

## 含氮杂环的 N—H 和 O—H 二氟甲基化反应

马星星<sup>a,b</sup> 轩晴晴<sup>b</sup> 宋秋玲<sup>\*,a,b</sup>

(<sup>a</sup> 华侨大学材料科学与工程学院 厦门 361021)

(<sup>b</sup> 华侨大学化学化工学院新一代物质转化研究所 厦门 361021)

**摘要** 有机氟化合物具有独特的化学、物理和生物性能，被广泛应用于医药、农药、新型功能材料、生命科学等领域。因此，发展便捷高效的合成方法，将单个的氟原子(—F)、二氟甲基(—CF<sub>2</sub>H)或者三氟甲基(—CF<sub>3</sub>)引入有机小分子，是有机合成领域的热点。相对于发展相对成熟的三氟甲基化反应，二氟甲基化反应发展相对滞后。利用廉价、易保存的溴二氟乙酸乙酯在 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 的条件下产生二氟卡宾，并顺利发生 N—H, O—H 的二氟甲基化反应，成功的将二氟甲基引入到有机小分子中。该反应的底物适用性很广，官能团的兼容性也很好，卤素、醛基、硝基、腈基等取代的底物均能顺利的发生反应。

**关键词** 含氟化合物；有机氟化学；碱催化；二氟卡宾；含氮杂环化合物

## N—H and O—H Difluoromethylation of *N*-Heterocycles

Ma, Xingxing<sup>a,b</sup> Xuan, Qingqing<sup>b</sup> Song, Qiuling<sup>\*,a,b</sup>

(<sup>a</sup> College of Materials Science & Engineering at Huaqiao University, Xiamen 361021)

(<sup>b</sup> Institute of Next Generation Matter Transformation,  
College of Chemical Engineering at Huaqiao University, Xiamen 361021)

**Abstract** It is known that fluorine is the strongest in electronegativity and a peculiar element. Fluorinated compounds are extensively applied in the areas of pharmaceuticals, agrochemical, materials, life sciences, etc., due to the unique chemical, physical and biological properties of fluorine-containing compounds. Therefore, the development of expedient synthetic strategies for the introduction of —F, —CF<sub>2</sub>H and —CF<sub>3</sub> into organic compounds has attracted much attentions of chemists. Although trifluoromethylation has been well developed, difluoromethylation has been less reported. We found that difluorocarbene (:CF<sub>2</sub>) could be generated *in situ* from ethyl bromodifluoroacetate (BrCF<sub>2</sub>COOEt) in the presence of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, which could go through N—H, O—H difluoromethylation smoothly. The scope of substrates was broad, and various functional groups, such as halogen, formyl group, nitro-group, nitrile and so on could be tolerated well. This would be a potential and practical reaction in modification of various bioactive drugs because benzimidazole, indazole and pyridine are the skeleton of medicine and nature molecule. In addition, a representative procedure for this reaction is as following: An oven-dried Schlenk tube (10 mL) was equipped with a magnetic stir bar, the substrates of nitrogen-containing or oxygen-containing (0.3 mmol), the base (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2 equiv., 0.6 mmol), ethyl bromodifluoroacetate (1.2 equiv., 0.36 mmol). The flask was evacuated and backfilled with N<sub>2</sub> for 3 times, acetone or acetonitrile as a solvent for 24 h under N<sub>2</sub> atmosphere. Where after the solvent concentrated in vacuo and the residue was purified by chromatography on silica gel with ethyl acetate : petroleum ether (EA : PE = 1 : 30) to afford the corresponding products.

