文章编号：1001-3555(2022)01-0051-07

脲衍生物有机催化靛红与乙酰乙酸酯的不对称 Aldol 反应

穆宏文[1,2], 杜　楠[1], 王黎明[1], 金　瑛[1*]
（1. 吉林医药学院 药学院, 吉林 吉林 132013; 2. 延边大学 药学院, 吉林 延吉 133000）

摘要：将 Takemoto（硫）脲衍生物用于催化靛红与乙酰乙酸酯的不对称羟醛反应（Aldol）. 在 0.1 mmol 底物用量条件下, 筛选出最佳催化剂体系为：5%（摩尔分数）催化剂 N-[3, 5- 双（三氟甲基）苯基]-N′ -[(*1S*, *2S*)-2-(二甲氨基）环己基] 脲 1b, 1 mL 甲基叔丁基醚为溶剂, 0 ℃条件下反应. 以 76%~87% 的产率和最高达 87% 的对映选择性获得了手性 δ-（2- 羟基吲哚 -3 基）-δ- 羟基 -β- 酮酸酯.

关键词：（硫）脲衍生物；不对称催化；Aldol 反应；靛红；乙酰乙酸酯
中图分类号：O621.3　　**文献标志码**：A　　**DOI**: 10.16084/j.issn1001-3555.2022.01.006

δ- 羟基 -β- 酮酸酯骨架结构存在于许多生物活性天然产物和药物中[1-6]. 通常可以利用 β- 酮酸酯 2 价阴离子的 Aldol 反应[7-9]或二烯醇醚、二烯醇硅醚的 Mukaiyama Aldol 反应获得 δ- 羟基 -β- 酮酸酯. 这些方法存在反应条件苛刻、繁琐的保护、去保护过程等问题[10-13]. 关于 β- 酮酸酯在直接羟醛反应中的报道很有限[14-15]. 2015 年, Zhang 等[16]报道了 1,8- 二氮杂双环[5.4.0]十一碳 -7- 烯（DBU）催化 β- 酮酸酯与芳基三氟甲基酮的直接羟醛反应, 选择性发生在 β- 酮酸酯的 γ 碳上而得到 δ- 羟基 -β- 酮酸酯, 通过拆分的方法获得光学纯产品. 由于 3- 羟基 -3- 烷基 -2- 吲哚酮化合物的生物活性显著, 靛红被作为亲电试剂应用于 Aldol 反应中制备 3- 羟基 -3- 烷基 -2- 吲哚酮[17-23]. 2013 年, Thakur 组报道了 β- 酮酸酯与靛红的 Aldol 反应, 获得了消旋的 δ- 羟基 -β- 酮酸酯[24]. 2020 年, Zhang 等[25]用金鸡纳碱催化 β- 酮酸酯与靛红的不对称直接 Aldol 反应, 制备以 3- 羟基 -2- 吲哚酮为骨架结构的手性 δ- 羟基 -β- 酮酸酯, 得到了 79%~98% *ee*. 目前仅有 1 篇关于有机催化 β- 酮酸酯与靛红的不对称直接 Aldol 反应的报道, 催化剂种类有限. 我们将一系列 Takemoto 型（硫）脲催化剂 1a–g（图 1）应用于该反应.

