

高对映选择性的有机催化的硝基烷烃对 *N*-Boc 靛红亚胺的不对称 aza-Henry 反应

王雨卉 曹中艳 牛艳霏 赵小莉 周剑*

(华东师范大学化学系 绿色化学与化工过程绿色化上海市重点实验室 上海 200062)

摘要 研究实现了高对映选择性的硝基烷烃对 *N*-Boc 靛红亚胺 **1** 的不对称 aza-Henry 反应, 来构建胺基季碳氧化吲哚。发现在金鸡纳碱衍生的叔胺-酚羟基双功能催化剂 **C5** 的作用下, 10 种不同取代的 *N*-Boc 靛红亚胺与硝基甲烷的反应均能顺利进行, 以 66%~91% 的对映选择性得到目标产物, 产物的绝对构型通过 X-ray 单晶衍射加以确定。硝基乙烷和硝基丙烷也能高对映选择性地参与反应, 但非对映选择性不佳。

关键词 有机催化; aza-Henry 反应; 靛红亚胺; 硝基烷烃; 胺基季碳氧化吲哚

Highly Enantioselective Organocatalytic aza-Henry Reaction of Nitroalkanes to *N*-Boc Isatin Ketimines

Wang, Yuhui Cao, Zhongyan Niu, Yanfei Zhao, Xiaoli Zhou, Jian*

(Department of Chemistry, East China Normal University, Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, Shanghai 200062)

Abstract We report a highly enantioselective aza-Henry reaction of nitroalkanes with *N*-Boc isatin ketimines **1**. A cinchona alkaloid derived bifunctional catalyst **C5**, featuring a C6 hydroxy group, is identified as a powerful catalyst for this reaction. Accordingly, under an atmosphere of nitrogen, to a 10 mL Schlenk tube are added **C5** (0.03 mmol, 14.6 mg), MS5Å (120 mg), nitromethane (4.5 mmol, 244 μ L) and 3.0 mL of toluene successively, followed by the addition of *N*-Boc isatin ketimine **1** (0.3 mmol). The resulting mixture is stirred at 20 $^{\circ}$ C till the full consumption of the ketimine, monitored by TLC analysis. After the solvent is removed under reduced pressure, the residue is directly subjected to column chromatography, using an eluent of dichloromethane and acetone (10 : 1, *V/V*), to afford the desired product **3**. Under this condition, a variety of differently substituted *N*-Boc isatin ketimines work well with MeNO₂ to provide the Mannich adduct in up to 91% *ee*. A 1.0 mmol scale reaction of **1a** and MeNO₂ is examined, giving adduct **3a** in 87% yield and 90% *ee*. Unfortunately, unprotected isatin derived *N*-Boc isatin ketimine **1j** provides the corresponding product in only 66% *ee*, suggesting the importance of the *N*-protecting group of isatin in securing high enantioselectivity. Nitroethane and nitropropane are also viable for this reaction, affording the corresponding products in high yield and excellent *ee* value, albeit with moderate diastereoselectivity.

Keywords organocatalysis; aza-Henry reaction; isatin ketimine; nitroalkane; quaternary aminooxindoles

1 引言

胺基季碳氧化吲哚是一类重要的结构单元, 在天然产物、药物和生物活性分子中广泛存在(图 1)^[1]。例如, 从海洋苔藓动物 *chartella papyracea* 中提取的具有螺环内酰胺结构的化合物 chartelline C, 可作为 NDMA 受体拮抗剂以及钙离子通道抑制剂^[2]。具有 V1b 亚型选择性的胃泌激素受体拮抗剂 AG-041R, 可以刺激软骨增长, 修复特定的软骨缺陷, 同时对胃癌细胞有一定的抑制作用^[3]。非肽口服后叶加压素 V1b 受体拮抗剂 nelivaptan 可以用于治疗焦虑和抑郁症^[4]。阿斯利康公司发现化

物 spirohydantoin 具有止痛的作用^[5]。NITD609 是新发展的高效抗疟候选药物, 并且其作用机制与青蒿素等其他抗疟药物不同^[6]; 而具有 C3 位硫、氮双杂原子取代季碳手性中心的化合物 MptpB 对结核分枝杆菌磷酸酶有很强的抑制活性, 可用于结核病治疗^[7]。值得注意的是, 胺基季碳氧化吲哚 C3 位的绝对构型对其生物活性有着巨大影响, 例如化合物 NITD609 和 MptpB 的一对对映异构体的生物活性差别很大^[6,7]。因此, 发展高效的不对称催化的方法来多样性合成光学活性的季碳胺基氧化吲哚结构单元, 有助于快速合成这些生物分子及其类似物, 研究结构和活性的相互关系, 进而促进新药研发。

* E-mail: jzhou@chem.ecnu.edu.cn; Tel.: 021-62234560; Fax: 0086-021-62234560

Received April 28, 2014; published May 14, 2014.

