

基于三氟甲基砌块的催化不对称傅-克反应研究进展

何展荣^a 黄毅勇^{*,b} Verpoort Francis^{b,c}

(^a 四川职业技术学院建筑与环境工程系 遂宁 629000)

(^b 武汉理工大学理学院化学系 武汉 430070)

(^c 武汉理工大学复合材料国家重点实验室 武汉 430070)

摘要 引入三氟甲基基团可以显著提高有机分子的化学和代谢稳定性、亲脂性以及细胞膜中的渗透性,因此发展高效合成三氟甲基化合物,特别是手性三氟甲基化合物的方法具有非常重要的意义。基于三氟甲基砌块的催化不对称傅-克反应可以高效高选择性获得手性三氟甲基芳香化合物,是最近发展起来的一个研究热点。自从日本 Mikami 小组采用手性钛络合物研究了首例基于三氟甲基砌块的催化不对称傅-克反应,不同种类的手性有机金属催化剂(如手性钛,铜,锌,钴,钨,钼,钙等金属络合物)和手性有机小分子催化剂(如金鸡纳碱,手性脯氨酸硅醚,手性磷酸等)都在这类不对称催化反应中得到应用。作者主要对反应组分(特别是不同类型的三氟甲基砌块)、反应条件、反应机理和合成应用等方面的研究进行了综述。最后,对这类反应所存在的问题和局限性进行了总结,并对今后发展方向作了展望。

关键词 不对称催化; 傅-克反应; 不对称合成; 三氟甲基; 手性

Recent Advances in Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Reactions with Prochiral Trifluoromethylated Compounds

He, Zhanrong^a Huang, Yiyong^{*,b} Verpoort, Francis^{b,c}

(^a Department of Architecture and Environment Engineering, Sichuan Vocational and Technical College, Suining 629000)

(^b Department of Chemistry, School of Science, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070)

(^c State Key Laboratory of Advanced Technology for Materials Synthesis and Processing, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070)

Abstract The incorporation of a trifluoromethyl (CF₃) group can increase chemical and metabolic stability, lipophilicity, and membrane permeability of the molecules. As a consequence, the exploitation of efficient methods to construct chiral trifluoromethylated compounds is a highly significant task. Two strategies are often utilized to synthesize compounds bearing a CF₃ group at the chiral center. The first strategy is the transfer of a CF₃ group from a reagent. This strategy seems to be straightforward and practical, but direct enantioselective trifluoromethylation remains a challenge, and high enantioselectivities are rarely reached. An alternative strategy is the application of some established asymmetric catalytic reactions by using trifluoromethylated compounds as building blocks, which could provide various chiral trifluoromethylated products in high yields and enantioselectivities under mild conditions. Asymmetric Friedel-Crafts reaction has witnessed rapid development in recent years. Asymmetric Friedel-Crafts reaction using prochiral trifluoromethylated starting materials represents an important method for the access of trifluoromethylated derivatives of chiral aromatic compounds. Since Mikami's group identified that chiral BINOL-derived Ti(IV) complexes could be applied in the asymmetric Friedel-Crafts reaction with fluoral to obtain chiral trifluoromethylated compounds, considerable efforts have been dedicated to utilize other chiral organometallic catalysts (such as chiral Ti, Cu, Zn, Zr, Pd, Y, Yb, Ni, Ca complex, etc.) and chiral organo-catalysts (such as cinchona alkaloids, chiral prolinol ethers, chiral phosphoric acids, etc.) in this type of catalytic reaction. Chiral trifluoromethylated compounds with a CF₃-group at a chiral carbon center with, or without any heteroatom substituents were obtained in high yields and enantioselectivities. The components (especially CF₃-containing starting material of trifluoromethyl ketones, imines and olefins), conditions and mechanism of the Friedel-Crafts reactions, and the synthetic utilities of Friedel-Crafts adducts are discussed in this review. Finally, the existing problem and limitation of this Friedel-Crafts reaction are summarized, and the key prospect of the chiral CF₃-containing product-driven Friedel-Crafts reaction is also described. The aim of this review is to stimulate further developments in this area.

Keywords asymmetric catalysis; Friedel-Crafts reaction; asymmetric synthesis; trifluoromethylated; chiral

* E-mail: huangyy@whut.edu.cn

Received January 16, 2013; published March 5, 2013.

Project supported by the Sichuan Provincial Department of Education Scientific Research Fund Project (13ZA0034), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (WUT: 2013-IV-077), the Chinese Hubei Government for a "Chutian Scholar" Honor, and the Chinese Central Government for an "Expert of the State" Position in the Program of "Thousand Talents".

项目受四川省教育厅科研项目基金(13ZA0034), 中央高校基本科研业务费专项资金(项目编号: 2013-IV-077), 湖北省“楚天学者计划”和中组部“外专千人计划”资助。

1 引言

三氟甲基(CF_3)能够显著改变有机化合物的酸性、亲脂性、极性以及化学和代谢稳定性,继而可以改变化合物的活性、毒性和稳定性等性质,因此三氟甲基化合物在医药、农药和材料等领域获得广泛应用^[1].然而遗憾的是自然界中天然三氟甲基化合物非常少见,因此如何有效地构筑三氟甲基化合物,特别是手性三氟甲基化合物,具有非常重要的意义^[2].正如上海有机化学研究所卿凤翎研究员谈及有机氟化学发展趋势时提到,“含氟手性化合物在药物研发中起到重要作用,因此发展不对称形成 C—F 键和 C—CFXY 的方法将是有机氟化学的重要研究方向”^[3].

根据含三氟甲基手性碳所连基团的不同,手性三氟甲基化合物可以分为以下两类:(1)在含三氟甲基手性碳中心连有 O, N 等杂原子基团,如图中 **A** 结构式及一些具有药理活性的代表性化合物;(2)含三氟甲基手性碳只与碳、氢相连,不含任何杂原子基团(如 N, O, P 等),如图中的 **B** 结构式及一些具有药理活性的代表性化合物^[4].

目前有两种策略用于构筑手性三氟甲基化合物:(1)催化不对称三氟甲基化反应,即在手性催化剂催化下,由三氟甲基化试剂(如亲核试剂 Rupert-Prakash 试剂,亲电试剂 Umemoto 试剂和 Togni 试剂)直接向反应底物中引入三氟甲基基团.这是合成手性三氟甲基分子最直接的方法.然而,目前成功实例屈指可数,大多数不对称催化体系的对映选择性和底物适应性都不是很好,能够直接被三氟甲基化的有机化合物非常有限,并且三氟甲基化试剂大都比较昂贵^[5].(2)基于三氟甲基砌块的催化不对称转化法,即采用不对称催化方法将含三氟甲基潜手性底物转化为手性三氟甲基产物,此为间接法.与催化不对称三氟甲基化反应相比,基于三氟甲基砌块的催化不对称转化法具有对映选择性好、产率高、底物适应性好等优点^[6].如果能够将一些不对称催化方法应用于三氟甲基潜手性底物的不对称转化,就可以获得一些新型的手性三氟甲基合成子.进一步,采用这些手性三氟甲基合成子经多步反应还可合成许多具有潜在生理、药理活性的复杂手性三氟甲基化合物.因此,基于三氟

甲基砌块的催化不对称反应方法学的研究非常重要,现已成为世界上很多课题组的研究兴趣点,是评价一类手性催化剂体系是否有效的常用工具^[7].

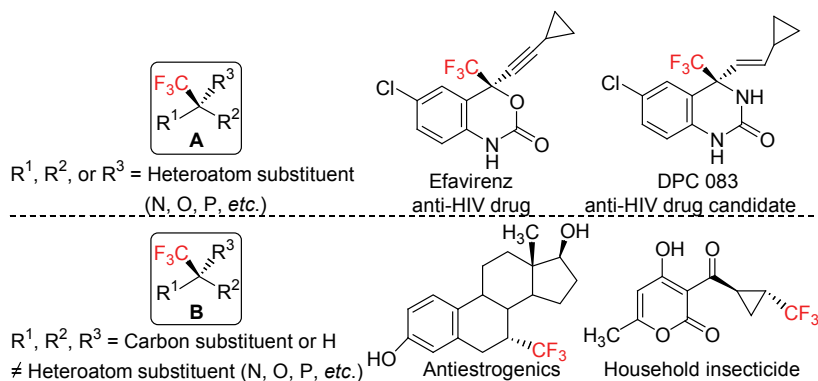
傅-克(Friedel-Crafts)反应的发展已经有 100 多年的历史,自从 1877 年化学科学家 Friedel 与 Crafts 报道首例傅-克反应以来,傅-克反应受到了众多化学研究者的关注.傅-克反应是一类非常重要的碳-碳键形成反应,尤其是基于芳香化合物的不对称傅-克烷基化反应,提供了合成手性芳基衍生物的直接途径,进一步可以构筑结构复杂的手性天然产物,因此在有机合成中具有十分重要的意义^[8].1990 年,德国 Erker 小组^[9]报道了第一例真正意义上的催化不对称傅-克反应,近些年催化不对称傅-克反应得到长足的发展,很多性能优良的手性催化剂被开发出来,反应底物的类型也有很大的拓展.从可能的催化反应机理来看,手性有机金属催化剂或手性有机小分子催化剂与亲电试剂形成碳正离子过渡态,然后进攻富电子的芳香化合物,如苯环,吡啶,吡咯和呋喃等,同时还可能伴随不对称质子转移,从而得到手性芳香化合物衍生物.然而,当亲电试剂的潜手性碳中心含有三氟甲基基团时,即可转化为手性三氟甲基产物.这类合成方法称为基于三氟甲基砌块的催化不对称傅-克反应.最近,这类合成策略被广泛应用于手性三氟甲基化合物的合成研究.

本文将对近年来基于三氟甲基砌块的催化不对称傅-克反应进行简要综述,根据采用的手性催化剂类型,可分为有机金属催化的不对称傅-克反应和有机小分子催化的不对称傅-克反应.