**Keywords** fluorine-containing compounds; organofluorine chemistry; base-catalyzed; difluorocarbene; difluoromethylation; nitrogen-containing; oxygen-containing; heterocyclic compounds

## 1 引言

有机氟化合物具有特殊的物理、化学及生物活性，被广泛应用在医药、农药、新型材料等领域中<sup>[1]</sup>。虽然氟不参与生物的代谢过程，但是许多药物分子中含有氟，且具有重要的作用。比如二氟甲基(—CF<sub>2</sub>H)常被用引入药物分子以及用作生物电子等排体(bioisostere)<sup>[2]</sup>；

再比如罗氟司特(Roflumilast)一种被用于慢性阻塞性肺疾病的药物，以及具有抑制胃酸分泌功效的泮托拉唑(Pentoprazole)，分子中都含有—OCF<sub>2</sub>H 基团(图 1)。另外，用于治疗昏睡病的药物二氟甲基鸟氨酸(Eflornithin)的结构中也包含—CF<sub>2</sub>H 基团(图 1)。因此，发展高效简捷的合成方法，通过 C—F, N—F, O—F, S—F 等化学键的构造<sup>[3]</sup>，将—F, —CF<sub>2</sub>H, —CF<sub>3</sub> 等基团引入有机化合

\* E-mail: qsong@hqu.edu.cn

Received July 11, 2018; published November 7, 2018

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 (No. 21772046), the Recruitment Program of Global Experts and the Natural Science Foundation of Fujian Province (No. 2016J01064).

项目受国家自然科学基金(No. 21772046)、中组部青年千人计划和福建省自然科学基金(No. 2016J01064)资助。

物中具有重大的意义<sup>[4]</sup>.

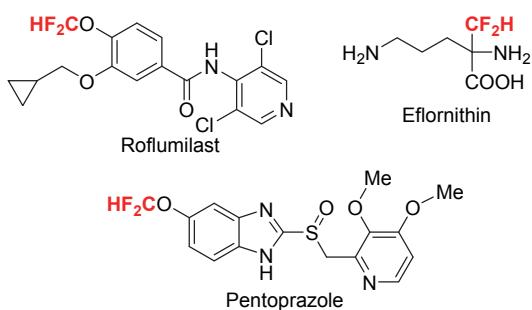


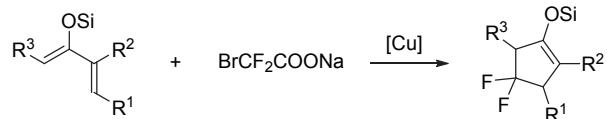
图1 含二氟基团的药物分子

Figure 1 Pharmaceutical molecule of containing difluoro-groups

氟源的选择对有机氟化合物的合成非常重要<sup>[5]</sup>. TMSCF<sub>2</sub>Br, BrCF<sub>2</sub>PO(OEt)<sub>2</sub>, BrCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, Bu<sub>3</sub>SnCF<sub>2</sub>H, (DMPU)<sub>2</sub>Zn(CF<sub>2</sub>H)<sub>2</sub> 等都可以作为二氟甲基的供体. 其中, 溴二氟乙酸乙酯(BrCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et)具有性质稳定, 易于储存和使用, 价格相对低廉等优点, 被广泛应用在有机氟化合物的合成中. 我们课题组也发展了新型的 Cu/B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> 催化体系<sup>[5f~5i]</sup>, 在该体系下从溴二氟乙酸乙酯(BrCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et)出发, 可以很好的原位生成二氟乙酸乙酯自由基(<sup>•</sup>CF<sub>2</sub>COOEt), 该自由基具有独特的反应活性, 可与多种自由基受体发生反应, 从而实现含氟化合物的合成.

