

溴二氟甲基三甲基硅烷的合成及其在有机合成中的应用

涂 志^a 余金生^{*,a} 周 剑^{a,b,c}^(a) 华东师范大学化学与分子工程学院 上海分子治疗与新药创制工程技术研究中心
上海市绿色化学与化工过程绿色化重点实验室 上海 200062)^(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)^(c) 海南师范大学 热带药用资源化学教育部重点实验室 海口 571127)

摘要 溴二氟甲基三甲基硅烷(TMSCF₂Br)自 2011 年首次被作为二氟卡宾前体报道以来,已发展成为一种重要的二氟甲(烷)基化试剂,并在有机合成中得到了广泛应用。在简要介绍 TMSCF₂Br 合成方法的基础上,重点阐述了利用 TMSCF₂Br 作为二氟卡宾前体或三甲基硅基二氟甲基自由基前体实现不同底物的系列二氟甲基或氟烷基化反应的研究进展。藉此对 TMSCF₂Br 在有机合成反应的活化方式和机理及其应用优势与不足等进行分析讨论,为从事有机合成和有机氟化学相关的科研人员提供一些参考与启发。

关键词 溴二氟甲基三甲基硅烷; 二氟卡宾; 三甲基硅基二氟甲基自由基; 二氟甲基化; 二氟烷基化

Synthesis of (Bromodifluoromethyl)trimethylsilane and Its Applications in Organic Synthesis

Tu, Zhi^a Yu, Jinsheng^{*,a} Zhou, Jian^{a,b,c}^(a) Shanghai Engineering Research Center of Molecular Therapeutics and New Drug Development, Shanghai
Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, School of Chemistry and
Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062)^(b) State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)^(c) Key Laboratory of Tropical Medicinal Resource Chemistry of Ministry of Education,
Hainan Normal University, Haikou 571127)

Abstract Bromodifluoromethyl trimethylsilane (TMSCF₂Br) has proved to be an important difluoromethyl(alkyl)ation reagent that is widely applied in organic synthesis over the past decade, since it was used as a difluorocarbene precursor in 2011. This review aims to provide a briefly summary for the synthesis of TMSCF₂Br, and to introduce the recent advances in the applications of TMSCF₂Br as a difluorocarbene or trimethylsilyldifluoromethyl radical precursor for developing various difluoromethyl(alkyl)ations of different kinds of substrates. Meanwhile, the activation ways of TMSCF₂Br and the possible mechanism, as well as its advantages and disadvantages in each kind of reactions are detailedly discussed, which might provide some references and inspiration for researchers engaged in organic synthesis and organic fluorine chemistry.

Keywords (bromodifluoromethyl)trimethylsilane; difluorocarbene; trimethylsilyldifluoromethyl radical; difluoromethylation; difluoroalkylation

氟元素的高电负性和小原子半径等特性,使得在有机分子中选择性地引入氟原子或含氟基团会改变其理化性质及生物活性^[1-2]。例如,将氟原子引入生物活性分子往往会增强其亲脂性和抗氧化性,从而提高其膜渗透

性、代谢稳定性和生物利用度等^[1]。目前在医药和农药开发中,选择性引入含氟基团已成为开发新药或改善已有药物效能的有效策略^[2]。因此,发展可直接在有机化合物中高效高选择性地引入多样性含氟基团的氟化或

* Corresponding author. E-mail: jsyu@chem.ecnu.edu.cn

Received June 27, 2023; revised August 23, 2023; published online August 30, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22171087, 21971067), the Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission (No. 2023ZKZD37) and the Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan (Nos. 21N41900500, 20JC1416900).