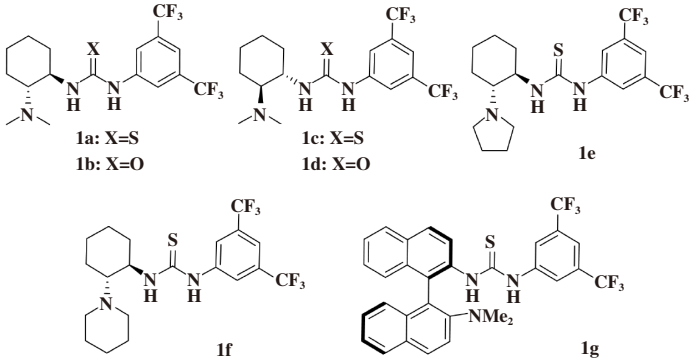


图 1　手性 Takemoto 型（硫）脲催化剂 1a–g 的结构

Fig.1　The structure of chiral Takemoto′s (thio)urea catalysts 1a–g

收稿日期：2021-11-15；**修回日期**：2021-12-20.
基金项目：吉林省教育厅科学技术项目(JKH20200450KJ), 吉林省卫生厅创新项目(2020J074)项目及大学生创新训练项目(S202113706053)资助
(Supported by the Science and Technology Project of the Education Department of Jilin Province, China(No.JJKH20200450KJ), the Technology Innovation Project of Health Commission of Jilin Province, China(No.2020J074) and the Students' Program for Innovation and Entrepreneurship Training(S202113706053)).
作者简介：穆宏文(1998-), 女, 硕士研究生, 研究方向：有机合成及不对称催化(Hong-wen Mu(1998-), female, Postgraduate, research field: organic synthesis and asymmetric catalysis).
*　通讯联系人, E-mail：13630635312@163.com；E-mail: jinying2288@163.com.

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

催化剂 1a–1g 购买于上海大赛璐试剂有限公司；硅胶 GF254 薄层板及柱色谱分离用粒径 0.071~0.050 mm 硅胶，购买于山西诺泰生物科技有限公司；其他分析纯试剂通过市售渠道购买；^{1}H NMR 和 ^{13}C NMR 光谱通过 Bruker Avance-500 型核磁共振谱仪（德国 Bruker 公司）测定；以氘代 DMSO 为溶剂，以未氘代的 DMSO 为内标（分别为氢谱 3.33 和碳谱 40.45）；高分辨质谱 HRMS 的测定使用 Triple TOF 5600$^+$ 型质谱仪（美国 Sciex 公司）；旋光值通过 A28579-T-CG APIII 型自动旋光仪（美国 Rudolph 公司）测定；对映体过量值（*ee*）的测定使用 LC-20A 高效液相色谱仪（日本岛津公司）及 Daicel ChiralpakIA 手性色谱柱（4.6 mm × 250 mm, 日本大赛璐公司）.

1.2 不对称 Aldol 反应的一般操作步骤

于 10 mL 带盖试管中加入靛红（0.1 mmol），乙酰乙酸酯（0.2 mmol），催化剂 1b（0.005 mmol）. 然后，加入 1.0 mL 甲基叔丁基醚，充分溶解后，混合液在 0 ℃反应 24~48 h, 通过 TLC 监测反应 . 反应完成后，无需处理，直接将反应液经硅胶柱层析分离纯化（正己烷：乙酸乙酯 = 9 ： 1），得到产品 3a–3n, 为白色或微黄色固体 . 其中产品 3b–3e、3j–3k、3n 为新化合物，化合物的 ^{1}H NMR、^{13}C NMR、HRMS 如下：

（*S*）-4-（1- 甲基 3- 羟基 -2- 氧吲哚 -3- 基）-3- 氧代丁酸乙酯（3b）：白色固体，mp: 120.1~121.3 ℃ . ^{1}H NMR（500 MHz, DMSO）δ 7.34 - 7.24（m, 2H），7.03 - 6.93（m, 2H），6.13（s, 1H），4.03（q, *J* = 7.0 Hz, 2H），3.56（s, 2H），3.43（d, J = 17.0 Hz, 1H），3.14（t, *J* = 15.0 Hz, 1H），3.10（s, 3H），1.14（t, *J* = 7.0 Hz, 3H）；^{13}C NMR（125 MHz, DMSO）δ 201.1, 177.1, 167.7, 144.9, 131.4, 130.1, 124.2, 122.9, 109.2, 73.1, 61.4, 50.6, 50.2, 26.8, 14.9; HRMS（ESI）: calcd for $C_{15}H_{17}NO_5Na$+[M+Na]+: 314.0999; found: 314.0992; [α]D^{25}= –12.54（c 0.52, CH_3OH）; HPLC（Chiralpak IA, $V_{C_6H_{14}}$ ： $V_{C_3H_8O}$= 90 ： 10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm），t_R = 60.8 min（minor），68.8 min（major）.

