

含氟咪唑啉型有机催化剂在不对称 Aldol 反应中的研究

解晓娟^a 张忠^a 赵华欣^a 万文^{*,a,b} 郝健^{*,a,b}^(^a 上海大学化学系 上海 200444)^(^b 中国科学院上海有机化学研究所 有机氟化学重点实验室 上海 200032)

摘要 手性 1,2-二醇骨架是天然产物或生物活性分子构建过程中的重要骨架, 而 α -羟基酮参与的不对称 Aldol 缩合反应是实现手性 1,2-二醇骨架的重要手段. 设计并合成了含三氟甲基的咪唑啉型化合物, 并将其应用于羟基丙酮和醛的不对称 Aldol 缩合反应. 研究表明, 当采用含氟咪唑啉(2*R*,4*S*)-4-苄基-1,2-二甲基-2-三氟甲基咪唑啉(**1a**)作为不对称 Aldol 反应的催化剂时, 能够以产率高达 96%、最高 *ee* 值达到 99% 及 *dr* 值达到 15 : 1 的效率高效构建一系列顺式 1,2-二醇产物. 同时, 我们也初步探讨了氟-氢键在不对称催化反应中的作用.

关键词 不对称 Aldol 反应; 有机催化; 咪唑啉; 三氟甲基; 合成

Trifluoromethylated-Imidazolines as Efficient Organocatalyst for Asymmetric Aldol Reaction of Hydroxyacetone with Aldehydes

Xie, Xiaojuan^a Zhang, Zhong^a Zhao, Huaxin^a Wan, Wen^{*,a,b} Hao, Jian^{*,a}^(^a Department of Chemistry, Shanghai University, Shanghai 200444)^(^b Key Laboratory of Organofluorine Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract Aldol reaction of hydroxyacetone is an all-purpose route to construct the 1,2-diol building blocks for the synthesis of multifarious natural products and biological active molecules. In this work, a new series of trifluoromethylated-imidazoline organocatalysts have been designed and synthesized. It is found that the trifluoromethylated chiral organocatalyst (2*R*,4*S*)-4-benzyl-1,2-dimethyl-2-(trifluoromethyl) imidazolidine (**1a**) has proved to be very efficient for the direct asymmetric aldol reaction of α -hydroxyketones with aldehydes to build the *syn*-1,2-diol building blocks. Among the synthesized *syn*-aldol products, a good yield (up to 96%) and high stereoselectivity (up to *dr* = 15 : 1, 99% *ee*) could be obtained. The F—H bonding derived from trifluoromethyl group was proposed to play an important role in the stabilization of the transition state.

Keywords asymmetric aldol reaction; organocatalysis; imidazoline; trifluoromethyl; synthesis

在有机合成反应中, 不对称 Aldol 缩合反应已成为构建碳-碳键的有力手段^[1]. 自 2000 年 List 等^[2]发表了不对称有机催化反应开创性工作以来, 有机催化剂以其作为酶的化学模拟特征的高效手段, 受到了人们的重视. 在过去的十多年时间里, 不对称有机催化反应的研究得到了快速发展. 有机催化剂具有来源方便、制备容易、价格便宜且无毒、反应操作简单、无过渡金属催化中的重金属残留等优点^[3]. 近年来, 以手性胺为基材的不对称有机催化剂在以 α -羟基酮的不对称 Aldol 缩合反

应中的研究取得了显著进步. 其中, 以吡咯烷骨架的手性胺有机催化剂在不对称 Aldol 反应中的研究得到了受到了人们的关注^[4]. 但是, 科学家仍然希望发展新型、高效有机催化剂, 并期望其在不对称 *syn*-Aldol 缩合反应取得更优异的成果.

