

## 膦催化的吡咯烷-螺吡啶酮类化合物的合成

畅志鑫<sup>1</sup>,袁 征<sup>1</sup>,韩小瑜<sup>1,2</sup>

(1. 浙江科技学院 生物与化学工程学院,杭州 310023;2. 浙江省农产品化学与生物加工技术重点实验室,杭州 310023)

**摘 要:** 小分子膦催化环化反应是构建五/六元碳(杂)环的重要有机合成方法之一。醛亚胺由于其较高的反应活性,在膦催化的有机反应中得到了广泛的关注,然而酮亚胺在反应中的应用却鲜有报道,因此研究了三苯基膦催化联烯酸酯与酮亚胺的[3+2]环化反应。试验通过对反应催化剂、溶剂、温度及催化剂用量的考察,对反应条件进行了优化。结果表明,以四氢呋喃为反应溶剂,三苯基膦为催化剂,在室温条件下反应 0.5 h,可获得较高的化学收率。该方法可用于一系列吡啶骨架的吡咯烷-螺吡啶酮类化合物的合成制备。

**关键词:** 膦催化;酮亚胺;螺吡啶酮类化合物

中图分类号: TQ426.94

文献标志码: A

文章编号: 1671-8798(2019)03-0213-06

## Synthesis of pyrrolidinyl spirooxindoles through phosphine catalysis

CHANG Zhixin<sup>1</sup>, YUAN Zheng<sup>1</sup>, HAN Xiaoyu<sup>1,2</sup>

(1. School of Biological and Chemical Engineering, Zhejiang University of Science and Technology, Hangzhou 310023, Zhejiang, China; 2. Zhejiang Provincial Key Laboratory for Chemical and Biological Processing Technology of Farm Produce, Hangzhou 310023, Zhejiang, China)

**Abstract:** The phosphine catalyzed organic synthesis has become one of the most efficient and direct methods for the synthesis of five and six member ring systems. The aldimine has been widely adopted in the phosphine catalysis because of the highly reactive activity. However, the application of ketimine is still rarely reported. This paper studied the triphenylphosphine (PPh<sub>3</sub>) catalyzed [3+2] cyclization between allenolate and ketimine. The best reaction conditions were achieved through a series of optimization of reaction catalysts, solvents, temperatures as well as the catalyst loadings. The high chemical yield was obtained with 0.1 eq PPh<sub>3</sub> as catalyst and THF as solvent when the reaction was performed at room temperature for 0.5 h. The developed methodology can be applicable to the synthesis and preparation of a series of 3,2'-pyrrolidinyl spirooxindoles.

收稿日期: 2019-01-18

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LY17B020003);浙江省钱江人才计划项目(QJD1602024);浙江科技学院青年英才项目(F702103H06)

通信作者: 韩小瑜(1981—),女,山西省灵石人,教授,博士,主要从事有机合成及药物工艺研究。E-mail: chemhanxy@zust.edu.cn.

**Keywords:** phosphine catalysis; ketimine; pyrrolidiny spirooxindoles

利用亲核性叔磷进攻活化的体系产生两性离子中间体,进而与各种亲电、亲核试剂反应构建 C—C、C—N、C—O、C—S 键及相应的环状链状化合物的方法,是近年来的研究热点<sup>[1-3]</sup>。三价叔磷具有强亲核性而碱性较弱,兼具良好的进攻性和离去性能,可有效稳定  $\alpha$ -位负电荷,利于反应中间体的存在转化,易于接受  $\beta$ -位负电荷进攻再生叔磷,利于实现催化反应。正是由于磷的上述特点,使得  $n-\pi^*$  相互作用下的含磷两性中间体具有发生多种反应的可能,同时,磷亲核性可调(变换磷上取代基)和中间体可规划的特点,给人们设计成系列的新型反应提供了良好的研究平台。在相关反应方法不断系统化涌现的同时,实现此类反应多元有机反应的应用也相继报道,尤其是磷催化的环加成反应,如  $[3+2]$ <sup>[4]</sup>、 $[4+2]$ <sup>[5-6]</sup> 和  $[4+1]$ <sup>[7-8]</sup> 等环化反应,近年来得到了迅速的发展,许多反应已应用于天然产物和生物活性分子的合成当中<sup>[9]</sup>。