（*S*）-4-（5- 甲基 3- 羟基 -2- 氧吲哚 -3- 基）-3- 氧代丁酸乙酯（3c）：白色固体，mp: 113.8~115.0 ℃ . ^{1}H NMR（500 MHz, DMSO）δ 10.14（s, 1H），7.05（s, 1H），6.99（d, *J* = 8.0 Hz, 1H），6.67（d, *J* = 8.0 Hz, 1H），6.02（s, 1H），4.04（q, *J* = 7.0 Hz, 2H），3.67-3.52（m, 2H），3.33（d, *J* = 17.0 Hz, 2H），3.08（d, *J* = 17.0 Hz, 1H），2.23（s, 3H），1.15（t, *J* = 7.0 Hz, 3H）；^{13}C NMR（125 MHz, DMSO）δ 201.2, 178.8, 167.8, 140.9, 132.2, 130.9, 130.1, 125.4, 110.1, 73.5, 61.4, 50.5, 50.3, 21.6, 14.9; HRMS（ESI）: calcd for $C_{15}H_{17}NO_5Na^+$[M+Na]$^+$: 314.0999; found: 314.0994; [α]D^{25}= –29.67（c 0.62, CH_3OH）; HPLC（Chiralpak IA, $V_{C_6H_{14}}$ ： $V_{C_3H_8O}$= 90 ： 10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm），t_R = 30.7 min（minor），38.8 min（major）.

（*S*）-4-（5- 氟 3- 羟基 -2- 氧吲哚 -3- 基）-3- 氧代丁酸乙酯（3d）：微黄色固体，mp: 134.5~136.9 ℃ . ^{1}H NMR（500 MHz, DMSO）δ 10.27（s, 1H），7.12（dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H），7.01（ddd, *J* = 9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1H），6.77（dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 1H），6.19（s, 1H），4.04（q, *J* = 7.0 Hz, 2H），3.58（s, 2H），3.42（d, *J* = 17.5 Hz, 1H），3.13（d, J = 17.5 Hz, 1H），1.15（t, *J* = 7.0 Hz, 3H）；^{13}C NMR（125 MHz, DMSO）δ 201.2, 178.8, 167.7, 159.7, 157.8, 139.6, 133.8（d, *J* = 7.7 Hz），116.2, 116.0（d, J = 23.2 Hz），112.7, 112.5, 111.1（d, *J* = 7.8 Hz），73.6, 61.4, 50.2, 50.1, 14.8; HRMS（ESI）: calcd for $C_{14}H_{14}FNO_5Na^+$[M+Na]$^+$: 318.0748; found: 318.0744; [α]D^{25}= –14.0（c 0.49, CH_3OH）; HPLC Chiralpak IA, $V_{C_6H_{14}}$ ： $V_{C_3H_8O}$= 90 ： 10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm），t_R = 32.5 min（minor），42.3 min（major）.

（*S*）-4-（5- 氯 3- 羟基 -2- 氧吲哚 -3- 基）-3- 氧代丁酸乙酯（3e）：微黄色固体，mp: 140.2~141.6 ℃ . ^{1}H NMR（500 MHz, DMSO）δ 10.38（s, 1H），7.29（d, *J* = 2.0 Hz, 1H），7.23（dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H），6.79（d, *J* = 8.0 Hz, 1H），6.18（s, 1H），4.04（q, *J* = 7.0 Hz, 2H），3.58（d, *J* = 2.0 Hz, 2H），3.46（d, *J* = 17.5 Hz, 1H），3.15（d, *J* = 17.5 Hz, 1H），1.14（t, *J* = 7.0 Hz, 3H）；^{13}C NMR（125 MHz, DMSO）δ 201.3, 178.5, 167.7, 142.4, 134.3, 129.7, 126.2, 125.0, 111.8, 73.4, 61.4, 50.2 50.1, 14.9; HRMS（ESI）: calcd for $C_{14}H_{14}ClNO_5Na^+$[M+Na]$^+$: 334.0453; found: 334.0459; [α]D^{25}= –9.98（c 0.50, CH_3OH）; HPLC（Chiralpak IA, $V_{C_6H_{14}}$ ： $V_{C_3H_8O}$= 90 ： 10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm），t_R = 33.2 min（minor），44.2 min（major）.