氟元素是周期表中最活泼的非金属元素, 氟原子具有很高的电负性、伪拟效应、阻断效应等特征. 将氟原子引入有机分子中, 能使有机分子的物理化学性质发生很大的改变. 因此, 有机氟化学已广泛用于农药、医

* Corresponding authors. E-mail: wanwen@shu.edu.cn; jhao@shu.edu.cn

Received September 21, 2018; revised December 5, 2018; published online December 7, 2018.

Dedicated to Professor Chen, Qingyun on the occasion of his 90th birthday.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21572128, 21672139) and the Key Laboratory of Organofluorine Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Science.

国家自然科学基金(Nos. 21572128, 21672139)及中国科学院上海有机化学研究所氟重点实验室开放基金资助项目.

药、材料、航空航天等领域^[5]。已有的研究表明,在有机分子中引入具有强吸电子的取代基团时,如氟原子或三氟甲基基团,有机分子的空间结构将发生显著的空间扭曲,这样的手性空间将在不对称反应控制中表现出优异的立体选择性控制等优点^[6]。例如, Gilmour 等^[7a]报道了一类含 β -氟二级胺有机小分子催化剂,高效实现了 α,β -不饱和醛的 Weitz-Scheffer 环氧化反应。Rovis^[7b]报道含氟 N-杂卡宾型有机催化剂,实现了醛和硝基烯烃的不对称 Stetter 反应。研究结果表明,含氟基团在不对称催化反应中起着重要作用。但是,目前相关将含氟基团引入有机小分子催化剂的报道还比较少见。因此,本工作结合三氟甲基基团特有的强吸电子性和其独特的空间效应,设计并合成了一类新型的含氟咪唑啉、噁唑啉类新型有机催化剂(图 1),并将其应用于 α -羟基酮为底物的不对称 Aldol 缩合反应,高收率、高对映选择性地实现了一系列 *syn*-aldol 产物合成。

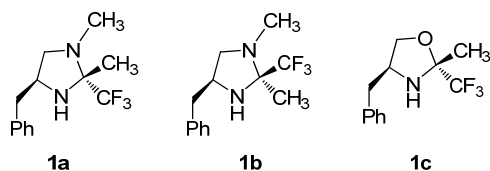


图 1 含氟五元杂环有机催化剂

Figure 1 Trifluoromethylated five-membered heterocyclic organocatalysts

1 结果与讨论

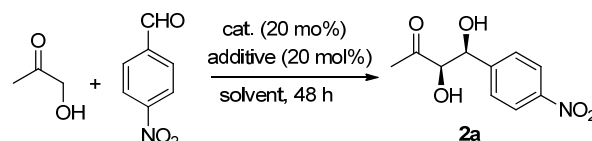
1.1 反应条件的筛选

众所周知,手性 1,2-二醇骨架是天然产物或生物活性分子构建过程中的重要骨架,而 α -羟基酮参与的不对称 Aldol 缩合反应是实现手性 1,2-二醇骨架的重要手段^[8]。在本工作中,我们首先通过手性乙二胺或氨基醇衍生物和相应含氟羰基化合物的缩合反应,制备了 3 个含氟咪唑啉和含氟噁唑啉有机小分子催化剂^[9]。为评价该型催化剂的催化性能,我们选择了 α -羟基酮和对硝基苯甲醛为模板底物,以化合物 **1a** 为催化剂、三氟甲磺酸为添加剂和室温条件下,开展了不对称 Aldol 催化反应的条件筛选实验。初步研究结果表明,以 60% 的产率得到了顺式 Aldol 产物 **2a**,其中顺、反式(*syn/anti*)比例为 6 : 1, *ee* 值为 78% (表 1, Entry 1)。当添加剂采用三氟乙酸后,反应效率有了一定的提高,反应收率提高到 89%,但立体选择性的提高不是特别明显(*syn* : *anti* = 8 : 1 和 *ee* 值为 82% (表 1, Entry 2)。随后,我们对反应溶剂进行了优化,研究发现,当乙醚、1,4-二氧六环作为反应溶剂的时候,反应效率并没有明显的改善(表 1, Entries 3, 4),当反应溶剂采用强极性溶剂[如 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)]