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

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172075, 21222204).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21172075, 21222204)资助。

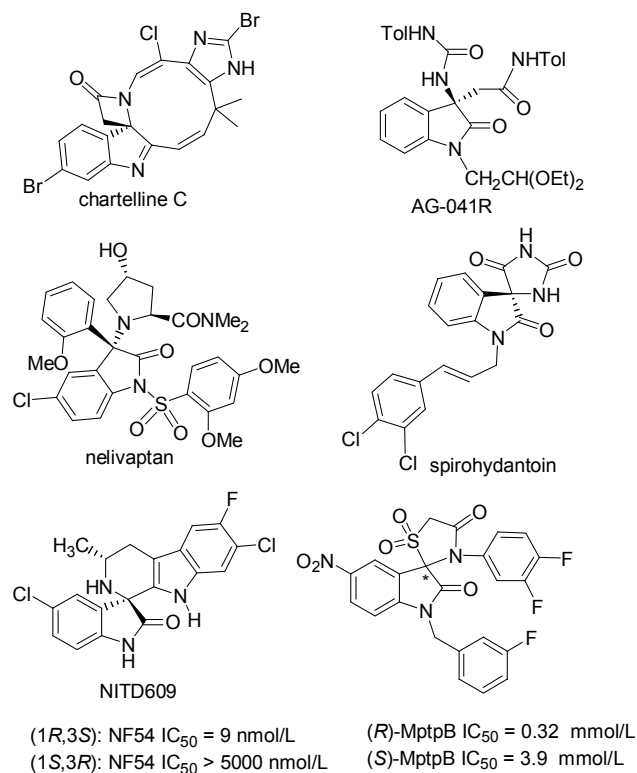


图1 一些代表性的具有胺基季碳氧化吲哚结构的生物活性分子
 Figure 1 Some representative bioactive aminooxindole derivatives

自从Kündig等^[8]利用分子内偶联的方法,首次实现了不对称催化构建胺基季碳氧化吲哚以来,这一领域的研究得到广泛关注,并陆续发展了新的不对称催化的反应策略.2009年,陈拥军、刘利等^[9a]首次报道了3-取代的氧化吲哚的不对称亲电胺化反应;2010年,我们小组^[10a]则先行尝试了对靛红亚胺的不对称亲核加成反应;2012年,陈应春等^[11]发现靛红衍生的MBH碳酸酯可以很好地进行不对称烯丙基胺化反应;2013年,龚流柱等^[12]利用重氮氧化吲哚对N—H键插入反应设计了一种新颖的构建胺基季碳氧化吲哚的一锅法三组分反应;以及袁伟成等^[13]利用3-胺基氧化吲哚的不对称亲核加成反应.基于以上几种不同的反应设计策略,已开发出一系列不对称催化新反应,并成功用于多样性构建胺基季碳氧化吲哚类化合物.

我们小组一直致力于3,3-双取代氧化吲哚的高效合成^[14],并发展了多种合成季碳胺基氧化吲哚的新方法^[15].在研究对*N*-芳基取代的靛红亚胺的不对称Strecker加成反应中,我们注意到产物氮上的芳基保护基难以脱除^[10a].随后郭其祥、杜海峰、叶松和焦宁等^[10b~10d]也相继利用*N*-芳基靛红亚胺发展了一些新的不对称亲核加成反应,但均未报道产物的进一步转化.为了发展活性更好同时保护基更易脱除的靛红亚胺,王锐等^[16a,16b]于2012年报道了*N*-Boc靛红亚胺**1**的合成及其在不对称反应中的应用.由于吸电子的Boc取代基增加了靛红亚胺的亲电性,同时反应产物中的*N*-Boc基团

可方便脱除,因此,使用*N*-Boc靛红亚胺来发展构建季碳胺基氧化吲哚的不对称催化新反应在过去两年中得到迅速发展.例如,Shibata等^[16c]报道了丙二酸单硫酸酯作为亲核试剂的不对称脱羧加成反应,并应用于AG-041R的全合成;我们和王锐小组^[16d,16e],同时实现了对*N*-Boc酮亚胺的不对称催化的Strecker反应,并应用于spirohydantoin的全合成研究;施敏等^[16f]利用**1**实现了首例基于酮亚胺的不对称aza-MBH反应;Nakamura等^[16g]实现了对其的不对称烯丙基加成反应;蒋华良和柳红等^[16h]利用手性叔胺和金的接力催化实现了基于**1**的串联Mannich反应和氢胺化反应.尽管已有上述报道,但硝基烷烃对靛红亚胺的不对称催化aza-Henry反应还没有成功的例子.

