亚甲胺叶立德与环丙基亚甲基乙酸乙酯参与的催化不对称 *exo*-1,3-偶极环加成反应构建 5-氮杂-螺[2,4]庚烷片段

李清华^a 黄蓉^a 王春江^{*,a,b}

(^a 武汉大学 化学与分子科学学院 武汉 430072)

(^b 南开大学 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 首次研究了 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4/\text{DTBM-BIPHEP}$ 催化的亚甲胺叶立德与环丙基亚甲基乙酸乙酯参与的不对称 1,3-偶极环加成反应, 获得了优异的 *exo*-选择性, 研究结果证实大空间位阻的手性双膦配体对反应的非对映选择性控制起到至关重要的影响; 同时一步高效构建三个叔碳手性中心和一个螺环季碳中心. 该不对称 1,3-偶极环加成反应收率良好, 得到优秀的非对映(>98 : 2, *dr*)与对映选择性(*ee* 值高达 99%). 该催化体系为合成 *exo* 构型的 5-氮杂-螺[2,4]庚烷衍生物提供了一种简洁高效的方法, 具有原子经济性好、反应条件温和、底物适用范围广等优点.

关键词 不对称催化; 1,3-偶极环加成; 亚甲胺叶立德; 环丙基亚甲基乙酸乙酯; 5-氮杂-螺[2,4]庚烷

Catalytic Asymmetric *exo*-Selective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides and Ethyl Cyclopropylidene Acetate for Construction of 5-aza-Spiro[2,4]heptane Motif

Li, Qinghua^a Huang, Rong^a Wang, Chunjiang^{*,a,b}

(^a College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072)

(^b State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract A direct and facile access to highly functionalized 5-aza-spiro[2,4]heptane derivatives is developed via $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4/\text{DTBM-BIPHEP}$ -catalyzed asymmetric *exo*-selective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with ethyl cyclopropylidene acetate for the first time. The $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4/\text{DTBM-BIPHEP}$ complex was identified as the optimal catalyst for the *exo*-selectivity. The reaction was carried out smoothly with wide substrate scope, and electron-deficient, electron-neutral and electron-rich aryl substituted imino esters were all compatible with the reaction, affording the 5-aza-spiro[2,4]heptane adducts containing three tertiary stereogenic centers and one spiro quaternary center in moderate to good yield (53%~83%) with excellent diastereoselectivity (>98 : 2, *dr*) and high enantioselectivity (up to 99% *ee*). The less reactive alkyl substituted imino ester derived from butyraldehyde was also tolerated in this annulation. The absolute configuration of the cycloadduct was unequivocally determined to be (4*R*,6*S*,7*S*) by X-ray analysis of *N*-tosylated derivative of *exo*-**3a**. Based on the relative and absolute configuration of the *exo*-cycloadducts, we proposed that an *exo* approach of ethyl 2-cyclopropylidene acetate to the copper(I) complex occurred predominantly because of the disfavored steric repulsion generated in the *endo* approach between the substituents of ethyl 2-cyclopropylidene acetate and the large bulky aryl group on the phosphorus atom of the chiral ligand. The produced 5-aza-spiro[2,4]heptanes fragment is widely present in many bioactive carbapenems derivatives, HSR-903 and substituted oxazolidinones. The optically active compounds with different stereoselectivities show different biological activities, therefore, it is important to develop the atom economical method for the asymmetric synthesis of biologically active *exo*-selective 5-aza-spiro[2,4]heptane derivatives.

Keywords asymmetric catalysis; 1,3-dipolar cycloaddition; azomethine ylide; ethyl cyclopropylidene acetate; 5-aza-spiro[2,4]heptane

1 引言

螺环化合物两环平面近乎相互垂直, 这一独特的结构使其刚性较强, 不易消旋化, 这为手性螺环化合物的发

展及应用开辟了新的领域^[1]. 在药物化学研究中具有四氢吡咯结构的螺环片段是很重要的结构单元^[2], 其广泛存在于药物中间体和天然产物中, 并对影响分子的理化性质以及药理活性起着决定性的影响. 一些典型的例子

* E-mail: cjwang@whu.edu.cn

Received April 3, 2014; published April 21, 2014.