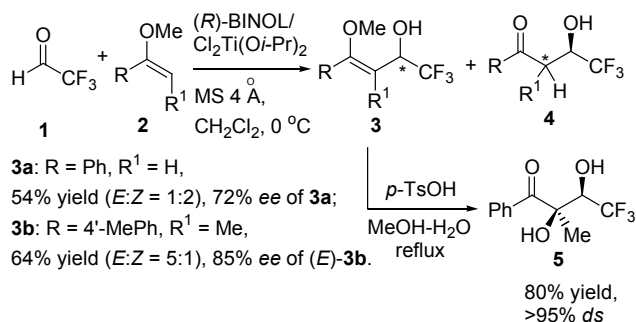
2 手性有机金属催化的不对称傅-克反应

2.1 手性钛催化剂

1999 年,日本 Mikami 小组^[10]率先开展了催化不对称傅-克反应在构筑手性三氟甲基化合物中的研究.采用在常规不对称傅-克反应中具有良好催化活性和立体选择性的手性钛催化剂(*R*)-BINOL-Ti(*Oi*-Pr)₂,他们研究了含三氟甲基砌块三氟乙醛与烯醇甲醚 **2** 之间的不对称傅-克反应.研究结果发现,采用分离纯化后的手性钛催化剂,以中等收率和较好的对映选择性得到手性 α -



三氟甲基烯丙醇 **3**. 进一步, 傅-克反应产物氧化后可以转化为功能化的手性三氟甲基 Aldol 产物 **5**. 相反, 如果采用原位制备的手性钛络合物, 由于反应体系中存在质子源异丙醇, 只观察到化合物 **3** 的质子化产物 **4** (图式 1).



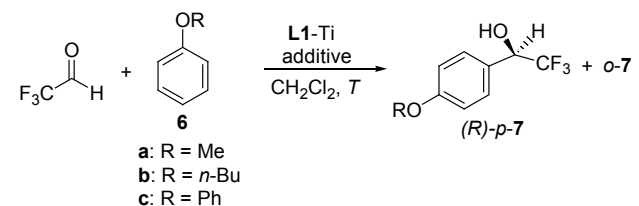
图式 1 手性 BINOL-Ti 络合物催化三氟乙醛 **1** 与 **2** 之间的不对称傅-克反应

Scheme 1 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of fluoral **1** with vinyl ethers **2** catalyzed by chiral BINOL-Ti complex

与此同时, 他们^[11]还考察了手性钛催化剂在三氟乙醛与芳基醚 **6** 之间的不对称傅-克反应中的应用, 通过在手性配体 (R)-BINOL 的 6,6'-位引入吸电子基团溴原子从而增加手性钛催化剂的路易斯酸性, 不但可以加快催化反应速度, 对映选择性也有所提高. 通过对手性配体、温度和催化剂负载量的优化, 以及手性添加剂的作用, 以较高产率和对映选择性得到手性 α -三氟甲基醇 **7** (表 1). 由于反应位点主要在亲核试剂的对位, 而不是邻位, 因此作者排除了六元环过渡态的机理.

表 1 L1/Ti(IV)络合物催化三氟乙醛与芳基醚 **6** 之间的不对称傅-克反应

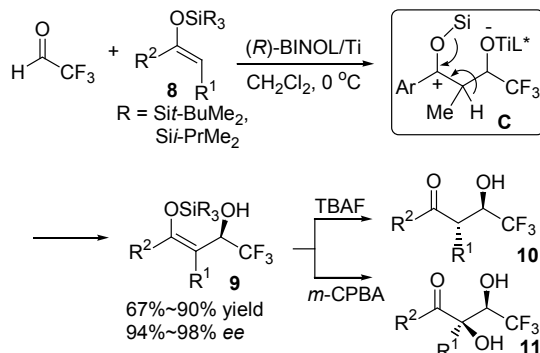
Table 1 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of fluoral with phenyl ether **6** catalyzed by chiral L1/Ti(IV) complex



Run	6	L1	cat. (mol%)	T/ °C	Additive (10 mol%)	Yield p-7 (%)	<i>ee</i> p-7 (%)	<i>ee</i> o-7 (%)
1	6a	(R)-BINOL	30	0	—	82	4:1	92
2	6a	(R)-H8-BINOL	5	0	—	11	4:1	82
3	6a	(R)-6,6'-Br ₂ -BINOL	5	0	—	94	4:1	84
4	6a	(R)-6,6'-Br ₂ -BINOL	1	0	—	99	4:1	72
5	6a	(R)-6,6'-Br ₂ -BINOL	5	-30	—	94	4:1	79
6	6b	(R)-6,6'-Br ₂ -BINOL	15	0	—	85	8:1	83
7	6c	(R)-6,6'-Br ₂ -BINOL	10	0	—	90	3:1	54
8	6a	(R)-6,6'-Br ₂ -BINOL	10	0	(R)-6,6'-Br ₂ -BINOL	89	4:1	90

此外, Mikami 小组^[12]还研究了手性钛催化剂催化三氟乙醛与烯醇硅醚 **8** 之间的不对称傅-克反应. 在 Mukaiyama-Aldol 反应条件下, 他们惊奇的发现, 当硅

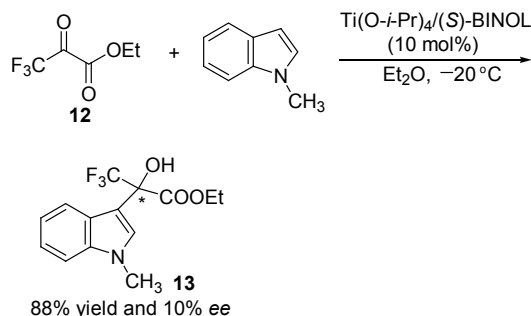
保护基团达到一定位阻时, 主要得到傅-克反应产物 **9** (图式 2), 而非 Mukaiyama-Aldol 产物. 他们认为, 硅基团的高位阻效应和三氟甲基的强吸电子效应阻碍了分子间或分子内亲核进攻 zwitterion 中间体 **C** 的硅基团, 从而使反应朝傅-克反应途径进行. 同样, 催化产物很容易进行下一步的衍生反应得到功能化的 Aldol 产物.



图式 2 手性 BINOL-Ti 络合物催化三氟乙醛与烯醇硅醚 **8** 之间的不对称傅-克反应

Scheme 2 Asymmetric Friedel-Crafts reaction of fluoral with silyl enol ethers **8** catalyzed by BINOL-Ti complex

2007 年, 华中师范大学肖文精小组^[13]尝试采用手性钛催化剂 (S)-BINOL-Ti(IV) 研究三氟甲基 α -酮酸酯 **12** 与 *N*-甲基吲哚之间的不对称傅-克反应 (图式 3), 然而遗憾的是催化反应的对映选择性非常差 (10% *ee*).



图式 3 手性 BINOL-Ti 络合物催化 **12** 与 *N*-甲基吲哚之间的不对称傅-克反应

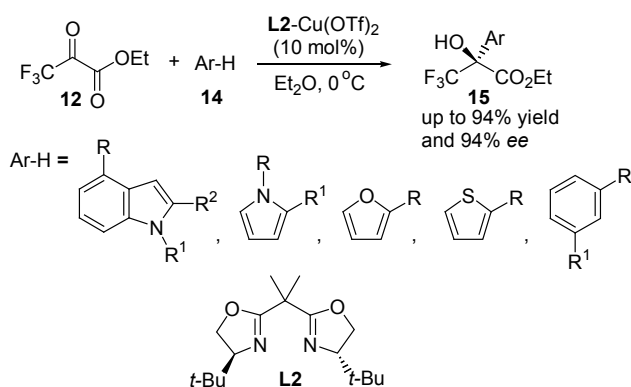
Scheme 3 Asymmetric Friedel-Crafts reaction of *N*-methyl indole with compound **12** catalyzed by chiral BINOL-Ti complex

2.2 手性有机铜催化剂

手性有机铜催化剂在很多不对称傅-克反应中显示出优良的催化性能^[14], 同样在基于三氟甲基砌块的不对称傅-克反应中也占据非常重要的地位.

在有机金属催化的不对称傅-克反应中, 通常采用与金属催化剂能双齿螯合配位形成五元环或六元环过渡态的底物以获得高对映选择性. 三氟甲基 α -酮酸酯 **12** 具有 1,3-二酮结构, 可以与金属进行双齿配位; 潜手性羰基碳与酯基、强吸电子基团三氟甲基相连, 具有很好的亲电性, 这些都为基于三氟甲基砌块 **12** 的高效高立体选择性不对称催化反应提供了很好的先决条件.

2001年, 丹麦 Jørgensen 小组^[15]研究了手性双噁唑啉 **L2** 的二价铜络合物催化三氟甲基砌块 **12** 与不同类型的芳香化合物(活化的苯, 呋喃, 噻吩, 吡啶和吡咯)之间的不对称傅-克反应, 获得了手性 α -三氟甲基- α -羟基乙酸乙酯的多种芳基衍生物(图式 4)。他们系统地考察了不同亲核试剂中取代基与催化反应产率、对映选择性之间的关系, 研究结果表明, 吡啶类化合物的取代基对映选择性影响较小(83%~94% *ee*), 但产率受大位阻基团的影响明显。此外, 他们还发现吡咯中的胺基被甲基保护后, 反应的对映选择性有些提高(93% *ee* vs 83% *ee*), 但产率降低不少(42% vs 80%)。采用呋喃和噻吩类化合物时, 产率普遍较低(16%~65%), 但对映选择性都保持中等以上的水平(76%~93% *ee*)。



图式 4 **L2**/Cu(II)络合物催化 **12** 与不同类型芳香化合物之间的不对称傅-克反应

Scheme 4 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of aromatic and heteroaromatic compounds with compound **12** catalyzed by **L2**/Cu(II) complex

