通过串联反应不对称合成氧化吲哚螺环化合物的研究进展

肖永龙^a 周宇^b 王江^b 王进欣^{*,a} 柳红^{*,b}^a 中国药科大学江苏省药物分子设计与成药性优化重点实验室 南京 210009)^b 中国科学院上海药物研究所受体结构与功能重点实验室 上海 201302)

摘要 氧化吲哚螺环类结构因具广泛的生物活性, 已逐渐成为一类重要的类药性骨架。因此, 开发简单高效的合成方法构建复杂的氧化吲哚螺环类化合物库已经成为化学工作者广泛关注的研究方向之一。由于现代有机化学倍受中间产物分离提纯及官能团保护、脱保护策略等的困扰, 而串联反应的出现为克服以上诸多难题提供了机遇, 且在合成具有光学活性的天然产物和复杂分子中显示了它潜在的优势。近年来, 通过有机串联反应策略不对称合成氧化吲哚螺环类化合物备受关注, 大量的研究工作被报道。分别从 C(3)位不饱和氧化吲哚衍生物、饱和氧化吲哚衍生物、C(3)位无取代氧化吲哚衍生物以及非氧化吲哚衍生物四大类起始原料出发, 简单综述了近 5 年来氧化吲哚螺环化合物的合成方法进展, 并对各类反应对底物要求、反应条件、反应选择性、产率以及机理的研究进行了讨论和总结。

关键词 氧化吲哚螺环化合物; 不对称合成; 催化剂; 串联反应

Asymmetric Synthesis of Spirooxindoles via Organocascade Strategies

Xiao, Yonglong^a Zhou, Yu^b Wang, Jiang^b Wang, Jinxin^{*,a} Liu, Hong^{*,b}^a Jiangsu Province Key Laboratory of Drug Design and Optimization Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)^b CAS Key Laboratory of Receptor Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203)

Abstract The spirooxindoles have broad and promising activities in various therapeutic areas, and become a privileged skeleton for drug discovery. Therefore, the development of some simple and efficient strategies to build these sophisticated scaffolds has become one of the most widespread concerns. However, the traditional methods are limited by the separation and purification of intermediates, the functional group protection and de-protection. Recently, the cascade strategies have shown special advantages in the synthesis of optically active natural products and complex molecules, many related studies have been reported. This review summarizes the enantioselective synthesis of spirooxindoles via cascade strategies in the past five years and organized on the basis of four types of starting materials: unsaturated oxindole derivatives, C(3)-substituted oxindoles, C(3)-unsubstituted oxindoles and nonoxindoles.

Keywords spirooxindoles; asymmetric; catalysis; organocascade

氧化吲哚螺环是一类重要的类药性骨架, 广泛存在于天然产物和生物活性分子中。如图 1 所示, 钩吻碱(Gelsemine)是一类常见的生物碱, 具有广泛的生物学活性^[1]; Spirotryprostatins A 和 B 在哺乳动物 tsFT210 细胞中表现出良好的抗 G2/M 细胞转移活性^[2]。另外一些合成的螺环骨架化合物, 如 MI-219 能够有效抑制肿瘤细胞的 p53 和 E3 泛素连接酶 MDM2 之间的相互作用^[3];

NITD609 具有较好的抗疟作用; Notoamide A 表现出显著的细胞毒素活性; Strychnofoline 能有效地抑制抗真核细胞的有丝分裂; Rhynchophylline 是 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体拮抗剂; (*S*)-Spirobrassinin 是一种天然的植物抗毒素等。鉴于氧化吲哚螺环化合物广泛的生物活性和其潜在的治疗用途^[4], 因此, 发展新的高效的合成方法用于构建手性螺环氧化吲哚类化合物具有重要的意义。

* E-mail: hliu@mail.shcnc.ac.cn, jinxinwang@163.com

Received April 28, 2015; revised June 16, 2015; published online July 2, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372235).

国家自然科学基金(No. 21372235)资助项目。

图1 具有氧化吲哚螺环的天然产物或药物分子

Figure 1 Natural products and pharmaceutical molecules containing a spirooxindole core structure

但是, 如何设计简便易操作的方法来合成这些复杂的螺环分子却成为有机化学研究领域的巨大挑战. 例如当吲哚C(3)位被双键取代时, 由于双键两端的碳原子受取代基的影响较大, 因此很难获得好的区域选择性; 另外氧化吲哚螺环产物的最大特点在于C(3)位碳原子上有一个不对称的环, 环上的不同取代基可能会导致产物中更多手性中心的形成, 这要比催化剂诱导的手性中心形成更加具有挑战性; 另外, 很多反应的确切反应机理尚未得到完全阐明.