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

Project supported by National Basic Research Program of China (973 Program) (No. 2011CB808600), the National Natural Science Foundation of China (No. 21172176) and Hubei Province NSF (No. ZRZ0273).

项目受 973 计划(No. 2011CB808600)、国家自然科学基金(No. 21172176)与湖北省青年人才基金(No. ZRZ0273)资助.

见图 1 所示^[3]. 螺环丁内酯-四氢吡咯环化合物 A 和 B 是合成复杂天然化合物生物碱(一)-sarain A^[3a]和粗榧碱^[3b]的重要中间体. 新抗癌药物 MI-219 是一种泛素蛋白连接酶 MDM2 和肿瘤抑制基因 P53 相互作用的抑制剂, 能高效、高选择性地让癌细胞发生程序性死亡^[3c], 其结构中含有关键的螺环氧化吡咯-四氢吡咯片段. 从烟曲霉发酵液中提取所得的具有螺环氧化吡咯-四氢吡咯片段结构特点的药物活性生物碱 spirotryprostatins A and B 能充分抑制哺乳动物的乳腺癌 tsFT210 细胞 G2/M 期的细胞分裂过程^[3d]. 这些螺四氢吡咯骨架都是一些重要的药物分子的核心结构单元.

在含四氢吡咯环结构单元的药物分子中引入环丙烷结构单元, 尤其是形成结构特殊的四氢吡咯螺环丙烷(即 5-氮杂-螺[2,4]庚烷)片段能有效地增强化合物的生物活性. 例如, 碳青霉烯类衍生物^[3e](carbapenems)及抗菌药氟取代喹诺酮^[3f](HSR-903)对革兰氏阴性和革兰氏阳性菌均有抗菌作用. 相关研究表明, 螺环丙烷-四氢吡咯环对分子的结构特点及活性起着决定性的作用. 尽管文献中已经报道很多引入环丙烷的方法^[4], 但是利用简便易得的亚甲基环丙烷类化合物实现相应的螺环丙烷类化合物的报道比较少, 究其原因亚甲基环丙烷类化合物容易发生开环反应以缓解环丙烷分子自身的张力^[5]. 亚甲基环丙烷参与的不对称反应中环丙烷结构保持不变的只有几例报道. Brandi 小组^[6]于 2006 年实现了手性辅基诱导的硝酮与环丙基亚甲基乙酸乙酯参与的 1,3-偶极环加成反应. Keay 小组^[7]和 Kueth 小组^[8]分别使用手性环丙基亚甲基酰亚胺和环丙基亚甲基乙酸酯作为亲二烯体实现了非对映选择性的狄尔斯-阿尔德反应(Diels-Alder 反应). 鉴于这一结构片段的重要性及其合成的复杂性, 发展合成 5-氮杂-螺[2,4]庚烷衍生物的方法在合成化学中具有重要的研究价值. 最近, 我们小

图 1 一些代表性的含螺四氢吡咯环结构单元的生物活性分子
Figure 1 Some representative spirocyclic pyrrolidine-containing bioactive molecules

组首次通过 1,3-偶极环加成反应高效、高对映选择性地实现了 *endo*-选择性的 5-氮杂-螺[2,4]庚烷衍生物的催化不对称合成^[9], 其中作为亲 1,3-偶极子的环丙基亚甲基乙酸酯中的环丙烷单元得到保持并形成相应的螺环结构(图 2a). 众所周知, 手性分子的生物活性与其立体构型密切相关, 生物体对手性药物分子有着独特的识别作用, 手性分子的构型不同, 其药理活性可能不相同^[10].

图 2 亚甲胺叶立德与环丙基亚甲基乙酸乙酯参与的催化不对称 1,3-偶极环加成合成 *endo* 构型(以前的工作)和 *exo* 构型的 5-氮杂-螺[2,4]庚烷衍生物(现在的工作)

Figure 2 *endo*-Selective (previous work) or *exo*-selective (this work) construction of 5-aza-spiro[2,4]heptane motif via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylide with ethyl 2-cyclopropylideneacetate

