

三组分“一锅法”合成螺环类吡咯烷化合物

doi:10.3969/j.issn.1674-7100.2020.01.006

侯清麟¹ 尤瑶瑶¹
张琛² 张凯强²
宋鑫落² 陈慧²
王海飞²

1. 湖南工业大学
包装与材料工程学院
湖南 株洲 412007

2. 湖南工业大学
生命科学与化学学院
湖南 株洲 412007

摘要: 为高效合成螺环类吡咯烷化合物, 以不同的芳香醛、甘氨酸叔丁酯和 α -亚甲基- γ -丁内酯为原料、 N,N' -二异丙基碳二亚胺(DIC)为脱水剂、 Ag_2O/Ph_3P 为金属络合物催化剂, 通过1,3-偶极环加成反应完成了螺环类吡咯烷骨架的构建。经过条件及底物筛选后, 高产率、高选择性合成了7个螺环类吡咯烷化合物。结果表明: 该反应原料廉价易得, 反应条件温和且无需氩气保护, 合成步骤简捷, 不经分离, 通过一锅法原位生成1,3偶极子, 反应效率大大提升。

关键词: 三组分; 一锅法; 氧化银; 吡咯烷化合物

中图分类号: O626.2 **文献标志码:** A

文章编号: 1674-7100(2020)01-0043-07

引文格式: 侯清麟, 尤瑶瑶, 张琛, 等. 三组分“一锅法”合成螺环类吡咯烷化合物[J]. 包装学报, 2020, 12(1): 43-49.

0 引言

螺环吡咯烷化合物作为一类结构特殊的杂环, 其结构单元广泛存在于具有多种显著生物活性的药物及天然和非天然产物中。如图1所示, 螺环吡咯烷骨架A和B分别是合成海洋生物碱(-)-sarain A和三尖杉生物碱B的关键中间体^[1-2], 而螺环吡咯烷C表现出重要的抗癌活性^[3]。鉴于许多生物碱中都含有螺环吡咯烷结构, 且其中大多数都有较显著的生物活性, 因此它的合成一直是国内外研究小组的重要课题^[4]。近30 a来, 螺环吡咯烷化合物研究取得较大进展, 其中金属络合物催化基于偶氮甲基叶立德参与的1,3-偶极环加成反应, 为高效构建这类螺环骨架结构和立体化学性质丰富的螺环类吡咯烷衍生物提供了一条有效、经济的途径^[5]。

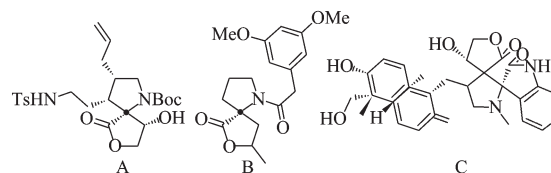


图1 含有螺环吡咯烷骨架的重要中间体
Fig. 1 Key intermediates with spirocyclic pyrrolidine skeleton

如图2所示, 1,3-偶极子是一类含有3个中心, 3个平行 π 轨道上分布4个电子共振结构的两性离子, 且能与亲偶极体进行1,3-偶极环加成反应。1,3-偶极子包含烯丙基阴离子以及炔丙基丙二烯阴离子两种共振结构。烯丙基阴离子通常包括八偶式和六重式两种结构式, 氧氮硫等杂原子都可以作为中心原子。1,3-偶极环加成反应是由偶极子与亲偶极体发生作

收稿日期: 2019-10-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21978076, 51674114, 61701176), 湖南省自然科学基金资助项目(2017JJ2067), 湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划基金资助项目(2018-621)

作者简介: 侯清麟(1956-), 男, 湖南安仁人, 湖南工业大学教授, 博士, 主要从事流体包裹体热力学方面的研究,
E-mail: qinglinhou@aliyun.com

通信作者: 王海飞(1979-), 男, 安徽亳州人, 湖南工业大学副研究员, 博士, 主要从事有机合成方面的教学与研究,
E-mail: wanghaifei@hut.edu.cn