在过去的几年里, 新颖高效的串联反应策略在构建复杂螺环分子中起到了非常重要的作用^[5]. 本文对近五年来通过串联反应策略合成复杂的手性吲哚螺环的方法进行了简单的综述. 如图2所示, 根据起始原料的不同主要分为以下四类进行论述: (1)以C(3)位不饱和氧化吲哚衍生物为起始原料, 例如甲基氧化吲哚、滇红以及isatinimine, 这些不饱和化合物与设计的具有亲电或者亲核位点的化合物通过环加成反应形成吲哚螺环化合物; (2)以C(3)位取代的饱和氧化吲哚衍生物为起始原

料; (3)以C(3)位无取代氧化吲哚衍生物为起始原料, 这类化合物可以与另外两个反应物或者同时具有两个亲电中心的一个反应物发生反应; (4)非氧化吲哚衍生物为起始原料, 如芳香醛等.

图2 四类不同起始原料合成氧化吲哚螺环骨架

Figure 2 Four different types of starting materials to synthesize spirooxindole core structure

1 吲哚螺环化物的合成

1.1 C(3)位不饱和氧化吲哚衍生物为起始原料

1.1.1 C(3)位C=C不饱和氧化吲哚作为亲电/亲核试剂

不同结构类型的不饱和氧化吲哚衍生物通过与不同的底物在不同催化剂的作用下, 可以制备结构多样化且具有一个或多个手性中心的吲哚螺环类化合物. 在C(3)位C=C不饱和氧化吲哚衍生物参与的反应中, 手性一级胺和二级胺类催化剂被广泛地应用, 主要由于这类催化剂能够很好地与底物分子形成烯胺或亚胺类中间体, 从而促进其与亲核试剂和亲电试剂的连续加成. 在早期的报道中, 吡咯烷以及吡咯烷醚类催化剂被广泛应用^[6], 但近年来 Hayashi-Jørgensen 类吡咯烷催化剂在构建手性螺环化合物中表现出更好的催化活性.

2009年, Melchiorre等^[7]报道了一个 Hayashi-Jørgensen 类吡咯烷催化剂催化的三级 Michael/Michael 分子间的级联消除反应. 在该反应过程中, 氧化吲哚衍生物1、脂肪醛2以及 α,β -不饱和醛3在 Hayashi-Jørgensen 类吡咯烷催化剂的催化下形成吲哚螺环己烷类产物4, 反应产率良好且具有较高的非对映和对映选择性(Scheme 1). 另外, Chen课题组^[8]也在 Hayashi-Jørgensen 类催化剂的作用下成功实现了类似的螺环化合物6的构建, 获得99:1的非对映选择性和99%的对

映选择性(Scheme 1).

2011 年, Melchiorre 等^[9]首次实现了手性胺催化剂 **C-1** 催化 3-烯基氧化吲哚 **7** 与烯基取代的 α,β -不饱和醛 **8** 之间的不对称 Diels-Alder 反应. 该反应不仅具有较好的收率和较高的对映选择性, 最重要的意义在于该反应可以把底物 **8** 由吡咯环拓展成吡啶环或呋喃环, 从而大大增加了该反应在药物化学领域的应用(Scheme 2).

2013 年, Feng 等^[10]首次利用手性 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ 与 N,N' -双氧化化物配体复合物为催化剂, 以 3-烯基氧化吲哚 **10** 和氯取代氨基胺类化合物 **11** 为起始原料, 一锅快速构建吲哚螺吡啶类衍生物 **12**, 该方法不仅具有较高的收率和较好的立体选择性, 而且反应条件温和、操作简便(Scheme 2). 2014 年, Wang 等^[11]发现以 α,β -不饱和醛 **14**

图式 1 氧化吲哚衍生物、醛以及 α,β -不饱和醛之间的级联反应

Scheme 1 Cascade reaction of methylenedioxyindoles, aliphatic aldehydes and α,β -unsaturated aldehydes

图式 2 以 3-烯基-氧化吲哚为起始原料反应构建多手性中心吲哚螺环骨架

Scheme 2 3-Enyl-oxindole as starting material to build more chiral centers spirooxindoles

与 3-烯基氧化吲哚 **13** 为起始原料反应, 通过[2+2]环加成反应, 能够构建吲哚螺环丁烷骨架的化合物 **15**, 该反应不仅具有较高的收率以及较好的立体选择性, 而且一锅构建四个连续手性中心(Scheme 2).

小分子可以通过与底物分子中的氮原子或氧原子上的孤对电子形成氢键来增强底物分子的亲电性. 化学家们据此设计出了一类新型的氢键类催化剂, 设想通过催化剂分子与底物形成氢键来诱导反应的发生以及立体选择性的控制^[12]. 在此类氢键催化剂中, 硫脲类双功能催化剂展现出了高效的催化活性^[13].

