

# 通过对映选择性质子化实现吲哚的不对称 C—H 官能团化反应研究

邱晃 张丹 刘顺英 邱林 周俊

钱宇 翟昌伟 胡文浩\*

(华东师范大学上海市分子治疗与新药创制工程技术研究中心 上海 200062)

**摘要** 研究了醋酸铑[Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>]与手性磷酸共催化的芳基重氮乙酸酯对吲哚化合物的不对称 C—H 官能团化反应, 通过对吲哚 C—H 官能团化反应质子转移机制的研究, 提出了通过不对称质子化实现金属卡宾与吲哚的 C—H 不对称官能团化反应的新策略. 通过吲哚 C—H 官能团化反应氘代实验证明, 在金属卡宾对 *N*-烷基吲哚的碳氢官能团化中, 质子迁移是一个分子间的反应, 需要借助一个“质子梭”试剂完成, 因此通过应用“手性质子梭”催化的不对称质子化有望实现反应的对映选择控制. 通过选用手性磷酸作为“手性质子梭”实现了吲哚 C—H 官能团化反应的不对称催化, 重氮化合物在醋酸铑的催化下形成金属卡宾, 金属卡宾与吲哚反应生成潜手性的离子对中间体, 在催化剂量的手性磷酸存在下, 质子迁移通过双功能的手性磷酸完成, 通过手性磷酸对潜手性的离子对中间体的不对称质子化实现了反应的对映选择性控制. 反应给出了优秀的产率(最高可达 99%), 良好到优秀的对映选择性(最高可达 94% *ee*), 且此反应对其他 *N*-芳基和 *N*-硅基吲哚也有良好的反应兼容性.

**关键词** C—H 官能团化; 共催化; 吲哚衍生物; 不对称质子化

## Asymmetric C—H Functionalization of Indoles via Enantioselective Protonation

Qiu, Huang Zhang, Dan Liu, Shunying Qiu, Lin Zhou, Jun  
Qian, Yu Zhai, Changwei Hu, Wenhao\*

(Shanghai Engineering Research Centre of Molecular Therapeutics and New Drug Development, East China Normal University, Shanghai, 200062)

**Abstract** Asymmetric C—H functionalization of indoles from Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> and chiral phosphoric acid co-catalyzed reactions of aryl diazoacetates with indoles has been investigated. Through mechanistic study regarding to the proton transfer pathway of the C—H functionalization of indoles, a new strategy to achieve the asymmetric C—H functionalization of indoles from metal carbenoids via enantioselective protonation has been proposed. We initially carried out a deuterium isotope experiments in order to obtain more insight into the proton transfer process of the C—H functionalization of indoles, and the experiments indicated an “indirect proton transfer” in the reaction. A proton-transfer shuttle such as H<sub>2</sub>O was needed to complete the reaction. The observation provides us an opportunity to design a chiral proton-transfer shuttle to achieve the asymmetric C—H functionalization. In this paper, Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> catalyzed diazo decomposition of an aryl diazoacetate generates a metal carbenoid. Reaction of the metal carbenoid with an indole at C-3 position generates a zwitterionic intermediate. A bifunctional chiral phosphoric acid serves as a chiral proton shuttle and helps the proton transfer process via an enantioselective protonation to finish the reaction in high yield and enantioselectivity. A number of indoles including *N*-alkyl, aryl, silyl and a number of  $\alpha$ -aryl- $\alpha$ -diazoesters are well tolerated under the established catalytic conditions, providing good to high enantioselectivity (up to 94% *ee*) in excellent yield (up to 99% yield). A representative procedure for the enantioselective C—H functionalization of indoles is as following: A mixture of 6-chloro-*N*-methyl indole (**1e**) (41 mg, 0.25 mmol), transition metal catalyst Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (1 mg, 0.0025 mmol, 1 mol%), chiral phosphoric acid co-catalyst (*R*)-**4j** (3.8 mg, 0.005 mmol, 2 mol%) and 4Å MS (100 mg) in 1 mL of toluene was stirred at the 0 °C. Methyl phenyldiazo acetate (**2a**) (53 mg, 0.3 mmol) in 1 mL of toluene was added over 1 h period of time via a syringe pump. After completion of the addition, the reaction was stirred for additional 5 min at the same temperature. Solvent was evaporated under reduced pressure to give corresponding crude product. The crude product was purified by flask chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/light petroleum ether, *V*: *V*=1:40~1:10) to give the pure product **3q** in 92% yield with 94% *ee*.

