

杨兰西,李森,王金娟,等.不对称[5+1]串联合成螺[环己酮-氧化吲哚]衍生物[J].江西师范大学学报(自然科学版),2022,46(3):227-233.

YANG Lanxi, LI Miao, WANG Jinjuan, et al. The synthesis of spiro[cyclohexanone-oxindoles] derivatives by asymmetric [5+1] cascade [J]. Journal of Jiangxi Normal University(Natural Science), 2022, 46(3): 227-233.

文章编号: 1000-5862(2022)03-0227-07

不对称[5+1]串联合成螺[环己酮-氧化吲哚]衍生物

杨兰西¹, 李 森², 王金娟², 陈治明^{2*}

(1. 贵州师范大学化学与材料科学学院, 贵州 贵阳 550001; 2. 贵州师范大学贵州省功能材料化学重点实验室, 贵州 贵阳 550001)

摘要: 该文报道了一种具有结构复杂性和生物学特性的功能化螺旋吲哚酮的简便合成方法. 以二苯乙烯基甲酮和氧化吲哚为原料, 用结构上下对称的多氢键型催化剂轴手性胍-酰胺催化不对称串联[5+1]环加成反应, 采用一锅法合成了 15 种螺[环己酮-氧化吲哚]衍生物, 并对反应条件进行了优化. 研究结果表明: 在以物质的量分数 20% 的手性胍(1a)为催化剂、CH₂Cl₂ 为溶剂、在 40 °C 下反应 72 h 的条件下, 以 91% 的产率、93% 的 ee 值获得螺环己酮吲哚啉酮.

关键词: 吲哚啉酮; 不对称串联 [5+1] 环加成; 螺旋环己烷吲哚啉二酮

中图分类号: O 626.21 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2022.03.02

0 引言

螺氧化吲哚是在众多生物碱、天然产物和药物中最主要和最多样性的框架之一^[1]. 鉴于螺旋-吲哚酮显著的结构复杂性、有趣的生物学特性, 其在对映选择性构建方面所面临的挑战引起了化学家和生物学家的关注^[2-3]. 功能化的螺旋化吲哚杂合体显示出各种药用特性^[4], 该特性与天然生物碱的外观或相似性有关, 使其在抗菌、抗癌、抗病毒药物等许多治疗领域中具有广泛的活性^[5-7]. 尤其是具有手性螺旋[环己酮-吲哚啉酮]核心的螺环氧化吲哚家族, 它是一个多立体环己酮和吲哚啉酮基序的有趣组合和颇具潜力的生物活性分子^[8], 曾经作为抗癌药、丙型肝炎抑制剂和孕酮受体调节剂获得多项专利^[9].

目前报道的手性螺环己酮吲哚啉酮结构的构建方法有分子内环化、[4+2]环加成和[5+1]螺旋化 3 种环化模式. Zhang Yafei 等^[10]和 S. Katayama 等^[11]分别报道了采用氧化吲哚衍生的二酮分子内 Aldol 反应和使用 *N*-芳基-*N*-甲基-2-氧环己烷-1-羧基酰胺分子内环化制得螺旋环己酮吲哚啉酮; 该策略要求反应底物的结构较为复杂, 且反应的条件也要求极

高. [4+2] 环加成是合成螺环己烷吲哚二酮的最常见的方法. β -亚甲基吲哚酮是该策略的主要反应物. 它是利用 β -亚甲基吲哚酮存在外环缺电子的 C₃ 烯基键和 Michael 受体性质, 使其在环加成或串联反应中表现为十分出色的合成子^[12]. G. Melchiorre 等^[13]通过 [4+2] 双 Michael 加成合成了手性螺旋[环己酮-吲哚啉酮], Wei Qiang 等^[14]、Lan Yubao 等^[15]、Zheng Jianfeng 等^[16]、Luo Yao 等^[17]也分别报道了用不同的 [4+2] 不对称环化方法合成螺环己烷吲哚啉二酮. [5+1] 螺旋化也是合成螺环己酮氧化吲哚的一种重要策略, 但相比于 [4+2] 环化, 不对称 [5+1] 环化的文献报道较少^[18].

本文以潜在的亲电受体二苯乙烯甲酮与吲哚啉酮为底物, 以手性酰基胍为催化剂, 利用氢键的催化能力有效地将 2 种羰基化合物的催化剂活化模式结合成一种机制, 直接用一锅法合成螺氧吲哚环己酮衍生物.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

实验所用的仪器有: RE-52 旋转蒸发仪(上海沪

收稿日期: 2021-11-15

基金项目: 国家自然科学基金(21362006)资助项目.