硝基烷烃对酮亚胺的亲核加成反应目前仍然是不对称催化中一个尚未解决的难题^[17].尽管对醛亚胺的不对称aza-Henry反应已经有了充分发展,但目前仅有三例对酮亚胺的成功反应例子.2008年,冯小明小组^[18a~18c]利用他们发展的C₂-对称性的手性氮氧配体衍生的一价铜催化剂成功地实现了首例对苯乙酮类或脂肪酮衍生的*N*-Ts酮亚胺的不对称aza-Henry反应,对映选择性高达96%.2011年,王卫等^[18d]实现了首例有机催化的硝基烷烃对三氟甲基取代的环状酮亚胺的不对称加成反应,并应用于潜在的抗HIV-1的非核苷类反转录酶抑制剂的全合成.最近,Dixon等^[18e]发展了一种新型双功能膦亚胺-氢键给体催化剂,也实现了高选择性的硝基烷烃对酮亚胺的不对称加成反应.总体而言,这一领域的研究还处在起步阶段,反应例子少,而且还需拓展酮亚胺的种类.考虑到由此得到的α-四取代的手性胺类化合物的潜在广阔用途,发展对不同酮亚胺的不对称催化的aza-Henry反应,仍然是很值得研究的一项工作.

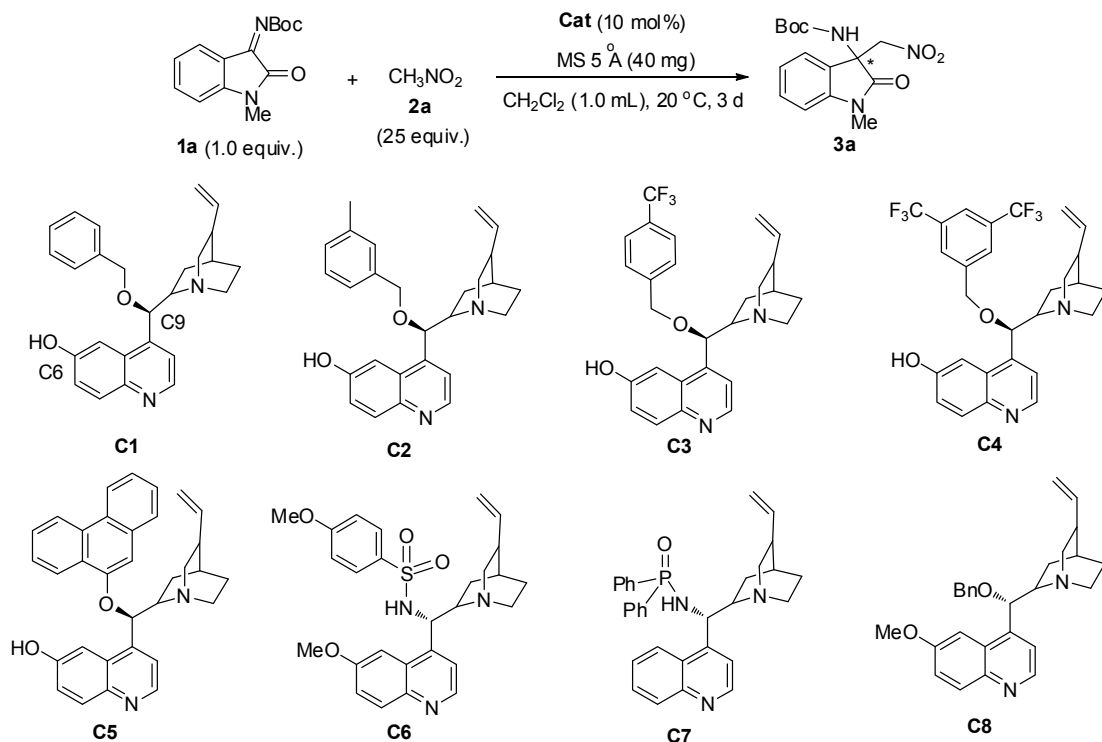
最近,我们小组^[19]发现利用DBU作为碱可以很好地催化硝基甲烷对活泼的α-酮酸酯衍生的酮亚胺和靛红亚胺的加成反应.初步的不对称催化尝试发现,手性金鸡纳碱衍生物**C1**可以催化硝基甲烷对*N*-Boc靛红亚胺的加成反应取得71%的对映选择性.在接下来的研究中,发现溶剂对这一反应影响较大,通过改变溶剂和催化剂,进而发展了高对映选择性的硝基烷烃对*N*-Boc靛红亚胺的不对称亲核加成反应,相关的研究工作在本研究论文中进行报道.

