

# Synthesis of Spirooxindole-Chromeno[2,3-*b*]Indole Derivatives Promoted by Immobilized Solid Lewis Acid Catalyst FeCl<sub>3</sub>

Xuesong Liu, Shunming Yu\*

Shanghai R&D Center, Anshan Hifichem Co. Ltd., Shanghai Gengcai New Material Technology Co. Ltd., Shanghai  
Email: [yu\\_shunming@hifichem.com](mailto:yu_shunming@hifichem.com)

Received: Jun. 28<sup>th</sup>, 2020; accepted: Jul. 8<sup>th</sup>, 2020; published: Jul. 15<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

Polymer-supported Lewis acid catalysts is dominion over traditional ones in a number of aspects for instance; it retains its original catalytic activity, mild reaction conditions are required, which integrate remarkable advantages in catalyst regeneration, low corrosiveness of equipment, easy achievement of continuous production, environment-friendly aspects, etc. since there are great prospects of wide range of applications in the pharmaceutical and fine chemical industry. In this work, an immobilized solid Lewis acid catalyst (PS-FeCl<sub>3</sub>) was prepared, which catalyzed the multi-component reaction cascade of isatin, phenol and 2-haloindole in one-pot manner to provide diverse spirooxindole-chromeno[2,3-*b*]indole derivatives with high efficiency.

## Keywords

Lewis Acid, Immobilized Solid Catalyst, PS-FeCl<sub>3</sub>, Spirooxindole-Chromeno[2,3-*b*]Indole, Multi-Component Reaction

# 固载化FeCl<sub>3</sub>催化合成螺环苯并吡喃[2,3-*b*]吲哚类衍生物

刘雪松, 于顺明\*

上海庚彩新材料科技有限公司, 鞍山七彩化学股份有限公司上海研发中心, 上海  
Email: [yu\\_shunming@hifichem.com](mailto:yu_shunming@hifichem.com)

收稿日期: 2020年6月28日; 录用日期: 2020年7月8日; 发布日期: 2020年7月15日

\*通讯作者。

## 摘要

高分子固载Lewis酸催化剂相比传统Lewis酸催化剂, 在基本保留其原有催化活性、反应条件更温和等特点的同时, 还具有对设备低腐蚀性、易于实现连续化、环境友好等显著优点, 因而在医药化工领域具有十分广阔的产业化应用前景。本文利用一种固载 $\text{FeCl}_3$ 催化剂, 即将 $\text{FeCl}_3$ 与聚苯乙烯反应制成负载型氯化铁催化剂( $\text{PS-FeCl}_3$ ), 催化靛红、苯酚以及2-卤代吡啶化合物的多组分串联环化反应“一锅法”高效合成螺环苯并吡喃[2,3-*b*]吡啶类衍生物。

## 关键词

路易斯酸, 固载催化剂, 三氯化铁, 螺环苯并吡喃[2,3-*b*]吡啶, 多组分串联反应

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

螺环吡啶酮骨架是天然产物及药物活性分子中的一类十分重要的结构单元[1] [2] [3]。螺环吡啶酮类化合物被发现具有十分广谱的生物活性, 如抗癌、抗菌、降糖、降血压、抗 HIV、抗结核、抗疟疾等[4] [5]。同时, 螺环吡啶酮类衍生物一般含有多个手性中心, 拥有复杂的立体化学结构。因此, 发展高效的合成方法来构建这类骨架化合物成为近些年有机合成化学和药物化学研究的热点领域[6]。

其中, 苯并吡喃[2,3-*b*]吡啶是一类同时具有吡啶和苯并吡喃骨架的杂环化合物[7]。许多含有苯并吡喃[2,3-*b*]吡啶结构的化合物被发现具有良好的生物活性, 如抗疟疾[8]、抗癌[9]和抗增殖[10]活性等。但是到目前为止, 关于该类化合物合成方法的报道还是非常少, 而且基本都是通过多步反应实现的[11]。因而, 发展更加高效的合成方法来获得具有全新的苯并吡喃[2,3-*b*]吡啶类化合物具有重要意义。 $\text{FeCl}_3$ 是廉价易得、环境友好的重要 Lewis 酸, 能溶于多种有机溶剂, 广泛用作有机合成的催化剂。 $\text{FeCl}_3$ 经过活性炭、 $\text{SiO}_2$ 、高分子材料和离子交换树脂等材料负载后可以作为 Lewis 酸催化剂促进多种有机反应。固载 $\text{FeCl}_3$ 具有稳定性高、易于回收重复使用等优点, 因而受到广泛关注。最近, 我们也报道了 $\text{FeCl}_3$ 促进的2-卤代吡啶与3-羟基-3-(2-羟基苯基)-2-吡啶酮经多步反应, 最后环化反应生成复杂的苯并吡喃[2,3-*b*]吡啶结构的方法[12]。

