

二氟环丙烯参与的有机反应研究进展*

黄家翩^a 刘飞^a 吴劼^{*,a,b}

(^a 台州学院 医药化工学院&高等研究院 台州 318000)

(^b 中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)

摘要 近年来, 二氟环丙烯参与的有机反应受到广大有机化学工作者的关注, 并取得了突飞猛进的发展, 其参与的反应主要包括: (1)环化反应: a)过渡金属催化的含导向基 C—H 键活化环化反应; b)无导向基的环化反应; (2)氢化还原反应; (3)作为氟源试剂的氟化反应. 本文综述了近十年来二氟环丙烯的合成方法及其应用的研究进展, 重点阐述了二氟环丙烯参与的有机转化反应.

关键词 过渡金属催化; C—H 键活化; 环化反应; 氢化还原; 氟化反应

Recent Advances in the Transformation of Difluorocyclopropenes*

Huang, Jiapian^a Liu, Fei^a Wu, Jie^{*,a,b}

(^a School of Pharmaceutical and Chemical Engineering & Institute for Advanced Studies, Taizhou University, Taizhou 318000, China)

(^b State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China)

Abstract In recent years, organic reactions involving difluorocyclopropenes have attracted the attention of organic chemists and have made great progress. The reactions mainly include: (1) cyclization: a) transition-metal catalyzed C—H bond activation cyclization with directing groups; b) cyclization reactions with non-directing groups; (2) hydrogenation reduction; (3) fluorination as “F” source reagents. In this paper, the synthesis methods and applications of difluorocyclopropenes in past 10 years are summarized. The conversion reactions of difluorocyclopropenes are emphasized. Additionally, difluorocyclopropenes have aroused considerable interests both from a structural standpoint and their participation in various ring-opening reactions. Given the increasing application of cyclopropyl skeleton in the development of drugs and unarguable importance of fluorinated compounds in medicinal chemistry and agrochemistry, it is no doubt that difluorocyclopropenes are encountered into bioactive molecular and at present lie among “emerging fluorinated motifs”. Although the synthesis and application of structurally diverse difluorocyclopropenes have been witnessed in the past decade, the most widely used methods for the preparation of these compounds include difluoromethylenation of alkynes and difluoromethylation of heteroatom nucleophiles (such as NaF, NaI, ⁿBuN₄X, etc.) with a difluorocarbene reagent, which can be generated from various precursors (such as TMSCF₃, TMSCF₂X, Ph₃P⁺CF₂CO₂[−], TFDA, etc.). For the transition metal-catalyzed cyclization of difluorocyclopropenes, some common metal salts (such as rhodium, ruthenium, copper, palladium, silver) are used as catalysts. Moreover, the metallic hydrogen (M—H) reduction strategy is a simple and efficient method for the hydrogenation reduction of difluorocyclopropenes leading to difluorocyclopropanes, and the asymmetric hydrogenation reduction of difluorocyclopropenes can be achieved in the presence of chiral ligands. In fluorination reactions, difluorocyclopropenes have some advantages that cannot be achieved by traditional fluorination reagents for the direct fluorination and functionalization of hydroxyl groups (such as fluorination of polyhydroxyl alcohols). Of course, the biggest disadvantage of difluorocyclopropene as a fluorine source lies in its poor atomic economy, which has been criticized. Despite the remarkable achievements in the reactions of difluorocyclopropenes, there are still many issues that need to be addressed. For instance, difluorocyclopropenes are rarely applied in traditional radical reactions, photocatalysis, electrocatalysis and flow chemistry. Hopefully, difluorocyclopropenes can gradually appear in photo- and electro-catalyzed radical chemistry, and the related asymmetric reactions will also get more attention and development in the near future.

Keywords transition metal-catalyzed; C—H bond activation; cyclization; hydrogenation reduction; fluorination

* Dedicated to the 90th anniversary of *Acta Chimica Sinica*.

Dedicated to Professor Li-Xin Dai on the occasion of his 100th birthday.

* E-mail: jie_wu@fudan.edu.cn

Received March 21, 2023; published April 20, 2023.

Project supported by National Natural Science Foundation of China (No. 22171206) and Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. Z23B020002).

* 庆祝《化学学报》创刊 90 周年.

谨以此文献给戴立信教授百岁生日!

项目受国家自然科学基金(No. 22171206)和浙江省自然科学基金(No. Z23B020002)资助.

1 引言

众所周知, 由于氟原子的电负性高, 体积小, 在某些情况下, 氟还能提高生物活性分子以及材料的性能^[1]等缘故, 选择性地将氟原子或含氟结构引入到有机分子中已成为药物设计和新功能材料开发的常规及重要的策略^[2]. 在用于修饰分子性质的各种氟化基团中, 二氟亚甲基($-\text{CF}_2-$)是最常见之一^[2-3]. 二氟亚甲基在生物学研究中也被认为是氧原子的生物电子等排体^[4]. 另一方面, 环丙烯作为最小的不饱和碳环, 以其独特的结构吸引了有机化学家的注意. 环丙烯具有较高的环张力^[5], 是一种具有广泛活性的极活泼单元, 环丙烯衍生物在各种化学试剂(如亲电试剂、亲核试剂、自由基、有机金属)和外力(热和光)的作用下, 会发生各种反应, 如: 开环反应、异构化反应、C—C 偶联反应、C—H 活化反应、环加成反应、热照射和光照射反应、酸碱催化反应^[6]. 另外, 含氟环丙烯类化合物, 尤其是三氟甲基取代的环丙烯是一种重要的含氟化合物合成子^[7], 受此启发以及鉴于二氟亚甲基和环丙烯各自特性, 如果在环丙烯环上引入双氟原子, 完全可预料地会改变环丙烯分子的结构和反应活性, 环丙烯反过来也增加了 C—F 键的极性, 如此一来, 两者结合便可得到一种新颖的、多功能的二氟环丙烯类化合物(difluorocyclopropenes). 随着有机化学家对二氟环丙烯的研究逐步深入, 二氟环丙烯正成为有机氟化学中的一类重要化合物.

虽然二氟环丙烯类化合物可以通过多种方式合成^[8], 但炔烃与二氟卡宾的结合却是应用最广泛的方法^[9]. 在过去二十年里, 炔烃合成二氟环丙烯及其衍生物主要包含以下几种方法, 如图1所示, 2003年, Brisdon课题组^[10]发现在 1-三苯基(硅)-2-三氟甲基-乙炔乙醚溶液中滴加叔丁基锂能以 50%~90% 收率得到二氟环丙烯类化合物, 然而该方法有底物范围窄、实验操作危险系数大等缺点. 随后, 陈庆云课题组^[11]和肖吉昌课题组^[12]先后利用新的二氟甲基试剂(TFDA)与 NaF 结合, 得到的二氟甲基卡宾($:\text{CF}_2$)加成到炔醇酯的炔基上制备酯基取代的二氟环丙烯类化合物. 2011年, 胡金波和 Prakash 等^[13]共同报道了(三氟甲基)三甲基硅烷(TMSCF₃)与 NaI 结合与各种取代的炔烃生成二氟环丙烯类化合物, 在此之后, Yagupolskii 课题组^[14]以及 Shibata 课题组^[15]分别将该方法运用到各种取代基炔烃制备二氟环丙烯衍生物. Charette 课题组^[16]甚至将该方法拓展到流体化学中. 同年, 胡金波课题组^[17]再次发展了一种新的二氟甲基试剂(TMSCF₂X), 在相同阴离子的相转移催化剂(ⁿBuN₄X)引发下能够与炔烃生成二氟环丙烯类化合物. 肖吉昌课题组^[18]在二氟甲基试剂上做了大量研究, 2015年, 该组发展了一种新型磷酸盐二氟甲基试剂($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$), 同样实现了从炔烃制备二氟环丙烯类化合物.

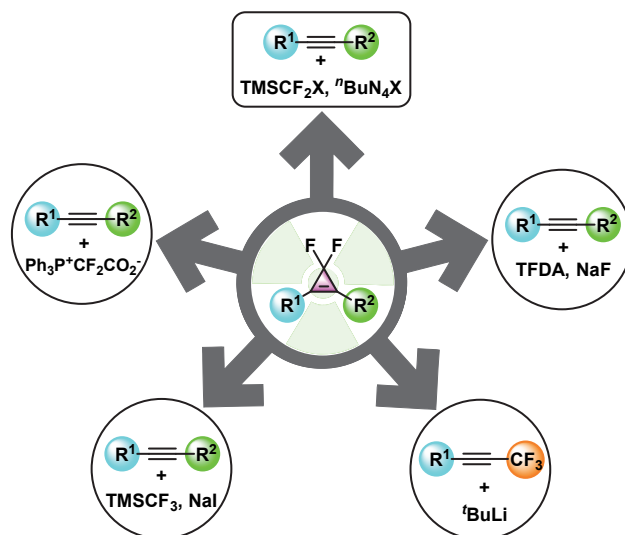


图1 二氟环丙烯的合成

Figure 1 The synthesis of difluorocyclopropenes

2 二氟环丙烯参与的有机转化反应

2.1 二氟环丙烯参与的反应

2.1.1 过渡金属催化的含导向基 C—H 键活化环化反应

在过去的几十年里, C—H 键直接官能化领域取得了重大进展^[19]. C—H 键活化是一种“从简单到复杂”的转变, 在大自然数百万年的进化中已经完善了这种转变. 值得注意的是, 在选择性裂解 C—H 键的策略中, 过渡金属催化的 C—H 活化已成为一种引入各种官能团的快速手段. 例如, 钯、钌、铑和铜等过渡金属配合物已被广泛应用于 C—H 键的直接转化^[20].

在这些过渡金属催化剂中, 令人瞩目的是高价态的 d⁶ 族金属铑催化剂($\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$)^[21], 其具有活性高、底物范围广、条件温和、官能团兼容性好等特点. $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ 配合物与二价钯物种在以下方面不同: (1) $\text{Rh}^{\text{III}}-\text{C}_{\text{sp}^2}$ 键比典型的 $\text{Pd}^{\text{II}}-\text{C}$ 和 $\text{Ru}^{\text{II}}-\text{C}$ 键极化更强, 反应性更强. 高价态的铑降低了电子从金属返回到芳基环 π^* 轨道的趋势, 导致 $\text{Rh}-\text{C}$ 键具有更明显的单键特征; (2) $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ 配合物为八面体构型, 对于 Cp^* 配体和环金属芳烃, 只剩下一个配位点, 是留给偶联试剂的, 因此, 不需要额外添加配体; (3) Cp^* 配体适当的位阻提供了重要的帮助. 在 C—H 活化过程中, 空间位阻的影响不大, 但在环金属化后, 空间位阻会在一定程度上增加, 导致基态失稳, 从而有利于后续配位数减少的反应(如还原消除或插入); (4) Cp^*Rh 配合物, 特别是与环金属化基团进一步配位时, 具有热稳定性, 不易分解.