或弱极性溶剂(如甲苯和正己烷)时,反应效率却受到了抑制(表 1, Entries 5~7)。进一步的溶剂条件优化发现,当采用 NMP-正己烷(*V* : *V* = 1 : 1)作为混合溶剂参与反应时,反应收率和立体选择性得到了显著提高(表 1, Entry 8)。其他添加剂,如醋酸、对甲苯磺酸(PTSA)、三氟甲磺酸的筛选实验表明,该类添加剂都不能明显提高反应的效率(表 1, Entries 9~11)。当在以 NMP-正己烷(*V* : *V* = 1 : 1)作为混合溶剂、三氟乙酸为添加剂,并降低反应温度到 0 °C 时,得到了最优的反应结果,反应产率达到了 96%,反应的立体选择性表现为 *syn* : *anti* = 15 : 1, *ee* 值为 93% (表 1, Entry 12)。研究还发现,当用其非对映异构体化合物 **1b** 取代 **1a** 作为该反应的催化剂时,仅得到中等收率和不理想的 *ee* 值,反应效率明显降低(表 1, Entry 13)。当含氟噁唑啉型有机小分子催化剂 **1c** 应用于该反应时,表现出较差的反应活性和中等效率的立体选择性(表 1, Entry 14)。最终,我们确定了该反应的最优条件为:在 NMP-正己烷(*V* : *V* = 1 : 1)作为混合溶剂、以 20 mol% 的含氟咪唑啉 **1a** 为催化剂、三氟乙酸(TFA) (20 mol%) 为添加剂、在 0 °C 的温度下进行反应。

表 1 α -羟基酮参与的 Aldol 缩合反应条件优化^a

Table 1 Optimization of aldol reaction of hydroxyacetone



Entry	Catalyst	Solvent	Yield /%	<i>dr</i> ^c (<i>syn/anti</i>)	<i>ee</i> ^d /%
1 ^e	1a	THF	60	6 : 1	78
2 ^f	1a	THF	89	8 : 1	82
3 ^f	1a	Ether	67	8 : 1	87
4 ^f	1a	Dioxane	80	8 : 1	74
5 ^f	1a	Toluene	38	6 : 1	66
6 ^f	1a	<i>n</i> -Hexane	74	5 : 1	28
7 ^f	1a	NMP	64	9 : 1	76
8 ^f	1a	NMP/ <i>n</i> -hexane	78	10 : 1	89
9 ^e	1a	NMP/ <i>n</i> -hexane	89	9 : 1	87
10 ^g	1a	NMP/ <i>n</i> -hexane	Trace	—	—
11 ^h	1a	NMP/ <i>n</i> -hexane	57	8 : 1	82
12 ⁱ	1a	NMP/ <i>n</i> -hexane	96	15 : 1	93
13 ⁱ	1b	NMP/ <i>n</i> -hexane	80	8 : 1	32
14 ⁱ	1c	NMP/ <i>n</i> -hexane	24	10 : 1	76

^a Unless otherwise stated, 0.4 mmol of hydroxyacetone with 0.2 mmol of aldehyde in 1 mL of solvent at ambient temperature (25 °C). ^b Isolated yield. ^c Determined by ¹H NMR analysis. ^d Determined by HPLC analysis. ^e CF₃SO₃H was additive. ^f CF₃COOH was additive. ^g CH₃COOH was additive. ^h PTSA was additive. ⁱ CF₃COOH was additive and the reaction performed at 0 °C.