本文通过反应条件筛选优化, 发现了路易斯酸 $\text{FeCl}_3$ 可催化靛红、苯酚及2-卤代吡啶类化合物的多组分串联环化反应。文中参考文献方法制备了聚苯乙烯负载型 $\text{FeCl}_3$ 催化剂( $\text{PS-FeCl}_3$ )。在 $\text{PS-FeCl}_3$ 的促进下, 我们以靛红、苯酚以及2-卤代吡啶类化合物为起始物料, 通过多组分“一锅法”反应, 高效合成了一系列螺环苯并吡喃[2,3-*b*]吡啶类衍生物。该反应具有条件温和, 操作简便, 催化剂性能稳定, 底物适用性广泛等特点。

## 2. 结果与讨论

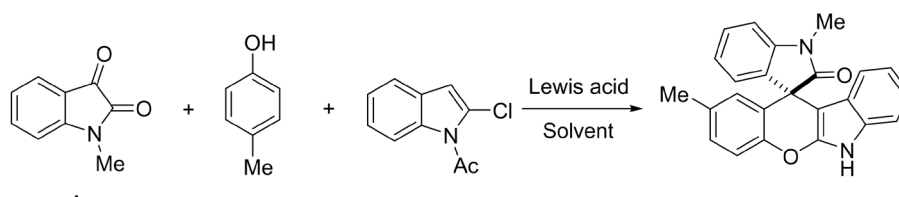
### 2.1. 反应条件筛选与优化

首先, 我们以 *N*-甲基靛红 **1a** (1.0 equiv)、4-甲基苯酚 **2a** (1.0 equiv) 以及 *N*-乙酰基-2-氯吡啶 **3a** (1.2 equiv) 为起始原料, 筛选各种酸(包括路易斯酸、质子酸及固载路易斯酸等)为催化剂进行反应的条件筛选及优化(表

1)。筛选了一系列 Lewis 酸, 如  $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{FeBr}_3$ 、 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  以及质子酸  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  和  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  等, 发现大部分酸都能在室温下促进该反应发生, 但反应进展均比较缓慢, 转化率也较低。而且, 随着延长反应时间或升高反应温度, 2-氯吲哚 **3a** 均有部分分解, 导致反应产率降低。 $\text{FeCl}_3$  催化该三组分反应的效率最好, 转化速度较快, 但同样 **3a** 分解的进程也会加快。最后, 当使用固载  $\text{FeCl}_3$  (PS- $\text{FeCl}_3$ , 3.0 eq.) 时, 虽然反应速度较为缓慢(24 h), 但反应较为温和, **3a** 的分解明显减少, 最终可以较高产率(80%)获得环化产物 **4a** (表 1)。