**Keywords** C—H functionalization; cooperative catalysis; indoles; enantioselective protonation

\* E-mail: whu@chem.ecnu.edu.cn

Received October 25, 2012; published November 29, 2012.

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. 20932003 and 21125209) and the Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China (No. 2011CB808600).

项目受国家自然科学基金(Nos. 20932003, 21125209)和中国科技部“973”计划(No. 2011CB808600)资助.

## 1 引言

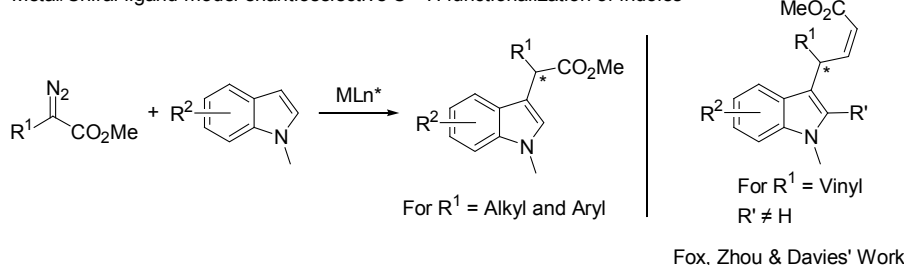
通过不对称的质子化反应合成在羰基的 $\alpha$ 位具有手性中心的化合物是一个非常有效的手段<sup>[1]</sup>. 近年来, 这一领域的研究引起了化学工作者的强烈兴趣, 尤其在新型催化剂开发和新催化策略等方面都取得了较大的进展<sup>[2]</sup>. 然而, 质子化反应, 这个被认为“最快速”的反应, 实现其不对称催化即元素周期表中最小原子的不对称转移依旧是“不对称催化反应中的巨大挑战之一”<sup>[3]</sup>.

吲哚类衍生物广泛存在于天然产物中, 一些生物碱和色氨酸都是以吲哚为核心结构. 因此, 吲哚衍生物的官能团化一直受到化学工作者的重视<sup>[4]</sup>. 在众多的吲哚的衍生化反应中, 吲哚与金属卡宾的 C—H 官能团化是一种快速形成吲哚衍生物的有效方法. 近年来, 吲哚与过渡金属形成的金属卡宾 C—H 官能团化尤其是不对称的 C—H 官能团化取得了一些进展. 2011 年, Fox 课题组<sup>[5]</sup>使用手性铑催化剂 $[\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4]$ 首次完成了吲哚的不对称 C—H 官能团化. 紧接着, 周其林课题组<sup>[6]</sup>使用手性金属铁催化剂完成了吲哚与芳基重氮形成的金属卡宾的 C—H 官能团化. 最近, Davies 课题组<sup>[7]</sup>报道了手性铑催化的吲哚与烯基重氮的 C—H 官能团化. 然而, 高对映选择性的吲哚与金属卡宾的不对称 C—H 官能团化方法依然是十分必要和极具挑战性的(图式 1).

我们课题组<sup>[8]</sup>主要的研究工作是利用亲电试剂捕捉化学反应中活泼中间体, 发现一系列新型的多组分反应.