2011 年, Barbas 等^[14]发现以两分子结构不同的吲哚烯 **16** 和 **17** 为起始原料, 在双功能硫脲催化剂 **C-4** 的催化下, 通过 Diels-Alder 反应可以高效地构建吲哚螺唑啉类化合物 **18**. 该反应不仅可以以较高的产率和立体选择性获得一系列具有该骨架结构的氧化吲哚螺环产物, 溶剂和催化剂的可循环利用更是该反应的一大优点(Scheme 3). 2013 年, Zhu 等^[15]引入硝基烯的底物 **19**, 采用类似的方法, 一锅串联构建了类似的氧化吲哚螺环骨架 **20**; 在该反应中, 通过手性叔胺类催化剂的催化, 两个底物分子经 oxa-和 aza-Michael-Michael 一锅串联反应, 高效合成了相应的螺环化合物, 不仅具有原料廉价易得、反应条件温和的优点, 同时还获得了较好的收率,

较高的对映选择性和非对映选择性(Scheme 3).

后来, Barbas 等^[16]在手性磷化氢催化剂作用下, 率先实现了不饱和氧化吲哚 **21** 与烯丙基酯衍生物 **22** 的[3+2]环加成反应, 该反应不仅产率高立体选择性好, 而且一锅获得了具有多个手性中心的吲哚螺环戊烷结构骨架 **23**. 由于该过程操作简单, 反应条件温和以及产物结构的多样性, 已被广泛地应用于药物化学领域(Scheme 3). 2013 年, Wang 等^[17]采用手性硫脲催化剂 **C-6**, 以吲哚内酯 **24** 和吲哚烯 **21** 作为起始原料, 高收率高选择性地实现了二氢吡咯类吲哚螺环 **25** 的合成. 他们首次实现了利用吲哚内酯 C(4)位的亲核性以及 C(2)位的亲电性来构建吲哚螺环(Scheme 3).

亲核类催化剂因其良好的灵活性、动态性而深受合成化学家的青睐, 如具有电子对供体的手性磷化氢催化剂就是一类非常有效的催化剂^[18]. 2010 年, Marinetti 等^[19]在 BINOL 衍生化的磷化氢催化剂的作用下, 实现了底物 **26** 和联烯酯 **27** 之间的[3+2]环加成反应, 构建了“ γ -加合”的吲哚螺环戊烷类产物 **28**, 且该反应具有较高的产率以及较好的立体选择性. 后来, 他们又以类似的底物, 实现了其他两类吲哚螺环骨架 **30** 和 **33** 的构建, 也获得较好的收率和立体选择性(Scheme 4).

图式 3 吲哚烯与不同类型的底物反应构建不同的吲哚螺环骨架

Scheme 3 Reactions of indole-ene with different substrates to construct spiroindoles

图式 4 手性磷酸催化吲哚烯与联烯之间的[3+2]环加成反应

Scheme 4 Chiral phosphine-catalyzed [3+2] cyclization between methyleneoxindoles and allenes

近年来, 手性磷酸及其衍生物作为一种布朗斯特酸催化剂和双功能催化剂已经得到了广泛的应用.

2009 年, Gong 等^[20]首次报道了一种吲哚螺吡咯环骨架 **36** 的高效、高选择性的合成方法. 他们研究发现在手性磷酸催化剂的催化下, 通过 N-Ac 保护的吲哚烯、醛以及氨基酯之间的反应不但可以获得高的对映选择性, 而且还实现“反常”的区域化学选择性, 制备了四氢吡咯类吲哚螺环结构. 这种直接高效高选择性构建吲哚螺环骨架的方法给药物化学家合成功能性骨架提供了依据. 通过理论计算, 他们发现该反应的高选择性主要是由于反应过程中产生的偶氮甲碱和氧化吲哚衍生物与磷酸催化剂形成氢键, 其反常的区域化学选择性可能主要是由于氧化吲哚与共轭酯之间的 π - π 相互作用所致(Scheme 5). 2013 年, Antilla 等^[21]也通过手性磷酸镁盐类催化剂, 以二烯醇醚 **38** 为起始原料, 与 C(3) 不饱和氧化吲哚 **37** 通过 Diels-Alder 反应快速构建 C(3) 位全碳取代的具有六元环结构的氧化吲哚螺环骨架 **39**. 该过程不仅条件温和、绿色环保, 最重要的是通过该方法合成的吲哚螺环骨架是天然产物钩吻碱的核心骨架(Scheme 5).

2011 年, Lu 组^[22]实现了溴红衍生的四元取代联烯 **40** 与 MBH 碳酸盐 **41** 之间的[3+2]环加成反应构建具有重要生物学功能的吲哚螺环戊烯氧化吲哚产物 **42**, 该

过程是在苏氨酸衍生的硫脲催化剂 **C-10** 的催化下进行(Scheme 6). 2012 年, 他们^[23]首先实现了手性硫脲类催化剂 **C-11** 催化的类似的溴红衍生物 **43** 与联烯 **44** 之间的[4+2]环合反应, 同样的, 该反应不仅具有较高的收率、较好的对映选择性和非对映选择性, 通过该反应可以得到具有重要生物学功能的 3-吲哚螺环己烯-2-氧化吲哚 **45** (Scheme 6).