**Table 1.** Screening of reaction conditions [a],[b]

**表 1.** 反应条件筛选及优化[a],[b]



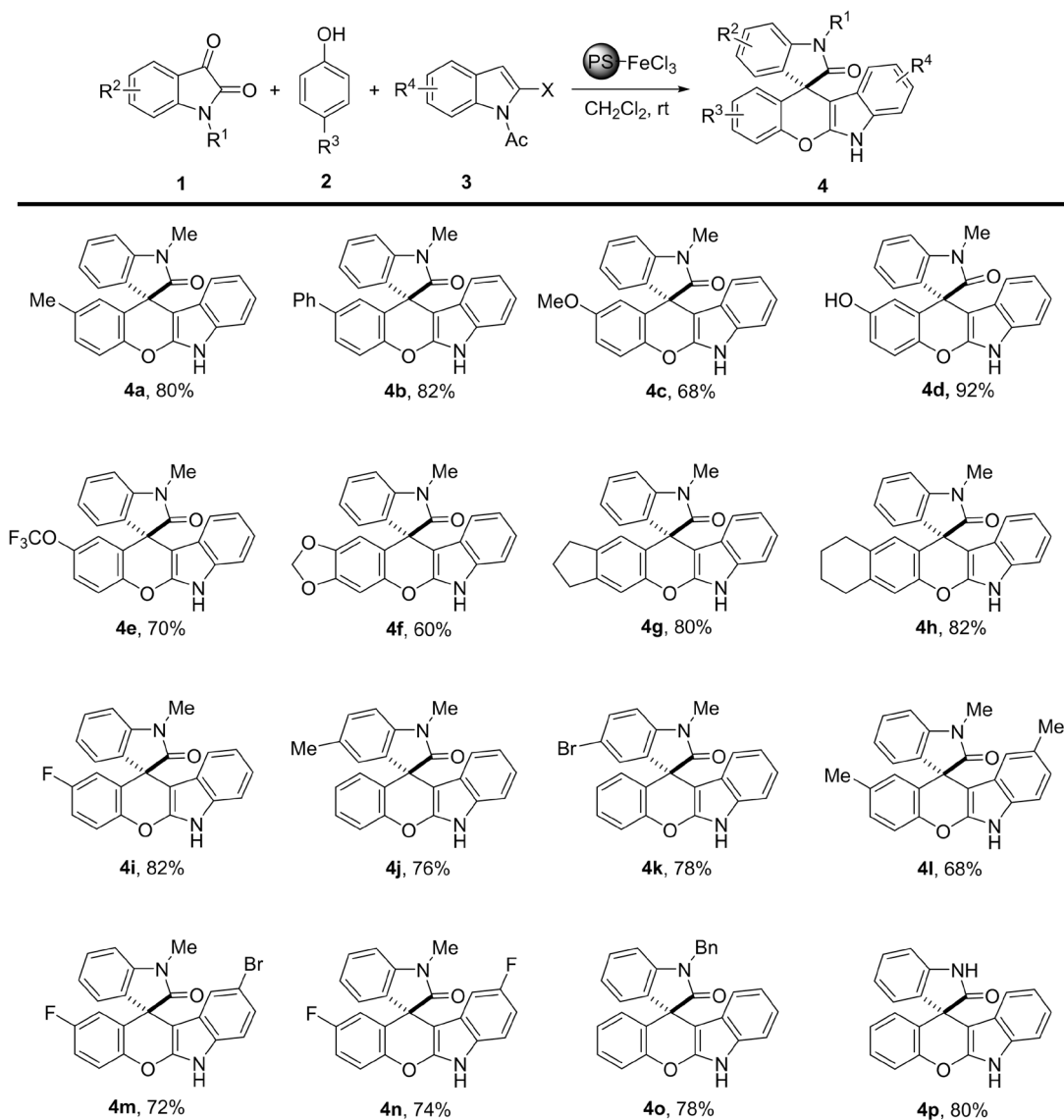
Entry	Catalyst (equiv)	Solvent	Time	Yield
1	$\text{FeCl}_3$ (1.0)	DCE	12h	68%
2	$\text{FeCl}_3$ (3.0)	DCE	24h	45%
3	$\text{FeBr}_3$ (1.0)	DCE	12h	31%
4	$\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (1.0)	DCE	12h	47%
5	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (1.0)	DCE	24h	42%
6	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (1.0)	DCE	24h	54%
7	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (1.0)	DCE	24h	58%
8	$\text{In}(\text{OTf})_3$ (1.0)	DCE	24h	70%
9	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.0)	DCE	12h	24%
10	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1.0)	DCE	12h	28%
11	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1.0)	DCE	12h	36%
12	PS- $\text{FeCl}_3$ (3.0)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	12h	48%
13	PS- $\text{FeCl}_3$ (3.0)	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	24h	80%

[a] Reaction conditions: isatin **1a** (1.0 mmol, 1.0 equiv), phenol **2a** (1.0 mmol, 1.0 equiv), N-Ac-2-chloroindole **3a** (1.2 mmol, 1.2 equiv), solvent (10.0 mL), catalyst (as indicated), room temperature; [b] Isolated yield after column chromatography. DCE = 1,2-dichloroethane

## 2.2. 底物拓展

在 PS- $\text{FeCl}_3$  催化的反应条件下, 我们考察了不同性质取代基及不同位置取代的靛红、苯酚与 2-卤代吲哚的反应情况。从图 1 中结果可以看出, 对于带不同取代基( $\text{R}^3$  为富电子、电中性或缺电子取代基)的

酚类化合物 **2**, 反应均可顺利进行, 以 60-92% 的产率生成相应地化合物 **4a-j**; 电中性或缺电子基团取代的氧化吲哚酮( $R^2$ )可以顺利进行反应, 以 68-78% 的产率生成相应的目标产物 **4k-l**; *N*-烷基取代( $R^1 = \text{Bn}$ )的氧化吲哚酮, 并没有观察到明显的位阻效应, 并以 78% 的产率得到化合物 **4k**。通过该三组分“一锅法”反应能高效制备螺苯并吡喃[2,3-*b*]吲哚类化合物, 底物的适应性非常广, 带有不同性质取代基的反应底物, 均可顺利参与该反应, 并以较高产率获得目标化合物。



[a] Reaction conditions: 1.0 mmol isatin **1**, 1.0 mmol phenol **2**, 1.2 mmol 2-haloindole **3**, and PS-FeCl<sub>3</sub> (2.0 g) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) at room temperature for 24 h. [b] Yield of isolated product is given.

