



有机催化串联反应构建螺[环丙烷-氧化吲哚] 类化合物的研究

陈治明**

(贵州师范大学 化学与材料科学学院, 贵州省功能材料化学重点实验室, 贵州 贵阳 550001)

摘要:成功设计合成了4种C₂轴手性结构上下对称的硫脲催化剂,并将其用于不对称催化构建螺[环丙烷-氧化吲哚]类化合物的合成.实验结果表明,在室温25℃下, $x=10\%$ **3a**作为催化剂,溶剂为CHCl₃,合成的螺[环丙烷-氧化吲哚]得到较好的产率(89%)和较高的对映选择性(87%).该反应具有环境友好、反应条件温和、催化剂廉价易得等优点.该方法为具有生物药理活性的螺[环丙烷-氧化吲哚]骨架的合成提供了重要途径.

关键词:螺[环丙烷-氧化吲哚]类化合物;不对称催化;硫脲催化剂

中图分类号:O626 **文献标志码:**A **文章编号:**0258-7971(2024)02-0319-08

螺环环丙烷氧化吲哚广泛存在于许多天然产物和药物的核心骨架结构中^[1-6],该结构单元具有抗疟^[7]、抗艾滋病病毒^[8]、抗氧化以及抗癌等活性^[9].它们在医学上的重要性使其成为有价值的合成靶向结构,并激发了对它们合成的便利性和高选择性方法的研究.例如:图1中化合物A、C是抗肿瘤药

物,化合物B是艾滋病逆转录酶抑制剂.由于螺环环丙烷氧化吲哚较高的生理活性,加上高度张紧的三元环稳定性较差,故螺环丙烷的不对称构建尤其具有挑战性,螺环氧化吲哚的合成是近年来研究的热点之一.

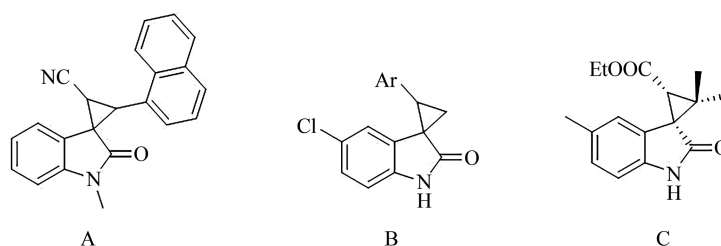


图1 含有螺环环丙烷氧化吲哚骨架的药物

Fig. 1 Drugs containing spirocyclopropane-oxidized indole skeletons

2011年, Pesciaili等^[10]利用金鸡钠碱双功能硫脲催化3-亚烷基吲哚和 α -卤代硝基烷反应,高效合成了含有硝基的螺环丙烷氧化吲哚.2012年,卢一新课题组^[11]使用卤代硝基烯烃在金鸡钠碱衍生物催化剂作用下构建了螺三元环骨架.2014年, QšEla等^[12]采用手性硫脲催化芳香二酮构建了螺三元环骨架取得了中等收率(51%~81%)和较好的

对映选择性(87%).2015年,杜大明课题组^[13]以方酰胺催化吡唑啉酮和氯氧化吲哚以较高收率合成具有吡唑啉酮骨架的螺环丙烷氧化吲哚.2018年, Kuang等^[14]开发了金属Pr、Ra剂催化不饱和 α -酮酸酯与3-氯氧化吲哚的Michael/alkylation串联反应,取得了良好的收率.尽管如此,金鸡钠碱衍生物、方酰胺及过渡金属催化存在底物范围狭窄,催化剂

收稿日期:2023-03-07; 接受日期:2023-09-09; 网络出版日期:2023-11-30

基金项目:国家自然科学基金(21362006).

** 通信作者:陈治明(1971-),男,贵州人,教授,硕士生导师,主要研究有机合成. E-mail: czm000219@163.com.

昂贵,反应时间长等不足。

不对称合成手性化合物是近年研究热点之一^[15]。基于此,本文成功合成开发了4种具有手性碳在内的轴手性催化剂(**3a**~**3d**),该催化剂具有多氢键、多活性中心,有利于提高光活性产物的选择性,对催化性能方面起着关键性的作用^[16]。将**3a**用于催化构建螺三元环氧化吡啶的合成,取得了较高的收率和较好的对映选择性,该方法为具有生物药理活性的螺[环丙烷-羟吡啶]骨架的合成提供了重要的途径。

1 实验部分

1.1 仪器及试剂 LC2000 型高效液相色谱; 旋转蒸发仪(上海亚荣仪器有限公司); DRX-400MHz 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司); UHR TOF LC 型超高分辨飞行时间质谱(德国 Bruker 公司); X-6 型熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司)。

3-羟基-2-萘甲酸、亮氨酸甲酯、四甲基乙二胺(TMEDA)、L-亮氨酸甲酯盐酸盐、Z-3-甲基环己胺、(R)-1-(4-甲基苯基)乙胺、(R)-4-氯苯乙胺、对羟基苯乙胺等均为市售分析纯试剂,三氯甲烷和二氯甲烷纯化后使用。