与均相催化剂相比, 固载化的催化剂具有容易分离、能够有效地实现催化剂的回收再利用、甚至可以应用于流动床式的催化模式等优点。因此, 均相催化剂, 尤其是均相手性催化剂的固载备受关注^[16]。2002年, 西班牙 García 小组^[17]以三氟甲基砌块 **12** 与 1,3-二甲氧基苯之间的不对称傅-克反应为模型反应, 分别考察了硅胶、多孔材料 MCM-41 固载铜络合物的催化效果(表 2)。研究结果表明, 在溶剂 CH_3CN 中, 转化率和映选择性都优于均相母体催化剂。与多孔材料 MCM-41 比较(82% *ee*), 硅胶负载的手性催化剂获得更好的映选择性(92% *ee*), 他们认为这是由于载体多孔材料 MCM-41 仍含有大量羟基, 从而对手性诱导产生负作用。此外, 他们还对多孔材料 MCM-41 负载的手性催化剂进行了回收再利用研究, 虽然催化剂活性有所降低, 但对映选择性稍微有点提高(84% *ee*)。

2005年, 加拿大 Wilson 小组^[18]首次采用手性联二吡啶配体应用于催化不对称傅-克反应中(图式 5)。以三氟甲基砌块 **12** 与吡啶之间的不对称傅-克反应为模型反应, 他们考察了这类新型手性联二吡啶配体 **L3** 与 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 配位后的催化性能。研究发现, 吡啶氮氢对映选择性

表 2 固载铜络合物催化化合物 **12** 与 1,3-二甲氧基苯之间的不对称傅-克反应

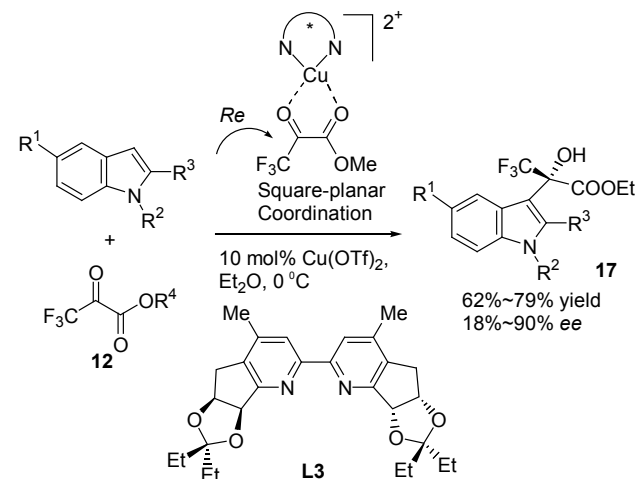
Table 2 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound **12** with 1,3-dimethoxy benzene catalyzed by solid-supported Cu(II) complex

Reaction scheme showing the hydroxyalkylation of compound **12** (F₃C-CO₂Et) with 1,3-dimethoxybenzene in CH₃CN at room temperature, catalyzed by solid-supported catalyst **Cat.-1** (10 mol%). The product is **16**, a chiral 1,3-dimethoxybenzene derivative with F₃C and COOEt groups.

Cat. = Solid supported catalyst structure: A polymer support with a trimethylsilyl group (OSi(CH₃)₃) and a pendant chain containing a thioether group (S) and a copper complex (Cu(OTf)₂) coordinated to a chiral ligand.

Catalyst	Conversion/ %	Mass balance/%	Selectivity towards hydroxyalkylation/ %	<i>ee</i> /%	
SiO ₂ -Cat.	fresh	72	>95	90	92
MCM-41-Cat.	fresh	77	>95	98	82
	reuse	73	>95	94	84
Cat.	fresh	44	96	94	72

具有很重要的作用, 最高可达 90% *ee*。然而当吡啶氮被甲基保护后, 映选择性大幅下降(18% *ee*)。基于此, 他们认为吡啶胺基上的氢对于稳定反应过渡态具有十分重要的作用, 甲基的引入会破坏反应过渡态的稳定性。进一步, 从手性金属铜络合物的晶体结构分析, 他们认为金属配合物与具有双齿螯合结构的化合物 **12** 采取平面四方结构的构型, 吡啶从反应中间体的低位阻 *Re*-面进攻化合物 **12** 的潜手性碳。

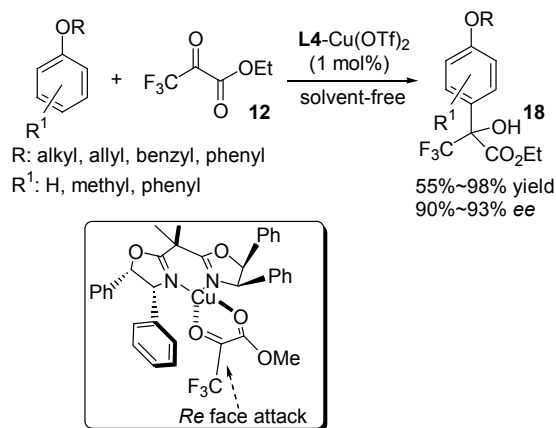


图式 5 **L3**/Cu(OTf)₂络合物催化 **12** 与吡啶之间的不对称傅-克反应

Scheme 5 Asymmetric Friedel-Crafts alkylation reactions of compound **12** with indoles catalyzed by **L3**/Cu(OTf)₂ complex

2006年, 中科院化学研究所陈拥军和王东小组^[19]发展了无溶剂条件下三氟甲基砌块 **12** 与一些活性相对较低的芳基醚之间的催化不对称傅-克反应(图式 6)。在 1 mol% 的手性铜催化剂(4*R*,5*S*)-Diph-BOX-Cu(OTf)₂ 催

化下, 他们发现无溶剂条件下反应速率明显加快, 且对映选择性一直保持较高水平. 在最优反应条件下, 底物的适应性较好, 取得了中等以上的产率和高对映选择性 (55%~98% 产率, 90%~93% *ee*). 最重要的是, 催化反应在芳基醚的对位具有非常好的区域选择性. 通过对催化产物绝对构型的鉴定, 他们认为手性催化剂与 α -酮酸酯配位, 同时在 π - π 堆积作用下, 形成正四面体结构, 反应底物苯醚从化合物 **12** 的 *Re* 面进攻得到 *S* 构型产物.

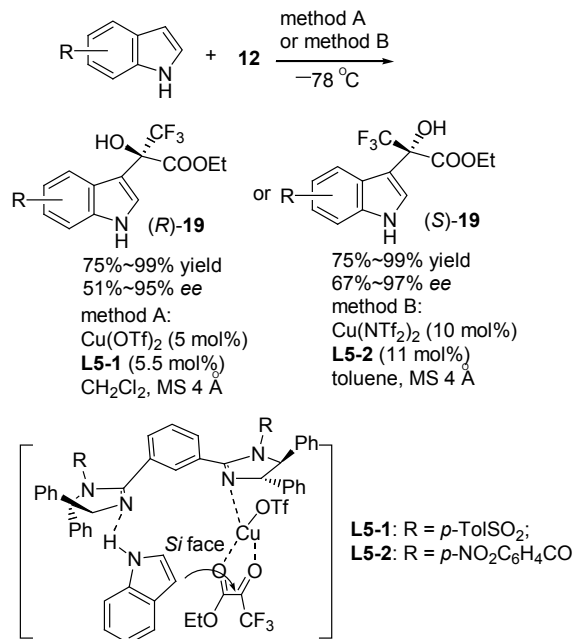


图式 6 无溶剂条件下 **L4**/Cu(II)络合物催化 **12** 与芳基醚之间的催化不对称傅-克反应

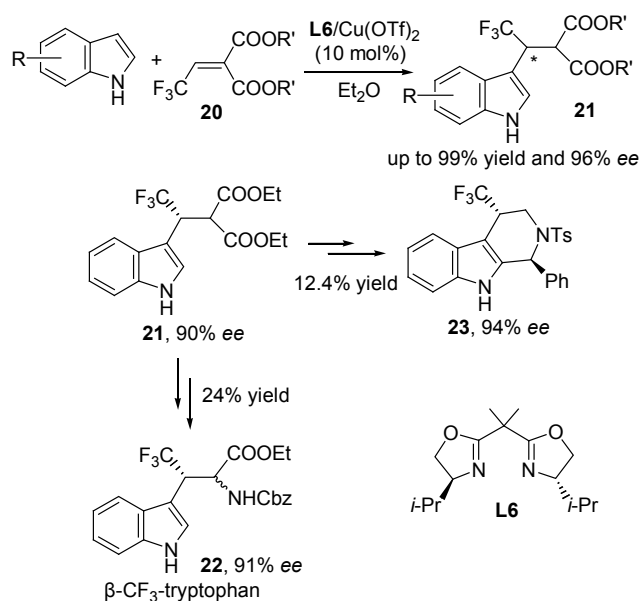
Scheme 6 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound **12** with phenyl ether catalyzed by **L4**/Cu(II) complex under solvent-free condition

2009 年, 日本 Shibata 和 Nakamura 小组^[20]在研究三氟甲基砌块 **12** 与吲哚之间的催化不对称傅-克反应时发现(图式 7), 不改变手性咪唑配体 **L5** 的绝对构型, 仅通过改变手性配体氮上取代基可以调控催化产物的绝对构型. 在两种不同反应条件下, 分别获得两种构型的手性三氟甲基产物. 例如, 三氟甲基 α -酮酸酯 **12** 与吲哚在手性催化剂 **L5-1**/Cu(OTf)₂ (5 mol%) 催化下, 当溶剂为 CH₂Cl₂ 时, 以 51%~95% *ee* 得到 (*R*)-**19**; 当采用甲苯溶剂和手性催化剂 **L5-2**/Cu(NTf₂)₂ (10 mol%) 时, 得到 *S* 构型产物 (67%~97% *ee*). 进一步通过控制实验, 他们推断手性金属铜络合物对吲哚和化合物 **12** 的协同双活化作用是获得高产率和高对映选择性的根本原因.

从上述列举的反应中可以发现所有含三氟甲基的手性碳中心都连有氧杂原子基团, 符合图 1 中的 **A** 结构式. 然而, 基于合成具有图 1 中 **B** 结构式特点的手性三氟甲基化合物的不对称催化反应相对较少. 最近, 中科院上海有机所吕龙小组^[21]采用三氟甲基砌块 **20** 和吲哚, 在手性铜络合物 **L6**/Cu(OTf)₂ 催化下, 催化产物 **21** 的手性三氟甲基叔碳中心不含任何杂原子, 最高可达 96% *ee*. 然而采用亲核试剂吡咯时, 对映选择性很低 (仅为 16% *ee*). 此外, 他们还以催化产物 **21** 为手性合成子, 通过多步反应得到了两类具有潜在生理活性的手性三氟甲基吲哚化合物 **22** 和 **23** (图式 8).