因此,发展有效的构建相应的 *exo*-选择性的 5-氮杂-螺[2,4]庚烷衍生物的合成方法学具有重要的研究意义。

近年来,我们课题组致力于金属路易斯酸催化的不对称 1,3-偶极环加成反应^[11,12],特别是以低活性的 α -取代的亚甲胺叶立德为偶极子实现了含季碳手性中心的四氢吡咯环骨架的高效构建。最近我们的研究表明大位阻的手性双膦配体能够有效地调节 1,3-偶极环加成反应的非对映选择性控制,如以三氟丙烯酸酯为亲 1,3-偶极子时,利用 Cu(I)/(S)-TF-Biphosphos 络合物为催化剂可以得到优异的 *endo*-构型的含 CF₃ 取代的四氢吡咯衍生物;选用 Cu(I)/(R)-DTBM-BIPHEP 络合物为催化剂则得到的相应 *exo*-构型的环加成产物^[13]。利用该催化体系我们还顺利地实现 *exo*-构型的螺环丁内酯-四氢吡咯环化化合物的立体选择性合成^[14]。在此,我们采用 Cu(I)/(R)-DTBM-BIPHEP 络合物为催化剂,环丙基亚甲基乙酸乙酯为亲 1,3-偶极子,通过 1,3-偶极环加成反应发展了高效合成 *exo*-构型的 5-氮杂-螺[2,4]庚烷衍生物的方法,同时获得非常好的对映选择性的控制(图 2b)。

2 结果与讨论

2.1 金属路易斯酸及配体对反应对映选择性影响考察

首先,我们分别以亚甲胺叶立德 **2a** 与环丙基亚甲基乙酸乙酯 **1** 为 1,3-偶极子和亲偶极子,对金属路易斯酸及配体进行考察,其详细结果如表 1 所示。在室温条件下,以三乙胺作为碱,二氯甲烷为溶剂,当选用最常见的轴手性联萘双膦配体(S)-BINAP 时,无论是使用 Cu(CH₃CN)₄BF₄ 或者 AgOAc 为金属路易斯酸,1,3-偶极环加成反应均可以顺利进行,同时我们观察到反应呈现优异的 *exo*-构型的环加成产物 **3a** (>98:2 *dr*);这一实验结果和我们前期选用(S)-TF-Biphosphos 为手性配体时表现出的高 *endo*-选择性形成鲜明对比。鉴于 Cu(CH₃CN)₄BF₄ 作为金属路易斯酸催化得到较高的收率和对映选择性(Entries 1, 2),我们将 Cu(CH₃CN)₄BF₄ 确定为该反应的最优金属前体。通常手性配体中取代基的空间位阻及电性对反应活性和对映选择性会产生很大的影响,在上述实验基础上我们对其他几个常见的双膦配体进行了考察。当轴手性(S)-BINAP 中膦上苯基被对甲基苯基代替时,收率稍有降低,但是反应的对映选择性有所提高,给出了 78% *ee* (Entry 3)。当使用轴手性联苯类型的双膦配体(S)-MeO-BIPHEP (**L3**)时,对映选择性有所降低(Entry 4)。当我们大位阻的轴手性双膦配体(R)-DTBM-SEGPHOS (**L4**)和(R)-DTBM-BIPHEP (**L5**)运用到该反应中,该 1,3-偶极环加成反应在保持优异的 *exo*-非对映选择性的同时,反应的对映选择性也分别提高到 89% *ee* 和 90% *ee* (Entries 5, 6)。因此,我们决定使用 Cu(CH₃CN)₄BF₄/(R)-DTBM-BIPHEP 为最合适的催化剂进行其他反应条件的优化。

表 1 金属路易斯酸和手性配体对环丙基亚甲基乙酸乙酯 **1** 与亚甲胺叶立德 **2a** 参与的催化不对称 1,3-偶极环加成反应立体选择性影响

Table 1 Effect of the metal salts and chiral ligands on the asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of ethyl cyclopropylidene acetate **1** and azomethine ylide **2a**

Entry ^a	[M]	L	Time/h	Yield ^b /%	<i>ee</i> ^c /%
1	AgOAc	L1	18	70	52
2	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	L1	12	77	68
3	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	L2	12	70	78
4	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	L3	12	77	56
5	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	L4	12	68	89
6	Cu(CH ₃ CN) ₄ BF ₄	L5	12	74	90

