3d**, **3i**, **3j** and **3l**, and **3b**, **3f** and **3g** had the worst effect. In conclusion, compounds **3c**, **3e** and **3h** had good scavenging ability on ABTS $^{+\bullet}$ and DPPH $\cdot$, while compounds **3b**, **3f** and **3g** had poor scavenging ability on 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate) cationic radical (ABTS $^{+\bullet}$) and 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl free radical (DPPH $\cdot$).

Keywords tetrahydro- β -carbolines; manganese catalysis; alcohols; Pictet-Spengler reaction; antioxidation

四氢- β -咔啉是吲哚类生物碱的主要核心骨架结构之一, 大多数具有显著的抗炎^[1]、抗病毒^[2]、抗癌^[3]、抗菌^[4]以及抗氧化^[5]等生物特性, 是治疗各种疾病的重要药物来源. 比如, Daugan 等^[1]报道 Tadalafil 能够被用作消炎药, Kam 等^[6]证实 Arboricine 可以逆转长春新碱耐药 KB(VJ300)细胞的多药耐药性(图 1). BEN (6-甲氧基-1-苯基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚)、ANI (6-甲氧基-1-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚)、ACE (6-甲氧基-1-甲基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶基[3,4-*b*]吲哚-1-*l*)和 VAN (2-甲氧基-4-(6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶并[3,4-*b*]吲哚-1-基)苯酚)等 6-甲氧基四氢- β -咔啉衍生物具有一定的抗氧化效果^[5].

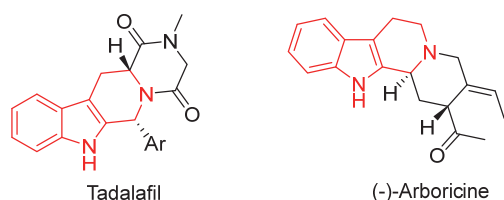
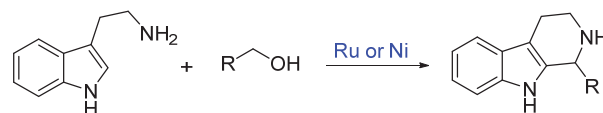


图 1 含有四氢- β -咔啉(THBC)骨架的天然产物或药物分子
Figure 1 Examples of natural products or drugs containing the tetrahydro- β -carbolines (THBC) scaffold

在已报道的众多合成方法中, 构建 THBC 结构最经典的方法是 Pictet-Spengler 反应^[7], 即在 Lewis 酸^[8-9]或 Brønsted 酸^[10-12]存在下, 色胺与醛发生反应生成 THBCs. 醇廉价易得, 便于处理和储存, 并且原料来源广泛, 因此在有机合成中常用醇替代醛参与反应. 在这种情况下, 通过借氢的方法^[13-15], 即过渡金属催化氢转移的过程为醇代替醛的反应提供有利的理论支撑. 在该类反应过程中, 醇可在催化剂作用下发生脱氢反应得到醛中间体, 并继续参与后续反应. 据了解, 该策略合成 THBCs 的报道主要是基于贵金属 Ru^[16]的过渡金属催化反应实现的(Scheme 1), 但这些催化体系主要适用于苄醇类的催化转化, 对于反应活性较低的脂肪醇却鲜有报道或得到的反应收率较低. 因此, 开发一种芳香醇和脂肪醇均能高效合成四氢- β -咔啉化合物的方法, 对于 Pictet-Spengler 反应的研究和四氢- β -咔啉化合物的应用推广均具有十分重要的意义.

使用廉价金属替代贵金属实现相应的催化反应一直是化学家们研究的目标. 2019 年, Tang 组^[17]报道了首例廉价金属 Ni 催化的 Pictet-Spengler 反应合成 THBCs.



图式 1 Ru 和 Ni 催化合成 THBCs
Scheme 1 Synthesis of THBCs catalyzed by Ru and Ni catalysis

近年来, Mn 催化醇脱氢转化反应的研究取得了重大进展, 其在脂肪族和芳香族醇类化合物的催化转化反应中均表现出了较高的脱氢活性^[18-23]. 在上述研究基础上, 报道了一种锰催化的高效氧化 Pictet-Spengler 反应, 使用该反应方法, 以脂肪醇和芳香醇为原料成功合成了 12 种 THBCs 消旋体化合物(所得化合物仅 **3a**、**3b** 和 **3f** 为已知化合物, 其余化合物均为新化合物), 并对所合成化合物的抗氧化性能进行了对比研究.

1 结果与讨论

1.1 催化剂的选择

近年来一系列具有配体金属协同功能的钳形过渡金属催化剂被开发出来^[24-25], 实现了多种高效的催化加氢和脱氢反应^[26]. 基于本课题组前期在钳形金属锰催化醇脱氢转化方面的研究, 本工作选用以 PNP 配体为骨架且具有“N-H”结构的钳形锰催化剂为研究对象, 为了系统研究催化剂的催化反应活性, 研究了具有不同电子和位阻性能的 PNP 配体, 如图 2 所示, 以 ⁱPr, Cy 和 ^tBu 为取代基成功合成了 [Mn]-I, [Mn]-II 和 [Mn]-III 三种催化剂作为该反应的研究对象.