图式 7 **L5**-Cu(II)络合物催化 **12** 与吲哚之间的不对称傅-克反应
Scheme 7 Asymmetric Friedel-Crafts alkylation reactions of compound **12** with indoles catalyzed by **L5**/Cu(II) complex

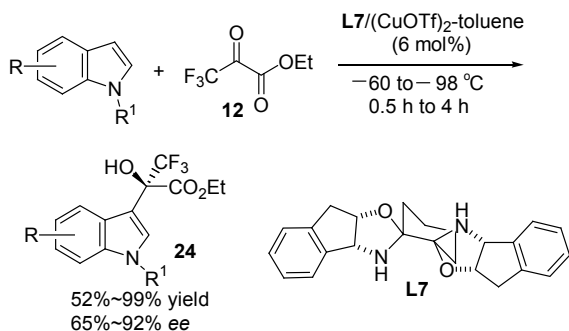


图式 8 **L6**/Cu(II)络合物催化缺电子烯烃 **20** 与吲哚之间的不对称傅-克反应

Scheme 8 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of electron-deficient olefin **20** with indoles catalyzed by **L6**/Cu(II) complex

除了二价铜络合物外, 最近美国 Wolf 小组^[22]首次将手性一价铜络合物应用于基于三氟甲基砌块的催化不对称傅-克反应中(图式 9). 他们以化合物 **12** 和吲哚为研究对象, 考察了温度和吲哚的取代基对对映选择性的影响. 温度从 -60 °C 降至 -78 °C, 除了底物 5-羟基吲哚外, 对映选择性都有不同程度的提高. 然而将温度进一步降低至 -98 °C, 对映选择性受吲哚的取代基影响

较大, 大部分产物的对映选择性有所保持或升高, 但某些催化产物的对映选择性下降幅度较大。



图式 9 L7/Cu(I)络合物催化 12 与吲哚之间的不对称傅-克反应
Scheme 9 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound 12 with indoles catalyzed by L7/Cu(I) complex

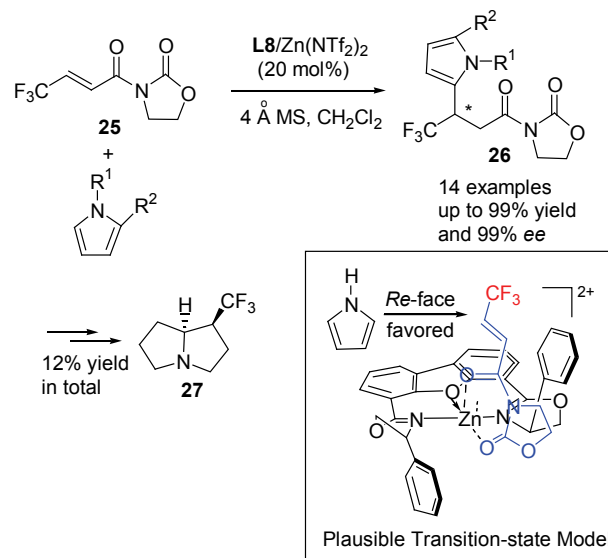
2.3 手性有机锌催化剂

与手性铜催化剂相比, 手性锌催化剂在这类反应中的研究相对较少. 2010 年, Shibata 小组开展了第一例手性金属锌络合物催化的基于手性三氟甲基产物的不对称傅-克反应. 通过对金属路易斯酸、溶剂以及温度等反应条件的优化, 他们系统研究了三氟甲基砌块 25 与不同取代基吡咯、吲哚之间的不对称傅-克反应, 以高产率 (90%~99%) 和中等以上的对映选择性 (75%~99% ee) 获得了手性吡咯和吲哚的三氟甲基衍生物 26. 而且, 催化产物 26 的手性三氟甲基叔碳中心不含任何杂原子. 特别值得一提的是, 大多数三氟甲基砌块与吡咯反应的立体选择性不是很好, 而在他们的手性锌催化剂体系中, 获得了最高 99% ee, 这是目前最好的催化结果^[23]. 此外, 他们还以手性催化产物为起始原料, 通过多步反应得到了具有潜在药理活性的手性 Heliotridane 三氟甲基衍生物 27 (图式 10)^[24]. 有趣的是, 傅-克反应中常用的二价铜络合物, 如 Cu(OTf)₂ 和 Cu(NTf₂)₂, 不能催化这类反应.

同一年, 四川大学冯小明小组^[25]将手性氮氧配体 L9 和 L10 的二价锌配合物应用于三氟甲基砌块 12 与吲哚之间的不对称傅-克反应研究 (图式 11). 通过对吲哚苯环上不同取代基的考察, 以最高 99% 的产率和 98% ee 获得化合物 28. 此外, 他们还发现改变手性氮氧配体的绝对构型, 可以实现催化产物绝对构型的翻转, 从而分别获得两种构型的催化产物. 在反应机理研究试验中, 他们还考察了手性配体的对映选择性与产物的对映选择性之间的关系, 结果说明这类不对称催化反应具有非线性效应.

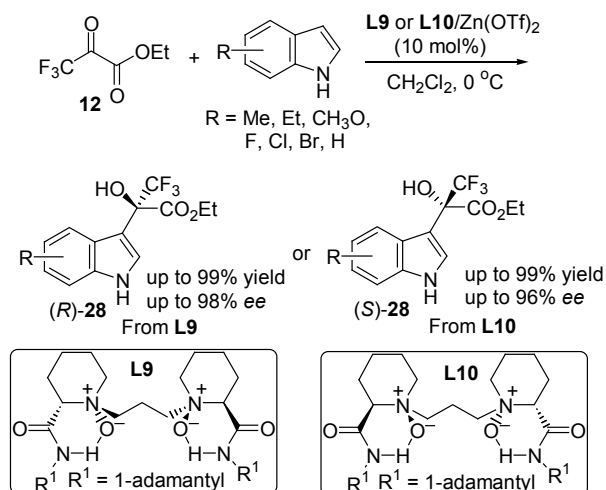
2.4 手性有机钯催化剂

2004 年, 日本 Mikami 小组^[26]报道了迄今为止唯一一例手性钯络合物催化的基于手性三氟甲基产物的不对称傅-克反应 (图式 12). 他们采用三氟甲基砌块 12 和间苯二甲醚为反应原料, 研究了手性双膦配体的影响.



图式 10 L8/Zn(II)络合物催化化合物 25 与吡咯、吲哚之间的不对称傅-克反应

Scheme 10 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound 25 with pyrroles and indoles catalyzed by L8/Zn(II) complex



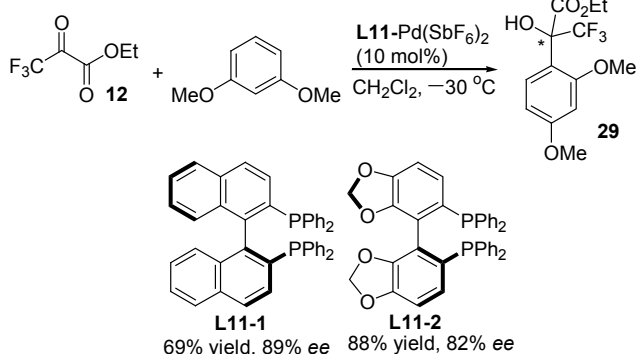
图式 11 手性二价锌络合物催化 12 与吲哚之间的不对称傅-克反应
Scheme 11 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound 12 with indoles catalyzed by chiral Zn(II) complex

与二价钯络合物配位后, 在溶剂 CH₂Cl₂ 和 -30 °C 的反应条件下, 手性配体 (S)-BINAP 可以获得 69% 的产率和 89% ee, 手性膦配体 (S)-SEGPHOS 可以提高反应产率 (88%), 但产物的对映选择性有所下降 (82% ee).

2.5 手性金属锆催化剂

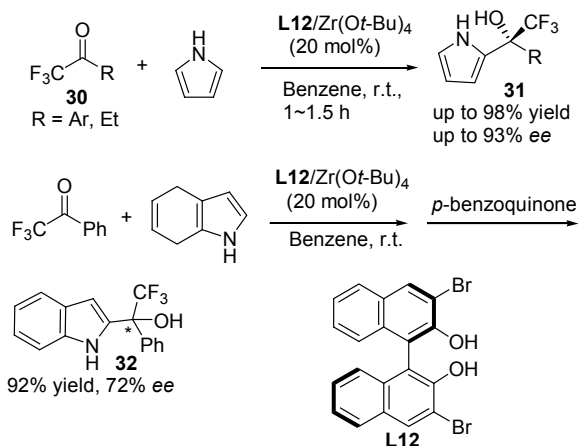
含有双配位点的三氟甲基砌块因为与金属催化剂可以双齿螯合配位, 从而稳定反应中间态, 提高手性面的识别, 最终容易实现高立体选择性的不对称傅-克反应. 相反, 只有单配位点的三氟甲基简单酮在不对称傅-克反应中的研究相对较少, 手性诱导难度加大. 2009 年, 西班牙 Pedro 小组^[27]首次采用手性金属锆络合物研究三氟甲基简单酮 30 与吡咯之间的不对称傅-克反应

(图式 13). 在最优催化反应条件下, 产率都在 92% 以上, 其中, 简单三氟甲基芳基酮以最高 93% *ee* 转化为手性三氟甲基化合物 **31**. 然而采用三氟甲基丁酮的立体选择性较低(21% *ee*). 当采用 4,7-二氢吲哚为亲核试剂时, 通过两步反应以 92% 的总产率和 72% *ee* 得到 2-位取代的手性三氟甲基吲哚化合物 **32**.