国家自然科学基金(Nos. 22171087, 21971067)、上海市教育委员会科研创新计划(No. 2023ZKZD37)和上海市科技创新行动计划(Nos. 21N41900500, 20JC1416900)资助项目。

氟烷基化试剂对新药研发至关重要。

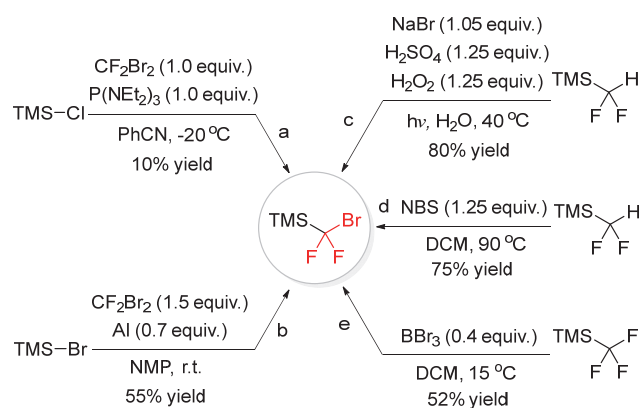
在众多氟烷基化试剂中, 氟烷基三甲基硅试剂是一类重要氟烷基化试剂, 可在活化剂作用下产生氟烷基负离子等活性物种参与多种类型的反应。经过化学家们的努力, 相关研究近几十年来取得了长足发展^[3], 其中(三氟甲基)三甲基硅烷(TMSCF₃, Ruppert-Prakash 试剂)是研究最多的一类, 已被广泛应用于三氟甲基或其他含氟基团的选择性引入^[3b]。随着 TMSCF₃ 的广泛发展, 溴二氟甲基三甲基硅烷(TMSCF₂Br)作为一类有用的氟烷基硅试剂也逐渐在有机合成中得到关注。2011 年, 胡金波等^[4]首次报道 TMSCF₂Br 可作为二氟卡宾前体, 实现了温和条件下其与炔烃的环丙烯化反应。由于具有沸点较高(108 °C)、易于操作、安全和稳定性高等特点^[5], TMSCF₂Br 在过去十余年获得了越来越多的应用。例如, TMSCF₂Br 作为二氟卡宾前体, 已成功实现了系列不同底物如醛、酮等亲电试剂或醇、硫醇、胺和活性次甲基等亲核试剂的二氟甲基化反应。所合成的结构丰富的二氟甲基化合物具有重要应用价值, 这是由于二氟甲基(CF₂H)是一种非常重要的含氟基团, 它不仅可作为甲醇、硫醇、羧酸或酰胺基团的亲脂性生物等排体^[6], 还可通过形成氢键作用来提高相应生物活性分子的结合选择性^[7], 且其末端 C—H 键为生物降解提供了位点^[8], 相较于类似的全氟烷基化合物更加环保^[9]。其次, TMSCF₂Br 在温和条件下产生的二氟卡宾, 可与不同亲核试剂反应, 生成具有亲核性的二氟烷基负离子, 再进一步与其他底物进行氟烷基化反应, 为构建多样性的二氟或多氟烷基分子提供一种直接有效的途径。除用作二氟卡宾前体外, TMSCF₂Br 还可在光催化条件下形成三甲基硅基二氟甲基活性自由基物种来实现 C=C 双键的二氟烷基化反应, 或在金属催化下实现格氏试剂的三甲基硅基二氟甲基化反应。值得提及的是, 虽然 TMS-CF₂H 也能实现一些二氟甲基化反应^[3c], 但与之相比, 该试剂可实现反应类型更加丰富、可构建的含氟分子结构更加多样。

经十余年的快速发展, TMSCF₂Br 已成为一种有效的二氟卡宾和三甲基硅基二氟甲基自由基前体试剂, 并成功实现了各种底物的二氟甲基化或氟烷基化反应。鉴于 TMSCF₂Br 的有用性及其在有机合成应用中的显著进展, 近年来, 虽然陆续在一些相关综述中涉及到该试剂参与反应的部分介绍, 但目前依然缺乏全面的专题综述文章对其合成与应用研究进行归纳总结与分析。例如, Prakash^[10a]、Postigo^[10b]和 Gouverneur^[10c]等分别对硅试剂实现的二氟(亚)甲基化反应、有机化合物的二氟甲基化反应和后期二氟甲基化反应进行了综述, 但均只简单介绍了少数几例 TMSCF₂Br 在二氟甲基化反应中的

