

文章编号: 1001-3555(2023)04-0375-14

不对称 Pictet-Spengler 反应中有机催化研究进展

孙玉虹^{1,2}, 赵玮佳, 穆宏文, 王黎明^{1*}, 金 瑛^{1,2*}

(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: 手性四氢- β -咔啉骨架广泛存在于天然产物和药物分子中, 是其活性的关键结构. 不对称 Pictet-Spengler 反应是高效构建四氢- β -咔啉化合物的直接途径. 根据有机催化剂种类, 我们从手性磷酸、手性方酰胺和其他催化剂 3 个方面, 综述了近 5 年来有机催化不对称 Pictet-Spengler 反应的研究进展.

关键词: 四氢- β -咔啉; Pictet-Spengler 反应; 不对称催化

中图分类号: O643

文献标志码: A

DOI: 10.16084/j.issn1001-3555.2023.04.007

四氢- β -咔啉骨架是 β -咔啉生物碱的重要组成部分, 广泛地存在于许多天然产物及药物分子中^[1-3]. 经研究发现, β -咔啉化合物具有抗肿瘤、抗病毒、抗血栓及抗炎等生物活性^[4-7], 使其在医药产业上的需求量日益增多. 但由于其在天然产物中含量低, 通过提取分离法获得的四氢- β -咔啉化合物十分有限. 因此, 具有生物活性的四氢- β -咔啉化合物的合成方法备受关注并取得了很大的进展. Pictet-Spengler(P-S) 反应是制备四氢异喹啉和四氢- β -咔啉骨架最直接有效的方法之一 (图 1), 该反应是由瑞士化学家 AmePictet 和 Theodor Spengler 于 1911 年发现^[8] 的, 通过使用苯乙胺与甲醛衍生物在酸性条件下反应生成四氢异喹啉 (图 1-(1)); 1928 年, Tatsui^[9] 拓展了 P-S 反应的底物类型, 以色胺和乙醛为反应物, 首次获得了四氢- β -咔啉结构 (图 1-(2)), 为制备四氢- β -咔啉衍生物提供了基本方法.

Pictet-Spengler 反应从最初发现至今已有 100 多年的历史. 但是长期以来关于该反应的机理一直存在争议. Pictet-Spengler 反应是否经历螺环假吲哚中间体的形成和扩环迁移过程 (图 2, Path b) 是探讨反应机理的一个关键问题. 2018 年, Zheng 等^[10] 结合密度函数理论 (DFT)、分子动力学模拟及势能面 (PES) 计算, 提出了 Pictet-Spengler 反应机理, 并揭示了关键的中间体螺环假吲哚在不对称 P-S 反应

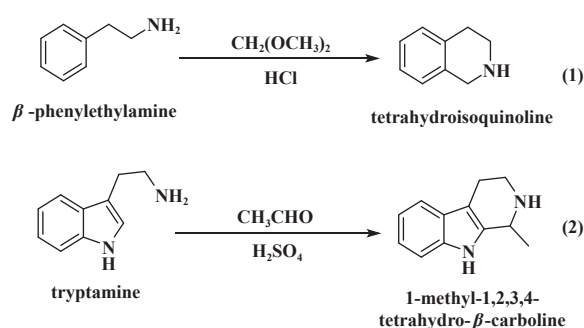


图 1 Pictet-Spengler 反应合成四氢异喹啉和四氢- β -咔啉
Fig.1 Synthesis of tetrahydroisoquinoline and tetrahydro- β -carboline by Pictet-Spengler reaction

中的作用. 反应前体中亚胺正离子部分的电子性质 (连接吸电子基 Tf 或供电子基 Bn) 对反应历程和立体化学有重要影响, 使得反应可能经历的两种极限机理, 导致螺环假吲哚中间体可以作为“产出性中间体 (Productive intermediate)”或者“非产出性中间体 (non-Productive intermediate)”参与 P-S 反应. 中间体的立体化学信息可能通过立体专一性的扩环迁移过程传递至最终产物中. 该理论预测已通过进一步实验结果加以证实.

1977 年, 首例酶催化立体选择性的 Pictet-Spengler 反应报道后^[11], 化学家开始了不对称 Pictet-Spengler 反应的研究, 并广泛应用于光学纯吲哚生

收稿日期: 2023-02-11; 修回日期: 2023-03-13.

基金项目: 吉林省科技厅自然科学基金项目 (YDZJ202201ZYT552), 省级大学生创新创业训练计划项目 (No.S202213706012) 资助 (Supported by the Natural Science Foundation of Jilin Province (YDZJ202201ZYT552), the Province Students' Program for Innovation and Entrepreneurship Training (No.S202213706012)).

作者简介: 孙玉虹 (1999-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 有机合成及不对称催化 (Sun Yu-hong (1999-), female, Postgraduate, research field: organic synthesis and asymmetric catalysis).

* 通信联系人, E-mail: 13630635312@163.com; jinying2288@163.com.

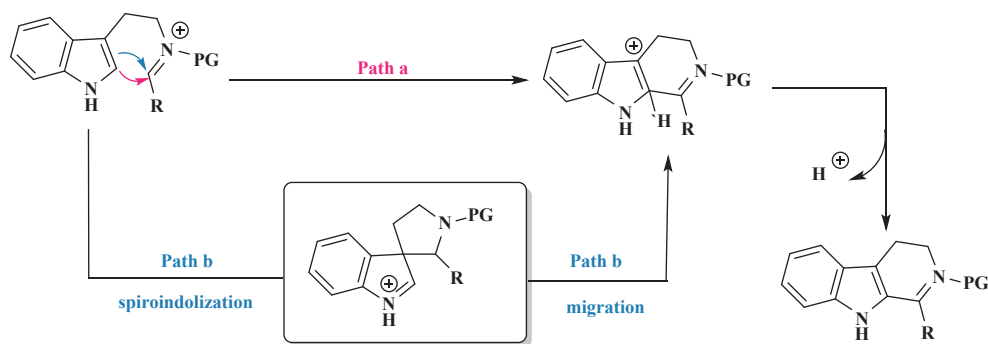


图 2 可能的 Pictet-Spengler 反应机理

Fig.2 General mechanistic proposal of Pictet-Spengler reaction

物碱的合成^[12-15]. 近年来, 不同类型的催化剂被广泛应用于该反应, 可以高对映选择性地得到手性四氢- β -咔啉化合物. 根据催化剂的种类, 从手性磷酸、手性方酰胺和其他催化剂 3 方面综述了近 5 年报道的不对称 Pictet-Spengler 反应构建四氢- β -咔啉化合物的研究进展.

1 不对称 Pictet-Spengler 反应

手性磷酸催化剂是 2004 年报道的一类强酸性 Brønsted 酸催化剂^[16]. 目前已经成为有机小分子催化剂的一个重要分支. 手性磷酸分子中, 磷原子处于一个环状结构中, 无法通过单键自由旋转, 因此, 具有刚性的立体构型. 磷原子上连接的羟基可作为

Brønsted 酸的酸性位点提供质子或与底物形成氢键, 而磷原子上的双键氧又可以作为 Lewis 碱性位点提供孤对电子, 具有双功能催化特性, 可以同时活化亲电与亲核底物, 从而, 提高催化活性, 实现高对映选择性合成. 手性磷酸催化剂广泛应用于不对称合成反应中, 也是不对称 Pictet-Spengler 反应中常用的催化剂.