图式 12 L11/Pd(II)络合物催化 **12** 与间苯二甲醚之间的不对称傅-克反应

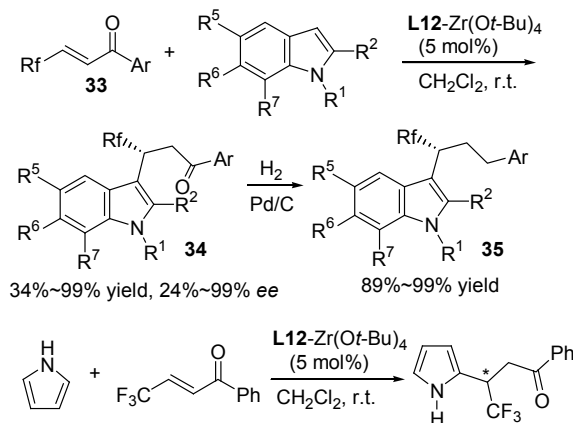
Scheme 12 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound **12** with 1,3-dimethoxybenzene catalyzed by L11/Pd(II) complex



图式 13 L12/Zr(IV)络合物催化化合物 **30** 与吡咯之间的不对称傅-克反应

Scheme 13 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound **30** with pyrroles catalyzed by L12/Zr(IV) complex

最近, Pedro 小组^[28]继续拓展了手性金属钆络合物在构筑手性三氟甲基化合物中的应用. 他们研究了三氟甲基砌块 **33** 与吲哚之间的不对称傅-克反应(图式 14), 构筑了在手性三氟甲基叔碳中心不含任何杂原子的吲哚衍生物, 采用 CH_2Cl_2 作溶剂, 室温下最高可达 99% *ee*. 此外, 他们发现吲哚胺基上的氢在不对称诱导过渡态中具有非常重要的作用. 当胺基氢被甲基取代后, 对映选择性骤降(24% *ee*). 当采用吡咯底物时, 获得 55% *ee*. 值得注意的是, 他们还研究了手性催化产物 **34** 的合成应用, 经氢化反应可以得到一些重要的手性三氟甲基吲哚衍生物 **35**.

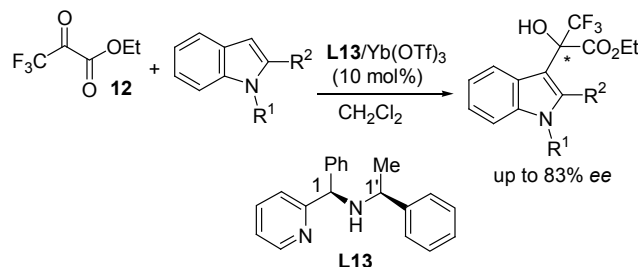


图式 14 L12/Zr(IV)配合物催化化合物 **33** 与吲哚、吡咯之间的不对称傅-克反应

Scheme 14 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound **33** with pyrroles and indoles catalyzed by L12/Zr(IV) complex

2.6 手性镍催化剂

尽管铜系金属催化剂已经成功应用于傅-克反应中的研究, 但是手性铜系金属催化剂在不对称傅-克反应中的应用还不多见. 法国 Gil 和 Prim 小组^[29]报道了第一例手性金属镍催化剂在基于三氟甲基砌块的催化不对称傅-克反应中的应用(图式 15). 他们合成了一系列手性吡啶二级胺类双齿配体, 最终确定 L13/Yb(OTf)₃ 为最优组合, 在三氟甲基砌块 **12** 与吲哚之间的不对称催化傅-克反应中, 获得最高 83% *ee*. 由此可见, 手性铜系金属催化剂在这类反应中的应用还有待进一步的研究.

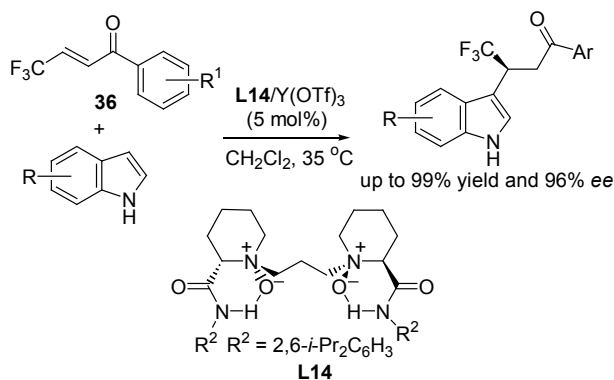


图式 15 L13/Yb(OTf)₃ 配合物催化化合物 **12** 与吲哚之间的不对称催化傅-克反应

Scheme 15 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound **12** with indoles catalyzed by L13/Yb(OTf)₃ complex

2.7 手性钪催化剂

为了发展新型的手性催化剂体系以构建不含任何杂原子的手性三氟甲基叔碳中心, 四川大学冯小明小组^[30]开发了新型手性稀土金属钪催化剂 L14/Y(OTf)₃, 研究了其在三氟甲基砌块 **36** 与吲哚之间的不对称傅-克反应中的应用(图式 16). 他们发现手性氮氧配体的位阻效应对催化反应效率和立体选择性影响很大, 通过优化手性氮氧配体的结构和反应温度(35 °C), 获得了中等以上的对映选择性(79%~96% *ee*).

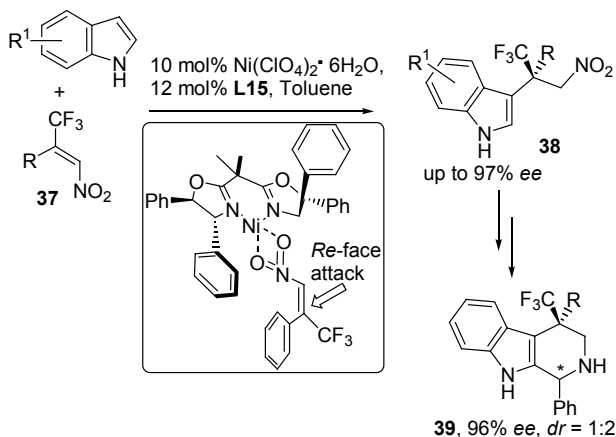


图式 16 L14/Y(OTf)₃ 配合物催化三氟甲基砌块 36 与吲哚之间的不对称傅-克反应

Scheme 16 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound 36 with indoles catalyzed by L14/Y(OTf)₃ complex

2.8 手性镍催化剂

通过不对称催化的方法构筑含三氟甲基手性季碳中心是一项非常重要, 同时具有一定挑战性的课题, 研究报道相对较少^[31]. 最近, 浙江工业大学贾义霞小组^[32]采用手性双噁唑啉配体 L15 的镍配合物, 研究了三氟甲基砌块 β -三氟甲基- β -双取代硝基烯烃 37 与吲哚之间的不对称傅-克反应(图式 17), 发展了有效构筑含三氟甲基手性季碳中心的方法. 他们考察了硝基烯烃 β 位取代基和吲哚苯环上的取代基与产物立体选择性之间的关系, 获得了最高 97% ee. 该反应显示出明显的氟效应, 非氟底物的产率和立体选择性大大降低. 此外, 他们还研究了催化产物的合成应用, 通过硝基还原及 Pictet-Spengler 环化反应获得手性化合物 Tetrahydro- β -Carboline 的三氟甲基衍生物 39.



图式 17 L15/Ni(ClO₄)₂·6H₂O 配合物催化三氟甲基砌块 37 与吲哚之间的不对称傅-克反应

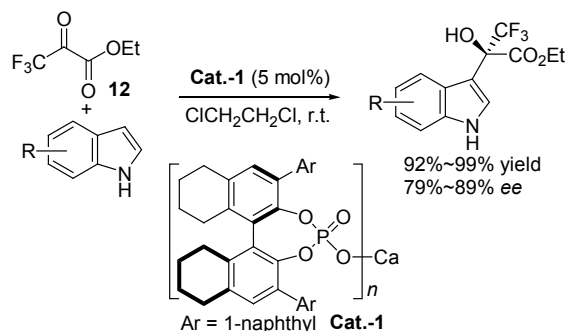
Scheme 17 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound 37 with indoles catalyzed by L15/Ni(ClO₄)₂·6H₂O complex

2.9 手性钙催化剂

目前大部分有机金属催化的不对称反应都还依赖于过渡金属配合物, 如前文中使用的手性催化剂都为过

渡金属配合物. 最近, 由于手性碱土金属催化剂制备简单, 且在一些不对称催化反应中显示出优异的立体控制, 从而引起人们极大的关注, 有望成为过渡金属配合物的替代物^[33].

最近, 手性钙催化剂在手性三氟甲基化合物的构筑反应中也开始被研究. 2012 年, Rueping 小组^[34]采用手性磷酸阴离子修饰的手性钙催化剂 Cat.-1, 研究了三氟甲基砌块 12 与吲哚之间的不对称傅-克反应(图式 18). 他们通过优化 BINOL 衍生的手性磷酸骨架, 催化剂负载量, 溶剂和温度等反应条件, 在获得的最优反应条件下, 研究了吲哚苯环上吸电基团或供电基团对产率和对映选择性的影响, 获得了大于 90% 的产率和中等水平的对映选择性(79%~89% ee). 这是首例非过渡金属配合物成功应用于基于三氟甲基砌块的不对称傅-克反应.



图式 18 手性磷酸钙催化三氟甲基砌块 12 与吲哚之间的不对称傅-克反应

Scheme 18 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound 12 with indoles catalyzed by chiral calcium BINOL phosphate catalyst

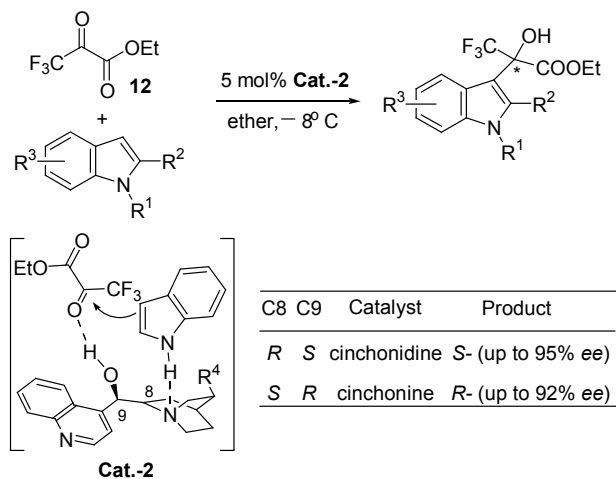
3 手性有机小分子催化的不对称傅-克反应

相对于有机金属催化剂, 有机小分子催化剂具有稳定性好, 操作简单, 价格便宜, 制备简单, 而且不存在反应后金属残留等优点. 自从 2000 年以来, 大量手性有机小分子催化剂被报道, 如手性脯氨酸, 手性二级、三级胺, 手性硫脲, 手性磷酸等, 并成功应用于许多类型的不对称催化反应^[35]. 受此推动, 手性有机小分子催化的不对称傅-克反应在手性三氟甲基化合物的构筑研究中也取得一些重要的进展.