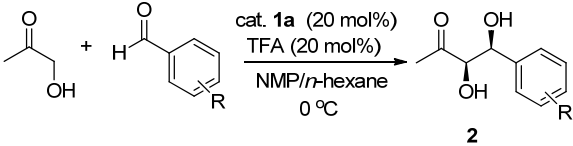
1.2 含氟咪唑啉有机催化剂作用下不对称 Aldol 反应底物拓展

在确定了最优反应条件后(表 1, Entry 12),我们对

该不对称 Aldol 有机催化反应的底物的普适性进行了考察. 首先, 我们选择了不同的醛, 其中包含了 12 个具有吸电子基团的醛类底物. 如表 2 所示, 含吸电子基团的醛类底物在该反应条件下均能给出较高收率(70%~96%)较优异的对映选择性的 *syn*-aldol 目标产物(表 2, Entries 1~12). 当取代基具有强吸电子特征时(如 NO₂, CF₃, CN), 得到较好的反应收率和优异的立体选择性(表 2, Entries 1~5). 但是, 当在芳香醛底物的对位是 F 或 Cl 时, 在该反应条件下, 仅获得了较低的收率和较差的对映选择性(表 2, Entries 8, 10), 这可能是由于氟原子或氯原子表现出较强的电场效应导致其反应的对映选择性降低.

表 2 含氟咪唑啉有机催化剂 **1a** 催化作用下不对称 Aldol 反应底物普适性研究^a

Table 2 Asymmetric aldol reaction of hydroxyacetone with substituted aldehydes catalyzed by catalyst **1a**



Entry	R	2	Time/h	Yield ^b /%	dr ^c (<i>syn</i> / <i>anti</i>)	ee ^d /%
1	4-NO ₂	2a	48	96	15 : 1	93
2	3-NO ₂	2b	96	80	15 : 1	99
3	2-NO ₂	2c	96	88	6 : 1	90
4	4-CF ₃	2d	96	86	33 : 1	97
5	4-CN	2e	96	93	9 : 1	90
6	2,4-Cl	2f	96	70	32 : 1	85
7	2-Cl	2g	96	80	10 : 1	93
8	4-Cl	2h	96	78	3 : 1	47
9	2-F	2i	96	83	3 : 1	96
10	4-F	2j	96	60	66 : 1	64
11	4-Br	2k	144	77	50 : 1	94
12	3-F	2l	144	70	3 : 1	66
13	H	2m	288	28	6 : 1	8
14	4-CH ₃ O	2n	288	40	5 : 1	3

^a Unless otherwise stated, 0.4 mmol of hydroxyacetone with 0.2 mmol of aldehyde in 1 mL of solvent. ^b Isolated yield. ^c Determined by ¹H NMR analysis. ^d Determined by HPLC analysis.

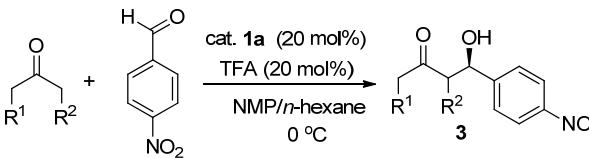
研究还发现, 当用苯甲醛、对甲氧基苯甲醛和羟基丙酮反应时, 在相同反应条件下, 该反应效率变的十分低下, 反应的速率很慢, 即使延长反应 12 d 后才能够得到目标化合物, 但产率较低、立体选择性极差, 对映选择性 *ee* 值不超过 10%(表 2, Entries 13, 14). 因此, 我们初步认为, 由于吸电子基团的吸电子效应, 含吸电子基团取代的苯甲醛表现出更高的反应活性, 使得亲核试剂更容易进攻其醛羰基碳, 从而有利于以较高收率、较理想的立体选择性完成 Aldol 产物的形成. 此外, 我们也选用了呋喃甲醛、噻吩甲醛、脂肪醛、肉桂醛作为反应

底物, 但反应收率和反应的立体选择性都不理想.