应用, 并未对其具体作用机制以及反应类型等进行深入归纳。此外, Dilman 等^[10d]在 2018 年对二氟卡宾参与的连续成键反应总结时, 介绍了他们课题组利用 TMSCF₂Br 形成二氟卡宾的相关研究, 但也未对该试剂的合成与应用进行全面总结。鉴于此以及近几年 TMSCF₂Br 在选择性引入二氟甲基或氟烷基方面的显著进展, 我们认为很有必要对相关研究进行专题报道, 总结其在有机方法中的反应模式, 归纳已实现的反应类型及其优势, 同时分析当前方法存在的一些局限性, 以期从事有机合成、氟化学及相关研究领域的科研人员提供一些参考和启发。下面将在简要介绍 TMSCF₂Br 合成方法的基础上, 根据其在反应中形成二氟卡宾或三甲基硅基二氟甲基自由基参与反应来进行分类, 在每类反应中进一步通过对反应类型及底物类型分类详细介绍。

1 TMSCF₂Br 的制备方法

早在 1990 年, Geffken 等^[11a]利用 Ruppert^[11b]合成(三氟甲基)三甲基硅烷(TMSCF₃)等氟烷基硅试剂的条件, 从二氟二溴甲烷(CF₂Br₂)与三甲基氯硅烷(TMSCl)出发, 首次成功以 10% 的产率分离获得溴二氟甲基三甲基硅烷(TMSCF₂Br) (Scheme 1, 途径 a)。1997 年, Prakash 等^[11c]报道了 TMSBr 和 CF₂Br₂ 在 0.7 equiv. 铝粉作用下反应还原生成 TMSCF₂Br 的方法, 产率可较大幅度提高至 55% (Scheme 1, 途径 b)。尽管早期发展了上述两种合成方法, 但均需使用价格昂贵且破坏大气臭氧层对环境有危害的 CF₂Br₂ 气体为原料, 因此 TMSCF₂Br 在随后十几年一直没有得到发展。直到 2012 年, Dilman 等^[12]发现使用溴化氢/过氧化氢水溶液体系, 在光照条件下对(二氟甲基)三甲基硅烷(TMSCF₂H)进行自由基溴化反应, 能以 80% 的产率获得 TMSCF₂Br。虽然该方法具有产率高、无需使用 CF₂Br₂ 等优点, 但反应体系仍需用到大量的硫酸和过氧化氢等危险试剂(Scheme 1, 途径 c)。

