手性氮氧-Ni(II)络合物催化三氟甲基酮酸酯的不对称羰基 ene 反应

郑柯 林丽丽 冯小明*

(四川大学化学学院 成都 610064)

摘要 本工作对手性氮氧-镍络合物催化剂在不对称羰基 ene 反应中的应用进行了深入研究, 通过对配体结构和反应条件的优化, 实现了三氟甲基酮酸酯的不对称羰基 ene 反应. 实验发现, 氮氧配体的结构对反应对映选择性有很大影响, 其中酰胺结构中苯环 2,6-位大位阻供电取代基对于反应立体选择性控制起着至关重要的作用. 该催化体系有广泛的底物普适性, 对一系列 α -甲基烯烃都能得到高达 80%~96% 的收率和 97%~>99% ee 的对映选择性. 同时, 通过对照实验以及对催化剂单晶结构的分析, 提出了可能的反应过渡态, 为该系列催化剂的拓展提供了基础.

关键词 不对称催化; 手性氮氧金属络合物; ene 反应; 高烯丙基醇; 镍

Chiral *N,N'*-Dioxide-Ni(II) Complex Catalyzed Asymmetric Carbonyl-Ene Reaction of Ethyl Trifluoropyruvate

Zheng, Ke Lin, Lili Feng, Xiaoming*

(College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064)

Abstract The optically active homoallylic alcohols are widespread in natural products and have been frequently used as convenient building blocks in organic synthesis. As one of the most efficient synthetic methods to obtain chiral homoallylic alcohols, the asymmetric ene reaction of carbonyl compounds has attracted significant attentions. *N,N'*-dioxide-amide compounds, which could be easily prepared from chiral amino acids, have been developed into a type of privileged ligand and organocatalyst in various asymmetric reactions. On the other hand, the fluoroorganic compounds are important building blocks for the total synthesis of complex natural products, pharmaceuticals, and plant pesticides due to the unique abilities of the fluorine atom to significantly modify their physicochemical and biological properties. In recent years, the interest of the pharmaceutical industry in trifluoromethyl-containing compounds has grown significantly. In this manuscript, a series of Ni(II)-*N,N'*-dioxide complexes have been investigated for the asymmetric carbonyl-ene reaction of ethyl trifluoropyruvate. It was found that the electronic and steric characteristics of substituents on the amide moieties of the ligand greatly affected the reaction outcomes. The catalyst **L4** with bulky and electron-donating groups at the *ortho* positions of aniline generated perfect stereoinductive environment. And a wide range of alkenes, including aromatic and aliphatic alkenes, tolerated the reaction well under mild reaction conditions, giving the corresponding trifluoromethyl-substituted allyl alcohols in excellent enantioselectivities (in the range of 97%~>99% ee) with high yields (up to 96%). Furthermore, the X-ray structure of the ligand **L4** and the catalyst **L4**-Ni(II) complex shed light on the stereocontrol of the reaction. A possible transition state has been proposed to explain the origin of activation and asymmetric inductivity.

Keywords asymmetric catalysis; chiral *N,N'*-dioxide-metal complexes; ene reaction; homoallylic alcohols; nickel

1 引言

催化不对称反应是现代有机合成化学的重要研究领域之一. 它利用少量的手性催化剂, 就可以高效地合成大量的手性化合物, 实现手性增值; 同时污染小, 符合绿色化学的要求, 近年来已成为研究热点^[1]. 由此产生的手性化合物和手性技术在医药、农药等技术领域的应用, 为提高人类生活质量、解读生命演进过程以及自然界的手性现象提供了物质和理论基础^[2]. 近二十多年来, 不对称催化合成研究迅猛发展, 涌现了各式各样的

手性小分子催化剂以及金属络合物催化剂.

氮氧偶极化合物, 作为电子给予体在有机小分子催化剂和配体的设计和合成方面有着重要作用. 手性氮氧化合物作为有机小分子催化剂, 或作为手性配体与金属形成络合物催化剂已在许多不对称催化反应中取得好结果^[3]. 近年来, 我们课题组基于双功能及 C2-对称性等策略, 以廉价易得的手性氨基酸为原料, 设计合成了一类基于叔胺衍生的 C2-对称双氮氧-酰胺化合物, 其中酰胺可通过分子内氢键作用来稳定氮氧骨架的立体

* E-mail: xmfeng@scu.edu.cn

Received July 20, 2012; published August 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. 21021001, 20902060) and Major Basic Research Program of China (No. 2010CB833300).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21021001, 20902060)和“973 计划”(No. 2010CB833300)资助.