吡咯烷-螺吡啶酮类化合物是一类具有重要生物活性和结构特性的天然生物碱的核心结构,对产生生理活性有至关重要的作用<sup>[10]</sup>。吡咯烷-螺吡啶酮类生物碱最初是从夹竹桃科和茜草属植物中提取获得的<sup>[11]</sup>。这类化合物通常由色胺衍生而来,其核心结构由吡啶酮和-3 位上的吡咯烷取代基共同组成,而该结构单元上不同的取代基又衍生出种类丰富的天然产物。由于其结构的特殊性,很多含有该结构单元的化合物表现出重要的生理活性。比如:天然产物 Chitosenine 对小鼠神经传导具有短暂的抑制作用<sup>[12]</sup>;生物碱 Spirotryprostatin A 和 B 通过抑制微管蛋白聚合,阻断细胞周期,可以显著抑制肿瘤细胞的活性<sup>[13]</sup>;而生物碱 Strychnofoline 也可以阻断不同肿瘤细胞的分裂<sup>[14]</sup>。

## 1 试验部分

### 1.1 材料和仪器

#### 1.1.1 材料

靛红、苄基溴、氢氧化钠、肼基甲酸叔丁酯、磷催化剂等药品,溶剂甲苯、二甲苯、四氢呋喃、乙醚、二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、石油醚等均为分析纯,均购自上海安耐吉有限公司。

靛红衍生的 Boc-亚胺和联烯酸酯根据文献<sup>[15-16]</sup>制备。

#### 1.1.2 仪器

电子分析天平 BSA224S(德国赛多利斯集团);核磁共振仪 AV500(德国布鲁克公司),熔点测定仪 JH60(上海佳航仪器公司)。

### 1.2 试验方法

#### 1.2.1 靛红衍生的 Boc-亚胺制备

根据文献<sup>[15]</sup>,以 N-Bn 靛红系列 1-b 为原料,可以通过图 1 方法得到酮亚胺 1。

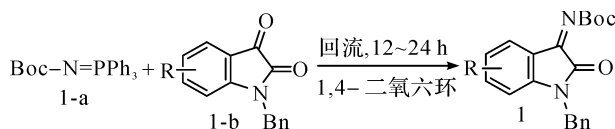


图 1 靛红衍生的 N-Boc 亚胺的制备

Fig. 1 Preparation of isatin N-Boc ketimine

取烘干的 25 mL 圆底烧瓶,在氮气保护下,分别加入靛红 1-b(10 mmol)和化合物 1-a(11 mmol)。然后加入无水 1,4-二氧六环(10 mL)溶剂,将混合物加热至回流,经 TLC 点板监测反应进行完全后,再将反应物冷却至室温。除去有机溶剂后,通过柱层析分离纯化得到酮亚胺 1。