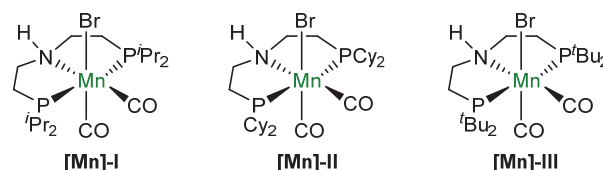
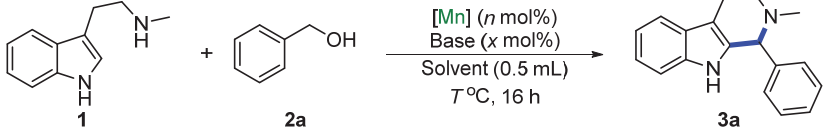


图 2 催化剂结构
Figure 2 Catalyst structure

1.2 条件优化

基于锰催化剂催化醇脱氢转化反应的研究基础^[27-30], 首先测试了一系列结构明确的 PNP 型钳形锰催化剂在 3-(2-甲基氨基乙基)吲哚(**1**)和苄醇(**2a**)制备 **3a** 反应中的催化脱氢转化活性(表 1). 使用 0.5 mmol **1**, 2

表 1 不同反应条件对目标化合物 **3a** 合成产率的影响Table 1 Effects of reaction conditions on the synthesis of the target compound **3a**


Entry	[Mn]	Base	Solvent	n/mol	x/mol%	T/°C	Yield/% 3a
1	[Mn]-I	Na ₂ CO ₃	Dioxane	1	10	165	> 99
2	[Mn]-II	Na ₂ CO ₃	Dioxane	1	10	165	92
3	[Mn]-III	Na ₂ CO ₃	Dioxane	1	10	165	29
4	[Mn]-I	NaOH	Dioxane	1	10	165	89
5	[Mn]-I	^t BuONa	Dioxane	1	10	165	90
6	[Mn]-I	Na ₂ CO ₃	Dioxane	1	10	140	93
7	[Mn]-I	Na ₂ CO ₃	Dioxane	0.5	10	165	84
8	[Mn]-I	Na ₂ CO ₃	Dioxane	1	5	165	78
9	[Mn]-I	Na ₂ CO ₃	Toluene	1	10	165	88
10	[Mn]-I	Na ₂ CO ₃	THF	1	10	165	92
11	[Mn]-I	None	Dioxane	1	10	165	Trace
12	None	Na ₂ CO ₃	Dioxane	1	10	165	Trace

mmol **2a**, 1 mol% 的锰催化剂, 10 mol% Na₂CO₃ 在二氧六环溶剂中 160 °C 反应 16 h (整个反应在手套箱中完成), 反应结束后通过质谱确定原料转化率和产物收率。结果表明: 使用 ^ΔPNP 钳形锰催化剂 [Mn]-I, 产物 **3a** 的收率为 >99% (Entry 1), 且在反应条件下未检测到其它可能的脱氢副产物。使用 ^{Cy}PNP 钳形锰催化剂 [Mn]-II 也可实现较高的原料转化率, 此时 **3a** 的产率为 92% (Entry 2)。与上述结果相比, 具有较大取代基的 ^tBuPNP 钳形锰催化剂 [Mn]-III 对此表现出较差的脱氢转化反应活性 (Entry 3)。此外, 相同条件下的空白实验 (不加入 Mn 催化剂或碱) 均未检测到目标产物的生成 (Entries 11, 12)。随后, 考察了碱及其它反应参数对于脱氢转化反应的影响。例如, 使用强碱 NaOH 或 ^tBuONa 代替 Na₂CO₃ 时, 得到了相似的结果 (Entries 4, 5); 当反应温度降低至 140 °C 时, 转化率和产率显著降低 (Entry 6); 减少催化剂或碱的量会降低反应收率和选择性 (Entries 7, 8); 最后, 使用甲苯或四氢呋喃作为溶剂会导致目标产物产率略有降低 (Entries 9, 10)。

1.3 底物适用性研究

得到最佳反应条件后, 首先对多种芳香族醇进行脱氢转化反应以研究其底物适用性 (表 2)。具有不同取代基结构的底物都能以良好的分离产率得到相应产物, 说明该方法具有良好的普适性。具体来说, 尽管含硫或杂环的底物对于催化剂具有潜在的毒化能力, 最终也能顺利得到目标产物 **3b**, **3f**, **3g**。此外, 虽然反应体系会释放出 H₂, 但在该还原性条件下, 可还原官能团 C—F 仍有良好的耐受性 (**3c**)。另外, 糠醇及具有更大位阻结构的 2-萘甲醇也能够顺利反应得到目标产物 **3d** 和 **3e**。据了

解, 以往对于醇的无受体脱氢转化合成 THBCs 的报道中, 很少有酚类和杂环等官能团均能够很好兼容的催化体系。

除苄醇类化合物外, 锰催化脱氢体系在类似条件下也可实现脂肪醇的脱氢转化。对于长链醇, 如戊醇, 能以 69% 的产率得到目标产物 (**3h**)。在醇的 2 位带有取代基的支链醇也可得到与直链醇底物相似的产率 (**3i**)。这些结果表明, 锰催化醇脱氢偶联反应的催化效率并不受底物位阻的影响, 这与贵金属催化反应体系相比具有一定的优势。另外, 据报道, 贵金属催化醇的脱氢转化, 在还原条件下除了释放氢气外还存在竞争性氢化反应, 会导致碳链上 C=C 键的还原。值得注意的是, 在本工作的 Mn 催化脱氢反应体系中, (*E*)-4-己烯醇等带有内部烯烃官能团的脂肪醇, 可以以良好的收率转化为目标不饱和产物 (**3j**), 且未观察到烯烃迁移现象。此外, 本工作还尝试了功能化脂肪醇的转化, 例如, 杂芳醇也分别以 78% 和 43% 的产率得到了目标产物 **3k** 和 **3l**。