1.2 催化剂的合成 在 50 mL 烧瓶中依次加入 0.187 g(0.5 mmol) (R)-2, 2'-二羟基-1, 1'-二萘-3, 3'-二甲酸^[17-18] 和 0.143 g(1.2 mmol) 亚硫酰氯、25 mL 三氯甲烷, 70 °C 回流 6 h, TLC 检测反应, 旋蒸除去过量的亚硫酰氯和三氯甲烷, 即得 (R)-2, 2'-二羟基-1, 1'-二萘-3, 3'-二甲酰氯(**1**)。在 100 mL 烧瓶中, 加入 0.100 g(1 mmol) 硫氰酸钾、PEG-400 和 20 mL

二氯甲烷, 搅拌使 PEG-400 均匀地分散在溶剂中。将前述所得 (R)-2, 2'-二羟基-1, 1'-二萘-3, 3'-二甲酰氯全部溶解在 15 mL 二氯甲烷溶液中, 盛于恒压滴液漏斗内, 缓慢滴加至溶有硫氰酸钾的二氯甲烷溶液中, 约 5 min 加完。TLC 检测酰氯消失, 反应完成, 有沉淀生成。旋蒸除去溶剂, 得黄色固体(**2**)。在 100 mL 三口烧瓶中加入 20 mL THF, 将所得的黄色固体全部溶解, 氮气保护下加入 0.091 g(0.8 mmol) 顺-3-甲基环己胺, 冰浴条件下反应 12 h, TLC 检测反应完成, 旋蒸除去溶剂, 柱层析[洗脱剂: $V(\text{石油醚}): V(\text{乙酸乙酯})=10:1$] 得黄色固体 **3a**, 收率为 76%, 类似方法合成 **3b**、**3c**、**3d**。见图 2。

3a: 黄色固体, 产率 76%, m.p. 217.1 ~ 218.5 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +8.3^{\circ}(\text{CH}_3\text{COCH}_3)$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.38 ~ 0.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 8H), 1.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 6H), 4.43 ~ 3.89 (m, 6H), 2.06 (s, 4H), 6.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H), 7.29 (s, 4H), 8.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 8.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.87 (s, 2H), 10.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 11.26 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.8, 20.6, 51.1, 120.8, 123.5, 124.6, 124.73, 128.7, 129.8, 130.2, 130.5, 131.6, 134.0, 134.7, 136.7, 138.1, 138.2, 166.4, 178.9。HR-MS($\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 682.2613 (计算值), 实测值 682.2611。

3b: 淡黄色固体, 产率 75%, m.p. 231.3 ~ 233.4 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18.9^{\circ}(\text{CH}_3\text{COCH}_3)$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.55 (dd, $J = 6.5$ Hz, 6H), 3.72 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 5.45 ~ 5.41 (m, 4H), 7.28 ~ 6.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 8H), 8.03 (s, 4H),

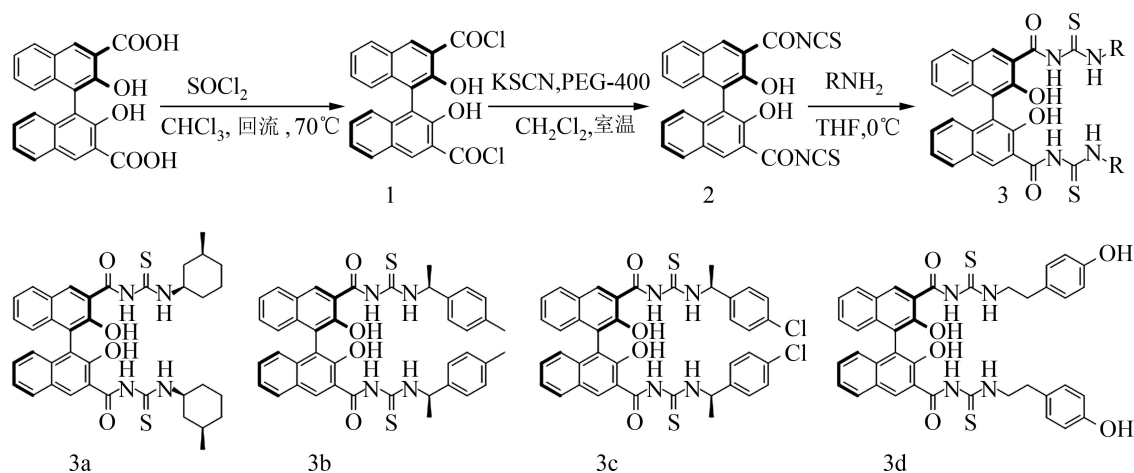


图 2 轴手性催化剂 **3a**~**3d** 的合成
Fig. 2 Synthesis of **3a**~**3d** axial chiral catalyst

8.73 (s, 2H), 11.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.9, 22.5, 24.2, 51.0, 53.2, 54.2, 55.6, 114.6, 116.9, 120.8, 124.8, 127.8, 128.1, 129.57, 130.4, 134.6, 136.9, 155.1, 166.5, 170.8, 178.9. HR-MS ($\text{C}_{42}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 726.230 1 (计算值), 实测值 726.2303.

3c: 黄色固体, 产率 79%, m.p. 227.2 ~ 229.8 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9.8^\circ$ (CH_3COCH_3). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.56 (m, 6H), 1.97 (s, 2H), 5.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.55 ~ 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 8H), 7.42 ~ 7.36 (m, 6H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.77 (s, 2H), 11.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 32.8, 54.3, 116.3, 120.8, 124.9, 128.8, 129.1, 129.9, 130.4, 131.9, 132.2, 134.6, 136.6, 141.3, 142.2, 156.3, 166.4, 170.2, 179.2. HR-MS ($\text{C}_{40}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 766.120 1 (计算值), 实测值 766.120 2.