基于这些研究背景, 探究二氟环丙烯能否参与 C—H 键活化反应, 有机化学家们首先想到的是三价态的 d⁶ 族金属铑催化剂. 2021年, 周志和易伟课题组^[22]发展了 $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ 催化的 N-甲氧基苯酰胺苯环上 C—H 键活化与二氟环丙烯的[4+3]环加成反应(图 2a). 几乎同时, 王洪根课题组、贺益苗课题组以及孙青课题组^[23]联合报道

了类似反应(图 2b). 该反应在温和的条件下合成了一系列的单氟取代七元内酰胺杂环化合物.

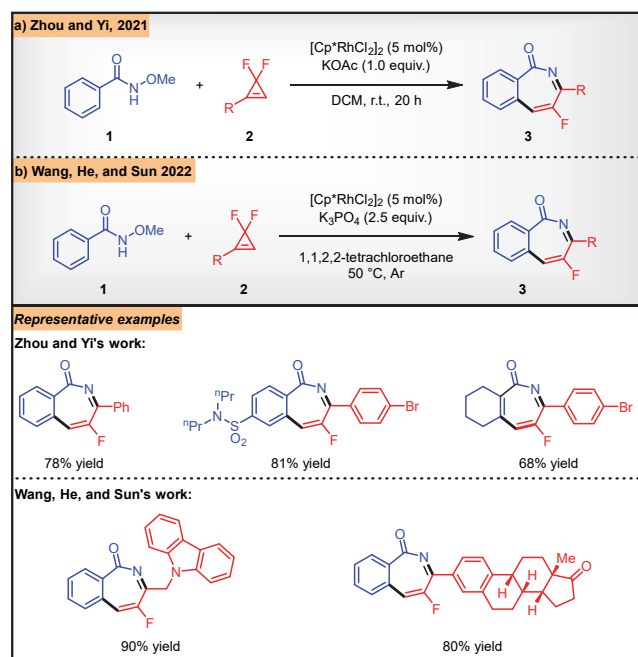


图2 铑催化 *N*-甲氧基苯酰胺与二氟环丙烯的环化反应

Figure 2 Rhodium-catalyzed annulation reaction of *N*-methoxybenzamide with difluorocyclopropenes

两个工作的作者对该反应均做了大量的控制实验以及理论计算. 计算结果显示, 该反应中的 HOAc 辅助了 C—N 键的形成过程, 同时发生的氟消除扩环过程是该反应历程的关键步骤. 氧化还原过程中经过了 Rh^{III} — Rh^{V} — Rh^{III} 转变历程. 具体的催化循环机理如图 3 所示. 首先, 金属催化剂经过配体交换生成活性物种 **3A**, 紧接着 **1a** 与活性物种 **3A** 发生可逆的金属化过程生成五元环铑中间体 **3B**, 随后二氟环丙烯 **2a** 烷基插入到 **3B** 中得到 **3C** 物种, 在 HOAc 作用下, 该物种经过氧化加成生成四价铑七元环中间体 **3D**, 该中间体迅速发生 C—N 键还原消除得到中间体 **3E**, 与此同时, 在 HOAc 的作用下, **3E** 同时发生 C—F 键断裂和扩环过程得到最终产物 **3**.

同年, 吴勇课题组^[24]报道了在金属铑催化下, 含氮杂环, 芳基取代的二氟环丙烯以及水三组分反应得到相应的含氮杂环化合物(图4). 在本工作中, 作者对含导向基的杂环着重考察, 2-苯基喹啉酮 **4**, 2-苯基吡啶 **7**, *N*-亚硝基苯胺 **9** 均能实现苯环邻位 C—H 键活化与芳基二氟环丙烯 **5** 及水反应. 同时, 作者还考察了 8-甲基喹啉 **11**、二氟环丙烯 **5** 及水实现甲基 C_{sp^3} —H 键酰化反应.

此外, 该课题组发现 2-苯基喹啉酮 **4**, 二氟环丙烯 **5** 以及水在金属 Ru 催化下, 却能生成螺环化合物 **13** (图 5). 作者推出了两条可能的反应路线来说明相同原料情况下得到不同产物的原因. 首先, 金属催化剂与配

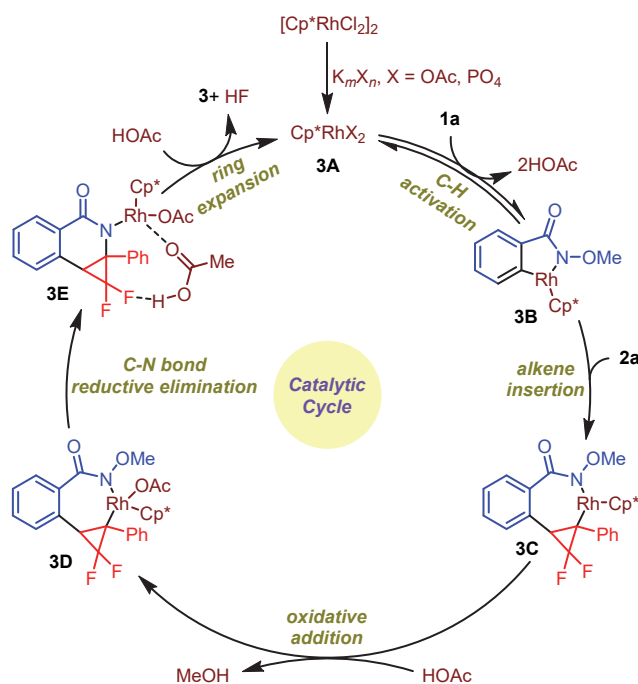


图3 可能的机理

Figure 3 Possible mechanism

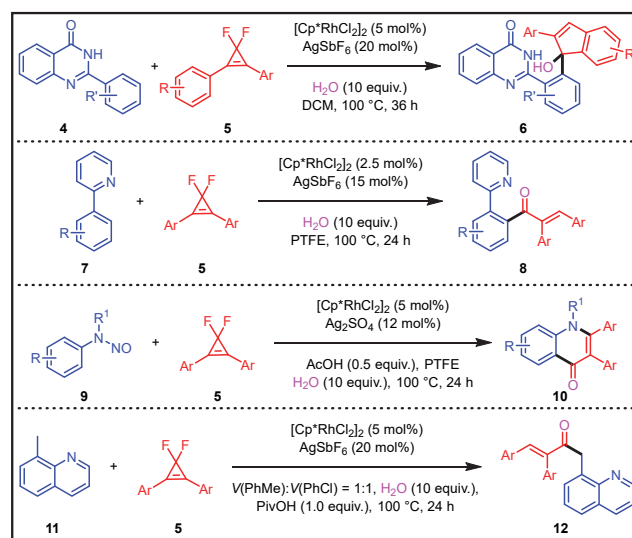


图4 铑催化的杂环芳烃、二氟环丙烯和水的三组分反应

Figure 4 Rh-catalyzed three-component reactions of heteroarenes, difluorocyclopropenes and water

阴离子催化剂发生配体交换生成活性物种 (MLX_2), 该活性物种与 2-苯基喹啉酮 **4a** 结合生成中间体 **5A**. 另一方面, 在水的作用下, 二苯基二氟环丙烯 **5a** 能够脱氟生成环丙烯酮 **5a'**, **5a'** 氧化加成到 **5A** 上得到 **5C**. 紧接着 **5C** 迅速发生还原消除得到 **5D**. 当以 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 为催化剂时, 中间产物 **5D** 经过苯基 C—H 键活化和分子内亲核攻击得到中间产物 **5F**, 其在质子酸作用下生成产物 **12a**, 并再生催化剂进入下一个催化循环; 另一方面, 以 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 为催化剂时, 中间体 **5D** 发生分子内亲核攻

击,同时 C—O 键裂解生成中间体 **5G**,随后苯基 C—H 键活化释放出分子 H_2O 同时得到中间体 **5H**.最后,中间产物 **5H** 经还原消除生成产物 **13a**,再生钌催化剂进入下一个催化循环.

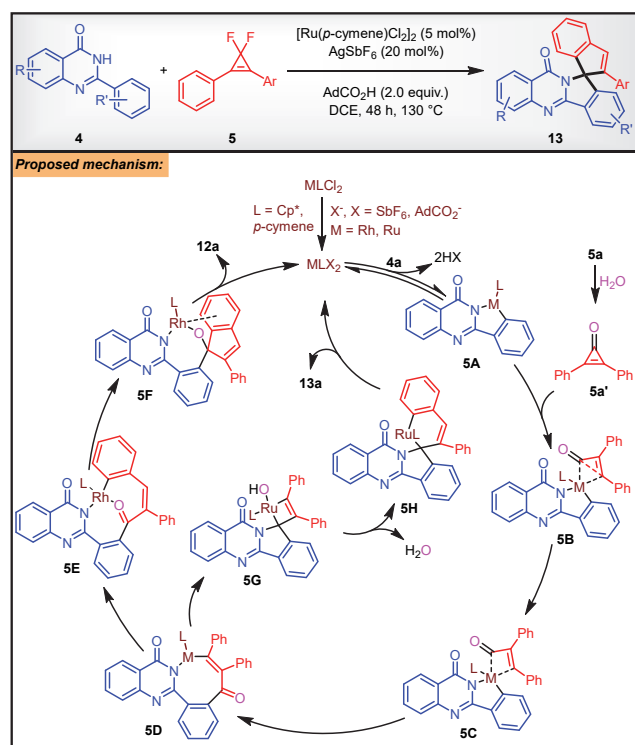


图5 钌催化的2-苯基喹唑啉酮、二氟环丙烯和水的三组分反应及可能的反应机理

Figure 5 Ru-catalyzed three-component reactions of 2-phenylquinazolinones, difluorocyclopropanes and water and possible mechanism

2022 年, 范学森与张新迎课题组^[25]开发了一种有效的方法来构建吡啶并嘧啶酮骨架化合物(图 6). 本工作介绍的是 1-芳基吡唑啉酮与二氟环丙烯先通过 C—H 键活化后以[3+3]/[5+1]环化方式反应, 有效且简洁地合成氟化吡啶并嘧啶酮衍生物. 产物的形成涉及 C—H/N—H/N—N/C—C/C—F 键先后顺序的断裂, 以及吡唑烷酮环的扩展、环丙烯的开环和吡啶环的形成反应. 对于[3+3]环化过程, 1-芳基吡唑烷酮充当烯胺单元, 而二氟环丙烯充当 β -氟化 C3 合成子. 而在[5+1]环化历程中, 前者充当潜在的 3-氨基丙酰胺部分, 而后者充当 C1 合成子. 这是首例通过同时构建吡啶基和嘧啶基骨架以及引入氟原子来制备氟化吡啶并嘧啶酮的研究. 另外, 由此方法获得的产物结构衍生很容易在药理学上得到有用的 3-氟喹啉衍生物.