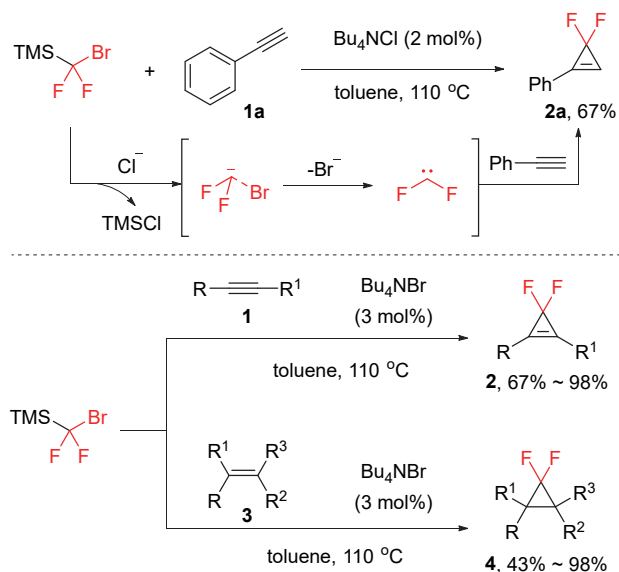


图式 1 TMSCF₂Br 的合成方法
Scheme 1 Synthetic methods toward TMSCF₂Br

稍后, 胡金波等^[5]也对 TMSCF_2Br 的合成进行了系统研究, 并发展了两种新的制备方法: 一是利用 TMSCF_2H 与 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)在加热条件下($90\text{ }^\circ\text{C}$)发生取代反应, 可以 75%的产率获得 TMSCF_2Br (Scheme 1, 途径 d); 二是通过 TMSCF_3 与三溴化硼在二氯甲烷中发生卤素交换反应, 能以 52%的产率得到 TMSCF_2Br (Scheme 1, 途径 e). 需指出的是, 与途径 a、b、c 三种路线相比, 途径 d 与 e 两种方法不仅避免了使用环境不友好的 CF_2Br_2 气体, 也无需使用过氧化氢和硫酸等危险试剂.

2 TMSCF_2Br 作为二氟卡宾前体的合成应用

TMSCF_2Br 因早期合成方法欠缺、合成困难等一直未能在合成化学中获得应用, 直到 2011 年, 胡金波等^[4]在研究通过催化量的四丁基氯化铵(Bu_4NCl)活化 TMSCF_2Cl 形成二氟卡宾来实现炔烃或烯烃的二氟环丙烷(烯)反应时, 首次尝试并发现 TMSCF_2Br 能在 2 mol% 的 Bu_4NCl 作用下原位生成二氟卡宾, 并与苯乙炔发生环丙烷化反应, 以 67%产率获得偕二氟环丙烷 **2a** (Scheme 2).



图式 2 TMSCF_2Br 作为二氟卡宾前体试剂的首次应用

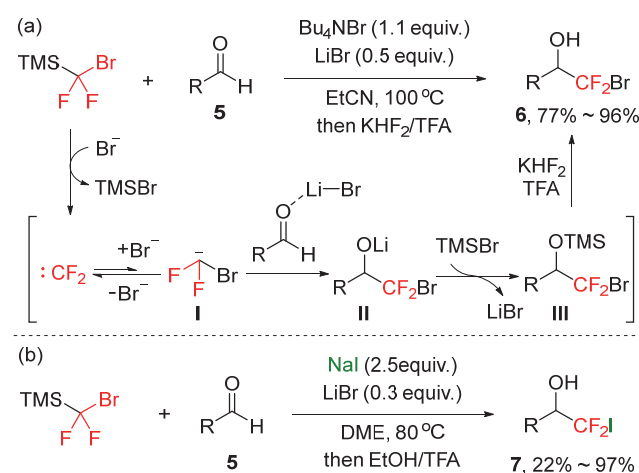
Scheme 2 First application of TMSCF_2Br as a difluorocarbene precursor

尽管仅有一例底物, 但却是首次应用 TMSCF_2Br 作为二氟卡宾前体试剂的报道. 在此基础上, 2013 年胡金波等^[5]系统研究了 TMSCF_2Br 与烯炔或炔炔的二氟环丙烷(烯)化反应, 发现在 3 mol% 四丁基溴化铵(Bu_4NBr)催化下, 能以高达 98%的产率获得相应的偕二氟环丙烷(烯)**2** 或 **4**^[5]. 作者进一步发现 TMSCF_2Br 在碱性条件下形成的二氟卡宾能实现不同亲核试剂的二氟甲基化反

应^[5], 该部分内容将于 2.3 小节进行详细介绍. 随着这一开创性工作的报道, 利用 TMSCF_2Br 作为二氟卡宾前体试剂在有机合成中得到了较为广泛的应用. 经过十余年的发展, 化学家们已实现了 TMSCF_2Br 与系列不同底物的二氟甲(烷)基化反应. 下面将根据反应底物的类型, 对相关研究进展进行归纳与介绍.

