

不对称双酸催化吲哚的 Friedel-Crafts 烷基化反应: 抗衡阴离子调控对映选择性

吕健 秦岩 程津培 罗三中*

(中国科学院化学研究所 北京分子科学国家实验室 分子识别与功能院重点实验室 北京 100190)

摘要 研究了双酸催化剂对吲哚和 β,γ -不饱和 α -酮酸酯的不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应. 金属铟(III)盐和手性磷酸组成的双酸催化体系可以高效、高选择性地催化吲哚与 β,γ -不饱和 α -酮酸酯的 Friedel-Crafts 烷基化反应. 简单改变铟(III)盐的抗衡阴离子从 F^- 到 Br^- , 就能使产物的构型发生反转, 并同时获得相应的高产率(最高达 98%)和高对映选择性(最高大于 99%)的 1,4-加成产物.

关键词 不对称催化; Friedel-Crafts 烷基化反应; 手性反转; 双酸; 抗衡阴离子效应

Counteranions of In(III) Induced Reversal of Enantiocontrol in Friedel-Crafts Reaction of Indoles by Asymmetric Binary Acid Catalysis

Lü, Jian Qin, Yan Cheng, Jinpei Luo, Sanzhong*

(Beijing National Laboratory for Molecular Sciences (BNLMS), CAS Key Laboratory of Molecular Recognition and Functions, Institute of Chemistry, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190)

Abstract Effective access to both enantiomers of any targeted products from a single chiral source of catalyst is highly desirable in asymmetric catalysis. Such dual stereocontrol has normally been encountered with structural modifications on the chiral ligands or catalysts skeletons. Recently, simple variations of reactions conditions such as solvents, temperature, additive and catalytic metal center, can lead to remarkable reversal of enantioselectivity with minimum structural modifications, thus providing a modular and synthetic appealing approach in asymmetric catalysis and synthesis. Previously, we have developed asymmetric binary acid catalysis wherein chiral Brønsted acids, mostly phosphoric acids, are utilized as dual acids and ligands in concert with metal catalysts, and this type of catalysis demonstrated tunable, even switchable stereoselectivity due to the combinatorial and synergistic features. In particular, simple swap of counteranion (from F^- to Br^-) of Indium(III) salts led to complete switch of regioselectivity (1,2- vs. 1,4- addition) in the reaction of *N*-methyl indole **2a'** and ketoester **3a** with high enantioselectivity achieved for both regioisomers. In our further studies, we have found that when indole **2a** was employed instead of *N*-methyl indole **2a'**, the counter anion effect on regioselectivity was not observed and both InF_3 and $InBr_3$ promoted exclusively 1,4-addition reactions. Interestingly, reversal of enantioselectivity of the 1,4-conjugate adduct was observed by simple swap of counter anions of indium(III). The obtained optimal binary-acids combination, $InF_3(\mathbf{1c})_2$ and $InBr_3(\mathbf{1d})_2$ were found to be *R*- and *S*-selective catalyst for the 1,4-addition reactions, respectively. In the presence of asymmetric binary-acid catalysts ($InX_3/\mathbf{1}$, 2.5 mol%), indoles and β,γ -unsaturated α -ketoesters were stirred at $-70^\circ C$ for 24 h to afford the various indole esters **4** in good to excellent yield (up to 98% yield) and enantioselectivities (up to >99% ee).

Keywords asymmetric catalysis; Friedel-Crafts alkylation; switchable enantioselectivity; binary-acid; counter anion effect

1 引言

不对称合成就是在手性环境中把非手性原料转化为对映体过量的手性分子的过程. 随着人类对光学活性物质需求的日益增多, 科学家们加快了对手性化合物的研究与开发. 虽然获得单一手性化合物的方法很多, 但不对称催化可以利用少量催化剂得到大量手性化合物, 是最为“经济”的方法. 通常情况下, 我们以天然产物

如氨基酸或碳水化合物为手性源来合成单一手性配体或催化剂, 而另一种构型的催化剂则需要使用相对天然产物价格更为昂贵的相反构型手性源获得.