**Figure 1.** PS-FeCl<sub>3</sub> promoted synthesis of spirooxindole-chromeno[2,3-*b*]indole derivatives [a],[b]

**图 1.** PS-FeCl<sub>3</sub> 促进合成螺苯并吡喃[2,3-*b*]吲哚类化合物[a],[b]

### 2.3. 化合物 **4d** 的晶体结构

图 2 为化合物 **4d** 的单晶结构, 表明此方法合成的一系列螺苯并吡喃[2,3-*b*]吲哚类化合物具有很好的立体选择性。

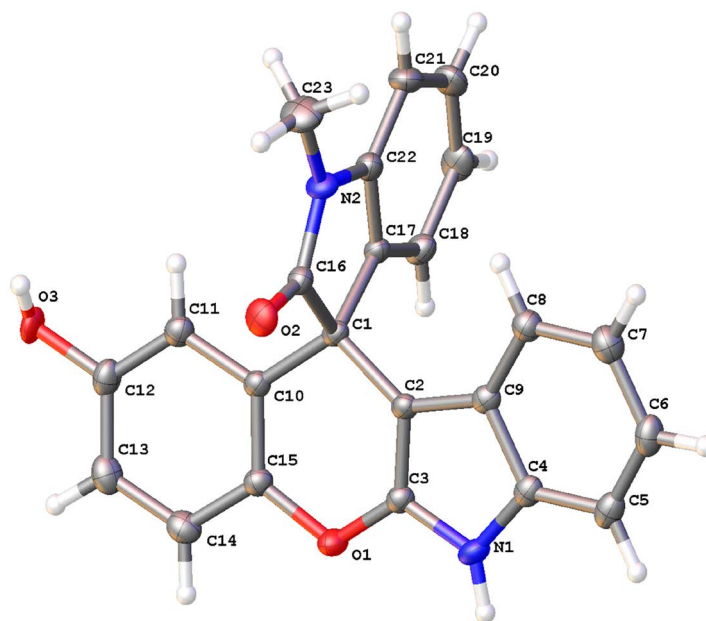


Figure 2. X-ray structure of 4d  
图 2. 化合物 4d 的晶体结构

#### 2.4. 反应机理推测

根据氧化吡啶与酚类化合物的反应[11]及以上的实验结果, 我们推测出如下所示的反应机理(图 3)。首先, 氧化吡啶 **1** 在路易斯酸 Fe(III) 的作用下与苯酚 **2** 发生 Friedel-Crafts 反应得到中间体叔醇 **I**; 然后叔醇 **I** 在路易斯酸的促进下脱水异构化形成中间体 **II**; 随后, 2-卤代吡啶 **3** 位对该中间体发生 Michael 加成得到中间体 **III**; 随后发生芳构化得到中间体产物 **IV**。该中间体 **IV** 在 Fe(III) 作用下, 发生分子内的亲核加成(C2-aryloxylation)得到中间体 **V**; 最后, 卤原子(X)在 Fe(III) 的促进下消除同时脱除氮乙酰基即得到 C-O 环化产物 **4**。