用, 经过含有五元环总电子数 6π 体系的过渡态, 使旧的 π 键断裂形成新的 σ 键, 从而生成新的五元杂环化合物^[6]。

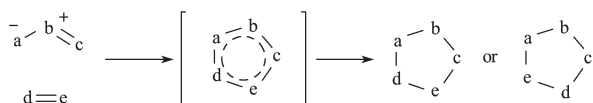


图2 1,3-偶极环加成反应机理

Fig. 2 1,3-dipolar cycloaddition reaction mechanism

Chen X. H. 等^[7]通过有机催化 N-乙酰-2-氧化吲哚衍生的 α, β -不饱和烯炔化合物和原位形成的偶氮甲碱叶立德之间的 1,3-偶极环加成反应, 高对映选择性地实现了螺吲哚环类吡咯烷衍生物的合成。A. P. Antonchick、Liu T. L. 等^[8-10]分别报道了 Cu(I) 催化的偶氮甲碱叶立德参与的 1,3-偶极环加成反应, 同样高对映选择性地实现了该类骨架的合成, 其中后者得到 *exo*-构型的产物。A. Awata、Wang L. 等^[11-12]分别利用 Ni(II) 配合物和氨基硫脲类催化剂也实现了螺环类吡咯烷化合物的高效合成。综上所述, 高效合成螺环类吡咯烷化合物已取得较大的进展。但以上课题组均是先制备亚胺叶立德, 再进行 [3+2] 环加成反应。然而, 使用三组分“一锅法”制备此类化合物的研究鲜有报道。Liu T. L. 等^[13]利用环丙基乙酸酯和偶氮甲碱叶立德为原料, 通过 1,3-偶极环加成反应, 简便、高效地合成了系列 5-氮杂螺庚烷类化合物, 为后续其它螺环骨架的合成提供了新途径。随后, 该小组利用 AgOAc/(S)-TF-Biphosphos 络合催化偶氮甲碱叶立德与 α, α, β -三取代亚烷基环戊酮之间的 1,3-偶极环加成反应, 实现了系列环戊酮类螺环化合物的合成^[14]。Zhang Z. H. 等^[15]报道了手性磷酸催化氮杂内酯和亚甲基吲哚酮之间的环加成反应, 高产率、高对映选择性地制备了 3,3'-吡咯烷基螺环类化合物。Li F. F. 等^[16]利用 Cu(OTf)₂/DM-Segphos 催化体系, 协同催化苯并异噻唑-2,2-二氧化物-3-叶立德与亚胺叶立德之间的 1,3-偶极环加成反应, 高效合成了系列螺环苯并异噻唑类衍生物。对此, 本课题组以不同系列的芳香醛和甘氨酸叔丁酯为原料, 在 DIC (N,N'-diisopropylcarbodiimide) 脱水剂的作用下原位生成偶氮甲碱叶立德, 不经分离, 经 Ag₂O/Ph₃P 络合催化此叶立德和 α -亚甲基- γ -丁内酯之间的 1,3-偶极环加成反应, 利用三组分“一锅法”高效构建不同取代的螺环类吡咯烷衍生物。此方法不仅省去了制备亚胺叶立德的繁琐步骤, 而且提高了

反应效率。亚胺叶立德是一种不稳定的物质, 易分解为胺和相应的醛, 原位生成因有脱水剂的存在, 生成亚胺的反应会持续正向进行, 从而使反应效率大大提高。

1 实验试剂与仪器

石油醚、乙酸乙酯、二氯甲烷, 均为分析纯, 天津津东天正精细化学试剂厂生产; 甲苯、甘氨酸叔丁酯、无水硫酸镁, 上海泰坦科技股份有限公司生产; 氧化银、N,N'-二异丙基碳二亚胺、 α -亚甲基- γ -丁内酯, 安耐吉公司生产。

核磁共振仪, Bruker AV400 MHz 型, 瑞士 Bruker 公司生产; 数显智能控温磁力搅拌器, SZCL-3B 型; 磁力低温反应器, 巩义市予华仪器责任有限公司生产; 分析电子天平, JA1003 型, 上海舜宇恒平科学仪器有限公司生产; 远红外快速恒温干燥箱, YHG-600 型, 上海跃进医疗器械厂生产; 旋转蒸发器, R201D 型, 郑州市亚荣仪器有限公司生产。