3d: 淡黄色固体, 产率 75%, m.p. 230.3 ~ 232.5 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +17.3^\circ$ (CH_3COCH_3). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.56 ~ 1.19 (s, 6H), 1.97 ~ 1.85 (m, 4H), 5.50 ~ 5.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H), 7.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 8.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 8.77 ~ 8.74 (s, 2H), 11.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 22.0, 22.4, 22.9, 25.2, 27.9, 43.8, 54.3, 120.8, 123.7, 124.5, 129.1, 130.4, 132.0, 134.8, 136.6, 142.3, 165.9, 166.8, 179.2, 179.4. HR-MS ($\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 730.191 2 (计算值), 实测值 730.192 1.

1.3 螺环[环丙烷-氧化吲哚]的合成 在室温下将 0.2 mmol 的 N-Boc-3-氯氧化吲哚 (**4a**) 和 0.25 mmol 的 (*E*)-1, 4-双(4-溴苯基)丁-2-烯-1, 4-二酮 (**5a**) 依次加入 25 mL 的圆底烧瓶中, 加入 5 mL 的 CHCl_3 溶解底物后加入 $x=10\%$ 的催化剂 **3a**, 25 °C 条件下搅拌 25 h, TLC 检测. 减压蒸馏除去 CHCl_3 , 柱层

析[洗脱剂 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=7:3$]纯化, 得黄色固体 **6a**, 合成路线如图 3 所示. 以类似的方法合成化合物 **6b ~ 6i**.

tert-Butyl(2*S*,3*S*)-2,3-bis(4-bromobenzoyl)-2'-oxospiro[cyclopropane-1,3'-indoline]-1'-carboxylate (**6a**) 黄色固体, m.p. 168 ~ 171 °C, 产率 80%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +180.6$ ($c = 1.00$, CHCl_3); 79% ee [Chiralpak AD-H, Hex/*i*-PrOH 体积比 9 : 1, 1 mL/min, 25 °C, 230 nm, $t_{\text{R}} = 18.5$ (major)、24.0 (minor) min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, oxindole-H), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, 2 $\subseteq$ ArH), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, 2 $\subseteq$ ArH), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, 2 $\subseteq$ ArH), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, 2 $\subseteq$ ArH), 7.34 (td, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1 H, oxindole-H), 7.30 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1 H, oxindole-H), 7.15 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1 H, oxindole-H), 4.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, CH), 4.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, CH), 1.57 (s, 9 H, Boc); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 190.7, 189.0, 169.7, 148.8, 140.4, 135.3, 134.9, 132.4, 132.3, 130.3, 130.1, 129.8, 129.3, 129.3, 124.9, 122.7, 122.0, 115.4, 85.3, 41.3, 40.5, 40.0, 28.2. HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625.312 4 (计算值), 实测值 625.314 7.

tert-butyl(2*S*,3*S*)-2,3-bis(4-methylbenzoyl)-2'-oxospiro[cyclopropane-1,3'-indoline]-1'-carboxylate (**6b**) 黄色固体, m.p. 173 ~ 176 °C, 产率 57%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +38.6$ ($c = 1.00$, CHCl_3); 74% ee [Chiralpak AD-H, Hex/*i*-PrOH 体积比 9 : 1, 1 mL/min, 25 °C; 230 nm, $t_{\text{R}} = 12.27$ (major)、18.8 (minor) min]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 ~ 7.96 (m, 2 H, 2 $\subseteq$ ArH), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, oxindole-H), 7.86 ~ 7.81 (m, 2 H, 2 $\subseteq$ ArH), 7.59 ~ 7.51 (m, 2 H, 2 $\subseteq$ ArH), 7.48 ~ 7.42 (m, 2 H, 2 $\subseteq$ ArH), 7.42 ~ 7.35 (m, 3 H, 2 $\subseteq$ ArH, oxindole-H), 7.32 (td, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1 H, oxindole-H), 7.15 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1 H, oxindole-H), 4.45 (d,

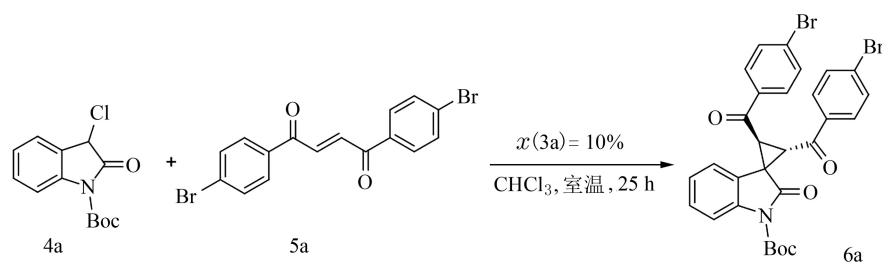


图 3 螺环化合物 **6a** 的合成

Fig. 3 Synthesis of spirocyclic compound **6a**

$J = 8.1$ Hz, 1 H, CH), 4.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, CH), 1.57 (s, 9 H, Boc). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 191.7, 190.0, 169.8, 149.0, 140.4, 136.7, 136.2, 134.2, 133.8, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 124.8, 123.2, 122.1, 115.2, 85.0, 41.4, 40.8, 40.3, 28.2. HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 467.162 5 (计算值), 实测值 467.163 9.