同时, 我们也对不同类型的酮(如丙酮、环戊酮、环己酮和二氢呋喃酮)与对硝基苯甲醛参与的不对称 Aldol 反应进行了考察. 如表 3 所示, 研究发现, 丙酮和四氢吡喃酮在该反应中仅仅得到了中等收率的化学选择性和立体选择性(**3a**, **3b**), 而环戊酮和环己酮在相同反应条件下, 能够实现更好的化学选择性和立体选择性(**3c**, **3d**).

表 3 含氟咪唑啉有机催化剂 **1a** 催化作用下不同类型的酮衍生物和对硝基苯甲醛参与的不对称 Aldol 反应研究^{a,b}

Table 3 Asymmetric aldol reaction of ketones with 4-nitrobenzaldehyde catalyzed by catalyst **1a**



Product	Yield (%)	<i>syn</i> : <i>anti</i>	ee (%)
3a (Acetone)	45%	8:1	54%
3b (Tetrahydropyranone)	62%	24:1	58%
3c (Cyclopentanone)	67%	8:1	72%
3d (Cyclohexanone)	75%	24:1	83%

^a Determined by ¹H NMR analysis. ^b Determined by HPLC analysis.

1.3 反应机理的初步探讨

通过已知化合物 **2** 和 **3** 的旋光值和高效液相色谱(HPLC)数据, 确定了产物的绝对构型为顺式 1,2-二醇衍生物. 此外, 通过对所合成的化合物 **2a** 进行单晶 X 射线衍射分析, 进一步确证了目标产物的立体构型为顺式 (3*R*,4*S*)的绝对构型.

根据相关文献^[10]报道, 我们提出了该不对称反应的反应机理. 如图 2 所示, 含氟咪唑啉和羟基丙酮反应首先形成烯胺, 由于 CF₃ 基团中氟原子具有很强的电负性, 其能够与烯胺上的氢原子形成稳定的 F—H 氢键, 构成稳定的环状结构. 因此, 烯胺中间体占优势立体构型的是 *Z*-烯胺. 在随后的 Aldol 反应过渡态形成过程中, 稳定 *Z*-烯胺从空间位阻最小的 *Re* 面进攻活化的醛羰基上碳原子, 高立体选择性地生成了顺式 *syn*-Aldol (3*R*,4*S*)目标化合物.

2 结论

设计并合成了含氟五元含氮杂环的有机小分子催化剂, 并将其成功地应用于 α -羟基酮和芳香醛的不对称

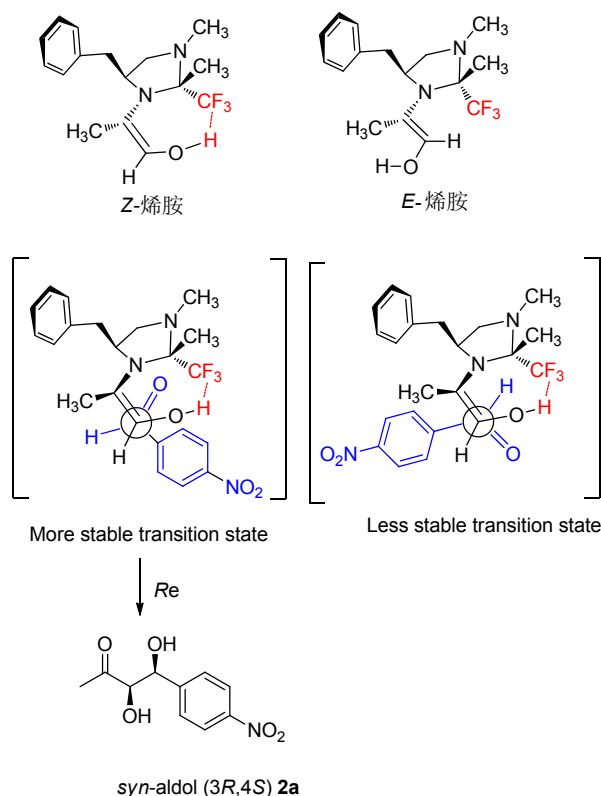


图2 含氟咪唑啉有机催化剂 **1a** 参与的不对称 Aldol 反应过渡态机理研究

Scheme 2 Proposed transition state of *syn*-Aldol reaction catalyzed by trifluoromethylated-imidazoline **1a**