2 反应条件筛选及底物适应性探究

2.1 反应条件的筛选

反应条件筛选结果见表 1。

表 1 反应条件筛选结果表

Table 1 Screening reaction conditions

序号	金属催化剂	溶剂	脱水剂	反应时间/h	产率/%
1	Ag ₂ O	甲苯	Mg ₂ SO ₄	12	48
2	Ag ₂ O	甲苯	4A 分子筛	>24	26
3	Ag ₂ O	甲苯	DCC	2	87
4	Ag ₂ O	甲苯	DIC	1	90
5	AgOTf	甲苯	DIC	8	82
6	Ag ₂ CO ₃	甲苯	DIC	2	85
7	AgOAc	甲苯	DIC	2	79
8	Ag ₂ O	四氢呋喃	DIC	4	75
9	Ag ₂ O	二氯甲烷	DIC	3	89
10	Ag ₂ O	乙酸乙酯	DIC	>24	68

注: 反应条件为脱水剂 (2 eq.)、金属盐 (ML_n, 0.008 mmol)、三苯基膦 (0.008 mmol)、三乙胺 (Et₃N, 0.01 mmol)、溶剂 (1.4 mL); 产率为柱层析分离提纯后的。

第一组测试, 以氧化银 / 三苯基膦 / 三乙胺为催化剂, 苯甲醛 (0.3 mmol)、甘氨酸叔丁酯 (0.3 mmol) 和 α -亚甲基- γ -丁内酯 (0.2 mmol) 为原料, 探索不同脱水剂, 如硫酸镁 (Mg₂SO₄)、4A 分子筛、N,N'-二环己基碳二亚胺 (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、DIC 对反应的影响 (见

表 1 中序号 1~4; 反应式见图 3)。筛选结果表明: 当 DIC 为脱水剂时, 反应速率、产率达到最优。第二组测试, 在 DIC 脱水剂作用下, 探索不同银试剂(如 Ag_2O 、三氟甲磺酸银 (AgOTf)、碳酸银 (Ag_2CO_3) 和醋酸银 (AgOAc) 等) 对反应速率及产率的影响(见表 1 中序号 4~7)。结果表明: 以 Ag_2O 为金属催化剂时, 催化效果是最好的, 反应 1 h 后, α -亚甲基- γ -

丁内酯消耗完全, 柱层析分离后可以获得 90% 的产率。第三组测试, 对反应溶剂(如甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、乙酸乙酯等)进行了筛选(见表 1 中序号 4, 8, 9, 10)。结果表明甲苯作溶剂时效果最好。因此, 三组分“一锅法”合成螺环类吡咯烷衍生物的最优条件是: DIC 为脱水剂, $\text{Ag}_2\text{O}/\text{Ph}_3\text{P}$ 为金属络合物催化体系, 甲苯为反应溶剂。

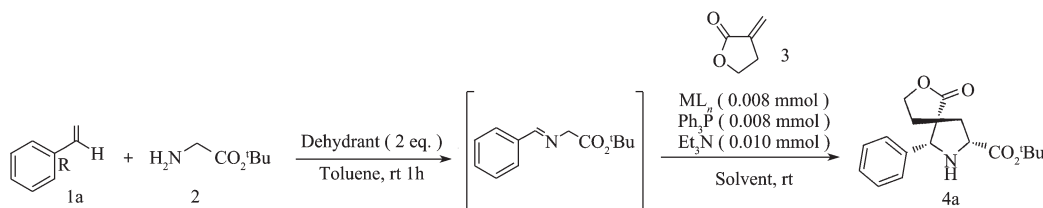


图 3 “一锅法”合成螺环类化合物 4a 的条件筛选

Fig. 3 Screening the conditions of one-pot synthesis of spiro pyrrolidine compound 4a

2.2 底物适应性探究

在最优反应条件下, 进一步对底物的适应性进行研究, 考察通过改变醛的 R 基团对反应结果的影响。反应式见图 4, 实验结果见表 2。结果表明: 当苯环上带有给电子基团(如甲基、甲氧基等)时, 反应速率会降低, 但产率并没有明显减少(见表 2 中序号

3~4); 当苯环上带有不同吸电子基团(如氟、氯、溴等)时, 反应速率并没有明显改善(相对 1), 几乎 1 h 原料便可以反应完全(见表 2 中序号 4~6); 若苯环换成呋喃环时, 反应速率会适当减慢, 但也能达到良好的产率即 88%(见表 2 中序号 7)。