作者提出可能的机理如图 6 所示, 首先, $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 与 KOAc 的配体交换生成 $\text{RhCp}^*(\text{OAc})_2$ 活性催化剂中间体 **6A**, 其能促进 **14a** 的邻位 C—H 键裂解, 生成五元铑酸环 **6B**. 随后, 二氟环丙烯 **15a** 的双键插入到 **6B** 的 Rh 键生成中间体 **6C**, 中间体 **6C** 经过 Rh^{III} 氧

化插入到活化的 N—N 键形成 Rh^{V} 物种 **6D**. 接着, **6D** 快速发生还原性消除, 生成中间产物 **6E**, 然后 **6E** 被质子化生成中间产物 **6F**, 同时再生活性催化剂 **6A**. 最后, 在 HOAc 的帮助下, **6F** 经过分子内亲核攻击引发的串联转化, 其过程包括 C—N 键的形成和 C—C/C—F 键的裂解, 最终生成氟化吡啶嘧啶酮产物 **16a**.

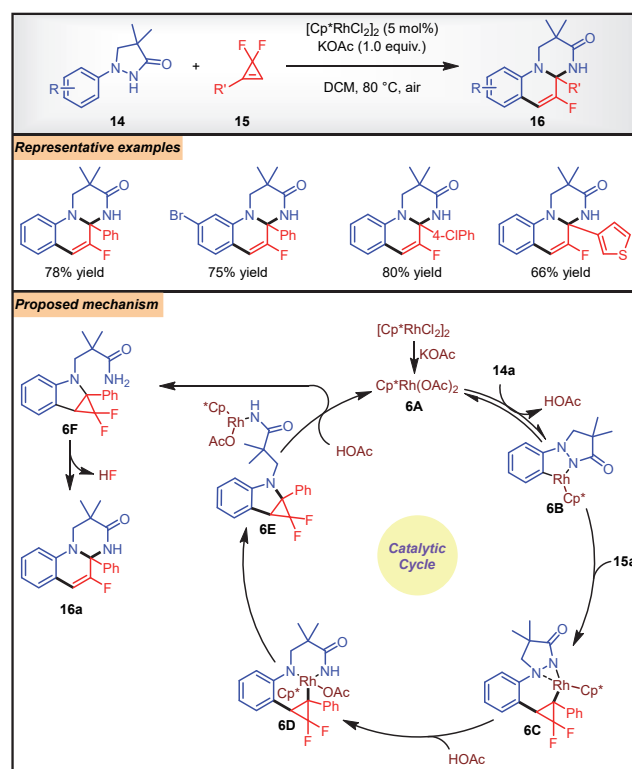


图6 铑催化吡唑啉酮和二氟环丙烯环化反应生成氟化的吡啶并嘧啶酮衍生物

Figure 6 Rh-catalyzed annulation of 1-arylpyrazolidinones with difluorocyclopropanes giving fluorinated pyridopyrimidinone derivatives

最近, 姜波课题组^[26]首次报道了一种新的 Rh^{III} 催化的醛基 C—H 键活化/[4+3]环化反应(图 7). 该反应使 *N*-磺酰基-2-氨基苯甲醛与二氟环丙烯发生串联环化反应, 获得了一系列至今都未曾报道过的 β -单氟化苯并七元含氮杂环化合物, 该反应具有良好的产率和优等的区域选择性, 以及广泛的底物范围、良好的官能团耐受性和高区域选择性. 该反应机理和前面提到反应机理类似, 其中可能主要包括 Rh^{III} 催化的醛 C—H 活化、串联区域选择性插入、脱氟开环和 1,2-消除等历程.

2.1.2 无导向基的环化反应

二氟环丙烯作为三个碳合成子, 由于其环张力大的缘故, 极易发生开环-扩环反应. 当遇到其他不饱和键(例如炔基、烯基以及羰基)的时候, 又容易发生环加成反应, 主要环化反应类型有[3+2]、[3+3]、[2+4]、[2+3]等.

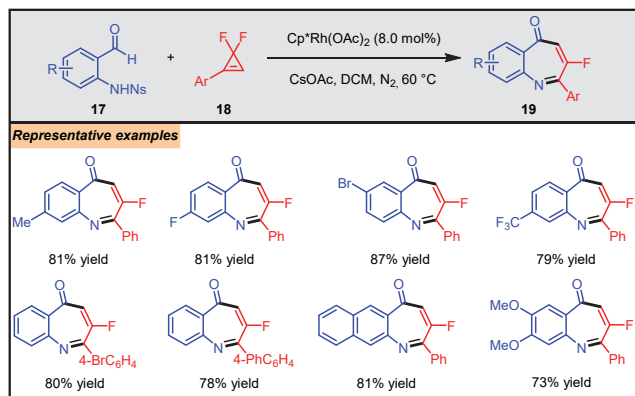


图7 铑催化 *N*-磺酰基-2-氨基苯甲醛与二氟环丙烯的串联环化反应
Figure 7 Rh-catalyzed annulation cascade of *N*-sulfonyl-2-aminobenzaldehydes with difluorocyclopropenes

2022 年, 吴勇课题组^[27]报道了金属铑催化的二氟环丙烯与炔烃的环化反应(图 8). 该反应兼容一系列敏感官能团, 以中等至良好的产率得到相应的产物. 此外, 同位素标记实验表明, 水也是参与反应的重要成分. 作者提出的机理显示, 首先, 二氟环丙烯 **5a** 在水的作用下生成环丙烯酮 **5a'**, 随后 **5a'** 氧化加成到活性铑催化剂中间体 **8A**, 该活性中间体和环丙烯酮 **5a'** 发生氧化加成得到中间体 **8B**, 接着炔烃先与 **8B** 配位形成 **8C**, 随后炔烃插入生成中间产物 **8D**, 最后中间体 **8D** 经过还原消除生成产物 **21a** 并再生铑催化剂进入下一催化循环.

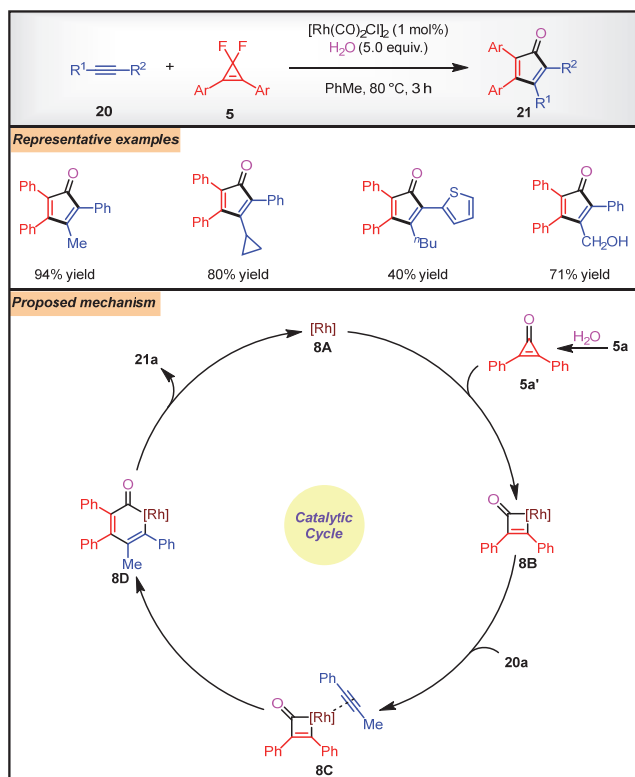


图8 铑催化二氟环丙烯和炔烃的[3+2]环化反应
Figure 8 Rh-catalyzed [3+2] annulation reactions of difluorocyclopropenes with alkynes

此外, 作者意外发现二氟环丙烯与 *N,N*-二烷基甲酰胺以及二氟环丙烯本身在温和条件下分别在铜和银的催化下实现环化反应(图 9). 机理实验研究发现, 在水的作用下, 二氟环丙烯 **5** 先脱氟水解生成环丙烯酮 **5'**, 随后 **5'** 与银配位生成中间产物 **9B**, 随后中间产物 **9B** 与 DMF(或二氟环丙烯酮)的羰基发生 1,2-加成得到 **9C**(或 **9C'**), 然后中间产物 **9D**(或 **9D'**)通过分子内亲核加成及开环过程生成, 最后还原消除得到最终产物 **23** 或 **24**.

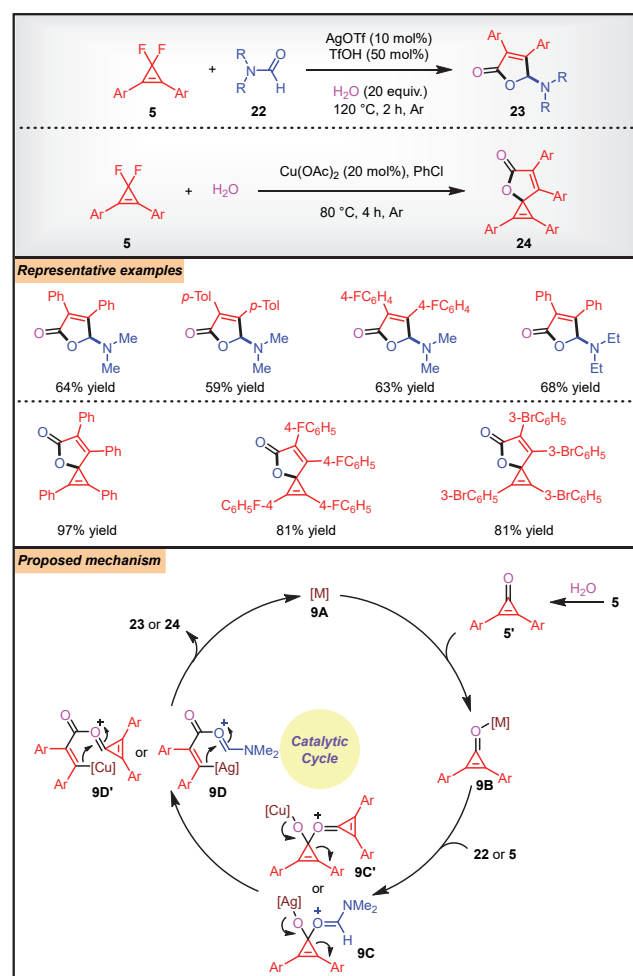


图9 铜或银催化二氟环丙烯和 *N,N*-二烷基甲酰胺及二氟环丙烯自身 [3+2] 环化反应

Figure 9 Cu- or Ag-catalyzed [3+2] annulation reactions of difluorocyclopropenes with *N,N*-dialkylformamides and difluorocyclopropene itself

在吴勇课题组实现二氟环丙烯对炔烃、羰基的[3+2]环加成反应的同时, Gevorgyan 课题组^[28]报道了光钯共催化的二氟环丙烯与烯烃的[3+2]自由环化反应(图 10). 值得注意的是, 该反应揭示了传统的双电子氢钯化过程和光诱导的金属钯与自由基化学的结合, 机理研究也证实了 PdH 和自由基物种之间存在相互作用. 经过机理实验结果, 作者指出该反应的历程如图 10 所示, 零价钯在质子作用下形成二价钯氢活性物种 **10A**, 二氟环丙烯的烯基部位与 **10A** 发生氢钯化得到中间体 **10B**,

随后该中间体在可见光催化的照射下形成环丙基自由基与一价钯复合物 **10C**, 该关键的中间体能够迅速发生自由基加成到烯烃上得到苄基自由基中间体 **10D**. 之后分子内发生开环以及单电子转移, 最后 β -H 消除得到最终产物 **27**.