通信作者: 陈治明(1971—), 男, 贵州贵阳人, 教授, 主要从事有机合成研究. E-mail: czm000219@163.com

西分析仪器厂有限公司), DRX 型 400MHz 核磁共振仪、UHR TOF LC 型超高分辨飞行时间质谱(德国 Bruker 公司), Perkin Elmer Frontier 型红外光谱仪、WZZ-1 型旋光仪(美国 Perkin Elmer 公司), X-6 型熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司), RE53-3 型气相色谱仪(上海天美有限公司). 实验所用试剂均为市售分析纯级.

1.2 胍-酰胺催化剂 1a~1c 的合成

在 50 mL 反应瓶中加入 2.5 mmol R 型联二萘酚酸、4.2 mmol DCC 和 HOBT, 然后加入适量 THF 使其溶解, 缓慢滴加 5.0 mmol 胍基, 在室温、氮气保护下反应, TLC 追踪反应至结束. 反应混合液用 CH_2Cl_2 萃取 3 次, 有机层用流动相为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=10:1$ 的硅胶柱层析, 纯化得到胍-酰胺催化剂 1a~1c, 合成路线如图 1 所示.

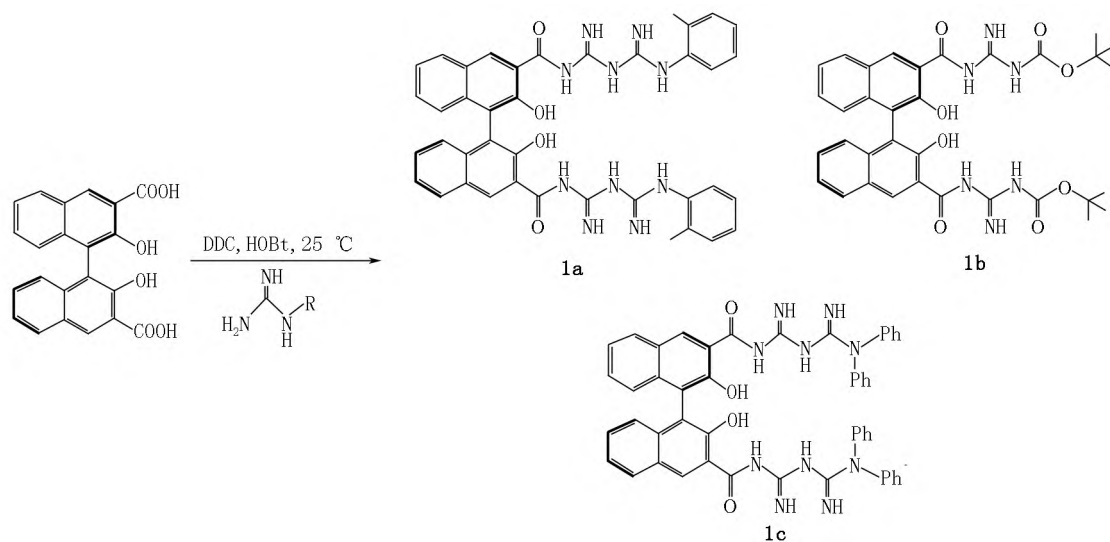


图 1 催化剂 1a~1c 的合成

1a: 浅黄色固体, m. p. 230 ~ 232 °C, 产率 74%.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 10.83(s, 2H), 8.70(d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.94(d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.16~7.36(m, 9H), 5.34(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.53(d, $J=5.8$ Hz, 4H), 1.69~2.22(s, 6H); ^{13}C NMR(101 MHz, CDCl_3) δ : 170.88, 154.36, 133.03, 130.02, 129.63, 127.42, 124.92, 124.17, 114.65, 77.27, 62.19, 29.97, 14.58; IR(KBr) ν/cm^{-1} : 3422.34, 165.42, 849.74, 1678.46, 1504.05, 1435.33, 1340.87, 1287.06, 1223.60, 795.12, 744.48, 720.92; HRMS calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{N}_{10}\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 720.788 3, found: 720.788 1.

1b: 浅黄色固体, m. p. 201 ~ 203 °C, 产率 51%.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 10.69(s, 2H), 8.58(s, 2H), 7.09~7.66(m, 10H), 4.40(dd, $J=8.2$ Hz, $J=10.8$ Hz, 4H), 1.43(s, 9H), 1.12(s, 9H); ^{13}C NMR(101 MHz, CDCl_3) δ : 169.98, 153.91, 136.95, 132.59, 129.59, 129.20, 127.77, 126.98, 124.44, 123.74, 120.08, 116.75, 114.21, 108.53, 61.76, 29.53, 14.14; IR(KBr) ν/cm^{-1} : 3453.79, 169.80, 934.84, 1673.65, 1535.08, 1436.02, 1382.80, 1265.45, 1204.12, 782.75, 749.87; HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_8$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 656.684 5, found: 656.677 0.

1c: 浅黄色固体, m. p. 208 ~ 210 °C, 产率 62%.