在含氟化合物的合成中, 二氟甲基(-CF<sub>2</sub>H)的引入非常重要. 但是, 相对于合成策略相对成熟的三氟甲基化反应<sup>[6]</sup>, 二氟甲基化反应的发展相对落后<sup>[5a,5d,7]</sup>, 尤其是对 N- 和 O- 的二氟甲基化. 因此, 探索合成理想的二氟甲基化试剂, 并发展简洁高效的合成策略, 将二氟甲基引入药物分子或者天然产物中, 吸引了众多化学家们的参与, 另外, 由于含氮杂环广泛存在于这些分子中, 所以将二氟卡宾引入小分子中具有很好的潜质. 2016 年 Ichikawa 课题组<sup>[8a]</sup>报道溴二氟乙酸钠在 Cu(I) 作为催化剂的条件下, 可以很好的产生二氟卡宾, 并与烯醇硅醚发生[4+1]环加成反应, 得到含氟的五元环状化合物 (Scheme 1A). 同年, Zhang 课题组<sup>[5e]</sup>利用钯催化苯硼酸与溴二氟乙酸乙酯作用生成二氟甲基化的产物 (Scheme 1B) 及此课题组<sup>[5m]</sup>利用钯催化二氟卡宾偶联反应实现 ClCF<sub>2</sub>H 对芳基硼酸的偶联也进行了研究. Hu 课题组<sup>[5a]</sup>在 2017 年仅仅在碱的情况下用 TMSBrCF<sub>2</sub>H 作为二氟卡宾的来源完成了氧的二氟甲基化, 2007 年, 此课题组<sup>[7b]</sup>采用氯二氟碘酰基苯作为二氟甲基化试剂实现了 N-H 二氟甲基化反应 (Scheme 1C). 下面我们将讨论本课题组发展的无过渡金属催化的 (transition-metal-free) 二氟甲基化反应. 我们发现溴二氟乙酸乙酯在无机碱存在的条件下, 可以原位生成活泼的二氟卡宾, 并顺利的实现 N-H, O-H 的二氟甲基化反应 (Scheme 1D).

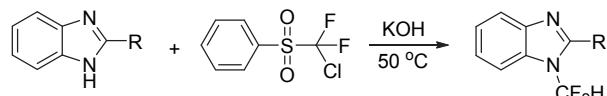
### (A) Ichikawa's work



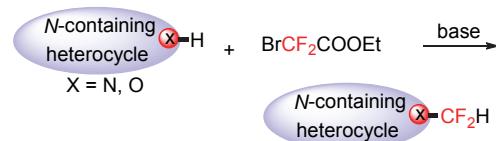
### (B) Zhang's work



### (C) Hu's work



### (D) This work



图式 1 二氟卡宾参与的反应

Scheme 1 Reactions with difluorocarbene

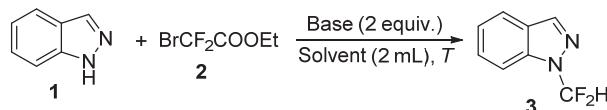
## 2 结果与讨论

### 2.1 反应条件优化

如何才能捕获二氟卡宾呢? 带着这样一个问题我们一直去尝试不同的具有富电子的底物, 最后考虑到吲唑和苯并咪唑类化合物在天然分子和药物分子中是一个很好的骨架, 另外其有一个裸露的 N-H 键并且具有亲核性. 我们首先尝试了吲唑(1a)和溴二氟乙酸乙酯(2)在 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 作为催化剂, 丙酮作为溶剂的条件下的反应 (表 1, Entry 1). 令我们开心的是, 该反应在 100 °C, 氮气保护下进行 24 h, 经后处理后可以以 88% 的收率得到二氟甲基化的目标产物 3. 紧接着, 我们考察了不同的碱对反应的影响 (Entries 2, 3); 发现在有机碱 1,8-二氮杂二环 [5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 作为催化剂的条件下, 反应的收率下降到 45%; 而在无机碱 (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 存在的条件下, 目标产物的分离收率可以提高到 95%. 同时, 我们也考察了反应时间的影响, 发现在 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在的条件下, 将反应时间缩短, 收率会有所降低 (Entry 3 vs. Entry 4). 我们也尝试了降低反应的温度 (Entries 5, 6), 发现当温度降低时反应的收率会有所降低. 接下来, 我们考察了溶剂对反应的影响 (Entries 7~9), 在 THF, CH<sub>3</sub>CN 中, 反应可以顺利的进行, 但是收率有所降低; 然后在 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 反应几乎不能发生. 因此, 溶剂对该反应的影响比较大. 经过条件筛选, 我们最终确定了该反应的最优条件: 吲唑 (1a), 溴二氟乙酸乙酯 (1.2 equiv.), 碳酸钠 (2.0 equiv.), 丙酮 (2 mL), 100 °C, 氮气氛围下反应 24 h.