2 结果与讨论

在前期初步结果的基础上,我们选择*N*-Boc靛红亚胺**1a**与硝基甲烷的反应来进行条件优化,仍然使用二氯甲烷作为溶剂,一些代表性的例子如表1所示.由于反应残留的靛红亚胺容易在柱层析过程中分解,产生的靛红与产物**3a**难以分离.因此反应统一在20℃下反应3d后,再进行处理.

表 1 催化剂结构对反应的对映选择性影响

Table 1 Effect of different chiral catalysts on aza-Henry reaction



序号 ^a	催化剂	产率 ^b /%	ee ^c /%
1	C1	93	71
2	C2	87	72
3	C3	97	67
4	C4	90	63
5	C5	89	73
6	C6	Trace	0
7	C7	Trace	-21
8	C8	Trace	nd

^a 0.10 mmol 规模; ^b 分离产率; ^c 手性 HPLC 测定.

首先尝试改变催化剂 **C1** 的 C9 位氧上的苄基取代基的来提高反应的选择性, 但其影响并不大. 例如催化剂 **C2**~**C4** 取得的反应结果大致相同, 而且引入吸电子的三氟甲基取代基还使得反应的对映选择性有所下降(表 1, 序号 1~4). 当催化剂 C9 位氧上的取代基从苄基变为菲基时, 相应的催化剂 **C5** 可以把选择性略微提高到 73%(表 1, 序号 5). 值得注意的是, 催化剂 C6 位上的酚羟基对反应影响很大. 当这一氢键给体不存在时, 即使在催化剂的 9 位引入磺酰胺或次膦酰胺作为氢键给体, 相应的催化剂 **C6** 或 **C7** 都几乎不能催化反应(表 1, 序号 6 和 7). 而催化剂 **C1** C6 位的酚羟基被甲基保护后, 相应的 **C8** 同样不能催化反应(表 1, 序号 8). 这些结果显示, 这一反应很可能是通过双重活化的方式, 即同时对亚胺的氢键给体活化和对硝基甲烷的攫氢活化得以实现的.

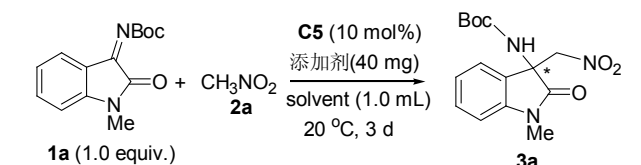
由于催化剂筛选并没有进一步明显提高反应的选

择性, 因此利用催化剂 **C5** 来进一步考察溶剂等其他反应条件对选择性的影响, 见表 2 所示. 结果发现反应溶剂对反应有明显的影响. 例如, 反应在正己烷中反应良好, 但 ee 值下降到 47%, 而在乙醚中进行时, 选择性提高到了 84%(表 2, 序号 2, 3). 当使用芳香烃类溶剂时, 反应的选择性还可以进一步提升到 87%(表 2, 序号 4~7). 甲苯被发现是最优的反应溶剂选择, 从而反应能以 96%的产率和 87%的 ee 值得到产物 **3a**(表 2, 序号 7). 还考察了硝基甲烷的用量对反应的影响, 发现降低其用量可以进一步提高选择性, 但导致反应速率降低. 例如, 当其用量降低至 5 个 equiv. 时, 反应的 ee 值提高到了 90%, 但是产率下降到只有 60%(表 2, 序号 9). 因此, 选择 15 equiv. 的硝基甲烷来参加反应较为理想, 这样季碳胺基氧化吲哚 **3a** 能以 98%的产率和 89%的 ee 值得到(序号 8). 在此条件下, 还考察了不同分子筛的加入对反应的影响. 当不加入 MS5Å 时, 反应的产率和 ee 值都略有

下降(表 2, 序号 10). 而其他类型的分子筛, 如 MS4Å, MS3Å 或 MS13X 的加入都未能取得更好的反应结果(表 2, 序号 11~13). 我们还尝试了降低温度来进一步提高反应的选择性, 但发现温度降低到 0 °C 后反应非常缓慢, 所以, 反应的最佳反应温度选定为 20 °C.

