

# 上海有机所在Pictet – Spengler反应机理研究方面取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3430.html>

**本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！**

上海有机所在Pictet – Spengler反应机理研究方面取得进展。Pictet – Spengler反应是合成含有四氢- $\beta$ -咔啉结构片段的吲哚类生物碱的重要方法，从最初发现至今已有100多年的历史。但是长期以来关于Pictet – Spengler反应的机理一直存在争论。理解Pictet – Spengler反应机理的一个关键问题是反应是否经历螺环假吲哚(spiroindolenine)中间体的形成和扩环迁移过程(图1, Path b)。早在1950年代Woodward合成马钱子碱的过程中就已经利用了螺环假吲哚的合成反应。此后，陆续有文献报道了在类Pictet – Spengler反应条件下可以捕获到螺环假吲哚物种。但是这些工作都不足以说明螺环假吲哚中间体的形成和转化是否与Pictet – Spengler反应产物的生成直接相关。并且以往的DFT理论计算也不支持螺环假吲哚中间体参与的反应机理(J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 710)。

自2010年起，中国科学院上海有机化学研究所研究员游书力团队报道了一系列利用金属铱络合物催化的不对称烯丙基去芳构化反应合成手性螺环假吲哚类化合物的方法，并且在催化量的酸存在下实现了手性螺环假吲哚化合物的立体选择性扩环迁移反应(J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 11418; Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 1680; J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 8169; Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 14146; Chem. Sci. 2016, 7, 4453; Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 15093)。DFT计算表明螺环假吲哚化合物的迁移反应的活性和立体化学与迁移基团的电子性质密切相关(J. Org. Chem. 2013, 78, 4357)。

基于上述结果，研究人员意识到Pictet – Spengler反应前体I中亚铵正离子部分的电子性质可能对反应历程和立体化学有重要影响。深入的DFT计算表明当I中氮原子上带有强吸电子基团时(PG = Tf)，螺环假吲哚中间体III可以发生有效的扩环迁移反应。亚铵正离子和吲哚环之间较强的相互作用使得迁移反应经历了典型的火山口型势能面(Caldera shape PES)，迁移反应很可能具有显著的动态学效应(Dynamics effects)。轨线分析(Trajectory analysis)证实螺环假吲哚中间体III可以通过快速的迁移反应(平均时间尺度为数百飞秒)生成质子化四氢- $\beta$ -咔啉II。该迁移反应过程中亚铵正离子部分的立体化学完全保持。当I中氮原子上带有强给电子基团时(PG = Bn)，螺环假吲哚中间体III的形成是一个可逆过程，与Pictet – Spengler反应最终产物的形成没有直接关系(图2)。在此基础上，研究人员提出Pictet – Spengler反应可能经历的两种极限机理(图3)。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Pictet – Spengler反应。螺环假吲哚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。该理论预测也已被进一步实验结果所证实。研究人员还将此机理模型推广至一系列已知的催化不对称Pictet – Spengler反应中，通过两个易算的能量参数可以方便地对某一给定的Pictet – Spengler反应的历程做出快速判断。关于Pictet – Spengler反应的统一机理认识有助于进一步挖掘螺环假吲哚中间体的反应性能，以及发展针对吲哚多环化合物的新型合成方法。

这一成果近期发表在Chem上(Chem 2018, 4, 1952-1966)。该研究工作得到科技部、国家自然科学基金委、中科院战略性先导科技专项(B类)和上海市科委的资助。