近年来, 科学家们把更多的注意力放在使用单一手性源催化剂获得两种手性构型的目标产物上, 这一方法对手性催化有机反应的发展是十分有意义的^[1]. 一般情况下, 可以通过对手性配体或催化剂结构进行修饰来实

* E-mail: luosz@iccas.ac.cn; Tel.: 0086-010-62554446

Received April 2, 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 the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21025208, 21202170 and 21390400) and the 973 Program (No. 2012CB821600).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21025208, 21202170, 21390400)和 973 项目(No. 2012CB821600)资助.

现反应产物的构型反转. 最近, 科学家们发现, 通过改变反应条件, 如: 反应溶剂^[2]、温度^[3]、添加剂^[4]以及催化剂中心金属^[5]等, 就可以方便地获得两种手性异构体. 这些催化方法的发现为不对称催化与合成提供了一种极具吸引力的途径. 本文报道通过简单改变抗衡阴离子, 从而实现吲哚与 β,γ -不饱和 α -酮酸酯的 Friedel-Crafts 烷基化反应产物对映选择性的调控, 目前有关这方面的报道十分罕见^[6,7].

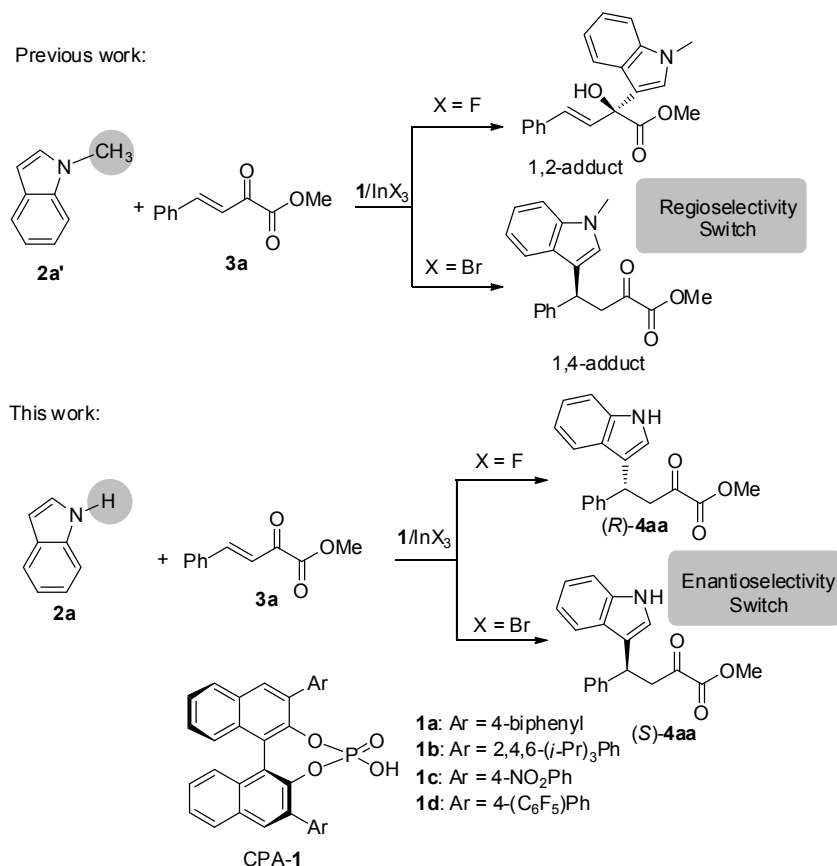
手性磷酸作为一类多功能有机小分子催化剂被广泛应用在一系列不对称转化反应中^[8,9]. 近年来, 我们发展了由传统 Lewis 酸和手性磷酸组成的不对称双酸催化 (ABC) 体系, 其中手性磷酸以 Brønsted 酸和配体的形式出现^[10]. 这类催化剂由于具有多个酸中心, 可以相互辅助, 能够实现对惰性底物活化的目的; 通过对双酸催化体系的金属阴阳离子、手性磷酸结构等因素的改变, 双酸催化体系的多重弱相互作用能实现对不对称催化反应化学选择性、区域选择性和非对映选择性的调控^[11]. 最近, 我们通过简单改变金属铟(III)盐的抗衡阴离子(从 F^- 到 Br^-)就可以同时获得 *N*-甲基吲哚对酮酸酯(**3a**)的 1,2-加成和 1,4-加成的高对映选择性产物(图式 1). 随后, 进一步研究发现, 当用吲哚 **2a** 代替 *N*-甲基吲哚 **2a'** 时, 抗衡阴离子的改变并不能改变反应的区域选择性, 使用 InF_3 和 $InBr_3$ 都只发生 1,4-加成反应. 有趣的是, 所获得

的产物具有相反的绝对构型. 近期, 冯小明课题组报道了利用手性氮氧配体, 通过改变中心金属阳离子[从 $Ag(I)$ 到 $Sm(III)$] 能够实现该反应的对映选择性反转^[5d], 该文并未涉及关于抗衡阴离子对产物的对映选择性的调控研究. 因此, 这些意外的发现促使我们对抗衡阴离子调控对映选择性反转进行了深入的研究.