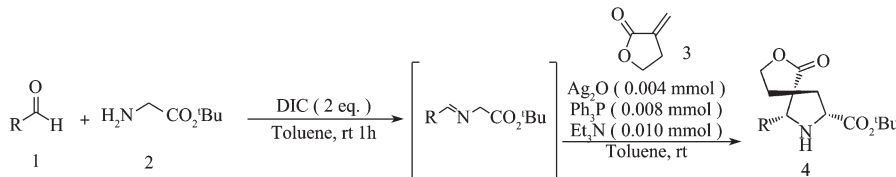


图 4 系列螺环类吡咯烷化合物 4 的“一锅法”合成

Fig. 4 One-pot synthesis of a series of spiro pyrrolidine compounds 4

表 2 底物适应性测试结果

Table 2 Test result of substrate adaptability

序号	电子基团(1, R)	反应时间/h	产物 4	产率/%
1	Ph(1a)	1.0	4a	90
2	2-MeOPh(1b)	1.5	4b	89
3	4-MeOPh(1c)	1.5	4c	90
4	2-FPh(1d)	1.0	4d	90
5	2-ClPh(1e)	1.0	4e	92
6	2-BrPh(1f)	1.0	4f	89
7	2-furyl(1g)	2.0	4g	88

注: 反应条件为 DIC (2 eq.)、 Ag_2O (0.004 mmol)、三苯基膦 (0.008 mmol)、三乙胺 (0.010 mmol)、溶剂 (1.4 mL); 产率为柱层析分离提纯后的。

3 机理分析

根据上述反应特征和产物结构, 本课题组提出了一种针对该催化体系的反应机理如图 5 所示。

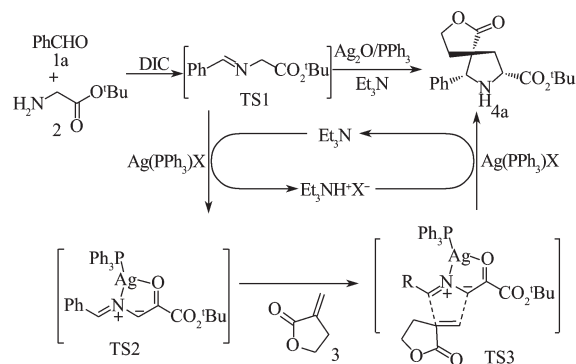


图 5 Ag_2O 促进的 1,3-偶极环加成反应机理

Fig. 5 Silver oxide-promoted 1,3-dipolar cycloaddition reaction mechanism

图 5 中, 首先苯甲醛 (1a) 和甘氨酸叔丁酯 (2) 在 DIC 脱水剂的作用下, 原位合成亚胺叶立德 TS1。此中间体无需分离, 在 $\text{Ag}_2\text{O}/\text{PPh}_3$ 和有机械三

乙胺的促进下, 形成活泼的银络合的 1,3- 偶极子中间过渡态 TS2。此过渡态 TS2 与 α - 亚甲基- γ - 丁内酯通过 1,3- 偶极环加成反应形成过渡态 TS3, 最后脱除银(I) 配体生成所需的化合物 4a, 完成催化循环。

4 实验部分

4.1 实验步骤

分别取 2 支试管, 其中 1 支试管加入甘氨酸叔丁酯(0.3 mmol) 和相应的醛(0.3 mmol) 溶解在甲苯(0.8 mL) 中, 再加入 1.2 当量的脱水剂, 搅拌 1 h。另 1 支试管加入氧化银(0.004 mmol) 和三苯基膦(0.008 mmol) 溶解在 0.6 mL 的甲苯中搅拌 30 min。然后把 2 支试管混合后加入 α - 亚甲基- γ - 丁内酯(0.2 mmol) 和三乙胺(0.04 mmol), 记下反应时间, 每 10 min 用薄层层析检测, 待原料反应完之后, 用洗脱剂($V_{\text{乙酸乙酯}}:V_{\text{石油醚}}=1:3$) 过柱, 旋干溶剂, 得到产物, 称重计算产率。