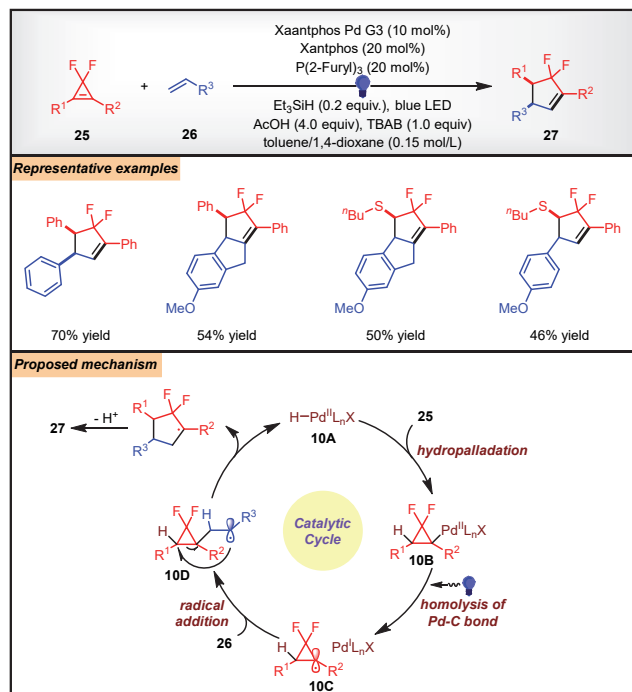


图 10 光钯共催化二氟环丙烯和烯烃的[3+2]环化反应

Figure 10 Photo-Pd-catalyzed [3+2] annulation reactions of difluorocyclopropanes with olefins

随着二氟环丙烯在[3+2]型环化反应中的研究深入, 化学家们逐渐设计并运用该策略到一些材料及药物分子的合成中. 2021 年, Nechaev 课题组^[29]设计开发了一种无金属催化的二氟环丙烯、四嗪以及(苯并)吡啶三组分合成 1- α -(吡啶-2-[1,2,4]三氮唑)-2-烷基-乙酮杂环化合物的方法(图 11). 该反应在温和条件下以化学计量的反应物进行复杂的转化, 并具有较高的官能团耐受性(苯酚、酰胺、醚、羧酸、酮和丙烯酸酯均能够兼容). 另外, 简单的吡啶杂环均以良好的分离产率在 α -位选择性地官能化. 该反应先后经历了二氟环丙烯脱氟水解、[3+2]环化、Diels-Alder 环加成以及环裂解反应等历程.

之后, Nechaev 课题组^[30]在以上研究的基础上发展了一系列亲核试剂(例如硫酚、苯胺重氮盐等)以及 Michael 受体(例如环戊烯酮、*N*-甲基马来酰肼等)代替四嗪参与的三组分反应(图 12). 在这些转化中, 二氟环丙烯和吡啶类化合物均作为重要的合成砌块先发生[3+2]环化反应生成关键中间体 **11C**, 最后与各类亲核试剂反应得到各种含氮杂环化合物. 另外, 合成的各类杂环化合物具有溶剂变色效应等特点, 很大程度上增加其在生物化学中的应用可能性.

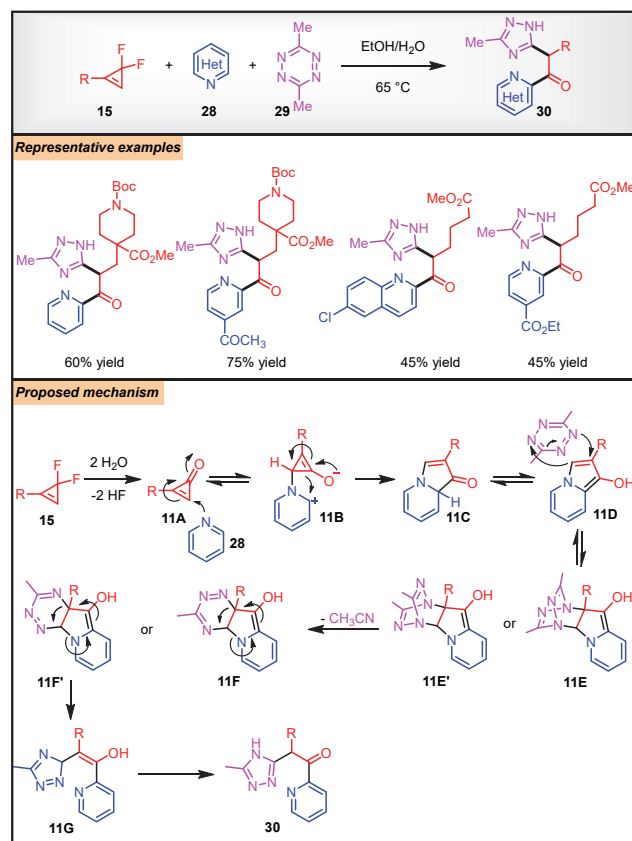


图 11 无金属催化的二氟环丙烯、(苯并)吡啶和四嗪的三组分反应

Figure 11 Metal free-catalyzed three component reactions of difluorocyclopropanes, (benzo) pyridines and tetrazines

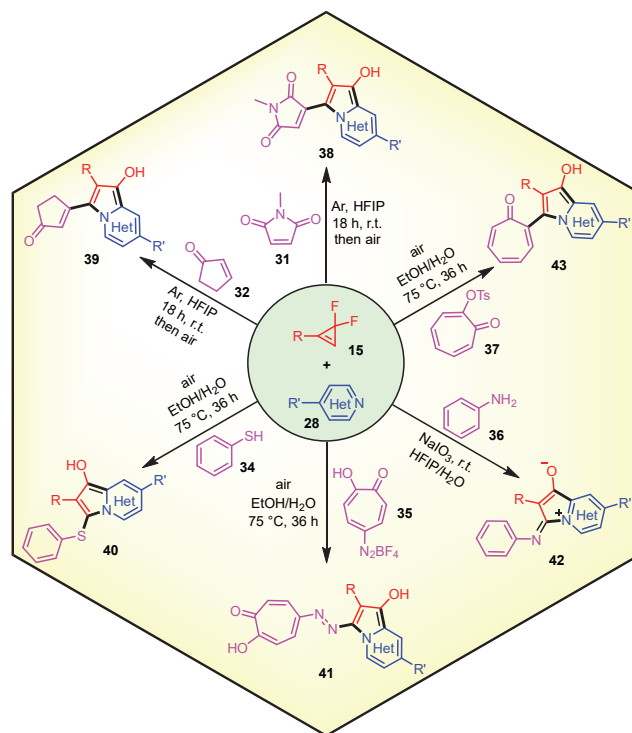


图 12 无金属催化的二氟环丙烯、(苯并)吡啶和亲核试剂的三组分反应

Figure 12 Metal-free-catalyzed three component reactions of difluorocyclopropanes, (benzo) pyridines and nucleophilic reagents

活性亚甲基异氰化物, 以异氰酸酯和异氰酸甲酯 (TosMIC) 为例, 是含氮杂环合成中的不可或缺的合成砌块. 由于亚甲基的亲核性以及异氰基团的亲电性, 它们通常作为 1,3-偶极子与不饱和键反应, 并通常以 [3+2] 环加成方式形成五元杂环^[31]. 然而, 随着化学家们对活性亚甲基异氰化物的研究深入发现, 活性亚甲基异氰化物的 [3+3] 环加成类型反应^[32]被人们逐渐熟知, 同时该反应类型被认为是一种非常有前途的六元含氮杂环合成方法.

2021 年, 徐显秀课题组与陈哲课题组^[33]联合报道了铜与碱共催化 [3+3] 环加成反应合成多取代的 4-氟吡啶类化合物 (图 13). 该反应具有条件温和、底物范围广、起始原料易得、区域选择性高等特点, 同时为多种 4-氟吡啶衍生物的合成提供了一种简单通用的方法. 机理显示, 在 CuBr 和 Cs₂CO₃ 的共同催化下, 异氰酸甲酯 44a 生成 α -异氰化铜 13B 或其互变异构体 13B'. 然后, 13B 亲核加成到 25a 的双键上, 形成碳负离子中间体 13C, 随后 13C 经过内环环化, 得到环状亚胺-铜中间体 13D, 其经过质子化反应得到了环丙烷并吡咯 13E, 同时再生 CuBr 和 Cs₂CO₃ 进入下一个催化循环. 另一方面, 13D 在碱作用下脱质子得到负离子 13F, 13F 经过三元环开环得到 13G, 13G 芳构化反应生成产物 45a.

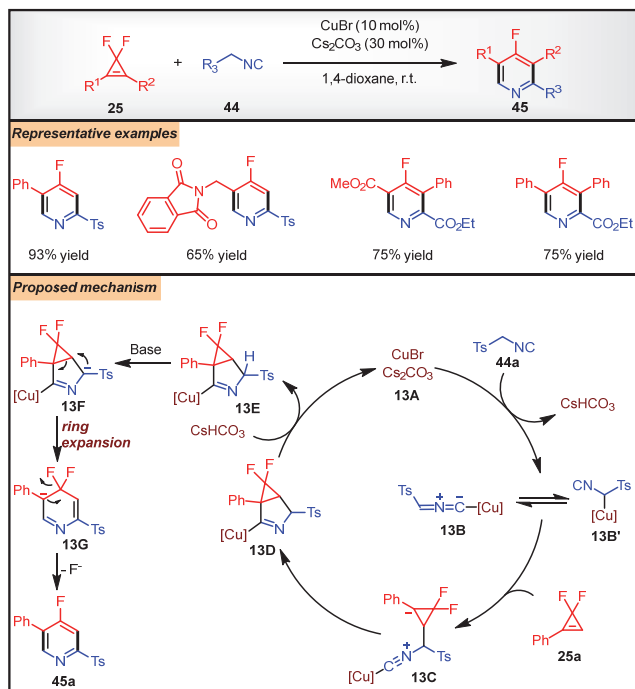


图 13 铜催化的二氟环丙烯和亚甲基异氰化物 [3+3] 环化反应
Figure 13 Cu-catalyzed [3+3] cycloaddition reactions of difluorocyclopropanes and methylene isocyanides

几乎同时, 贺益苗课题组^[34]报道了类似反应 (图 14). 他们发现, 在金属银的催化下, 二氟环丙烯和异氰化物同样能够得到多取代的 4-氟吡啶类化合物. 该方法除了条件温和、区域选择性高等特点外, 还能够应用

于包括工艺规模在内的反应, 以及生物活性分子的修饰、衍生化反应和 PKM2 调制器类似物的合成.