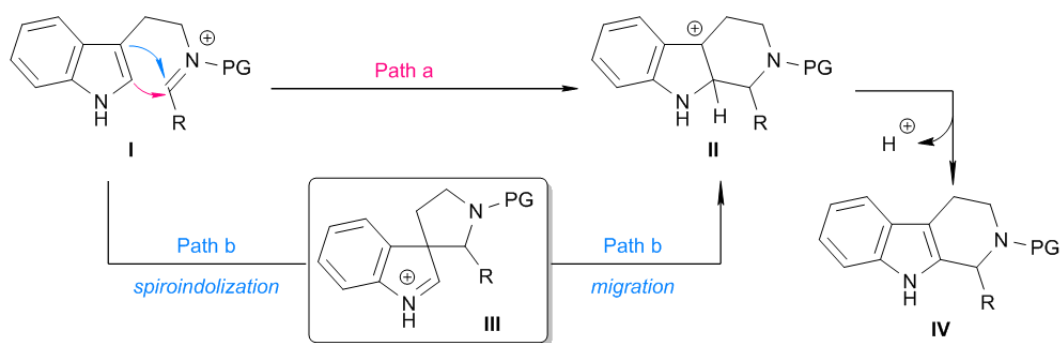


图1 Pictet – Spengler反应

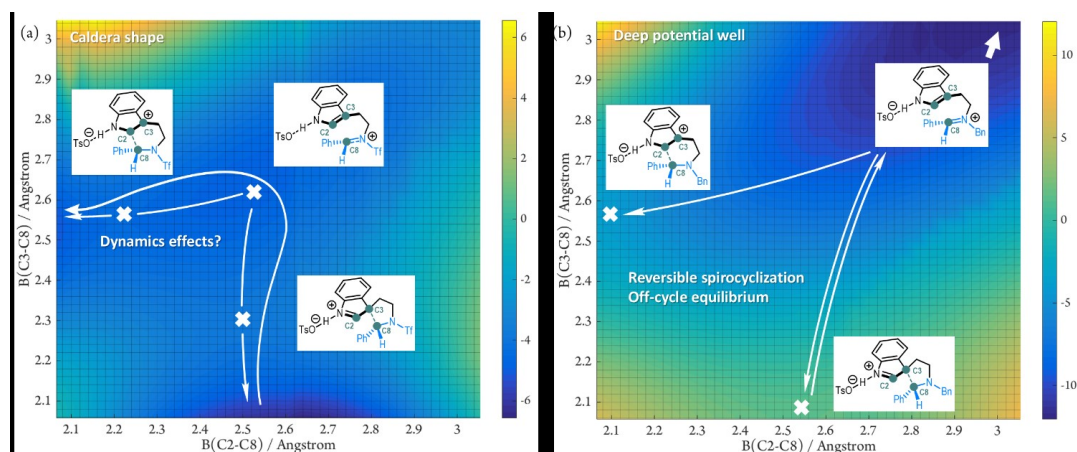


图2 Pictet – Spengler反应的两典型势能面

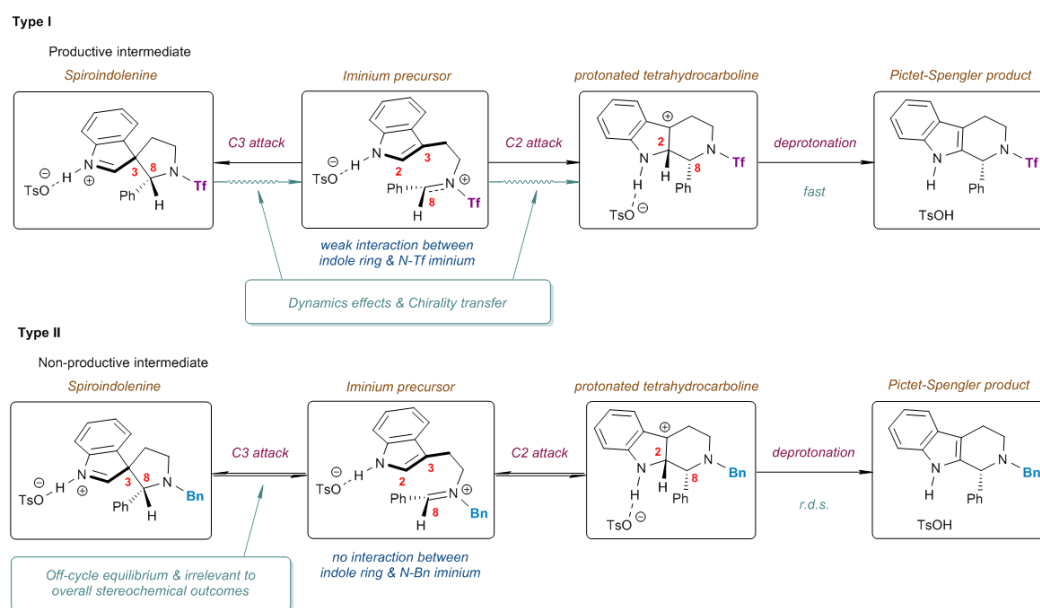


图3 Pictet – Spengler反应的两极限机理

---

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发