2 结果与讨论

2.1 催化剂对反应的影响

首先, 在 $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 的条件下, 我们使用吲哚 **2a** (0.10 mmol), β,γ -不饱和 α -酮酸酯 **3a** (0.10 mmol) 为反应底物, 二氯甲烷(2.0 mL)为溶剂, 4 \AA 分子筛(20.0 mg)为添加剂, 对不同的 Lewis 酸(2.5 mol%)、金属的抗衡阴离子以及不同的手性磷酸(5.0 mol%)进行了筛选(表 1). 当只加手性磷酸 **1a** 时, 反应可以顺利进行, 获得对映选择性为 84% 的加成产物(*R*)-**4aa**(表 1, Entry 1); 当在催化体系中加入金属盐 InF_3 , 反应获得更高的对映选择性(93% *ee*, 表 1, Entry 2), 这与我们之前的研究结果相一致. 有趣的是, 进一步研究发现, 简单改变金属 $In(III)$ 盐的抗衡阴离子从 F^- 到 Br^- , 就能实现产物构型的反转, 但只有中等的对映选择性(40% *ee*, 表 1, Entry 3).

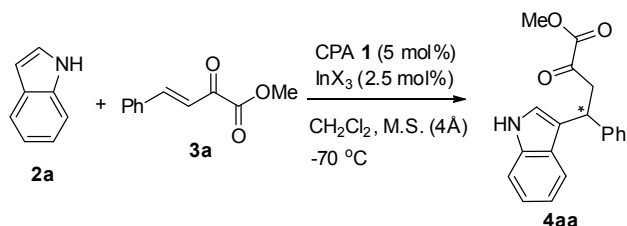


图式 1 不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应中的手性反转现象

Scheme 1 Reversal of enantioselectivity in asymmetric Friedel-Crafts reaction

表 1 不同 Lewis 酸和手性磷酸在吲哚 **2a** 和酮酸酯 **3a** 的 Friedel-Crafts 反应中的筛选^a

Table 1 Screen of different Lewis acid and chiral phosphoric acid in the Friedel-Crafts reaction of indole **2a** and α -keto ester **3a**



Entry ^b	CPA 1	Lewis acid	Yield ^c /%	<i>ee</i> ^d /%
1	1a	None	60	84 (<i>R</i>)
2	1a	InF ₃	64	93 (<i>R</i>)
3	1a	InBr ₃	93	40 (<i>S</i>)
4	1b	InF ₃	—	—
5	1c	None	61	95 (<i>R</i>)
6	1c	InF ₃	77	98 (<i>R</i>)
7 ^e	1c	InF ₃	66	90 (<i>R</i>)
8 ^f	1c	InF ₃	75	96 (<i>R</i>)
9	1d	InF ₃	90	82 (<i>R</i>)
10	1b	InBr ₃	—	—
11	1c	InBr ₃	97	15 (<i>S</i>)
12	1d	InBr ₃	97	88 (<i>S</i>)
13 ^g	1d	InBr ₃	90	39 (<i>S</i>)
14 ^h	1d	InBr ₃	95	86 (<i>S</i>)
15	1d	InBr ₃ /AgBF ₄ ⁱ	91	25 (<i>S</i>)
16	1d	InBr ₃ /AgSbF ₆ ⁱ	95	51 (<i>S</i>)
17	1d	InBr ₃ /AgOTf ^f	78	23 (<i>S</i>)
18	1d	InBr ₃ /AgBARF ₄ ⁱ	99	0

^a CPA = chiral phosphoric acid, Tf = trifluoromethanesulfonyl, BARF = [3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄B. ^b General condition: **2a** (0.10 mmol), **3a** (0.10 mmol), CPA **1** (5 mol%), Lewis acid (2.5 mol%) and molecular sieves (M.S., 4 Å, 20 mg) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) at -70 °C for 24 h. ^c Isolated yield. ^d Determined by HPLC on a chiral stationary phase. ^e *n*(InF₃) : *n*(**1c**) = 1 : 1. ^f *n*(InF₃) : *n*(**1c**) = 1 : 3. ^g *n*(InBr₃) : *n*(**1d**) = 1 : 1. ^h *n*(InBr₃) : *n*(**1d**) = 3 : 1. ⁱ AgX (7.5 mol%).