除了上述有机催化剂外, 一些无机金属盐催化剂也参与了氧化吲哚螺环类化合物的合成. 2014 年, Thenarasu 等^[24]首先报道了一个利用 Cu 盐催化 C(3) 位 α,β -不饱和酮取代的氧化吲哚 **46** 与叠氮类化合物 **47** 一锅构建 3,3'-双吲哚螺吡咯烷类化合物 **48** 的反应, 该反应的重要意义在于: (1) 一步构建两个 C—C 键; (2) 以较高的收率得到具有四个连续手性中心的螺环产物, 其中两个手性为四取代的手性中心; (3) 以高区域选择性和非对映选择性得到同分异构体中的单一产物(Scheme 7). Franz 等^[25] C(3) 使用 Ti 盐催化剂, 实现了 C(3) 位 α,β -不饱和酮取代的氧化吲哚 **46** 与 5-烷氧基-2-芳基噻唑 **49** 合成二氢吡咯氧化吲哚螺环化合物 **50**, 除了具有反应条件温和的优点外, 该反应其最大的特点在于以非手性催化剂可以高非对映选择性地制备具有多个手性中心的目标产物(Scheme 7).

图式 5 手性磷酸盐催化构建具有生物学功能的吲哚螺环骨架

Scheme 5 Synthesis of bioactive spirooxindoles catalyzed by phosphoric acid

图式 6 溴红衍生的四元取代联烯为起始原料构建吲哚螺环骨架

Scheme 6 Using isatin-derived alkenes as starting materials to build spirooxindoles

图式 7 无机金属盐催化构建吲哚螺环骨架

Scheme 7 Synthesis of spirooxindoles catalyzed by inorganic metal salts

1.1.2 C(3)位 C=N 不饱和氧化吲哚作为亲电试剂

含多氮的螺环骨架化合物是一类具有重要生物学功能优势骨架, 如 NITD609 已用于候选药物的研究. 近年来, 我们课题组^[26]也开展了系列的氧化吲哚螺环合成方法学的研究. 通过研究我们发现以溴红衍生的酮亚胺 **51** 和氰基取代的炔烃 **52** 为起始原料, 可在金鸡纳碱类催化剂 **C-12** 和金复合物的共同催化下, 实现一锅 Mannich/hydroamination 串联反应, 快速构建含多氮的氧化吲哚螺环类化合物 **53**, 该反应获得了较好的收率和立体选择性. 同时可用于具有生物活性的吲哚螺环骨架的构建(Scheme 8). 手性氮杂环卡宾催化剂(chiral *N*-heterocyclic carbene catalyst)作为一类新型的有机路易斯碱, 已被广泛地应用在有机合成中, 在构建各种杂环化合物的策略中占有重要的位置. 2014 年, Chi 等^[27]采用 NHC 催化剂 **C-13**, 以类似的溴红衍生的酮亚胺 **54** 和 α,β -不饱和醛 **3** 为起始原料, 高效实现了以[3+2]环加成反应制备了一类含多氮的氧化吲哚螺环类化合物 **55**,

该反应具有较好的收率以及较高的立体选择性(Scheme 8).

1.1.3 C(3)位 C=O 不饱和氧化吲哚作为亲电试剂

Bencivenni^[28]和 Franz^[29]课题组分别以溴红 **56** 和色胺衍生物 **57** 为原料, 通过 Pictet-Spengler 反应巧妙地构建了两类含多氮螺环骨架的化合物 **58**. 在 Bencivenni 等的方法中, 无论选用 *R* 型还是 *S* 构型的磷酸催化剂, 都能得到具有相同绝对构型的螺环产物, 这可能预示双苯基体系的取代基对反应的立体选择性具有重要的影响(Scheme 9). 近年来, α -异硫氰酸衍生物作为一种亲核试剂在不对称合成氧化吲哚螺环化合物方面得到广泛应用. 如 2010 年 Wang 等^[30]以溴红衍生物 **56** 为起始原料, 与 α -异硫氰酸亚胺衍生物 **59** 实现一锅 aldol/cyclization 串联反应. 通过催化剂筛选, 他们发现双功能的硫脲催化剂能够以较高的收率和较好的对应选择性以及非对应选择性合成手性的氧化吲哚螺环 **61**, 其反应机理可能是 N 保护的缺电子的溴红被催化剂中的两个氢原子活化, 而另外一个底物分子则被催化剂中的三级胺部分烯醇化所致(Scheme 9).

2012 年, Scheidt 等^[31]报道了一类以 α,β -不饱和醛 **3** 为起始原料, 在 NHC 的催化下与 N 取代溴红 **62** 实现高效的[3+2]环加成反应制备具有五元内酯结构的螺环化合物 **63**, 他们首次尝试了利用催化剂 **C-16** 与路易斯酸共催化的催化体系来合成氧化吲哚螺环衍生物, 该反应不仅具有较高的产率、较好的对映选择性, 更重要的是该方法是少数几个成功实现 NHC 介导的高烯醇对溴红酮羰基的环加成反应(Scheme 10). 2014 年, Yao 等^[32]也采用氮杂卡宾催化剂 **C-13**, 以相同的溴红衍生物与 α,β -不饱和酯 **64** 为原料, 实现了[4+2]环加成反应, 该反应最大的特点在于实现了 NHC 对 α,β -不饱和酯的活化, 以较高的收率和立体选择性获得了目标产物 **65** (Scheme 10). 另外, Glorius 等^[33]以 β 位引入双取代基的 α,β -不饱和醛 **66** 为原料, 实现与溴红衍生物的[3+2]环合反应, 获得了较高的收率和立体选择性. 通过研究, 他们发现该反应的高立体选择性主要取决于所加的路易斯酸共催化剂(Scheme 10).