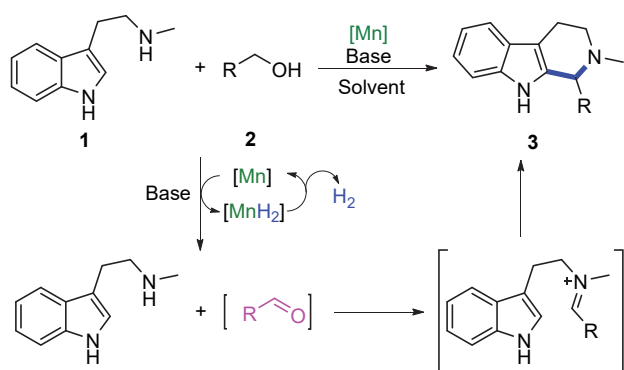
1.4 可能的反应机理

20 世纪 90 年代诺贝尔奖得主 Noroyi 教授^[24-25]发展了基于 “N-H” 结构具有配体金属协同参与功能的钌催化剂, 极大地提高了羰基化合物催化加氢和醇的催化脱氢的转化效率。近年来, 我们课题组在钳形锰催化醇脱氢转化反应中取得了一些研究进展, 基于前期研究基础, 我们提出了一种锰催化 3-(2-甲基氨基乙基)吲哚 (**1**) 和一级醇 (**2**) 脱氢偶联合成 THBCs 的可能反应路径。如 Scheme 2 所示, 在碱的作用下钳形锰催化剂催化一级醇脱氢得到醛中间体和 [MnH₂] 物种, 随后醛中间体与 **1** 发生缩合反应得到亚胺离子中间体并经过 C-2 的亲电取代

表 2 锰催化 3-(2-甲基氨基乙基)吲哚与不同醇的脱氢偶联合成四氢- β -咔啉化合物

Table 2 Manganese-catalyzed dehydrogenative coupling of 3-(2-methylaminiethyl) indole with various alcohols to synthesis THBCs

Entry	Product	Yield/%	Entry	Product	Yield/%
1		99	2		81
3		86	4		81
5		95	6		72
7		89	8		69
9		58	10		51
11		78	12		43



图式 2 锰催化 3-(2-甲基氨基乙基)吲哚与醇脱氢偶联的可能反应机理

Scheme 2 Proposed reaction mechanism for dehydrogenative coupling of 3-(2-methylaminiethyl) indole with alcohol

得到最终产物 **3**。[MnH₂]催化活性物种释放出一分子的氢气可重新得到催化活性物种[Mn]来完成后续一级醇的催化脱氢,从而完成整个催化循环。

1.5 THBCs 产物的抗氧化活性研究

ABTS⁺•是一种以 N 原子为中心的亚稳态阳离子自由基,在 734 nm 有最大吸收波长,当 ABTS⁺•溶液中加入抗氧化剂后,孤对电子发生配对,自由基被淬灭,可导致吸光度降低,这一原理常被用于测定抗氧化剂的抗氧化活性^[31]。选取上述所合成的 THBCs 化合物作为研究对象,不同物质的量浓度的 THBCs 和 Vc 对 ABTS⁺•的清除效果对比见图 3。由图 3 可知 Vc 对 ABTS⁺•的清除率接近 99.99%。THBCs 产物对 ABTS⁺•均具有一定的清除效果。对所得结果进行对比可知,在 0.2~0.4

$\text{mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度范围内, THBCs 对 $\text{ABTS}^{\bullet+}$ 清除效果与浓度呈正相关, 在 $0.4\sim 1.0\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度范围内, THBCs 对 $\text{ABTS}^{\bullet+}$ 的清除效果随浓度变化不明显. 在浓度达到 $1.0\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, THBCs 对 $\text{ABTS}^{\bullet+}$ 的清除率达到最高, 但均低于 Vc.

由图 3 计算 THBCs 产物和 Vc 清除 $\text{ABTS}^{\bullet+}$ 的 IC_{50} 列于表 3. 由表 3 数据可知, 化合物 **3h**、**3i**、**3j** 的 IC_{50} 分别为 0.102 、 0.137 和 $0.109\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$, 与 Vc (IC_{50} 为 $0.099\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 接近, 且远低于模板底物 **3a** (IC_{50} 为 $0.170\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$), 说明取代基结构中亚甲基(CH_2)的引入有利于提高化合物捕获 $\text{ABTS}^{\bullet+}$ 的能力, 化合物 **3g** (IC_{50} 为 $0.166\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 和 **3k** (IC_{50} 为 $0.126\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$), 以及 **3f** (IC_{50} 为 $0.165\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 和 **3l** (IC_{50} 为 $0.111\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的比较结果进一步验证了该结论, 表明随着取代基结构中亚甲基(CH_2)数量的增加, 其取代基团的给电子能力越强且有助于自由基的淬灭, 进而捕获 $\text{ABTS}^{\bullet+}$ 的能力不断增强. 另外, 在苯环对位引入卤素原子取代基也可提高化合物淬灭 $\text{ABTS}^{\bullet+}$ 的能力, 比如化合物 **3c** 中引入了 F 原子取代基, **3c** 的 IC_{50} 为 $0.114\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$, 远低于化合物 **3a**. 与化合物 **3a** 相比, 化合物 **3e** 的萘环取代基具有更强的共轭性, 其 IC_{50} 为 $0.115\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$, 也远低于化合物 **3a**, 说明向化合物中引入强的共轭体系能够提高 THBCs 清除 $\text{ABTS}^{\bullet+}$ 的能力. 将化合物 **3a** 的苯环结构改变为杂环类芳香环, 所得杂环取代化合物 **3d**、**3f**、**3g** 的 IC_{50} 分别为 0.168 、 0.165 、 $0.166\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$, 与化合物 **3a** 相比略有差异. 化合物 **3b** 的 IC_{50} 为 $0.192\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$, 高于 **3a** 且在所有化合物中达到最高, 可能是由于 S 原子强的配位能力使得化合物直接与 $\text{ABTS}^{\bullet+}$ 发生了络合反应, 从而影响了其抗氧化活性.