我们首先对(*R*)-选择性过程进行了优化. 以 InF₃ 为 Lewis 酸, 对不同的手性磷酸 **1a**~**1d** (5 mol%) 进行筛选, 其中以手性磷酸 **1c** 为催化剂获得了最好的结果, 产率为 77%, 对映选择性高达 97% (表 1, Entry 6), 而使用其它磷酸时, 反应则没有活性或仅获得较差的对映选择性 (表 1, Entries 2, 4, 6, 9).

接下来, 我们对(*S*)-选择性催化体系 InBr₃/**1** 进行了优化. 不同的手性磷酸 **1a**~**1d** 都获得构型相反的 *S*-构型加成产物, 其中远端带有五氟苯基基团的手性磷酸获得最好的立体选择性 (88% *ee*, 表 1, Entry 12). 催化剂 **1d** 相比于 **1a** 对映选择性有了明显的提高, 表明磷酸远端取代基的电子效应在催化反应过程中起着至关重要的作用 (表 1, Entry 12 vs Entry 3). 我们通过原位交换的方法, 对金属 In(III) 盐的其他抗衡阴离子进行考察 (如 BF₄⁻, SbF₆⁻, OTf⁻ 和 BARF⁻). 研究发现这些弱配位或

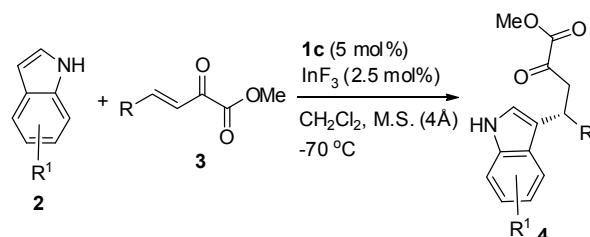
非配位的阴离子将导致产物对映选择性下降甚至消旋, 这些结果很清晰的证明了络合性阴离子 (如 F 或 Br) 立体选择性调控的重要性. 此外, 我们对两种酸的加入比例也进行了研究. 当 **1**/InX₃ 的比例为 2 : 1 时, 反应的对映选择性相对较好 (表 1, Entry 6 vs Entry 7, Entry 12 vs Entry 13); 然而, 二者比例进一步提高到 3 : 1 时, 反应的活性和对映选择性都没有明显的变化 (表 1, Entries 8 和 14).

2.2 不同底物对反应的影响

在优化条件下, 我们以 InF₃(**1c**)₂ (2.5 mol%) 为双酸催化剂, 进行了(*R*)-选择性底物的拓展实验. 不同的 β,γ -不饱和 α -酮酸酯 **3a**~**3h** 均能与吲哚 **2a** 发生反应, 给出较好产率和优秀对映选择性 (93%~98% *ee*, 表 2, Entries 1~8). 对烷基取代的酮酸酯 **3i** 作为反应底物也进行了考察, 反应活性和产物的对映选择性都有所下降 (表 2, Entry 9). 此外, 该催化体系对不同取代的吲哚都有很好的耐受性, 都能获得高产率和优秀的对映选择性 (产率最高达 88%, 对映选择性大于 99%, 表 2, Entries 10~14).