图式 8 溴红衍生的酮亚胺为起始原料构建吲哚螺环骨架

Scheme 8 Ketimine derived by isatin as starting materials to build spirooxindoles

图式 9 N 位保护的滇红为原料构建吲哚螺环骨架

Scheme 9 N-Protection isatin as starting materials to build spirooxindoles

图式 10 NHC 介导的 α,β -不饱和醛、 α,β -不饱和酯与滇红的环加成反应构建吲哚螺环骨架Scheme 10 NHC-catalyzed cycloaddition reaction of α,β unsaturated materias with isatin

1.2 饱和氧化吲哚衍生物为起始原料

1.2.1 C(3)位 C—C 饱和氧化吲哚作为亲核试剂

2012 年, 我们组^[34]在前期工作的基础上, 通过易得的 2-氧化吲哚-3-羧酸酯(**68**)与硝基烯 **69** 反应, 一锅构建具有五元内酰胺结构的氧化吲哚螺环化合物 **70**, 该方法具有原料简单的优点以及较好选择性, 其最大的意义在于首次引入了双功能硫脲催化剂和布朗斯特酸来共

催化合成氧化吲哚螺环。通过该方法可以构建多种结构不同的氧化吲哚骨架, 且具有潜在的生物学活性 (Scheme 11). Barbas 等^[35]以 N-Boc 保护 3-取代氧化吲哚衍生物 **71** 为原料, 在鸡纳碱衍生物的催化下与类似的硝基烯反应, 通过一锅 Michael-Henry 级联反应高效高选择性地获得多手性中心的吲哚螺环产物 **72** (Scheme 11). 在 2015 年, Liu 等^[36]成功以钯和手性磷酸衍生物为

催化剂,探索了N无保护的吲哚衍生物 **73** 与乙烯基环丙烷 **74** 之间的[3+2]环加成反应,其最大的特点在于该方法首次实现了两性离子 π -烯丙基-Pa-复合物中的碳负离子与由反应过程中产生的亚胺之间的环加成反应.该反应使用了N无保护且反应活性较弱的吲哚为起始原料,获得较好的收率和立体选择性(Scheme 11).

Me-DuPhos 是一类亲核磷化氢类催化剂,具有活性高、适用范围广的优点. Liu 等^[37]首次将 Me-DuPhos 催化剂用于 MBH 碳酸盐 **76** 和 *N*-苯基马来酰亚胺(**77**)的[3+2]环加成反应中,实现了高效、高对映选择性和非对映选择性地构建氧化吲哚螺环产物 **78** (Scheme 12). 基于类似的反应底物, Chen 等^[38]采用 β -6'-烷氧基异辛可宁催化剂成功地实现了与炔烃 **79** 的不对称[3+2]环加成反应(Scheme 12).

1.2.2 C(3)位 C—N 饱和和氧化吲哚作为亲核试剂

咪唑烷类吲哚螺环是一类重要的类药性骨架,我们课题组^[39]首次以 3-异硫氰酸酯氧化吲哚 **82** 为起始原料,与苯基取代亚胺 **83** 在手性硫脲二胺类催化剂的作用下,通过 Mannich/Cyclization 一锅串联快速构建此类吲哚螺环骨架,获得了良好的收率和对映选择性,同时该类骨

架还可以进一步转化成具有潜在生物活性的 Spirobras-sinin (Scheme 13). 基于类似的 3-异硫氰酸酯氧化吲哚 **85**, Wang 等^[40]采用 3-异硫氰酸酯氧化吲哚 **85** 为底物,在非手性三乙胺的催化下,成功实现了与 1,3-偶极偶氮甲碱亚胺之间的[3+3]环加成反应,以高产率和非对映选择性合成了 3,3'-三嗪基氧化吲哚螺环产物 **87** (Scheme 13). 同样, Yuan 等^[41]引入 3-甲基-4-硝基-5-烯基异噻唑底物 **90**,在手性奎宁的催化下以温和的反应条件实现了 Michael/cyclization 串联反应,得到了一系列具有三个连续手性中心的螺环化合物 **90** (Scheme 13).