2021 年, Wang 等^[17]报道了 9 种含 8H-BINOL、BINOL 或 VAPOL 骨架的手性磷酸催化 2-(1H-吲哚-2-) 苯胺衍生物与靛红的不对称 Pictet-Spengler 反应. 筛选出最佳催化剂为: (*R*)-3,3'-双(2,4,6-三异丙基苯基)-1,1'-联萘酚磷酸酯 **Cat 1**(图 3). 结果表明催化剂为 BINOL 骨架优于 VAPOL 骨架, Ar 为

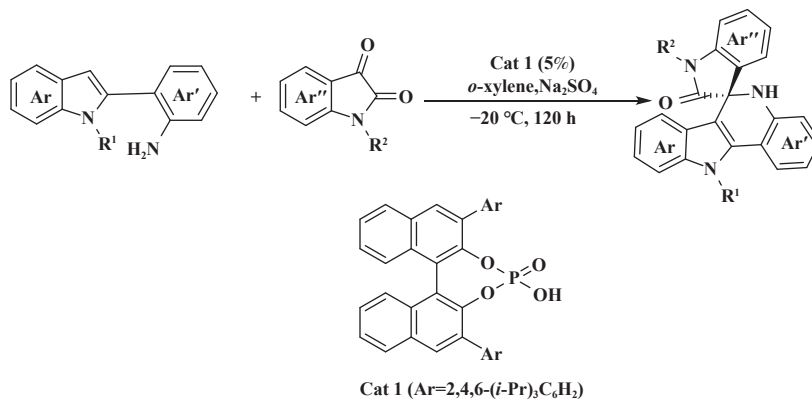


图 3 Cat 1 催化 2-(1H-吲哚-2-) 苯胺衍生物与靛红的不对称 Pictet-Spengler 反应

Fig.3 Asymmetric Pictet-Spengler reaction of 2-(1H-Indol-2-) aniline derivatives with isatin catalyzed by Cat 1

2,4,6-三异丙基苯基有利于反应的立体选择性. 进而筛选出最佳催化体系为: 5%(摩尔分数)的 **Cat 1**, 50 mg 硫酸钠为添加剂, 以邻二甲苯为溶剂, -20°C 反应. 在此条件下以 12%~99% 的对映选择性获得四氢- β -咔啉衍生物. 根据实验结果, 提出了过渡态模型(图 4): 首先, 2-(1H-吲哚-2-) 苯胺衍生物与靛红脱水生成酮亚胺, 随后催化剂 **Cat 1** 通过氢键活

化 $\text{C}=\text{N}$ 键, 进而发生环化反应. 催化剂保护酮亚胺 Si 面, 亲核进攻优先发生在 Re 面, 得到 *R* 构型产物. 作者还将此反应体系用于 2-(1-苄基-5-甲基-1H-吡咯-2-) 苯胺与 3 种靛红衍生物的不对称 Pictet-Spengler 反应, 以 76%~88% 的对映选择性得到相应的产品(图 5).

次年, Wang 小组^[18]又报道了基于 BINOL 骨架

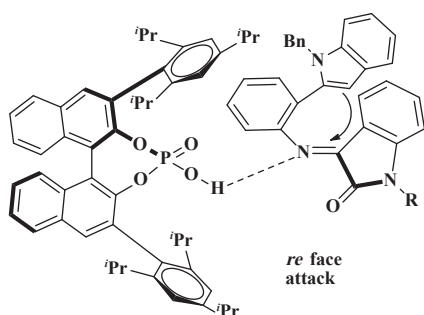


图4 Cat 1 催化 2-(1H-吲哚-2-) 苯胺衍生物与靛红的不对称 Pictet-Spengler 反应过渡态

Fig.4 Transition state of asymmetric Pictet-Spengler reaction of 2-(1H-Indol-2-)aniline derivatives with isatin catalyzed by Cat 1

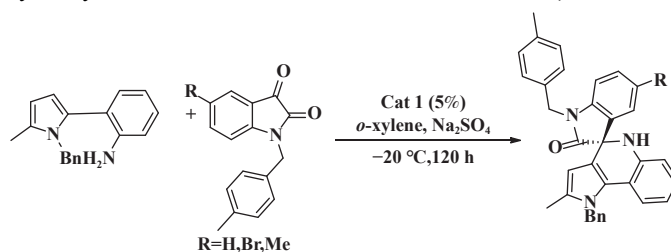


图5 Cat 1 催化 2-(1-苄基-5-甲基-1H-吡咯-2-) 苯胺与靛红的不对称 Pictet-Spengler 反应

Fig.5 Asymmetric Pictet-Spengler reaction of 2-(1-Bn-5-Methyl-1H-Pyrrolyl-2-) aniline with isatin catalyzed by Cat 1

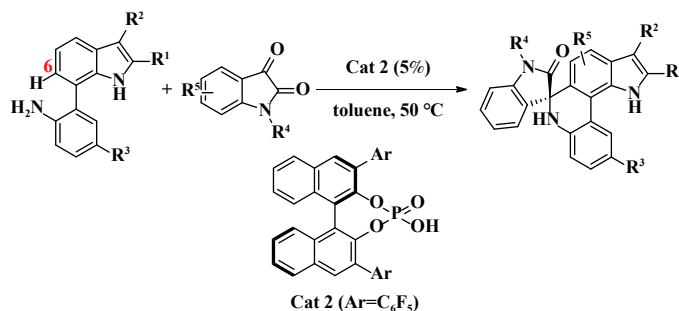


图6 Cat 2 催化 2-(1H-吲哚-7-) 苯胺衍生物与靛红的不对称 Pictet-Spengler 反应

Fig.6 Asymmetric Pictet-Spengler reaction of 2-(1H-Indol-7-)aniline derivatives with isatin catalyzed by Cat 2

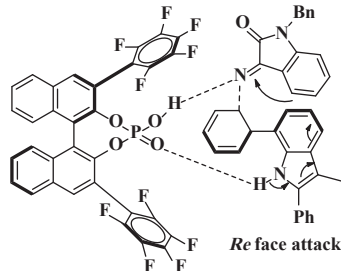
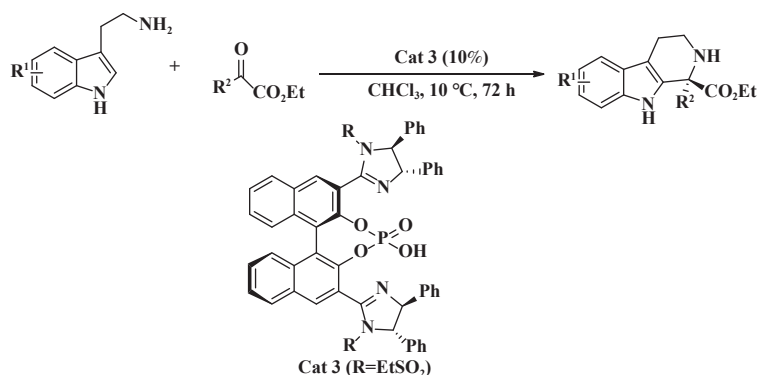
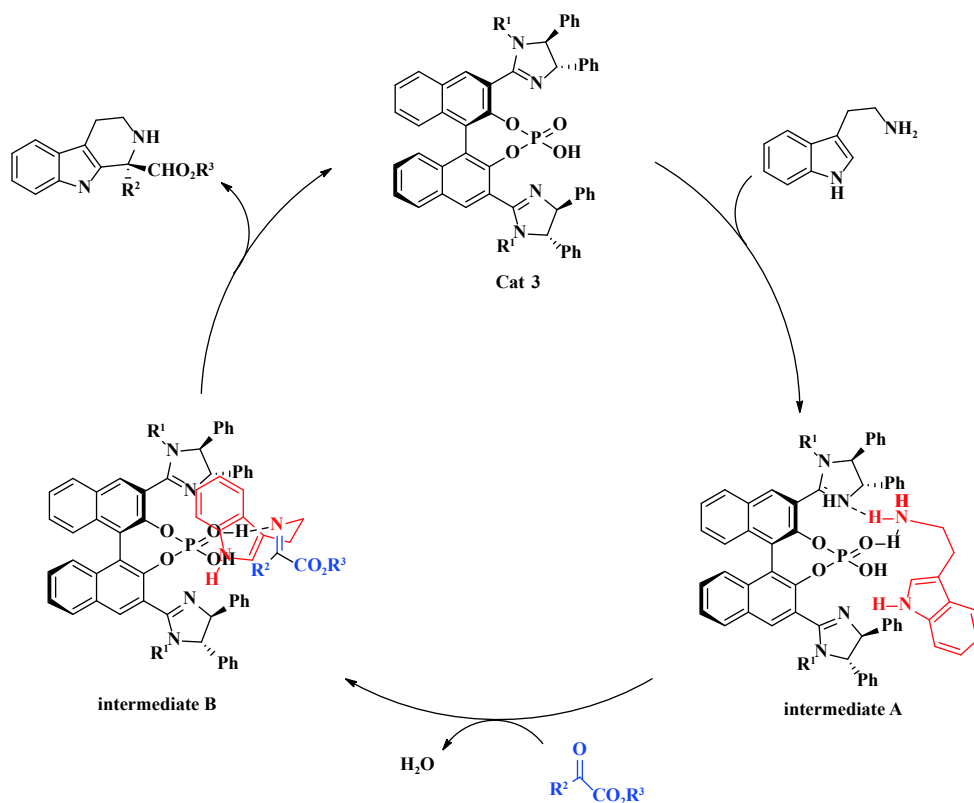