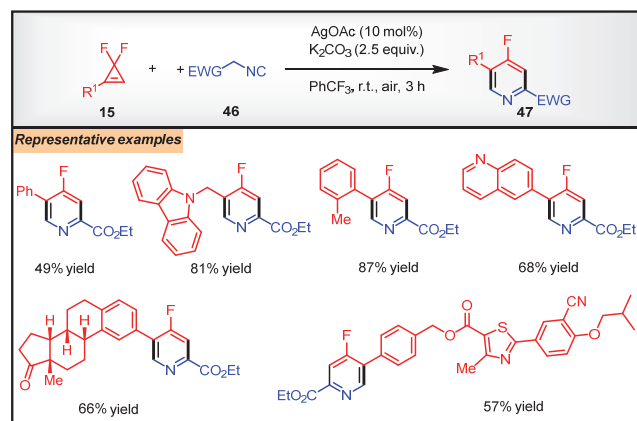


图 14 银催化的二氟环丙烯和异氰化物 [3+3] 环化反应
Figure 14 Ag-catalyzed [3+3] cycloaddition reactions of difluorocyclopropanes and isocyanides

在过去的十几年中, 重氮化合物 (或其前体 *N*-tosylhydrazones) 在过渡金属催化的反应中以 C—C 单键或 C=C 双键形成亲核交叉偶联卡宾原料, 由迁移插入产生的新的有机金属物质可能经历各种转化^[35]. 然而, 重氮化合物在无过渡金属催化下, 却容易发生不脱 N₂ 的环化反应. 例如, Cossy 课题组^[36]实现了由炔烃出发, 预先制备二氟环丙烯, 随后和重氮酯在有机碱催化下发生 [3+3] 式环加成反应构建一系列含取代基的 5-氟吡啶类化合物 (图 15). 该方法通过两步一锅法简便、经济得到这种高度功能化的吡啶类化合物应该会引起制药和农化公司的兴趣.

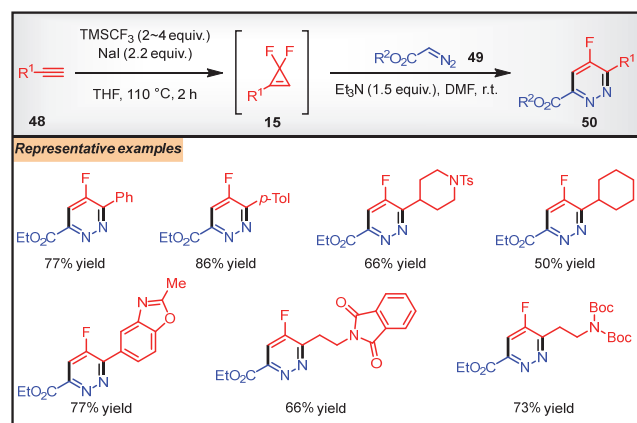


图 15 碱催化的二氟环丙烯和重氮化合物的 [3+3] 环加成反应
Figure 15 Base-catalyzed [3+3] cycloaddition reactions of difluorocyclopropanes and diazo compounds

从上面提到的二氟环丙烯参与的 [3+2], [3+3] 式环加成反应不难发现, 反应开始都是以二氟环丙烯双键加成启动, 然后形成的 C—C 单键断裂, 从而形式上达到了 [3+n] 的效果. 当然, 当反应停留在烯烃双键加成

后碳碳双键不发生断裂,即二氟环丙烯发生[2+n]环加成反应. 2019年, Waser课题组^[37]报道了一种光催化的二氟环丙烯和环丙基苯胺[2+3]式环化反应构建含二氟环丙烷的双环[3.1.0]己烷类化合物(图 16). 该反应的关键在于, 环丙基苯胺在光的照射诱发下能够生成氮正自由离子 **16A**, 随后 **16A** 经过单电子转移(SET)及环丙基开环形成关键自由基中间体 **16B**, 随后自由基加成到二氟环丙烯双键上, 环化后得到最终产物 **52**.

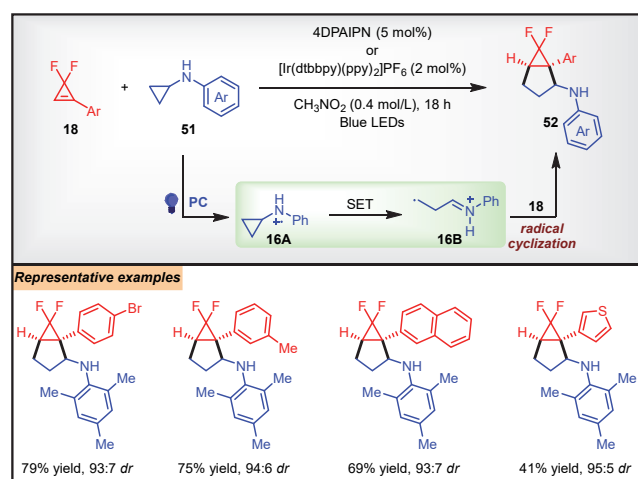


图 16 光催化的二氟环丙烯和环丙基苯胺的[2+3]环加成反应
Figure 16 Photo-catalyzed [2+3] cycloaddition reactions of difluorocyclopropanes and cyclopropylanilines

环丁硅烷(SCBs)作为有机硅家族的重要成员, 由于 Si—C 键容易被激活, 在合成化学中受到了广泛的关注^[38]. 环丁硅烷的开环和扩环过程, 同样可以产生一些重要的有机硅化合物. 受此启发, 徐利文课题组^[39]发展了金属钯催化环丁硅烷和二氟环丙烯[2+4]型环化反应(图 17). 在该转化中, 关键点在于环丁硅烷首先在钯的作用下形成了五元环钯硅中间体, 然后对二氟环丙烯碳碳双键的氧化加成; 难点在于五元环钯硅中间体加成到二氟环丙烯碳碳双键上的区域选择性控制, 作者通过简单配体的调控很好地实现了该反应较高的区域选择性.

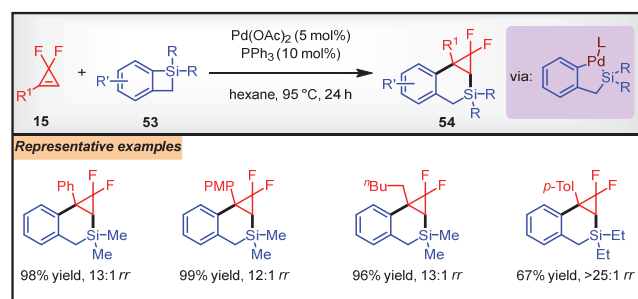


图 17 钯催化的二氟环丙烯和环丁硅烷的[2+4]环加成反应
Figure 17 Pd-catalyzed [2+4] cycloaddition reactions of difluorocyclopropanes and silacyclobutanes (SCBs)

2.2 二氟环丙烯的氢化还原及不对称转化反应

手性二氟环丙烷骨架广泛存在于一些药物分子当中, 如图 18 所示, **A** 是一种潜在的 GABA 抑制剂^[40]; 化合物 **B** 是一种选择性代谢谷氨酸受体拮抗剂^[41]; 化合物 **C** 是一种溶血磷脂酸受体拮抗剂^[42]; 化合物 **D** 是一种有效的血清素受体拮抗剂^[43]; 以及化合物 **E** 是一种上市药物唑啉达三盐酸盐^[44]. 因此合成手性二氟环丙烷骨架分子具有重要的实用意义. 然而, 传统合成二氟环丙烷的方法通常是烯烃和二氟卡宾反应得到, 但要得到手性二氟环丙烷, 迄今为止, 仅仅只有由二氟环丙烯不对称氢化还原来制备手性二氟环丙烷化合物. 因此, 接下来, 我们将介绍几种二氟环丙烯的氢化还原案例.

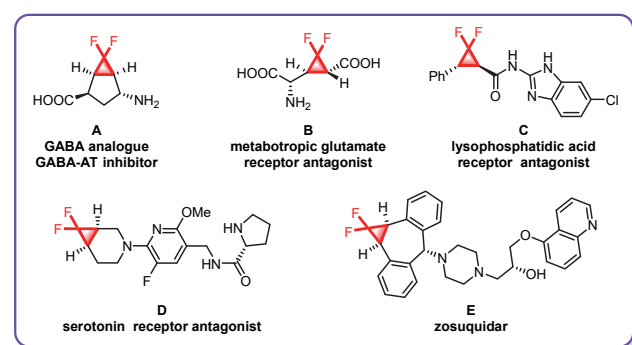


图 18 挑选的具有生物活性的二氟环丙烷例子
Figure 18 Selected examples of bioactive difluorocyclopropanes

2017 年, Cossy 课题组^[45]报道了一例从炔原料出发, 先预制备不宜分离的二氟环丙烯基羰基乙醇酸酯, 随后在碱的作用下经过烯醇硅醚中间体使烯键从环内转移至环外, 制备含烯基的二氟环丙烷类化合物(图 19). 该策略方便地避免了二氟环丙烯基羰基乙醇酸酯的分离. 该反应经历了一步关键的 Ireland-Claisen 重排过程以高非对映选择性实现了巧妙的手性转移, 形式上完成环丙烯双键的还原, 这是一项具有重要借鉴意义的工作.

随后, 该课题组^[46]又设计开发了一种手性钌催化的二氟环丙烯酯不对称氢化反应生成手性环丙烷酯类化合物(图 20). 根据以前关于钌氢机理的研究^[47], 作者提出该反应的机理如图 20 所示, 首先, 手性催化剂 (*S,S*)-[Ru]-cat. 催化 *i*-PrOH 脱氢生成钌氢配合物 **20A**. 随后 **20A** 与二氟环丙烯上的烯基及酯羰基通过氢键优先形成过渡态 **20B**, 而不是过渡态 **20B'**, 这是因为空间相互作用力的存在, 使过渡态构型 **20B** 更容易形成. 接下来上述过渡态将再生催化剂 (*S,S*)-[Ru]-cat., 并产生烯醇 **20C** 和 **20C'**, 然后互变异构成主要的产物顺二氟环丙烷 **58** 和次要的产物 **58'**, 之所以产生顺式产物, 这也是因为在动力学控制下, 质子转移在 R 基团反侧更容易进行的缘故.