Aldol 反应. 研究表明, 由于具有强吸电子的三氟甲基基团的引入, 含氟咪唑啉 **1a** 表现出优异的催化性能和立体选择性. 该催化剂在羟基丙酮和一系列醛的不对称 Aldol 缩合反应中取得了较好的结果, 最高产率达到 96%, 最高 *ee* 值达到 99%, *dr* 值达到 15 : 1, 合成了一系列顺式 1,2-二醇骨架(3*R*,4*S*)化合物. 该类化合物有可能在进一步有机合成或生理活性物质设计合成方面得到应用

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点测定使用北京泰克仪器有限公司 X-4 数字显示显微熔点测试仪; 核磁共振氢谱(500 MHz)、碳谱(125 MHz)和氟谱(470 MHz)采用美国 Bruker AVANCE-500 MHz 型核磁共振仪测定, 用 CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱采用安捷伦 6520 Q-TOF LC/MS 仪器测定. 除特别说明外, 所用溶剂剂均为市售分析纯, 均使用前纯化. 柱层析硅胶(试剂级, 300~400 目)购自青岛海洋化工有限公司, 直接使用. HPLC 测定中使用的手性色谱柱均外购. 并根据相关文献报道确定目标产物的绝对

构型.

3.2 催化剂的制备

在一干燥装有回流冷凝管的两口圆底瓶(100 mL)中依次加入(*S*)-*N*¹-甲基-3-苯基丙基-1,2-二胺(1.64 g, 10 mmol)、对甲苯磺酸(0.095 g, 0.5 mmol)、无水甲醇(50 mL). 将反应体系冷却到 0 °C 下后, 用注射器快速加入三氟丙酮(3.36 g, 30 mmol) 搅拌反应 1 h 后, 撤去冰水浴, 加热回流反应 24 h 后, 薄层色谱(TLC)检测原料(*S*)-*N*¹-甲基-3-苯基丙基-1,2-二胺反应完全后, 停止反应. 用旋转蒸发器减压下蒸去溶剂, 柱层析分离得到目标产物, 淋洗剂为 *V*(石油醚) : *V*(乙酸乙酯) = 20 : 1 ~ 10 : 1).

(2*R*,4*S*)-4-苄基-1,2-二甲基-2-三氟甲基咪唑啉(**1a**): 收率 60%, 无色液体. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.28~7.31 (m, 2H), 7.22~7.24 (m, 1H), 7.18~7.22 (m, 2H), 3.59~3.65 (m, 1H), 3.05 (dd, ²*J* = 13.5 Hz, ³*J* = 6.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, ²*J* = 13.5 Hz, ³*J* = 6.0 Hz, 1H), 2.66 (dd, ²*J* = 13.5 Hz, ³*J* = 8.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.42 (dd, ²*J* = 13.5 Hz, ³*J* = 8.0 Hz, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.30 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 138.3, 129.0, 128.7, 126.7 (q, ¹*J* = 287.5 Hz), 126.6, 78.6 (q, ²*J* = 27.5 Hz), 60.3, 56.7, 40.5, 35.8, 17.8; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ : -81.2 (s, 3F); IR (KBr) ν : 3439, 3087, 3028, 2924, 2855, 2795, 1497, 1185, 1142, 1095, 700 cm⁻¹; EI-HRMS calcd for C₁₃H₁₇F₃N₂ 258.1338, found: 258.1341.