表 2 溶剂及硝基甲烷用量对反应的影响

Table 2 Effects of solvents and the amount of MeNO₂

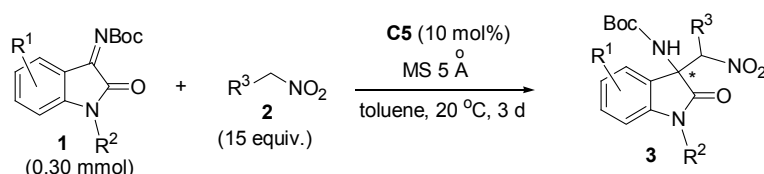


序号 ^a	X	溶剂	添加剂	产率 ^b /%	ee ^c /%
1	25	CH ₂ Cl ₂	MS5Å	89	73
2	25	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄	MS5Å	90	47
3	25	Et ₂ O	MS5Å	96	84
4	25	PhCl	MS5Å	82	87
5	25	PhF	MS5Å	98	86
6	25	<i>p</i> -Xylene	MS5Å	98	86
7	25	Toluene	MS5Å	96	87
8	15	Toluene	MS5Å	98	89
9	5	Toluene	MS5Å	60	90
10	15	Toluene	—	88	86
11	15	Toluene	MS4Å	69	86
12	15	Toluene	MS3Å	93	88
13	15	Toluene	MS13X	93	88

^a 0.10 mmol 规模; ^b 分离产率; ^c 手性 HPLC 测定.

表 3 底物的普适性考察

Table 3 The evaluation of substrate scope



序号 ^a	1	2	3	产率 ^b /%	ee ^c /%
1 ^d	1a: R ¹ =H, R ² =Me	2a: R ³ =H	3a	87	90
2 ^e	1b: R ¹ =5-MeO, R ² =Me	2a: R ³ =H	3b	88	91
3 ^e	1c: R ¹ =5-Me, R ² =Me	2a: R ³ =H	3c	98	89
4	1d: R ¹ =5-Cl, R ² =Me	2a: R ³ =H	3d	92	86
5	1e: R ¹ =5-Br, R ² =Me	2a: R ³ =H	3e	94	87
6	1f: R ¹ =H, R ² =Allyl	2a: R ³ =H	3f	93	88
7	1g: R ¹ =H, R ² =Bn	2a: R ³ =H	3g	91	88
8	1h: R ¹ =H, R ² = <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₂	2a: R ³ =H	3h	96	88
9	1i: R ¹ =5-CF ₃ , R ² = <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₂	2a: R ³ =H	3i	74	82

通过上述筛选, 确定最优条件是使用 10 mol% 的催化剂 C5 和 15 equiv. 的硝基甲烷, 反应在甲苯作为溶剂和 20 °C 下进行. 在此条件下, 对反应的底物范围进行了考察, 结果见表 3. 首先尝试了规模为 1.0 mmol 的亚胺 1a 和硝基甲烷的反应, 反应情况良好, 能以 87% 的产率和 90% 的 ee 值得到产物 3a, 说明这一方法具有一定的制备价值(表 3, 序号 1). 当使用甲基保护的靛红衍生的靛红亚胺 1b~1e 时, 其 5 位上的取代基, 不论是给电子的甲氧基、甲基, 还是拉电子的氯或者溴原子, 对反应选择性的影响都不是很大(表 3, 序号 2~5), 但吸电子取代基的存在导致反应的选择性略有下降(表 3, 序号 4, 5), 而给电子取代基导致反应的速率明显变慢(表 3, 序号 2, 3). 而靛红亚胺的 1 位氮上的取代基, 不论是甲基, 烯丙基, 苄基还是对溴苄基, 对反应的选择性影响也不大, 相应的产物 3a 和 3f~3h ee 值大致相同(表 3, 序号 1 和 6~8). 此外, *N*-对溴苄基保护的 5-三氟甲基取代的 *N*-Boc 靛红亚胺 1i 也能以 82% 的 ee 值得到目标产物 3i(表 3, 序号 9). 但意外的是, 未保护的靛红衍生的亚胺 1j 反应所得到的产物 3j 的对映选择性大幅度降低到 66%, 说明酰胺 N—H 的存在可能对过渡态的氢键作用有影响, 从而不利于反应取得良好的立体化学控制(表 3, 序号 10).