1.2.3 C(3)位 C—O 饱和和氧化吲哚作为亲核试剂

2011 年, Bergonzini 和 Melchiorre 课题组^[42]提出了以羟基氧化吲哚 **91** 与具有双取代 α,β -不饱和醛 **92** 为原料合成吲哚螺丁内酯类化合物 **93** 的方法,其最大的特点是可以通过控制反应条件来选择性获得目标产物 (Scheme 14). 除了有机催化剂之外,金属 Ru 络合物也被用于手性吲哚螺环的合成. 2013 年, Krische 等^[43]以羟基氧化吲哚 **94** 为起始原料,在 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 的作用下实现类似的吲哚螺丁内酯类化合物 **96** 的构建,具有良好的收率(Scheme 14).

图式 11 C(3)位单取代饱和和氧化吲哚衍生物为起始原料构建吲哚螺环骨架
Scheme 11 Oxindole with one substitute on C(3) carbon as substrate to build spirooxindols

图式 12 MBH 碳酸盐和偶极子的[3+2]环加成反应

Scheme 12 [3+2] cycloaddition between MBH carbonates and dipolarophiles

图式 13 3-异硫氰酸酯氧化吲哚为起始原料构建含硫吲哚螺环骨架

Scheme 13 Construction of spirooxindoles with sulfur by 3-isothiocyanatoxindol

图式 14 3-羟基氧化吲哚构建吲哚螺环产物

Scheme 14 3-Hydroxyoxindole as starting materials to build spirooxindoles

1.3 C(3)位无取代的氧化吲哚衍生物为起始原料

C(3)位无取代的氧化吲哚由于可能具有两次亲核中心, 使得该类反应变得更为复杂. Rios 等^[44]巧妙地利用无取代氧化吲哚具有两次亲核中心的特点, 与 α,β -不饱和醛 **3** 在吡咯烷催化剂 **C-1** 的作用下, 一锅实现了两次亲核加成的串联反应, 高效高立体选择性生成了目标螺环产物 **98** (Scheme 15). 2012 年, Lu 等^[45]以 **C-25** 为催化剂, 实现了氧化吲哚 **99** 与酮 **100** 加成反应, 构建了一类多样化的氧化吲哚螺环内酯化合物 **101** (Scheme 15). 同样, Xu 等^[46]以手性硫脲催化剂 **C-26** 一锅实现了无取代氧化吲哚 **102** 烯酮酯 **103** [5+1] 环加成反应, 以高对映选择性和非对映选择性得到了具有 δ -内酯结构的吲哚螺环骨架

104. 他们研究发现氧化吲哚 N 位不同的取代基对反应的活性以及选择性有着不同的影响 (Scheme 15).

近年来, 同一反应中多个催化剂协同催化的模式引起了人们越来越多的关注. Zhou 等^[47]在构建多手性中心的吲哚螺环骨架的研究中, 采用了吡咯烷类催化剂 **C-1** 和奎尼丁硫脲类双催化剂 **C-27**, 有效地实现了 C(3) 无取代的 N-Boc 保护的氧化吲哚 **105** 分别与硝基烯 **69** 和 α,β -不饱和醛 **3** 一锅串联反应, 以较高的收率和较好的立体选择性生成了吲哚螺环己烷类化合物 **106**. 同时, 他们的研究发现, 催化剂 **C-28** 中 TBS 取代基的引入对产物的构型有着重要的影响, 获得构型反转的目标化合物 **107** (Scheme 16).

图式 15 无取代氧化吲哚底物构建吲哚螺环骨架
Scheme 15 Use of nonsubstituted oxindole as reactants

图式 16 协同催化剂催化 N-Boc 保护的氧化吲哚分别与硝基烯和 α,β -不饱和醛的 Michael/Michael/Aldol 环加成反应
Scheme 16 Relay Michael/Michael/aldol addition reaction of N-substituted oxindoles, nitrostyrenes and α,β -unsaturated aldehydes by synergistic catalysis

2012 年, Dou 和 Lu 课题组^[48]首先提出是否可以将 C(3) 位无取代的氧化吲哚衍生物与卤代硝基烯混合来手性合成 C(3) 位具有环丙烷取代的氧化吲哚螺环产物. 通过筛选不同的催化剂, 他们最终发现催化剂 **C-29** 可以以较高的收率、较好的对映选择性与非对映选择性得到目标产物 **110**, 且在该反应体系中需要加入化学计量的 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 来消耗反应过程中产生的 HBr. 通过后期的研究, 他们发现当向反应体系加入催化量的亲核催化剂 DABCO 时, 则会生成构型反转的产物 **111** (Scheme 17).