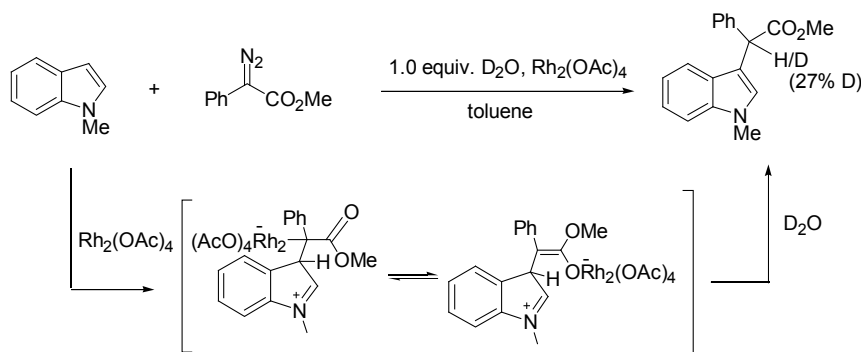
最近我们报道了亚胺、*N*-烷基/芳基吲哚和重氮化合物在醋酸铑 $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ 和手性磷酸的共催化下, 实现了非对映选择性和对映选择性的良好控制<sup>[9]</sup>, 反应也从侧面证明了 *N*-烷基吲哚和金属卡宾反应产生离子对中间体. 在对 *N*-烷基吲哚与芳基重氮在过渡金属催化剂作用下产生的离子对中间体进行深入研究, 我们设计了氘代实验研究 *N*-烷基吲哚与  $\alpha$ -芳基- $\alpha$ -重氮酯的 C—H 官能团化中的质子转移机制, 即在反应中加入 1.0 equiv. 重水( $\text{D}_2\text{O}$ ), 通过  $^1\text{H}$  NMR 分析, 发现产物有 27% 的氘代产物, 结果证明重水( $\text{D}_2\text{O}$ )参与了反应中的质子迁移过程(图式 2). 我们认为 *N*-烷基吲哚与  $\alpha$ -芳基- $\alpha$ -重氮酯在金属催化下的 C—H 官能团化, 溶剂中残留的少量水作为“质子梭”参与了反应的质子转移, 而非传统认为的 1,2-氢迁移<sup>[10]</sup>. 这与余志祥课题组 2008 年通过计算化学得出的金属卡宾的 O—H 插入反应是通过反应体系中少量水分子的质子传递的结论相一致<sup>[11]</sup>. 手性磷酸作为一种新型高效有机手性催化剂, 在很多反应中, 尤其在 Mannich 反应、不对称氢化等反应中体现出优异的不对称催化性能<sup>[12]</sup>. Toste 小组<sup>[13]</sup>2011 年报道过手性磷酸作为手性质子酸的供体成功实现不对称催化酰胺对共轭双烯的分子内加成. 周其林小组<sup>[14]</sup>2011 年首次通过金属铑和手性螺环磷酸共催化研究了酰胺与重氮化合物的不对称 N—H 插入反应, 并提出手性磷酸可以作为“手性质子梭”催化质子转移. 因此, 我们认为手性磷

Metal/Chiral ligand model enantioselective C—H functionalization of indoles



图式 1 吲哚衍生物的 C—H 官能团化背景

Scheme 1 Background of asymmetric C—H functionalization of indoles



图式 2 氘代实验

Scheme 2 Deuterium labelling experiment

酸作为“手性质子梭”参与 *N*-烷基吲哚与  $\alpha$ -芳基- $\alpha$ -重氮酯的 C—H 官能团化是很有可能。研究发现醋酸铑 [Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>] 与手性磷酸共催化这一新型的催化策略成功地完成了 *N*-烷基吲哚的不对称 C—H 官能团化, 这是对传统的金属/手性配体体系催化 C—H 官能团化反应的一种重要补充<sup>[15]</sup>。

## 2 结果与讨论

### 2.1 催化剂、溶剂、温度以及添加剂对反应对映选择性的影响

首先在 20 °C 条件下, 以甲苯作为溶剂, *N*-甲基吲哚(**1a**)和  $\alpha$ -苯基- $\alpha$ -重氮乙酸甲酯(**2a**)作为反应底物, 在醋酸铑 [Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>] 作用下筛选 3,3'-不同取代基的 BINOL 磷酸催化剂(表 1, Entries 2~12), 手性磷酸的位阻对反应 *ee* 值影响较大, 当 3,3'-基团分别为 9-蒽基、三苯基硅基、2,4,6-三异丙基苯基等大位阻基团时, 反应有高的 *ee* 值(表 1, Entries 5, 11 和 12)。遗憾的是, 更换溶剂对反应的对映选择性没有产生正面的影响, 尤其是在四氢呋喃(THF)中, 反应速度大大降低, 并且重氮化合物没有完全分解(表 1, Entries 13~15)。当反应温度降低至 0 °C, 反应对映选择性有所提高, 但是当降到 -20 °C(表 1, Entry 17), 反应速度有所下降, 6 h 后, 通过 TLC 检测显示还有一部分重氮化合物没有分解。庆幸的是, 使用 4 Å 分子筛作为添加剂对反应的对映选择性有正面的影响且产率没有降低。最终优化的条件是以甲苯作为反应的溶剂(表 1, Entry 16), 0 °C, 1% Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, 2% 手性磷酸(*R*)-**4j**, 100 mg 分子筛, 获得了 96% 的收率, 92% *ee* (表 1, Entry 18)。