考察了硝基乙烷和硝基丙烷在该条件下的反应情况, 发现反应进行良好, 目标产物 3k 和 3l 均能以高产率得到, 同时主要非对映异构体的 ee 值均为 90%, 但反应的非对映选择性并不理想, 通过对反应体系的混合物用核磁氢谱测定仅为 2:1(表 3, 序号 11 和 12).

续表

序号 ^a	1	2	3	产率 ^b /%	ee ^c /%
10 ^e	1j: R ¹ =H, R ² =H	2a: R ³ =H	3j	94	66
11	1k: R ¹ =H, R ² =Me	2k: R ³ =Me	3k	88	90 ^f
12	1l: R ¹ =H, R ² =Me	2l: R ³ =Et	3l	94	90 ^f

^a 反应规模 0.30 mmol; ^b 分离产率; ^c 手性 HPLC 测定; ^d 反应规模 1.0 mmol; ^e 反应 5 d; ^f 反应的非对映选择性经 ¹H NMR 粗谱确定, 大致为 *dr*=2:1.

产物 3h 的绝对构型通过单晶衍射测定为 *S* 构型, 见图 2 所示.

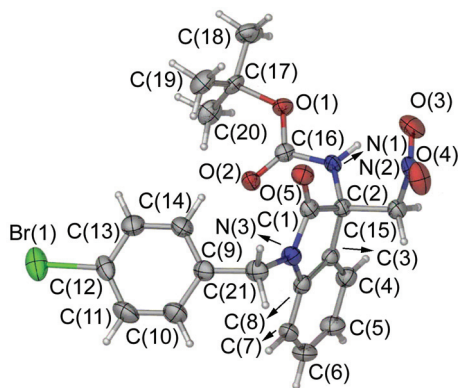


图 2 产物 3h 的单晶衍射结构

Figure 2 X-ray analysis of compound 3h

根据产物的绝对构型, 提出了一个可能的立体化学模型, 如图 3 所示. 由于催化剂 6 位上的酚羟基对反应活性和选择性影响巨大, 其通过与靛红亚胺形成氢键从而起到 LUMO-lowering 活化的作用, 从而接受硝基烷烃被叔胺攫氢活化后形成的碳负离子的进攻. 另一方面, 由于靛红亚胺酰胺氮上的保护基的大小对反应的选择性没有明显的影响, 因此, 我们认为在过渡态中, 靛红亚胺采取如图 3 所示的位置取向, 使得亲核试剂从 *Si* 面进攻是有利的, 使得反应高选择性得到 *S* 构型的产物.

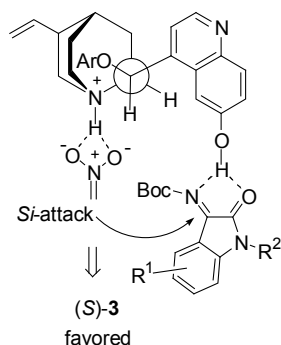


图 3 立体化学模型

Figure 3 Stereochemical model

3 结论

实现了高立体选择性的硝基烷烃对 *N*-Boc 靛红亚胺 1 的不对称催化的 aza-Henry 反应来构建季碳胺基氧化吡啶. 在所考察的 12 个例子中, 反应产率普遍良好,

对映选择性良好到优秀(最高可达 91%), 但使用硝基乙烷和硝基丙烷时, 产物的非对映选择性不佳. 产物的绝对构型通过单晶衍射确定. 本工作再次印证了双重活化在构建四取代碳手性中心的重要性, 这也为发展新的叔胺-氢键给体催化剂来进一步提高反应的选择性提供了有益的借鉴.

4 实验部分

在氮气气氛中, 在 Schlenk 管中依次加入催化剂 C5 (0.03 mmol, 14.6 mg)、活化后的 5 Å 分子筛(120 mg)及硝基甲烷(4.5 mmol, 244 μL)和 3.0 mL 甲苯, 待搅拌均匀后, 再加入 *N*-Boc 靛红亚胺 1 (0.3 mmol). 反应在 20 °C 下搅拌, 进行至薄层色谱监测反应原料消失. 减压除去溶剂后, 残留物直接经柱层析纯化, 使用二氯甲烷和丙酮的体积比为 10:1 的混合溶剂作为淋洗剂, 得到产物 3.