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 10.76(s, 2H), 8.64(d, $J=10.6$ Hz, 2H), 7.24~7.93(m, 8H), 4.69(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.50(d, $J=8.2$ Hz, 3H), 4.11(s, 1H); ^{13}C NMR(101 MHz, CDCl_3) δ : 168.39, 152.31, 135.35, 131.00, 129.17, 128.06, 127.60, 127.06, 125.38, 122.88, 122.15, 115.15, 112.61, 63.82, 60.17, 28.78, 27.93, 24.43, 20.92, 17.41, 12.45, 11.97; IR(KBr) ν/cm^{-1} : 3472.32, 200.13, 962.23, 1692.66, 1515.32, 1494.33, 1455.23, 1392.33, 1272.65, 1233.25, 775.68, 756.32, 733.54; HRMS calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{40}\text{N}_{10}\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 844.890 6, found: 844.899 3.

1.3 手性螺[环己酮-吡啶啉酮]化合物 4a~4o 的合成

将 0.6 mmol 的二苯乙烯基甲酮(2)和 0.3 mmol 的吡啶啉酮(3)依次加入 25 mL 的圆底烧瓶中, 然后加入 2 mL 的二氯甲烷, 在底物溶解后再加入 0.006 mmol 的催化剂 1, 在 40 °C 的条件下搅拌反应 72 h, 用 TLC 跟踪反应至结束. 将反应得到的产品用 10 mL 乙酸乙酯萃取 2~3 次, 有机相用饱和氯化钠溶液洗剂后用无水硫酸镁干燥, 在过滤、减压蒸馏除去溶剂后用柱层析(洗脱剂 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=$

6:1) 纯化, 得到白色固体产物 **4a~4o**, 合成路线如图 2 所示。

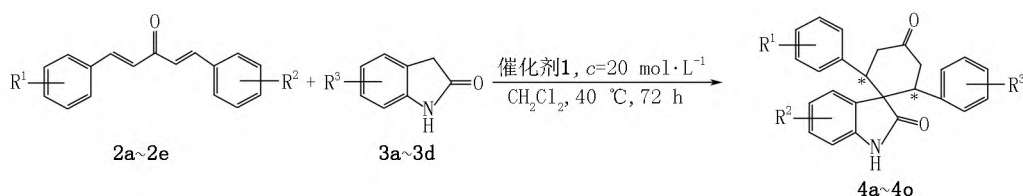


图 2 目标产物 **4a~4o** 的合成

4a: 白色固体, 产率 89%, >20:1 dr, 91% ee, μm . p. 208~210 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (s, 1H), 7.26 (s, 3H), 6.80~7.23 (m, 8H), 6.74 (s, 1H), 6.53 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.61 ($J=11.2$ Hz, 2H), 2.98 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 212.04, 181.15, 140.23, 138.54, 131.23, 130.00, 128.41, 128.02, 126.78, 122.67, 109.84, 56.93, 46.87, 44.75, 43.04, 42.26; IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 501.02, 1 712.64, 1 560.26, 1 141.33, 1 059.91, 701.37, 557.10; HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_2$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368.436 0, found: 368.436 2. Dai-cel Chiralpak OD-H 柱, hexane/*i*-PrOH (90:10), 1.0 mL \cdot min $^{-1}$, 254 m (下同); t_R = 10.536 min 和 13.147 min (major).

4b: 白色固体, 产率 76%, >20:1 dr, 81% ee, μm . p. 176~178 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.02 (d, $J=12.0$ Hz, 3H), 6.62~6.93 (m, 6H), 6.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.92 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J=14.0$ Hz, 2H), 2.93 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 213.12, 180.05, 140.97, 137.08, 136.95, 136.14, 130.96, 130.24, 129.83, 129.03, 128.60, 128.26, 128.05, 128.01, 127.96, 127.43, 127.22, 127.08, 109.10, 56.06, 47.63, 46.25, 43.92, 43.04, 21.83; IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 439.98, 2 980.06, 1 689.83, 1 621.04, 1 141.23, 1 051.17, 537.41; t_R = 13.200 min 和 19.961 min (major).

4c: 白色固体, 产率 86%, >20:1 dr, 90% ee, μm . p. 198~201 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.74 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 6.74~6.97 (m, 6H), 6.70 (t, $J=16.4$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J=10.6$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J=6.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 211.21, 181.05,

164.86, 164.43, 161.84, 160.92, 141.87, 136.89, 134.02, 133.51, 132.23, 131.94, 131.18, 130.42, 130.05, 129.24, 123.30, 115.08, 115.00, 110.00, 56.21, 46.62, 46.07, 44.00, 43.55; IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 451.08, 2 909.93, 1 711.14, 1 603.88, 1 512.37, 1 218.95, 1 108.10, 840.52, 549.87, 581.56. t_R = 13.641 min 和 22.163 min (major).