图式 17 无取代氧化吲哚与卤代硝基烯的级联反应生成吲哚螺环丙烷产物

Scheme 17 Cascade reaction of oxindoles with halo-nitroolefins to give spirocyclopropyl oxindoles

图式 18 非氧化吲哚底物构建吲哚螺环骨架

Scheme 18 Nonoxindoles as reactants to build spiroindoles

螺环化合物都是由两种或两种以上起始原料通过级联反应合成的, 2012 年, Zhao 等^[50]首次报道了利用 PIFA 为催化剂, 通过单一起始原料 **116** 发生分子内的环合反应来构建具有 γ -内酰胺结构的吡咯螺环 **117** 的新方法 (Scheme 18), 该方法具有操作简便、产率适中等优点. 该方法的另一个重要意义在于他们实现了非金属氧化的 $C(sp^2)-C(sp^3)$ 键的形成. 2013 年, Duan 等^[51]报道了一个以羟基取代 α,β -不饱和酰胺 **118** 与 1,3-二羰基化合物 **119** 为原料构建具有环己醚结构的吡咯螺环 **120** 的新方法, 该反应过程包含两个新的 $C-C$ 键以及一个 $C-O$ 键形成, 且反应条件温和, 产率较高 (Scheme 18).

2014 年, Eycken 等^[52]通过共催化的策略成功合成吡咯螺环 γ -内酰胺结构化合物 **125**, 该反应是以醋酸钯与 Xantphos 为共催化剂, 实现了 Buchwald-Hartwig/Michael 串联反应, 具有原料简单易得、反应快速和产率适中的优点 (Scheme 19). 另外, Maison 等^[53]也报道了一个在钯催化下合成功能性四氢吡咯螺环 **128** 的反应, 该反应可以利用较简单的原料以较少的步骤合成天然产物及其衍生物, 并且反应具有较高的产率 (Scheme 19).

2 结果与展望

氧化吡咯螺环化合物多含有电负强的氧和氮等杂原子, 可以与其它生物大分子分之间有较强的分子间作

用力, 因此是一类重要的类药性骨架. 近年来, 国内外学者越来越重视该领域的研究, 合成了成千上万种具有氧化吡咯螺环骨架的化合物, 期望可以从中筛选出了一批有药效的化合物. 许多人工合成的螺环化合物 (包括天然提取物中得到的螺环化合物) 一般都是消旋化合物, 而其中的 *R* 构型和 *S* 构型的药理和毒理是不一样的. 但是从天然产物中分离出来或是通过传统方法化学合成的吡咯螺环产物几乎都是消旋体, 或者立体选择性不高. 因此, 寻找高效、高选择性构建吡咯螺环骨架的方法已成为有机化学家和药物化学家日益关注的问题.

通过手性有机催化剂介导的有机串联反应策略不对称合成氧化吡咯螺环类化合物由于其产率和立体选择性高已成为近年来的研究热点. 在过去的几年中, 我们见证了有机催化剂的快速发展. 由于其催化的高效性、立体选择的专一性而得到了有机化学家的青睐, 最终被应用于构建各种各样的氧化吡咯螺环骨架. 但是由于有机催化剂存在种类少、一种催化剂所能催化的反应种类单一以及构建吡咯螺环的底物范围窄等局限, 发展一类高效、高选择性且适用范围广的有机催化剂势必成为我们今后研究的重点. 另外, 由于 NHC 类催化剂独特的性质, 也将在吡咯螺环的构建中发挥越来越重要的作用. 我们相信一些以氧化吡咯螺环骨架为基础的新化合物, 将被广泛地用于药物化学的研究中.

图式 19 钯催化非氧化吡咯底物构建吡咯螺环
Scheme 19 Synthesis of siproindoles catalyzed by palladium

References

- [1] Lin, H.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 36.
- [2] Ding, K.; Lu, Y.; Nikolovska-Coleska, Z.; Qiu, S.; Ding, Y.; Gao, W.; Stuckey, J.; Krajewski, K.; Roller, P. P.; Tomita, Y.; Parrish, D. A.; Deschamps, J. R.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10130.
- [3] Shangary, S.; Qin, D.; McEachern, D.; Liu, M.; Miller, R. S.; Qiu, S.; Nikolovska-Coleska, Z.; Ding, K.; Wang, G.; Chen, J.; Bernard, D.; Zhang, J.; Lu, Y.; Gu, Q.; Shah, R. B.; Pienta, K. J.; Ling, X.; Kang, S.; Guo, M.; Sun, Y.; Yang, D.; Wang, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 3933.
- [4] (a) Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K.; Lee, M. C.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.;

- Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; Gonzalez-Paez, G. E.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H. P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagana, T. T. *Science*. **2010**, *329*, 1175.
- (b) Yeung, B. K.; Zou, B.; Rottmann, M.; Lakshminarayana, S. B.; Ang, S. H.; Leong, S. Y.; Tan, J.; Wong, J.; Keller-Maerki, S.; Fischli, C.; Goh, A.; Schmitt, E. K.; Krastel, P.; Francotte, E.; Kuhen, K.; Plouffe, D.; Henson, K.; Wagner, T.; Winzeler, E. A.; Petersen, F.; Brun, R.; Dartois, V.; Diagana, T. T.; Keller, T. H. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5155.
- [5] Jiang, K.; Jia, Z. J.; Yin, X.; Wu, L.; Chen, Y. C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2766.
- [6] (a) Erkkila, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416.
(b) Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748.
(c) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
(d) Xu, L. W.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1807.
- [7] Bencivenni, G.; Wu, L. Y.; Mazzanti, A.; Giannichi, B.; Pescioli, F.; Song, M. P.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7200.
- [8] Jiang, K.; Jia, Z. J.; Chen, S.; Wu, L.; Chen, Y. C. *Chemistry* **2010**, *16*, 2852.
- [9] Liu, Y.; Nappi, M.; Arceo, E.; Vera, S.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15212.
- [10] Wang, G.; Liu, X.; Huang, T.; Kuang, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 76.
- [11] Qi, L. W.; Yang, Y.; Gui, Y. Y.; Zhang, Y.; Chen, F.; Tian, F.; Peng, L.; Wang, L. X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6436.
- [12] Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- [13] Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187.
- [14] Tan, B.; Hernandez-Torres, G.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12354.
- [15] Mao, H.; Lin, A.; Tang, Y.; Shi, Y.; Hu, H.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4062.
- [16] Tan, B.; Candeias, N. R.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4672.
- [17] Zhu, G.; Sun, W.; Wu, C.; Li, G.; Hong, L.; Wang, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4988.
- [18] Zhao, Q. Y.; Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1724.
- [19] Voituriez, A.; Pinto, N.; Neel, M.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *Chemistry* **2010**, *16*, 12541.
- [20] Chen, X. H.; Wei, Q.; Luo, S. W.; Xiao, H.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819.
- [21] Li, G.; Liang, T.; Wojtas, L.; Antilla, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4628.
- [22] Zhong, F.; Han, X.; Wang, Y.; Lu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7837.
- [23] Zhong, F.; Han, X.; Wang, Y.; Lu, Y. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1231.
- [24] Suman, K.; Srinu, L.; Thennarasu, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3732.
- [25] Badillo, J. J.; Ribeiro, C. J.; Olmstead, M. M.; Franz, A. K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6270.
- [26] Chen, X.; Chen, H.; Ji, X.; Jiang, H.; Yao, Z. J.; Liu, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1846.
- [27] Xu, J.; Mou, C.; Zhu, T.; Song, B. A.; Chi, Y. R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3272.
- [28] Duce, S. P.; F.; Gramigna, L.; Bernardi, L.; Mazzanti, A.; Ricci, A.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 5.
- [29] Badillo, J. J.; Silva-Garcia, A.; Shupe, B. H.; Fettingner, J. C.; Franz, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5550.
- [30] Jiang, X.; Cao, Y.; Wang, Y.; Liu, L.; Shen, F.; Wang, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15328.
- [31] Dugal-Tessier, J.; O'Bryan, E. A.; Schroeder, T. B.; Cohen, D. T.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4963.
- [32] Que, Y.; Li, T.; Yu, C.; Wang, X. S.; Yao, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3289.
- [33] Li, J. L.; Sahoo, B.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10515.
- [34] Chen, X. J.; Qian, W. K.; Feng, E. G.; Zhou, Y.; Wang, J. F.; Jiang, H. L.; Yao, Z. J.; Liu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 6.
- [35] Albertshofer, K.; Tan, B.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1834.
- [36] Liu, Z. S.; Li, W. K.; Kang, T. R.; He, L.; Liu, Q. Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 150.
- [37] Wang, Y.; Liu, L.; Zhang, T.; Zhong, N. J.; Wang, D.; Chen, Y. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4143.
- [38] Peng, J.; Huang, X.; Jiang, L.; Cui, H. L.; Chen, Y. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4584.
- [39] Cai, H.; Zhou, Y.; Zhang, D.; Xu, J. Y.; Liu, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14771.
- [40] Sun, W.; Zhu, G.; Wu, C.; Li, G.; Hong, L.; Wang, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8633.
- [41] Liu, X. L.; Han, W. Y.; Zhang, X. M.; Yuan, W. C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1246.
- [42] Bergonzini, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 971.
- [43] McInturff, E. L.; Mowat, J.; Waldeck, A. R.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17230.
- [44] Companyo, X.; Zea, A.; Alba, A. N.; Mazzanti, A.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6953.
- [45] Du, D.; Hu, Z.; Jin, J.; Lu, Y.; Tang, W.; Wang, B.; Lu, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1274.
- [46] Zhao, S.; Lin, J. B.; Zhao, Y. Y.; Liang, Y. M.; Xu, P. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1802.
- [47] Zhou, B.; Yang, Y.; Shi, J.; Luo, Z.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2897.
- [48] Dou, X.; Lu, Y. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 8315.
- [49] Cheng, M. N.; Wang, H.; Gong, L. Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2418.
- [50] Wang, J.; Yuan, Y.; Xiong, R.; Zhang-Negreder, D.; Du, Y.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2210.
- [51] Wang, H.; Guo, L. N.; Duan, X. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5254.
- [52] Sharma, N.; Li, Z.; Sharma, U. K.; Van der Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3884.
- [53] Deppermann, N.; Thomanek, H.; Prenzel, A.; Maison, W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5994.

(Zhao, C.)