3.1 金鸡纳碱

金鸡纳碱是一类天然手性生物碱, 分子中含有四个不对称碳原子. 依据取代基和 C(8), C(9) 的构型不同, 金鸡纳碱包括辛可宁 (Cinchonine)、辛可尼啉 (Cinchonidine)、奎宁 (Quinine)、奎尼啉 (Quinidine). 金鸡纳碱廉价易得, 在很多不对称催化反应中具有较高的立体选择性. 2005 年, 美国 Török 小组^[36]率先将金鸡纳碱催化剂应用于基于三氟甲基砌块的催化不对称傅-克反应的研究中(图式 19). 在三氟甲基砌块 12 与不同取代基的吲哚之间的反应中, 他们发现当加入 5 mol% 的金鸡纳碱时, 反应速率可以大大提高, 所有产率都可达 95% 以上; 值得一提的是, 以辛可尼啉为催化剂时得到

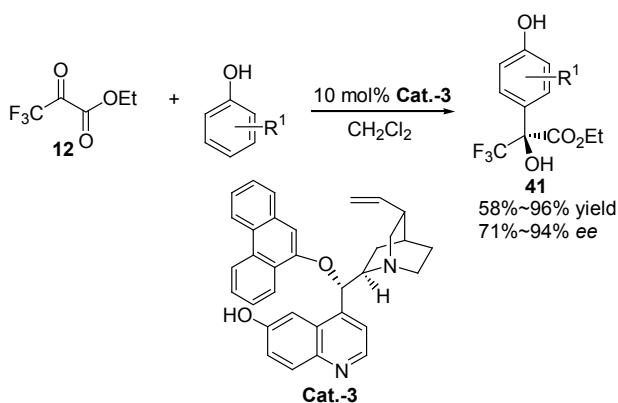
S 产物, 最高可达 95% *ee*, 而采用辛可宁催化剂可以获得 R 产物, 最高可达 92% *ee*. 然而, 当金鸡纳碱的 9-羟基和吲哚氮被其它基团保护后, 对映选择性会大幅度下降, 甚至得到消旋产物. 由此他们推断, 金鸡纳碱、吲哚和三氟乙酰酯三者之间的氢键作用至关重要, 这是获得高选择性诱导的关键.



图式 19 金鸡纳碱 Cat-2 催化化合物 12 与吲哚之间的不对称傅-克反应

Scheme 19 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound 12 with indoles catalyzed by cinchona alkaloids Cat-2

中科院化学研究所王东和陈拥军小组^[19]已成功报道了手性铜催化剂催化三氟甲基砌块 12 与苯酚的不对称傅-克反应, 当他们试图将亲核试剂扩展到苯酚时, 以失败而告终. 2008 年, 他们^[37]采用手性有机催化剂金鸡纳碱时, 之前的问题得以顺利解决. 通过优化催化反应条件, 采用催化剂 Cat-3 和溶剂 CH₂Cl₂, 对含不同取代基的苯酚都具有很好的区域选择性和对映选择性 (71%~94% *ee*), 产率为 58%~96% (图式 20).

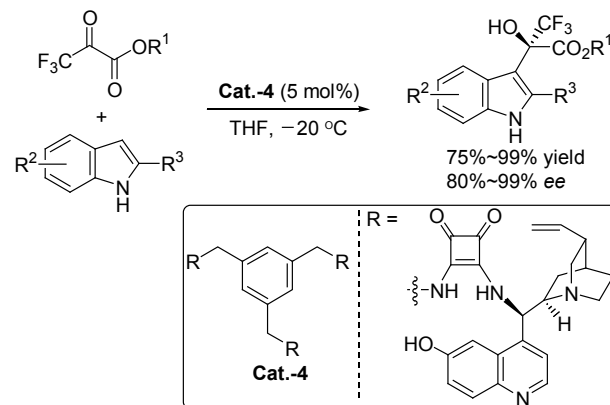


图式 20 手性金鸡纳碱 Cat-3 催化 12 与苯酚之间的不对称傅-克反应

Scheme 20 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound 12 with phenols catalyzed by cinchona alkaloids Cat-3

2012 年, 武汉大学董春娥小组^[38]在具有刚性骨架方酰胺中(Squaramides)引入三分子辛可宁得到了 C₃-对

称的催化剂 Cat-4, 研究了含吸电基团或供电基团的吲哚底物与三氟甲基 β-酮酸酯之间的不对称傅-克反应 (图式 21), 获得了中等以上的产率 (75%~99%) 和对映选择性 (80%~99% *ee*). 研究发现催化剂 Cat-4 在反应溶剂 THF 中溶解性很差, 这为催化剂回收再利用提供有利条件. 通过简单过滤, 催化剂循环使用 6 次后才出现反应活性和对映选择性降低的现象, 这样大大提高了催化剂的 TON 值.

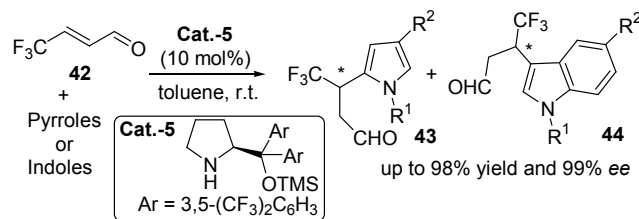


图式 21 手性金鸡纳碱 Cat-4 催化三氟甲基 β-酮酸酯与吲哚之间的不对称傅-克反应

Scheme 21 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of trifluoromethylated β-ketoesters with indoles catalyzed by cinchona alkaloids Cat-4

3.2 手性脯氨酸硅醚

α,β-不饱和醛是合成含有苄基手性碳中心的手性芳香化合物的一类重要反应砌块. 手性胺催化剂可以与 α,β-不饱和醛形成亚胺正离子活化底物中的双键, 从而启动 α,β-不饱和醛与芳香化合物之间的不对称傅-克反应^[39]. 最近, 日本 Shibatomi 小组^[40]通过优化合成方法, 解决了 β-三氟甲基-α,β-不饱和醛 42 因为高挥发性而难以分离提纯的难题, 将纯净的化合物 42 应用于不对称傅-克反应研究. 在手性脯氨酸硅醚催化剂 cat-5 作用下, 42 与吡咯、吲哚、富电苯和呋喃等芳香化合物反应, 获得最高 98% 产率和 99% *ee*.



图式 22 手性脯氨酸硅醚 Cat-5 催化 α,β-不饱和醛 42 与芳香化合物之间的不对称傅-克反应

Scheme 22 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of 4,4,4-trifluorocrotonaldehyde with electron-rich aromatic compounds catalyzed by prolinol ether Cat-5

3.3 手性磷酸

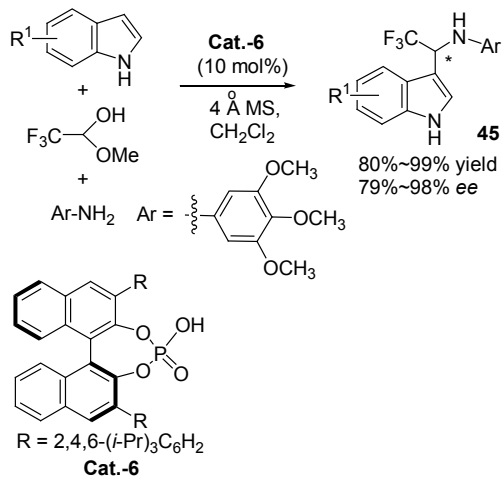
手性磷酸催化剂具有以下特点: (1) 可以与亚胺形成

离子对, 从而在活化底物的同时, 实现手性传递; (2) 磷氧双键上的氧可以作为路易斯碱活化亲核试剂, 还是有效的氢键给体; (3) 通过改变联二萘骨架的 3,3'-位取代基, 从而有效地调控催化剂的催化性能. 因此, 手性磷酸催化剂最近受到全世界化学研究者的青睐, 其优良的催化性能有目共睹^[41]. 近几年, 手性磷酸催化剂在构筑手性三氟甲基化合物的应用中崭露头角, 本文将从三氟甲基模块分别讨论手性磷酸在不对称傅-克反应中的应用.

(1) 三氟甲基亚胺

经“亚胺的不对称三氟甲基化反应”直接法获得手性三氟甲基胺化合物具有很大的挑战性, 因此发展其它不对称合成方法获得高光学纯度的手性 α -三氟甲基胺将十分重要.

三氟甲基亚胺是一类非常有用的合成砌块, 通过不同类型的不对称催化反应可以得到多样性的手性 α -三氟甲基胺化合物. 然而, 由于亚胺不易纯化, 稳定性较差, 这给不对称催化反应带来很大不便. 2008 年, 天津大学马军安小组^[42]巧妙地利用手性磷酸催化三氟乙醛半缩醛、芳胺及吲哚之间的三组分不对称傅-克反应(图式 23), 不需要提前制备相应的亚胺, 一锅法获得新型的手性 α -三氟甲基胺化合物 45. 他们通过对手性磷酸和芳胺的结构以及溶剂等反应条件的优化, 最终以最高 99% 产率和 98% *ee* 获得化合物 45. 实验结果表明, 吲哚氮氢是获得高对映选择性的必要因素, 因此他们提出了手性磷酸对亲核和亲电试剂的协同活化机理.