结构(图 1). 利用氮氧偶极的 Brønsted 碱性及酰胺的氢键作用, 实现了醛、酮以及亚胺的催化不对称硅氢化反应^[4]. 更重要的是, 该类化合物还具有很强的配位能力, 与金属离子如 Cu(I), Cu(II), Ni(II), Mg(II), In(III), Sc(III) 等形成手性金属络合物催化剂. 通过中心金属的路易斯酸性及原子半径, 氮氧配体骨架中氨基酸、链接烷烃和酰胺的调节, 可高效、高选择性地实现多种不对称催化反应^[5].

图 1 C2-对称双氮氧-酰胺化合物

Figure 1 C2-symmetric *N,N'*-dioxide amide compound

最近我们使用手性氮氧-Ni(II)络合物成功实现了乙醛酸乙酯和酰基甲醛类化合物的不对称羰基 *ene* 反应和以烯胺作为亲核试剂的杂 *ene* 反应. 该催化体系展现了很广的底物普适性, 对一系列酰基甲醛类底物都取得了很好的结果, 得到了高达 80%~99% 的收率和 97%~>99% *ee* 的对映选择性(图 2). 研究发现配体的结构对反应的对映选择性有决定性影响, 其酰胺结构中苯环邻位取代基团对于调控催化剂的电子和立体结构至关重要^[6a,6b]. 在上述工作基础上, 本文继续探索此类手性氮氧-Ni(II)络合物在三氟甲基酮酸酯的不对称羰基 *ene* 反应中的应用, 并且通过控制实验和催化剂单晶结构研究, 对氮氧-Ni(II)络合物催化不对称 *ene* 反应的机理进行了初步研究.

2 结果与讨论

手性高烯丙基醇作为一类重要的有机合成中间体, 可以方便的转化为多种官能化合物^[7]. 催化不对称 *ene* 反应是形成高烯丙基醇类化合物最有效的方法之一, 也引起了化学工作者的研究兴趣^[8]. 与醛相比, 酮的不对称羰基 *ene* 反应研究起步较晚, 文献报道也很少. 其主要原因是由于酮的反应活性低、空间位阻相对较大, 不利于形成 *ene* 反应过程中的六元环反应中间体; 另一方面, 酮的不对称亲核反应产生含季碳手性中心化合物的合成方法研究, 也是不对称合成研究中具有挑战性的课题之一^[9]. 手性氮氧-Mg(II)络合物能够有效催化三氟甲基酮酸酯类化合物的不对称羰基 *ene* 反应^[6c]. 在此基础上, 我们继续对系列手性氮氧-Ni(II)络合物催化剂在三氟甲基酮酸酯的不对称羰基 *ene* 反应催化性能进行研究.

2.1 手性氮氧配体的合成

氮氧配体 L1~L8 (图 3)的合成参照文献方法^[10]. 从简单易得的手性脯氨酸及其类似物为原料合成 *N*-Boc 保护氨基酰胺, 脱除 Boc 保护基后, *N*-烷基化和氧化, 可以高收率地得到光学纯的双氮氧-酰胺配体. 等物质的量的手性氮氧配体与 Ni(BF₄)₂·6H₂O 在二氯甲烷中搅拌, 原位生成金属络合物催化剂直接用于反应.

2.2 手性氮氧-Ni(II)络合物催化三氟甲基酮酸酯的不对称羰基 *ene* 反应条件优化

含有三氟甲基基团的化合物在农业和医药化学中占据着非常重要的地位, 具有独特的性质^[11]. 三氟甲基丙酮酸酯的不对称羰基 *ene* 反应可以得到一系列光学活性含季碳中心的三氟甲基衍生物. 因此, 我们采用三氟甲基丙酮酸乙酯作为标准底物. 一方面, 利用三氟甲基强的吸电子能力, 增加酮羰基碳的电正性, 使酮羰基得到活化, 从而提高反应活性; 另一方面, 通过反应可以构筑含有季碳中心的三氟甲基高烯丙醇衍生物.