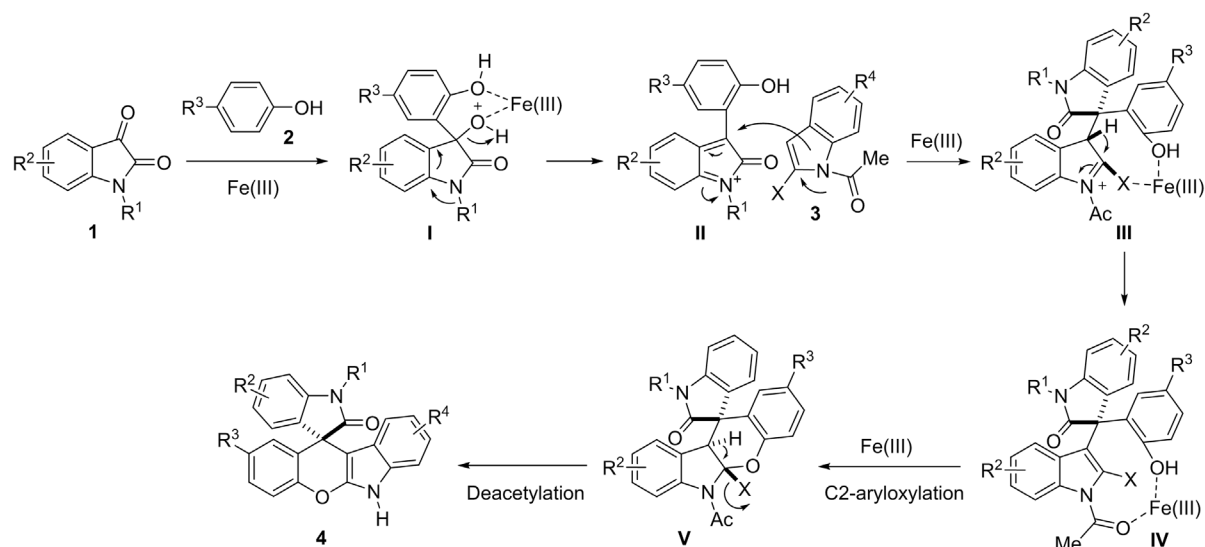


Figure 3. Plausible mechanism  
图 3. 反应机理推测

### 3. 实验部分

#### 3.1. 仪器和试剂

所有化合物的  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 是用 Bruker Avance IIIHD(500 MHz)型号的核磁测定的。核磁实验所用溶剂为  $\text{CDCl}_3$  或  $\text{DMSO}-d_6$ 。  $^1\text{H}$  化学位移以 TMS( $\delta$  0.00)或者  $\text{CDCl}_3$ ( $\delta$  7.26)为参考,  $^{13}\text{C}$  化学位移以  $\text{CDCl}_3$ ( $\delta$  77.16)为参考, 所有的化学位移单位为 ppm。谱图中峰的多重性如下(s 为单峰, d 为双峰 t 为三重峰, m 为多重峰或者未解析的峰, brs 为宽峰, 耦合常数以 Hz 为单位)。所有化合物的高分辨质谱都是用 Agilent Technologies 6230 TOF LC/MS 型高分辨质谱仪测定的。

#### 3.2. PS- $\text{FeCl}_3$ 催化剂的制备

PS- $\text{FeCl}_3$  催化剂按照文献方法制备[13]: 向装有回流冷凝管、温度计以及电动搅拌器的三口瓶中加入聚苯乙烯粉末及甲苯, 在搅拌器加入  $\text{FeCl}_3$ , 回流反应。反应过程中, 有沉淀生成。冷却后, 过滤, 固体经水、丙酮及甲基叔丁基醚洗涤, 固体经真空干燥, 保存待用。PS- $\text{FeCl}_3$  用等离子体发射光谱法(ICP)测定,  $\text{FeCl}_3$  的负载量约为 1.6 mmol/g。

#### 3.3. PS- $\text{FeCl}_3$ 催化的三组分“一锅法”合成螺环苯并吡喃[2,3-*b*]吲哚类化合物

向 10 mL 反应管中, 加入靛红 **1** (1.0 mmol)、苯酚 **2** (1.0 mmol)和 2-卤代吲哚 **3** (1.2 mmol)以及 PS- $\text{FeCl}_3$ (2.0 g)以及无水二氯甲烷(10 mL), 所得混合物置于室温下, 振荡反应约 24 小时, 并用薄层色谱(TLC)跟踪反应进程至 2-卤代吲哚 **3** 完全转化。反应混合物经硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤, 合并有机滤液后浓缩, 粗产品经硅胶柱层析快速纯化得相应的目标化合物 **4a-o**。

#### 3.4. 实验数据

化合物 **4a**: m.p. > 300°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 7.39 (ddd,  $J$  = 8.5, 5.4, 3.6 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.47 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.36 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.9, 149.0, 146.5, 143.6, 134.9, 133.8, 131.0, 129.5, 128.7, 128.0, 125.5, 124.3, 123.7, 121.1, 120.6, 120.1, 117.6, 116.6, 110.8, 108.1, 86.3, 51.1, 26.8, 20.7. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  367.1447, found 367.1445.

化合物 **4b**: m.p. 288°C - 290°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.47 (s, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 6H), 7.31 (dt,  $J$  = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.88 (m, 1H), 6.84 (dd,  $J$  = 11.2, 5.1 Hz, 3H), 6.78 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.4, 150.5, 146.5, 143.5, 140.2, 137.3, 134.9, 131.3, 128.8, 128.7 (2C), 127.5, 127.1, 127.0 (2C), 126.4, 125.6, 124.1, 124.0, 121.6, 120.6, 119.8, 118.6, 116.4, 111.1, 108.2, 85.8, 51.4, 26.9. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  429.1603, found 429.1602.

化合物 **4c**: m.p. 294°C - 295°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.92 (s, 1H), 7.40 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.2, 2.8 Hz, 1H), 7.11 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (q,  $J$  = 4.1, 3.4 Hz, 2H), 6.96 - 6.86 (m, 3H), 6.85 - 6.76 (m, 2H), 6.38 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.23 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.46 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.9, 155.9, 146.9, 145.3, 143.5, 134.5, 131.2, 128.8, 125.5, 124.3, 123.8, 122.2, 120.5, 120.0, 118.7, 116.5, 113.9, 112.8, 110.9, 108.1, 85.6, 55.6, 51.4, 26.8. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  383.1396, found 383.1393.