4.2 产物的表征数据

所有的螺环类吡咯烷产物经核磁共振的谱图($^1\text{H NMR}$ 和 $^{13}\text{C NMR}$) 已确认。4a、4c、4e 的谱图如图 6 所示。

以叔丁基-1-氧代-6-苯基-2-氧代-7-氮杂螺环[4.4]壬-8-羧酸酯(4a) 的核磁谱图为例。从化合物 4a 的 $^{13}\text{C NMR}$ 谱可看出(见图 6b), 化学位移在 100 以上的归属于不饱和碳, 即为苯环和羰基上的 6 个碳; 而化学位移在 100 以下的归属于饱和基团上的 9 个碳, 其中 77.00 左右的 3 个峰为溶剂峰氘代氯仿(CDCl_3), 由 $^{13}\text{C NMR}$ 谱可以粗略地推算出碳原子的个数。结合化合物 4a 的 $^1\text{H NMR}$ 谱进行分析(见图 6a), 可进一步确认, 化学位移在 7.41~7.33 之间的归属于苯环上的氢, 4.16 处单峰归属于苯环与吡咯烷相连的碳原子上的氢, 4.08~2.27 之间的氢归属于亚甲基、次甲基上的氢, 2.04 处宽峰归属于吡咯烷氮原子上的氢, 1.54 处单峰归属于叔丁基上的 9 个氢。其他物质的谱图, 如叔丁基-6-(4-甲氧基苯基)-1-氧代-2-氧代-7-氮杂螺环[4.4]壬-8-羧酸酯(见图 6c 和 6d) 中的给电子取代基与叔丁基-6-(2-氯苯基)-1-氧代-2-氧代-7-氮杂螺环[4.4]壬-8-羧酸酯(见图 6e 和 6f) 中的吸电子取代基, 都可采用类似的方法进行确证。含

有吸电子基团或给电子基团, 其化学位移会有所变化, 但不大, 从氢谱和碳谱上看, 含有给电子基团使部分氢和碳的化学位移向高场移动, 而吸电子基团使其化学位移向低场移动。

7 组实验数据如下。

4a: 产率为 90%(57 mg), 无色液体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33~7.41(m, 5H), 4.16(s, 1H), 4.03~4.08(m, 1H), 3.96(dd, $J=9.6, 5.6$ Hz, 1H), 3.50~3.57(m, 1H), 2.64(dd, $J=13.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.42~2.50(m, 1H), 2.27~2.35(m, 2H), 2.04(brs, 1H), 1.54(s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.8, 172.0, 136.9, 129.0, 128.9, 127.2, 82.0, 73.2, 65.3, 59.8, 53.8, 40.9, 33.1, 28.2。

4b: 产率为 89%(62 mg), 无色液体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.23~7.27(m, 1H), 6.99(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.83(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.8(s, 1H), 4.18~4.23(m, 1H), 3.91~4.01(m, 2H), 3.83~3.86(m, 1H), 3.79(s, 3H), 2.53~3.58(m, 1H), 2.45~2.50(m, 1H), 2.14(dd, $J=13.2, 8.0$ Hz, 1H), 1.53(s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.3, 172.4, 156.5, 128.9, 127.2, 121.0, 110.0, 81.8, 65.2, 63.9, 59.8, 55.1, 54.0, 42.2, 40.3, 34.9, 28.1, 23.5。

4c: 产率为 90%(62 mg), 无色液体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.87(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.13(s, 1H), 4.03~4.08(m, 1H), 3.95(dd, $J=9.6, 5.2$ Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.51~3.58(m, 1H), 2.63(dd, $J=13.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.41~2.49(m, 1H), 2.26~2.32(m, 2H), 1.97(brs, 1H), 1.54(s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.9, 171.9, 160.0, 132.2, 128.3, 114.3, 82.0, 73.0, 65.2, 59.7, 55.3, 53.7, 40.7, 33.1, 28.1。

4d: 产率为 90%(64 mg), 无色液体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.26~7.28(m, 1H), 7.18(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.00~7.05(m, 1H), 4.69(s, 1H), 4.16(t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.93~3.97(m, 1H), 3.79~3.89(m, 1H), 2.56~2.61(m, 1H), 2.48~2.53(m, 1H), 2.39~2.44(m, 1H), 2.24~2.30(m, 1H), 1.53(s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 178.3, 171.9, 161.6, 159.1, 129.8, 129.7, 128.0, 128.0, 124.8, 124.8, 115.1, 114.9, 81.9, 65.3, 63.5, 63.4, 59.7, 53.9, 40.7, 33.6, 28.0。