References

- [1] For reviews: (a) Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1381; (b) Shen, K.; Liu, X.-H.; Lin, L.-L.; Feng, X.-M. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 327; (c) Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7247; (d) Liu, Y.-L.; Zhu, F.; Wang, C.-H.; Zhou, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 1595 (刘运林, 朱锋, 王翠红, 周剑, 有机化学, **2013**, 33, 1595); (e) Chauhan, P.; Chimni, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 343; (f) Cao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Zeng, X.-P.; Zhou, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2571; (g) Zhao, L.-Q.; Zhou, B.; Li, Y.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 553. (赵丽琴, 周波, 李毅群, 有机化学, **2011**, 31, 553.)
- [2] (a) Anthoni, U.; Chevolut, L.; Larsen, C.; Nielsen, P. H.; Christophersen, C. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4709; (b) Baran, P. S.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14028.
- [3] (a) Kitamura, H.; Kato, A.; Esaki, T. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 418, 225; (b) Ochi, M.; Kawasaki, K.; Kataoka, H.; Uchio, Y.; Nishi, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2001**, 283, 1118.
- [4] (a) Bernard, K.; Bogliolo, S.; Ehrenfeld, J. *Br. J. Pharmacol.* **2005**, 144, 1037; (b) Serradeil-Le Gal, C.; Sylvain, D.; Brossard, G.; Manning, M.; Simiand, J.; Gaillard, R.; Griebel, G.; Guillon, G. *Stress* **2003**, 6, 199.
- [5] Horoszk, L.; Leung, C.; Tomaszewski, M.; Walpole, C. *PCT Int. Appl.* **2007**, WO2007091946.
- [6] (a) Chatterjee, A. K.; Yeung, B. K. S. *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**, 12, 473; (b) Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K. S.; Lee, M. C. S.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; González-Páez, G. E.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H.-P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagana T. T. *Science* **2010**, 329, 1175.
- [7] Vintonyak, V. V.; Warburg, K.; Kruse, H.; Grimme, S.; Hübel, K.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5902.
- [8] Jia, Y.-X.; Hillgren, J. M.; Watson, E. L.; Marsden, S. P.; Kündig, E. P. *Chem. Commun.* **2008**, 4040.
- [9] (a) Cheng, L.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3874; (b) Bui, T.; Borregan, M.; Barbas III, C. F. *J. Org. Chem.*