#### 1.2.2 2,3-丁二烯酸苄酯制备

根据文献<sup>[16]</sup>,以 2-溴乙酸苄酯 2-b 为原料,可以通过图 2 方法得到 2,3-丁二烯酸苄酯 2。

称取  $\text{PPh}_3$ (5.24 g, 20 mmol)溶于甲苯(100 mL)溶剂中,随后加入溴乙酸苄酯(3.2 mL, 3.58 g,

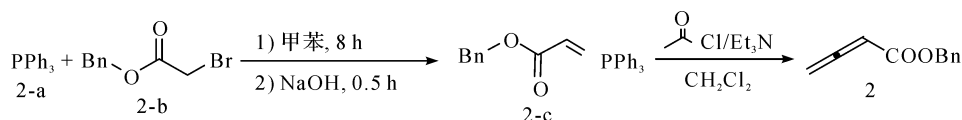


图2 2,3-丁二烯酸苄酯的制备

Fig. 2 Preparation of 2,3-butadienoic acid benzyl ester

20 mmol)在室温反应 12 h,将反应生成的固体使用布氏漏斗过滤,并用石油醚洗涤、干燥,即得季磷盐。之后将所得季磷盐中加入 2 mol/L 的 NaOH 水溶液,并将该混合液室温(25 °C)反应 0.5 h,反应液用二氯甲烷(3×50 mL)进行萃取,饱和 NaCl 水溶液洗涤,最后用无水 NaSO<sub>4</sub> 干燥,除去有机溶剂,真空干燥得到固体化合物磷叶立德 2-c(6.97 g,化学收率 85%)。

称取上述磷叶立德 2-c(4.10 g,10 mmol)溶于二氯甲烷溶液(20 mL)中,在 0 °C 下加入 Et<sub>3</sub>N(1.5 mL,11 mmol)及乙酰氯(0.78 mL,11 mmol),室温反应 2 h。之后将反应液中的溶剂除去,并过滤除去反应体系中产生的固体,收集滤液,通过柱层析分离纯化得到 2,3-丁二烯酸苄酯 2(1.48 g,化学收率 82%)。

### 1.2.3 膦催化联烯酸酯与酮亚胺的不对称[3+2]环加成反应

如图 3 所示,将化合物靛红亚胺 1(0.1 mmol)溶于 1 mL 甲苯溶剂,加入联烯 2(0.15 mmol),之后加入三苯基膦催化剂 PPh<sub>3</sub>(0.1 mmol)。通过 TLC 点板监测反应并确认反应进行完全后,经柱层析分离纯化得到产物 3。

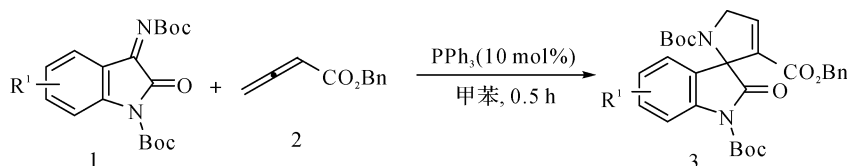


图3 三苯基膦催化[3+2]环加成反应

Fig. 3 Phosphine catalyzed [3+2] cyclization

## 2 结果和讨论

### 2.1 催化剂、溶剂及温度对[3+2]环加成反应的影响

试验以靛红衍生的氨基-苄基取代的 Boc-亚胺 1a 及苄基联烯酸酯 2 为反应底物,甲苯为反应溶剂,催化剂选取三价膦催化剂进行[3+2]环化反应研究(图 4)。试验结果表明,几乎所有筛选的三价膦催化剂都表现出极高的催化活性(表 1,序号 1—5)。当该反应在甲苯中进行时,反应均可在 1 h 内反应完全。产物经柱层析分离提纯,可以以优良的化学收率得到目标产物。同时,三价膦催化剂的亲核性强弱对反应化学收率有一定的影响。表 1 中,随着膦催化剂亲核性的增强(PPh<sub>3</sub> < MePh<sub>2</sub>P < Me<sub>2</sub>PhP < Bu<sub>3</sub>P),环化反应速度加快,反应时间缩短,但是反应伴随少量副产物的产生,导致最终产物的分离化学收率下降。所有筛选的三价膦催化剂中,PPh<sub>3</sub> 表现出最佳的催化效果,以甲苯作为反应溶剂,反应可在 0.5 h 反应完全,且吡咯烷-螺吡唑酮 3a 的化学收率可达 86%。