tert-butyl(2*S*,3*S*)-2,3-bis(4-methylbenzoyl)-2'-oxospiro[cyclopropane-1,3'-indoline]-1'-carboxylate (**6c**) 黄色固体, m.p. 72 ~ 75 $^{\circ}\text{C}$, 产率 66%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3); 73% ee [Chiralpak AD-H, Hex/*i*-PrOH 体积比 9 : 1, 1 mL/min, 20 $^{\circ}\text{C}$, 230 nm, $t_{\text{R}} = 17.9$ (major)、22.1 (minor) min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, $2\subseteq\text{ArH}$), 7.87 (ddd, $J = 8.2, 1.0, 0.5$ Hz, 1 H, oxindole-H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, $2\subseteq\text{ArH}$), 7.34 (ddd, $J = 7.7, 1.3, 0.5$ Hz, 1 H, oxindole-H), 7.30 (ddd, $J = 8.2, 7.7, 1.4$ Hz, 1 H, oxindole-H), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H, $2\subseteq\text{ArH}$), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H, $2\subseteq\text{ArH}$), 7.13 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1 H, oxindole-H), 4.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, CH), 4.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, CH), 2.37 (s, 3 H, ArCH_3), 2.36 (s, 3 H, ArCH_3), 1.56 (s, 9 H, Boc). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 191.3, 189.7, 169.9, 149.0, 145.2, 144.7, 140.4, 134.3, 133.9, 129.6, 129.6, 129.0, 128.8, 128.7, 124.8, 123.4, 122.1, 115.2, 84.9, 41.2, 40.9, 40.4, 28.1, 21.9, 21.8. HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 495.293 8 (计算值), 实测值 495.294 8.

tert-butyl(2*S*,3*S*)-2,3-bis(4-methylbenzoyl)-2'-oxospiro[cyclopropane-1,3'-indoline]-1'-carboxylate (**6d**) 黄色固体, m.p. 84 ~ 88 $^{\circ}\text{C}$, 产率 86%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +57.8$ ($c = 1.00$, CHCl_3); 83% ee [Chiralpak AD-H, Hex/*i*-PrOH 体积比 9 : 1, 1 mL/min, 25 $^{\circ}\text{C}$, 230 nm, $t_{\text{R}} = 16.9$ (major)、19.7 (minor) min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, $2\subseteq\text{ArH}$), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H, oxindole-H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, $2\subseteq\text{ArH}$), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, $2\subseteq\text{ArH}$), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, $2\subseteq\text{ArH}$), 7.34 ~ 7.29 (m, 2 H, $2\subseteq\text{oxindole-H}$), 7.15 (td, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1 H, oxindole-H), 4.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, CH), 4.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, CH), 1.57 (s, 9 H, Boc). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 190.4, 188.8, 169.7, 148.8, 140.9, 140.4, 140.4, 134.8, 134.5, 130.2, 130.0, 129.3,

129.3, 129.2, 124.9, 122.7, 122.0, 115.4, 85.2, 41.3, 40.5, 40.0, 28.1. HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 535.084 7 (计算值), 实测值 535.085 8.

tert-butyl(2*S*,3*S*)-2,3-bis(4-methylbenzoyl)-2'-oxospiro[cyclopropane-1,3'-indoline]-1'-carboxylate (**6e**) 黄色固体, m.p. 66 ~ 73 $^{\circ}\text{C}$, 产率 88%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +23.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3); 82% ee [Chiralpak AD-H, Hex/*i*-PrOH 体积比 8 : 2, 1 mL/min, 25 $^{\circ}\text{C}$, 230 nm, $t_{\text{R}} = 53.5$ (major)、61.2 (minor) min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H, $2\subseteq\text{ArH}$), 8.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H, $2\subseteq\text{ArH}$), 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H, $2\subseteq\text{ArH}$), 7.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H, $2\subseteq\text{ArH}$), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H, oxindole-H), 7.38 (ddd, $J = 8.3, 7.6, 1.4$ Hz, 1 H, oxindole-H), 7.32 (dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1 H, oxindole-H), 7.18 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1 H, oxindole-H), 4.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, CH), 4.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H, CH), 1.56 (s, 9 H, Boc). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 190.3, 188.4, 169.4, 151.0, 150.8, 148.5, 140.6, 140.5, 140.1, 129.9, 129.8, 129.6, 125.1, 124.3, 124.2, 122.0, 121.8, 115.7, 85.6, 41.8, 40.3, 40.2, 28.1. HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_9$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 557.133 7 (计算值), 实测值 557.133 2.

