

## 催化不对称[8+2]环加成反应构建环庚三烯并吡咯烷-3,3'-吡啶酮

谢明胜 武晓霞 王刚 林丽丽 冯小明\*

(四川大学 绿色化学与技术教育部重点实验室 化学学院 成都 610064)

**摘要** 设计了 azaheptafulvenes 作为偶极子与 *N*-Boc-3-烯基吡啶酮反应, 用来构建螺环[吡咯烷-3,3'-吡啶酮]衍生物. 在 1 mol% 手性氮氧-Ni(II) 配合物催化剂条件下, 该不对称[8+2]环加成反应以高的收率(90%~99% 收率), 好的非对映选择性(高达 97 : 3 *dr*) 和优异的对映选择性(92%~99% *ee*) 得到手性环庚三烯并螺环[吡咯烷-3,3'-吡啶酮]衍生物.

**关键词** 手性氮氧; 镍; [8+2]环加成; 螺环; 不对称催化

### Catalytic Asymmetric [8+2] Cycloaddition for the Construction of Cycloheptatriene-Fused Pyrrolidin-3,3'-Oxindoles

Xie, Mingsheng Wu, Xiaoxia Wang, Gang Lin, Lili Feng, Xiaoming\*

(Key Laboratory of Green Chemistry & Technology, Ministry of Education, College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064)

**Abstract** The spiro pyrrolidin-3,3'-oxindole core is a privileged skeleton that is found in many natural products and biologically active molecules. For its construction, the [3+2] cycloaddition of 2 $\pi$  component 3-alkenyl-oxindoles with 3 $\pi$  component azomethine ylides is one of the most effective strategies. Since the pioneering work of Gong and co-workers, great effort has been devoted to the development of asymmetric [3+2] cycloadditions with azomethine ylides as the dipole synthon, and impressive progress has been achieved. In contrast, there is no report about higher-order [8+2] cycloaddition of 3-alkenyl-oxindoles with azaheptafulvenes as the 8 $\pi$  dipole synthons, which is an effective way to build cycloheptatriene-fused pyrrolidin-3,3'-oxindole derivatives with three contiguous stereocenters, including a spiro-quaternary chiral carbon atom. Herein, the azaheptafulvenes is developed as a new dipole synthon with 3-alkenyl-oxindoles to construct pyrrolidin-3,3'-oxindoles derivatives for the first time. In the presence of 1 mol% of chiral *N,N'*-dioxide **L6**-Ni(II) complex, the asymmetric [8+2] cycloaddition performs well, affording functionalized cycloheptatriene-fused pyrrolidin-3,3'-oxindoles derivatives in excellent yields (90%~99%), diastereoselectivities (up to 97 : 3 *dr*), and enantioselectivities (92%~99% *ee*) under mild conditions. A representative procedure for the asymmetric [8+2] cycloaddition is as follows: to a test tube, the catalyst solution (1 mol% , in THF) was added, and the THF was evaporated by oil pump. *N*-Boc-3-alkenyl-oxindole **2a** and 0.5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were added sequentially under air (*N*<sub>2</sub> atmosphere is not necessary). The reaction solution was stirred at 35 °C for 0.5 h, then the 8 $\pi$  component azaheptafulvene **1a** (1.05 equiv.) was added. The mixture continued stirring at 35 °C until *N*-Boc-3-alkenyl-oxindole **2a** was consumed (detected by TLC). Finally, the corresponding product **3a** was purified by flash chromatography on basic Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [*V*(petroleum)/*V*(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)/*V*(EtOAc)=8 : 8 : 1].

**Keywords** chiral *N,N'*-dioxide; Ni(II); [8+2] cycloaddition; spiro; asymmetric catalysis

## 1 引言

螺环-吡咯烷-3,3'-吡啶酮骨架存在于许多天然产物和具有生物活性的化合物中(图 1), 如 spirotryprostatin A 和 B, isocorynoxine 等<sup>[1,2]</sup>, 其合成受到化学工作者广泛关注. 如何通过合成化学方法高效高选择性的构筑螺环-吡咯烷-3,3'-吡啶酮手性骨架一直是化学工作者努力的方向. 在众多构建螺环-吡咯烷-3,3'-吡啶酮的方法中, 3-烯基吡啶酮作为 2 $\pi$  电子受体与甘氨酸酯亚胺作为 3 $\pi$  电子供体的[3+2]环加成反应是最有效的合成方法之一

(图 2)<sup>[2~5]</sup>.