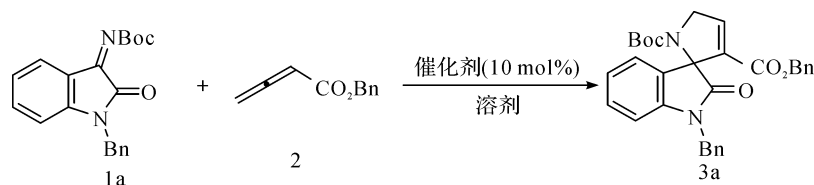


图4 三苯基膦催化[3+2]环加成反应条件优化

Fig. 4 Condition optimization of phosphine catalyzed [3+2] cyclization

此外,从试验结果来看,溶剂对反应有较大影响。我们选取了甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、乙醚、二甲苯几种溶剂进行研究。苯类溶剂反应情况较好(表 1,序号 1、9),可以较高化学收率得到目标产物;醚类溶剂如乙醚和四氢呋喃也表现出较好的反应结果(表 1,序号 6—7),化学收率稍有降低;氯代甲烷类

溶剂作为反应介质(表 1, 序号 5、8)化学收率中等。同时, 反应温度对环化反应也有影响, 将该反应温度由室温降低到 0 °C 时, 反应时间延长至 2 h, 反应化学收率略有降低(79%)。升高温度至 40 °C 时, 反应速率增加, 但反应化学收率同样降低, 原因是少量副产物产生。

表 1 膦催化环化反应条件优化

Table 1 Condition optimization of phosphine catalysis

序号	催化剂	溶剂	温度/°C	时间/min	化学收率/%
1	PPh <sub>3</sub>	甲苯	室温	30	86
2	(p-OMePh) <sub>3</sub> P	甲苯	室温	30	83
3	(p-FPh) <sub>3</sub> P	甲苯	室温	60	81
4	MePh <sub>2</sub> P	甲苯	室温	20	80
5	Me <sub>2</sub> PhP	甲苯	室温	20	75
6	Bu <sub>3</sub> P	甲苯	室温	10	73
7	PPh <sub>3</sub>	二氯甲烷	室温	60	69
8	PPh <sub>3</sub>	四氢呋喃	室温	40	78
9	PPh <sub>3</sub>	乙醚	室温	30	75
10	PPh <sub>3</sub>	氯仿	室温	60	61
11	PPh <sub>3</sub>	二甲苯	室温	30	79
12	PPh <sub>3</sub>	甲苯	0	120	79
13	PPh <sub>3</sub>	甲苯	40	20	76

以上试验结果表明, 通过对靛红衍生的 N-Boc-亚胺 1a 及苄基联烯酸酯 2 环加成反应的条件筛选优化, 三苯基膦为最优反应催化剂, 该反应以甲苯作为反应溶剂, 室温, 反应进行 0.5 h, 分离纯化得到的吡咯烷-螺吡啶酮 3a 的化学收率最高, 因此被确定为该环化反应进行的最佳反应条件。

## 2.2 吡啶不同取代基对环化反应的影响

在以上最佳反应条件确定的基础上, 我们进一步考察了该环加成反应对底物的适用性选择。试验结果表明(图 5), 靛红衍生的 N-Boc 亚胺反应物, 当苯环不同位置取代时, 底物对环化反应表现出优异的反应适用性。且亚胺的 5, 6, 7-位连有供电子取代基如甲基、甲氧基, 或者吸电子取代基如氟原子、氯原子吸电子基团时, 反应都表现出极高的兼容性, 所得目标产物的化学收率较高。另外, 该反应底物亚胺的苯环上连有双取代基时, 如产物 3f 所示, 反应依然能表现出和其他底物相同的反应活性及反应效果。以上反应结果再次表明, 我们所发现的三苯基膦催化的靛红衍生的氨基-苄基取代的 Boc-亚胺 1 及苄基联烯酸酯 2 的环化反应的底物适用性较为广泛, 是一种高效制备吡咯烷-螺吡啶酮类化合物的有机合成方法。所有分离产物都经核磁和高分辨质谱测试表征确认。