化合物 **4d**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.09 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.07 - 7.99 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.83 - 6.72 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.42-6.31 (m, 2H), 3.42 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.9, 154.4, 152.9, 145.5, 143.8, 138.0, 136.5, 134.9, 129.4, 127.4, 126.9, 126.4, 124.8, 121.7, 119.8, 118.8, 117.5, 115.9, 114.7, 111.6, 109.8, 59.9, 36.4. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  369.1239, found 369.1240.

化合物 **4e**: m.p. 290°C - 291°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.61 (s, 1H), 7.47-7.35 (m, 1H), 7.13 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.02 (ddd,  $J = 13.6, 7.4, 4.8$  Hz, 3H), 6.88 - 6.75 (m, 2H), 6.76 - 6.69 (m, 1H), 6.67 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 6.42 - 6.30 (m, 1H), 3.49 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.0, 149.3, 146.3, 144.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 1.8$  Hz), 143.2, 134.2, 131.3, 129.2, 125.5, 124.2, 123.8, 122.7, 121.3, 120.8, 120.4, 120.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 85.2$  Hz), 120.0, 119.4, 116.5, 111.1, 108.5, 85.2, 51.4, 27.0. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  437.1113, found 437.1106.

化合物 **4f**: m.p. 276°C - 277°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  11.67 (s, 1H), 7.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.07 - 6.86 (m, 4H), 6.75 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.30 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.02 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.30 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  177.2, 147.5, 146.1, 145.5, 144.2, 143.4, 134.3, 130.9, 128.8, 124.4, 123.5, 123.0, 120.2, 119.5, 116.1, 113.3, 110.9, 108.9, 105.8, 101.9, 98.7, 85.6, 50.4, 26.4. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  419.1008, found 419.1003.

化合物 **4g**: m.p. > 300°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.81 (s, 1H), 7.46-7.31 (m, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.01 (q,  $J = 5.0, 4.6$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.83 - 6.72 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.37 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.85 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.73 (qt,  $J = 15.3, 6.4$  Hz, 2H), 2.03 (ddt,  $J = 13.7, 10.0, 6.1$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.65, 149.75, 146.86, 145.31, 143.54, 140.20, 135.40, 131.25, 128.59, 125.53, 124.40, 123.79, 122.77, 120.13, 119.79, 118.84, 116.41, 113.85, 111.03, 108.07, 85.86, 51.40, 32.77, 32.13, 26.88, 25.86. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  393.1603, found 393.1596.

化合物 **4h**: m.p. 282°C - 283°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.20 (s, 1H), 7.37 (ddd,  $J = 7.8, 5.5, 3.5$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 6.76 (ddd,  $J = 9.3, 7.3, 2.3$  Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.34 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.68 (q,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.56 (qd,  $J = 16.4, 8.1$  Hz, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.7, 148.7, 146.8, 143.6, 138.0, 135.3, 133.1, 131.2, 128.6, 127.6, 125.5, 124.4, 123.8, 120.1, 119.7, 118.5, 117.8, 116.3, 111.1, 108.1, 85.9, 51.1, 29.2, 28.7, 26.9, 23.2, 22.9. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  407.1760, found 407.1755.

化合物 **4i**: m.p. > 300°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.18 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.90 (ddd,  $J = 8.9, 7.5, 3.0$  Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J = 6.9, 1.5$  Hz, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 2H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 6.39 (dd,  $J = 9.0, 3.1$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.46 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.7, 158.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 241.2$  Hz), 147.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 1.1$  Hz), 146.5, 143.4, 134.2, 131.3, 129.1, 125.5, 124.0, 122.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.6$  Hz), 120.8, 120.1, 119.4, 119.3, 116.6, 115.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 11.8$  Hz), 113.5 (d,  $J_{\text{C-F}} = 11.9$  Hz), 111.0, 108.4, 85.3, 51.5, 26.9. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  371.1196, found 371.1186.

化合物 **4j**: m.p. 298°C - 300°C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  11.73 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.17 (q,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.97 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 10.7$  Hz, 2H), 6.69 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  177.0, 150.4, 145.8, 140.9, 134.7, 132.1, 130.8, 128.9, 128.8, 128.2, 124.9, 124.5, 123.6,

121.8, 120.2, 119.5, 117.3, 116.1, 110.9, 108.5, 85.9, 50.2, 26.3, 20.3. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $C_{24}H_{19}N_2O_2$   $[M+H]^+$  367.1447, found 367.1446.

化合物 **4k**: m.p. > 300°C.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.80 (s, 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.28 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 7.00 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.81 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.7, 150.4, 145.9, 142.7, 136.8, 131.6, 130.8, 129.1, 128.1, 127.1, 124.6, 123.4, 120.9, 120.3, 119.7, 117.5, 115.9, 114.8, 111.1, 111.0, 85.1, 50.3, 26.5. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $C_{23}H_{16}BrN_2O_2$   $[M+H]^+$  431.0395, found 431.0389.