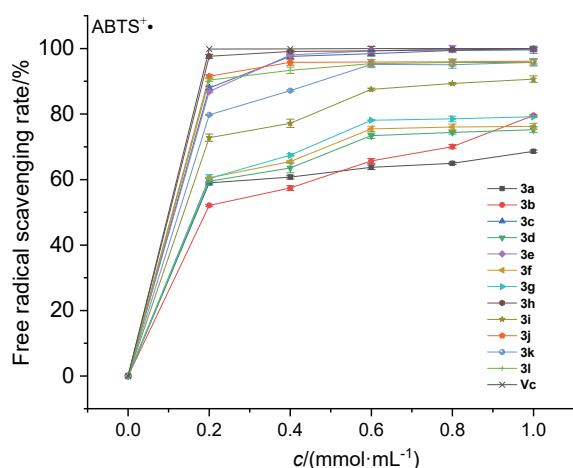


图 3 THBCs 和 Vc 对 $\text{ABTS}^{\bullet+}$ 清除能力

Figure 3 $\text{ABTS}^{\bullet+}$ scavenging ability of THBCs and Vc

DPPH $\cdot$ 是一种以 N 为中心的稳定自由基, 其乙醇溶液呈紫色, 最大吸收波长为 517 nm . 溶液中加入抗氧化

剂时, 颜色变成浅黄色或者无色, 吸光度变小, 被广泛用于评估抗氧化剂清除自由基的活性^[32]. 不同质量浓度的 THBCs 和 Vc 对 DPPH $\cdot$ 自由基的清除效果对比见图 4. 由图 4 可知, 在 $1.0\sim 2.0\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度范围内, THBCs 对 DPPH $\cdot$ 清除效果随浓度的增长变化较快, 在 $2.0\sim 10.0\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度范围内, THBCs 对 DPPH $\cdot$ 清除效果随浓度的增长变化变缓, 在浓度达到 $10\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, THBCs 对 DPPH $\cdot$ 的清除率达到最高且均低于 Vc.

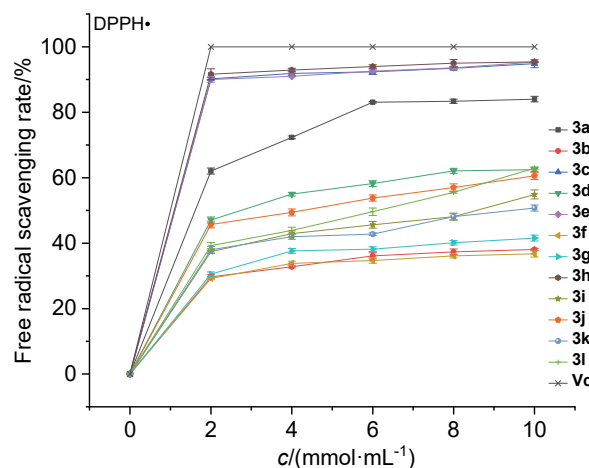
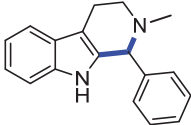
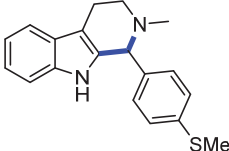
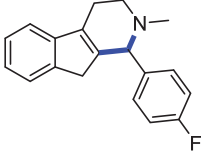
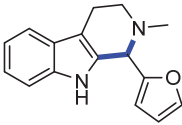
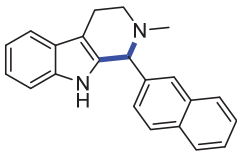
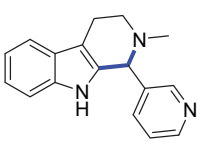
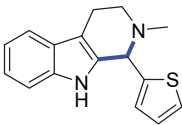
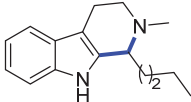
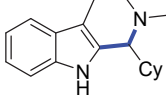
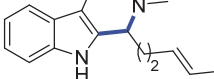


图 4 目标化合物和 Vc 对 DPPH $\cdot$ 清除能力

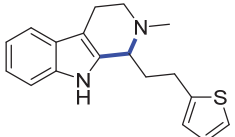
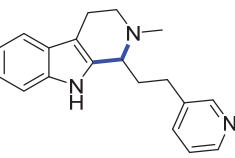
Figure 4 DPPH $\cdot$ scavenging ability of THBCs and Vc

由图 4 计算 THBCs 产物和 Vc 清除 DPPH $\cdot$ 的 IC_{50} 列于表 3. 由表 3 数据可知, 化合物 **3c**、**3e**、**3h** 的 IC_{50} 分别为 1.090 、 1.115 、 $1.115\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$, 接近 Vc (IC_{50} 为 $1.003\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 且低于模板底物 **3a** (IC_{50} 为 $1.621\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$). 说明向体系中引入亚甲基(CH_2)、卤素原子, 以及增加化合物取代基的共轭性更有利于化合物提供孤电子对与 DPPH $\cdot$ 配对, 化合物 **3g** (IC_{50} 为 $>10\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 和 **3k** (IC_{50} 为 $9.479\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$), 以及 **3f** (IC_{50} 为 $>10\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 和 **3l** (IC_{50} 为 $6.141\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的实验结果进一步验证了该结论. 但化合物 **3i**、**3j** 的取代基中也含有 CH_2 , 其 IC_{50} 分别为 8.581 、 $4.275\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$, 均高于 **3a**, 说明取代基中含 $\text{C}=\text{C}$ 双键或大位阻的环状烷烃取代基会降低化合物淬灭 DPPH $\cdot$ 的能力. 化合物 **3d**、**3f**、**3g** 的 IC_{50} 分别为 2.737 、 >10 、 $>10\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$, 均高于化合物 **3a**, 说明杂环类取代基对清除 DPPH $\cdot$ 有抑制作用. 其中, 化合物 **3d** 的清除效果远高于其他 2 个化合物, 可能原因是含氧杂环中氧原子的孤对电子更容易暴露并与 DPPH $\cdot$ 上的孤电子对结合, 从而表现出更强的亲核性. 含有 S 原子取代基的化合物 **3b**, 其 $\text{IC}_{50} > 10\text{ mmol}\cdot\text{mL}^{-1}$, 可能是由于化合物中的 S 原子与 DPPH $\cdot$ 发生络合作用, 影响了该化合物的抗氧化活性.