4e: 产率为 92%(65 mg), 无色液体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.30~7.36(m, 2H), 7.22(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.94(s, 1H), 4.18(t, $J=9.2$

Hz, 1H), 3.88~4.00(m, 2H), 2.58~2.66(m, 2H), 2.35~2.43(m, 1H), 2.24~2.30(m, 1H), 1.69(bris, 1H), 1.54(s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.1, 172.1, 135.9, 133.3, 129.5, 129.4, 128.7, 127.6, 82.0, 66.6, 65.4, 59.7, 54.3, 40.4, 34.1, 28.1。

4f: 产率为 89%(70 mg), 无色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66(dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.54(dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.33~7.38(m, 1H), 7.13~7.18(m, 1H), 4.90(s, 1H), 4.16(td, $J=10.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.88~3.99(m, 2H), 2.66~2.71(m, 1H), 2.61(dd, $J=13.2, 11.2$ Hz, 1H), 2.34~2.42(m, 1H), 2.27(dd, $J=13.2, 8.8$ Hz, 1H), 1.53(s, 9H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 177.9, 171.9, 137.4, 132.7, 129.7, 128.9, 128.1, 123.9, 81.8, 69.1, 65.3, 59.6, 54.2, 40.2, 33.9, 28.0。

4g: 产率为 88%(5 mg), 无色液体; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37(dd, $J=1.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.39(d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.35(dd, $J=3.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.25(s, 1H), 4.20~4.24(m, 1H), 3.89~3.97(m, 2H), 2.59(dd, $J=13.2, 5.6$ Hz, 1H), 2.40~2.44(m, 2H), 2.25(dd, $J=13.2, 9.2$ Hz, 1H), 1.51(s, 9H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 178.3, 171.6, 151.1, 142.3, 110.7, 107.6, 82.0, 65.9, 65.3, 59.7, 52.6, 40.5, 33.2, 28.0。

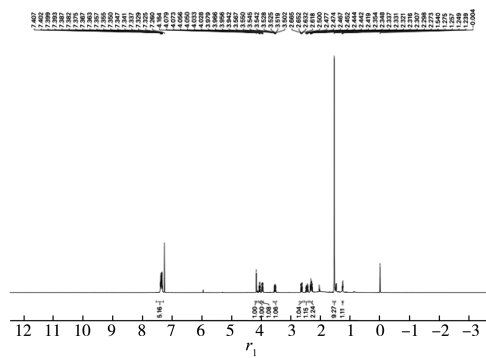
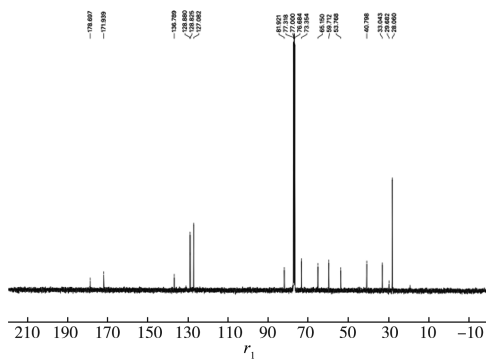
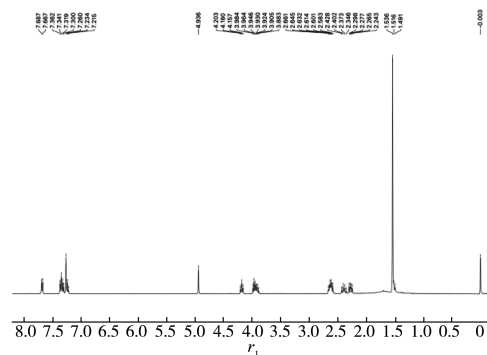
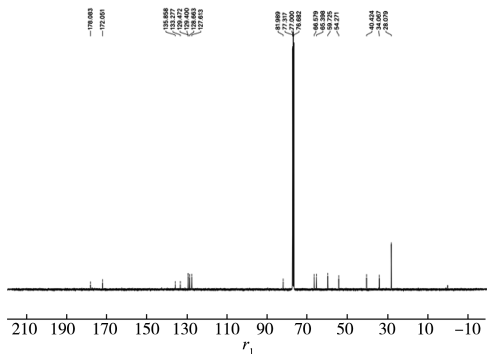
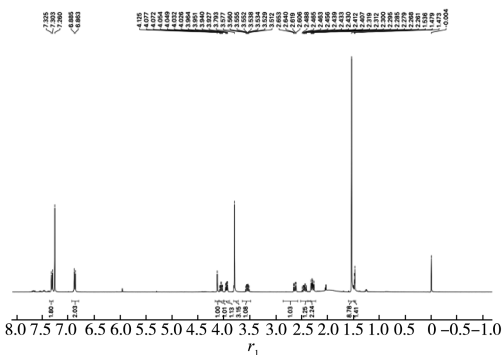
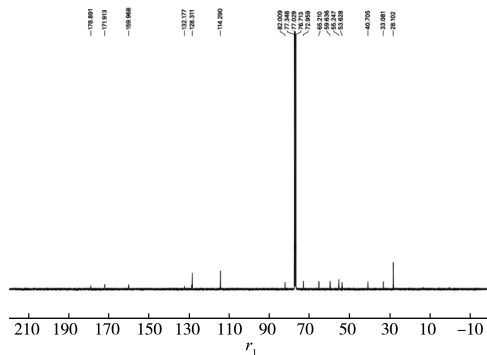
a) 4a的 ^1H NMR图b) 4a的 ^{13}C NMR图c) 4c的 ^1H NMR图d) 4c的 ^{13}C NMR图e) 4e的 ^1H NMR图f) 4e的 ^{13}C NMR图