- 2009, 74, 8935; (c) Yang, Z.; Wang, Z.; Bai, S.; Shen, K.; Chen, D.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 6632; (d) Mouri, S.; Chen, Z.-H.; Mitsunuma, H.; Furutachi, M.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1255; (e) Shen, K.; Liu, X.-H.; Wang, G.; Lin, L.; Feng, X.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 4684; (f) Zhang, T.; Cheng, L.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2800; (g) Jia, L.-N.; Huang, J.; Peng, L.; Wang, L.-L.; Bai, J.-F.; Tian, F.; He, G.-Y.; Xu, X.-Y.; Wang, L.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 236; (h) Companyó, X.; Valero, G.; Pineda, O.; Calvet, T.; Font-Bardía, M.; Moyano, A.; Rios, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 431.
- [10] (a) Liu, Y.-L.; Zhou, F.; Cao, J.-J.; Ji, C.-B.; Ding, M.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3847; (b) Guo, Q.-X.; Liu, Y.-W.; Li, X.-C.; Zhong, L.-Z.; Peng, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3589; (c) Liu, Z.; Feng, X.; Du, H. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3154; (d) Zhang, B.; Feng, P.; Sun, L.-H.; Cui, Y.; Ye, S.; Jiao, N. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9198.
- [11] (a) Zhang, H.; Zhang, S.-J.; Zhou, Q.-Q.; Dong, L.; Chen, Y.-C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1241; (b) Sun, X.-H.; Peng, J.; Zhang, S.-Y.; Zhou, Q.-Q.; Dong, L.; Chen, Y.-C. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 1682. (孙响皓, 彭景, 张叔阳, 周清清, 董琳, 陈应春, 化学学报, **2012**, 70, 1682.)
- [12] Ren, L.; Lian, X.-L.; Gong, L.-Z. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 3315.
- [13] Cui, B.-D.; Han, W.-Y.; Wu, Z.-J.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8833.
- [14] (a) Liu, Y.-L.; Wang, X.; Zhao, Y.-L.; Zhu, F.; Zeng, X.-P.; Chen, L.; Wang, C.-H.; Zhao, X.-L.; Zhou, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 13735; (b) Cao, Z.-Y.; Wang, X.; Tan, C.; Zhao, X.-L.; Zhou, J.; Ding, K.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8197; (c) Zhou, F.; Tan, C.; Tang, J.; Zhang, Y.-Y.; Gao, W.-M.; Wu, H.-H.; Yu, Y.-H.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10994; (d) Liu, Y.-L.; Wang, B.-L.; Cao, J.-J.; Chen, L.; Zhang, Y.-X.; Wang, C.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15176; (e) Ding, M.; Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Wang, C.-H.; Zhao, X.-L.; Zhou, J. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 2035; (f) Cao, Z.-Y.; Zhou, F.; Yu, Y.-H.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 42; (g) Cao, Z.-Y.; Zhang, Y.; Ji, C.-B.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6398; (h) Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1919; (i) Yu, J.-S.; Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1360; (j) Ding, M.; Zhou, F.; Qian, Z.-Q.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2912.
- [15] (a) Zhou, F.; Zeng, X.-P.; Wang, C.; Zhao, X.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2022; (b) Zhou, F.; Ding, M.; Liu, Y.-L.; Wang, C.-H.; Ji, C.-B.; Zhang, Y.-Y.; Zhou, J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2945; (c) Qian, Z.-Q.; Zhou, F.; Du, T.-P.; Wang, B.-L.; Ding, M.; Zhao, X.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2009**, 6753; (d) Zhou, F.; Ding, M.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3178.
- [16] (a) Yan, W.; Wang, D.; Feng, J.; Li, P.; Zhao, D.; Wang, R. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2512; (b) Feng, J.; Yan, W.; Wang, D.; Li, P.; Sun, Q.; Wang, R. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8003; (c) Hara, N.; Nakamura, S.; Sano, M.; Tamura, R.; Funahashi, Y.; Shibata, N. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9276; (d) Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4421; (e) Wang, D.; Liang, J.; Feng, J.; Wang, K.; Sun, Q.; Zhao, L.; Li, D.; Yan, W.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 548; (f) Hu, F.-L.; Wei, Y.; Shi, M.; Pindi, S.; Li, G.-G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1921; (g) Nakamura, S.; Hyodo, K.; Nakamura, M.; Nakane, D.; Masuda, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7304; (h) Chen, X.; Chen, H.; Ji, X.; Jiang, H.; Yao, Z.-J.; Liu, H. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1846; (i) Takizawa, S.; Rémond, E.; Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Sridharan, V.; Bayardon, J.; Jugé, S.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8392; (j) Wang, X.-B.; Li, T.-Z.; Sha, F.; Wu, X.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 739; (k) Rajasekaran, T.; Karthik, G.; Sridhar, B.; Kumar, S. K.; Reddy, B. V. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 2221; (l) Mei, L.-Y.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1149; (m) George, J.; Sridhar, B.; Reddy, B. V. S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1595.
- [17] For a recent review: (a) Noble, A.; Anderson, J. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 2887; For selected recent examples: (b) Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4925; (c) Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15110; (d) Wang, C.-J.; Dong, X.-Q.; Zhang, Z.-H.; Xue, Z.-Y.; Teng, H.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8606; (e) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A.; López, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17622; (f) Fini, F.; Sgarzani, V.; Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7975; (g) Wei, Y.; He, W.; Liu, Y.; Liu, P.; Zhang, S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 704; (h) Singh, A.; Yoder, R. A.; Shen, B.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3466; (i) Uruguchi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10878; (j) Jia, Z.-X.; Luo, Y.-C.; Xu, P.-F. *Org. Lett.* **2011**, 13, 832; (k) Zhou, H.; Peng, D.; Qin, B.; Hou, Z.-R.; Liu, X.-H.; Feng, X.-M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10302; (l) Wang, L.-W.; Tan, C.; Liu, X.-H.; Feng, X.-M. *Synlett* **2008**, 2075.
- [18] (a) Tan, C.; Liu, X.; Wang, L.; Wang, J.; Feng, X. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5305; (b) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 298; (c) Qin, B.; Xiao, X.; Liu, X.-H.; Wen, Y.-H.; Feng, X.-M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9323; (d) Xie, H.; Zhang, Y.; Zhang, S.; Chen, X.; Wang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 11773; (e) Núñez, M. G.; Farley, A. J. M.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16348.
- [19] (a) Wang, Y.-H.; Liu, Y.-L.; Cao, Z.-Y.; Zhou, J. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 429; During the review process of this manuscript, Arai and coworkers also reported a highly enantioselective chiral Ni(II) complex catalyzed version of this reaction, see: (b) Arai, T.; Matsumura, E.; Masu, H. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2768; for the enantioselective addition of MeNO₂ to isatins, see: (c) Liu, L.; Zhang, S.; Xue, F.; Lou, G.; Zhang, H.; Ma, S.; Duan, W.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7791.

(Qin, X.)