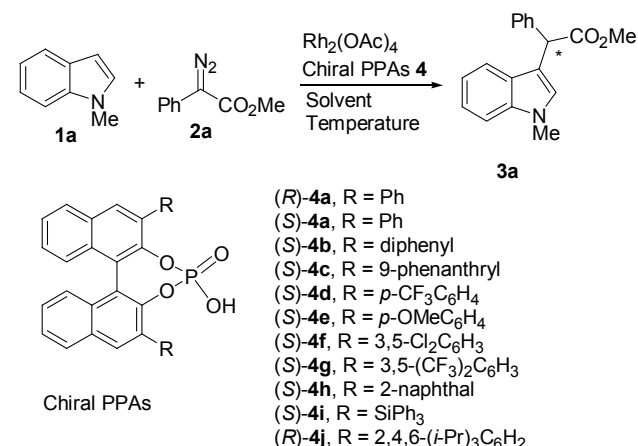
### 2.2 底物普适性研究

通过以上条件的优化, 考察底物反应的普适性实验结果见表 2。不同芳基取代的重氮化合物表现出不同的反应活性, 尤其是取代基的位置对反应对映选择性的影响很大(表 2, Entries 2 和 4)。取代基在邻位时反应对映选择性较差(表 2, Entries 4 和 7), 但无论是给电子还是吸电子的取代基在对位或间位时都显出很好的反应活性, 得到优异的结果。杂环的重氮化合物也可以顺利地得到对应的产物(表 2, Entries 12 和 13),  $\alpha$ -芳基- $\alpha$ -重氮酯基团变化对反应并未产生太大的影响(表 2, Entries 21 和 22)。 *N*-甲基吲哚骨架上不同取代基也表现出很好的反应兼容性, 得到高的收率和优异的对映选择性。吲哚 *N*-取代基变化, 也可以顺利地得到产物, 包括芳基(苯基, 表 2, Entry 19)和硅基取代(叔丁基二甲基硅基, 表 2, Entry 20)。应该注意的是, 吲哚与金属卡宾的 C—H 官能团化在此条件下反应很差, 不适用于此反应体系(表 2, Entry 23)。

通过与已知化合物 **3t** 的旋光性对比<sup>[6]</sup>, 确定 **3t** 的绝对构型为 *R*。

表 1 反应条件优化

Table 1 Evaluation of catalysts and reaction conditions



| Entry <sup>a</sup> | Chiral PPAs             | Solvent (Temp./°C) | Yield <sup>b</sup> /% | <i>ee</i> <sup>c</sup> /% |
|--------------------|-------------------------|--------------------|-----------------------|---------------------------|
| 1                  | —                       | Toluene (20)       | 86                    | —                         |
| 2                  | ( <i>R</i> )- <b>4a</b> | Toluene (20)       | 93                    | 16                        |
| 3                  | ( <i>S</i> )- <b>4a</b> | Toluene (20)       | 91                    | -17                       |
| 4                  | ( <i>S</i> )- <b>4b</b> | Toluene (20)       | 92                    | -4                        |
| 5                  | ( <i>S</i> )- <b>4c</b> | Toluene (20)       | 94                    | -70                       |
| 6                  | ( <i>S</i> )- <b>4d</b> | Toluene (20)       | 93                    | -10                       |
| 7                  | ( <i>S</i> )- <b>4e</b> | Toluene (20)       | 96                    | -12                       |
| 8                  | ( <i>S</i> )- <b>4f</b> | Toluene (20)       | 97                    | 11                        |
| 9                  | ( <i>S</i> )- <b>4g</b> | Toluene (20)       | 92                    | 18                        |
| 10                 | ( <i>S</i> )- <b>4h</b> | Toluene (20)       | 94                    | -6                        |
| 11                 | ( <i>S</i> )- <b>4i</b> | Toluene (20)       | 93                    | -72                       |
| 12                 | ( <i>R</i> )- <b>4j</b> | Toluene (20)       | 95                    | 87                        |
| 13                 | ( <i>R</i> )- <b>4j</b> | DCM (20)           | 97                    | 75                        |
| 14                 | ( <i>R</i> )- <b>4j</b> | DCE (20)           | 96                    | 78                        |
| 15                 | ( <i>R</i> )- <b>4j</b> | THF (20)           | 65                    | 41                        |
| 16                 | ( <i>R</i> )- <b>4j</b> | Toluene (0)        | 96                    | 90                        |
| 17 <sup>d</sup>    | ( <i>R</i> )- <b>4j</b> | Toluene (-20)      | —                     | —                         |
| 18 <sup>e</sup>    | ( <i>R</i> )- <b>4j</b> | Toluene (0)        | 96                    | 92                        |