图6 部分螺环生物核磁谱图

彩图

Fig. 6 Partial NMR spectra of spiro derivatives

5 结语

本课题组通过研究不同系列的芳香醛、甘氨酸叔丁酯和 α -亚甲基- γ -丁内酯之间的三组分反应,发现了在甲苯溶剂中,以 DIC 为脱水剂, $\text{Ag}_2\text{O}/\text{Ph}_3\text{P}$ 为络合催化剂,通过原位 1,3-偶极环加成反应高效合成螺环类吡咯烷衍生物的新方法。利用该方法对 7 种底物进行适应性研究,结果发现无论苯环上带有给电子基团还是吸电子基团或者是杂芳环都能在保证较快反应速率的同时取得较好的产率,产率范围为 88%~92%。同时该方法操作简单,反应条件温和,原料廉价易得。

参考文献:

- [1] BECKER M H, CHUA P, DOWNHAM R, et al. Total Synthesis of (-)-Sarain A[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129(39): 11987-12002.
- [2] SUN M R, LU H T, WANG Y Z, et al. Highly Efficient Formal Synthesis of Cephalotaxine, Using the Stevens Rearrangement-Acid Lactonization Sequence as a Key Transformation[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2009, 74(5): 2213-2216.
- [3] HAZRA A, BHARITKAR Y P, CHAKRABORTY D, et al. Regio- and Stereoselective Synthesis of a Library of Bioactive Dispiro-Oxindolo/Acenaphthoquinone Andrographolides Via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction Under Microwave Irradiation[J]. *ACS Combinatorial Science*, 2013, 15(1): 41-48.
- [4] 贾仁孟. 金属催化构建稠吡咯及螺吡咯烷类化合物[D]. 上海: 华东理工大学, 2019.
JIA Renmeng. Metal-Catalyzed Construction of Fused Pyrroles and Spiropyrrolidines[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2019.
- [5] BDIRI B, ZHAO B J, ZHOU Z M. Recent Advances in the Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides and Dipolarophiles[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017, 28(7): 876-899.
- [6] 江胜胜. 1,3-偶极子与醛 [3+2] 环加成反应构建五元杂环衍生物的研究[D]. 杭州: 杭州师范大学, 2017.
JIANG Shengsheng. Construction of Five-Membered Heterocyclic Derivatives by [3+2] Cycloaddition Reactions Between 1,3-Dipoles and Aldehydes[D]. Hangzhou: Hangzhou Normal University, 2017.
- [7] CHEN X H, WEI Q, LUO S W, et al. Organocatalytic Synthesis of Spiro[Pyrrrolidin-3,3'-Oxindoles] with High Enantiopurity and Structural Diversity[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2009, 131(38): 13819-13825.
- [8] ANTONCHICK A P, GERDING-REIMERS C, CATARINELLA M, et al. Highly Enantioselective Synthesis and Cellular Evaluation of Spirooxindoles Inspired by Natural Products[J]. *Nature Chemistry*, 2010, 2(9): 735-740.
- [9] LIU T L, XUE Z Y, TAO H Y, et al. Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of N-Unprotected 2-Oxindolin-3-Ylidene Derivatives and Azomethine Ylides for the Construction of Spirooxindole-Pyrrolidines[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2011, 9(6): 1980.
- [10] LI Q H, LIU T L, WEI L, et al. Exo-Selective Construction of Spiro-[Butyrolactone-Pyrrolidine] Via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with α -Methylene- γ -Butyrolactone Catalyzed by Cu(I)/DTBM-BIPHEP[J]. *Chemical Communications*, 2013, 49(83): 9642.