2.1 基于 TMSCF_2Br 的亲核二氟甲(烷)基化反应

2014 年, Dilman 等^[13a]利用 TMSCF_2Br 为二氟卡宾前体试剂, 实现了其与醛的首例亲核溴二氟甲基化反应. 他们发现在 1.1 equiv. Bu_4NBr 和 0.5 equiv. 溴化锂(LiBr)的作用下, TMSCF_2Br 原位生成的二氟卡宾会与体系的溴负离子反应, 生成的溴二氟甲基负离子 **I** 随后与 LiBr 活化的醛发生亲核加成反应, 最后硅基保护的产物 **III** 脱除硅基后, 能以 77%~96%的产率得到溴二氟甲基仲醇 **6** (Scheme 3a). Dilman 等^[13b]进一步发现使用碘化钠(NaI)代替 Bu_4NBr , 可实现醛的亲核碘二氟甲基化反应, 以 22%~97%的产率生成相应的碘二氟甲基仲醇 **7** (Scheme 3b). 需指出的是, 反应中使用的 NaI 对选择性生成碘二氟甲基仲醇非常重要, 因为反应中钠离子将起到结合溴离子的作用.



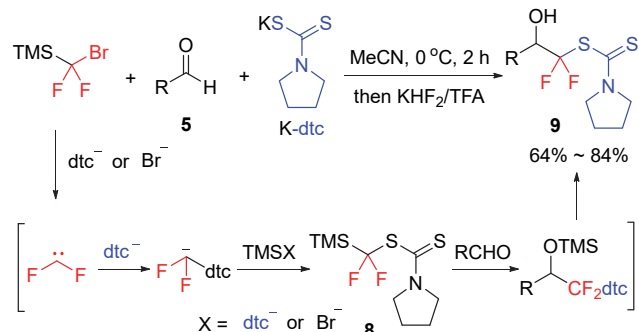
图式 3 醛的亲核溴或碘二氟甲基化反应

Scheme 3 Nucleophilic bromo- or iododifluoromethylation of aldehydes

2015 年, Dilman 等^[14]发现 TMSCF_2Br 在二硫代氨基甲酸钾(K-dtc)的作用下可经历二氟卡宾生成二硫代氨基甲酸酯取代二氟甲基硅烷 **8**, 并利用这一反应实现了 TMSCF_2Br 与 K-dtc 和醛的一锅法三组分反应, 以 64%~84%的产率获得二硫代氨基甲酸酯取代二氟亚甲基仲醇 **9** (Scheme 4). 此外, 该体系还能拓展到酮类底物, 二苯甲酮与 TMSCF_2Br 和 K-dtc 顺利发生反应, 以 43%的产率得到相应的二氟烷基叔醇.