表3 目标化合物的抗氧化活性
Table 3 Antioxidant activity of compounds

Compound	Structure	IC ₅₀ /(mmol·mL ⁻¹)	
		ABTS ⁺ •	DPPH•
3a		0.170	1.621
3b		0.192	>10
3c		0.114	1.115
3d		0.168	2.737
3e		0.115	1.115
3f		0.165	>10
3g		0.166	>10
3h		0.102	1.090
3i		0.137	8.581
3j		0.109	4.275

续表

Compound	Structure	IC ₅₀ /(mmol·mL ⁻¹)	
		ABTS ⁺ •	DPPH•
3k		0.126	9.476
3l		0.111	6.141
Vc		0.099	1.003

综合两个体系来看, 化合物 **3c**, **3e**, **3h** 在清除 ABTS⁺• 和 DPPH• 方面均表现出较强的活性, 而化合物 **3b**、**3f** 和 **3g** 在两个体系中均表现出较弱的抗氧化能力. 有研究报道, 四氢-β-咔啉类化合物的抗氧化活性可能是由吲哚环上的 N 介导的, 而吲哚环上的取代基会影响其抗氧化活性. 12 个目标化合物在两个体系中的表现也证明了此观点.

2 结论

以 3-(2-甲基氨基乙基)吲哚和醇为原料, 利用催化醇脱氢的方法发展了一种钳形锰催化剂催化的氧化 Pictet-Spengler 反应. 该反应体系具有较好的底物适用性, 对于不同的芳香醇和脂肪醇底物能够以(43%~99%)的产率得到 12 种四氢-β-咔啉类化合物. 通过 ¹H NMR、¹³C NMR、IR 和 HRMS 对化合物的结构进行了确认和表征. 该合成方法具有一步合成、绿色环保、底物适用性广泛等优点, 可为 Pictet-Spengler 反应的研究及对四氢-β-咔啉化合物的应用推广提供新的实验和理论依据.

对四氢-β-咔啉产物的抗氧化活性进行了简单研究, 分别采用 ABTS⁺• 和 DPPH• 清除法测试了 12 种目标产物的体外抗氧化能力. 结果表明, 12 种化合物在 2 个测试体系中均展现出了一定的抗氧化活性, 从化合物的结构与活性关系看, 具有不同取代基团的 THBCs 会得到不同的抗氧化活性, 综合两种抗氧化活性检测方法的结果来看, 化合物 **3c**、**3e**、**3h** 对自由基清除能力优于其他化合物, 说明引入亚甲基(CH₂)、卤素原子, 以及共轭性更强的取代基有利于提高化合物的抗氧化性能, 化合物 **3b**、**3f**、**3g** 对自由基的清除能力较差, 说明引入 S 原子或含 N、含 S 原子的杂芳环对四氢-β-咔啉化合物的抗氧化性能有抑制作用. 综上所述, 此类化合物具有较好的

抗氧化能力, 是潜在的抗氧化剂, 该结果可为今后相关化合物抗氧化性能的研究提供理论参考.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

分析天平(0.00001 g), 瑞士 Mettler Toledo 公司; RCT Basic 恒温磁力搅拌器, 德国 IKA 公司; SHB-D(III) 系列循环水多用真空泵, N-1300 旋转蒸发仪, 日本东京理化株式会社; CCA-20 低温冷却水循环泵, 巩义市予华仪器有限责任公司; 7890A/5975C 气质联用仪, 美国 Agilent 公司; Avance III 型核磁共振波谱仪(400 MHz, 四甲基硅烷 TMS 作为内标), 瑞士 Bruker 公司; Triple TOF 5600+ 高分辨质谱仪, 美国 AB Sciex 公司; UV-1800PC 紫外-可见分光光度计, 上海菁华科学仪器有限公司; 100 μL 微量注射器, 上海高鸽工贸有限公司; 二甲基亚砜(DMSO), 分析纯, 上海达瑞精细化学品有限公司; 2,2'-偶氮-双-(3-乙基苯并噁唑啉-6-磺酸)二铵盐自由基(ABTS⁺•)、二苯苦味酰肼自由基(DPPH•), 标准品, 美国 Sigma-Aldrich 公司; 所用试剂均为国产分析纯或化学纯试剂, 所用溶剂使用前未经处理.

3.2 合成方法

在氩气保护的手套箱中, 将 3-(2-甲基氨基乙基)吲哚 **1** (0.5 mmol, 87.06 mg)、醇 **2a**~**2l** (2 mmol)、碳酸钠 (5.30 mg, 0.05 mmol)、催化剂 [Mn]-I (2.5 mg, 0.005 mmol)、1,4-二氧六环(0.5 mL), 依次加入到 15 mL 耐压瓶中并拧紧瓶盖, 接着将耐压瓶从手套箱取出并放入到金属模块中, 在 165 °C 条件下反应 16 h. 反应结束后, 冰水浴冷却, 小心打开瓶盖, 对反应产物进行气相色谱(GC)定量或者柱层析分离, 得到目标产物四氢-β-咔啉化合物.