2009 年, 龚流柱小组<sup>[6]</sup>通过手性磷酸催化 3-烯基吡啶酮、醛和氨基酸酯的三组分不对称[3+2]环加成反应, 实现了首例催化不对称合成螺环-吡咯烷-3,3'-吡啶酮. 此后, 通过 3-烯基吡啶酮与甘氨酸酯亚胺的不对称[3+2]环加成反应来构建该类化合物的方法被陆续报道, 在催化体系和底物范围方面都取得了极大的进展<sup>[7,8]</sup>. 但目前尚没有通过高阶环加成反应来构建螺环-吡咯烷-3,3'-吡啶酮衍生物的报道<sup>[9~17]</sup>. 2013 年, 我们利用手性

\* E-mail: xmfeng@scu.edu.cn; Fax: +86-028-85418249; Tel: +86-028-85418249

Received December 14, 2013; published January 9, 2014.

**Supporting information** for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Basic Research Program of China (973 Program: No. 2011CB808600), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21321061, 21290182 and 21172151) and Ministry of Education (No. 20110181130014).

项目受国家重点基础研究发展计划(973 计划: No. 2011CB808600)、国家自然科学基金(Nos. 21321061, 21290182 和 21172151)和教育部(No. 20110181130014)资助.

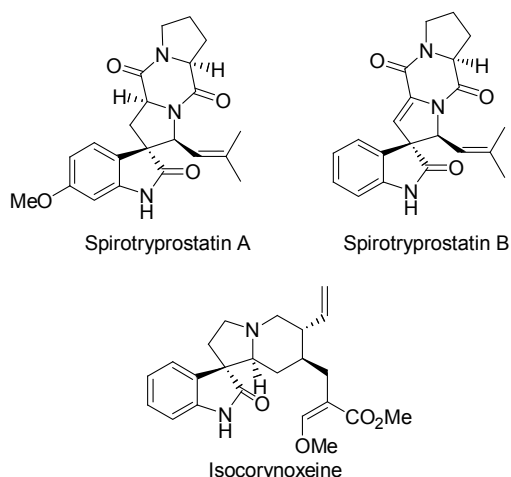


图1 代表性含手性螺环-吡咯烷-3,3'-吲哚酮骨架的天然产物  
Figure 1 Selected bioactive natural products bearing the ring-fused pyrrolidin-3,3'-oxindole skeleton

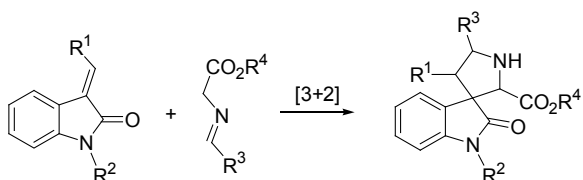


图2 [3+2]环加成反应构建螺环-吡咯烷-3,3'-吲哚酮类化合物  
Figure 2 [3+2] cycloaddition for the synthesis of spiro pyrrolidin-3,3'-oxindole derivatives

双氮氧酰胺-镍(II)配合物为催化剂, 第一次实现了催化不对称[8+2]环加成反应<sup>[18]</sup>. 反应以 azaheptafulvenes 作为  $8\pi$  电子供体, 烯酯作为电子受体, 可高对映选择性地合成一系列环庚三烯并吡咯类化合物. 在后续研究中, 我们希望通过 azaheptafulvenes 作为  $8\pi$  电子供体, 3-烯基吲哚酮作为  $2\pi$  电子受体, 通过催化不对称[8+2]环加成反应来高效、高立体选择性地构建螺环-吡咯烷-3,3'-吲哚酮类化合物. 这类产物具有三个连续的手性中心, 包括一个螺环-季碳手性中心, 合成具有一定挑战性.

通常认为[8+2]环加成反应是分步历程进行的(图3): 首先, azaheptafulvenes 中的氮原子利用其亲核性, 对 3-烯基吲哚酮进行亲核加成反应, 形成两性离子中间体. 其中,  $8\pi$  电子组分显电正性, 其电子以离域的形式分布在七元环上; 吲哚酮组分中羰基的  $\alpha$  位则具电负性. 环合生成吡咯烷结构, 得到相应的环庚三烯并吡咯烷-3,3'-吲哚酮类化合物<sup>[19-21]</sup>. 其中环庚三烯的三个共轭双键极易互变, 发生烯丙基迁移和[1,5]-氢迁移等异构化反应, 生成其它不易分离的异构体<sup>[22]</sup>. 由于这些异构体在柱层析中具有近乎相同的  $R_f$  值, 难以对其分离纯化, 因而如何抑制产物的异构化也是该[8+2]环加成反应需要解决的问题之一.