图7 Cat 2 催化 2-(1H-吲哚-7-) 苯胺衍生物与靛红的不对称 Pictet-Spengler 反应过渡态

Fig.7 Transition state of asymmetric Pictet-Spengler reaction of 2-(1H-Indol-7-)aniline derivatives with isatin Catalyzed by Cat 2

结构的手性磷酸 **Cat 2** 催化 2-(1H-吲哚-7-) 苯胺衍生物和靛红的不对称 Pictet-Spengler 反应. 通常该类反应发生在吲哚的吡咯环, 而我们将 2-氨基苯基连接到吲哚 C7 位, 首次实现吲哚苯环 C6 选择性 Pictet-Spengler 反应 (图 6). 实验结果表明, **Cat 2** 结构中 Ar 为五氟苯基, 对催化活性非常重要. 在筛选出的最佳条件下, 以 22%~93% 的对映选择性获得含有螺环季碳中心的多环吲哚化合物. 该反应可放大至 g 级, 且没有任何产率和对映选择性的损失. 基于实验结果, 提出了合理的过渡态模型来解释催化产物的立体化学 (图 7): 催化剂 **Cat 2** 作为双功能催化剂, 使反应经脱水生成酮亚胺, 通过氢键相互作用活化酮亚胺, 在手性环境中吲哚 C6 优先从 C=N 键的 *Re* 面进攻, 得到 *S* 构型加合物.

2022 年, Nakamura 小组^[19] 首次报道手性咪唑啉-磷酸催化剂 **Cat 3** 催化色胺与非环 α -酮酯的不对称 Pictet-Spengler 反应 (图 8). 他们筛选了 8 种基于 BINOL 骨架的手性磷酸催化剂, 结果表明 3,3'-咪唑啉基有利于催化剂的不对称诱导作用. 在最佳催化体系条件下, 以 58%~99% 的产率和 79%~94% 的对映选择性获得目标产物. 此方法为四氢- β -咔啉衍生物的合成提供了一条有效的途径. 根据实验结果及 DFT 计算, 提出了可能的反应机理 (图 9): 催化剂 **Cat 3** 的咪唑啉部分与磷酸形成分子内氢键, 进而, 酸性质子与色胺生成铵盐, 得到中间体 **A**. 色

图 8 Cat 3 催化色胺与 α -酮酯的不对称 Pictet-Spengler 反应Fig.8 Asymmetric Pictet-Spengler reaction of tryptamine with α -keto esters catalyzed by Cat 3图 9 Cat 3 催化色胺与 α -酮酯的不对称 Pictet-Spengler 反应机理Fig.9 The mechanism of asymmetric Pictet-Spengler reaction of tryptamine with α -keto esters catalyzed by Cat 3

胺中的伯氨基与 α -酮酯形成酮亚胺中间体 **B**, 随后, 吲哚 C2 从 **Re** 面进攻酮亚胺, 得到 **R** 构型产物。

2022 年, Long 课题组^[20]利用手性磷酸 **Cat 4** 有机催化色胺与 2-氧代戊二酸酯的不对称 Pictet-Spengler 缩合/内酰胺化串联反应获得手性四环内酰胺化合物 (图 10)。在 3 种 2-氧代戊二酸酯中异丙酯为底物的反应得到了最佳的对映选择性。进一步筛选最优反应条件为: 11.5%(摩尔分数) 催化剂 **Cat 4**,

甲苯为溶剂, 0.4 nm 分子筛为添加剂, 80 °C 反应 12 h, 在此条件下得到了 94% 的 *ee* 值, 并且可以通过乙酸乙酯重结晶, 提高产品的 *ee* 值 (>98%), 该反应规模可放大至 1 mmol, 产率和对映体过量值没有降低。通过 X-射线单晶衍射实验证实了其绝对构型为 **S**。作者进一步将获得的产品作为关键中间体, 通过 5 步反应合成了 iboga-型吲哚生物碱 (+)- Tabertingine (图 11)。

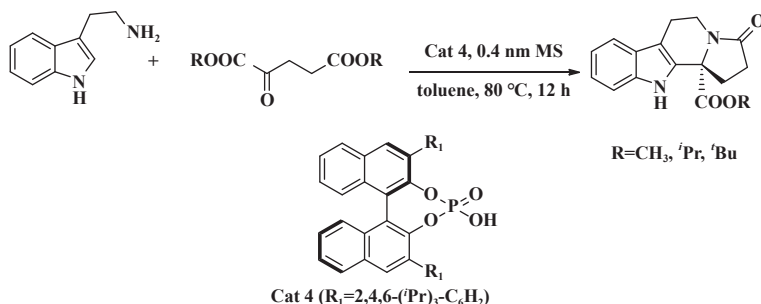


图 10 Cat 4 催化色胺与 2-氧代戊二酸酯的不对称 Pictet-Spengler 反应

Fig.10 Asymmetric Pictet-Spengler reaction of tryptamine with 2-oxoglutarate catalyzed by Cat 4

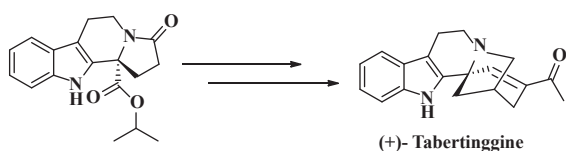


图 11 Iboga-型吲哚生物碱 (+)- Tabertingine 的合成

Fig.11 Synthesis of iboga-type indole alkaloids (+)- Tabertingine

2022 年, Liu 等^[21]报道手性螺环磷酸 **Cat 5** 催化 *N*-(吲哚基-3-)-乙基异吲哚啉 3-亚甲基-1-酮衍生物的不对称分子内 Pictet-Spengler 环化反应(图 12). 以 22%~96% 的对映选择性合成了一系列手性四氢-

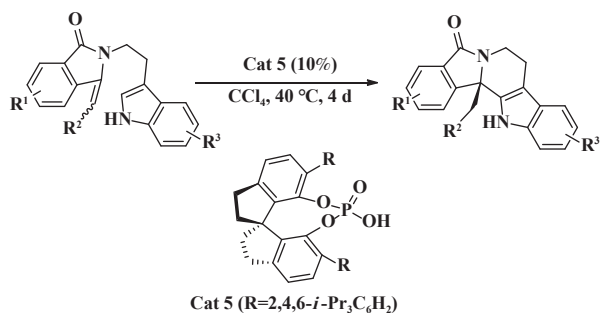


图 12 Cat 5 催化吲哚衍生物的不对称 Pictet-Spengler 反应

Fig.12 Asymmetric Pictet-Spengler reaction of indole derivatives catalyzed by Cat 5

β -咔啉化合物. 并根据实验结果提出该反应的机理如图 13 所示: 在催化剂作用下, 底物去质子化生成 *N*-酰基亚胺离子, 该离子与磷酸阴离子形成离子对配合物. 产物 (*S*)-**A** 可以通过两条路径获得: 路径 a: 吲哚的 C2 位置从 *Re* 面直接进攻亚胺部分; 路径 b: 吲哚的 C3 位置进攻亚胺部分, 得到螺二氢吲哚 **B1**, 随后通过“三中心二电子”型过渡态 **B2** 进行后续迁移过程, 得到产物 (*S*)-**A**.