4d: 白色固体, 产率 75%, >20:1 dr, 78% ee, μm . p. 192~194 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=14.4$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (t, $J=16.8$ Hz, 3H), 6.64 (s, 2H), 6.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.92 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J=4.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 212.43, 181.52, 139.83, 137.22, 136.55, 134.06, 133.91, 133.65, 132.43, 131.20, 130.83, 130.46, 129.88, 129.72, 128.43, 126.60, 122.73, 116.14, 115.87, 114.71, 114.64, 110.03, 57.08, 45.85, 45.08, 43.52, 41.76; IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 420.12, 2 981.07, 1 709.93, 1 618.85, 1 489.66, 1 136.02, 1 071.23, 762.14, 566.38; t_R = 20.317 min 和 27.633 min (major).

4e: 白色固体, 产率 91%, 84% ee, >20:1 dr, μm . p. 107~205 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (s, 1H), 7.38 (t, $J=26.0$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.72~6.89 (m, 5H), 6.61 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J=6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 211.23, 179.73, 139.92, 139.04, 137.21, 132.25, 132.14, 131.83, 131.40, 130.82, 130.57, 129.92, 129.68, 129.06, 128.55, 126.14, 122.60, 121.53, 121.26, 110.06, 56.17, 46.34, 45.72, 42.62, 41.65; IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3 409.82, 1 118.17, 1 622.45, 1 469.91, 1 076.83, 760.01, 551.16; t_R = 27.088 min 和 36.413 min (major).

4f: 白色固体, 产率 83%, 86% ee, >20:1 dr, μm .

p. 207~209 °C. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (s, 1H), 7.29 (s, 4H), 7.18 (m, 3H), 6.97 (d, $J=18.6$ Hz, 4H), 6.70 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.93 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.62~3.78 (m, 3H), 2.94 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=5.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 212.06, 180.18, 140.25, 138.26, 136.75, 136.14, 132.27, 131.65, 129.53, 128.63, 128.21, 128.08, 127.47, 127.13, 115.55, 114.53, 113.28, 113.02, 110.10, 109.24, 57.20, 47.39, 45.92, 43.75, 41.83; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 452.02, 3 283.37, 3 037.68, 2 909.75, 1 717.46, 1 596.78, 1 491.07, 1 185.37, 769.23, 701.16; $t_R=9.580$ min 和 14.031 min (major).

4g: 白色固体, 产率 79%, 78% ee, >20 :1 dr, m.p. 160~162 °C. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.12 (d, $J=12.2$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=14.0$ Hz, 5H), 6.66 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.89 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J=14.0$ Hz, $J=8.2$ Hz, 3H), 2.87 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 211.26, 191.37, 138.50, 137.04, 136.87, 136.50, 135.58, 134.70, 130.46, 129.83, 128.76, 128.43, 128.12, 115.58, 114.62, 114.14, 113.60, 109.65, 109.33, 57.64, 46.53, 45.24, 42.71, 41.88, 29.86, 21.12, 20.87; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 450.06, 1 688.71, 1 598.76, 1 141.12, 1 071.11, 624.57, 516.08; $t_R=9.517$ min 和 13.960 min (major).

4h: 白色固体, 产率 82%, 83% ee, >20 :1 dr, m.p. 141~142 °C. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (s, 1H), 7.41 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (d, $J=14.2$ Hz, 2H), 6.72~6.85 (dd, $J=18.4$ Hz, $J=16.0$ Hz, 4H), 6.52 (s, 1H), 6.08 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.64~3.72 (m, 2H), 3.51 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J=6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 211.58, 180.42, 138.73, 137.45, 136.67, 136.24, 132.36, 132.47, 132.15, 131.50, 130.04, 122.71, 122.14, 116.44, 115.23, 114.28, 114.05, 111.37, 111.06, 57.16, 56.63, 46.15, 45.47, 42.55, 41.38; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 436.37, 2 971.02, 1 702.16, 1 490.20, 1 188.17, 1 009.84, 823.42, 738.35, 578.76; $t_R=9.483$ min 和 13.881 min (major).

4i: 白色固体, 产率 81%, >20 :1 dr, 85% ee, m.p. 230~232 °C. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ :

7.49 (s, 1H), 7.26 (s, 4H), 7.17 (s, 3H), 6.96 (dd, $J=16.0$ Hz, $J=12.4$ Hz, 3H), 6.70 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.02 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.55~3.76 (m, 3H), 2.98 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J=6.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 211.73, 180.65, 141.38, 140.34, 138.55, 134.80, 130.51, 129.44, 128.67, 128.32, 128.27, 127.83, 127.34, 126.88, 122.52, 110.06, 56.47, 47.63, 46.36, 43.14, 42.25; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 419.86, 2 988.93, 1 670.65, 1 609.87, 1 453.50, 1 068.27, 700.12, 522.15; $t_R=8.184$ min 和 13.209 min (major).