表1 反应条件的筛选<sup>a</sup>

Table 1 Condition screenings for the difluoromethylation reaction of indazole with ethyl bromodifluoroacetate



Entry	Base	T/°C	Time/h	Solvent	Yield/%
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100	24	Acetone	88
2	DBU	100	24	Acetone	45
3	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100	24	Acetone	>99 (95) <sup>b</sup> (84%) <sup>c</sup>
4	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100	12	Acetone	75
5	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90	24	Acetone	86
6	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	24	Acetone	80
7	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100	24	THF	81
8	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100	24	CH <sub>3</sub> CN	84
9	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100	24	DMF	trace

<sup>a</sup> Reaction condition: 1 (0.3 mmol), ethyl bromodifluoroacetate (2) (1.2 equiv.), base (2 equiv.), solvent (2 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere at 100, 90, 80 °C for 24 or 12 h, GC yield. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> 1 (3 mmol) for 48 h.

## 2.2 底物的拓展

确定了最优反应条件后, 我们对二氟甲基化反应底物的普适性和官能团兼容性进行了考察(表 2). 我们发现苯环上取代基的电子效应和空间效应对吲唑的二氟甲基化反应影响较小(**3a**~**3g**); 无论给电子基团还是吸电子基团, 均能以较高的收率得到目标产物. 紧接着, 我们还考察了苯并咪唑类化合物<sup>[9]</sup>的反应情况, 我们知道苯并咪唑类化合物两个 N 原子存在互变异构, 无取代

的或 2-取代的苯并咪唑的两个 N 原子的化学环境是一样的, 但是 5-或者 6-取代的苯并咪唑就不一样了. 我们首先考察了无取代的苯并咪唑的反应情况, 并以 93% 的分离产率得到二氟甲基化产物(**3h**). 接着, 我们研究了苯环上取代基的位次和电子效应对反应的影响(**3i**~**3o**), 值得高兴的是各种取代的苯并咪唑均能很好的参与反应; 证明了我们的反应体系的底物普适性很好. 我们考察 2-取代的苯并咪唑的反应情况(**3p**~**3aa**), 发现不管是烷基取代基还是芳香取代基均能以较高的收率得到目标产物. 而取代基的电子效应和空间效应对反应影响较小. 比如 2-蒽基取代的苯并咪唑, 也能以 84% 的收率给出目标产物(**3z**). 最后我们还考察了苯并三唑在最优条件下的反应情况, 反应进行的很顺利, 可以以 90% 的收率得到目标产物(**3ab**)(表 2).

吲唑、苯并咪唑等化合物在我们的催化体系中可以顺利的发生. 因此, 我们推断含有羟基的化合物也可以发生 O—H 二氟甲基化反应. 首先, 我们尝试了 6-甲基-2-羟基吡啶(**4a**)在最优条件下的反应, 令我们高兴的是, 相应的 O—H 二氟甲基化的产物(**5a**)果然可以顺利得到(70% 分离收率). 为了进一步提高收率, 我们对反应条件又进行了筛选, 发现将溶剂换成 CH<sub>3</sub>CN 时, 目标产物的分离收率可以提高到 96%. 接着, 我们考察了 O—H 二氟甲基化反应的底物普适性(表 3). 该反应的官能团兼容性非常好, 卤素、醛基、硝基、腈基等取代的 2-羟基吡啶均能很好的参与反应, 以非常好的收率给出目标产物, 并且不受取代基位次的影响(**5a**~**5k**). 除此之外, 2-羟基喹啉、1-羟基异喹啉、2-羟基喹喔啉、4-羟基