（S）-4-（5- 甲基 3- 羟基 -2- 氧吲哚 -3- 基）-3- 氧代丁酸甲酯（3j）：白色固体，mp: 105.3~106.7 ℃ . ^{1}H NMR（500 MHz, DMSO）δ 10.14（s, 1H），7.05

(s, 1H), 7.04-6.94 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.32 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 201.1, 178.8, 168.3, 140.9, 132.2, 130.9, 130.2, 125.4, 110.1, 73.5, 52.7, 50.5, 50.1, 21.6; HRMS (ESI): calcd for $C_{14}H_{15}NO_5Na^+$ [M+Na]$^+$: 300.0842; found: 300.0846; [α]D^{25}= −20.27 (c 0.68, CH_3OH); HPLC (Chiralpak IA, $V_{C_6H_{14}}$: $V_{C_3H_8O}$= 90 : 10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm), t_R = 36.0 min (minor), 45.0 min (major).

(S)-4- (5- 氯 3- 羟基 -2- 氧吲哚 -3- 基)-3- 氧代丁酸甲酯(3k): 微黄色固体 , mp: 130.7~132.0 ℃ . ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.46 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 17.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 201.3, 178.5, 168.2, 142.4, 134.2, 129.7, 126.2, 125.0, 111.8, 73.4, 52.7, 50.1, 49.9; HRMS (ESI): calcd for $C_{13}H_{12}ClNO_5Na^+$ [M+Na]$^+$: 320.0296; found: 320.0299; [α]D^{25}= −38.33 (c 0.56, CH_3OH); HPLC (Chiralpak IA, $V_{C_6H_{14}}$: $V_{C_3H_8O}$= 90 : 10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm), t_R = 38.7 min (minor), 52.2 min (major).

(S)-4- (5- 氯 3- 羟基 -2- 氧吲哚 -3- 基)-3- 氧代丁酸丁酯(3n): 微黄色固体 , mp: 124.7~126.0 ℃ . ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.93- 6.88 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.07 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 1.54- 1.46 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 201.2, 178.8, 167.9, 143.4, 132.1, 130.0, 124.7, 122.2, 110.4, 73.4, 65.1, 50.5, 50.3, 31.0, 19.4, 14.4; HRMS (ESI): calcd for $C_{16}H_{19}NO_5Na^+$ [M+Na]$^+$: 328.1155; found: 328.1161; [α]D^{25}= −0.32 (c 0.51, CH_3OH); HPLC (Chiralpak IA, $V_{C_6H_{14}}$: $V_{C_3H_8O}$= 90 : 10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm), t_R = 26.6 min (minor), 36.0 min (major).

2 结果与讨论

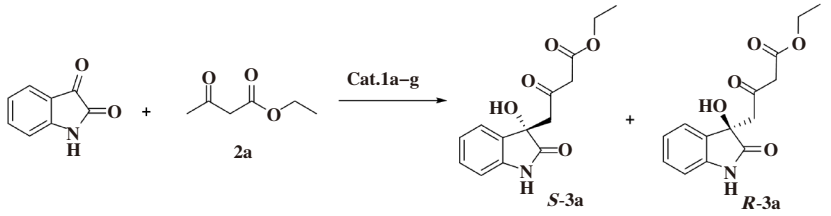
2.1 Takemoto型(硫)脲1a–g催化不对称Aldol反应

分别将 10% (摩尔分数)(硫) 脲衍生物 1a–g 用于有机催化靛红与乙酰乙酸乙酯的不对称 Aldol 反应 , 根据文献 [25] 的最佳反应条件 , 采用四氢呋喃为溶剂 , 室温反应 24~48 h (TLC 监测反应), 结果见表 1.

表 1 结果显示 : 除了催化剂 1g, 其他 6 种 (硫) 脲催化剂在四氢呋喃中均能顺利催化靛红和乙酰

表 1 (硫)脲 1a–g 催化靛红与乙酰乙酸乙酯的不对称 Aldol 反应的结果[a]

Table 1 Asymmetric Aldol reaction of isatin with ethyl acetoacetate catalyzed by (thio)ureas 1a–g[a]