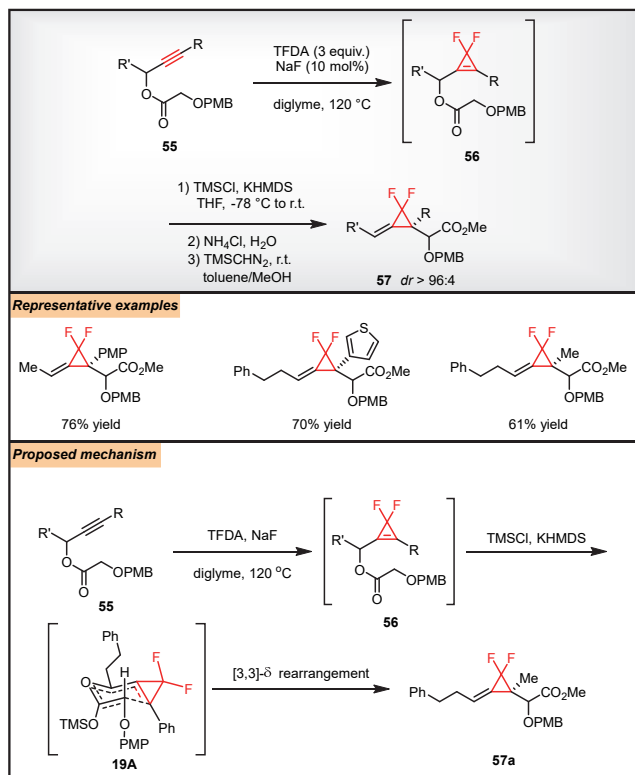


图 19 一锅法合成手性环丙烷类化合物
Figure 19 One-pot synthesis of chiral cyclopropane compounds

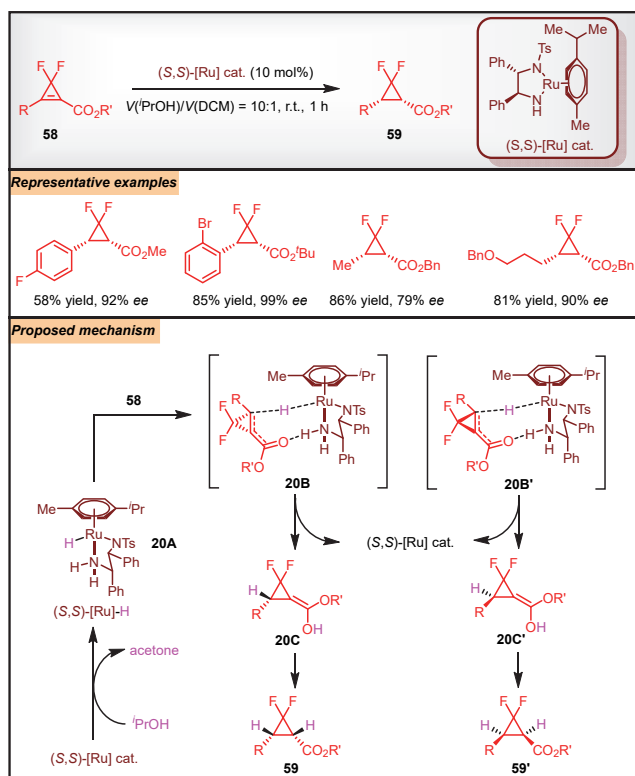


图 20 钌催化二氟环丙烯的不对称氢化反应
Figure 20 Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of difluorocyclopropenes

同年, Mikami 课题组^[48]利用 CuH 催化不对称氢化还原二氟环丙烯双键策略生成高度对映选择性和功能化的二氟环丙烷类化合物(图 21)。作者使用手性双膦配体 Walphos 与铜结合控制了手性中心的形成以及实现了区域选择性的调控, 产物的 *ee* 值最高可以达到 90%。该反应的机理如图 21 所示, 首先金属和手性配体配位后与硅烷形成铜氢物种, 随后铜氢与二氟环丙烯双键氢金属化加成形成关键中间体 **21A**, 在亲核试剂(例如醇)的作用下发生质子化反应得到最终产物 **60**。

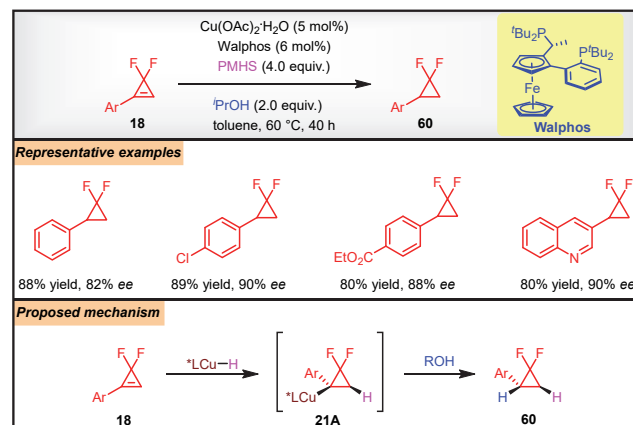


图 21 铜催化二氟环丙烯的不对称氢化反应
Figure 21 Cu-catalyzed asymmetric hydrogenation of difluorocyclopropenes

虽然上述提到二氟环丙烯不对称氢化反应并不容易实现, 但是化学家们并不满足于双键的氢化反应。于是, 曹松课题组^[49]设计开发了一种通过铜催化的二氟环丙烯与联硼频那醇酯(B₂pin₂)和硅基硼酸盐的氢硼及氢硅反应, 来获得反式硼化二氟环丙烷和反式硅化二氟环丙烷类化合物(图 22)。作者通过氘代实验以及根据以往的氢硼化以及氢硅化的研究报道^[50], 推出该反应的机理如图 22 所示, 首先, NaO^tBu 与铜催化剂结合原位生成 LCuCl, 接着与试剂 **61**(或 **62**)发生转金属化生成活性催化中间体 **22A**, 随后, **22A** 对二氟环丙烯加成形成 β-硼基环丙基或 β-硅基环丙基铜物种 **22B**, 该物种在 MeOH 或微量水的存在下质子化得到预期产物 **63**(或 **64**), 同时生成中间体 **22C**, **22C** 进一步与 **61**(或 **62**)反应, 再生活性催化剂物种 **22A** 来进入下一催化循环中。该反应虽未实现不对称合成硼化或硅化的二氟环丙烷类化合物, 但却给后来的化学家们提供了一种思路来完成不对称合成版本的研究。

受此启发, 随后, Ito 课题组^[51]便实现了上述二氟环丙烯的氢硅化的不对称版本反应(图 23)。作者通过手性膦配体的调控, 得到一系列产率及 *ee* 值非常良好的产物。

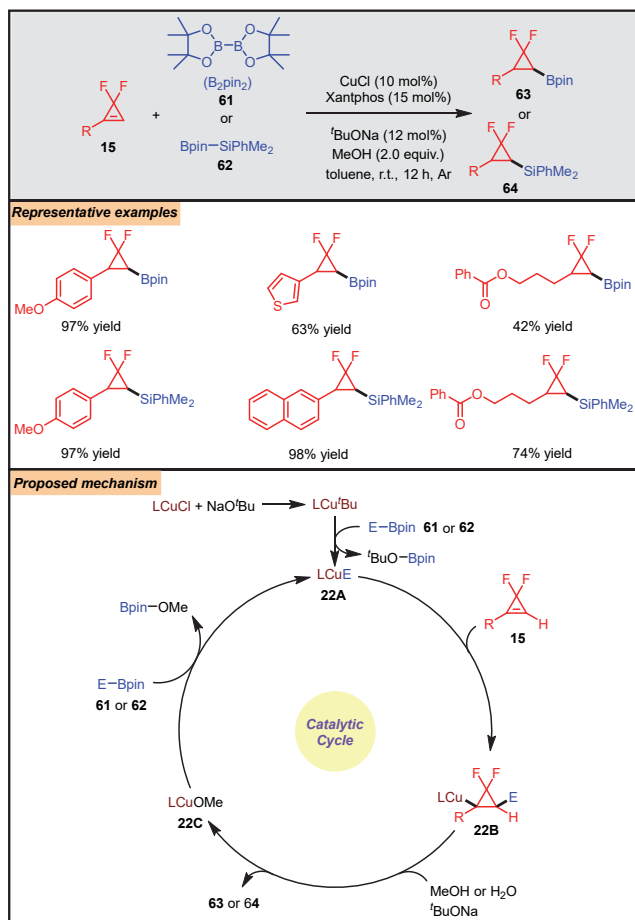


图 22 铜催化二氟环丙烯与 B_2pin_2 和 $PhMe_2Si-Bpin$ 氢硼及氢硅化反应

Figure 22 Cu-catalyzed hydroborylation and hydrosilylation of difluorocyclopropenes with B_2pin_2 and $PhMe_2Si-Bpin$

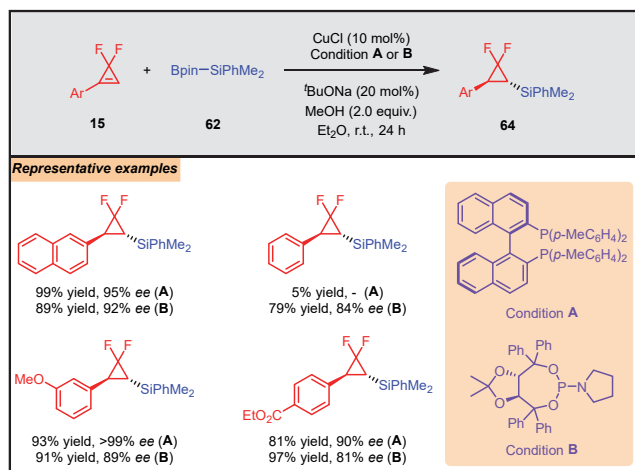


图 23 铜催化二氟环丙烯与 $PhMe_2Si-Bpin$ 不对称氢硅化反应

Figure 23 Cu-catalyzed asymmetric hydrosilylation of difluorocyclopropenes with $PhMe_2Si-Bpin$

2022 年, Gevorgyan 课题组^[28]报道光诱导的 PdH 催化二氟环丙烯和烯烃的氢烯化反应(图 24)。相比于前面图 10 提到的[3+2]环化反应历程不同之处在于最后得

到的 24D 中间体并未发生环丙基的开环反应, 而是发生了 β -H 消除历程, 进而实现了二氟环丙烯基的氢烯基化反应。

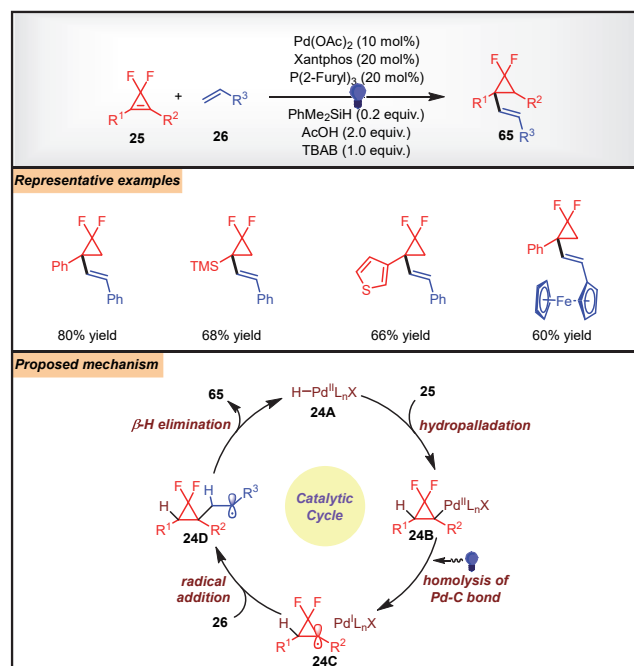


图 24 光/钯共催化二氟环丙烯和烯烃的氢烯化反应

Figure 24 Photo-/Pd-catalyzed hydroalkenylation reactions of difluorocyclopropenes with olefins