表2 吲唑和苯并咪唑的底物拓展

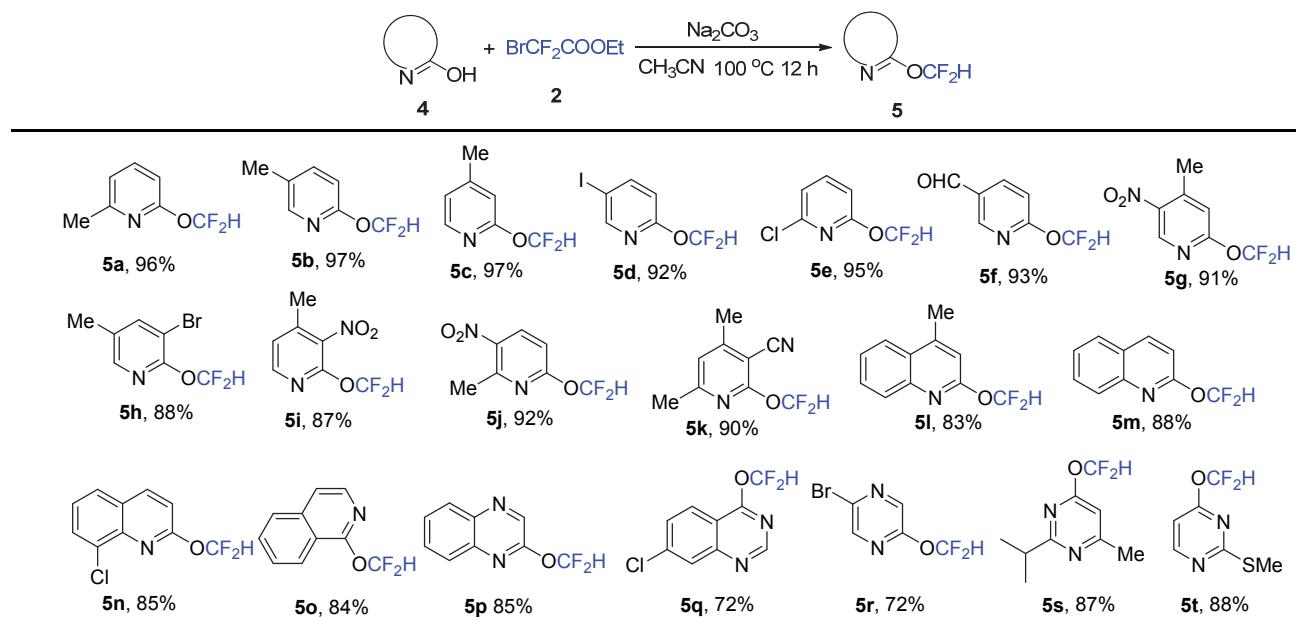
Table 2 Substrates scope of indazole and benzimidazole

		1	2	100 °C, 24 h, acetone	3
	3a, R = H, 95%				
	3b, R = Me, 93%				
	3c, R = OMe, 97%				
	3d, R = Cl, 92%				
	3e, R = Br, 89%				
	3f, R = NO <sub>2</sub> , 87%				
	3g, 95%				
	3h, 93%				
	3i, 93% (2.5:1) <sup>b</sup>				
	3j, R = Me, 88% (1:1) <sup>b</sup>				
	3k, R = Br, 89% (1:1) <sup>b</sup>				
	3l, R = Cl, 91% (1:1) <sup>b</sup>				
	3m, R = COMe, 96% (1.25:1) <sup>b</sup>				
	3n, R = CN, 90% (1.25:1) <sup>b</sup>				
	3o, 89% (1:1) <sup>b</sup>				
	3p, 92%				
	3q, 97%				
	3r, R = H, 92%				
	3s, R = Me, 83%				
	3t, R = tBu, 86%				
	3u, R = OEt, 90%				
	3v, R = F, 88%				
	3w, R = Cl, 92%				
	3x, R = CF <sub>3</sub> , 86%				
	3y, 87%				
	3z, 84%				
	3aa, 78%				
	3ab, 90%				

<sup>a</sup> Reaction condition: 1 (0.3 mmol), ethyl bromodifluoroacetate (2) (1.2 equiv.), base (2 equiv.), acetone (2 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere at 100 °C for 24 h. Isolated yield. <sup>b</sup> Mixture ratio.