4j: 白色固体, 产率 77%, 85% ee, >20 :1 dr, m.p. 271~273 °C. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, $J=16.8$ Hz, 2H), 6.72~6.92 (m, 5H), 6.70 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.71~3.84 (m, 3H), 2.93 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 211.56, 182.35, 141.83, 138.47, 137.50, 136.83, 135.74, 134.52, 131.26, 130.06, 129.83, 129.33, 129.05, 128.89, 128.72, 128.17, 128.04, 127.18, 121.66, 109.87, 56.46, 47.05, 45.60, 42.88, 41.76, 22.40, 21.06; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 439.54, 1 701.03, 1 621.34, 1 119.47, 1 072.18, 821.44, 509.42; $t_R=6.718$ min 和 11.369 min (major).

4k: 白色固体, 产率 85%, 83% ee, >20 :1 dr, m.p. 219~221 °C. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (s, 1H), 7.29 (s, 3H), 6.96 (m, 4H), 6.73 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.13 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.58 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ : 209.97, 180.04, 141.15, 139.06, 138.80, 135.52, 132.27, 130.08, 130.00, 129.84, 127.65, 123.33, 116.26, 115.18, 114.93, 114.20, 111.29, 101.43, 57.02, 47.11, 45.96, 43.08, 42.14; IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3 440.62, 2 921.08, 1 702.31, 1 601.57, 1 509.84, 1 240.33, 1 158.85, 836.06, 530.35; $t_R=11.437$ min 和 16.350 min (major).

4l: 白色固体, 产率 82%, 93% ee, >20 :1 dr, m.p. 257~259 °C. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (s, 1H), 7.26 (s, 4H), 7.17 (s, 3H), 6.79~6.90 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 5.98 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J=$

6.0 Hz, 2H), 2.92 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J=6.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 212.57, 180.10, 141.12, 140.03, 138.85, 129.96, 129.74, 129.65, 129.53, 129.24, 129.12, 129.05, 128.54, 128.12, 127.96, 127.57, 127.30, 124.82, 121.76, 112.73, 55.24, 46.67, 45.33, 42.50, 41.64; IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3450.04, 3257.31, 1721.14, 1690.15, 1598.83, 1455.52, 1119.87, 698.77; $t_R=6.306$ min 和 8.053 min (major).

4m: 白色固体, 产率 80%, 75% ee, >20:1 dr, m.p. 288~291 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (s, 1H), 7.26 (s, 3H), 7.09 (d, $J=10.2$ Hz, 2H), 6.69~6.82 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 5.96 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J=12.4$ Hz, $J=0.2$ Hz, 3H), 2.86 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 211.02, 179.83, 142.44, 137.05, 136.89, 136.24, 134.67, 128.88, 128.54, 128.07, 127.26, 126.95, 122.38, 112.24, 54.87, 46.12, 46.00, 44.25, 42.53, 41.70, 19.78, 19.65; IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3445.31, 1698.25, 1610.23, 1349.86, 1119.69, 1070.34, 949.57, 819.44, 620.08, 517.40; $t_R=5.436$ min 和 7.971 min (major).

4n: 白色固体, 产率 84%, 81% ee, >20:1 dr, m.p. 226~228 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.88~6.97 (m, 6H), 6.75 (s, 3H), 6.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=10.2$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J=7.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 210.55, 180.07, 161.72, 142.33, 136.54, 133.71, 131.48, 130.60, 129.45, 126.62, 124.47, 121.88, 115.74, 115.55, 114.10, 56.74, 47.63, 46.00, 42.12, 41.05; IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3450.03, 1641.74, 1509.88, 1119.93, 1066.49, 836.12, 513.56; $t_R=9.082$ min 和 13.094 min (major).

4o: 白色固体, 产率 83%, 73% ee, >20:1 dr, m.p. 277~280 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, $J=18.6$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (d, $J=16.4$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.72~6.85 (m, 4H), 6.15 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.57 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J=7.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 211.75, 180.23, 142.14, 138.67,

136.52, 132.11, 131.67, 130.92, 129.96, 129.07, 127.53, 125.10, 122.69, 122.18, 121.70, 113.58, 55.65, 46.20, 45.45, 42.30, 41.57; IR (KBr), ν/cm^{-1} : 3448.56, 2901.17, 1702.23, 1613.38, 1470.43, 1080.62, 1010.40, 825.72, 520.07; $t_R=28.320$ min 和 38.648 min (major).

2 结果与讨论

2.1 催化剂及用量的筛选

以二苯乙烯基甲酮 **2a**、吲哚啉酮 **3a** 为底物, 以 CH_2Cl_2 为溶剂, 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 72 h, 考察了 3 种结构不同的酰基胍催化剂的催化性能和最佳用量 (见表 1).