表 2 InF₃/**1c** 催化吲哚 **2** 和 β,γ -不饱和酮酸酯 **3** 的不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应

Table 2 InF₃/**1c** catalyzed enantioselective Friedel-Crafts reaction of indoles **2** and β,γ -unsaturated α -ketoesters **3**



Entry ^a	Product	Entry ^a	Product
1	 77% yield, 98% <i>ee</i>	2	 64% yield, 98% <i>ee</i>
3	 66% yield, >99% <i>ee</i>	4	 58% yield, 98% <i>ee</i>
5	 76% yield, 82% <i>ee</i>	6	 88% yield, 97% <i>ee</i>

续表

Entry ^a	Product	Entry ^a	Product
7	 4ag 67% yield, 95% ee	8	 4ah 88% yield, >99% ee
9	 4ai 71% yield, 45% ee	10	 4bb 72% yield, 98% ee
11	 4ca 56% yield, 99% ee	12	 4da 78% yield, >99% ee
13	 4ea 66% yield, >99% ee	14	 4fa 66% yield, 94% ee

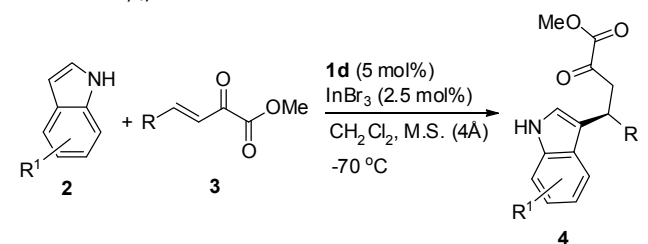
^a General conditions: **2** (0.10 mmol), **3** (0.10 mmol), **1c** (5 mol%), InBr₃ (2.5 mol%), M.S. (4 Å, 20 mg) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) at -70 °C for 24 h.

接下来,在优化条件下,我们以 InBr₃(**1d**)₂ (2.5 mol%)为双酸催化剂,对 *S*-选择性反应进行了底物拓展实验.不同的 β,γ -不饱和 α -酮酸酯与吲哚发生反应,都给出了优秀产率和较好对映选择性的产物(对映选择性最高达 92%,表 3).此外,杂芳烃和烷烃取代酮酸酯作为底物参与反应时,得到中等对映选择性的加成产物(表 3, Entries 5 和 6).

我们利用双酸催化剂对 2-甲基吲哚的适用性也进行了测试.遗憾的是,无论使用 InBr₃ 或 InF₃ 为催化剂,都表现出很差的对映选择性(表 4).尤其需要指出的是,在上述反应条件下,使用不同的手性磷酸,几乎观察不到手性翻转现象.例如:当使用手性磷酸 **1a** 为 Brønsted 酸,无论 InF₃ 或 InBr₃ 为 Lewis 酸时,反应都得到 *S*-选择性的产物.这一实验结果相当出人意料.值得注意的是,在 InF₃/**1a** 催化下,未取代吲哚的反应可以给出对映选择性高达 93%的 *R*-产物.这一独特的反应现象对机理的理解传递了非常有益的信息.表明催化剂与吲哚上的 N-H 键的直接氢键作用对立体选择性调控有着

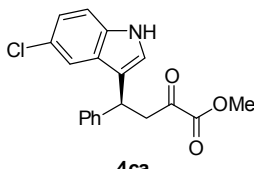
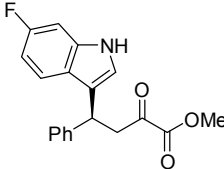
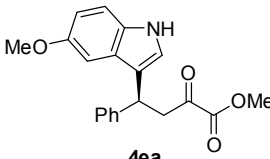
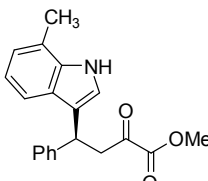
表 3 InBr₃/**1d** 催化的吲哚 **2** 和 β,γ -不饱和酮酸酯 **3** 的不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应

Table 3 InBr₃/**1d** catalyzed enantioselective Friedel-Crafts reaction of indoles **2** and β,γ -unsaturated α -ketoesters **3**



Entry ^a	Product	Entry ^a	Product
1	 4aa 97% yield, 88% ee	2	 4ab 87% yield, 82% ee
3	 4ac 83% yield, 82% ee	4	 4ag 98% yield, 82% ee
5	 4ah 78% yield, 71% ee	6	 4ai 56% yield, 55% ee
7	 4aj 73% yield, 83% ee	8	 4ak 81% yield, 89% ee
9	 4ba 83% yield, 83% ee	10	 4bb 87% yield, 86% ee
11	 4bc 86% yield, 87% ee	12	 4bk 67% yield, 92% ee