近年来, 我们课题组设计和发展了一类手性双氮氧酰胺-金属配合物催化剂, 在一系列不对称催化反应中

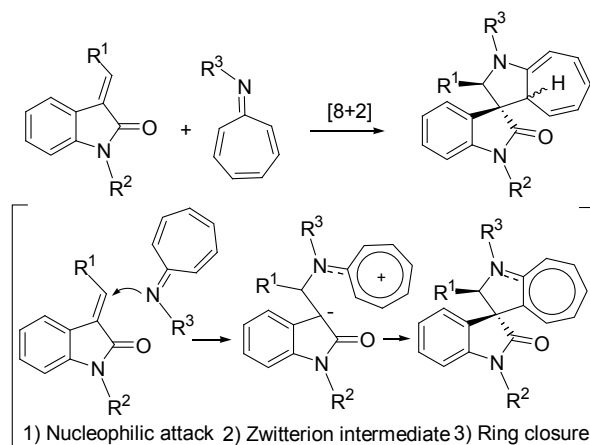


图3 [8+2]环加成反应构建环庚三烯并吡咯烷-3,3'-吲哚酮类化合物  
Figure 3 [8+2] cycloaddition for the synthesis of cycloheptatriene-fused pyrrolidin-3,3'-oxindoles derivatives

显示出了优异的催化效果<sup>[23]</sup>. 我们继续将这类手性双氮氧-金属配合物用于催化 azaheptafulvenes 与 3-烯基吲哚酮的不对称[8+2]环加成反应, 构建系列手性环庚三烯并吡咯烷-3,3'-吲哚酮类化合物.

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应条件的优化

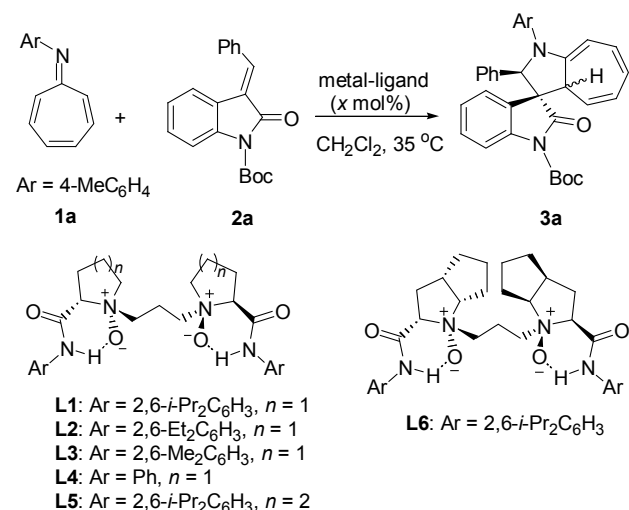
我们以对甲基苯胺衍生的 azaheptafulvene (**1a**)和 *N*-Boc-保护的 3-烯基吲哚酮(**2a**)作为反应的标准底物, 二氯甲烷作为反应溶剂. 当使用碱性氧化铝作为后处理时柱层析介质时, 可以避免产物环庚三烯并吡咯烷-3,3'-吲哚酮(**3a**)的异构化<sup>[18]</sup>. 解决了产物纯化和异构化问题后, 我们以 *L*-脯氨酸和 2,6-二异丙基苯胺衍生的双氮氧配体 **L1** 作为标准配体对不同中心金属进行考察. 以 **L1**-Zn(OTf)<sub>2</sub> 作为催化剂时, 能以 99%的收率、32:68的 *dr* 值和 34%的 *ee* 值获得相应的[8+2]环加成产物 **3a**(表 1, Entry 1). 当以 Sc(OTf)<sub>3</sub> 或 La(OTf)<sub>3</sub> 作为金属前体时, 产物的 *ee* 值有所下降(表 1, Entries 2~3). 其它金属前体如 Mg(OTf)<sub>2</sub>, Co(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 和 Ni(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 可使反应的对映选择性得到极大的提高(表 1, Entries 4~6). 其中, Ni(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 能够给出高达 95%的 *ee* 值和几乎定量的产率, 但非对映选择性较低(表 1, Entry 6). 我们选择 Ni(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 作为中心金属, 进一步对手性双氮氧配体的结构进行筛选, 以提高反应的 *dr* 值.

我们从含二级胺的手性氨基酸(如 *L*-脯氨酸、*L*-哌啶-2-甲酸和 *L*-雷米普利中间体)和不同取代苯胺衍生物合成了一系列手性双氮氧酰胺化合物. 固定双氮氧配体中的氨基酸骨架为 *L*-脯氨酸骨架, 对酰胺部分的位阻效应进行考察. 当双氮氧配体中酰胺部分苯环 2,6-位的取代基位阻减小时, 即从异丙基变为乙基、甲基时, 产物 **3a** 的 *ee* 值逐渐下降, 而非对映选择性虽没有很大提高,