表 1 二烯酮 **2a** 和吲哚啉酮 **3a** 的不对称 [5+1] 串联的催化剂及其用量研究

序号	催化剂	催化剂的物质的量分数/%	产率 [*] /%	ee ^{**} /%
1	1a	20	89	91
2	1b	20	71	77
3	1c	20	75	84
4	1a	10	78	86
5	1a	15	85	89
6	1a	25	86	87

注: 用 **2a** (0.6 mmol)、**3a** (0.3 mmol)、溶剂 CH_2Cl_2 (2 mL) 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 中反应 72 h; * 为孤立产量; ** 表示用手性高效液相色谱法测定.

由表 1 可知: 3 种氢键型有机催化剂手性酰基胍都能有效催化二苯乙烯基甲酮 **2a** 和吲哚啉酮 **3a** 的 [5+1] 环加成反应, 单苯基取代的手性双胍 **1a** 能以 89% 的产率和 91% 的 ee 值获得螺环己酮吲哚啉酮衍生物, 甲氧基取代的手性单胍 **1b** 和二苯基取代的双胍 **1c** 也能分别以 71%、75% 的产率和 77%、84% 的 ee 值获得目标产物 **4a**. 催化剂 **1a** 的苯环与胍基上的氮原子共轭增强了胍基上的氢与底物形成氢键的能力, 同时手性胍上氢键的数目比叔丁基取代的催化剂 **1b** 上氢键的数目更多, 其空间位阻也比二苯基取代的 **1c** 的空间位阻更小, 手性胍 **1a** 能以最高的产率 (89%) 和 ee 值 (91%) 获得螺环己酮氧化吲哚衍生物, 因此确定手性胍为该反应的最佳催化剂. 在此基础上对催化剂 **1a** 的用量进行了筛选, 当催化剂 **1a** 的物质的量分数为 20% 时其产率和 ee 值均达到了最高值.

2.2 反应条件的筛选

以二苯乙烯基甲酮 **2a**、吲哚啉酮 **3a** 为底物, 以物质的量分数为 20% 的手性酰基胍 **1a** 为催化剂, 探讨该反应的最佳反应溶剂、温度和时间 (见表 2).

表2 二烯酮 2a 和吲哚啉酮 3a 的不对称 [5+1] 串联的条件筛选研究

序号	溶剂	时间/h	温度/℃	产率 [*] /%	ee ^{**} /%
1	CH ₂ Cl ₂	72	40	89	91
2	CHCl ₃	72	40	76	80
3	THF	72	40	65	71
4	EtOAc	72	40	71	71
5	PhMe	72	40	82	83
6	CH ₂ Cl ₂	24	40	76	82
7	CH ₂ Cl ₂	48	40	81	84
8	CH ₂ Cl ₂	96	40	86	84
9	CH ₂ Cl ₂	72	25	82	83
10	CH ₂ Cl ₂	72	60	87	85

注: 用 2a (0.6 mmol)、3a (0.3 mmol)、催化剂 1a (物质的量分数为 20%); * 为孤立产量; ** 为用手性高效液相色谱法测定。

首先, 在 40 ℃ 和 72 h 条件下对不同溶剂进行筛选。由表 2 可知: 在甲苯、二氯甲烷、氯仿 3 种较低极性的溶剂中产物 4a 都能以中等偏上的产率 (76%~89%) 和 ee 值 (80%~91%) 获得, 在二氯甲烷中反应能达到最高的产率 (89%) 和 ee 值 (91%), 而在极性相对较大的乙酸乙酯和四氢呋喃溶剂中反应效果不是很理想, 分别仅能得到 71% 和 65% 的产率以及 71% 和 71% 的 ee 值。其原因可能是: 该反应适合在较低极性的溶剂下反应, 且底物和催化剂在二氯甲烷中的溶解性最好。因此选择二氯甲烷为溶剂。然后, 对时间和温度进行筛选。在 40 ℃ 下反应 72 h, 目标产物螺环己烷吲哚啉酮能以 89% 的产率和 91% 的 ee 值获得。故筛选出合成螺环己烷氧化吲哚的最佳反应条件: 催化剂为物质的量分数 20% 的酰基胍 1a、溶剂为 CH₂Cl₂、在 40 ℃ 下反应 72 h。

2.3 反应底物的扩展

在物质的量分数为 20% 的催化剂 1a、溶剂为 CH₂Cl₂、在 40 ℃ 下反应 72 h 的最佳反应条件下, 对二苯乙烯甲酮和吲哚啉酮的反应底物进行了扩展, 共扩展得到 15 种螺环己酮氧化吲哚衍生物 (见表 3)。