^a 反应规模为 0.23 mmol; ^b 分离产率; ^c 反应的 *dr* 由 ¹H NMR 粗谱确定, *ee* 值由 HPLC 测定。

2.2 碱、溶剂及温度对反应对映选择性影响考察

在使用 Cu(CH₃CN)₄BF₄/(R)-DTBM-BIPHEP 为催化剂的条件下,我们考察了碱、溶剂及温度对反应对映选择性的影响,结果见表 2。从表中可知,当有机碱 DBU 被用作碱时,反应收率提高至 82%,但是对 *ee* 值并没有影响(Entry 2),而当我们尝试使用无机碱 Cs₂CO₃ 时反应活性明显提高,不过 *ee* 稍有降低(Entry 3)。当以 DBU 作为碱的条件下,我们还考察了溶剂效应对反应的影响。发现除了乙醚,在四氢呋喃、乙酸乙酯、甲苯中反应都只能得到对映选择较差的结果(Entries 4~7)。综合考虑反应活性及对映选择性,二氯甲烷为此偶极环加成反应的最佳溶剂。为了获得更高的对映选择性,我们还进一步考察了温度对反应的对映选择性的影响,当以活性最高的 Cs₂CO₃ 作为碱时,反应温度降至 -20 °C 时,反应活性基本保持不变, *ee* 值明显提高 (94% *ee*, Entry 8),进一步降低反应温度至 -40 °C,反应的 *ee* 值高达 96%,因此我们确定最佳反应温度为 -40 °C。

表2 碱、溶剂及温度对反应的对映选择性影响

Table 2 Effect of base, solvents and temperature on the asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition

Entry ^a	Base	Solvent	T/°C	Time/h	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	NEt ₃	DCM	r.t.	12	74	90
2	DBU	DCM	r.t.	12	82	89
3	Cs ₂ CO ₃	DCM	r.t.	8	88	85
4	DBU	Et ₂ O	r.t.	12	67	89
5	DBU	THF	r.t.	12	86	78
6	DBU	EA	r.t.	12	68	79
7	DBU	toluene	r.t.	12	79	81
8	Cs ₂ CO ₃	DCM	-20	20	84	94
9	Cs ₂ CO ₃	DCM	-40	28	80	96

^a 反应规模为 0.23 mmol; ^b 分离产率; ^c 反应的 *dr* 由 ¹H NMR 粗谱确定, *ee* 值由 HPLC 测定.

2.3 底物的普适性考察

通过上述条件实验, 我们确定该反应的最佳实验条件为: -40 °C 下, Cu(CH₃CN)₄BF₄/(*R*)-DTBM-BIPHEP 为催化剂, DCM 为溶剂, Cs₂CO₃ 为碱. 在该条件下, 我们对底物的普适性进行了考察, 实验结果见表 3.

首先, 我们考察了亚甲胺叶立德前体 **2** 的苯基上吸电子取代基对反应的影响(Entries 1~4), 卤素原子氟、氯取代基对反应的对映选择性均没有太大影响, 都得到了优异的 *exo*-非对映选择性(>98:2 *dr*)和高对映选择性的目标产物(94%~97% *ee*), 但由于取代基的位置不同导致的空间位阻差异使其对反应活性有一定的影响, 位阻较大的间氯、邻氯取代的亚甲胺叶立德前体 **2b**, **2c** 反应得到中等收率的产物 **3b** (68% yield)和 **3c** (63% yield). 苯基上不含取代基的电中性的亚甲胺叶立德前体 **2e** (Entry 5)在该反应条件下顺利得到良好收率、高对映选择性的目标分子 **3e** (74% yield, 95% *ee*). 其次, 苯基上给电子取代基的亚甲胺叶立德前体 **2f**~**2i** (Entries 6~9)也表现出较高的收率(70%~83% yield)及优秀的 *ee* 值(95%~96% *ee*). 空间位阻较大的邻甲基取代的 **2g** 也可以很好地兼容在这个催化体系中, 给出良好的反应活性及对映选择性(61% yield, 92% *ee*). 以位阻较大的 1-萘基取代的亚胺酯 **2j** 为亚甲胺叶立德前体时, 我们获得了中等收率和高达 99% *ee* 的相应目标产物 **3j** (Entry 10). 另外, 我们还考察了烷基取代的亚胺酯 **2k**, 发现该类低活性的亚甲胺叶立德前体也能在催化条件下给出收率较低的环加成产物, 尽管非对映选择性很高, 但是只获得了中等的对映选择性(Entry 11).