2.3 二氟环丙烯作为氟源的氟化反应

在药物化学中, 氟化反应通常被科学家们用于药物分子的修饰, 以调整药物在代谢中的稳定性、亲脂性和官能团酸碱性等特性, 这些因素决定性地影响药物的生物利用度以及和靶细胞的结合亲和力^[52]。同样地, 用氟原子取代羟基能够帮助科学家们对有关生物系统中氢键与键极性的信息进一步理解^[53]。

对于氟化反应的氟原子的来源, 通常分为两种, 一种是亲核性氟源, 例如无机氟化物, DAST 等; 另一种是亲电性氟源, 例如 NFSI, NFPY, Selectfluor 等^[54]。即使这些经典的氟源试剂, 在氟化学中扮演着举足轻重的角色, 但发展新的氟化试剂仍然有着非常重要的意义。

2016 年, 胡金波课题组^[55]设计发展了利用二氟环丙烯作为氟源, 实现了烷基醇的去羟基氟化反应(图 25)。作者发现, 在该转化中, 二氟环丙烯上芳基取代基的电性对单醇的转化至关重要, 富电子芳基取代基通过稳定的烷氧环丙烯中间体能够促进去氟反应, 光谱研究也证实了这点; 但对 1,2-和 1,3-二醇这类二醇来说, 选择性氟化是通过稳定的环丙烯缩醛中间体进行的, 对二氟环丙烯上的芳基的电子性质依赖性却较小。此外, 通过烷氧基环丙烯阳离子进行的单氟化反应对醇的电性较为敏感, 因而二醇可以选择性地在电子含量相对丰富的位置而不是空间位阻较少的位置进行脱氧氟化反应。这项

研究为各种醇的氟化提供了一种实用的方法,使用的试剂也可以从容易获得的炔和二氟试剂制备。

该反应的机理如图 25 所示,在水的作用下,二氟环丙烯 **66**(或 **70**)迅速水解脱氟生成环丙烯酮中间体 **25A** 以及 HF。对于具有富电子芳基取代基的二氟环丙烯(如 4-甲氧基苯基),在 HF 催化下得到的中间体 **25D** 通过氟的亲核取代得到氟化产物 **68** 及环丙烯酮 **25A**。当含有较少富电子芳基基(如苯基)的二氟环丙烯进行反应时,形成的较不稳定的中间体 **25D** 进一步与单醇反应,得到较稳定的中间体环丙烯缩醛 **25E**。随后中间产物 **25E** 在 HF 的作用下与中间产物 **25D** 处于平衡状态,并容易发生开环反应生成乙烯卡宾中间体 **25F** 或其互变异构结构 **25F'**。最后, HF 使 **25F** 质子化,然后氟化,得到氟化产物 **71** 以及丙烯酸酯 **25H** 的混合物。

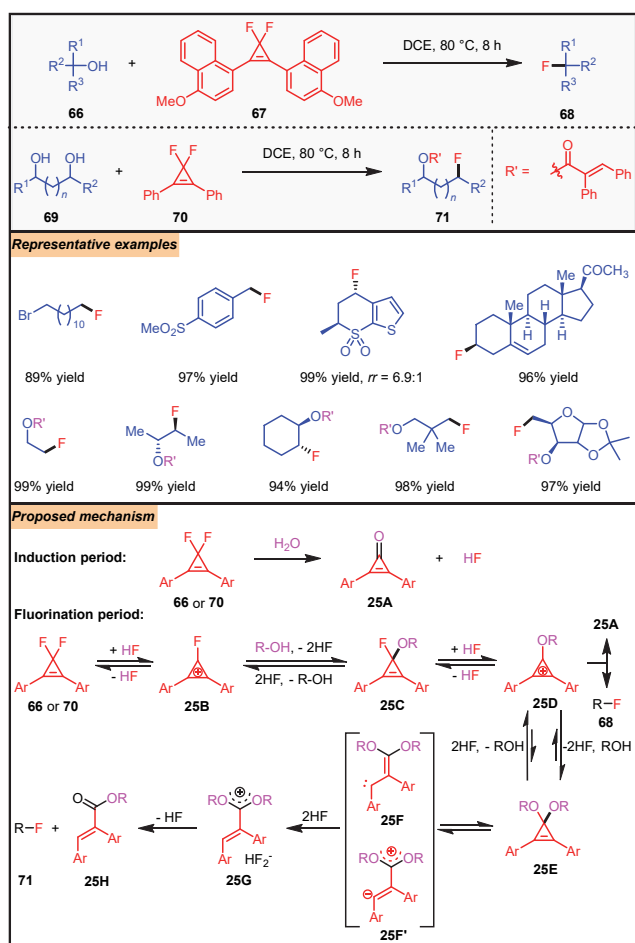


图 25 以二氟环丙烯作为氟源,醇的去氧氟化反应
Figure 25 Deoxyfluorination of alcohols using difluorocyclopropenes as fluorine sources

随后,该课题组^[56]将二氟环丙烯作为氟源进一步应用到羧酸的酰氟化反应中(图 26)。此外,羧酸原位生成的酰氟化物在加入胺后可以一锅法合成酰胺类化合物。该反应的机理类似于上述工作的机理,首先,在起始阶段,二氟环丙烯在羧酸的存在下容易与环丙烯盐 **26A** 达到平衡,由环丙烯正离子和 **26A** 的羧酸阴离子结

合生成的中间体 **26B** 被质子激活生成中间体 **26C**, 中间体 **26C** 进一步与羧酸阴离子和二氟阴离子发生竞争性亲核取代反应,分别生成酸酐 **26E** 和酰氟 **73**。在氟化阶段,由于 HF 随着反应的积累,羧酸阴离子的形成受到抑制,因此, HF 起着活化剂的作用,在这一阶段,中间体 **26B** 的形成主要是羧酸 **72** 对环丙烯阳离子 **26D** 的直接攻击形成 **26C** 中间体,进一步脱 HF 得到酰氟 **73**。

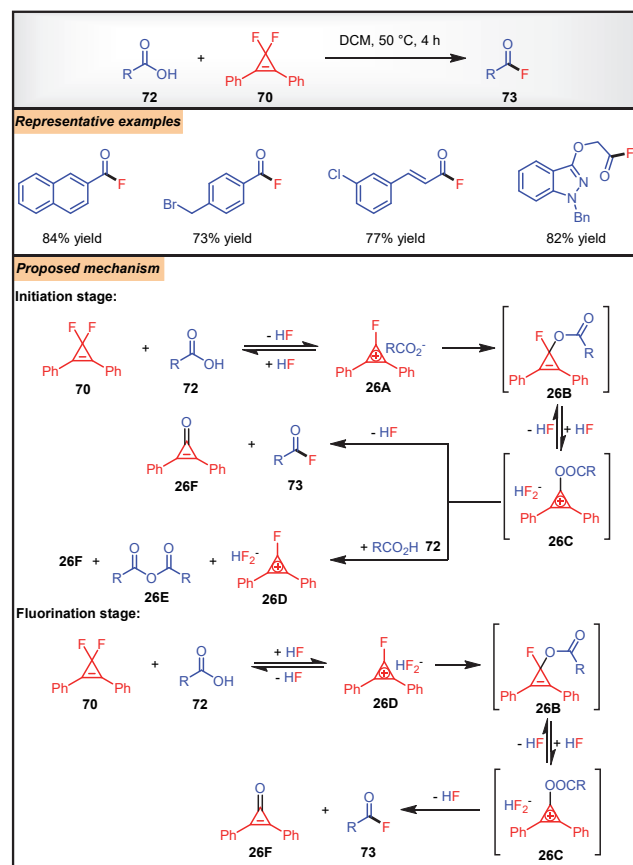


图 26 以二氟环丙烯作为氟源,羧酸的酰氟化反应
Figure 26 Acyl-fluorination of carboxylic acids using difluorocyclopropenes as fluorine sources

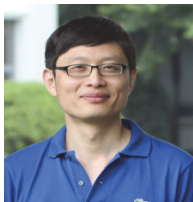
3 总结与展望

从 20 世纪 90 年代,特别是进入 21 世纪以来,二氟环丙烯经历了从合成到参与各式各样的有机化学转化发展的阶段,它目前已经成为有机氟化学中不可或缺的组成部分。本综述总结了近十年来二氟环丙烯的最新合成方法以及参与的有机转化,着重介绍了二氟环丙烯参与的反应,主要有以下几类: (1)参与过渡金属催化 C—H 键活化反应; (2)参与[3+n]或[2+n]环化反应; (3)参与氢化还原反应; (4)作为氟源参与氟化反应。可以看出,二氟环丙烯参与的有机转化反应丰富多彩,这些反应为有机合成、氟化学、农药学以及材料科学等领域提供了重要的参考。

尽管二氟环丙烯参与的反应获得了显著的成就,然而仍存在许多问题需要解决。例如,传统的自由基反

应、光催化、电催化以及流体化学等领域少有二氟环丙烯的出现。但从二氟环丙烯参与的上述反应中我们可以发现,二氟环丙烯兼顾了烯烃以及环丙烷的特性,因此,我们完全有理由可以相信,在未来,二氟环丙烯参与的转化将逐渐出现在光、电催化的自由基反应中,同时与其相关的不对称反应也将得到更多的关注与发展。

作者简介



吴勃,教授、博士生导师。2000年毕业于中国科学院上海有机化学研究所获得博士学位,2000至2004年先后在美国哈佛大学(博士后)、洛克菲勒大学艾伦·戴蒙德艾滋病研究中心(访问科学家)及VivoQuest, Inc.(研究员)从事有机合成、药物化学及相关研究工作,2004年9月回国加入复旦大学化学系(副教授),2006年4月晋升为教授。2019年9月加入台州学院。目前主要研究领域为药物结构导向的有机合成方法学研究。独立工作以来已在*Nat. Commun.*; *J. Am. Chem. Soc.*; *Angew. Chem. Int. Ed.*; *Chem. Soc. Rev.*等国际核心期刊发表SCI论文360余篇(其中IF>5.0论文220余篇),论文被引用18500余次,参与编写专著四本,独立撰写专著一本,获得美国发明专利2项,中国发明专利32项。先后担任“*ACS Combinatorial Science*”,“*化学学报*”,“*Applied Sciences*”,“*Journal of Sulfur Chemistry*”等期刊编委。



黄家骞,台州学院高等研究院实验员,在读博士。主要从事有机合成方法学研究。2017年6月获得江西师范大学有机化学专业硕士学位,随后加入中国科学院上海有机化学研究所游书力研究员课题组从事研究助理工作。2019年8月进入台州学院工作。至今为止,在*Nat. Commun.*; *ACS Catal.*; *Org. Lett.*; *Org. Chem. Front.*等期刊发表SCI论文近20篇,获得中国发明专利4项。