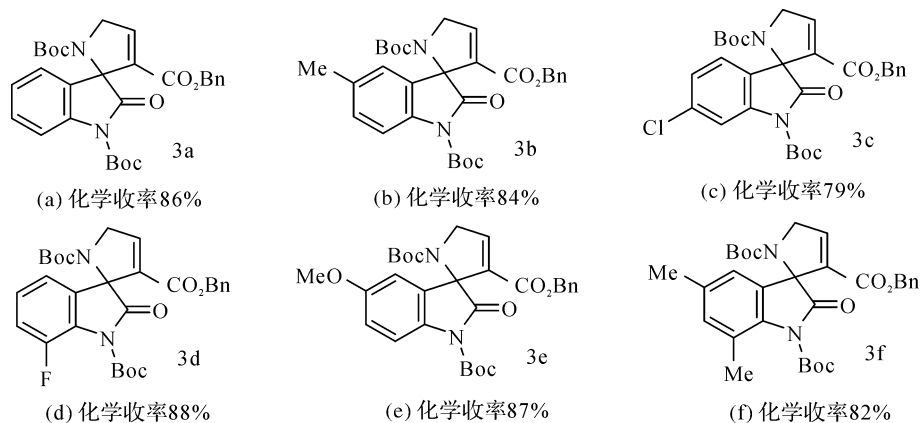


图 5 三苯基膦催化[3+2]环加成反应的底物拓展

Fig. 5 Substrate extension of phosphine catalyzed [3+2] cyclization

3a: 收率 86%, 白色固体; 熔点 141~142 °C。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, 氘化丙酮)  $\delta$  7.87(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.41(t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.35(t,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.34–7.32(m, 3H), 7.27(dd,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.20(t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.17(dd,  $J$  = 6.6, 3.0 Hz, 2H),  $\delta$  5.06(d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H), 4.99(d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H), 4.63(dd,  $J$  = 18.5, 2.1 Hz, 1H), 4.53(dd,  $J$  = 18.5, 2.3 Hz, 1H), 1.62(s, 9H), 1.12(s, 9H); <sup>13</sup>C NMR(126 MHz, 氘化丙酮)  $\delta$  171.9, 160.4, 151.6, 149.2, 141.3, 140.9, 129.1, 129.4, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 124.3, 122.9, 114.7, 83.3, 80.5, 72.5, 66.3, 53.8, 27.4, 27.0; HRMS(ESI)  $m/z$  理论值  $C_{29}H_{32}N_2NaO_7[M+Na]^+ = 543.2125$ , 实测值 = 543.2102。

3b: 收率 84%, 无色液体; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, 氘化丙酮)  $\delta$  7.74(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.31–7.28(m, 4H), 7.21(dd,  $J$  = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.15–7.14(m, 2H), 7.08(s, 1H), 5.05(d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H), 4.97(d,  $J$  = 12.6 Hz, 1H), 4.60(dd,  $J$  = 18.5, 2.1 Hz, 1H), 4.50(dd,  $J$  = 18.5, 2.2 Hz, 1H), 2.31(s, 3H), 1.59(s, 9H), 1.11(s, 9H); <sup>13</sup>C NMR(126 MHz, 氘化丙酮)  $\delta$  173.5, 161.9, 153.2, 150.7, 142.6, 140.2, 137.0, 135.7, 135.5, 131.3, 130.1, 129.9, 129.3, 124.8, 116.1, 84.6, 82.0, 74.1, 67.8, 55.3, 28.9, 28.5, 21.5; HRMS(ESI)  $m/z$  理论值  $C_{30}H_{34}N_2NaO_7[M+Na]^+ = 557.2258$ , 实测值 = 557.2276。

3c: 收率 79%, 无色液体; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, 氘化丙酮)  $\delta$  7.84(d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.35(t,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.33–7.29(m, 4H), 7.22(dd,  $J$  = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.16(dd,  $J$  = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 5.07(d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H), 4.95(d,  $J$  = 12.2 Hz, 1H), 4.61(dd,  $J$  = 18.5, 2.2 Hz, 1H), 4.52(dd,  $J$  = 18.5, 2.3 Hz, 1H), 1.61(s, 9H), 1.13(s, 9H); <sup>13</sup>C NMR(126 MHz, 氘化丙酮)  $\delta$  173.1, 161.8, 153.0, 150.5, 143.80, 143.4, 136.8, 136.0, 129.97, 129.94, 129.7, 129.6, 129.5, 129.0, 125.8, 116.6, 85.5, 82.3, 73.7, 68.0, 55.4, 28.8, 28.6; HRMS(ESI)  $m/z$  理论值  $C_{29}H_{31}ClN_2NaO_7[M+Na]^+ = 577.1712$ , 实测值 = 577.1724。