图 2 手性氮氧-Ni(II)络合物催化不对称羰基 *ene* 反应及杂 *ene* 反应

Figure 2 Chiral *N,N'*-dioxide-Ni(II) complex catalyzed asymmetric carbonyl-ene reaction and aza-ene reaction

图3 手性 C2-对称氮氧-酰胺配体和氨基酰胺前体化合物

Figure 3 Chiral C2-symmetric N,N' -dioxide-amide ligands and the precursor amino amide

2.2.1 手性氮氧配体及反应条件的优化

以三氟甲基丙酮酸乙酯 **1** 和 α -甲基苯乙烯 **2a** 为标准底物, 我们首先对手性氮氧配体的结构进行优化. 从表 1 中可以看出, 由苯胺和不同氨基酸衍生的氮氧配体的催化结果显示, (S)-哌啶-2-甲酸衍生的双氮氧化合物 **L1** 比(S)-脯氨酸和(S)-雷米普利衍生的双氮氧化合物 **L5** 和 **L7** 得到更高的对映选择性和收率(Table 1, Entries 2~3 vs. 1). 对金属镍盐的抗衡离子考察发现, 仅 $\text{Ni}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 能有效促进反应, 获得相当收率和立体选择性; 而采用配位能力强的卤化镍 (NiF_4 , NiCl_2 和 NiBr_2) 以及 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 为金属络合物前体时, 反应不能发生, 可能是由于抗衡离子不易离去抑制了底物与中心金属的络合(见支持信息). 因此, 我们采用 $\text{Ni}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 为金属前体. 为进一步提高反应活性和选择性, 我们由(S)-哌啶-2-甲酸与不同取代的苯胺化合物合成了具有不同电子和立体位阻的氮氧化合物 **L1**~**L4**. 对氮氧配体的酰胺骨架考察发现, 当苯胺邻位上有大位阻的供电子取代基, 如甲基和异丙基时, 反应的对映选择性有明显提高, 反应活性得以保持或增加; 而 2-溴苯胺衍生的配体 **L2** 虽能提高产物 *ee* 值, 但反应活性降低(Entries 4~6). 这些结果表明配体中酰胺部分的电子和位阻效应对催化剂的电子和手性环境的调控起着关键作用. 其中手性氮氧配体 **L4** 可以得到最好的结果, 获得了 90% 的收率和大于 99% *ee* 的对映选择性(Entry 6). 固定酰胺结构对手性氨基酸骨架重新筛选, 结果进一步证实了酰胺官能团对催化性能的重要影响(Entries 6~8). 以合成氮氧 **L4** 的前体化合物氨基酰胺 **L9** 为配体时, 反应并不能进行(Entry 9), 表明氮氧偶极对于配体与金属的有效络合及手性环境的构建至关重要. 接着, 我们对反应溶剂进行了系统考察. 卤代烷烃 1,2-二氯乙烷能够给出中等的收率和不错的对映选择性, 但反应在氯仿中仅得到微量产物(Entries 10~11). 以甲苯为溶剂时, 反应可以得到 49% 的收率, 对映选择性基本保持(98% *ee*) (Table 1, Entry 12). 相比而言, 醚和醇类溶剂极大地抑制了反应的进行, 几乎只得到微量的产品(Table 1, Entries 13~15). 我们也对其他反应条件进行了考察, 但都没有得到更好的结果. 因此, 最佳反应条件是: 10 mol% **L4**- $\text{Ni}(\text{BF}_4)_2$ 络合物为催化剂, 二氯甲

烷为溶剂, 反应温度 30 °C, 并且该反应对空气和水汽均不敏感(Table 1, Entry 6).

表 1 手性氮氧配体结构和反应溶剂的优化

Table 1 Optimization of the structure of chiral N,N' -dioxide ligands and solvents

Entry	Ligand	Solvent	Yield ^a /%	<i>ee</i> ^b /%
1	L1	CH_2Cl_2	89	90
2	L5	CH_2Cl_2	73	57
3	L7	CH_2Cl_2	78	80
4	L2	CH_2Cl_2	85	97
5	L3	CH_2Cl_2	94	98
6	L4	CH_2Cl_2	90	>99
7	L6	CH_2Cl_2	89	99
8	L8	CH_2Cl_2	88	>99
9	L9	CH_2Cl_2	NR	—
10	L4	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	47	99
11	L4	CHCl_3	trace	—
12	L4	Toluene	49	98
13	L4	THF	NR	—
14	L4	Et_2O	trace	—
15	L4	EtOH	NR	—

^a 分离收率; ^b 对映选择性由 HPLC 测定.