刘飞,2020年6月获得南昌师范学院学士学位,随后考入江西师范大学攻读硕士学位。2021年7月加入台州学院吴勃教授课题组(联合培养研究生)。

References

- [1] Itoh, T. In *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Ed.: Ojima, I., Wiley-Blackwell, Oxford, **2009**, pp. 313–334.
- [2] (a) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis Reactivity, Applications*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2013**. (b) Begue, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, Hoboken, NJ, **2008**. (c) *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Ed.: Ojima, I., Wiley, Chichester, **2009**. (d) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359. (e) Song, S.; Xu, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 411 (in Chinese). (宋树勇, 徐森苗, 有机化学, **2023**, *43*, 411). (f) Sun, Q.; Sun, Z.; Yu, Z.; Wang, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 2515 (in Chinese). (孙奇, 孙泽颖, 俞泽, 王光伟, 有机化学, **2022**, *42*, 2515).
- [3] (a) Hagan, D. O.; Wang, Y.; Skibinski, M.; Slawin, A. M. Z. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1587. (b) Hu, J.; Zhang, W.; Wang, F. *Chem. Commun.* **2009**, 7465. (c) Ritter, S. K. *Chem. Eng. News* **2012**, *90*, 10. (d) Ritter, S. K. *Chem. Eng. News* **2013**, *91*, 32. (e) Li, Z.-Q.; Wang, C.-Q.; Feng, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 3906 (in Chinese). (李志强, 王成强, 冯超, 有机化学, **2022**, *42*, 3906).
- [4] (a) Prakash, G. K. S.; Zibinsky, M.; Upton, T. G.; Kashe-mirov, B. A.; McKenna, C. E.; Oertell, K.; Goodman, M. F.; Batra, V. K.; Pedersen, L. C.; Beard, W. A.; Shock, D. D.; Wilson, S. H.; Olah, G. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 15693. (b) Hirai, G.; Watanabe, T.; Yamaguchi, K.; Miyagi, T.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15420.
- [5] (a) Bach, R. D.; Dmitrenko, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4444. (b) Greenberg, A.; Tomkins, R. P. T.; Dobrovolny, M.; Liebman, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6855.
- [6] (a) Carter, F. L.; Frampton, V. L. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 497. (b) Zhu, Z. B.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5534. (c) Li, P.; Zhang, X.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5457. (d) Song, C.; Wang, J.; Xu, Z. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1114 (in Chinese). (宋传玲, 王建武, 徐政虎, 化学学报, **2015**, *73*, 1114). (e) Ravasco, J. M. J. M.; Monteiro, C.; Trindade, A. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1167. (f) Komatsu, K.; Kitagawa, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1371. (g) Raiguru, B. P.; Nayak, S.; Mishra, D. R.; Das, T.; Mohapatra, S.; Mishra, N. P. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1088.
- [7] (a) Zhou, G.; Shen, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e2021153. (b) Zhang, Y.; Zhou, G.; Gong, X.; Guo, Z.; Qi, X.; Shen, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e2022021. (c) Myronova, V.; Cahard, D.; Marek, I. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9076. (d) Morandi, B.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4294.
- [8] (a) Dolbier, W. R.; Battiste, M. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071. (b) Fedoryn'ski, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1099. (c) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827. (d) Manteau, B.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 140.
- [9] Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis Reactivity, Applications*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [10] Brisdon, A. K.; Crossley, I. R.; Flower, K. R.; Pritchard, R. G.; Warren, J. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2399.
- [11] Cheng, Z.-L.; Chen, Q.-Y. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 1219.
- [12] Hang, X.-C.; Gu, W.-P.; Chen, Q.-Y.; Xiao, J.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6320.
- [13] Wang, F.; Luo, T.; Hu, J.; Wang, Y.; Krishnan, H. S.; Jog, P. V.; Ganesh, S. K.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7153.
- [14] Nosik, P. S.; Pashko, M. O.; Poturai, A. S.; Kvasha, D. A.; Pashenko, A. E.; Rozhenko, A. B.; Suikov, S.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Yagupolskii, Y. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 6604.
- [15] Maruno, K.; Niina, K.; Nagata, O.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1722.
- [16] Rulliere, P.; Cyr, P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1988.
- [17] Wang, F.; Zhang, W.; Zhu, J.; Li, H.; Huang, K.-W.; Hu, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2411.
- [18] Deng, X.-Y.; Lin, J.-H.; Zheng, J.; Xiao, J.-C. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8805.
- [19] (a) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624. (b) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792. (c) Cho, S. H.; Kim, J. Y.; Kwak, J.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068. (d) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215. (e) Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740. (f) Arockiam, P.

- B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879. (g) Huang, J.; Liu, F.; Zeng, L.-H.; Li, S.; Chen, Z.; Wu, J. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 7081. (h) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236. (i) Zhou, K.; Huang, J.; Wu, J.; Qiu, G. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 37. (j) He, F.-S.; Yang, M.; Ye, S.; Wu, J. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 461. (k) Wang, X.; Zhang, J.; Chen, Q.; Zhou, W.; Wu, J. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 4860. (l) Liu, Y.; Wang, L.; Zeng, L.-H.; Zhao, Y.; Zhu, T.; Wu, J. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 2383.
- [20] (a) Song, G.; Li, X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1007. (b) Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879. (c) Song, G.; Wang, F.; Li, X. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651. (d) Xiao, W.; Wang, X.; Liu, R.; Wu, J. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 1847.
- [21] Song, G.; Li, X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1007.
- [22] Xu, H.; Chen, W.; Bian, M.; Xu, H.; Gao, H.; Wang, T.; Zhou, Z.; Yi, W. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 14694.
- [23] He, Y.; Tian, L.; Chang, X.; Qu, Z.; Huang, Y.; Huang, C.; Sun, Q.; Wang, H. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 2987.
- [24] Liu, X.; Chen, J.; Yang, C.; Wu, Z.; Li, Z.; Shi, Y.; Huang, T.; Yang, Z.; Wu, Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6831.
- [25] Shen, M.; Li, H.; Zhang, X.; Fan, X. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 5976.
- [26] Li, Q.; Yan, K.; Zhu, Y.; Qi, G.; Wang, Y.; Hao, W.-J.; Jiang, B. *Chin. Chem. Lett.* **2023**, DOI: 10.1016/j.ccl.2022.108014.
- [27] Wang, T.; Chen, J.; Shi, Y.-S.; Liu, X.-X.; Guo, L.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *99*, 153845.
- [28] Zhang, Z.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 20875.
- [29] Nechaev, I. V.; Cherkaev, G. V.; Boev, N. V.; Solyev, P. N. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 1037.
- [30] (a) Nechaev, I. V.; Cherkaev, G. V.; Solyev, P. N.; Boev, N. V. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4220. (b) Nechaev, I. V.; Cherkaev, G. V. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 7687. (c) Nechaev, I. V.; Cherkaev, G. V.; Sheremetev, A. B. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 652.
- [31] (a) Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235. (b) Giustiniano, M.; Basso, A.; Mercalli, V.; Massarotti, A.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1295. (c) Kumar, K. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 10298. (d) Mathiyazhagan, A. D.; Anilkumar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6735. (e) Huang, J.; Ding, F.; Rojsitthisak, P.; He, F.-S.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2873. (f) Buyck, T.; Wang, Q.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11524.
- [32] (a) Du, J.; Xu, X.; Li, Y.; Pan, L.; Liu, Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4004. (b) Dong, J.; Bao, L.; Hu, Z.; Ma, S.; Zhou, X.; Hao, M.; Li, N.; Xu, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1244. (c) Kok, G. P. Y.; Yang, H.; Wong, M. W.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5112. (d) Bhattacharyya, A.; Shahi, C. K.; Pradhan, S.; Ghorai, M. K. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2925.
- [33] Dong, J.; Feng, W.; Wang, L.; Li, M.; Chen, Z.; Xu, X. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 12635.
- [34] Tang, X.; Liu, K.; Qu, Z.; Zhan, J.; Zhu, R.; Teng, F.; Meng, L.; Huang, Y.; Huang, C.; He, Y.; Zhu, Q. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 2982.
- [35] Xia, Y.; Qiu, D.; Wang, J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13810.
- [36] Tran, G.; Pardo, D. G.; Tsuchiya, T.; Hillebrand, S.; Vors, J.-P.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3414.
- [37] Muriel, B.; Gagnebin, A.; Waser, J. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 10716.
- [38] Huang, J.; Liu, F.; Wu, X.; Chen, J.-Q.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 2840.
- [39] Xu, H.; Fang, X.-J.; Huang, W.-S.; Xu, Z.; Li, L.; Ye, F.; Cao, J.; Xu, L.-W. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 5272.
- [40] Wang, Z.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2242.
- [41] Shibuya, A.; Sato, A.; Taguchi, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1979.
- [42] Staehle, W.; Schultz, M.; Schiemann, K. *WO 2013/020622 A1*, **2013** [*Chem. Abstr.* **2013**, *158*, 331209].
- [43] Backfisch, G.; Bakker, M.; Blaich, G.; Braje, W.; Drescher, K.; Erhard, T.; Haupt, A.; Hoft, C.; Kling, A.; Lakics, V.; Mack, H.; Oelien, F.; Peter, R.; Pohlki, F.; Relo, A. L. *WO 2017/050807 A1*, **2017** [*Chem. Abstr.* **2017**, *166*, 384945].
- [44] Pfister, J. R.; Makra, F.; Muehldorf, A. V.; Wu, H.; Nelson, J. T.; Cheung, P.; Bruno, N. A.; Casey, S. M.; Zutshi, N.; Slate, D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2473.
- [45] Ernouf, G.; Brayer, J.-L.; Folleas, B.; Demoute, J.-P.; Meyer, C.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3965.
- [46] Yamani, K.; Pierre, H.; Archambeau, A.; Meyer, C.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 18505.
- [47] Li, X.; Li, L.; Tang, Y.; Zhong, L.; Cun, L.; Zhu, J.; Liao, J.; Deng, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2981.
- [48] Sekine, K.; Ushiyama, A.; Endo, Y.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7916.
- [49] Zhao, X.; Xu, S.; He, J.; Zhou, Y.; Cao, S. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2539.
- [50] (a) Oestreich, M.; Hartmann, E.; Mewald, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 402. (b) Tian, B.; Liu, Q.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1116. (c) Mun, S.-Y.; Lee, J.-E.; Yun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4887. (d) Zhang, J.; Dai, W.-P.; Cao, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3283. (e) Kleeberg, C.; Feldmann, E.; Oestreich, M. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 13538.
- [51] Sekine, K.; Akaishi, D.; Konagaya, K.; Ito, S. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202200657.
- [52] (a) Ismail, F. M. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 27. (b) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637. (c) Isanobor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303. (d) Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013. (e) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881. (f) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- [53] (a) Holmgren, S. K.; Taylor, K. M.; Bretscher, L. E.; Raines, R. T. *Nature* **1998**, *392*, 666. (b) Bretscher, L. E.; Jenkins, C. L.; Taylor, K. M.; DeRider, M. L.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 777. (c) Hodges, J. A.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9262. (d) Hodges, J. A.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15923.
- [54] Smith, A. M. R.; (Mimi) Hii, K. K. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1637.
- [55] Li, L.; Ni, C.; Wang, F.; Hu, J. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 13320.
- [56] Wang, X.; Wang, F.; Huang, F.; Ni, C.; Hu, J. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1764.

(Cheng, B.)