Entry	Catalyst	Yield/%[b]	% *ee*[c]	Conf.[d]
1	1a	82	60	*S*
2	1b	83	64	*S*
3	1c	80	57	*R*
4	1d	81	63	*R*
5	1e	77	50	*S*
6	1f	78	57	*S*
7	1g	–	–	–

a. Reaction condition: Isatin(0. 10 mmol), ethyl acetoacetate (0.20 mmol) and catalysts(0.01 mmol) in THF (1 mL); b. isolated yield; c. Determined by HPLC analysis (Chiralpak IA-H); d. The configuration was determined by comparison with the optical rotation data of the literature[25]

乙酸乙酯的不对称Aldol反应获得 δ-羟基-β-酮酸乙酯产物，得到了50%~64%的立体选择性和77%~83%的产率. 其中，脲衍生物催化剂1b表现出最优的不对称诱导作用，其得到主产物的构型通过测定旋光值并与文献值对比[25]，确定为*S*构型.

2.2 反应条件的考察

将上述筛选出的最佳催化剂 1b 用于不同溶剂、温度、催化剂用量等条件下靛红和乙酰乙酸乙酯的不对称 Aldol 反应中，考察反应条件对立体选择性的影响，结果见表 2.

表 2 1b催化靛红和乙酰乙酸乙酯不对称Aldol反应的条件筛选[a]

Table 2 Screening of reaction condition for the asymmetric Aldol reaction catalyzed by 1b[a]

Entry	Solvent	Temp.	Cat. loading/% (Mole fraction)	Yield/%[b]	%ee[c]
1	THF	rt	10	82	64
2	CH_2Cl_2	rt	10	80	31
3	$CHCl_3$	rt	10	76	28
4	Et_2O	rt	10	81	60
5	MTBE	rt	10	84	66
6	1,4-dioxane	rt	10	82	62
7	PhMe	rt	10	78	24
8	xylene	rt	10	76	24
9	MTBE	0	10	81	75
10	MTBE	–10	10	73	73
11	MTBE	–20	10	68	72
12	MTBE	–40	10	56	73
13	MTBE	0	5	80	87
14	MTBE	0	2.5	72	67
15	MTBE	0	20	86	81
16[d]	MTBE	0	5	56	73
17[e]	MTBE	0	5	80	56

a. Reaction condition: Isatin(0. 10 mmol), ethyl acetoacetate (0.20 mmol) and 1b(0.01 mmol) in solvent (1 mL); b. isolated yield; c. Determined by HPLC analysis (Chiralpak IA); d. 2 mL of solvent; e. 0.4 nm MS(about 200 mg)

我们考察了 8 种溶剂对反应的立体选择性的影响，可以看出在醚类溶剂中该反应表现出良好的对映选择性(entries 1, 4–6)，明显优于其他种类的溶剂. 其中，甲基叔丁基醚(MTBE)为最佳溶剂(66% *ee*, entry5). 温度对反应的立体选择性有影响，通常低温有利于降低反应速率，提高反应的选择性，但是，往往也会影响反应的产率. 我们首先将温度由室温降至 0 ℃，导致反应的对映选择性提高了 9%，而产率略有下降(entry 9 vs entry 5)；进而，继续降温至 –10、–20 和 –40 ℃，结果表明产率和 *ee* 值均有所降低(entry 10–12 vs entry 9). 在筛选出的最适合的溶剂和温度条件下，继续考察催化剂用量对反应的立体选择性的影响，当催化剂摩尔分数由 10% 降至 5%，产品的对映体过量值升高 12% (entry 13 vs entry 9). 使用更少量的催化剂得到更好的立体选择性是筛选催化剂的重要指标，能够降低反应的成本，提高其实用价值. 但是，继续降低催化剂摩尔分数至 2.5%，产品的 *ee* 值和产率均明显降低(entry 14 vs entry 13). 此外，将催化剂的摩尔分数由 10% 增至 20%，产率稍有提高，但是反应的立体选择性有所下降(entry15 vs entry 13). 通常反应溶液稀释能够降低反应速率，提高反应的选择性，因此，我们将溶剂量加倍(2 mL)，结果表明反应的产率和立体选择性均明显降低(entry 16 vs entry 13).