表3 底物的普适性考察

Table 3 The evaluation of substrate scope

Entry ^a	R	3	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ (2a)	3a	80	96
2	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄ (2b)	3b	68	94
3	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ (2c)	3c	63	96
4	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ (2d)	3d	72	97
5	Ph (2e)	3e	74	95
6	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ (2f)	3f	81	95
7	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄ (2g)	3g	61	92
8	<i>m</i> -Me-C ₆ H ₄ (2h)	3h	70	95
9	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ (2i)	3i	83	96
10	1-Naphthyl (2j)	3j	60	99
11 ^d	<i>n</i> -Pr (2k)	3k	53	48

^a 0.23 mmol 规模; ^b 分离产率; ^c 反应的 *dr* 由 ¹H NMR 粗谱确定, *ee* 值由 HPLC 测定. ^d 反应时间为 36 h.

2.4 产物的绝对构型及环加成反应可能的过渡态.

为了测定该反应产物的绝对构型, 将环加成产物 **3a** 转化为相应的磺酰化产物 **4a** (图 3), 然后经过 X 射线单晶衍射分析确定化合物 **4a** 的绝对构型为(4*R*,6*S*,7*S*). 单晶结构如图 4 所示. 其它 1,3-偶极环加成产物的绝对构型以此类推都是(4*R*,6*S*,7*S*)构型.

图3 环加成产物 *exo*-**3a** 的磺酰化Figure 3 Tosylation of the cycloadduct *exo*-**3a**

根据环加成产物的绝对构型, 我们推测该 *exo*-选择性的 1,3-偶极环加成反应可能的过渡态如图 5 所示, 金属铜盐与位阻较大的双膦配体以及现场产生的叶立德形成类四面体的催化活性物种, 由于双膦配体上的取代基的影响, 亲偶极子环丙基亚甲基乙酸乙酯更易于从络合物位阻较小面靠近, 从而得到 *exo*-构型的环加成产物. 而相应 *endo*-构型的环加成产物所经历的可能是一个能量不利的过渡态, 因为其中膦配体上的体积大的 4-甲氧基-3,5-二叔丁基苯基与不饱和烯上酯基间存在空间上较大的排斥作用.

图4 (4R,6S,7S)-4a 的单晶结构

Figure 4 X-ray structure of (4R,6S,7S)-4a

Crystal data for (4R,6S,7S)-4a: $C_{24}H_{25}ClNO_6S$, $M_r=490.96$, $T=293$ K, Orthorhombic, space group $P2(1)2(1)2(1)$, $a=9.6883(11)$, $b=15.3079(18)$, $c=16.5032(19)$ Å, $V=2447.5(5)$ Å³, $Z=4$, 5042 reflections measured, 4522 unique ($R_{int}=0.0293$) which were used in all calculations. The final $wR_2=0.1166$ (all data), Flack $\chi=0.04(7)$. CCDC 991750 (4a)

图5 反应可能的过渡态模型

Figure 5 Proposed transition state

3 结论

我们采用 $Cu(CH_3CN)_4BF_4/(R)$ -DTBM-BIPHEP 催化体系, 通过亚甲胺叶立德参与的不对称 1,3-偶极环加成反应, 以环丙基亚甲基乙酸乙酯为亲偶极子, 首次实现了一系列 *exo*-选择性的 5-氮杂-螺[2.4]庚烷骨架的高效高立体选择性构建。具有大空间位阻的手性双膦配体被证明对反应的非对映选择性控制起到至关重要的影响, 反应收率良好, 并得到优秀的非对映($>98:2$ *dr*)与对映选择性(*ee* 值最高可以达到 99%)。该合成方法具有原子经济性好, 反应条件温和, 底物适用范围广的特点。