tert-butyl(2*S*,3*S*)-2,3-bis(4-methylbenzoyl)-2'-oxospiro[cyclopropane-1,3'-indoline]-1'-carboxylate (**6f**) 黄色固体, m.p. 145 ~ 152 $^{\circ}\text{C}$, 产率 83%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15.6$ ($c = 1.00$, CHCl_3); 82% ee [Chiralpak AD-H, Hex/*i*-PrOH 体积比 9 : 1, 1 mL/min, 25 $^{\circ}\text{C}$, 230 nm, $t_{\text{R}} = 9.7$ (major)、13.1 (minor) min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 ~ 7.98 (m, 2 H, $2\subseteq\text{ArH}$), 7.86 ~ 7.82 (m, 2 H, $2\subseteq\text{ArH}$), 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, oxindole-H), 7.63 ~ 7.52 (m, 3 H, $2\subseteq\text{ArH}$, oxindole H), 7.50 ~ 7.38 (m, 5 H, $4\subseteq\text{ArH}$, oxindole-H), 4.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, CH), 4.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, CH), 1.55 (s, 9 H, Boc). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 191.4, 189.6, 169.0, 148.8, 139.5, 136.6, 136.0, 134.3, 134.0, 132.0, 129.0, 129.0, 128.9, 128.7, 125.4, 125.3, 117.9, 116.8, 85.4, 41.2, 40.9, 40.4, 28.1. HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 545.073 0 (计算值), 实测值 545.074 8.

tert-butyl(2*S*,3*S*)-2,3-bis(4-methylbenzoyl)-2'-oxospiro[cyclopropane-1,3'-indoline]-1'-carboxylate (**6g**) 黄色固体, m.p. 91 ~ 93 $^{\circ}\text{C}$, 产率 88%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18.1$ ($c = 1.00$, CHCl_3); 86% ee [Chiral-

pak AD-H, Hex/*i*-PrOH 体积比 8 : 2, 1 mL/min, 25 °C, 230 nm, t_R = 10.1 (major)、7.7 (minor) min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, oxindole-H), 7.80 ~ 7.75 (m, 2 H, 2 $\subseteq$ ArH), 7.52 (tt, J = 7.0, 1.2 Hz, 1 H, ArH), 7.42 ~ 7.32 (m, 4 H, 2 $\subseteq$ ArH, 2 $\subseteq$ oxindole-H), 7.20 (td, J = 7.6, 0.9 Hz, 1 H, oxindole-H), 3.91 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, CH), 3.77 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, CH), 2.29 (s, 3 H, COCH_3), 1.55 (s, 9 H, Boc). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 200.2, 189.8, 169.7, 149.0, 140.5, 136.0, 133.9, 129.1, 128.9, 128.6, 124.8, 122.9, 122.3, 115.3, 85.0, 43.4, 41.1, 40.4, 32.1, 28.1. HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 405.246 8 (计算值), 实测值 405.248 6.

tert-butyl(2*S*,3*S*)-2,3-bis(4-methylbenzoyl)-2'-oxospiro[cyclopropane-1,3'-indoline]-1'-carboxylate (**6h**) 黄色固体, m.p. 73 ~ 75 °C, 产率 74%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +26.6 (c = 1.00, CHCl_3); 70% ee [Chiralpak AD-H, Hex/*i*-PrOH 体积比 8 : 2, 1 mL/min, 25 °C, 230 nm, t_R = 12.8 (major)、37.6 (minor) min]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 2 H, 2 $\subseteq$ Ar), 7.96 ~ 7.90 (m, 3 H, 2 $\subseteq$ Ar, oxindole-H), 7.41 (ddd, J = 8.3, 7.6, 1.4 Hz, 1 H, oxindole-H), 7.32 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1 H, oxindole-H), 7.22 (td, J = 7.6, Hz, 1 H, oxindole H), 3.91 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, CH), 3.75 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, CH), 2.30 (s, 3 H, COCH_3), 1.55 (s, 9 H, Boc). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 199.7, 188.8, 169.7, 150.7, 148.7, 140.4, 140.3, 129.5, 125.0, 124.2, 122.3, 122.2, 115.5, 85.3, 43.3, 41.0, 39.8, 32.0, 28.1. HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 450.131 9 (计算值), 实测值 450.131 9.

tert-butyl(2*S*,3*S*)-2,3-bis(4-methylbenzoyl)-2'-oxospiro[cyclopropane-1,3'-indoline]-1'-carboxylate (**6i**) 黄色固体, m.p. 69 ~ 73 °C, 产率 71%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +20.2 (c = 1.00, CHCl_3), 72% ee. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, 2 $\subseteq$ ArH), 7.52 (dd, J = 7.8, 1 H, oxindole-H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1 H, oxindole-H), 7.22 (tdd, J = 7.6, 3.6, 1.0 Hz, 2 H, 2 $\subseteq$ oxindole-H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, 2 $\subseteq$ ArH), 3.82 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, CH), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 3.52 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, CH), 2.36 (s, 3 H, ArCH_3), 1.54 (s, 9 H, Boc). HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 435.156 4 (计算值), 实测值 435.156 6.

2 结果与讨论

2.1 催化剂及用量 以底物 N-Boc-3-氯氧化吲哚 **4a** 和 (*E*)-1, 4-双(4-溴苯基)丁-2-烯-1, 4-二酮 **5a** 反应为例探索催化剂用量对 **6a** 产率及 ee 值的影响, 结果见表 1.

表 1 催化剂及用量筛选^a

Tab. 1 Selection of catalyst and dosage^a

序号	催化剂	x (催化剂)/%	产率 ^b /%	ee ^c /%
1	3a	10	89	87
2	3b	10	68	72
3	3c	10	45	47
4	3d	10	70	75
5	3a	5	70	71
6	3a	10	89	87
7	3a	15	85	75
8	3a	20	78	70
9	3a	25	70	69

^a使用 **4a** (0.1 mmol)、**5a** (0.2 mmol) 和催化剂 **3a-3d** 在 CHCl_3 中在 25 °C 下进行反应 25 h. ^b分离产量. ^c使用 Chiralpak AD-H 柱通过 HPLC 分析确定.