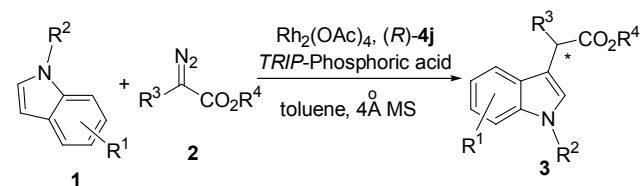
<sup>a</sup> Reaction conditions: Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>/4/**1a**/**2a**=0.0025/0.005/0.25/0.30 (mmol) **2a** in 1 mL solvent was added at 0 °C for 1 h. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> Determined by chiral HPLC analysis. <sup>d</sup> Diazo compounds did not compose for 6 h. <sup>e</sup> 100 mg 4 Å molecular sieve (MS) was used.

### 2.3 反应机理

在 Davies<sup>[16]</sup>、周其林<sup>[14]</sup>以及我们组<sup>[9]</sup>前期工作的基础上, 我们提出了此反应的可能机理。首先醋酸铑 Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> 分解重氮化合物形成金属卡宾, 然后 *N*-甲基吲哚与金属卡宾形成离子对(偶极离子)中间体, 手性磷酸在反应中起到“手性质子梭”作用, 通过对形成的离子对中间体的不对称质子化实现了芳基重氮乙酸酯对吲哚化合物的不对称 C—H 官能团化(图式 3)。

表2 底物拓展<sup>a</sup>

Table 2 Scope of the reaction



| Entry | R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup> (1) | R <sup>3</sup> /R <sup>4</sup> (2)                       | 3  | Yield/% | ee/%   |
|-------|------------------------------------|----------------------------------------------------------|----|---------|--------|
| 1     | H/Me (1a)                          | Ph/Me (2a)                                               | 3a | 96      | 92 (—) |
| 2     | H/Me (1a)                          | 4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me (2b)              | 3b | 93      | 89 (—) |
| 3     | H/Me (1a)                          | 3-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me (2c)              | 3c | 99      | 91 (—) |
| 4     | H/Me (1a)                          | 2-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me (2d)              | 3d | 82      | 50 (—) |
| 5     | H/Me (1a)                          | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me (2e)               | 3e | 95      | 90 (—) |
| 6     | H/Me (1a)                          | 3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me (2f)               | 3f | 95      | 92 (—) |
| 7     | H/Me (1a)                          | 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me (2g)               | 3g | 87      | 30 (—) |
| 8     | H/Me (1a)                          | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me (2h)               | 3h | 95      | 90 (—) |
| 9     | H/Me (1a)                          | 3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me (2i)               | 3i | 96      | 90 (—) |
| 10    | H/Me (1a)                          | 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me (2j)               | 3j | 93      | 89 (—) |
| 11    | H/Me (1a)                          | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me (2k) | 3k | 92      | 90 (—) |
| 12    | H/Me (1a)                          | 3-( <i>N</i> -Boc)indole/Me (2l)                         | 3l | 86      | 75 (+) |
| 13    | H/Me (1a)                          | Thiophen-2-yl/Me (2m)                                    | 3m | 93      | 93 (—) |
| 14    | 5-OMe/Me (1b)                      | Ph/Me (2a)                                               | 3n | 95      | 90 (+) |
| 15    | 6-Me/Me (1c)                       | Ph/Me (2a)                                               | 3o | 89      | 90 (—) |
| 16    | 7-Me/Me (1d)                       | Ph/Me (2a)                                               | 3p | 83      | 94 (—) |
| 17    | 6-Cl/Me (1e)                       | Ph/Me (2a)                                               | 3q | 92      | 94 (—) |
| 18    | H/Bn (1f)                          | Ph/Me (2a)                                               | 3r | 87      | 94 (—) |
| 19    | H/Ph (1g)                          | Ph/Me (2a)                                               | 3s | 94      | 84 (—) |