References

- [1] Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. in *Privileged Chiral Ligands and Catalysts* Ed.: Zhou, Q.-L., Wiley-VCH, Weinheim, 2011, pp. 137~170.
- [2] (a) Bindra, J. S. in *The Alkaloids*, Vol. 14, Ed.: Manske, R. H. F., Academic Press, New York, 1973; for reviews, see: (b) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 8748; (c) Marti, C.; Carreira, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 2209; (d) Kang, T. H.; Matsumoto, K.; Murakami, Y.; Takayama, H.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Watanabe, H. *Eur. J. Pharmacol.* 2002, 444, 39; (e) Ma, J.; Hecht, S. M. *Chem. Commun.* 2004, 1190; (f) Edmondson, S.; Danishefsky, S. J.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 2147; (g) Lee, K. K.; Zhou, B.-N.; Kingston, D. G. I.; Vaisberg, A. J.; Hammond, G. B. *Planta Med.* 1999, 65, 759; (h) Raj, A. A.; Raghunathan, R.; SrideviKumari, M. R.; Raman, N. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 407.
- [3] (a) Becker, M. H.; Chua, P.; Downham, R.; Douglas, C. J.; Garg, N. K.; Hiebert, S.; Jaroch, S.; Matsuo, R. T.; Middleton, J. A.; Ng, F. W.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 11987; (b) Sun, M. R.; Lu, H. T.; Wang, Y. Z.; Yang, H.; Liu, H. M. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 2213; (c) Shangary, S.; Qin, D.; McEachern, D.; Liu, M.; Miller, R. S.; Qiu, S.; Nikolovska-Coleska, Z.; Ding, K.; Wang, G.; Chen, J.; Bernard, D.; Zhang, J.; Lu, Y.; Gu, Q.; Shah, R. B.; Pienta, K. J.; Ling, X.; Kang, S.; Guo, M.; Sun, Y.; Yang, D.; Wang, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008, 105, 3933; (d) Cui, C. B.; Kakeya, H.; Osada, H. *J. Antibiot.* 1996, 49, 832; (e) Park, H. B.; Jo, N. H.; Hong, J. H.; Chei, J. H.; Cho, J.-H.; Yoo, K. H.; Oh, C.-H. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2007, 340, 530; (f) Cianchetta, G.; Mannhold, R.; Cruciani, G.; Baroni, M.; Cecchetti, V. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 3193.
- [4] (a) Pietruszka, J. *Chem. Rev.* 2003, 103, 1051; (b) Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. *Chem. Rev.* 2003, 103, 1625; (c) Brandt, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Rev.* 2003, 103, 1213.
- [5] For recent reviews, see: (a) Shi, M.; Shao, L.-X.; Lu, J.-M.; Wei, Y.; Mizuno, K.; Maeda, H. *Chem. Rev.* 2010, 110, 5883; (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* 2010, 66, 8341; (c) Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J.; Vivier-Bunge, A. *Theor. Chem. Acc.* 2007, 118, 597; for some recent examples, see: (d) Komagawa, S.; Takeuchi, K.; Sotome, I.; Azumaya, I.; Masu, H.; Yamasaki, R.; Saito, S. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 3323; (e) Fukusaki, Y.; Miyazaki, J.; Azumaya, I.; Katagiri, K.; Komagawa, S.; Yamasaki, R.; Saito, S. *Tetrahedron* 2009, 65, 10631; (f) Yamasaki, R.; Sotome, I.; Komagawa, S.; Azumaya, I.; Masu, H.; Saito, S. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 1143; (g) Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D.; Parsons, A. T.; Li, W.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8642; (h) Jackson, S. K.; Karadeolian, A.; Driegel, A. B.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 4196; (i) Bajtos, B.; Yu, M.; Zhao, H.; Pagenkopf, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 9631; (j) Perreault, C.; Goudreau, S. R.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Org. Lett.* 2008, 10, 689; (k) Saito, S.; Komagawa, S.; Azumaya, I.; Masuda, M. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 9114; (l) Saito, S.; Takeuchi, K. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 595; (m) Maeda, K.; Saito, S. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 3173; (n) Shi, M.; Liu, L. P.; Tang, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7430; (o) Komagawa, S.; Saito, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2006, 45, 2446; (p) Saito, S.; Masuda, M.; Komagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10540; (q) Young, I. S.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2003, 42, 3023; (r) Kawasaki, T.; Saito, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4911; (s) Pisaneschi, F.; Piacenti, M.; Cordero, F. M.; Brandi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 292.
- [6] Pisaneschi, F.; Piacenti, M.; Cordero, F. M.; Brandi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 292.
- [7] Henderson, J. R.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* 2007, 9, 5167.
- [8] Kuethe, J. T.; Zhao, D. L.; Humphrey, G. R.; Journet, M.; McKenown, A. E. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 2192.
- [9] Liu, T.-L.; He, Z.-L.; Tao, H.-Y.; Cai, Y.-P.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* 2011, 47, 2616.
- [10] Lin, G.-Q.; Sun, X.-W.; Chen, Y.-Q.; Li, Y.-M.; Chen, X.-Z. *Chiral Synthesis—Principles and Application of Asymmetric Reaction*, Science Press, Beijing, 2013. (林国强, 孙兴文, 陈耀全, 李月明, 陈新滋, 手性合成——不对称反应及其应用, 科学出版社, 北京, 2013.)
- [11] For recent reviews about 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides, see: (a) Engels, B.; Christl, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 7968; (b) Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* 2008,