由表 3 可知: 该反应的底物适应性良好, 能以 75%~91% 的产率、73%~93% 的 ee 值和大于 20 :1 的 dr 值获得目标产物。在二苯乙烯基甲酮苯环上对位连有吸电子基的底物产率比含有给电子基团的底物产率更高, 其原因可能是: 二烯酮作为潜在的亲电受体, 在苯环上的吸电子基团导致二烯酮的反应活性增加而得到更高的产率。在吲哚啉酮上的基团及位置对反应的产率影响较小, 无论是 F、Cl 还是 Br 取代, 无论是 4 位取代还是 5 位取代都能得到中等偏上的产率。二烯酮和吲哚啉酮 2 者的空间效应和电子性质对目标产物的对映选择性都有一定的影响, 空间位阻大的 ee 值相对较低, 但非对映选择性没有太大

影响 (>20 :1)。

表3 二烯酮 2 和吲哚啉酮 3 之间的不对称 [5+1] 串联

序号	R ₁	R ₂	R ₃	产率 [*] /%	dr ^{**} /%	ee ^{**} /%
1	H	H	H	4a/89	>20 :1	91
2	4-Me	H	H	4b/76	>20 :1	81
3	4-F	H	H	4c/86	>20 :1	90
4	3-F	H	H	4d/75	>20 :1	78
5	4-Br	H	H	4e/91	>20 :1	84
6	H	5-F	H	4f/83	>20 :1	86
7	4-Me	5-F	H	4g/79	>20 :1	78
8	4-Br	5-F	H	4h/82	>20 :1	83
9	H	6-Cl	H	4i/81	>20 :1	85
10	4-Me	6-Cl	H	4j/77	>20 :1	85
11	4-F	6-Cl	H	4k/85	>20 :1	83
12	H	6-Br	H	4l/82	>20 :1	93
13	4-Me	6-Br	H	4m/80	>20 :1	75
14	4-F	6-Br	H	4n/84	>20 :1	81
15	4-Br	6-Br	H	4o/83	>20 :1	73

注: 用化合物 2 (0.6 mmol)、化合物 3 (0.3 mmol)、催化剂 1a (物质的量分数为 20%) 在溶剂 CH₂Cl₂ (2 mL)、40 ℃ 下反应 72 h; * 为孤立产量; ** 为用手性高效液相色谱法测定。

3 结论

本文使用结构上下对称的氢键型催化剂酰基胍催化二苯乙烯基甲酮和氧化吲哚的不对称 [5+1] 环加成反应, 通过 1 步反应合成了螺环己酮氧化吲哚衍生物, 并对反应条件进行了优化。实验结果表明: 在以物质的量分数 20% 的手性胍 1a 为催化剂、CH₂Cl₂ 为溶剂、在 40 ℃ 下反应 72 h 的条件下, 能以 91% 的产率、93% 的 ee 值获得螺环己酮吲哚啉酮。该反应底物范围广, 有较好的普适性。本文扩展合成了 15 种螺 [环己酮-氧化吲哚]。该方案为在温和的反应条件下获得具有良好对映体过量值和底物范围的功能化氧化吲哚支架提供了途径。

4 参考文献

- [1] SANKARA C S, NAMBOOTHIRI I N. Regio- and stereoselective synthesis of spiro-bisoxindoles via [3+2] annulation involving nitroisatylidene as a vinylogous Michael donor [J]. Organic Letters, 2021, 23(12): 4618-4623.
- [2] ZHANG Ruiying, JIN Feng, BAO Xiaoguang, et al. Synthesis of spiro 3,3'-cyclopropyl oxindoles via N-bromosuccinimide-mediated ring-closing and contraction cascade [J]. The Journal of Organic Chemistry, 2021, 86(1): 1141-1151.
- [3] KRISHNA Y, TANAKA F. Intramolecular formal [4+2] cycloadditions: synthesis of spiro isoindolinone derivatives and