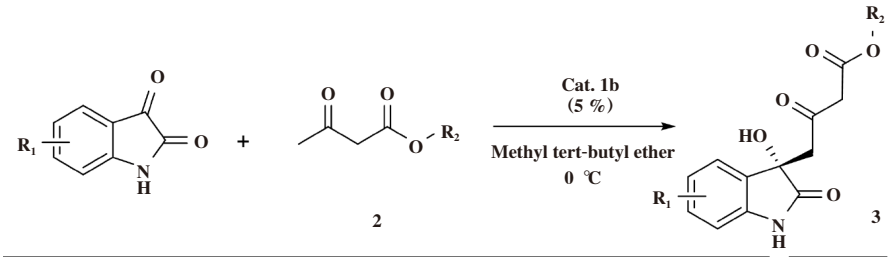
最后，我们考察了不对称反应中常用的 0.4 nm 分子筛对该反应立体选择性的影响，结果导致催化剂的不对称诱导作用明显降低（entry 17vs entry 13）. 综上所述，筛选出最佳催化剂体系为：5%（摩尔分数）催化剂 1b, 甲基叔丁基醚（1 mL），0 ℃反应 .

2.3 普适性的考察

为了考察上述最佳催化剂体系的普适性，扩展了该反应中底物的范围，将 8 种不同取代靛红和 4 种不同的乙酰乙酸酯应用于不对称 Aldol 反应，结果见表 3.

表 3 不同乙酰乙酸酯与不同取代靛红的不对称 Aldol 反应[a]

Table 3 Generility of the enantioselective Aldol reaction of isatins with acetoacetates [a]



Entry	R_1, R_2	Product	Yield/%[b]	% ee[c]
1	H, C_2H_5	3a	81	87
2	1-Me, C_2H_5	3b	83	62
3	5-Me, C_2H_5	3c	86	76
4	5-F, C_2H_5	3d	81	73
5	5-Cl, C_2H_5	3e	85	84
6	5-Br, C_2H_5	3f	84	77
7	4-Br, C_2H_5	3g	78	51
8	7-Cl, C_2H_5	3h	76	56
9	H, CH_3	3i	86	71
10	5-Me, CH_3	3j	87	68
11	5-Cl, CH_3	3k	83	70
12	H, C_3H_7	3l	81	82
13	5-Br, C_3H_7	3m	80	69
14	H, C_4H_9	3n	79	82

a. Reaction condition: Isatin(0. 10 mmol), acetoacetate (0.20 mmol) and 1b(0.005 mmol) in (1 mL) at 0 ℃; b. isolated yield;
c. Determined by HPLC analysis (Chiralpak IA)

结果表明：催化剂 1b 能够催化不同取代靛红与乙酰乙酸甲（乙）酯的不对称 Aldol 反应，以 76%~87% 的产率得到相应的产品 . 其中，靛红与乙酰乙酸乙酯的反应得到了最高的 *ee* 值（87% *ee*, entry1）. 靛红的取代基位置对反应的立体选择性有影响 . 5 位取代靛红的反应表现出较高的对映选择性（entries 3–6）. 4 位和 7 位取代靛红的反应仅得到了 51% 和 56% 的 *ee* 值 . 当靛红或相同取代靛红分别与乙酰乙酸乙酯及甲酯反应时，乙酯反应的立体选择性明显优于甲酯的反应结果（entries 1,3,5 vs entries 9–11）. 由于不同乙酰乙酸酯底物对反应立体选择性有影响，我们又将乙酰乙酸异丙酯和丁酯作为底物分别与靛红进行反应，两种酯均得到了 82% *ee*（entries 12, 14），结果优于甲酯（71% *ee*），但是低于乙酯（87% *ee*）. 可能是电性效应和空间效应综合作用的结果 . 因此，靛红结构中取代基的种类和位置以及乙酰乙酸酯的种类对反应的立体选择性均有一定的影响 .

3 结论

综上所述，将 Takemoto 型(硫)脲催化剂用于有机催化靛红与乙酰乙酸乙酯的不对称直接 Aldol 反应. 筛选出最佳的催化条件，并应用于多种底物的 Aldol 反应，以最高达 87% 的对映选择性获得了手性 δ-(2-羟基吲哚-3 基)-δ-羟基-β-酮酸酯. 扩展了催化剂类型和底物范围. 影响反应立体选择性的机制还有待于进一步研究.