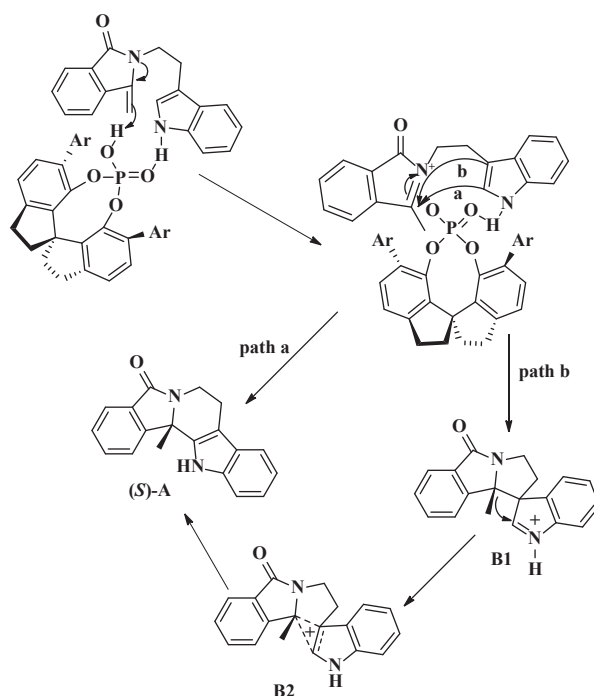


图 13 Cat 5 催化吲哚衍生物的不对称 Pictet-Spengler 反应机理

Fig.13 The mechanism of asymmetric Pictet-Spengler reaction of indole derivatives catalyzed by Cat 5

2 手性方酰胺催化不对称反应

2008 年, Rawal 工作组^[22]首次报道了金鸡纳碱衍生的双功能方酰胺类催化剂, 一种全新的基于氢键诱导的有机小分子催化剂. 与(硫)脲催化剂相比, 其结构更具有刚性, 从而限制催化剂构象发生改变. 方酰胺的两个 N—H 基团之间的距离较硫脲更宽, 同时, 由于双羰基的吸电子效应, 表现出更强的酸性和更强的氢键供体活性^[23], 因而, 具有优秀的催化活性和立体选择性, 能够对特定底物进行良好的识别. 近年来, 手性胺-方酰胺催化剂作为新型的强大氢键诱导双功能有机催化剂在不对称合成领域得到了迅速的

发展^[24]. 在不对称 Pictet-Spengler 反应中也被广泛应用.

2018 年, Qi 等^[25]将金鸡纳碱-方酰胺催化剂 **Cat 6** 应用于色胺衍生物与醛的不对称 Pictet-Spengler 反应中. 以 76%~95% 的产率和 20%~99% 的对映选

择性获得手性四氢- β -咔啉. 该反应方法的优点是温和简便, 底物范围广泛, 为合成更多不同取代基的四氢- β -咔啉衍生物提供了新策略 (图 14). 该课题组基于 DFT 计算, 推测此反应机理如图 15 所示: 催化

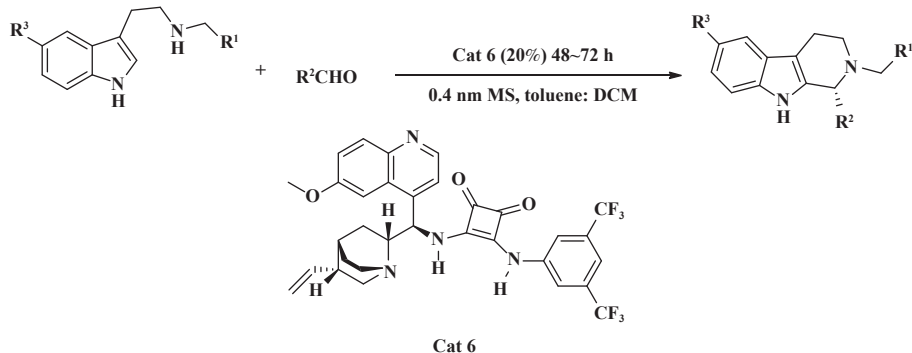


图 14 Cat 6 催化色胺衍生物与醛的不对称 Pictet-Spengler 反应

Fig.14 Asymmetric Pictet-Spengler reaction of tryptamine derivatives with aldehydes catalyzed by Cat 6

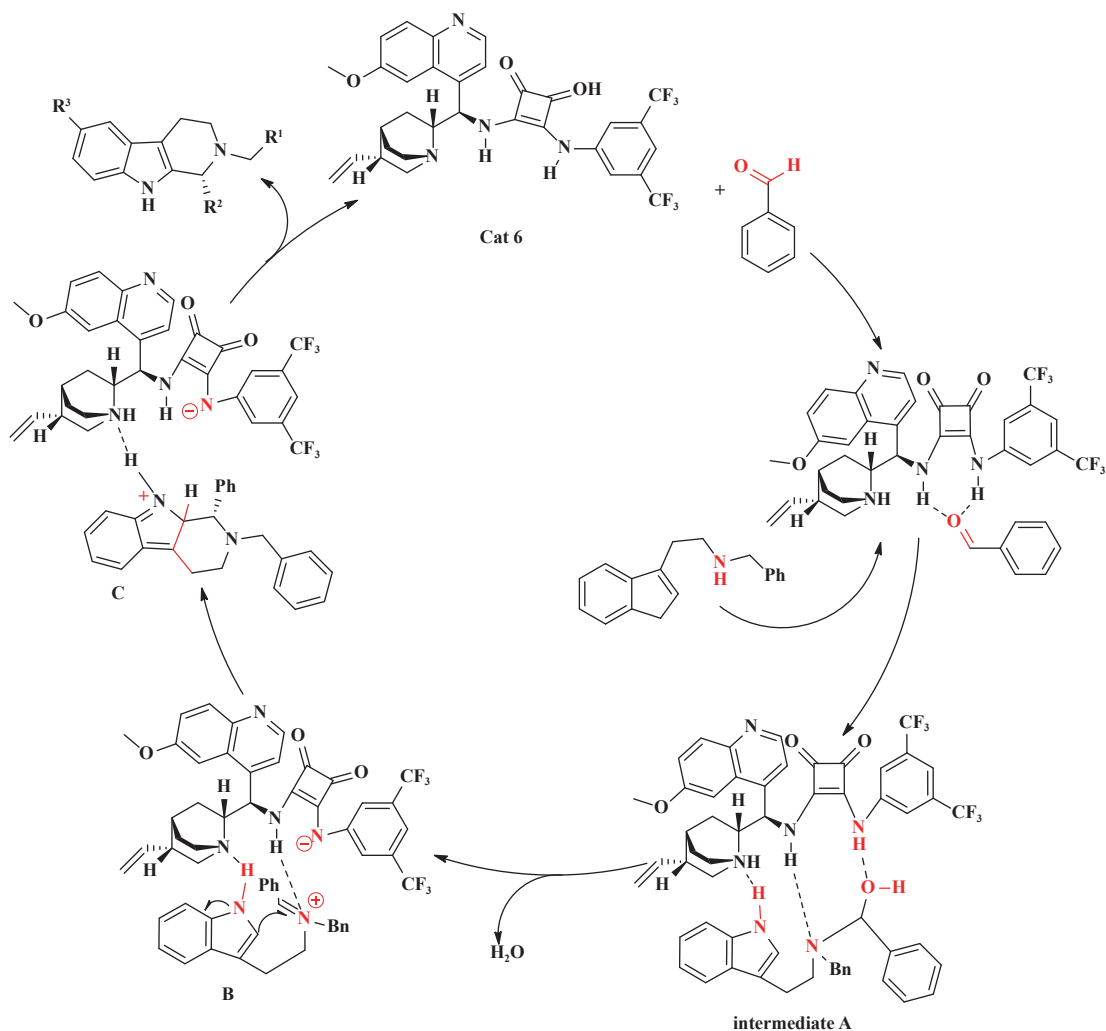


图 15 Cat 6 催化色胺衍生物与醛的不对称 Pictet-Spengler 反应机理

Fig.15 The mechanism of asymmetric Pictet-Spengler reaction of tryptamine derivatives with aldehydes catalyzed by Cat 6

剂 **Cat 6** 结构中两个酰胺 N 与醛羰基形成氢键, 然后色胺对羰基碳进行亲核进攻, 得到中间体 **A**, 消除一分子水后产生离子对 **B**, 进而, 通过分子内 Mannich 反应得到 **C**, 最后经质子转移获得目标产物。

2020 年, Andres 小组^[26]报道使用多达 35 种不同的手性(硫)脲类和方酰胺类衍生物催化色胺和 2,3-戊二酮的不对称 Pictet-Spengler 反应. 筛选出最

佳催化剂为含有 (2*R*)-苈基-吡咯-L-亮氨酸-方酰胺结构的 **Cat 7**(图 16). 将其在最佳反应条件下进行催化色胺和 2,3-戊二酮的不对称 P-S 反应, 以 88% 的对映选择性获得 *S*-构型四氢-β-咔啉主产物, 并可放大至 g 级. 进而以 (*S*)-四氢-β-咔啉为原料, 经过 5 步反应, 实现了天然产物 (-)-Arborisidine 的不对称全合成(图 17).