相关理化数据及结构鉴定数据如下.

2-甲基-1-苯基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吡啶(3a)^[33]: 31.1 mg 黄色固体, 产率>99%. m.p. 95~96 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.47~7.36 (m, 1H), 7.21 (s, 5H), 7.03~6.91 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.11 (dd, *J*=12.2, 5.1 Hz, 1H), 2.98 (q, *J*=9.9, 5.4 Hz, 1H), 2.73 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 2.63 (dt, *J*=11.1, 5.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 139.5, 136.4, 134.3, 134.0, 130.5, 129.0, 127.1, 121.8, 119.6, 118.4, 110.0, 109.1, 66.6, 53.0, 43.5, 21.6.

2-甲基-1-(4-甲硫苯基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吡啶(3b)^[34]: 124.79 mg, 橙色液体, 产率 81%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.47~7.40 (m, 1H), 7.15 (d, *J*=4.4 Hz, 4H), 7.10~7.03 (m, 1H), 7.01 (dd, *J*=6.4, 3.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.13 (ddd, *J*=11.4, 5.5, 2.4 Hz, 1H), 3.00 (dddd, *J*=15.7, 10.6, 5.4, 2.3 Hz, 1H), 2.79~2.71 (m, 1H), 2.64 (td, *J*=10.9, 4.1 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 138.5, 137.6, 136.3, 134.8, 129.6, 126.6, 121.6, 121.6, 119.4, 118.3, 110.9, 108.9, 66.9, 53.2, 43.5, 21.6, 15.7.

1-(4-氟苯基)-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吡啶(3c): 103.73 mg, 黄色固体, 产率 86%. m.p. 174~176 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.51~7.38 (m, 1H), 7.16 (dd, *J*=8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.05~6.95 (m, 3H), 6.91 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.15~3.04 (m, 1H), 3.02~2.91 (m, 1H), 2.79~2.67 (m, 1H), 2.66~2.56 (m, 1H), 2.19 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 162.7 (d, *J*=246.4 Hz), 136.4, 134.6, 130.8, 130.7, 127.1, 121.7, 119.5, 118.4, 115.7, 115.5, 110.9, 109.1, 66.5, 53.0, 43.5, 21.6. HRMS (ESI) calcd for C₁₈H₁₈FN₂ [M+H]⁺ 281.1449, found 281.1440.

1-(2-呋喃基)-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吡啶(3d): 102.11 mg, 棕色液体, 产率 81%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.42 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.36~7.25 (m, 1H), 7.14~7.07 (m, 1H), 7.01 (td, *J*=7.0, 1.5 Hz, 2H), 6.25 (dd, *J*=3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.14 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.07 (dt, *J*=11.9, 5.2 Hz, 1H), 2.89~2.81 (m, 1H), 2.79~2.72 (m, 1H), 2.71~2.63 (m, 1H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 153.0, 142.8, 136.2, 131.6, 127.1, 121.8, 119.4, 118.4, 111.0, 110.2, 109.5, 109.1, 58.9, 50.9, 43.0, 20.7. HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₇N₂O [M+H]⁺ 253.1335, found 253.1329.

2-甲基-1-(2-萘基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吡啶(3e): 148.28 mg, 黄色固体, 产率 95%. m.p. 187~189 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.04~7.91 (m, 4H), 7.74 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.70~7.63 (m, 2H), 7.59

(dd, *J*=8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32~7.21 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.49~3.26 (m, 2H), 3.06 (d, *J*=15.1 Hz, 1H), 3.00~2.89 (m, 1H), 2.52 (d, *J*=2.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 138.6, 136.6, 134.9, 133.6, 133.4, 129.0, 128.4, 128.0, 126.8, 126.5, 126.4, 121.7, 119.6, 118.5, 111.1, 109.1, 67.6, 53.3, 43.8, 21.8. HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₁N₂ [M+H]⁺ 313.1699, found 313.1693.

2-甲基-1-(3-吡啶基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吡啶(3f)^[35]: 94.73 mg, 黄色固体, 产率 72%. m.p. 167~169 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.78 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.34~8.19 (m, 1H), 7.58 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.20~7.09 (m, 2H), 7.03 (dd, *J*=6.0, 2.7 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.23~3.11 (m, 1H), 3.10~2.97 (m, 1H), 2.80 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 2.71 (t, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 149.9, 149.4, 137.3, 137.0, 136.9, 134.1, 126.8, 124.1, 121.7, 119.3, 118.3, 111.1, 109.1, 64.6, 53.2, 43.5, 21.7.

2-甲基-1-(2-噻吩基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吡啶(3g): 119.31 mg, 黄色固体, 产率 89%. m.p. 158~160 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.50~7.33 (m, 2H), 7.09~7.05 (m, 1H), 7.04~6.94 (m, 3H), 6.88 (dd, *J*=5.1, 3.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.19~3.06 (m, 1H), 2.98~2.85 (m, 1H), 2.78~2.69 (m, 1H), 2.68~2.60 (m, 1H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 144.9, 136.3, 134.1, 127.2, 126.7, 126.4, 126.3, 121.8, 119.5, 118.5, 111.0, 108.4, 61.8, 52.4, 43.5, 21.3. HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₇N₂S [M+H]⁺ 269.1107, found 269.1101.