参考文献：

[1] Zacharia J T, Tanaka T, Hayashi M. Facile and highly enantioselective synthesis of (+)- and (–)-fluvastatin and their analogues[J]. *J Org Chem*, 2010, **75**(22): 7514–7518.

[2] a. Clarke P A, Santos S, Mistry N, *et al*. The asymmetric maitland-japp reaction and its application to the construction of the C1-C19 Bis-pyran unit of phorboxazole B[J]. *Org Lett*, 2011, **13**(4): 624–627.
b. Jiang He-yan(蒋和雁), Cheng Hong-mei(成洪梅), Chen Shi-jia(陈诗佳), *et al*. Efficient asymmetric hydrogenation of α-ketoesters catalyzed by cinchona alkaloid and ionic liquid Co-stabilized Pt nanoparticles (离子液中金鸡纳碱稳定的Pt纳米粒子催化 α-酮酸酯不对称加氢)[J]. *J Mol Catal*(*China*) (分子催化), 2020, **34**(3): 193–200.
c. An Shi-yun(安士云), Wei Zhao(魏钊), Zhang Jin-long(张金龙), *et al*. Recent progress in asymmetric catalytic friedel-crafts reaction of pyrroles (基于吡咯骨架的不对称傅克反应研究进展)[J]. *J Mol Catal*(*China*) (分子催化), 2020, **34**(3): 261–271.

[3] Clarke P A, Nasir N M, Sellars P B, *et al*. Synthesis of 2,6-trans- and 3,3,6-trisubstituted tetrahydropyran-4-ones from Maitland–Japp derived 2H-dihydropyran-4-ones: A total synthesis of diospongin B[J]. *Org Biomol Chem*, 2016, **14**(28): 6840–6852.

[4] Puppala M, Narayanapillai S C, Leitzman P, *et al*. Pilot in vivo structure-activity relationship of dihydromethysticin in blocking 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone- Induced O-methylguanine and lung tumor in A/J Mice[J]. *J Med Chem*, 2017, **60**(18): 7935–7940.

[5] Cheng H, Zhang Z H, Yao H L, *et al*. Unified asymmetric total syntheses of (–)-alotaketals A-D and (–)-Phorbaketal A[J]. *Angew Chem*, *Int Ed*, 2017, **56**(31): 9096–9100.

[6] Bjerketorp J, Levenfors J J, Sahlberg C, *et al*. Antibacterial 3,6-disubstituted 4-hydroxy-5,6- dihydro-*2H*-pyran-2-ones from Serratia plymuthica MF371–2 [J]. *J Nat Prod*, 2017, **80**(11): 2997–3002.

[7] Kang T, Jo D, Han S. Six-step total synthesis of azaspirene [J]. *J Org Chem*, 2017, **82**(18): 9335–9341.

[8] Jo D, Han S. Biomimetic total synthesis of (±)-berkeleyamide D[J]. *Org Chem Front*, 2017, **4**(4): 506–509.

[9] Smrcček J, Pohl R, Jahn U. Total syntheses of All trioxygenated 16-phytoprostane classes via a common precursor constructed by oxidative cyclization and alkyl-alkyl coupling reactions as the key steps[J]. *Org Biomol Chem*, 2017, **15**(44): 9408–9414.

[10] Casiraghi G, Battistini L, Curti C, *et al*. The vinylogous aldol and related addition reactions: Ten years of progress[J]. *Chem Rev*, 2011, **111**(5): 3076–3154.

[11] Pansare S V, Paul E K. The organocatalytic vinylogous aldol reaction: Recent advances[J]. *Chem Eur J*, 2011, **17**(32): 8770–8779.

[12] Clarke P A, Ermanis K. Synthesis of the C20-C32 tetrahydropyran core of the phorboxazoles and the C22 epimer via a stereodivergent michael reaction[J]. *Org Lett*, 2012, **14**(21): 5550–5553.

[13] Mikame Y, Yoshida K, Hashizume D, *et al*. Synthesis of all stereoisomers of RK460 and evaluation of their activity and selectivity as abscisic acid receptor antagonists[J]. *Chem Eur J*, 2019, **25**(14): 3496–3500.