表3 O—H二氟甲基化反应的底物拓展<sup>a</sup>

Table 3 Substrates scope of 2-OH N-containing heterocycle compounds



<sup>a</sup> Reaction condition: 4 (0.3 mmol), ethyl bromodifluoroacetate (2) (1.2 equiv.), base (2 equiv.), CH<sub>3</sub>CN (2 mL) under N<sub>2</sub> atmosphere at 100 °C for 24 h. Isolated yield.

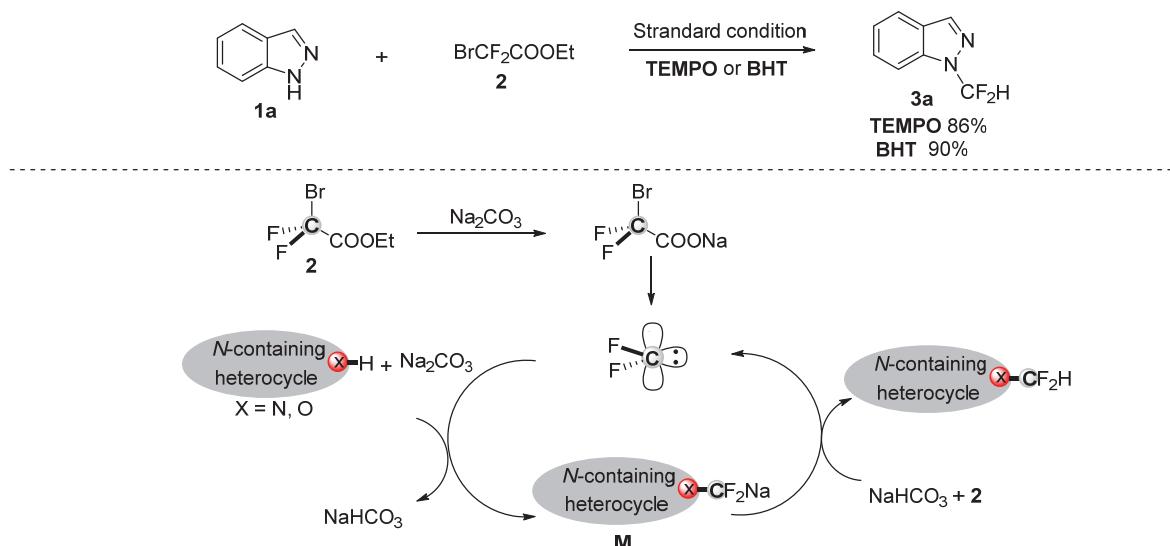


图2 探究机理的控制实验以及可能的机理

Figure 2 Control experiment of mechanism studies and possible mechanism

喹唑啉等也能很好进行反应(5l~5q)。最后,我们还考察了2-羟基吡嗪、4-羟基嘧啶类化合物,其均能以较好的收率给出目标产物(5r~5t)(表3)。

### 2.3 机理的探究

在机理的研究过程中,我们在反应体系中加入自由基捕获剂(TEMPO和BHT),反应结束后,产率并未受到影响,说明反应不是经过自由基的机理进行的(图2)。根据实验现象和已有的文献<sup>[5c,10]</sup>,我们提出了可能的反应机理(图2)。我们认为BrCF<sub>2</sub>COOEt在碱(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)的作用下水解生成溴二氟乙酸钠(BrCF<sub>2</sub>COONa),其在加热的

情况下脱羧生成二氟卡宾(:CF<sub>2</sub>)。紧接着底物中的N—H(或者O—H)在碱的存在下脱掉质子并与二氟卡宾作用生成中间体M和碱NaHCO<sub>3</sub>,最后中间体M和碱NaHCO<sub>3</sub>通过阳离子置换生成目标产物,另一分子BrCF<sub>2</sub>COOEt在Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的作用下生成二氟卡宾,并进一步参与反应。