1-丁基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吡啶(3h): 83.55 mg, 淡黄色液体, 产率 69%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.40 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J*=11.8, 7.5 Hz, 2H), 3.40 (t, *J*=5.5 Hz, 1H), 3.08 (ddd, *J*=9.0, 5.6, 2.4 Hz, 1H), 2.70 (dt, *J*=11.4, 3.6 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.84~1.72 (m, 1H), 1.70~1.58 (m, 1H), 1.30~1.21 (m, 3H), 1.18 (s, 1H), 0.81 (t, *J*=7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 135.9, 135.1, 127.4, 121.3, 119.3, 118.1, 110.7, 108.3, 60.1, 49.8, 41.9, 32.8, 27.7, 23.1, 19.1, 14.1. HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₂₃N₂ [M+H]⁺ 243.1856, found 243.1852.

1-环己基-2-甲基-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吡啶(3i): 77.84 mg, 淡黄色液体, 产率 58%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.42 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.12~6.97 (m, 2H), 3.20~3.06 (m, 2H), 2.87~2.74 (m, 2H), 2.53~2.44 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.75~1.53 (m, 5H), 1.18 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ:

135.7, 133.9, 127.1, 121.4, 119.2, 118.0, 110.6, 108.0, 65.3, 47.0, 42.9, 42.7, 31.4, 30.6, 26.6, 26.6, 26.4, 17.3. HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{25}N_2$ $[M+H]^+$ 269.2012, found 269.2006.

(*E*)-2-甲基-1-(3-戊烯基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吡啶(**3j**): 64.87 mg, 淡黄色液体, 产率 51%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.11~6.94 (m, 2H), 5.37 (td, $J=3.6$, 1.9 Hz, 2H), 3.42 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.17~2.97 (m, 1H), 2.81~2.54 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.15~2.04 (m, 1H), 1.94 (q, $J=4.8$ Hz, 1H), 1.86~1.64 (m, 2H), 1.63~1.47 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 136.0, 134.9, 131.2, 127.3, 125.4, 121.3, 119.3, 118.0, 110.8, 108.2, 59.4, 49.4, 41.9, 33.0, 28.5, 18.9, 18.0. HRMS (ESI) calcd for $C_{17}H_{23}N_2$ $[M+H]^+$ 255.1856, found 255.1853.

2-甲基-1-(2-噻吩-2-乙基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吡啶(**3k**): 115.49 mg, 淡黄色液体, 产率 78%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.64 (s, 1H), 7.41 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.11~6.94 (m, 3H), 6.84 (dd, $J=5.1$, 3.4 Hz, 1H), 6.72 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.47 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.15~3.04 (m, 1H), 2.96 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.82~2.68 (m, 3H), 2.66 (q, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.16~1.98 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 145.4, 136.1, 134.3, 127.3, 126.9, 124.3, 123.1, 121.5, 119.4, 118.1, 110.8, 108.7, 59.0, 49.3, 42.1, 35.2, 25.6, 18.9. HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{21}N_2S$ $[M+H]^+$ 297.1420, found 297.1416.

2-甲基-1-(2-吡啶-3-乙基)-2,3,4,9-四氢-1*H*-吡啶-[3,4-*b*]吡啶(**3l**): 62.60 mg, 淡黄色液体, 产率 43%. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.95 (s, 1H), 8.50 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J=7.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.20~7.11 (m, 1H), 7.12~7.02 (m, 2H), 7.01 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.48~3.29 (m, 1H), 3.23~3.09 (m, 1H), 2.99~2.71 (m, 3H), 2.71~2.59 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.18 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 161.9, 148.6, 137.0, 136.0, 134.6, 127.1, 123.7, 121.4, 121.1, 118.8, 117.9, 111.1, 107.4, 58.4, 48.4, 41.9, 33.5, 33.4, 18.6. HRMS (ESI) calcd for $C_{19}H_{22}N_3$ $[M+H]^+$ 292.1808, found 292.1804.

3.3 抗氧化活性测试

参考蔡杰慧等^[36]的方法并进行修改, 分别取 7 mmol·L⁻¹的 ABTS⁺溶液和 2 mmol·L⁻¹的 K₂S₂O₈溶液各 2 mL, 混合均匀, 避光放置 12 h, 用无水乙醇溶液稀释, 使混合溶液在 734 nm 处的吸光度为(1.0±0.02), 记为 A₀, 即得 ABTS⁺·工作液. 精确称取六种待测化合物,

采用 DMSO 溶解并配制成 0.05、0.10、0.15、0.20 和 0.25 mg·mL⁻¹的待测溶液, 对照以 Vc 代替. 取上述不同浓度的待测溶液和 Vc 溶液 0.2 mL, 加入 0.8 mL ABTS⁺·溶液, 混匀后室温避光反应 30 min, 反应结束后, 使用紫外分光光度计测 734 nm 处吸光度 A₁, 做 3 组平行实验取平均值, ABTS⁺·清除率计算公式如下:

$$ABTS^+ \cdot \text{清除率} = (1 - A_1/A_0) \times 100\% \quad (1)$$

参考黄李璐等^[37]的方法并修改, 精确称取 DPPH·适量, 用无水乙醇溶解, 在 517 nm 处测得吸光度为(1.0±0.02), 记为 A₀, 即得 DPPH·工作溶液. 精确称取六种待测化合物并用二甲基亚砷充分溶解, 每种待测物分别配制成 0.5、1.0、1.5、2.0 和 2.5 mg·mL⁻¹的待测溶液, 对照以 Vc 代替. 取上述不同浓度的待测溶液和 Vc 溶液各 0.2 mL, 加入 0.8 mL DPPH·溶液, 混匀后室温避光反应 30 min, 反应结束后, 使用紫外分光光度计测 513 nm 处吸光度 A₁, 做 3 组平行实验取平均值, DPPH·清除率计算公式如下:

$$DPPH \cdot \text{清除率} = (1 - A_1/A_0) \times 100\% \quad (2)$$

辅助材料(Supporting Information) 四氢吡啶产物 **3a**~**3l** 的 1H NMR、 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Daugan, A.; Grondin, P.; Ruault, C.; Le Monnier de Gouville, A.-C.; Coste, H.; Kirilovsky, J.; Hyafil, F.; Labaudinière, R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4525.
- [2] Miller, J. F.; Turner, E. M.; Sherrill, R. G.; Gudmundsson, K.; Spaltenstein, A.; Sethna, P.; Brown, K. W.; Harvey, R.; Romines, K. R.; Golden, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 256.
- [3] Shankaraiah, N.; Nekkanti, S.; Chudasama, K. J.; Senwar, K. R.; Sharma, P.; Jeengar, M. K.; Naidu, V. G. M.; Srinivasulu, V.; Srinivasulu, G.; Kamal, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 5413.
- [4] Ma, Y.; Wu, H.; Zhang, J.; Li, Y. *Chirality* **2013**, *25*, 656.
- [5] Goh, T. B.; Koh, R. Y.; Yam, M. F.; Azhar, M. E.; Mordi, M. N.; Mansor, S. M. *Food Chem.* **2015**, *183*, 208.
- [6] Lim, K.-H.; Komiyama, K.; Kam, T.-S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1143.
- [7] Yamada, H.; Kawate, T.; Matsumizu, M.; Nishida, A.; Yamaguchi, K.; Nakagawa, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6348.
- [8] Bou-Hamdan, F. R.; Leighton, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2403.
- [9] Ryabukhin, S. V.; Panov, D. M.; Plaskon, A. S.; Tolmachev, A. A.; Smaliy, R. V. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 1507.
- [10] Muratore, M. E.; Holloway, C. A.; Pilling, A. W.; Storer, R. I.; Trevitt, G.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10796.
- [11] Wendlandt, A. E.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 506.
- [12] Wanner, M. J.; van der Haas, R. N. S.; de Cuba, K. R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7485.
- [13] Hamid, M. H. S. A.; Slatford, P. A.; Williams, J. M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555.
- [14] Hollmann, D. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 2411.
- [15] Corma, A.; Navas, J.; Sabater, M. *J. Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1410.
- [16] Nalikezhathu, A.; Cherepakhin, V.; Williams, T. J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4979.
- [17] Yang, P.; Zhang, C.; Gao, W.-C.; Ma, Y.; Wang, X.; Zhang, L.; Yue,

- J.; Tang, B. *ChemComm* **2019**, 55, 7844.
- [18] Mukherjee, A.; Nerush, A.; Leitus, G.; Shimon, L. J. W.; Ben David, Y.; Espinosa Jalapa, N. A.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 4298.
- [19] Elangovan, S.; Neumann, J.; Sortais, J.-B.; Junge, K.; Darcel, C.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2016**, 7, 12641.
- [20] Maji, B.; Barman, M. K. *Synthesis* **2017**, 49, 3377.
- [21] Bauer, J. O.; Chakraborty, S.; Milstein, D. *ACS Catal.* **2017**, 7, 4462.
- [22] Wang, Y.; Shao, Z.; Zhang, K.; Liu, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 15143.
- [23] Moulton, C. J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1976**, 1020.
- [24] Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Muñiz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13490.
- [25] Ikariya, T.; Murata, K.; Noyori, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 393.
- [26] Gunanathan, C.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 12024.
- [27] Shao, Z.; Li, Y.; Liu, C.; Ai, W.; Luo, S.-P.; Liu, Q. *Nat. Commun.* **2020**, 11, 591.
- [28] Shao, Z.; Wang, Y.; Liu, Y.; Wang, Q.; Fu, X.; Liu, Q. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1248.
- [29] Liu, Y.; Shao, Z.; Wang, Y.; Xu, L.; Yu, Z.; Liu, Q. *ChemSusChem* **2019**, 12, 3069.
- [30] Fu, S.; Shao, Z.; Wang, Y.; Liu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 11941.
- [31] Shan, H.-Y.; Yu, Y.-J.; Lv, Y.-P. *Food Sci. Technol.* **2018**, 43, 197 (in Chinese).
(单虹宇, 于雅静, 吕远平, 食品科技, **2018**, 43, 197.)
- [32] Zhan, P.-Q.; Zeng, H.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 1035 (in Chinese).
(张培全, 曾和平, 有机化学, **2008**, 1035.)
- [33] Elderwish, S.; Audebrand, A.; Nebigil, C. G.; Désaubry, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 186, 111859.
- [34] Wu, T. Y. H.; Schultz, P. G. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4033.
- [35] Chan, Y.-C.; Sak, M. H.; Frank, S. A.; Miller, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 24573.
- [36] Cai, J.-H.; Yang, Y.-Q.; Zeng, Y.-F. *Mod. Chem. Ind.* **2022**, 42, 201 (in Chinese).
(蔡杰慧, 杨英全, 郑燕菲, 现代化工, **2022**, 42, 201.)
- [37] Huang, L.-L.; Zheng, Y.; Wang, X.; Feng, L.; Ye, L.; Hu, P.; Yan, X.; Feng, W.-W.; Wang, J.-R.; Xia, H.-L. *J. Chin. Pharm. Sci.* **2022**, 39, 2489 (in Chinese).
(黄李璐, 郑雨, 王希, 冯丽, 叶磊, 胡攀, 严鑫, 冯五文, 汪俊汝, 夏厚林, 中国现代应用药学, **2022**, 39, 2489.)

(Lu, Y.)