- 108, 2887; (c) Alvarez-Corral, M.; Munoz-Dorado, M.; Rodriguez-Garcia, I. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3174; (d) Bonin, M.; Chauveau, A.; Micouin, L. *Synlett* **2006**, 2349; (e) Najera, C.; Sansano, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 6272; (f) Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6784; for recent examples, see: (g) Chen, X.-H.; Zhang, W.-Q.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5652; (h) Chen, X.-H.; Wei, Q.; Luo, S.-W.; Xiao, H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13819; (i) He, L.; Chen, X.-H.; Wang, D.-N.; Luo, S.-W.; Zhang, W.-Q.; Yu, J.; Ren, L.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13504; (j) Guo, C.; Song, J.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2676; (k) Zeng, W.; Chen, G.-Y.; Zhou, Y.-G.; Li, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 750; (l) Zeng, W.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5055; (m) Zeng, W.; Zhou, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4619; (n) Yu, S.-B.; Hu, X.-P.; Deng, J.; Wang, D.-Y.; Duan, Z.-C.; Zheng, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 621; (o) Longmire, J. M.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13400; (p) Yan, X.-X.; Peng, Q.; Zhang, Y.; Zhang, K.; Hong, W.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1979; (q) Shi, J.-W.; Zhao, M.-X.; Lei, Z.-Y.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 305; (r) Wang, L.; Shi, X.-M.; Dong, W.-P.; Zhu, L.-P.; Wang, R. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3458; (s) Wua, H.; Wang, B.; Liu, H.; Wang, L. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1210.
- [12] (a) Wang, C.-J.; Liang, G.; Xue, Z.-Y.; Gao, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17250; (b) Wang, C.-J.; Xue, Z.-Y.; Liang, G.; Lu, Z. *Chem. Commun.* **2009**, 2905; (c) Liang, G.; Tong, M.-C.; Wang, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3101; (d) Xue, Z.-Y.; Liu, T.-L.; Lu, Z.; Huang, H.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1727; (e) Liang, G.; Tong, M.-C.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1851; (f) Liu, T.-L.; Xue, Z.-Y.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1980; (g) Xue, Z.-Y.; Fang, X.; Wang, C.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3622; (h) Liu, T.-L.; He, Z.-L.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8042; (i) Li, Q.-H.; Tong, M.-C.; Li, J.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11110; (j) Liu, T.-L.; He, Z.-L.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9600; (k) Teng, H.-L.; Huang, H.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5494; (l) Teng, H.-L.; Luo, F.-L.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5600; (m) Liu, T.-L.; He, Z.-L.; Li, Q.-H.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1713; (n) Tong, M.-C.; Li, J.; Tao, H.-Y.; Li, Y.-X.; Wang, C.-J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12922; (o) Yan, D.; Li, Q.; Wang, C.-J. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 2714; (p) Liu, T.-L.; He, Z.-L.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8042; (q) Teng, H.-L.; Huang, H.; Wang, C.-J. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 16214; (r) Liu, K.; Teng, H.-L.; Yao, L.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2250; (s) He, Z.-L.; Teng, H.-L.; Wang, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 2934; (t) Tong, M.-C.; Chen, X.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12377; (u) Teng, H.-L.; Yao, L.; Wang, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4075.
- [13] Li, Q.-H.; Xue, Z.-Y.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3650.
- [14] Li, Q.-H.; Liu, T.-L.; Wei, L.; Zhou, X.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 9642.

(Lu, Y.)