3d: 收率 88%, 白色固体; 熔点 153~153.5 °C。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, 氘化丙酮)  $\delta$  7.33(t,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.29–7.27(m, 3H), 7.23–7.21(m, 2H), 7.16(dd,  $J$  = 6.9, 2.7 Hz, 2H), 7.11(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 5.13(d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H), 4.98(d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 4.60(dd,  $J$  = 18.5, 2.2 Hz, 1H), 4.53(dd,  $J$  = 18.5, 2.3 Hz, 1H), 1.58(s, 9H), 1.16(s, 9H); <sup>13</sup>C NMR(126 MHz, 氘化丙酮)  $\delta$  171.7, 160.3, 151.5, 147.4, 142.1, 141.6, 135.6, 128.3, 128.0, 127.8, 125.7, 125.7, 118.9, 117.6, 117.4, 83.7, 80.9, 72.9, 66.3, 53.0, 27.09, 27.04; HRMS(ESI)  $m/z$  理论值  $C_{29}H_{31}FN_2NaO_7[M+Na]^+ = 561.2008$ , 实测值 = 561.2025。

3e: 收率 87%, 无色液体; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, 氘化丙酮)  $\delta$  7.78(d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.31–7.29(m, 4H), 7.16(dd,  $J$  = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 6.95(dd,  $J$  = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.88(d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 5.05(d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H), 4.98(d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H), 4.61(dd,  $J$  = 18.5, 2.1 Hz, 1H), 4.50(dd,  $J$  = 18.5, 2.3 Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 1.59(s, 9H), 1.13(s, 9H); <sup>13</sup>C NMR(126 MHz, 氘化丙酮)  $\delta$  172.0, 160.4, 157.2, 151.70, 149.2, 141.3, 135.5, 134.3, 129.8, 128.4, 128.0, 127.8, 115.7, 114.3, 109.22, 109.0, 83.0, 80.5, 72.8, 66.3, 55.1, 53.8, 27.4, 27.1; HRMS(ESI)  $m/z$  理论值  $C_{30}H_{34}N_2NaO_8[M+Na]^+ = 573.2207$ , 实测值 = 573.2227。

3f: 收率 82%, 无色液体; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, 氘化丙酮)  $\delta$  7.27–7.25(m, 4H), 7.10(dd,  $J$  = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.02(s, 1H), 6.87(s, 1H), 5.12(d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 4.93(d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H), 4.56(dd,  $J$  = 18.5, 2.2 Hz, 1H), 4.49(dd,  $J$  = 18.6, 2.3 Hz, 1H), 2.26(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.59(s, 9H), 1.13(s, 9H); <sup>13</sup>C NMR(126 MHz, 氘化丙酮)  $\delta$  173.0, 160.4, 151.7, 149.3, 140.8, 137.1, 135.9, 133.9, 132.7, 132.6, 129.8, 128.2, 127.9, 127.8, 123.3, 120.9, 83.3, 80.5, 73.1, 66.1, 53.8, 27.2, 27.0, 19.91, 19.92; HRMS(ESI)  $m/z$  理论值  $C_{31}H_{36}N_2NaO_7[M+Na]^+ = 571.2415$ , 实测值 = 571.2430。

### 3 结 语

本文研究报道了三苯基膦催化苄基联烯酸酯与靛红亚胺的[3+2]环化反应。该反应条件温和, 反应

速度快,底物适用范围较为广泛,化学收率高,是一种高效制备吡咯烷-螺吡啶酮类化合物的有机合成方法,所有产物都经核磁和高分辨质谱表征确认。该磷催化环化反应的发现,进一步丰富了磷催化联烯酸酯与亚胺反应的类型,实现了磷催化酮亚胺与联烯酸酯的环化反应,为具有潜在生物活性化合物的合成提供了有效的方法参考。