化合物 **4l**: m.p. > 300°C.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.55 (s, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 2H), 6.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  177.2, 148.5, 146.1, 143.3, 134.6, 133.5, 129.6, 129.0, 128.7, 127.9, 127.8, 124.4, 123.8, 123.1, 121.4, 121.3, 117.1, 116.0, 110.7, 108.7, 85.5, 50.2, 26.4, 21.2, 20.1. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $C_{25}H_{21}N_2O_2$   $[M+H]^+$  381.1603, found 381.1596.

化合物 **4m**: m.p. > 300°C.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.71 (s, 1H), 7.44 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.79 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.60 - 6.46 (m, 2H), 5.97 (dd,  $J = 9.5, 2.4$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  179.0, 157.9 (d,  $J_{C-F} = 116.3$  Hz), 150.0, 147.2, 143.1, 133.8, 131.8, 130.5, 129.4, 127.6, 125.5, 124.4, 124.2 (d,  $J_{C-F} = 5.2$  Hz), 123.2, 119.9, 116.5, 111.8 (d,  $J_{C-F} = 4.8$  Hz), 108.7, 108.3 (d,  $J_{C-F} = 12.8$  Hz), 102.0 (d,  $J_{C-F} = 12.4$  Hz), 85.7 (d,  $J_{C-F} = 2.1$  Hz), 51.1, 27.1. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $C_{23}H_{14}BrFN_2O_2$   $[M+H]^+$  449.0301, found 449.0297.

化合物 **4n**: m.p. > 300°C.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.94 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.20 (m, 3H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 6.81 (td,  $J = 9.3, 2.6$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 9.0, 3.1$  Hz, 1H), 5.93 (dd,  $J = 9.6, 2.6$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.4, 158.3 (d,  $J_{C-F} = 239.6$  Hz), 156.9 (d,  $J_{C-F} = 231.1$  Hz), 147.3, 146.8 (d,  $J_{C-F} = 1.1$  Hz), 143.4, 133.3, 129.2, 127.4, 124.5, 123.7 (d,  $J_{C-F} = 3.7$  Hz), 123.2, 123.1 (d,  $J_{C-F} = 3.7$  Hz), 119.2 (d,  $J_{C-F} = 4.2$  Hz), 116.3 (d,  $J_{C-F} = 12.8$  Hz), 113.5 (d,  $J_{C-F} = 12.8$  Hz), 112.2 (d,  $J_{C-F} = 4.8$  Hz), 109.2, 107.9 (d,  $J_{C-F} = 12.6$  Hz), 101.3 (d,  $J_{C-F} = 12.1$  Hz), 85.8 (d,  $J_{C-F} = 2.1$  Hz), 50.3, 26.4. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $C_{23}H_{15}F_2N_2O_2$   $[M+H]^+$  389.1102, found 389.1093.

化合物 **4o**: m.p. 289°C - 290°C.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.78 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.35 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (dd,  $J = 17.5, 8.0$  Hz, 2H), 7.09 (ddd,  $J = 8.3, 5.9, 2.7$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 4.5$  Hz, 3H), 6.67 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.19 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  177.4, 150.5, 146.0, 142.4, 136.3, 134.4, 130.8, 129.0, 128.7, 128.5 (2C), 127.8, 127.7 (2C), 127.6, 124.7, 124.6, 123.5, 123.2, 121.7, 120.3, 119.3, 117.5, 116.4, 111.0, 109.4, 85.7, 50.2, 43.3. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $C_{29}H_{21}N_2O_2$   $[M+H]^+$  429.1603, found 429.1598.

化合物 **4p**: m.p. > 300°C.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.71 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.10 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 6.79 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  178.8, 150.5, 145.8, 141.9, 135.2, 130.8, 128.8, 128.7, 128.0, 124.8, 124.5, 123.78, 122.4, 121.9, 120.1, 119.4, 117.3, 116.1, 110.9, 109.7, 85.9, 50.6. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : calcd for  $C_{22}H_{15}N_2O_2$   $[M+H]^+$  339.1134, found 339.1126.