但主要异构体发生反转(表 1, Entries 6~9), 表明位阻效应对调节催化剂的空间结构有很大影响. 因此固定 2,6-二异丙基苯酰胺骨架, 对氨基酸骨架的影响进行考察. 结果显示: 当使用 *L*-雷米普利衍生的双氮氧配体 **L6** 时, 反应的 *dr* 值可以达到 80 : 20, 同时 *ee* 值也略有所上升(表 1, Entry 11). 因此, 我们选择 *L*-雷米普利衍生的双氮氧配体 **L6** 作为最佳配体. 以 **L6**-Ni(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 作为催化剂, 可获得 99% 的收率、80 : 20 的 *dr* 值和 97% 的 *ee* 值(表 1, Entry 11). 在此基础上降低催化剂用量至 1 mol%, 反应的 *dr* 值和 *ee* 值均有所上升(表 1, Entry 11). 继续降低催化剂用量到 0.5 mol%, 反应的 *dr* 值和 *ee* 值略有下降(表 1, Entry 12). 综上所述, 优化反应条件为: 1 mol% **L6**-Ni(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 作为催化剂, 二氯甲烷为溶剂, 反应温度 35 °C.

表 1 反应条件的优化

Table 1 Optimization of the reaction conditions



Entry <sup>a</sup>	Metal	L	x	Yield <sup>b</sup> /%	<i>dr</i> <sup>c</sup>	<i>ee</i> <sup>c</sup> /%
1	Zn(OTf) <sub>2</sub>	<b>L1</b>	10	99	32 : 68	34
2	Sc(OTf) <sub>3</sub>	<b>L1</b>	10	87	26 : 74	0
3	La(OTf) <sub>3</sub>	<b>L1</b>	10	99	44 : 56	25
4	Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<b>L1</b>	10	99	28 : 72	91
5	Co(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	<b>L1</b>	10	99	44 : 56	88
6	Ni(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	<b>L1</b>	10	99	45 : 55	95
7	Ni(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	<b>L2</b>	10	96	58 : 42	91
8	Ni(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	<b>L3</b>	10	99	66 : 34	89
9	Ni(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	<b>L4</b>	10	99	63 : 37	-30
10	Ni(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	<b>L5</b>	10	99	53 : 47	78
11	Ni(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	<b>L6</b>	10	99	80 : 20	97
12	Ni(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	<b>L6</b>	1	99	85 : 15	99
13	Ni(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	<b>L6</b>	0.5	99	83 : 17	94

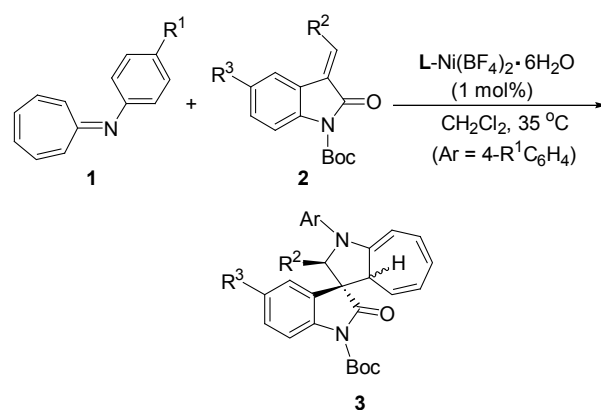
<sup>a</sup> Reaction conditions: metal/L (1 : 1), **2a** (0.05 mmol) and **1a** (0.055 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) at 35 °C for 3 h, and the product was purified by flash chromatography on basic Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> Determined by chiral HPLC.

## 2.2 底物普适性考察

在最佳反应条件下, 对[8+2]环加成反应的底物普适性进行考察, 结果见表 2. 手性双酰胺-氮氧 **L6**-Ni(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 催化体系对各种取代的 azaheptafulvenes 和 *N*-Boc-3-烯基吡啶酮的[8+2]环加成反应表现出优异的催化性能. 我们尝试了一系列的 azaheptafulvenes 底物, 包括供电基和吸电基取代的 8π 电子供体. 结果显示在 1 mol% 催化剂用量下, 能够以定量的收率、较好的非对映选择性(83 : 17~86 : 14 *dr* 值)和优异的对映选择性(97%~99% *ee* 值)获得相应的螺环加成产物(表 2, Entries 1~4). 进一步对 *N*-Boc-3-烯基吡啶酮芳基的取代基进行考察. 结果显示: 催化体系对烯基取代基的电子效应不敏感, 无论吸电子还是供电基取代基, 均能获得很好的收率、高的非对映选择性和优异的对映选择性(表 2, Entries 5~10). 2-萘取代的烯基吡啶酮也能够在此催化体系下获得 99% 收率, 86 :