序号 1 ~ 4 为催化剂种类对 **6a** 产率及 ee 值的影响. 当 **3a** 催化时, 产物 **6a** 产率高达 89%, ee 值高达 87%. 在相同条件下, 催化剂 **3b**、**3c**、**3d** 时, 产率及其对映选择性皆有所降低. 从电子效应分析可能原因是当催化剂硫脲(**3a**)右侧取代基为甲基环己烷供电子基时, 增大 NH 上氮的电子云密度, 从而增加其碱性, 有利于夺取 N-Boc-3-氯氧化吲哚(**4a**) 3 位上的氢形成碳负离子, 有利于其进攻不饱和的 1, 4-二酮发生 Michael 反应. 反之, 当硫脲(**3b**、**3c**、**3d**)右侧连有吸电子的基团时, 削弱了硫脲的碱性, 其中 **3c** 由于氯原子的强吸电子作用致使其催化活性较差. 从空间效应分析, 较大的空间位阻(**3c**)使氢键的形成相对较难, 催化剂上较小的空间位置(**3a**)使得氢离子更袒露, 更利于氢键的形成, 从而更易活化底物. 序号 5 ~ 8 表明催化剂用量对 **6a** 产率及 ee 值的影响. 由表 1 可知, 当催化剂用量为 x =10% 时, 产率(89%)及 ee 值(87%)均达到最佳.

2.2 溶剂及温度对反应的影响 以底物 N-Boc-3-氯氧化吲哚 **4a** 和 (*E*)-1, 4-双(4-溴苯基)丁-2-烯-1, 4-二酮 **5a** 反应为例, x =10% **3a** 为催化剂, 探索反应的最佳反应溶剂、温度, 其结果见表 2. 序号 1 ~ 6 表明, 当反应温度为 45 °C 时, 在三氯甲烷、四氢呋喃、二氯甲烷中的反应效果较好, 其中三氯甲烷作

溶剂时,产物 **6a** 产率及 ee 值分别达到 85% 和 83%。序号 6~10 表明,在最佳溶剂三氯甲烷中反应,温度 25 °C 时,产物 **4a** 的产率及 ee 值分别高达 89% 和 87%。因此筛选出最佳反应温度为 25 °C。

表 2 溶剂和温度的优化^aTab. 2 Optimization of solvents and temperatures^a

序号	溶剂	温度/°C	产率 ^b /%	ee ^c /%
1	CH ₂ Cl ₂	45	79	74
2	THF	45	76	81
3	EtOAc	45	35	74
4	Et ₂ O	45	35	68
5	DMF	45	12	65
6	CHCl ₃	45	85	83
7	CHCl ₃	35	88	82
8	CHCl ₃	25	89	87
9	CHCl ₃	15	77	78
10	CHCl ₃	0	75	66

^a用**4a** (0.2 mmol)、**5a** (0.25 mmol)、催化剂**3a** ($x=10$ mol%); ^b分离产量; ^c 手性高效液相色谱法测定。

2.3 反应底物的扩展 在催化剂 $x(\mathbf{3a})=10\%$, 三氯甲烷为溶剂, 25 °C 反应 25 h 的最佳反应条件下, 对反应底物进行了扩展, 探索了 **3a** 对不同底物的催化性能, 如图 3 和表 3 所示。结果表明, **3a** 对该类反应具有较好的催化效果, 生成的螺环丙烷氧化吡啶化合物具有较高的收率 (89%)、较好的立体选择性 (87% ee) 和非对映异构体 ($>20:1$ dr)。

3 催化机理的探讨

在最初实验中, 使用未保护的 NH 羟吡啶作为合成优选的起始原料。由于 C3 处氢的酸性不足, 没有发生反应。用 N-Boc 保护的 3-氯羟吡啶 **4a** 能平稳地与不饱和芳族 1, 4-二酮 **5a** 反应, 并以良好的产率和对映选择性合成螺环丙烷羟吡啶 **6a**。用吸电子基团保护羟吡啶氮增加了 C3 处 C—H 键的酸性。另一方面, 它提供了在催化剂和底物之间形成额外氢键的可能。从 N-Boc 保护的 3-氯羟吡啶开始合成螺环丙烷羟吡啶, Cl 增加了 C—H 键的酸性, 使碳原子更具亲核性, Cl 也是亲核取代的良好离去基团。另从表 3 可知, 不饱和二酮 R₂、R₃ 连有吸电子基时, 反应收率明显提高, 因为吸电子基增加不饱和羰基化合物 4 位碳的正电性, 有利于 Michael 加成反应的顺利进行。因此, α,β -不饱和羰基化合物与 3-氯羟吡啶之间的 Michael 加成和随后的分子内亲核取代的串联反应导致环丙烷衍生物 **6** 的形成是羟吡啶螺环丙烷化的直接方法。以催化剂 **3a** 为例, 推测可能是催化剂中的 2 个 N—H 键同时与 3-氯羟吡啶 (**4a**) 和不饱和 1, 4-二酮 (**5a**) 形成过渡态, 并且内部发生 Michael 加成反应和分子内环化从而生成三元螺环丙烷产物 **6a**。可能的催化过渡态如图 4 所示。