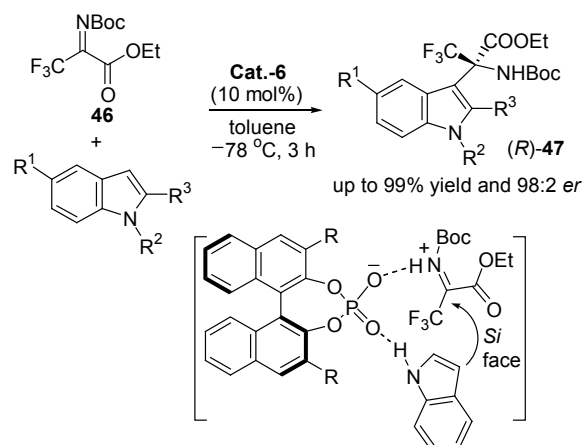


图式 23 手性磷酸 Cat-6 催化三氟乙醛半缩醛、芳胺及吲哚之间的不对称傅-克反应

Scheme 23 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of trifluoroacetaldehyde methyl hemiacetal, aniline and indoles catalyzed by Cat-6

最近, 德国 Bolm 小组^[43]报道了手性磷酸催化基于三氟甲基砌块 46 的不对称傅-克反应获得手性三氟甲基氨基酸(图式 24), 他们采用化合物 12 的亚胺衍生物 46 为三氟甲基砌块, 通过与含不同取代基的吲哚亲核试剂反应, 以最高 99% 产率和 96% *ee* 获得手性三氟甲基产物 47. 同样的, 他们发现吲哚氮氢在不对称催化反应中

是必须的.

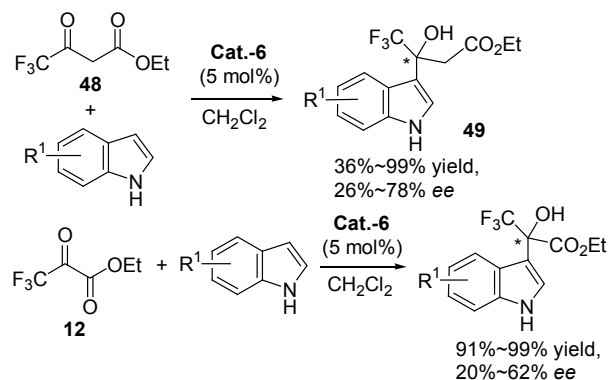


图式 24 手性磷酸 Cat-6 催化化合物 46 与吲哚之间不对称傅-克反应
Scheme 24 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound 46 with indoles catalyzed by Cat-6

(2) 三氟甲基酮酸酯

手性 α -三氟甲基醇类化合物是非常重要的农药及医药中间体, 手性 α -三氟甲基仲醇或叔醇片段存在于很多具有生理活性的分子中. 从直接三氟甲基化反应的角度考虑, 可以通过亲核三氟甲基化试剂 Me_3SiCF_3 与醛酮之间的不对称加成反应获得, 但存在反应效率和立体选择性低, 以及底物适应性较窄等问题. 基于潜手性三氟甲基酮或酮酸酯的不对称傅-克反应是获得手性 α -三氟甲基醇的有效途径.

2009 年, 天津大学马军安小组^[44]首次采用反应活性相对较低的三氟甲基 β -酮酸酯 48 为研究对象(图式 25), 在手性磷酸 Cat-6 催化下, 反应产率与吲哚的亲核性关系很大, 当吲哚的苯环上含有吸电子基团时, 亲核性降低, 反应产率相对较低(36%~89%); 相反, 当吲哚的苯环上含有供电子基团时, 反应产率非常高(97%~99%). 虽然反应的对映选择性不是很好(26%~78% *ee*), 但其中几个产物通过一次性结晶即可获得大于 95% *ee*.

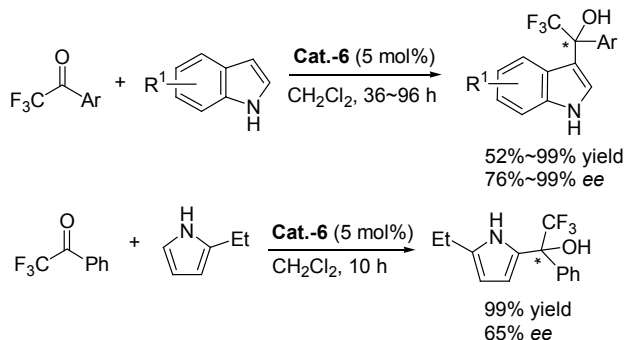


图式 25 手性磷酸催化三氟甲基酮酸酯与吲哚之间的不对称傅-克反应

Scheme 25 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compounds 48 and 12 with indoles catalyzed by Cat-6

此外, 他们还将手性磷酸应用于三氟甲基 α -酮酸酯 **12** 与吲哚之间的不对称傅-克反应, 反应产率非常好, 但对映选择性都不太理想(20%~62% *ee*).

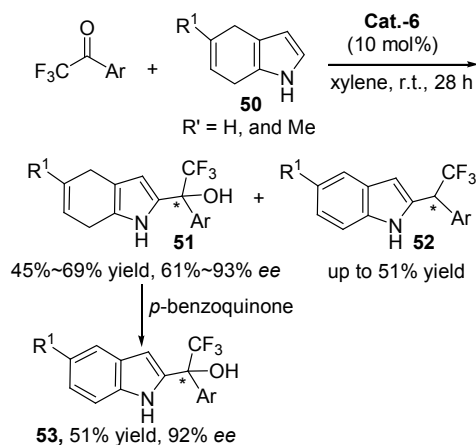
与此同时, 该课题组^[45]还采用相同结构的手性磷酸活化简单三氟甲基芳酮, 分别考察了吲哚和芳酮的苯环取代基效应, 以最高 99% 的产率和 99% *ee* 获得手性 α -三氟甲基醇化合物. 在同样的催化反应条件下, 采用亲核性相对较高的 2-乙基吡咯底物时, 获得 99% 的产率和 65% *ee* (图式 26).



图式 26 手性磷酸 Cat.-6 催化三氟甲基简单酮与吲哚、吡咯之间的不对称傅-克反应

Scheme 26 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of trifluoromethylated ketones with indoles and pyrroles catalyzed by Cat.-6

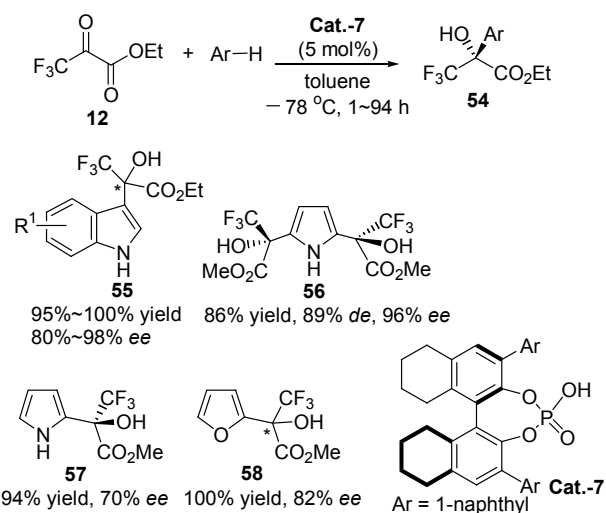
此外, 他们^[46]还将亲核试剂扩展为 4,7-二氢吲哚, 反应位点与吲哚完全不同, 而且他们还观察到中等产率的副产物 **52** (图式 27).



图式 27 手性磷酸 Cat.-6 催化三氟甲基简单酮与 4,7-二氢吲哚之间的不对称傅-克反应

Scheme 27 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of trifluoromethylated ketones with 4,7-dihydroindoles catalyzed by Cat.-6

日本 Akiyama 小组^[47]在马军安小组的工作基础上, 通过优化手性磷酸的结构, 在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温和较低底物浓度(0.01 mol/L)下, 有效地抑制了背景反应的发生, 获得了最高 100% 产率和 98% *ee* 的催化结果. 此外, 他们还考察了吡咯和呋喃亲核试剂, 都获得了不错的催化结果(图式 28).

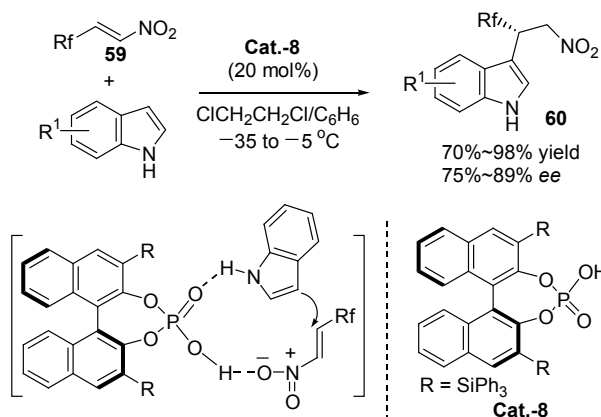


图式 28 手性磷酸 Cat.-7 催化化合物 **12** 与芳香化合物之间的不对称傅-克反应

Scheme 28 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound **12** with aromatic compounds catalyzed by Cat.-7

(3) β -三氟甲基- α,β -不饱和硝基烯烃

手性磷酸催化 α,β -不饱和硝基烯烃与富电芳环之间的不对称傅-克反应已取得一系列成功, 是制备含硝基手性芳香化合物的重要方法之一^[48]. 上海有机所肖吉昌小组^[49]认为 β -三氟甲基- α,β -不饱和硝基烯烃 **59** 与吲哚反应将可以得到同时含有三氟甲基和硝基的吲哚生物碱产物, 因此发展这类不对称催化反应方法学非常重要. 研究结果发现, 采用手性磷酸 Cat.-8, 通过降低温度抑制背景反应, 最终以中等以上的产率(70%~98%)和对映选择性(75%~89% *ee*)得到目标产物 **60**. 他们还发现 β 位强吸电性、高位阻三氟甲基的存在并不能改变催化反应的区域选择性. 控制实验表明, 手性磷酸作为双功能催化剂, 通过氢键作用同时活化亲核试剂和亲电试剂.