表 2 底物普适性的考察

Table 2 Substrate scope of the reaction



Entry <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup>	<b>3</b>	Time/h	Yield <sup>b</sup> /%	<i>dr</i> <sup>c</sup>	<i>ee</i> <sup>c</sup> /%
1	Me	Ph, H	<b>3a</b>	3	99	85 : 15	99
2 <sup>d</sup>	MeO	Ph, H	<b>3b</b>	3	99	83 : 17	97
3	Cl	Ph, H	<b>3c</b>	3	99	86 : 14	98
4	Br	Ph, H	<b>3d</b>	3	99	86 : 14	99
5	Me	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H	<b>3e</b>	3	96	87 : 13	99
6	Me	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H	<b>3f</b>	3	97	86 : 14	99
7	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H	<b>3g</b>	3	99	87 : 13	98
8	Me	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H	<b>3h</b>	3	99	83 : 17	92
9	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H	<b>3i</b>	3	92	87 : 13	99
10	Me	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H	<b>3j</b>	3	99	84 : 16	99
11	Me	2-Naph, H	<b>3k</b>	3	99	86 : 14	93
13	Me	Ph, F	<b>3l</b>	3	99	79 : 21	99
14	Me	Ph, Br	<b>3m</b>	3	99	81 : 19	98
15	Me	Ph, MeO	<b>3n</b>	3	99	81 : 19	99

<sup>a</sup> Reaction conditions: Ni(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O/**L6** (1 : 1), **2** (0.05 mmol) and **1** (0.055 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) for 3 h, and **3** was purified by flash chromatography on basic Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. The *dr* and *ee* values were determined by chiral HPLC. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> Determined by chiral HPLC. <sup>d</sup> The 8π component was generated *in situ* from the corresponding tetrafluoroborate salt with Et<sub>3</sub>N.

14 *dr* 值和 93% *ee* 值(表 2, Entry 11). 吲哚酮环上 5 位取代基的电子效应对收率和立体选择性没有显著影响, 吸电的和供电的取代基均能够很好的适合此催化体系(表 2, Entries 13~15).

值得一提的是, 当使用活性高的底物 **2o** 作为  $2\pi$  电子组分时, 反应可以获得高达 97:3 的 *dr* 值和 99% 的 *ee* 值(图 4a). 接下来, 为了考察此催化体系的可用性, 我们在克级规模上合成环庚-吡咯烷-3,3'-吲哚酮 **3c**(图 4b). 采用 2.0 毫摩尔的 *N*-Boc-3-烯基吲哚酮 **2a** 和 1.02 摩尔当量的 **1c**, 在 1 mol% 的催化剂用量条件下反应 4 h, 以 99% 的收率得到了 1.07 g 的环加成产物 **3c** (99% 收率), 反应的对映和非对映选择性均能保持.

### 3 结论

我们通过 azaheptafulvenes 与 *N*-Boc-3-烯基吲哚酮的催化不对称[8+2]环加成反应, 成功构建了系列环庚三烯并吡咯烷-3,3'-吲哚酮类化合物. 在 1 mol% 手性双氮氧酰胺  $L\text{-Ni}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  配合物催化下, 能够以高收率、较好的非对映选择性和优异的对映选择性得到目标产物. 该反应条件温和, 无需氮气氛围, 可放大到克级规模而不影响反应结果, 具有好的应用前景.

## 4 实验部分

### 4.1 催化剂溶液的配制

在 5.0 mL 容量瓶中称入  $\text{Ni}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (17.0 mg), **L6** (35.0 mg), 加入无水 THF 定容至刻度, 得到澄清绿色溶液.

### 4.2 催化反应操作

用微量注射器取 50  $\mu\text{L}$  上述催化剂溶液(1 mol%) 加入到磨口试管中, 真空除去 THF 溶液. 然后依次加入底物 *N*-Boc-3-烯基吲哚酮 **2a** (0.05 mmol, 16.0 mg) 和 0.5 mL 二氯甲烷, 于 35  $^\circ\text{C}$  水浴下搅拌 0.5 h 后, 加入底物

**1a** (1.05 equiv., 10.7 mg), 继续于 35  $^\circ\text{C}$  下搅拌, TLC 检测反应进程. 反应结束后, 反应液直接用碱性氧化铝进行柱层析(氧化铝的上面和下面均铺少量硅藻土), 用石油醚/二氯甲烷/乙酸乙酯混合溶剂( $V:V:V=8:8:1$ ) 进行洗脱, 得到浅黄色粘液(99% 收率). 手性 HPLC 测定: DAICEL CHIRALCEL ID, 正己烷/异丙醇=95/5, 流速=1.0 mL/min,  $\lambda=254$  nm,  $t_{\text{R}}$ : 5.897 min (minor), 6.700 min (major), 7.962 min (major), 8.422 min (minor).

### 4.3 底物 azaheptafulvene 的合成

将五氯化磷( $\text{PCl}_5$ , 20.82 g, 100 mmol) 称入 250 mL 圆底烧瓶中, 倒入 150 mL 二氯甲烷, 放置于冰水浴中冷却, 产生大量的氯化氢, 迅速将黄色的环庚三烯(液体, 5.176 mL, 50 mmol) 滴入反应瓶中, 接尾气吸收装置( $\text{NaOH}$  水溶液), 剧烈搅拌反应 3 h 后, 体系成浅黄色糊状.