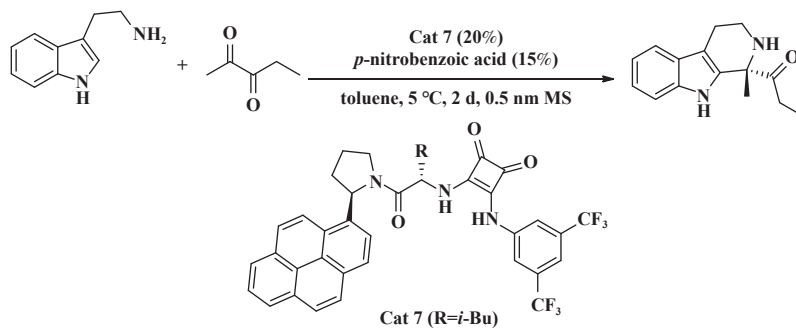


图 16 Cat 7 催化色胺与 2,3-戊二酮的不对称 Pictet-Spengler 反应

Fig.16 Asymmetric Pictet-Spengler reaction of tryptamine with 2,3-pentanedione catalyzed by Cat 7

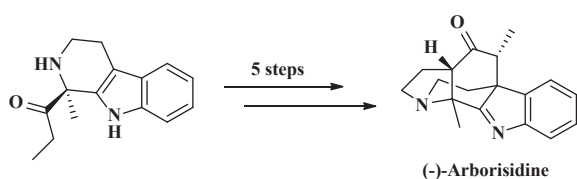


图 17 吲哚生物碱 (-)-Arborisidine 的合成

Fig.17 Synthesis of indole alkaloids (-)-Arborisidine

2021 年, Kondo 等^[27]报道了手性方酰胺催化剂 **Cat 8** 催化色胺或异色胺与醛的不对称 Pictet-Spengler 反应(图 18). 通过加入琥珀酸或苯甲酸为添加剂, 能够有效提高反应的对映选择性. 将催化剂用于多种不同芳香醛及脂肪醛与色胺或异色胺的不对称 P-S 反应, 分别以 79%~95% *ee* 和 95%~99% *ee* 得到一系列不同取代基的手性四氢-β-咔啉和四氢-γ-咔啉化合物。

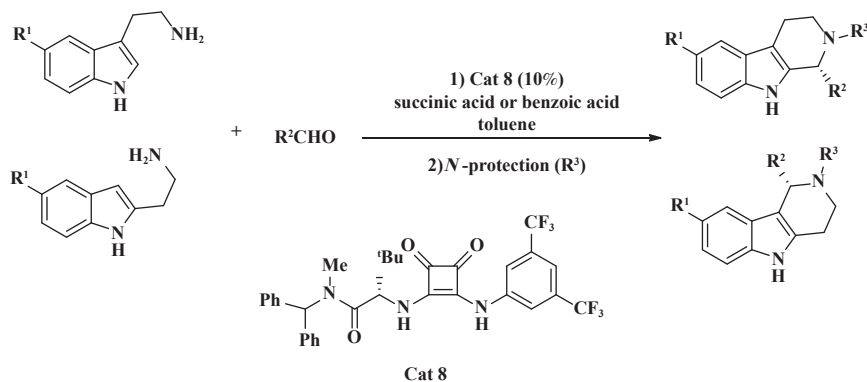


图 18 Cat 8 催化色胺/异色胺与醛的不对称 Pictet-Spengler 反应

Fig.18 Asymmetric Pictet-Spengler reaction of tryptamine or isotryptamine with benzaldehyde catalyzed by Cat 8

进而, 将四氢-β-咔啉和四氢-γ-咔啉用于非对映选择性氧化重排反应构建手性 C3-螺 2-羟吲哚-吡

咯烷(图 19(1)) 和 C2 螺 3-羟吲哚-吡咯烷化合物(图 19(2)). 值得一提的是, 四氢-β-咔啉和四氢-γ-咔

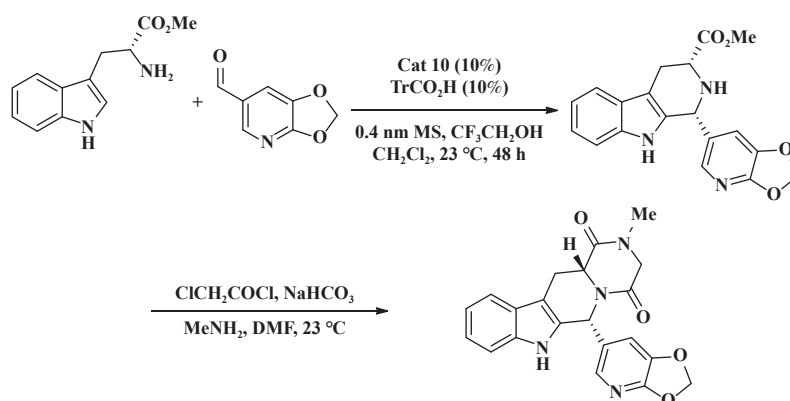


图 21 他达拉非类似物的合成

Fig.21 Synthesis of tadalafil analogues

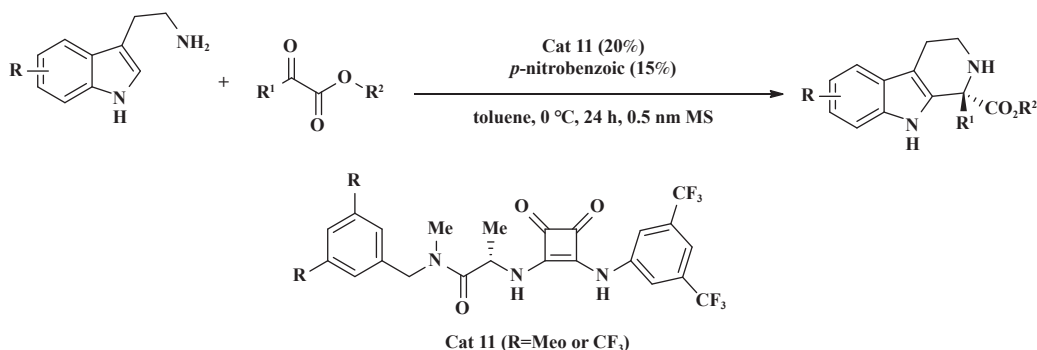
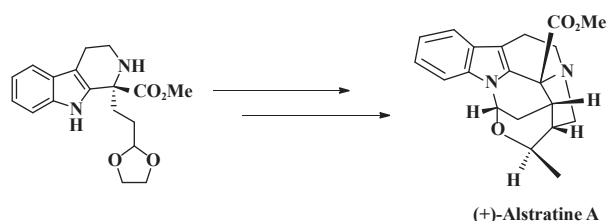
图 22 Cat 11 催化色胺与 α -酮酸酯的不对称 Pictet-Spengler 反应Fig.22 Asymmetric Pictet-Spengler reaction of tryptamine with α -keto acid esters catalyzed by Cat 11