4 结论

为探索合成螺环丙烷羟吡啶的可行性, 本文成功合成 4 种手性硫脲催化剂 **3a-3d**, 并将其应用于 N-叔丁氧羰基保护的 3-氯羟吡啶 **4** 与芳香族不饱

表 3 反应底物的扩展^aTab. 3 Expansion of reaction substrates^a

序号	R ₁	R ₂ , R ₃	产物	产率 ^b /%	ee ^c /%(dr)
1	H(4a)	Br(5a), C ₆ H ₅ Br(5a)	6a	89	87 (>20:1)
2	H(4a)	H(5b), C ₆ H ₅ (5b)	6b	60	77 (10:1)
3	H(4a)	CH ₃ (5c), C ₆ H ₅ CH ₃ (5c)	6c	65	75 (10:1)
4	H(4a)	Cl(5d), C ₆ H ₅ Cl(5d)	6d	92	87 (>20:1)
5	H(4a)	NO ₂ (5e), C ₆ H ₅ NO ₂ (5e)	6e	70	86 (10:1)
6	Br(4b)	H(5b), C ₆ H ₅ (5b)	6f	60	71 (9:1)
7	H(4a)	H(5b), CH ₃ (5f)	6g	85	72 (>20:1)
8	H(4a)	NO ₂ (5f), CH ₃ (5f)	6h	75	72 (>20:1)
9	H(4a)	Cl(5d), OCH ₃ (5g)	6i	40	53 (>20:1)
10	H(4a)	CH ₃ (5c), OCH ₃ (5g)	6j	未检出	未检出

^a用**4a** (0.2 mmol)、**5a** (0.25 mmol)、催化剂**3a** ($x=10\%$) 在 CHCl₃ (2 mL)、25 °C 下反应 25 h; ^b 分离产量; ^c 手性高效液相色谱法测定。

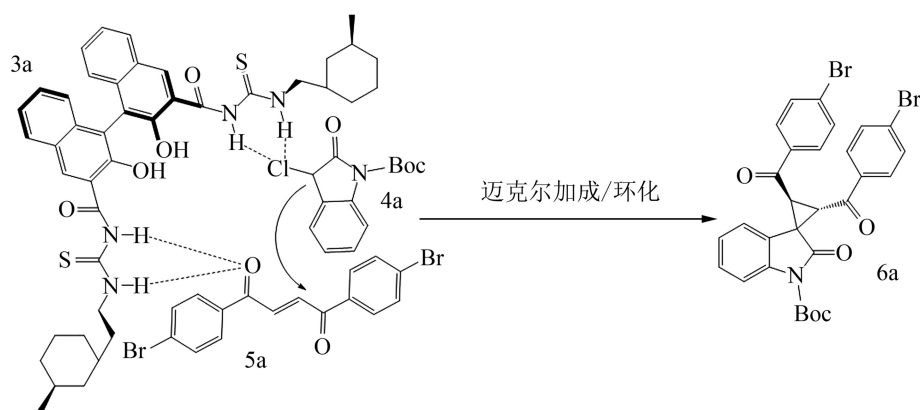


图 4 对映选择性迈克尔加成/环化级联反应可能的过渡态

Fig. 4 Possible transition states of the enantioselective Michael addition/cyclization cascade

和 1,4-二酮 5 的级联反应。结果表明,在 25 °C 下, $x=10\%$ **3a** 作为催化剂,溶剂为 CHCl_3 ,并扩展底物,得到高达 89% 的产率和 87% 的 ee 值,此方法有操作简便、催化剂污染小、产率高等优点,为螺环丙烷羟吡咯类化合物的合成提供了新方法。

参考文献:

- [1] Sandanayaka V P, Prasad A S, Yang Y, et al. Spiro-cyclopropyl β -lactams as mechanism-based inhibitors of serine β -lactamases: Synthesis by rhodium catalyzed cyclopropanation of 6-diazopenicillanate sulfone[J]. *The Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, 46: 2 569-2571. DOI: [10.1021/jm034056q](https://doi.org/10.1021/jm034056q).
- [2] Kazuta Y, Hirano K, Natsume K, et al. Cyclopropane-based conformational restriction of histamine. (1*S*, 2*S*)-2-(2-aminoethyl)-1-(1*H*-imidazol-4-yl) cyclopropane, a highly selective agonist for the histamine H_3 receptor, having a *cis*-cyclopropane structure[J]. *The Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, 46: 1 980-1 988. DOI: [10.1021/jm020415q](https://doi.org/10.1021/jm020415q).
- [3] Brackmann F, Meijere A. Natural Occurrence, syntheses and applications of cyclopropyl-group-containing α -amino acids: 1,1-Aminocyclopropanecarboxylic acid and other 2, 3-methanoamino acids[J]. *Chemical Reviews*, 2007, 107(11): 4 493-4 537. DOI: [10.1021/cr078376j](https://doi.org/10.1021/cr078376j).
- [4] Chen Y K, Pouwer R H, Richard J A. Recent advances in the total synthesis of cyclopropane-containing natural products[J]. *Chemical Society Reviews*, 2012, 41: 4 631-4 642. DOI: [10.1039/c2cs35067j](https://doi.org/10.1039/c2cs35067j).
- [5] Tripathi P, Shine E E, Healy A. R, et al. ClbS is a cyclopropane hydrolase that confers colibactin resistance [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139: 17 719-17 722. DOI: [10.1021/jacs.7b09971](https://doi.org/10.1021/jacs.7b09971).
- [6] Maity P, Reddy V V R, Mohan J, et al. Development of a scalable synthesis of BMS-978587 featuring a stereo-specific Suzuki coupling of a cyclopropane carboxylic acid[J]. *Organic Process Research & Development*, 2018, 22: 888-897.
- [7] Rottmann M, Mcnamara C, Yeung B K S, et al. Spiroindolones, a potent compound class for the treatment of Malaria[J]. *Science*, 2010, 329: 1 175-1 180. DOI: [10.1126/science.1193225](https://doi.org/10.1126/science.1193225).
- [8] Jiang T, Kuhen K L, Wolff K, et al. Design, synthesis and biological evaluations of novel oxindoles as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: Part I [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, 2006, 16: 2 105-2 108.
- [9] Sampson P B, Liu Y, Li S W, et al. Kinase inhibitors and method of treating cancer with same[P]. U S Patent WO 2010/115279A1, 2010.
- [10] Pesciaili F, Righi P, Mazzanti A, et al. Organocatalytic Michael-alkylation cascade: The enantioselective nitro-cyclopropanation of oxindoles[J]. *Chemistry*, 2011, 17(10): 2 842-2 845.
- [11] Dou X W, Lu Y X. Diastereodivergent synthesis of 3-spirocyclopropyl-2-oxindoles through direct enantioselective cyclopropanation of oxindoles[J]. *Chemistry*, 2012, 18(27): 8 315-8 319. DOI: [10.1002/chem.201200655](https://doi.org/10.1002/chem.201200655).
- [12] OšEka M, Noole A, Žari S, et al. Asymmetric diastereoselective synthesis of spirocyclopropane derivatives of oxindole[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014, 17: 3 599-3 606.
- [13] Li J H, Feng T F, Du D M. Construction of spirocyclopropane-linked heterocycles containing both pyrazolones and oxindoles through Michael/alkylation cascade reactions[J]. *The Journal of Organic Chemistry*,

- 2015, 80: 11 369-11 377. DOI: [10.1021/acs.joc.5b01940](https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01940).
- [14] Kuang Y L, Shen B, Dai L, et al. Diastereodivergent asymmetric Michael alkylation reaction by chiral N, N'-dioxide/metal complexes[J]. *Chemical Science*, 2018, 9: 688-692. DOI: [10.1039/c7sc02757e](https://doi.org/10.1039/c7sc02757e).
- [15] Mei G J, Koay W L, Guan C Y, et al. Atropisomers beyond the C-C axial chirality: Advances in catalytic asymmetric synthesis[J]. *Chemistry*, 2022, 10: 1-39.
- [16] Zhang H H, Shi F. Organocatalytic atroposelective synthesis of indole derivatives bearing axial chirality: Strategies and applications[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2022, 55: 2 562-2 580. DOI: [10.1021/acs.accounts.2c00465](https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00465).
- [17] 秦婷, 陈平平, 李森, 等. C₂ 轴手性双硫脲催化不对称 Sulfa-Michael/Aldol 串联反应[J]. *云南大学学报(自然科学版)*, 2020, 42(2): 345-351. DOI: [10.7540/j.ynu.20190620](https://doi.org/10.7540/j.ynu.20190620).
- Qin T, Chen P P, Li M, et al. Asymmetric sulfa-Michael/aldol tandem reaction catalyzed by C₂ axis chiral thiourea[J]. *Journal of Yunnan University (Natural Sciences Edition)*, 2020, 42(2): 345-351.
- [18] 秦婷, 莫丽, 陈平平, 等. 联萘酚多氢键硫脲催化合成 1, 4-二氢吡啶衍生物[J]. *化学通报*, 2020, 83(7): 665-671.
- Qin T, Mo L, Chen P P, et al. Syntheses of 1, 4-dihydropyridine derivatives catalyzed by BINOL multi-hydrogen bonded thiourea[J]. *Chemistry*, 2020, 83(7): 665-671.

Synthesis of spiro [cyclopropane-oxyindole] compounds by organic catalytic reaction

CHEN Zhiming**

(College of Chemistry and Materials Science, Key Laboratory of Functional Materials Chemistry of Guizhou Province, Guizhou Normal University, Guiyang 550001, Guizhou, China)

Abstract: In this paper, four thiourea catalysts containing chiral carbon and C₂ chiral axis were designed and synthesized successfully, and they were used for the asymmetric synthesis of spiral [cyclopropane-indole oxide] compounds. The experimental results showed that the synthesis of spiro [cyclopropane-oxyindole] obtained better yield (89%) and higher enantioselectivity (87%) at room temperature 25 °C with 10 mol% 3a as catalyst and CHCl₃ as solvent. The reaction has the advantages of friendly environment, mild reaction condition and cheap catalyst. This method provides an important way for the synthesis of snail [cyclopropane-oxyindole] skeleton with biological pharmacological activity.

Key words: cyclopropane-oxyindole compounds; asymmetric catalysis; thiourea catalysts