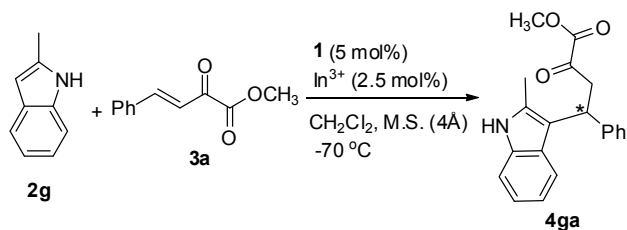
续表

Entry ^a	Product	Entry ^a	Product
13	 4ca 91% yield, 79% ee	14	 4da 69% yield, 84% ee
15	 4ea 54% yield, 78% ee	16	 4fa 93% yield, 71% ee

^a General conditions: **2** (0.10 mmol), **3** (0.10 mmol), **1d** (5 mol%), InBr₃ (2.5 mol%), M.S. (4 Å, 20 mg) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) at -70 °C for 24 h.

表 4 InX₃/I 催化 2-甲基吲哚与 β,γ-不饱和 α-酮酸酯 **3a** 的不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应

Table 4 InX₃/I catalyzed enantioselective Friedel-Crafts reaction of 2-methyl indoles **2g** and β,γ-unsaturated α-ketoester **3a**

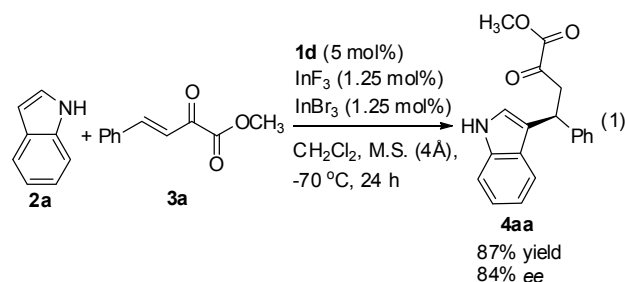


Lewis acid	1	Yield/%	ee/%	Config.
No	1a	47	20	<i>S</i>
InF ₃	1a	45	27	<i>S</i>
InF ₃	1c	23	26	<i>R</i>
InBr ₃	1a	97	40	<i>S</i>
InBr ₃	1d	67	48	<i>S</i>

至关重要的作用, 而该类氢键对 2-取代基团空间效应极为敏感, 表现为在当前催化体系中较差的对映选择性。

为了更好地理解抗衡阴离子效应, 我们以 InBr₃ (1.25 mol%) 和 InF₃ (1.25 mol%) 为 Lewis 酸, 手性磷酸 **1d** 为 Brønsted 酸, 测试其催化反应的效果。在这个控制实验中, 我们获得产率为 87% 对映选择性为 84% 的 *S*-型加成产物, 这一结果比单独使用 InBr₃ 时的结果略低 (Eq. 1)。经动力学研究发现, InBr₃ 相比于 InF₃ 的催化活性更高, 反应速度更快, 因此当 InBr₃ 和 InF₃ 共同存在时, 以 InBr₃ 的催化体系控制反应为主。二者反应速度的巨大差异主要得益于 InBr₃ 具有更强的 Lewis 酸性, 这之前报道的一些关于抗衡阴离子效应的文章结果相似^[12]。由于氟抗衡阴离子使其 Lewis 酸性降低, InF₃ 催化体系主要是通过弱的氢键作用控制产物的立体选择性, 而非

常规的 Lewis 酸活化底物。



在以 *N*-甲基吲哚为底物的类似反应中, 我们发现反应的活性催化剂是手性磷酸 **1** 与 In(III) 盐的 1 : 1 络合物。我们通过 ESI-MS 质谱研究发现, 当配体和金属比例大于 2 : 1 时, In(III) 才能完全络合没有游离金属存在, 从而降低由于游离金属而产生的背景反应。基于产物 **4aa** 的绝对构型, 我们提出了可能的过渡态 TS-I 和 TS-II (图 1)。卤素阴离子作为配体能很好的调控 In(III) 金属中心的电性, 在过渡态中不仅仅是个简单的平衡阴离子 (表 1, Entries 6 vs 11~14)。图 1 所建议的过渡态中, In(III) 以常见的四配位模式与磷酸配体和底物结合, 抗衡阴离子部分解离使金属中心表现出电正性。不排除催化活性体系仍是电中性的超分子组装体 (比如 InF₃ 体系), 具体结构仍待进一步研究。手性磷酸-金属络合物通过双齿络合 *s-cis* 构型的不饱和 α-酮酸酯, 吲哚则通过 γ-Si 和 γ-Re 面对酮酸酯进攻得到相应的 *R*-和 *S*-选择性的产物。在过渡态中, 对于 InF₃/1c 催化体系, 磷酸与吲哚的 H-键作用 (可能通过抗衡阴离子 F 作为氢键桥梁) 在过渡态 TS-I 中起主要作用。而以 2-甲基吲哚为底物时, 由于 2-甲基位阻的影响使这一直接氢键作用减弱或消失, 从而使 2-甲基吲哚进攻失去了方向性, 获得较低对映选择性的产物。对于双酸催化剂 InBr₃/1d, 磷酸的远端五