| Entry <sup>a</sup> | R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup> (1) | R <sup>3</sup> /R <sup>4</sup> (2)         | 3  | Yield/% | ee/%                |
|--------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|----|---------|---------------------|
| 20                 | H/TBS (1h)                         | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> /Me (2i) | 3t | 80      | 60 (—) ( <i>R</i> ) |
| 21                 | H/Me (1i)                          | Ph/Et (2n)                                 | 3u | 95      | 91 (—)              |
| 22                 | H/Me (1j)                          | Ph/Bn (2o)                                 | 3v | 95      | 87 (—)              |
| 23                 | H/H (1k)                           | Ph/Me (2a)                                 | 3w | <20     | <3                  |

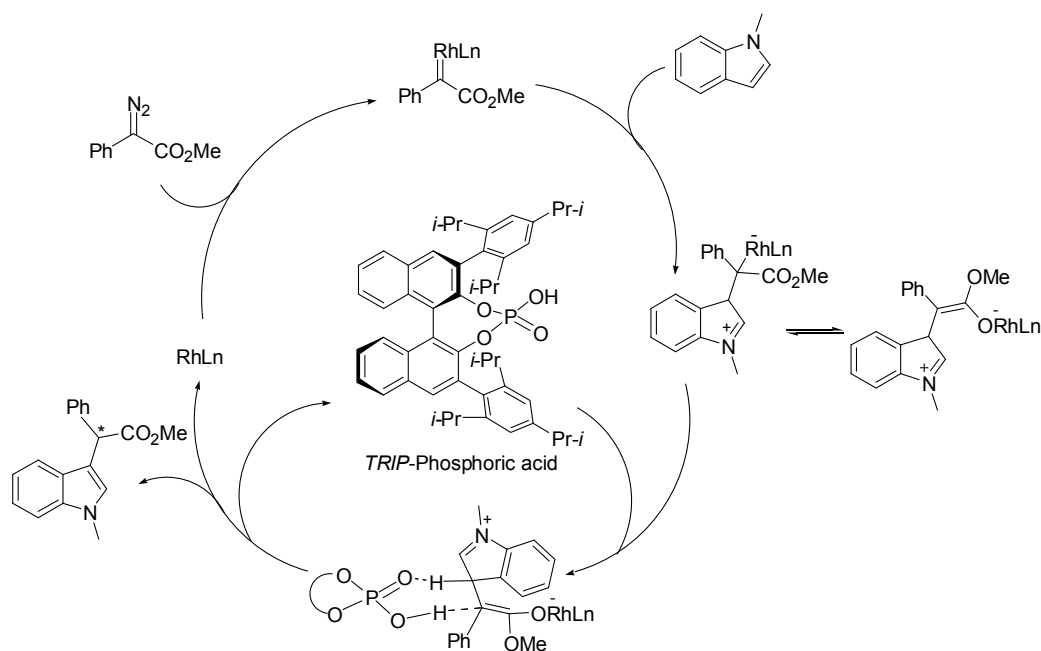
<sup>a</sup> The reaction conditions and analysis method were the same as those described in Table 1, Entry 18.