### 3 结论

本反应利用廉价、易保存的溴二氟乙酸乙酯在Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的条件下产生二氟卡宾,并顺利发生N—H,

O—H 的二氟甲基化反应，成功的将二氟甲基引入到有机小分子中。该反应的底物适用性很广，官能团的兼容性也很好，卤素、醛基、硝基、腈基等取代的底物均能顺利的发生反应。该反应可以简洁高效的将二氟甲基导入药物分子中，对修饰药物分子具有很大的意义。

## 4 实验部分

分别将反应物 **1** 或 **4** (0.3 mmol)，碱(2 equiv.)和溴二氟乙酸乙酯(1.2 equiv.)加入 Schlenk 反应管中；盖上橡胶塞；置换氮气(3 次以上)；然后用注射器加入 2 mL 溶剂；之后置于油浴锅中在 100 °C 下搅拌 24 h。反应结束后，干燥浓缩，得到的残留物通过层析柱分离得到目标产物。

## References

- [1] (a) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881; (b) Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature* **2011**, *473*, 470; (c) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds Chemistry and Applications*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2000**; (d) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308; (e) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320; (e) Wang, J.; Sanchez-Rosello, M.; Acen, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432; (f) Brahms, D.; Dailey, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1585; (g) Dolbier, W.; Battiste, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071; (h) Fedoryński, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1099; (i) Ed.: Hiyama, T., *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, New York, **2000**; (j) Hong, M.; Min, J.; Wang, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1907. (洪梅, 闵洁, 王石发, 有机化学, **2018**, *38*, 1907.)
- [2] (a) Erickson, J. A.; McLoughlin, J. I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1626; (b) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529; (c) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305; (d) Prakash, G. K. S.; Chacko, S. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2008**, *11*, 793; (e) Feng, Z.; Min, Q.-Q.; Fu, X.-P.; An, L.; Zhang, X. *Nature Chem.* **2017**, *9*, 918; (f) Ge, S.; Chaladaj, W.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4149; (g) Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 797; (h) Xu, C.; Guo, W.-H.; He, X.; G, Y.-L.; Zhang, X.-Y.; Zhang, X. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1170; (i) Gu, Y.; Leng, X.; Shen, Q. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5405; (j) Ran, Y.; Lin, Q.-Y.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7001.
- [3] (a) Hu, J.; Zhang, W.; Wang, F. *Chem. Commun.* **2009**, 7465; (b) Hu, J.; Ni, C. *Synthesis* **2014**, *46*, 842; (c) Leo, A.; Hansch, C.; Elkins, D. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525; (d) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165; (e) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827; (f) Manteau, B.; Pazenok, S.; Vors, J. P.; Leroux, F. R. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 140. (g) Rong, J.; Ni, C.; Wang, Y.; Kuang, C.; Gu, Y.; Hu, J. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 105. (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) Sun, X.; Wang, W.; Ma, J.; Yu, S. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 115. (孙晓阳, 王文敏, 马晶, 俞寿云, 化学学报, **2017**, *75*, 115); (i) Zhou, N.; Xu, P.; Li, W.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 60. (周能能, 肖攀, 李伟鹏, 成义祥, 朱成建, 化学学报, **2017**, *75*, 60); (j) Zhang, L.; Wu, B.; Chen, Z.; Hu, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 2028. (章吕烨, 吴彬强, 陈张涛, 胡锦锦, 曾晓飞, 钟国富, 有机化学, **2018**, *38*, 2028); (k) Chen, C.; Fu, L.; Chen, P.; Liu, G. *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 1781.
- [4] (a) Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature* **2011**, *473*, 470; (b)