- [11] AWATA A, ARAI T. Catalytic Asymmetric Exo'-Selective [3+2] Cycloaddition for Constructing Stereochemically Diversified Spiro[Pyrrrolidin-3,3'-Oxindole]s[J]. *Chemistry: A European Journal*, 2012, 18(27): 8278-8282.
- [12] WANG L, SHI X M, DONG W P, et al. Efficient Construction of Highly Functionalized Spiro[γ -Butyrolactone-Pyrrolidin-3,3'-Oxindole] Tricyclic Skeletons Via an Organocatalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition[J]. *Chemical Communications*, 2013, 49(33): 3458.
- [13] LIU T L, HE Z L, TAO H Y, et al. Stereoselective Construction of a 5-Aza-Spiro[2,4]Heptane Motif Via Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides and Ethyl Cyclopropylidene Acetate[J]. *Chemical Communications*, 2011, 47(9): 2616.
- [14] LIU T L, HE Z L, LI Q H, et al. Catalytic Asymmetric Construction of Spirocycles Containing Pyrrolidine Motifs and Spiro Quaternary Stereogenic Centers Via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with 2-Alkylidene-Cycloketones[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2011, 353(10): 1713-1719.
- [15] ZHANG Z H, SUN W S, ZHU G M, et al. Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective 1,3-Dipolar

Cycloaddition Reaction of Azlactones[J]. Chemical Communications, 2016, 52(7): 1377-1380.

- [16] LI F F, CAO G R, GAO Y F, et al. Cu(II)/DM-Segphos Catalyzed Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Benzoisothiazole-2,2-Dioxide-3-Ylidenes and

Azomethine Ylides[J]. RSC Advances, 2017, 7: 10816-10820.

(责任编辑: 邓 彬)

Three Components One-Pot Synthesis of Spirocyclic Pyrrolidine Compounds

HOU Qinglin¹, YOU Yaoyao¹, ZHANG Chen², ZHANG Kaiqiang², SONG Xinluo²,
CHEN Hui², WANG Haifei²

(1. College of Packaging and Materials Engineering, Hunan University of Technology, Zhuzhou Hunan 412007, China;
2. College of Life Science and Chemistry, Hunan University of Technology, Zhuzhou Hunan 412007, China)

Abstract: In order to synthesize spirocyclic pyrrolidine compounds efficiently, the spirocyclic pyrrolidine framework was constructed by 1,3-dipolar cycloaddition reaction with different aromatic aldehydes, tert butyl glycine and α -methylene - γ - butyrolactone as starting materials, exploiting N,N' - diisopropylcarbodiimide (DIC) as dehydrating agent and silver oxide (Ag₂O)/triphenylphosphine (Ph₃P) as the metal complex catalyst. Seven spirocyclic pyrrolidones were synthesized with high yields and high selectivity after screening different conditions and substrates. The results showed that the raw materials were cheap and easy to obtain, the conditions were mild, the synthesis steps were simple. Moreover, 1,3 dipoles were generated in situ by one-pot method without separation, which greatly improved the reaction efficiency.

Keywords: three components; one-pot; silver oxide; pyrrolidine compounds