图 23 吲哚生物碱 (+)-Alstratine A 的合成

Fig.23 Synthesis of indole alkaloids (+)-Alstratine A

3 其他催化剂 Pictet-Spengler 反应

2021 年, Retini 等^[30] 基于阴离子识别化学理念, 设计、合成了一种新型 C2 对称的手性硫脲化合物 **Cat 12**, 将其与对甲氧基苯甲酸通过阴离子结合进行催化色胺和醛的不对称 Pictet-Spengler 反应. 作者将多种 Brønsted 酸作为辅助催化剂用于该反应, 实验结果表明, 如果不加入 Brønsted 酸, 则反应不能进行. 当加入强酸, 如: 对甲基苯磺酸、磷酸二苯

酯等时, 则不利于催化活性, 几乎没有立体选择性. 当加入弱酸, 如: 扁桃酸, 则对位取代苯酚反应产率极低 (<10%). 而具有适当 pKa(4.2) 的苯甲酸能够明显提高催化活性, 进一步筛选得到最适合的酸为对甲氧基苯甲酸. 与 **Cat 12** 配对, 在筛选的最佳条件下, 以 40%~93% 的产率和 34%~95% 的对映选择性得到四氢- β -咔啉(图 24), 并确定产物的绝对构型为 **R**. 为进一步研究催化剂的作用, 该小组对催化剂进行氢谱分析, 当加入至少 1equiv 苯甲酸时, 脲结构中的 N—H 向低场位移, 而芳环上的氢也发生了位移. 氢谱数据证实了, 在催化剂刚性结构腔内, (硫)脲 N—H 通过氢键与苯甲酸根阴离子协同结合.

2022 年, Riegel 等^[31] 使用手性硫脲 **Cat 13** 和吲哚盐助催化剂来进行催化色胺醇和苯甲醛的不对称氧杂-Pictet-Spengler 反应(图 25), 获得了 51% : 49%~70% : 30% *er*, 并提出了 **Cat 13** 和吲哚盐匹配的阴离子结合结构和不形成阴离子结合的错配结构(图 26). 通过可变时间归一化动力学分析阐明作

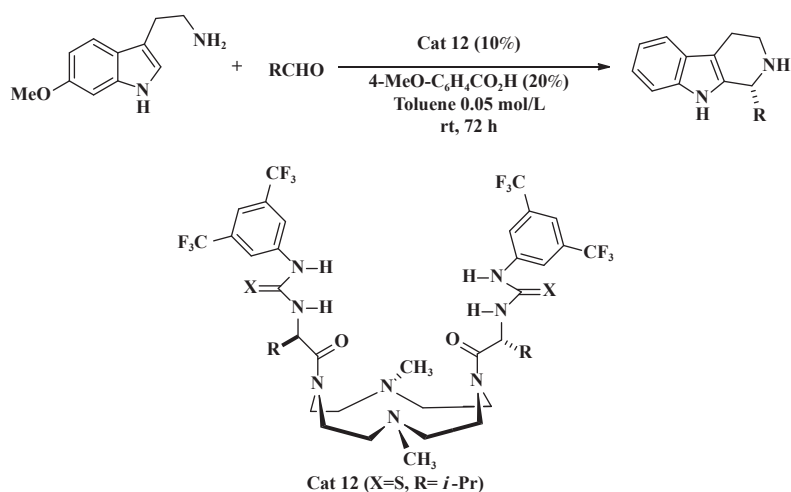


图 24 Cat 12 催化色胺与醛的不对称 Pictet-Spengler 反应

Fig.24 Asymmetric Pictet-Spengler reaction of tryptamine with aldehyde derivatives catalyzed by Cat 12

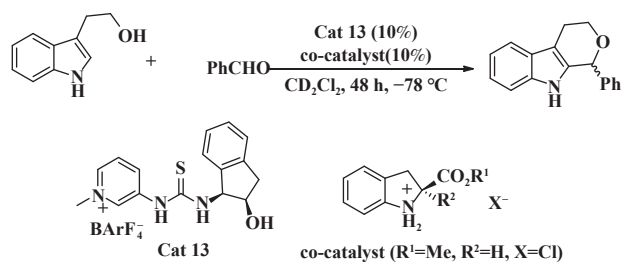


图 25 Cat 13 催化色胺酸与苯甲醛的不对称 Pictet-Spengler 反应

Fig.25 Asymmetric Pictet-Spengler reaction of tryptophan with benzaldehyde catalyzed by Cat 13

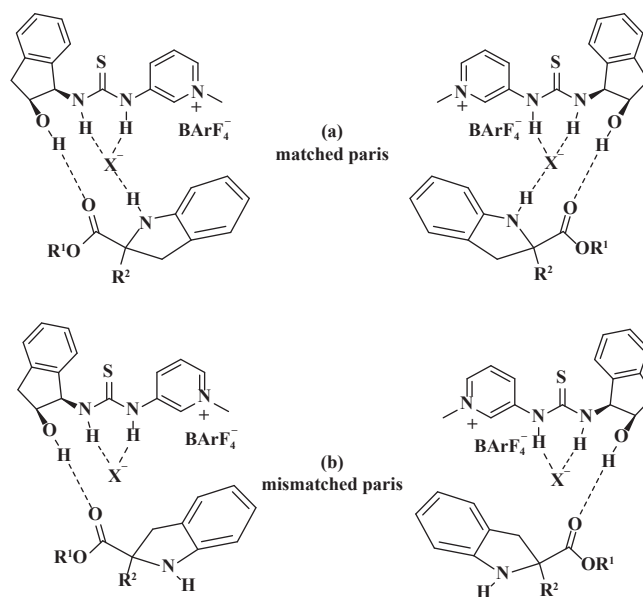


图 26 (a) 协同阴离子结合的配合物结构; (b) 不产生结合的错配结构

Fig.26 Proposed structures of (a) cooperative anion binding complexes and (b) mismatched interactions that do not result in binding complexes

用机制, 为开发更具选择性的电荷增强催化体系提供了新方法.

2022 年, 张敏等^[32] 设计、合成 C2 对称的多氢键硫酰胺催化剂 **Cat 14**, 将其用于色胺和苯甲醛衍生物的不对称 Pictet-Spengler 反应 (图 27). 该催化剂基于轴手性联二萘酚结构, 具有多活性中心、多氢键且结构上下对称、可调等优点. 在筛选的最佳催化剂条件下, 以 71%~88% 的对映选择性获得四氢- β -咔啉衍生物.

2022 年, Andres 课题组^[33] 首次报道了不对称

催化色胺与 α -酮酰胺的 Pictet-Spengler 反应, 得到 1,1-二取代四氢- β -咔啉化合物 (图 28). 作者设计、合成了一系列含有脲基的新型脯氨酸衍生物, 筛选出最佳催化剂 **Cat 15**. 其结构中的两个萘基对催化活性非常重要. 该类催化剂不同于经典的双 H 键供体催化剂, 为单 H 键供体, 表现出更优的催化活性, 在筛选的最佳反应条件下获得了 84%~97% 的对映选择性. 此外, 作者将该方法用于 peganumine A 的关键片段及抗肿瘤化合物 ZINC12863423 的合成中.