(2*S*,4*S*)-4-苄基-1,2-二甲基-2-三氟甲基咪唑啉(**1b**): 收率 31%, 无色液体. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.28~7.31 (m, 2H), 7.20~7.23 (m, 3H), 3.58~3.63 (m, 1H), 2.93~2.96 (m, 1H), 2.85~2.88 (m, 1H), 2.82 (dd, ²*J* = 13.0 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H), 2.72 (dd, ²*J* = 13.0 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H), 2.48 (t, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.31 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 139.9, 129.3, 128.5, 126.8 (q, ¹*J* = 288.8 Hz), 126.2, 78.6 (q, ²*J* = 26.3 Hz), 59.3, 56.6, 42.2, 35.1, 18.9; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 470 MHz) δ : -77.5 (s, 3F); IR (KBr) ν : 3382, 3086, 3062, 2988, 2942, 2807, 1496, 1453, 1189, 1141, 1091, 700 cm⁻¹; EI-HRMS calcd for C₁₃H₁₇F₃N₂ 258.1338, found 258.1336.

3.2 不对称 Aldol 反应制备顺式 1,2-二醇衍生物

在一干燥反应瓶(5 mL)中依次加入催化剂 **1** (0.2 equiv.)、醛(1.0 equiv.)、羟基丙酮(2.0 equiv.)、三氟乙酸(0.2 equiv.)、正己烷和 *N*-甲基吡咯烷酮的混合液(体积比 1 : 1, 1 mL). 将反应体系冷却到 0 °C 搅拌反应, TLC 检测醛反应完全后, 停止反应. 用乙酸乙酯(2 mL × 3)将反应液从样品中转移到圆底烧瓶(50 mL)中, 用旋转蒸发

仪减压下蒸去溶剂, 用硅胶柱层析分离, 得到目标产物, 淋洗剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$ 。

按照标准合成方法, 称取催化剂 **1a** (10.32 mg, 0.040 mmol)、4-硝基苯甲醛(30.2 mg, 0.2 mmol)、羟基丙酮(29.6 mg, 0.4 mmol)、三氟乙酸(4.56 mg, 0.040 mmol), 反应得到淡黄色固体(3*R*,4*S*)-3,4-二羟基-4-(4-硝基苯)-2-丁酮(**2a**) (42.9 mg, 0.19 mmol), 淋洗剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=3:1$, 产率 96%, *ee* 93%。*ee* 值由高效液相色谱(HPLC)测定[手性 AD-H 柱, 淋洗剂: $V(\text{正己烷}):V(\text{异丙醇})=90:10$, 25 °C, 柱流速: 1.0 mL/min, $t_R=27.23$ min(次要顺式异构体), $t_R=37.00$ min(主要顺式异构体)]。m.p. 36~37 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8.23 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.40 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.74 (br, 1H), 2.78 (br, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 209.6, 150.5, 146.1, 127.4, 122.4, 80.2, 72.4, 26.6。