- related molecules [J]. *Organic Letters* 2021 23(5) : 1874–1879.
- [4] BASAVARAJA D ,KRISHNA M S A ,KRISHNAN J ,et al. Base-enabled access to diastereoselective spirofuran oxindoles and γ -functionalized allenates [J]. *Chemical Communications* 2021 57(14) : 1746–1749.
- [5] FILATOV V ,KUKUSHKIN M ,KUZNETSOVA J ,et al. Synthesis of 1,3-diaryl-spiro [azetidine-2,3'-indoline]-2',4'-diones via the Staudinger reaction: *cis*-or *trans*-diastereoselectivity with different addition modes [J]. *RSC Advances* 2020 10(24) : 14122–14133.
- [6] MOLTENI G ,SILVANI A. Spiro-2-oxindoles via 1,3-dipolar cycloadditions: a decade update [J]. *European Journal of Organic Chemistry* 2021 2021(11) : 1653–1675.
- [7] SAEED R ,SAKLA A P ,SHANKARAIAH N. An update on the progress of cycloaddition reactions of 3-methyleneindolinones in the past decade: versatile approaches to spirooxindoles [J]. *Organic & Biomolecular Chemistry* 2021 19(36) : 7768–7791.
- [8] WANG Yongchao ,COBO A A ,FRANZ A K. Recent advances in organocatalytic asymmetric multicomponent cascade reactions for enantioselective synthesis of spirooxindoles [J]. *Organic Chemistry Frontiers* 2021 8(15) : 4315–4348.
- [9] BODDY A J ,BULL J A. Stereoselective synthesis and applications of spirocyclic oxindoles [J]. *Organic Chemistry Frontiers* 2021 8(5) : 1026–1084.
- [10] ZHANG Yafei ,YIN Shaojie ,ZHAO Min ,et al. Dinuclear zinc-catalyzed desymmetric intramolecular aldolization: an enantioselective construction of spiro [cyclohexanone-oxindole] derivatives [J]. *RSC Advances* 2016 6(36) : 30683–30689.
- [11] KATAYAMA S ,NISHINO H. Facile synthesis of spiro [cyclohexanone-3'-indoline]-2,2'-diones [J]. *Heterocyclic Communications* 2019 25(1) : 157–161.
- [12] ZIARANI G M ,JAVADI F ,MOHAJER F. The molecular diversity scope of oxindole derivatives in organic synthesis [J]. *Current Organic Chemistry* 2021 25(7) : 779–818.
- [13] BENCIVENNI G ,WU Liyuan ,MAZZANTI A ,et al. Targeting structural and stereochemical complexity by organo-cascade catalysis: construction of spirocyclic oxindoles having multiple stereocenters [J]. *Angewandte Chemie: International Edition* 2009 48(39) : 7200–7203.
- [14] WEI Qiang ,GONG Liuzhu. Organocatalytic asymmetric formal [4+2] cycloaddition for the synthesis of spiro [4-cyclohexanone-1,3'-oxindoline] derivatives in high optical purity [J]. *Organic Letters* 2010 12(5) : 1008–1011.
- [15] LAN Yubao ,ZHAO Hua ,LIU Zhaomin ,et al. Chiral counteranion synergistic organocatalysis under high temperature: efficient construction of optically pure spiro [cyclohexanone-oxindole] backbone [J]. *Organic Letters* 2011 13(18) : 4866–4869.
- [16] ZHENG Jianfeng ,LIN Lili ,FU Kai ,et al. Synthesis of optically pure spiro [cyclohexanone-oxindole] derivatives via catalytic asymmetric Diels-Alder reaction of Brassard-type diene with methyleneindolines [J]. *The Journal of Organic Chemistry* 2015 80(17) : 8836–8842.
- [17] LUO Yao ,ZHANG Hang ,WANG Siyuan ,et al. Asymmetric catalytic diverse ring opening/cycloadditions of cyclobutenones with (*E*) alkenyloxindoles and (*E*) dioxypyrrolidines [J]. *Organic Letters* 2020 22(7) : 2645–2650.
- [18] WU Bin ,CHEN Jian ,LI Meiqiu ,et al. Highly enantioselective synthesis of spiro [cyclohexanone-oxindoles] and spiro [cyclohexanone-pyrazolones] by asymmetric cascade [5+1] double Michael reactions [J]. *European Journal of Organic Chemistry* 2012 2012(7) : 1318–1327.

The Synthesis of Spiro [Cyclohexanone–Oxindoles] Derivatives by Asymmetric [5+1] Cascade

YANG Lanxi¹ ,LI Miao² ,WANG Jinjuan² ,CHEN Zhiming^{2*}

(1. School of Chemistry and Materials Science ,Guizhou Normal University ,Guiyang Guizhou 550001 ,China;

2. Key Laboratory of Functional Materials Chemistry of Guizhou Province ,Guizhou Normal University ,Guiyang Guizhou 550001 ,China)

Abstract: The simple synthesis method of functionalized spiral indoleone with complex structure and biological characteristics is reported. Using stilbene ketone and oxindole as raw materials ,15 spiro [cyclohexanone-oxindole] derivatives are synthesized in one pot method by asymmetric cascade [5+1] cycloaddition catalyzed by axial chiral guanidine-amides as a multi-hydrogen bond catalyst with symmetrical structure. The reaction conditions are optimized and the results show that using 20% mole fraction chiral guanidine **1a** as the catalyst ,CH₂Cl₂ as the solvent , and reacting at 40 °C for 72 hours ,the spirocyclohexanone indolinone is obtained with 91% yield and 93% ee.

Key words: indolinone; asymmetric cascade; [5+1] cycloaddition; spiral cyclohexanone indolinone

(责任编辑: 刘显亮)