#### 参考文献:

- [1] VOITURIEZ A, SALEH N. From phosphine-promoted to phosphine-catalyzed reactions by in situ phosphine oxide reduction [J]. *Tetrahedron Letters*, 2016, 57(40): 4443.
- [2] GUO H, FAN Y C, SUN Z, et al. Phosphine organocatalysis[J]. *Chemical Reviews*, 2018, 118(20): 10049.
- [3] NI H Z, CHAN W L, LU Y X. Phosphine-catalyzed asymmetric organic reactions[J]. *Chemical Reviews*, 2018, 118(18): 9344.
- [4] ZHAO Q Y, HAN X Y, YIN W, et al. Asymmetric [3+2] annulation of allenes with maleimides catalyzed by dipeptide-derived phosphines: facile creation of functionalized bicyclic cyclopentenones containing two tertiary stereogenic centers[J]. *Chemical Communication*, 2012, 48(7): 970.
- [5] MA S S, YU A M, MENG X T. Phosphine-catalyzed [4+2] annulation of  $\gamma$ -benzyl allenates: facile synthesis of benzothieno[3,2-b]pyran derivatives[J]. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2018, 16(16): 2885.
- [6] MAO B M, SHI W Y, LIAO J N, et al. Phosphine-catalyzed [4+2] annulation of allenates with sulfamate-derived cyclic imines: a reaction mode involving  $\gamma'$ -carbon of  $\alpha$ -substituted allenates[J]. *Organic Letters*, 2017, 19(23): 6340.
- [7] QIN Z F, LIU W, WANG D Y, et al. Phosphine-catalyzed [4+1] annulation of *o*-hydroxyphenyl and *o*-aminophenyl ketones with allylic carbonates: syntheses and transformations of 3-hydroxy-2,3-disubstituted dihydrobenzofurans and indolines[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2016, 81(11): 4690.
- [8] HAN X Y, YAO W J, WANG T L, et al. Asymmetric synthesis of spiropyrazolones through phosphine-catalyzed [4+1] annulation[J]. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 2014, 53(22): 5643.
- [9] GHOSH A K, CHAPSAL B D, MITSUYA H. Design of HIV protease inhibitors targeting protein backbone: an effective strategy for combating drug resistance[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2008, 41(1): 78.
- [10] SHINTANI R, HAYASHI S Y, MURAKAMI M, et al. Stereoselective synthesis of spirooxindoles by palladium-catalyzed decarboxylative cyclization of  $\gamma$ -methylidene- $\delta$ -valerolactones with isatins[J]. *Organic Letters*, 2009, 11(16): 3754.
- [11] YU B, LIU H. Spirooxindoles: promising scaffolds for anticancer agents[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, 97(32): 673.
- [12] CUI C B, KAKAYA H, OSADA H. Novel mammalian cell cycle inhibitors, spirotryprostatins A and B, produced by *Aspergillus fumigatus*, which inhibit mammalian cell cycle at G2/M phase[J]. *Tetrahedron*, 1996, 52(39): 12651.
- [13] MATHUSALINI S, ARASAKUMAR T, LAKSHMI K, et al. Synthesis and biological evaluation of new spirooxindoles with embedded pharmacophores[J]. *New Journal of Chemistry*, 2016, 40(6): 5164.
- [14] MA Y, FAN C, JIA B, et al. Total synthesis and biological evaluation of spirotryprostatin A analogs[J]. *Chirality*, 2017, 29(11): 737.
- [15] YAN W J, WANG D, FENG J C, et al. Synthesis of *N*-alkoxycarbonyl ketimines derived from isatins and their application in enantioselective synthesis of 3-aminooxindoles[J]. *Organic Letters*, 2012, 14(10): 2512.
- [16] LANG R W, HANSEN H.  $\alpha$ -Allenic esters from  $\alpha$ -phosphoranylidene esters and acid chlorides: ethyl 2,3-pentadienoate[J]. *Organic Synthesis*, 1984, 62: 202.