将 100 mL 乙醇加入到 250 mL 圆底烧瓶中, 并于冰水浴中冷却; 将第一步中所得浅黄色糊状物用大口的布氏漏斗于通风橱内抽滤, 用二氯甲烷迅速洗涤, 而后快速将抽滤好的固体转移到已冷却的 100 mL 乙醇中. 实验现象: 固体加入乙醇中, 放热明显, 并伴有刺刺声, 溶液颜色变深. 固体转移完毕, 将 40% 的  $\text{HBF}_4$  溶液(13.5 mL) 迅速滴加到反应中去, 反应数分钟内完毕, 产生大量白色固体. 白色固体经抽滤后, 用冷的乙醇洗涤, 抽干, 得到纯品为白色固体(6.2711 g). 此四氟硼酸盐性质稳定. 所有经抽滤洗脱的酸性溶液用碱中和后妥善处理.

将上述得到的四氟硼酸盐(6.2711 g, 35 mmol) 置于 100 mL 的圆底烧瓶中, 室温下加入 10.0 mL 水, 体系呈白色糊状, 未溶解. 将对甲基苯胺碾碎成粉末状, 倒入到反应瓶中, 剧烈搅拌. 反应现象: 白色随即消失, 体系呈褐色, 室温继续搅拌 1 h 后, 体系变为黄红色. 将此反应体系冷冻至  $-20$   $^\circ\text{C}$ , 停止搅拌, 半小时后, 烧瓶内壁上析出黄色固体, 烧瓶底部有少量黑色固体. 抽滤,

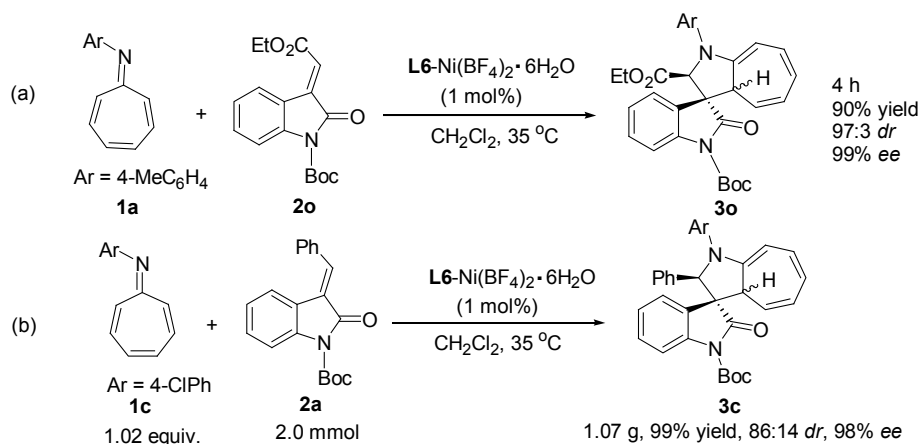


图 4 (a) 底物 **2o** 的环加成; (b) 克级规模上合成环加成产物 **3c**  
Figure 4 (a) The cycloaddition of **2o**; (b) the gram-scale synthesis of cycloadduct **3c**

用水洗涤, 得到黄色固体. 黄色固体用异丙醇进行重结晶, 热溶冷析, 可得到针状橙色固体. 抽滤, 石油醚洗涤, 真空干燥得橙色针状晶体(4.3358 g), 空气中稳定.

称上述橙色固体(4.3358 g, 15.31 mmol)于100 mL 圆底烧瓶中, 加入23.0 mL 水和23.0 mL 二氯甲烷, 搅拌并冷却于冰水浴中. 随后缓慢滴加碳酸钠溶液(10%  $\omega$ , 15.0 mL), 并剧烈搅拌, 数分钟后, 反应完成. 有机层变成橙色. 反应液用二氯甲烷萃取三次, 合并有机层, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 浓缩. 加石油醚、乙酸乙酯至浓缩液, 析出部分黑色粘液. 将上层橙红色液体倾倒入, 浓缩. 如此重复几次, 至再无黑色粘液析出. 橙红色浓缩液用石油醚进行重结晶, 加热冷析(冷却至 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), 得橙红色固体, 抽滤, 石油醚洗涤, 抽干即可(1.85 g), 放置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存备用.