图式 29 手性磷酸 Cat.-8 催化化合物 **59** 与吲哚之间的不对称傅-克反应

Scheme 29 Asymmetric Friedel-Crafts reactions of compound **59** with indoles catalyzed by Cat.-8

此外, 还有一些文献报道采用非手性非金属路易斯酸催化剂或布朗斯特酸催化剂, 如 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^[50], TfOH 和 Tf_2NH ^[51], 研究含手性辅基三氟甲基砌块与芳香化合物之间的非对映选择性傅-克反应, 虽然能以优异的非对映选择性获得手性芳香化合物的三氟甲基衍生物, 但从原子经济性和实用性的角度来看, 这类方法由于采用化学计量的手性源, 因此具有很大的局限性。

4 总结与展望

综上所述, 多种手性有机金属催化剂和有机小分子催化剂在基于三氟甲基砌块的催化不对称傅-克反应得到应用, 已成为手性三氟甲基化合物的重要合成方法, 正成为一个热点研究领域。然而, 这类反应目前仍还有很大的局限性, 如底物适用性以及通用性不太理想, 三氟甲基砌块的种类还十分有限。另外, 有机小分子催化剂在这类不对称催化反应中的催化效率和手性控制不是很好, 底物适用范围较窄, 特别是采用吡咯底物时, 催化结果大都不太理想。毫无疑问, 发展高效、高立体选择性的新型手性催化剂, 以及新型的三氟甲基砌块是今后研究的重点。此外, 充分发挥手性傅-克反应催化产物的合成应用, 以期在具有生理和药理活性的复杂手性三氟甲基化合物的不对称合成领域得到更广泛的应用。

作者简介



何展荣, 硕士, 四川职业技术学院副教授, 长期从事有机合成及有机分子结构性能研究。



黄毅勇, 博士, 武汉理工大学理学院化学系副教授, 湖北省楚天学者计划楚天学子。主要研究领域为均相有机金属不对称催化。



Verpoort Francis, 博士, 比利时 Ghent University 全职教授。2011 年, 被武汉理工大学复合材料国家重点实验室聘为首席教授, 任有机金属化学和催化实验室主任。2012 年入选国家“外专千人计划”专家。主要研究方向包括金属钌催化烯烃复分解反应等领域。目前担任《Applied Organometallic Chemistry》副主编。

References

- [1] (a) Chambers, R. D. *Fluorine in Organic Chemistry*, Blackwell, Oxford, 2004; (b) Shah, P.; Westwell, A. D. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2007, 22, 527; (c) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* 2007, 317, 1881; (d) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* 2008, 12, 305; (e) Lv, C.-P.; Shen, Q.-L.; Liu, D. *Chin. J. Org. Chem.* 2012, 32, 1380. (吕翠萍, 沈其龙, 刘丹, 有机化学, 2012, 32, 1380.); (f) Liu, J.-C.; Cui, Z.-P.; He, H.-W. *Chin. J. Org. Chem.* 2012, 32, 1925. (刘建超, 崔泽平, 贺红武, 有机化学, 2012, 32, 1925.); (g) Liang, Y.; He, H.-W.; He, H.-F.; Yang, Z.-W. *Chin. J. Org. Chem.* 2012, 32, 1513. (梁英, 贺红武, 何海峰, 杨自文, 有机化学, 2012, 32, 1513.)
- [2] Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* 2008, 108, PR1.
- [3] Qing, F.-L. *Chin. J. Org. Chem.* 2012, 32, 815. (卿凤翎, 有机化学, 2012, 32, 815.)
- [4] Tsutomu, K. *Curr. Org. Syn.* 2010, 7, 455.
- [5] (a) Kawai, H.; Kusuda, A.; Nakamura, S.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 6324; (b) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 4986; (c) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 10875; (d) Deng, Q.-H.; Wadeppohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 10769.
- [6] Shibata, N.; Mizuta, S.; Kawai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 2633.
- [7] (a) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* 2011, 111, 455; (b) Shibata, N.; Mizuta, S.; Kawai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 2633.
- [8] In *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations*, Eds.: Bandini, M.; Umani-Ronchi, A., Wiley-VCH, Weinheim, 2009, pp. 1~301. For reviews: (a) Zeng, M.; You, S.-L. *Synlett* 2010, 1289; (b) Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 550; (c) Wang, Y.; Ding, K.-L. *Chin. J. Org. Chem.* 2001, 21, 763. (王以, 丁奎岭, 有机化学, 2001, 21, 763.)
- [9] Erker, G.; van der Zeijden, A. A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1990, 29, 512.
- [10] Ishii, A.; Mikami, K. *J. Fluorine Chem.* 1999, 97, 51.
- [11] Ishii, A.; Soloslmtmk, V. A.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1597.
- [12] Ishii, A.; Kojima, J.; Mikami, K. *Org. Lett.* 1999, 1, 2013.
- [13] Dong, H.-M.; Lu, H.-H.; Lu, L.-Q.; Chen, C.-B.; Xiao, W.-J. *Adv. Synth. Catal.* 2007, 349, 1597.
- [14] Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* 2008, 108, 2903.
- [15] Zhuang, W.; Gathergood, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 1009.
- [16] In *Asymmetric Catalysis: New Concepts and Methods*, Eds.: Ding, K.-L.; Fan, Q.-H. Chemical Industry Press, Beijing, 2008, pp. 1~656. (不对称催化新概念与新方法, 丁奎岭, 范青华主编, 化学工业出版社, 北京, 2008, pp. 1~656.)
- [17] Corma, A.; Garcia, H.; Moussaif, A.; Sabater, M. J.; Zniher, R.; Redouane, A. *Chem. Commun.* 2002, 1058.
- [18] Lyle, M. P. A.; Draper, N. D.; Wilson, P. D. *Org. Lett.* 2005, 7, 901.
- [19] Zhao, J.-L.; Liu, L.; Sui, Y.; Liu, Y.-L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Org. Lett.* 2006, 8, 6127.
- [20] Nakamura, S.; Hyodo, K.; Nakamura, Y.; Shibata, N.; Toru, T. *Adv. Synth. Catal.* 2008, 350, 1443.

- [21] Wen, L.-L.; Shen, Q.-L.; Wan, X.-L.; Lu, L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2282.
- [22] Wolf, C.; Zhang, P. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 760.
- [23] Selected examples of asymmetric Friedel-Crafts reaction of N-H pyrrole: (a) Trost, B. M.; Miller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438; (b) Evans, D. A.; Fandrick, K. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2249; (c) Li, G.-L.; Rowland, G. B.; Rowland, E. B.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4065; (d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; Garcia, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154.
- [24] (a) Huang, Y.-Y.; Tokunaga, E.; Suzuki, S.; Shiro, M.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1136; (b) Huang, Y.-Y.; Satoru, S.; Liu, G.-K.; Tokunaga, E.; Suzuki, S.; Shiro, M.; Shibata, N. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 2614.
- [25] Hui, Y.-H.; Chen, W.-L.; Wang, W.-T.; Jiang, J.; Cai, Y.-F.; Lin, L.-L.; Liu, X.-H.; Feng, X.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3174.
- [26] Mikami, K.; Aikawa, K.; Kainuma, S.; Kawakami, Y.; Saito, T.; Sayob, N.; Kumobayashi, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3885.
- [27] Blay, G.; Fernández, I.; Monleón, A.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 441.
- [28] Blay, G.; Fernández, I.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9117.
- [29] Grach, G.; Dinut, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Gil, R.; Prim, D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 497.
- [30] Wang, W.-T.; Lian, X.-J.; Chen, D.-H.; Liu, X.-H.; Lin, L.-L.; Feng, X.-M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7821.
- [31] (a) Deng, Q.-H.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10769; (b) Kawai, H.; Okusu, S.; Tokunaga, E.; Sato, H.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4959.
- [32] Gao, J.-R.; Wu, H.; Xiang, B.; Yu, W.-B.; Han, L.; Jia, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2983.
- [33] (a) Harder, S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3852; (b) Kobayashi, S.; Yamashita, Y. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 58.
- [34] Rueping, M.; Bootwicha, T.; Kambutong, S.; Sugiono, E. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1195.
- [35] For reviews: (a) Li, N.; Liu, W.-J.; Gong, L.-Z. *Prog. Chem.* **2010**, *22*, 1362. (李楠, 刘伟军, 龚流柱, 化学进展, **2010**, *22*, 1362.); (b) Sheng, Y.-F.; Zhang, A.-J.; Zheng, X.-J.; You, S.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 605. (盛益飞, 张安将, 郑晓建, 游书力, 有机化学, **2008**, *28*, 605.)
- [36] Török, B.; Abid, M.; London, G.; Esquibel, J.; Török, M.; Mhadgut, S. C.; Yan, P.; Prakash, G. K. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3086.
- [37] Zhao, J.-L.; Liu, L.; Gu, C.-L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1476.
- [38] Han, X.; Liu, B.; Zhou, H.-B.; Dong, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1332.
- [39] Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.
- [40] Shibatomi, K.; Narayama, A.; Abe, Y.; Iwasa, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7380.
- [41] (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566; (b) Urugauchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356; (c) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744; (d) You, S.-L.; Cai, Q.; Zeng, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190; (e) Terrasson, V.; de Figueiredo, R. M.; Campagne, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2635.
- [42] Zhang, G.-W.; Wang, L.; Nie, J.; Ma, J.-A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1457.
- [43] Husmann, R.; Sugiono, E.; Mersmann, S.; Raabe, G.; Rueping, M.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1044.
- [44] Nie, J.; Zhang, G.-W.; Wang, L.; Zheng, D.-H.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3145.
- [45] Nie, J.; Zhang, G.-W.; Wang, L.; Fu, A.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Chem. Commun.* **2009**, 2356.
- [46] Wang, T.; Zhang, G.-W.; Teng, Y.; Nie, J.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2773.
- [47] Kashikura, W.; Itoh, J.; Mori, K.; Akiyama, T. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 470.
- [48] (a) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016; (b) Sheng, Y.-F.; Li, G.-Q.; Kang, Q.; Zhang, A.-J.; You, S.-L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3351; (c) Sheng, Y.-F.; Gu, Q.; Zhang, A.-J.; You, S.-L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6899.
- [49] Lin, J.-H.; Xiao, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4536.
- [50] Gong, Y.; Kato, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2121.
- [51] Abid, M.; Teixeira, L.; Török, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 933.

(Cheng, B.)