[14] Benetti S, Romagnoli R, De Risi C, *et al*. Mastering beta-Keto Esters[J]. *Chem Rev*, 1995, **95**(4): 1065–1114.

[15] Govender T, Arvidsson P I, Maguire G E M, *et al*. Enantioselective organocatalyzed transformations of β-ketoesters[J]. *Chem Rev*, 2016, **116**(16): 9375–9437.

[16] Zhang D X, Tanaka F. Aldol reactions of ketone donors with aryl trifluoromethyl ketone acceptors catalyzed by 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) for concise access to aryl- and trifluoromethyl- substituted tertiary alcohols [J]. *Adv Synth Catal*, 2015, **357**(16/17): 3458–3462.

[17] Raviraj A, Manohar V. Synthesis of spiro[indolo-1,5-benzodiazepines] from 3-acetyl coumarins for use as possible antianxiety agents[J]. *J Chem Sci*, 2004, **116**(5): 265–270.

[18] Guo Q S, Bhanushali M, Zhao C G. Quinidine thiourea-catalyzed aldol reaction of unactivated ketones: Highly

enantioselective synthesis of 3-alkyl-3-hydro- xyindolin-2-ones.[J]. *Angew Chem, Int Ed*, 2010, **49**(49): 9460–9464.

[19] Abbaraju S. Asymmetric aldol reaction of 3-acety-*2H*-chromen-2-ones and isatins catalyzed by a bifunctional quinidine urea catalyst[J]. *Adv Synth Catal*, 2014, **356**(1): 237–241.

[20] Allu S, Molleti N, Panem R, *et al*. Enantioselective organocatalytic aldol reaction of unactivated ketones with isatins[J]. *Tetrahedron Lett*, 2011, **52**(32): 4080–4083.

[21] Lu H F, Bai J T, Xu J Y, *et al*. Chiral 2-aminopyrimidin-4(1H)-one derivative as the novel bifunctional organocatalyst: Enantioselective aldol reaction of isatins with ketones[J]. *Tetrahedron*, 2015, **71**(18): 2610–2615.

[22] Kimura J, Reddy U V S, Kohari Y, *et al*. Simple primary amino amide organocatalyst for enantioselective aldol reactions of isatins with ketones[J]. *Eur J Org Chem*, 2016, **2016**(22): 3748–3756.

[23] Wang L M, Zhao M J, Chen Z, *et al*. Urea derivative cata-lyzed enantioselective aldol reaction of isatins with ketones[J]. *Chirality*, 2018, **30**(8): 1005–1011.

[24] Thakur P B, Sirisha K, Sarma A V S, *et al*. Highly regioselective and metal-free γ-addition of β-ketoesters to isatins, catalyzed by DABCO: Direct access to novel class of diversely functionalized 3-hydroxy-2-oxindole scaffolds[J]. *Tetrahedron*, 2013, **69**(31): 6415–6423.

[25] Zhang D X, Chen Y, Cai H, *et al*. Direct catalytic asymmetric synthesis of oxindole-derived δ-Hydroxy-β-ketoesters by aldol reactions[J]. *Org Lett*, 2020, **22**(1): 6–10.

Organocatalyzed Enantioselective Aldol Reaction of Isatins and Acetoacetates

MU Hong-wen[1,2], DU Nan, WANG Li-ming*, JIN Ying*

(*1. Department of Pharmacy, Jilin Medical University, Jilin 132013, China; 2. Department of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133000, China*)

Abstract: Takemoto′s (thio)urea derivatives were applied in the asymmetric direct Aldol reaction of isatins and acetoacetate. Under the condition of 0.1 mmol substrate amount, the optimized conditions were determined to be 5%(Mole fraction) loading catalyst *N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-*N′*-[(*1S*, *2S*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]urea (1b) in methyl *tert*-butyl ether (1 mL) at 0 ℃. The different substituted isatins were evaluated for the generality of this reaction, the desired chiral δ-(2- oxindole-3yl-)-δ-hydroxy-β-ketoesters bearing the were obtained in 76%~87% yield with up to 87% enantiomeric excess (ee).

Key words: Takemoto′s (thio)urea derivatives; asymmetric direct Aldol reaction; isatins; acetoacetates