## References

- [1] (a) Bindra, J. S. *The Alkaloids*, Academic Press, New York, **1973**, Vol. 14, p. 84; (b) Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12651; (c) Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 832.
- [2] For reviews In Construction of 3,3'-Spirocyclic Oxindoles, see: (a) Marti, C.; Carreira, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209; (b) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748; (c) Trost, B. M.; Brennan, M. K. *Synthesis* **2009**, 3003; (d) Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1381; (e) Hong, L.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1023.
- [3] For reviews on [3+2] cycloaddition of azomethine ylides, see: (a) Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887; (b) Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6784; (c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2197.
- [4] For selected examples of synthesis chiral spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindoles] by using chiral substrates, see: (a) Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666; (b) Sebahar, P. R.; Osada, H.; Usui, T.; Williams, R. M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6311; (c) Onishi, T.; Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3135; (d) Lo, M. M.-C.; Neumann, C. S.; Nagayama, S.; Perlstein, E. O.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16077.
- [5] For other efforts on the asymmetric synthesis of spiro[pyrrolidin-3,3'-oxindoles], see: (a) Overman, L. E.; Rosen, M. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4596; (b) Trost, B. M.; Brennan, M. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2027.
- [6] Chen, X.-H.; Wei, Q.; Luo, S.-W.; Xiao, H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819.
- [7] (a) Antonchick, A. P.; Gerding-Reimers, C.; Catarinella, M.; Schürmann, M.; Preut, H.; Ziegler, S.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 735; (b) Antonchick, A. P.; Schuster, H.; Bruss, H.; Schürmann, M.; Preut, H.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10195; (c) Liu, T.-L.; Xue, Z.-Y.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1980; (d) Awata, A.; Arai, T. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 8278; (e) Wang, L.; Shi, X.-M.; Dong, W.-P.; Zhu, L.-P.; Wang, R. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3458.
- [8] For selected examples on catalytic asymmetric synthesis of other spiro-oxindoles, see: (a) Trost, B. M.; Cramer, N.; Silverman, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12396; (b) Bui, T.; Syed, S.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8758; (c) Galzerano, P.; Bencivenni, G.; Pesciaoli, F.; Mazzanti, A.; Giannichi, B.; Sambri, L.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 7846; (d) Jiang, X. X.; Cao, Y. M.; Wang, Y. Q.; Liu, L. P.; Shen, F. F.; Wang, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15328; (e) Wang, L.-L.; Peng, L.; Bai, J.-F.; Huang, Q.-C.; Xu, X.-Y.; Wang, L.-X. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8064; (f) Chen, W.-B.; Wu, Z.-J.; Hu, J.; Cun, L.-F.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2472; (g) Liu, Y.-K.; Nappi, M.; Arceo, E.; Vera, S.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15212; (h) Shen, L.-T.; Shao, P.-L.; Ye, S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1943; (i) Peng, J.; Huang, X.; Jiang, L.; Cui, H.-L.; Chen, Y.-C.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4584; (j) Li, Y.-M.; Li, X.; Peng, F.-Z.; Li, Z.-Q.; Wu, S.-T.; Sun, Z.-W.; Zhang, H.-B.; Shao, Z.-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6200.
- [9] For reviews of higher-order cycloadditions, see: (a) Rigby, J. H. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 579; (b) Harmata, M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 595; (c) Harmata, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2297; (d) Nair, V.; Abhilash, K. G. *Top. Heterocycl. Chem.* **2008**, *13*, 173; (e) Nair, V.; Abhilash, K. G. *Synlett* **2008**, 301; (f) Lohse, A. G.; Hsung, R. P. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 3812; (g) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 189; (h) Ylijoki, K. E. O.; Stryker, J. M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2244.
- [10] For an example of a catalytic asymmetric [6+2] cycloaddition with fulvenes as  $6\pi$  components, see: (a) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Honma, M.; Sankar, K.; Kumar, I.; Ishikawa, H.; Konno, K.; Yui, H.; Tsuzuki, S.; Uchimaru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20175; For examples of catalytic asymmetric [6+3] cycloadditions with fulvenes as  $6\pi$  components, see: (b) Potowski, M.; Bauer, J. O.; Strohmman, C.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9512; (c) He, Z.-L.; Teng, H.-L.; Wang, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2934.
- [11] For examples of catalytic asymmetric [5+2] cycloadditions, see: (a) Wender, P. A.; Haustedt, L. O.; Lim, J.; Love, J. A.; Williams, T. J.; Yoon, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6302; (b) Shintani, R.; Nakatsu, H.; Takatsu, K.; Hayashi, T. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 8692.
- [12] For examples of catalytic asymmetric [4+3] cycloadditions, see: (a) Harmata, M.; Ghosh, S. K.; Hong, X.; Wacharasindhu, S.; Kirchhoefer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058; (b) Huang, J.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 50; (c) Dai, X.; Davies, H. M. L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2449; (d) Reddy, R. P.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10312; (e) Gulías, M.; Durán, J.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026; (f) Shintani, R.; Murakami, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12356; (g) Schwartz, B. D.; Denton, J. R.; Lian, Y.; Davies, H. M. L.; Williams, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8329; (h) Shintani, R.; Murakami, M.; Tsuji, T.; Tanno, H.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5642; (i) Alonso, I.; Faustino, H.; López, F.; Mascareñas, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11496.
- [13] For examples of [8+2] cycloadditions with dienylibenzofurans as  $8\pi$  components, see: (a) Luo, Y.; Herndon, J. W.; Cervantes-Lee, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12720; (b) Zhang, L.; Wang, Y.; Buckingham, C.; Herndon, J. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1665; (c) Chen, Y.; Ye, S.; Jiao, L.; Liang, Y.; Sinha-Mahapatra, D. K.; Herndon, J. W.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10773; (d) Roy, P.; Ghorai, B. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5668.
- [14] For examples of [8+2] cycloadditions with indolizines as  $8\pi$  components, see: (a) Godfrey, J. C. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 581; (b) Galbraith, A.; Small, T.; Barnes, R. A.; Boekelheide, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 453; (c) Aginagalde, M.; Vara, Y.; Arrieta, A.; Zangi, R.; Cebolla, V. L.; Delgado-Camón, A.; Cossio, F. P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2776.
- [15] For examples of [8+2] cycloadditions with benzothietes as  $8\pi$  components, see: (a) Kanakarajan, K.; Meier, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 881; (b) Meier, H.; Mayer, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 465; (c) Meier, H.; Rose, B.; Schollmeyer, D. *Liebigs Ann.* **1997**, 1173.
- [16] For examples of [8+2] cycloadditions with heptafulvenes as  $8\pi$  components, see: (a) Doering, W. von E.; Wiley, D. W. *Tetrahedron* **1960**, *11*, 183; (b) Liu, C.-Y.; Mareda, J.; Houk, K. N.; Fronczek, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6714; (c) Liu, C.-Y.; Shie, H.-Y.; Chen, S.-Y.; You, C.-Y.; Wang, W.-C.; Hua, L.-N.; Yang, H.-J.; Tseng, C.-M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17275.
- [17] For an example of a catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition with tropones as  $4\pi$  components, see: (a) Li, P.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16628; For examples of catalytic asymmetric [6+3] cycloadditions with tropones as  $6\pi$  components, see: (b) Trost, B. M.; McDougall, P. J.; Hartmann, O.; Wathen, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14960; (c) Trost, B. M.; McDougall, P. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3782; For example of a catalytic asymmetric [6+4] cycloaddition with tropones as  $6\pi$  components, see: (d) Rigby, J. H.; Fleming, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8643.
- [18] Xie, M. S.; Liu, X. H.; Wu, X. X.; Cai, Y. F.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 5604.
- [19] For examples of tropone as the  $8\pi$  component, see: (a) Kumar, K.; Kapur, A.; Ishar, M. P. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 787; (b) Okamoto, J.;