2.2.2 底物的扩展

在上述最佳反应条件下, 考察该催化体系对烯烃的适用范围, 结果列于表 2. 结果表明, 催化体系具有广泛的底物普适性, 无论是 α -芳香取代还是 α -烷基取代的烯烃都能得到非常好的收率(80%~99%)和几乎单一构型的产物(97%~>99% *ee*) (Table 2, Entries 1~13). 总体来说, α -芳香烯烃苯环上取代基的电子效应及空间位阻因素对反应的对映选择性没有明显影响, 各类取代烯

表 2 手性氮氧-Ni(II)络合物催化三氟甲基酮酸酯的不对称 α -ene 反应

Table 2 Chiral N,N' -dioxide-Ni(II) complex catalyzed asymmetric carbonyl-ene reaction of ethyl trifluoroacetate

Entry	2a~2m	Time/h	Yield ^a /%	ee ^b /%
1	2a, R=Ph	24	90	>99 ^c
2	2b, R=4-MeC ₆ H ₄	24	92	97
3	2c, R=2-MeOC ₆ H ₄	24	80	98
4	2d, R=3-MeOC ₆ H ₄	12	83	99
5	2e, R=4-MeOC ₆ H ₄	12	91	98
6	2f, R=4-ClC ₆ H ₄	24	85	97
7	2g, R=4-BrC ₆ H ₄	24	82	99
8	2h, R=4-FC ₆ H ₄	24	88	99
9	2i, R=2-naphthyl	24	93	>99
10	2j, R=c-hexyl	24	85	97
11		24	89	99
12		12	92	98
13		12	96	99

^a 分离收率; ^b 对映选择性由 HPLC 测定; ^c 绝对构型通过和文献的旋光值的比对确定^[8].

烃都获得了优秀的收率和对映选择性(Entries 1~8). α -甲基-2-萘乙烯在反应中同样取得了良好的效果, 得到 99% ee 的对映选择性(Entry 9). 催化体系对 α -环己基取代烯烃 2j 和 2,4,4-三甲基-1-戊烯 2k 也有非常好的效果, 分别取得了 97% 和 99% ee 的对映选择性(Entries 10~11). 并环烯烃 2l 和不饱和共轭双烯 2m 也在最优条件下以高的收率(92%~96%)和对映选择性(98%~99% ee)得到相应的含季碳中心的烯丙醇衍生物(Entries 12~13). 产物 3l 经继续衍生可转化为含三氟甲基的手性螺环化合物^[6c].

2.3 Ni(II)-氮氧络合物催化不对称 α -ene 反应机理的研究

Ene 反应的机理涉及到要形成一个六元环的过渡态中间体, 烯丙位上的碳氢发生 1,5- σ 氢迁移, 随后发生双键的移位^[12]. 因此, 烯丙位的碳氢迁移过程是反应的关键步骤. 当采用苯乙烯 4 作为亲核试剂, 在最优条件下反应 24 h, 无任何新产物生成(图 4). 证实在该催化体系下, 反应经历的是一个六元环过渡态的 ene 反应历程.

图 4 对照实验
Figure 4 Control experiment

为了进一步证明反应历程, 我们进行了氘代实验研究. 使用 α -氘代甲基苯乙烯 5 作为亲核试剂, 得到双键末端氢被氘代的产物 6; 未检测到氘氢转移到羰基氧上, 这是由于羟基的活泼氢极易与体系中的活泼氢进行快速氢交换所致. 氘代实验能够证实反应过程中经历了双键迁移的历程(图 5).

基于单晶衍射实验, 我们对配体和金属络合物的结构有了清楚了解. 手性氮氧配体 L4 的结构分析显示, 酰胺与邻近的氮氧偶极氧原子间存在着分子内氢键作用, 两个大位阻的酰胺分处直链烃的两侧, 酰胺的羰基

图 5 氘代实验
Figure 5 Deuteration experiment

朝向外侧(图 6, 配体 **L4**). 在有 Ni(II)金属离子存在条件下, 分子内氢键被打破, 酰胺骨架构象发生翻转, 羰基氧转向分子内侧, 中心金属镍与两个羰基氧原子和两个氮氧原子络合, 形成六配位的八面体络合物. 由于金属的配位作用和配体的柔性骨架, 使得原本较分散的配体结构发生聚拢, 以四个氧原子形成了以金属为中心的螺环骨架, 建立了利于底物活化的配位空间和良好的手性环境, 而酰胺取代基可以对催化剂的空间立体效应进行有效调控(图 6, Ni(II)-**L4** 络合物).