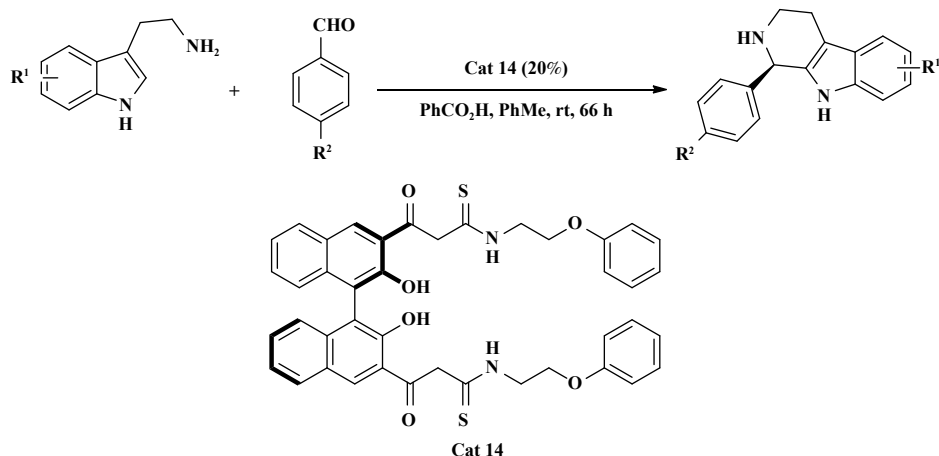


图 27 Cat 14 催化色胺与苯甲醛衍生物的不对称 Pictet-Spengler 反应

Fig.27 Asymmetric Pictet-Spengler reaction of tryptamine with benzaldehyde derivatives catalyzed by Cat 14

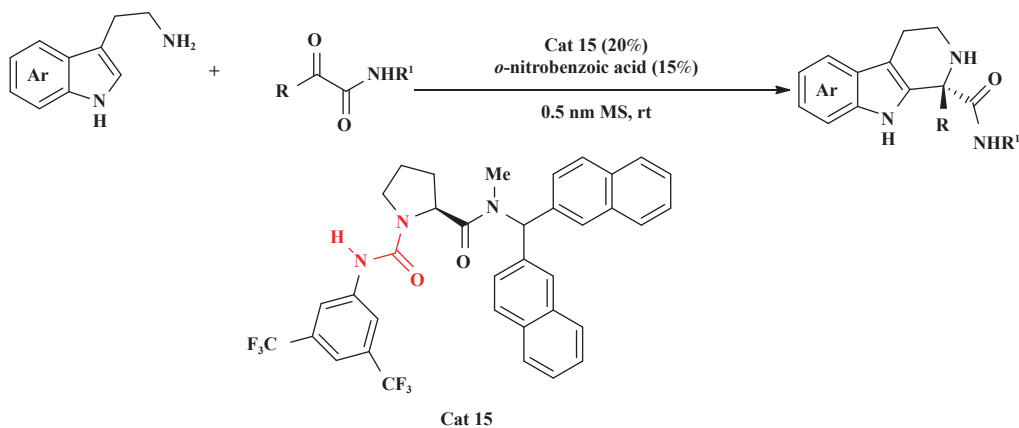


图 28 Cat 15 催化色胺与 α -酮酰胺的不对称 Pictet-Spengler 反应

Fig.28 Asymmetric Pictet-Spengler reaction of tryptamine with α -ketoamide catalyzed by Cat 15

实验结果表明, 如果单独使用催化剂而没有苯甲酸的助催化, 则该反应无法进行. 因此, 提出了一种由催化剂 **Cat 15**、邻硝基苯甲酸及反应物之间

的多氢键和 π - π 相互作用的三元配合物过渡态模型, 从而获得 S-构型的主产物 (图 29).

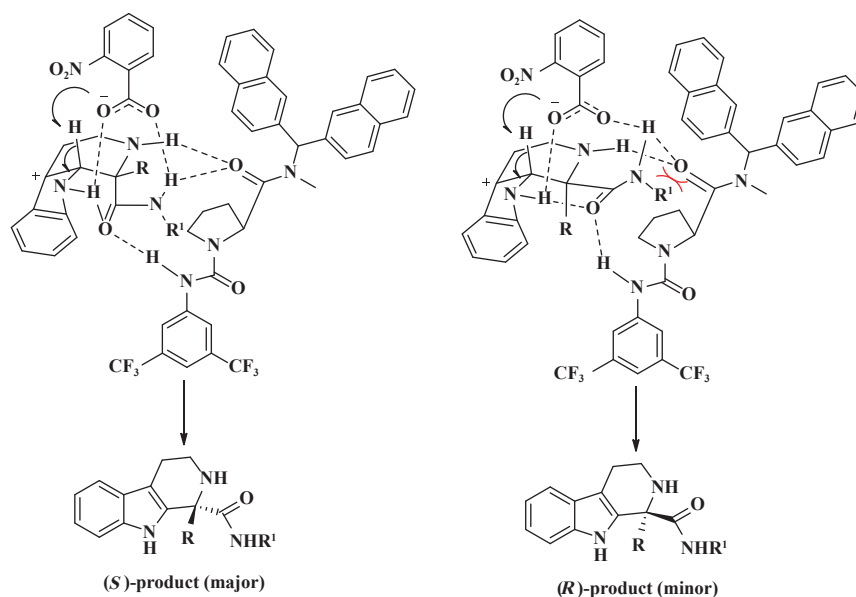


图 29 根据反应的对映选择性推测的反应过渡态

Fig.29 Speculative model for the observed enantioselectivity

4 总结与展望

综上所述, 不对称 Pictet-Spengler 反应是构建手性四氢- β -咔啉化合物最直接有效的方法, 反应产物四氢- β -咔啉应用广泛, 可以进一步通过氧化重排反应获得螺环氧化吲哚化合物; 其可以作为关键的中间体构建多种天然生物碱; 也可以用于合成生物活性化合物等。因此, 对不对称 Pictet-Spengler 反应的研究具有重要意义。近年来, 有机催化不对称 Pictet-Spengler 反应的研究和应用已经取得了一定的进展。常见的有机小分子催化剂主要为手性磷酸和手性方酰胺类催化剂。值得一提的是, 大多数磷酸催化剂可以单独催化不对称 Pictet-Spengler 反应, 而其他类型的有机催化剂在大多数情况下需要与 Brønsted 酸共同作用才能够催化该反应, 并且选择与催化剂匹配的酸对反应的立体选择性非常重要。

不对称 Pictet-Spengler 反应为合成手性四氢- β -咔啉化合物提供了一种简便的方法, 具有广阔的发展空间, 但此类反应目前仍然存在着局限性, 如: 催化剂种类有限、催化剂用量大、普适性差等问题。因此, 开发新型高性能、价廉易得的手性催化剂, 扩展反应类型, 拓宽底物范围, 获得更好的立体选择性等仍然是研究的重点。随着不对称催化领域研究的不断深入, 有机催化不对称 Pictet-Spengler 反应在有机合成领域将具有更大的应用价值。

参考文献:

- [1] Deng Xiao-li(邓晓莉), Cheng Long(程 龙), Liu Zheng(刘 征), *et al.* Synthesis and anti-fungal activities of novel tetrahydro- β -carboline derivatives (新型四氢- β -咔啉类化合物的合成及其抑菌活性)[J]. *Chin J Synth Chem*(合成化学), 2018, **26**(7): 469–473+502.
- [2] Cao R, Chen Q, Hou X, *et al.* Synthesis, acute toxicities, and antitumor effects of novel 9-substituted β -carboline derivatives[J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, **12**(17): 4613–4623.
- [3] Deng Yu(邓 余), Wang qiu-Ru(王秋入), Wang Jian-Hua(王建华), *et al.* Advances in β -carboline alkaloids from natural products and their biological activities(天然产物中的 β -咔啉生物碱及其生物活性研究进展)[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2017, **48**(11): 2353–2364.
- [4] Chen J, Yan X H, Dong J H, *et al.* Tobacco mosaic virus (TMV) inhibitors from *Picrasma quassioides* Benn[J]. *J Agric Food Chem*, 2009, **57**(15): 6590–6595.
- [5] Tang J G, Wang Y H, Wang R R, *et al.* Synthesis of analogues of Flazin, in particular, Flazinamide, as promising anti - HIV agents[J]. *Chem Biodivers*, 2008, **5**(3): 447–460.
- [6] Chen Z, Cao R, Shi B, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 1, 9-disubstituted β -carbolines as potent DNA intercalating and cytotoxic agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2011, **46**(10): 5127–5137.
- [7] Barsanti P A, Wang W, Ni Z J, *et al.* The discovery of tetrahydro- β -carbolines as inhibitors of the kinesin Eg5[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, **20**(1): 157–160.
- [8] Pictet A, Spengler T. Über die bildung von isochinolin-