## 4. 总结

在本文中, 我们以靛红、苯酚以及 2-卤吲哚类化合物为起始物料, 在聚苯乙烯负载型氯化铁催化剂 (PS-FeCl<sub>3</sub>) 催化下, 快速简便的合成了一系列螺环苯并吡喃[2,3-*b*]吲哚类化合物。在该反应过程中, 我们实现了多组分“一锅法”合成策略; 而且, 利用 PS-FeCl<sub>3</sub> 做催化剂, 反应条件温和, 操作简便, 催化剂性能稳定。该反应具有底物适用范围广、反应条件温和、操作简单等优点。最后, 我们还对此反应提出了一个可能的反应机理, 为构建复杂螺环吲哚类化合物供了重要的理论参考。

## 致 谢

感谢中国科学院上海有机化学研究所冷雪冰教授在晶体结构分析上提供的帮助。

## 参考文献

- [1] Reisman, S.E., Ready, J.M., Hasuoka, A., Smith, C.J. and Wood, J.L. (2006) Total Synthesis of (±)-Welwitindolinone A Isonitrile. *Journal of the American Chemical Society*, **128**, 1448-1449. <https://doi.org/10.1021/ja057640s>
- [2] Zhou, X., Xiao, T., Iwama, Y., Qin, Y. (2012) Biomimetic Total Synthesis of (+)-Gelsemine. *Angewandte Chemie International Edition*, **51**, 4909-4912. <https://doi.org/10.1002/anie.201201736>
- [3] Xu, J., Shao, L.-D., Li, D., Deng, X., Liu, Y.-C., Zhao, Q.-S. and Xia, C. (2014) Construction of Tetracyclic 3-Spirooxindole through Cross-Dehydrogenation of Pyridinium: Applications in Facile Synthesis of (±)-Corynoxine and (±)-Corynoxine B. *Journal of the American Chemical Society*, **136**, 17962-17965. <https://doi.org/10.1021/ja5121343>
- [4] Galliford, C.V. and Scheidt, K.A. (2007) Pyrrolidinyl-Spirooxindole Natural Products as Inspirations for the Development of Potential Therapeutic Agents. *Angewandte Chemie International Edition*, **46**, 8748-8758. <https://doi.org/10.1002/anie.200701342>
- [5] Girgis, A.S., Stawinski, J., Ismail, N.S.M. and Farag, H.E. (2012) Synthesis and QSAR Study of Novel Cytotoxic Spiro[3*H*-indole-3,2'(1'*H*)-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrole]-2,3',5'(1*H*,2'*aH*,4'*H*)-triones. *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**, 312-322. <https://doi.org/10.1016/j.jmech.2011.10.058>
- [6] Ball-Jones, N.R., Badillo, J.J. and Franz, A.K. (2012) Strategies for the Enantioselective Synthesis of Spirooxindoles. *Organic Biomolecular Chemistry*, **10**, 5165-5181. <https://doi.org/10.1039/c2ob25184a>
- [7] Momose, R., Tanaka, N., Fromont, J. and Kobayashi, J. (2013) Hyrtimomines A-C, New Heteroaromatic Alkaloids from a Sponge *Hyrtios* sp. *Organic Letters*, **15**, 2010-2013. <https://doi.org/10.1021/ol400687b>
- [8] Peng, W., Świtalska, M., Wang, L., Mei, Z.-W., Edazawa, Y., Pang, C.-Q., El-Sayed, I.E.-T., Wietrzyk, J. and Inokuchi, T. (2012) Synthesis and *in Vitro* Anti-Proliferative Activity of New 11-Aminoalkylamino-Substituted Chromeno[2,3-*b*]indoles. *European Journal Medicinal Chemistry*, **58**, 441-451. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.023>
- [9] Graczol-Foerdos, E., Novak, T., Blasko, G., Fejes, I., Perron-Sierra, F. and Nyerges, M. (2013) Synthesis of Chromeno [2,3-*b*]indole Derivates. *Heterocycles*, **87**, 2053-2069. <https://doi.org/10.3987/COM-13-12780>
- [10] Corey, E.J. and Guzman-Perez, A. (1998) The Catalytic Enantio-Selective Construction of Molecules with Quaternary Carbon Stereocenters. *Angewandte Chemie International Edition*, **37**, 388-401. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980302\)37:4<388::AID-ANIE388>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980302)37:4<388::AID-ANIE388>3.0.CO;2-V)
- [11] Zhao, W.-X., Wang, Z.-B., Chu, B.-Y. and Sun, J.-W. (2015) Enantioselective Formation of All-Carbon Quaternary Stereocenters from Indoles and Tertiary Alcohols Bearing a Directing Group. *Angewandte Chemie International Edition*, **54**, 1910-1913. <https://doi.org/10.1002/anie.201405252>
- [12] Luo, M.P., Zhu, X.L., Liu, R.F., Yu, S.-M. and Wei, W.G. (2020) FeCl<sub>3</sub>-Promoted Annulation of 2-Haloindoles: Switchable Synthesis of Spirooxindole-chromeno[3,2-*b*]indoles and Spirooxindole-chromeno[3,2-*b*]indoles. *The Journal of Organic Chemistry*, **85**, 3638-3654. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b03300>
- [13] Liu, F., Lv, Y. and Huang, H.M. (1990) Synthesis of Polymer Catalysts and Its Use for Addition and Esterification Reaction. *Petrochem Technol*, **19**, 814-818. (In Chinese)