图 6 手性氮氧配体 **L4** 和 **L4**-Ni(II)络合物结构
Figure 6 The structure of **L4** and **L4**-Ni(II) complex

在此基础上, 我们提出了可能的反应过渡态. 如图 7 所示, 当底物三氟甲基酮酸酯加入到催化剂体系后, 酮酸酯通过两个羰基氧原子与中心金属镍配位, 其 *Si* 面被大位阻的 2,6-二异丙基苯胺屏蔽, 因此 α -甲基苯乙烯只能从位阻相对较小 *Re* 面进攻被活化了的酮酸酯, 从而高对映选择性地得到(*S*)-构型的产物.

图 7 推测的反应过渡态
Figure 7 The proposed transition-state

与前期手性氮氧 **L4**-Mg(OTf)₂ 催化体系相比较^[6c], 由于 Ni(II)与 Mg(II)具有相当的原子半径, 与手性氮氧 **L4** 络合时产生了相似的手性环境, 因而 Ni(II)络合物体系亦能够得到同样优异的立体选择性. 同时, Mg(II)较 Ni(II)是硬的 Lewis 酸, 具有更强的亲电性, 因此手性氮氧 **L4**-Mg(OTf)₂ 催化剂表现了比 **L4**-Ni(BF₄)₂ 催化剂更

强的反应活性.

3 结论

我们成功的以手性氮氧-Ni(II)络合物为催化剂实现了三氟甲基酮酸酯的不对称羰基 *ene* 反应, 高效高对映选择性地得到了一系列含手性季碳中心的高烯丙醇类化合物. 通过对氮氧配体 **L4** 和 Ni(II)-**L4** 络合物的单晶结构分析和比较, 对催化剂的结构以及其在催化体系中作用方式有了深入的了解, 并提出了可能的反应过渡态, 为该催化剂体系的进一步拓展提供了基础.

4 实验部分

4.1 底物烯烃的合成

以合成 **2b** 为例: 将三苯基磷(12.9 g, 50 mmol)置于 150 mL 的圆底烧瓶, 加入四氢呋喃溶解(50 mL). 再缓慢加入碘甲烷(3.1 mL, 50 mmol), 加热至 75 °C 回流 2 h, TLC 监测反应. 冷却后抽滤收集固体产品, 烘干得白色固体产物.

将上一步所得固体加入 100 mL 配有冷凝管的三颈瓶中, 加入 30 mL 四氢呋喃溶解后, 在氮气保护下将正丁基锂(1.1 equiv.), 加热回流 5 h 后冷却至室温. 在氮气保护下加入 4-甲基苯乙酮(1.1 equiv.), 加热继续回流 4~6 h, TLC 监测反应. 反应冷却至室温后, 加入 100 mL 水后, 用乙醚萃取, 无水硫酸镁干燥, 过滤后浓缩滤液, 经硅胶柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=1:300 作洗脱剂)得无色液体(收率 68%).

4.2 催化实验

以 α -甲基苯乙烯 **2a** 为例: 在干燥的反应试管内称入氮氧配体 **L4** 和 Ni(BF₄)₂·6H₂O (10 mol%, 1:1), 加入溶剂 CH₂Cl₂ (0.3 mL)溶解后, 于 30 °C 搅拌活化 30 min. 依次加入三氟甲基酮酸酯 **1** (0.1 mmol)、 α -甲基苯乙烯 **2a** (0.11 mmol)和 CH₂Cl₂ (0.2 mL). 在 30 °C 水浴中恒温反应 24 h 后, 反应混合物直接经硅胶柱层析分离(乙醚/石油醚=1:50 作洗脱剂), 得无色液体产物 **3a** (95%产率).

3a: 无色粘稠液体; 90%产率, >99% *ee*. [α]_D²⁰ = -40.6 (c 1.01 in CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.42~7.09 (m, 5H), 5.38 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.03 (dq, *J*=10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.63 (dq, *J*=10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.28 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 3.03 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 1.11 (t, *J*=7.2 Hz, 3H). *ee* 值测定条件: HPLC DAICEL CHIRALCEL AS-H, 异丙醇/正己烷=1/99, 流速=0.8 mL/min, λ =254 nm, 保留时间: 6.1 min (小峰) and 6.8 min (大峰).