- derivatendurch einwirkung von methylal auf phenyl-äthylamin, phenyl-alanin und tyrosin[J]. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1911, **44**(3): 2030–2036.
- [9] Tatsui G. Über die Synthese von carbolinderivaten[J]. *Yakugaku Zasshi*, 1928, **48**: 453–459.
- [10] Zheng C, Xia Z L, You S L. Unified mechanistic understandings of Pictet-Spengler reactions[J]. *Chem*, 2018, **4**(8): 1952–1966.
- [11] Stoeckigt J, Husson H P, Kan-Fan C, *et al.* Cathenamine, a central intermediate in the cell free biosynthesis of ajmalicine and related indole alkaloids[J]. *J Chem Soc Chem Commun*, 1977, **1977**(6): 164–166.
- [12] Zheng C, You S L. Exploring the chemistry of spiroindolenines by mechanistically-driven reaction development: Asymmetric Pictet-Spengler-type reactions and beyond[J]. *Acc Chem Res*, 2020, **53**(4): 974–987.
- [13] Stöckigt J, Antonchick A P, Wu F, *et al.* The Pictet-Spengler reaction in nature and in organic chemistry[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2011, **50**(37): 8538–8564.
- [14] Cox E D, Cook J M. The Pictet-Spengler condensation: a new direction for an old reaction[J]. *Chem Rev*, 1995, **95**(6): 1797–1842.
- [15] Pulka K. Pictet-Spengler reactions for the synthesis of pharmaceutically relevant heterocycles[J]. *Curr Opin Drug Disc*, 2010, **13**(6): 669–684.
- [16] Akiyama T, Itoh J, Yokota K, *et al.* Enantioselective mannich-type reaction catalyzed by a chiral brønsted-acid[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2004, **43**(12): 1566–1568.
- [17] Wang X W, Li X, Chen M W, *et al.* Chiral phosphoric acid-catalyzed Pictet-Spengler reactions for synthesis of 5', 11'-dihydrospiro [indoline-3, 6'-indolo[3, 2-c] quinolin]-2-ones containing quaternary stereocenters[J]. *J Org Chem*, 2021, **86**(9): 6897–6906.
- [18] Wang X W, Huang W J, Wang H, *et al.* Chiral-phosphoric-acid-catalyzed C6-selective Pictet-Spengler reactions for construction of polycyclic indoles containing spiro quaternary stereocenters[J]. *Org Lett*, 2022, **24**(8): 1727–1731.
- [19] Nakamura S, Matsuda Y, Takehara T, *et al.* Enantioselective Pictet-Spengler reaction of acyclic α -ketoester using chiral imidazoline-phosphoric acid catalysts[J]. *Org Lett*, 2022, **24**(4): 1072–1076.
- [20] Long D, Zhao G, Liu Z, *et al.* Enantioselective Pictet-Spengler condensation to access the total synthesis of (+)-Tabertingine[J]. *Eur J Org Chem*, 2022, **2022**(10): e202200088.
- [21] Liu M, Li W, Huang M, *et al.* Enantioselective intramolecular Pictet-Spengler type annulation of indole-linked 3-methyleisindolin-1-ones[J]. *New J Chem*, 2022, **46**(20): 9582–9586.
- [22] Malerich J P, Hagihara K, Rawal V H. Chiral squaramide derivatives are excellent hydrogen bond donor catalysts[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, **130**(44): 14416–14417.
- [23] Ni X, Li X, Wang Z, *et al.* Squaramide equilibrium acidities in DMSO[J]. *Org Lett*, 2014, **16**(6): 1786–1789.
- [24] Storer R I, Aciro C, Jones L H. Squaramides: Physical properties, synthesis and applications[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, **40**(5): 2330–2346.
- [25] Qi L, Hou H, Ling F, *et al.* The cinchona alkaloid squaramide catalyzed asymmetric Pictet-Spengler reaction and related theoretical studies[J]. *Org Biomol Chem*, 2018, **16**(4): 566–574.
- [26] Andres R, Wang Q, Zhu J, *et al.* Asymmetric total synthesis of (–)-Arborisidine and (–)-19-epi-Arborisidine enabled by a catalytic enantioselective Pictet-Spengler reaction[J]. *J Am Chem Soc*, 2020, **142**(33): 14276–14285.
- [27] Kondo M, Matsuyama N, Aye T Z, *et al.* Practical stereoselective synthesis of C3-spirooxindole-and C2-spiropseudindoxyl-pyrrolidines via organocatalyzed Pictet-Spengler reaction/oxidative rearrangement sequence[J]. *Adv Synth Catal*, 2021, **363**(10): 2648–2663.
- [28] Chan Y C, Sak M H, Frank S A, *et al.* Tunable and cooperative catalysis for enantioselective Pictet-Spengler reaction with varied nitrogen-containing heterocyclic carboxaldehydes[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, **60**(46): 24573–24581.
- [29] Andres R, Sun F, Wang Q, *et al.* Organocatalytic enantioselective Pictet-Spengler reaction of α -ketoesters: Development and application to the total synthesis of (+)-Alstratine A[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2023, **62**(1): e202213831.
- [30] Retini M, Bartoccini F, Zappia G, *et al.* Novel, chiral and enantiopure C2-symmetric thioureas promote asymmetric protio-Pictet-Spengler reactions by anion-binding catalysis[J]. *Eur J Org Chem*, 2021, **2021**(5): 825–829.
- [31] Riegel G F, Payne C, Kass S R, *et al.* Effects of Brønsted acid cocatalysts on the activities and selectivities of charge-enhanced thiourea organocatalysts in Friedel-Crafts and oxa-Pictet-Spengler reactions[J]. *J Phys Org Chem*, 2022, **35**(11): e4321.
- [32] Zhang Min(张敏), Gan Kun(甘坤), Liu Li(刘莉), *et al.* Asymmetric Pictet-Spengler cyclization reaction catalyzed by chiral thiourea(手性双硫脲催化不对称 Pictet-Spengler 环化反应)[J]. *J Yunnan Univer Nat Sci Edit*(云南大学学报(自然科学版)), 2022, **44**(4): 812–821.
- [33] Andres R, Wang Q, Zhu J, *et al.* Catalytic enantioselective Pictet-Spengler reaction of α -ketoamides catalyzed by a single H-bond donor organocatalyst[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, **134**(19): e202201788.

Research Progress in Organocatalytic Asymmetric Pictet-Spengler Reaction

SUN Yu-hong^{1,2}, ZHAO Wei-jia, MU Hong-wen, WANG Li-ming^{1*}, JIN Ying^{1,2*}

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

Abstract: As the bioactive key skeleton, chiral tetrahydro- β -carboline (THBC) has been widely found in natural products and pharmaceutical. Asymmetric Pictet-Spengler reaction is a direct way to construct chiral tetrahydro- β -carboline compounds. In this paper, the research progress of organocatalyzed asymmetric Pictet-Spengler reaction in recent five years was reviewed according to the types of catalysts: chiral phosphoric acid, chiral squarylamide and other catalysts.

Key words: tetrahydro- β -carboline; Pictet-Spengler reaction; asymmetric catalysis

欢迎订阅

《分子催化》是由中国科学院主管、科学出版社出版,由中国科学院兰州化学物理研究所主办的向国内外公开发行的学术刊物. 主要报导有关分子催化方面的最新进展与研究成果. 辟有学术论文、研究简报、研究快报及进展评述等栏目. 内容侧重于络合催化、酶催化、光助催化、催化过程中的立体化学问题、催化反应机理与动力学、催化剂表面态的研究及量子化学在催化学科中的应用等. 工业催化过程中均相催化剂、固载化的均相催化剂、固载化的酶催化剂等的活化、失活和再生,以及用于新催化过程的催化剂的优选与表征等方面的稿件,本刊也很欢迎. 读者对象主要是科研单位及工矿企业中从事催化工作的科技人员、研究生、高等院校化学系和化工系师生. 欢迎相关专业人员投稿.

本刊为双月刊,每逢双月末出版,大 16 开本,约 16 万字,每册定价 30.00 元.

本刊为国内外公开发行. 中国标准刊号: ISSN 1001-3555 / CN62-1039 / O6. 邮发代号: 54-69.

E-mail: FZCH@licp.cas.cn 网址: www.jmcchina.org

通过兰州市邮局发行. 亦可向本刊编辑部直接函购.

本部地址: 甘肃兰州市中国科学院兰州化学物理研究所《分子催化》编辑部

邮政编码: 730000; 电话: (0931) 4968226; 传真: (0931) 8277088.