- Yamabe, S.; Minato, T.; Hasegawa, T.; Machiguchi, T. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1519; (c) Nair, V.; Poonoth, M.; Vellalath, S.; Suresh, E.; Thirumalai, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8964.
- [20] For examples of trophothione as the  $8\pi$  component, see: (a) Machiguchi, T.; Hasegawa, T.; Otani, H.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1375; (b) Machiguchi, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1133; (c) Nair, V.; Abhilash, K. G.; Suresh, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9329; (d) Rivero, A. R.; Fernández, I.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6648.
- [21] For examples of azaheptafulvenes as  $8\pi$  components see: (a) Yamamoto, K.; Kajigaeshi, S.; Kanemasa, S. *Chem. Lett.* **1977**, 85; (b) Yamamoto, K.; Kajigaeshi, S.; Kanemasa, S. *Chem. Lett.* **1977**, 91; (c) Truce, W. E.; Shepherd, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6453; (d) Nair, V.; Abhilash, K. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8707; (e) Lage, M. L.; Fernández, I.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2892.
- [22] (a) Sanechika, K.; Kajigaeshi, S.; Kanemasa, S. *Chem. Lett.* **1977**, 861; (b) Ishizu, T.; Harano, K.; Yasuda, M.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3630; (c) Hayakawa, K.; Nishiyama, H.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 512; (d) Barluenga, J.; García-Rodríguez, J.; Martínez, S.; Suárez-Sobrino, Á. L.; Tomás, M. *Chem.-Asian J.* **2008**, *3*, 767; (e) Barluenga, J.; García-Rodríguez, J.; Suárez-Sobrino, Á. L.; Tomás, M. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 8800.
- [23] For selected examples using chiral  $N,N'$ -dioxide ligands, see: (a) Liu, X. H.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 574; (b) Hassner, A.; Namboothiri, I. In *Organic Syntheses Based on Name Reactions*, 3rd ed., Elsevier, Oxford, **2011**, 408; (c) Zheng, K.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1785. (郑柯, 林丽丽, 冯小明, 化学学报, **2012**, *70*, 1785.) (d) Zhao, J. N.; Liu, X. H.; Luo, W. W.; Xie, M. S.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 3473.

(Zhao, X.)