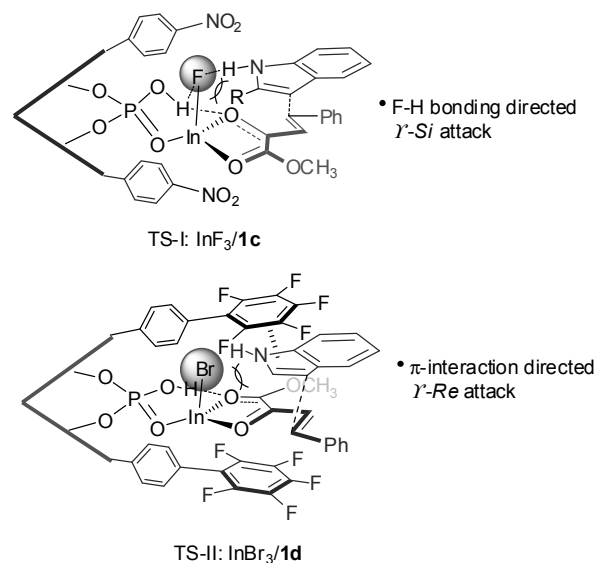


图 1 可能过渡态
Figure 1 Proposed transition-state models

氟苯基基团(C₆F₅-)与吡啶的 π - π 作用力有利于吡啶进攻(图1, TS-II)。五氟苯基取代磷酸明显优于苯基取代的催化剂是这一推测的有力佐证,也与我们之前的研究发现相一致^[11e]。目前,关于影响反应选择性的因素还不是十分清楚,有待对双酸催化剂的结构进一步研究。

3 结论

利用双酸催化体系(InX₃/1)可以实现吡啶和 β,γ -不饱和 α -酮酸酯的高对映选择性Friedel-Crafts烷基化反应和手性反转现象。研究发现简单改变金属铟(III)盐的抗衡阴离子从F⁻到Br⁻,就能使产物的构型发生反转,并同时获得相应的高产率和对映选择性产物。这些结果进一步证明了抗衡阴离子在控制立体选择性方面的重要性。有关抗衡阴离子效应的控制反应立体选择性的机理方面研究正在进行当中。