- [5] (a) Xie, Q.; Ni, C.; Zhang, R.; Li, L.; Rong, J.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3206; (b) Li, L.; Wang, F.; Ni, C.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12390; (c) Gu, J.-W.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5384; (d) Flynn, R. M.; Burton, D. J. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 815; (e) Feng, Z.; Min, Q.-Q.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 44; (f) Ke, M.; Song, Q. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3654; (g) Ke, M.; Song, Q. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2222; (h) Ke, M.; Song, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 384; (i) Ke, M.; Feng, Q.; Yang, K.; Song, Q. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 150; (j) Taguchi, T.; Kitagawa, O.; Morikawa, T.; Nishiaki, T.; Uehara, H.; Endo, H.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6103; (k) Araki, K.; Inoue, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3913; (l) Belhomme, M.-C.; Poisson, T.; Panneccoucke, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3428; (m) Feng, Z.; Min, Q.-Q.; Fu, X.-P.; An, L.; Zhang, X. *Nature Chem.* **2017**, *9*, 918.
- [6] (a) Burton, D. J.; Wiemers, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5014; (b) Wiemers, D. M.; Burton, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 832; (c) Zheng, J.; Lin, J.-H.; Deng, X.-Y.; Xiao, J.-C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 532; (d) Brooks, A. F.; Topczewski, J. J.; Ichishii, N.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4545; (e) Huiban, M.; Tredwell, M.; Mizuta, S.; Wan, Z.; Zhang, X.; Collier, T. L.; Gouverneur, V.; Passchier, J. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 941; (f) van der Born, D.; Sewing, C.; Herscheid, J. D. M.; Windhorst, A. D.; Orru, R. V. A.; Vugts, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11046; (g) Ivashkin, P.; Lemonnier, G.; Cousin, J.; Grégoire, V.; Labar, D.; Jubault, P.; Panneccoucke, X. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 9514; (h) Ruhl, T.; Rafique, W.; Lien, V. T.; Riss, P. *J. Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6056.
- [7] See reviews for the formation of :CF<sub>2</sub>H (a) Fu, X.-P.; Xiao, Y.-L.; Zhang, X. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 143; (b) Zhang, W.; Zhu, L.; Hu, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10569. See reviews for difluoro-cyclopropanes: (c) Toshiyuki, I. *Current Fluoroorganic Chemistry*, Vol. 949, ACS Symposium Series, American Chemical Society, **2007**, pp. 352–362; (d) Burch, J. D.; Barrett, K.; Chen, Y.; DeVoss, J.; Eigenbrot, C.; Goldsmith, R.; Ismaili, M. H. A.; Lau, K.; Lin, Z.; Ortwin, D. F.; Zarrin, A. A.; McEwan, P. A.; Barker, J. J.; Ellebrandt, C.; Kordt, D.; Stein, D. B.; Wang, X.; Chen, Y.; Hu, B.; Xu, X.; Yuen, P.-W.; Zhang, Y.; Pei, Z. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3806; (e) Dantzig, A. H.; Shepard, R. L.; Law, K. L.; Tabas, L.; Pratt, S.; Gillespie, J. S.; Binkley, S. N.; Kuhfeld, M. T.; Starling, J. J.; Wrighton, S. A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *290*, 854; (f) Itoh, T.; Kanbara, M.; Ohashi, M.; Hayase, S.; Kawatsura, M.; Kato, T.; Miyazawa, K.; Takagi, Y.; Uno, H. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1112.
- [8] (a) Fuchibe, K.; Aono, T.; Hu, J.; Ichikawa, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4502; see reviews for [3+2] and [2+2+1] cyclizations: (b) Coscia, R. W.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2496 and refs therein; (c) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49; (d) Frühauf, H.-W. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523; see reviews for Junji Ichikawa's previous works about transition metal difluorocarbene complexes: (e) Aono, T.; Sasagawa, H.; Fuchibe, K.; Ichikawa, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5736.
- [9] Imidazole derivatives play an important role in chemical and biological systems, see reviews: (a) Bando, T.; Sugiyama, H. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 935; (b) Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 317; (c) Townsend, L. B. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 533; (d) Palui, G.; Aldeek, F.; Wang, W.; Matoussi, H. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 193.
- [10] (a) Ma, X.; Zhou, Y.; Song, Q. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4777; (b) Ma, X.; Mai, S.; Zhou, Y.; Cheng, G.-J.; Song, Q. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8960.

(Lu, Y.)