辅助材料(Supporting Information) 所有产物的 ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR 谱图及 HPLC 分析。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] For reviews, see: (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 65.
(b) Mahrwald, R. *Modern Aldol Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**, Vols. 1~2.
(c) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
(d) Houk, K. N.; List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 487.
(e) List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413.
- [2] (a) List, B.; Lerner, R. A. Barbas. C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
(b) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386.
- [3] For reviews, see: (a) Torii, H.; Nakadai, M.; Ishihara, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1983.
(b) Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2152.
(c) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2004**, 305, 1752.
(d) Cordova, A.; Zou, W.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Engqvist, M.; Liao, W. W. *Chem. Commun.* **2005**, 3586.
(e) Kano, T.; Takai, J.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3055.
(f) Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 1210.
(g) Suri, J. T.; Ramachary, D. B.; Barbas. C. F. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1383.
(h) Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas. C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 734.
(i) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffman, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471.
(j) Li, J.-Y.; Luo, S.-Z.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1747.
(k) Vellalath, S.; Romo, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 13934.
(l) Frias, M.; Cieslik, W.; Fraile, A.; Rosado-Abon, A.; Garido-Castro, A. F.; Yuste, F.; Aleman, J. *Chem.-Eur. J.* **2018**, 24, 10906.
- [4] For examples of *syn*-aldol reactions of ketones, see: (a) Ramasastry, S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas. C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 288.
(b) Luo, S.; Xu, H.; Li, J.; Zhang, L.; Cheng, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3074.
(c) Ramasastry, S. S. V.; Albertshofer, K.; Utsumi, N.; Tanaka, F.; Barbas. C. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 5572.
(d) Xu, X.-Y.; Wang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4247.
(e) Utsumi, N.; Imai, M.; Tanaka, F.; Ramasastry, S. S. V.; Barbas. C. F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3445.
(f) Ramasastry, S. S. V.; Albertshofer, K.; Utsumi, N.; Barbas. C. F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1621.
(g) Zhu, M.-K.; Xu, X.-Y.; Gong, L.-Z. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1390.
(h) Luo, S.; Xu, H.; Zhang, L.; Li, J.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 653.
- [5] (a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
(b) Begue, J. P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, Hoboken, **2008**.
(c) Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, John Wiley & Sons, Chichester, **2009**.
(d) Wan, W.; Ma, G.; Li, J.; Chen, Y.; Hu, Q.; Li, M.; Jiang, H.; Deng, H.; Hao, J. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1598.
(e) Wang, J.; Sanchez-Rosello, M.; Acena, J.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432.
(f) Lee, K. A.; Silverio, D. L.; Torker, S.; Robbins, D. W.; Haeffner, F.; Mei, F. W.; Hoveyda, A. H. *Nat. Chem.* **2016**, 8, 768.
(g) Rong, J.; Ni, C.; Wang, Y.; Kuang, C.; Gu, Y.; Hu, J. *Acta Chim. Sinica* **2017**, 75, 105 (in Chinese).
(荣健, 倪传法, 王云泽, 匡翠文, 顾玉诚, 胡金波, 化学学报, **2017**, 75, 105.)
(h) Xu, X.; Chen, H.; He, J.; Xu, H. *Chin. J. Chem.* **2017**, 35, 1665.
(i) Hui, R.; Zhang, S.; Tan, Z.; Wu, X.; Feng, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 3060 (in Chinese).
(惠人杰, 张士伟, 谭政, 吴小培, 冯柏年, 有机化学, **2017**, 37, 3060.)
- [6] (a) O'Hagan, D.; Bilton, C.; Howard, J. A. K.; Knight, L.; Tozer, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 605.
(b) Briggs, C. R. S.; O'Hagan, D.; Howard, J. A. K.; Yufit, D. S. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 119, 9.
(c) Gooseman, N. E. J.; O'Hagan, D.; Slawin, A. M. Z.; Teale, A. M.; Tozer, D. J.; Young, R. J. *Chem. Commun.* **2006**, 3190.
(d) Gooseman, N. E. J.; O'Hagan, D.; Peach, M. G.; Slawin, A. M. Z.; Tozer, D. J.; Young, R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 5904.
(e) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455.
(f) Cahard, D.; Bizet, V. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 135.
- [7] (a) Sparr, C.; Schweizer, W. B.; Senn, H. M.; Gilmou, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 3065.
(b) Diocco, D. A.; Oberg, K. M.; Dalton, D. M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10872.
- [8] For reviews, see: (a) List, B.; Shabat, D.; Barbas. C. F.; Lerner, R. A. *Chem.-Eur. J.* **1999**, 4, 881.
(b) Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2466.
(c) Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3367.
(d) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Harada, S.; Okada, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2169.
- [9] Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- [10] (a) Sarka, D.; Harman, K.; Ghosh, S.; Headley, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1051.
(b) Czarniecki, P.; Plutecka, A.; Gawronski, J.; Kacprzak, K. *Green Chem.* **2011**, 13, 1280.
(c) Paradowska, J.; Pasternak, M.; Gut, B.; Gryzlo, B.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 173.

(Zhao, C.)