References

- (a) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ed.: Ojima, I., VCH Publisher, New York, 2010; (b) Lin, G.-Q.; Chen, Y.-Q.; Chen, X.-Z.; Li,

- Y.-M. *Chiral Synthesis—Asymmetry Reaction and Its Application*, Science Press, Beijing, **2003**. (林国强, 陈耀全, 陈新滋, 李月明, 手性合成—不对称反应及其应用, 科学出版社, 北京, **2003**.)
- [2] (a) Mikami, K.; Terada, M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Eds.: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Springer-Verlag, Heidelberg, **1999**, Vol. III, Chapter 32; (b) Dai, L.-X.; Lu, X.-Y.; Zhu, G.-M. *Chemistry* **1995**, (6), 15. (戴立信, 陆熙炎, 朱光美, 化学通报, **1995**, (6), 15; (c) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1427. (谢建华, 周其林, 化学学报, **2012**, *70*, 1427.)
- [3] For reviews of chiral *N*-oxides, see: (a) Malkov, A. V.; Kočovský, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 29; (b) Chelucci, G.; Murineddu, G.; Pinna, G. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1373; (c) O'Neil, I. A.; Miller, N. D.; Barkley, J. V.; Low, C. M. R.; Kalindjian, S. B. *Synlett* **1995**, 617; (d) Liu, X. H.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 574; (e) Huang, S.-X.; Ding, K. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7734.
- [4] (a) Wen, Y. H.; Huang, X.; Huang, J. L.; Xiong, Y.; Qin, B.; Feng, X. M. *Synlett* **2005**, 2445; (b) Qin, B.; Liu, X. H.; Shi, J.; Zheng, K.; Zhao, H. T.; Feng, X. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2374; (c) Hou, Z. R.; Wang, J.; Liu, X. H.; Feng, X. M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4484.
- [5] (a) Xie, M. S.; Chen, X. H.; Zhu, Y.; Gao, B.; Lin, L. L.; Liu, X. H.; Feng, X. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3799; (b) Shang, D. J.; Xin, J. G.; Liu, Y. L.; Zhou, X.; Liu, X. H.; Feng, X. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 630; (c) Li, W.; Wang, J.; Hu, X. L.; Shen, K.; Wang, W. T.; Chu, Y. Y.; Lin, L. L.; Liu, X. H.; Feng, X. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8532; (d) Cai, Y. F.; Liu, X. H.; Jiang, J.; Chen, W. L.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5636; (e) Zheng, K.; Yin, C. K.; Liu, X. H.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2573; (f) Li, W.; Liu, X. H.; Hao, X. Y.; Hu, X. L.; Chu, Y. Y.; Cao, W. D.; Qin, S.; Hu, C. W.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15268.
- [6] (a) Zheng, K.; Shi, J.; Liu, X. H.; Feng, X. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15770; (b) Zheng, K.; Liu, X. H.; Zhao, J. N.; Yang, Y.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3771; (c) Zheng, K.; Yang, Y.; Zhao, J. N.; Yin, C. K.; Lin, L. L.; Liu, X. H.; Feng, X. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9969.
- [7] (a) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207; (b) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763.
- [8] (a) Taber, D. F. *Intramolecular Diels-Alder and Alder Ene Reactions*, Springer-Verlag, Berlin, **1984**; (b) Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021; (c) Berrisford, D. J.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1717; (d) Dias, L. C. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 305; (e) Maruoka, K.; Hoshino, Y.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3967; (f) Rueping, M.; Theissmann, T.; Kuenkel, A.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6798.
- [9] (a) Jackson, A. C.; Goldman, B. E.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3988; (b) Salomon, M. F.; Pardo, S. N.; Salomon, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3797; (c) Clarke, M. L.; Jones, C. E. S.; France, M. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, No. 24, doi:10.1186/1860-5397-3-24; (d) Zhao, J. F.; Tjan, W. T.; Tan, B. H.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5714.
- [10] (a) Liu, B.; Feng, X. M.; Chen, F. X.; Zhang, G. L.; Cui, X.; Jiang, Y. Z. *Synlett* **2001**, 1551; (b) Yu, Z. P.; Liu, X. H.; Dong, Z. H.; Xie, M. S.; Feng, X. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1308.
- [11] (a) *Organofluorine Compounds: Chemistry Applications*, Ed.: Hi-yama, T., Springer, New York, **2000**; (b) Kirsch, P. *Modern Fluoro-organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**; (c) Chambers, R. D. *Fluorine in Organic Chemistry*, Blackwell, Oxford, U. K., **2004**; (d) Shah, P. A.; Westwell, D. J. *Enzym. Inhib. Med. Ch.* **2007**, *22*, 527; (e) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881; (f) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305; (g) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- [12] Alder, K.; Pascher, F.; Schmitz, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1943**, *76*, 27.

(Cheng, B.; Fan, Y.)