### 3 结论

通过对吲哚 C—H 官能团化反应质子转移机制的研究, 提出了通过不对称质子化实现金属卡宾与吲哚的 C—H 不对称官能团化反应的新策略. 成功地实现了  $\alpha$ -芳基- $\alpha$ -重氮酯对 *N*-烷基吲哚的不对称 C—H 官能团化. 获得了优秀的产率(最高可达到 99%), 中等到优秀的对映选择性(最高可达到 94% *ee*). 醋酸铑[Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>]与手性磷酸共催化的策略是对传统的金属/手性配体体系催化 C—H 官能团化的一种重要补充, 这将为以后的金属卡宾的 C—H 官能团化提供新的思路.

### 4 实验部分

醋酸铑[Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>]与手性磷酸共催化的芳基重氮乙酸酯对吲哚化合物的不对称 C—H 官能团化反应实验方法: 氩气保护下, 干燥的反应试管中加入醋酸铑[Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>]、手性磷酸、分子筛和吲哚化合物, 1 mL 无水甲苯. 在 0 °C 搅拌 5 min, 用 1 mL 的甲苯溶解重氮化合物, 用注射泵滴加(1 mL/h), 滴加完毕, 反应继续搅



图式3 手性磷酸和铑共催化吲哚的不对称 C—H 官能团化的可能机理

Scheme 3 Proposed mechanism of chiral phosphoric acids and rhodium cooperatively catalyzed enantioselective C—H functionalization of indoles

拌 5 min. 将反应液减压旋蒸, 粗产品过柱, 得到纯净产物(分析数据详见 supporting information).

## References

- [1] Marinescu, S. C.; Nishimata, T.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1039.
- [2] (a) Eames, J.; Weerasooriya, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *21*, 1; (b) Kieffer, M. E.; Repka, L. M.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5131; (c) Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Lee, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9058; (d) Cheon, C. H.; Kanno, O.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13248.
- [3] Fehr, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2566.
- [4] (a) Sundberg, R. J. *Indoles*, Academic Press, London, UK, **1996**; (b) Barton, D. H. R.; Nakanishi, K.; MethCohn, O.; Kelly, J. W. *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1999**; (c) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873; (d) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875; (e) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489.
- [5] (a) DeAngelis, A.; Shurtleff, V. W.; Dmitrenko, O.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1650; (b) Goto, T.; Natori, Y.; Takeda, K.; Nambu, H.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 907.
- [6] Cai, Y.; Zhu, S.-F.; Wang, G.-P.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2939.
- [7] Lian, Y.-J.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1934.
- [8] (a) Hu, W.-H.; Xu, X.-F.; Zhou, J.; Liu, W.-J.; Huang, H.-X.; Hu, J.; Yang, L.-P.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7782; (b) Qian, Y.; Xu, X.-F.; Jiang, L.-Q.; Prajapati, D.; Hu, W.-H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7483; (c) Jiang, J.; Xu, H.-D.; Xi, J.-B.; Ren, B.-Y.; Lv, F.-P.; Guo, X.; Jiang, L.-Q.; Zhang, Z.-Y.; Hu, W.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8428.
- [9] Qiu, H.; Li, M.; Jiang, L.-Q.; Lv, F.-P.; Zan, L.; Zhai, C.-W.; Doyle, M. P.; Hu, W.-H. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 733.
- [10] Zhao, W.-J.; Yan, M.; Huang, D.; Ji, S.-J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5585.
- [11] Liang, Y.; Zhou, H.-L.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17783.
- [12] Selected examples of chiral Brønsted acid catalyzed addition reactions to imines see: (a) Lu, M.; Zhu, D.; Lu, Y.-P.; Zeng, X.; Tan, B.; Xu, Z.-J.; Zhong, G.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4562; (b) Han, Z.-Y.; Xiao, H.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182; (c) Hashimoto, T.; Kimura, H.; Kawamata, Y.; Maruoka, K. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 642; (d) Müller, S.; Webber, M. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18534; (e) Rueping, M.; Uria, U.; Lin, M.; Atodiresi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3732.
- [13] Shapiro, N. D.; Rauniyar, V.; Hamilton, G. L.; Wu, J.; Toste, F. D. *Nature* **2011**, *470*, 245.
- [14] Xu, B.; Zhu, S.-F.; Xie, X.-L.; Shen, J.-J.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11483.
- [15] (a) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911; (b) Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J.-B. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10162.
- [16] Lian, Y.-J.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 440.

(Zhao, C.)