References

- [1] For recent reviews, see: (a) Noyori, R. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187; (b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Eds.: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Springer, Berlin, **1999**; (c) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ed.: Ojima, I., Wiley-VCH, New York, **2000**. (d) Zanoni, G.; Castronovo, F.; Franzini, M.; Vidari, G.; Giannini, E. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 115; (e) Tanaka, T.; Hayashi, M. *Synthesis* **2008**, 3361; (f) Bartók, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1663; (g) Escorihuela, J.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5595.
- [2] For selected examples for control with solvent: (a) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4545; (b) Arseniyadis, S.; Valleix, A.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3314; (c) Arseniyadis, S.; Subhash, P. V.; Valleix, A.; Mathew, S. P.; Blackmond, D. G.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6138; (d) Sohtome, Y.; Tanaka, S.; Takada, K.; Yamaguchi, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9254; (e) Zhou, J.; Ye, M.-C.; Huang, Z.-Z.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1309.
- [3] For selected examples for control with temperature: (a) Inoue, Y.; Yokoyama, T.; Yamasaki, N.; Tai, A. *Nature* **1989**, *341*, 225; (b) Trost, B. M.; Fettes, A.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2660; (c) Casey, C. P.; Martins, S. C.; Fagan, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5585; (d) Chan, V. S.; Chiu, M.; Bergman, R. G.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6021.
- [4] For selected examples for control with additive, see: (a) Lutz, F.; Igarashi, T.; Kawasaki, T.; Soai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12206; (b) Lutz, F.; Igarashi, T.; Kinoshita, T.; Asahina, M.; Tsukiyama, K.; Kawasaki, T.; Soai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2956; (c) Blackmond, D. G.; Moran, A.; Hughes, M.; Armstrong, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7598; (d) Tian, X.; Cassani, C.; Liu, Y.; Moran, A.; Urakawa, A.; Galzerano, P.; Arceo, E.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17934; (e) Moteki, S. A.; Han, J.; Arimitsu, S.; Akakura, M.; Nakayama, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1187; (f) Feng, X.; Zhou, Z.; Zhou, R.; Zhou, Q.-Q.; Lin, L.; Chen, Y.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1994.
- [5] For selected examples of control with different center metals: (a) Spangler, K. Y.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4724; (b) Nojiri, A.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3779. (c) Kim, H. Y.; Li, J.-Y.; Kim, S.; Oh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20750; (d) Liu, Y.; Shang, D.; Zhou, X.; Zhu, Y.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 180; (e) Wang, Z.; Yang, Z.; Chen, D.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4928; (f) Lu, G.; Yoshino, T.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4382.
- [6] (a) Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496; (b) Ding, Z.-Y.; Chen, F.; Qin, J.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5706; (c) Martínez-Castañeda, A.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10375.
- [7] For recent reviews on asymmetric Friedel-Crafts reactions, see: (a) You, S.-L.; Cai, Q.; Zeng, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190; (b) Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903; (c) Bandini, M.; Melloni, A.; Umami-Ronchi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 550; (d) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608; (e) Terrasson, V.; de Figueiredo, R. M.; Campagne, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2635; (f) He, Z.; Huang, Y.; Verpoort, F. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 700. (何展荣, 黄毅勇, Verpoort, F. *化学学报*, **2013**, *71*, 700). (g) Sheng, Y.-F.; Zhang, A.-J.; Zheng, X.-J.; You, S.-L. **2008**, *28*, 605; For a recent example for chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric Friedel-Crafts reaction, see: (h) Zeng, M.; Zhang, W.; You, S.-L. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2625.
- [8] For reviews on chiral phosphoric acid, see: (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999; (b) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744; (c) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156; (d) Rueping, M.; Kuenkel, A.; Atodiresei, L. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539; (e) Su, Y.; Shi, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 486. (苏亚军, 史福强, *有机化学*, **2010**, *30*, 486).
- [9] For reviews on chiral phosphoric acid and metal combined catalysis, see: (a) Rueping, M.; Koenigs, R. M.; Atodiresei, I. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350; (b) Phipps, R. J.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603; (c) Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 518; (d) Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 534; (e) Wu, X.; Li, M.; Gong, L.-Z. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 1091. (吴祥, 李名丽, 龚流柱, *化学学报*, **2013**, *71*, 1091); For a review on chiral phosphate salts catalysis, see: (f) Yamashita, Y.; Tsubogo, T.; Kobayashi, S. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 967.
- [10] For a review on asymmetric binary-acid catalysis, see: Lv, J.; Luo, S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 847.
- [11] (a) Lv, J.; Li, X.; Zhang, L.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1096; (b) Lv, J.; Zhang, L.; Zhou, Y.; Nie, Z.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6610; (c) Lv, J.; Zhang, L.; Hu, S.; Cheng, J.-P.; Luo, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 799; (d) Lv, J.; Zhong, X.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1518. (吕健, 钟兴仁, 程津培, 罗三中, *化学学报*, **2012**, *70*, 1518); (e) Chen, L.; Zhang, L.; Lv, J.; Cheng, J.-P.; Luo, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8891; (f) Zhang, L.; Chen, L.; Lv, J.; Cheng, J.-P.; Luo, S. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2569; (g) Lv, J.; Zhang, L.; Cheng, J.-P.; Luo, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9786.
- [12] (a) Huang, J.-M.; Wong, C.-M.; Xu, F.-X.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3375; (b) Zhao, J.-F.; Zhao, Y.-J.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2008**, 1353; (c) Zhao, Y.-J.; Tan, L.-J. S.; Li, B.; Li, S.-M.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2009**, 3738.

(Zhao, C.)