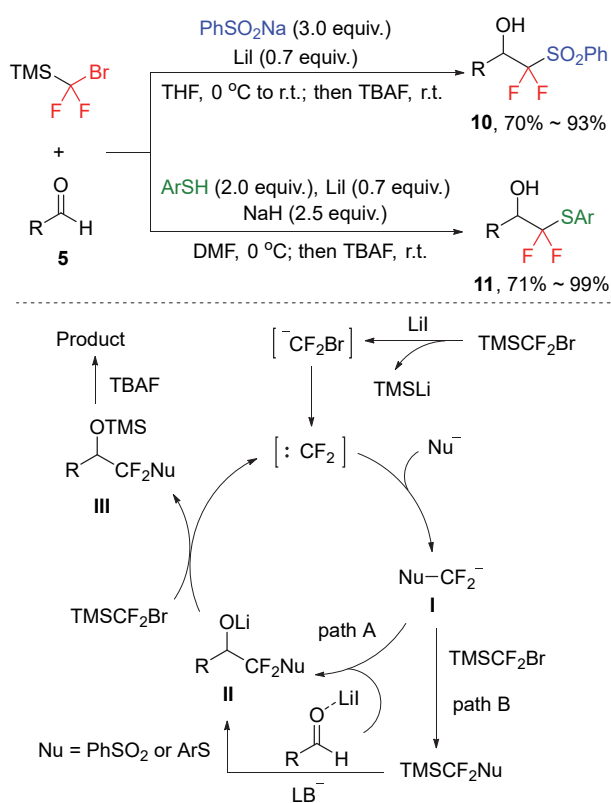
2019 年, 胡金波等^[15]结合 TMSCF_2Br 和亲核试剂

苯亚磺酸钠或芳基硫醇, 在碘化锂的作用下实现了醛的亲核苯亚磺酰(芳硫)二氟甲基化反应, 以高达 99% 的产率生成苯磺酰二氟甲基或芳硫二氟甲基取代的仲醇 **10** 或 **11** (Scheme 5).



图式 4 TMSCF₂Br 与 K-dtc 和醛的三组分反应

Scheme 4 Three-component reaction of K-dtc, aldehydes and TMSCF₂Br



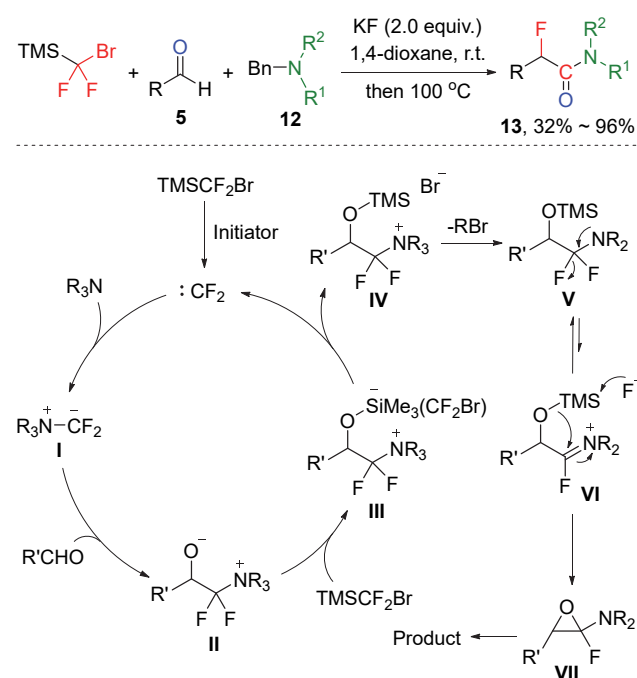
图式 5 TMSCF₂Br 与醛的亲核苯亚磺酰(芳基硫)二氟甲基化反应

Scheme 5 Nucleophilic phenylsulfonyl(arylthio)difluoromethylation of aldehydes with TMSCF₂Br

反应的可能机理如 Scheme 5 所示, TMSCF₂Br 在碘化锂的活化下原位产生二氟卡宾, 首先被亲核性的苯亚磺基负离子或芳基硫基负离子捕获, 生成相应的二氟碳负离子 **I** 与 LiI 活化的醛进行亲核加成反应得到中间体

II(途径 A), 二氟碳负离子 **I** 也可能先与 TMSCF₂Br 反应, 产生的 TMSCF₂Nu 再在 Lewis 碱活化下与醛反应生成 **II**(途径 B), 进一步与 TMSCF₂Br 反应生成硅醚 **III**, 最后脱除三甲基硅基获得目标产物二氟烷基仲醇. 反应的优点在于可避免传统方法需预先制备 PhSO₂CF₂X 或 PhSCF₂X 等的过程, 还可快速构建各类取代的硫二氟亚甲基化合物.

三年后, 胡金波等^[16]实现了 TMSCF₂Br 与醛和叔胺的三组分氟化-氨基羰基化反应, 为合成结构多样性的 α -氟代酰胺提供了一种实用高效的方法(Scheme 6). 在 2 equiv. KF 作用下, TMSCF₂Br 能与各种醛 **5** 和 *N*-苄基叔胺 **12** 进行反应, 以 32%~96% 的产率获得系列 α -氟代酰胺 **13**.



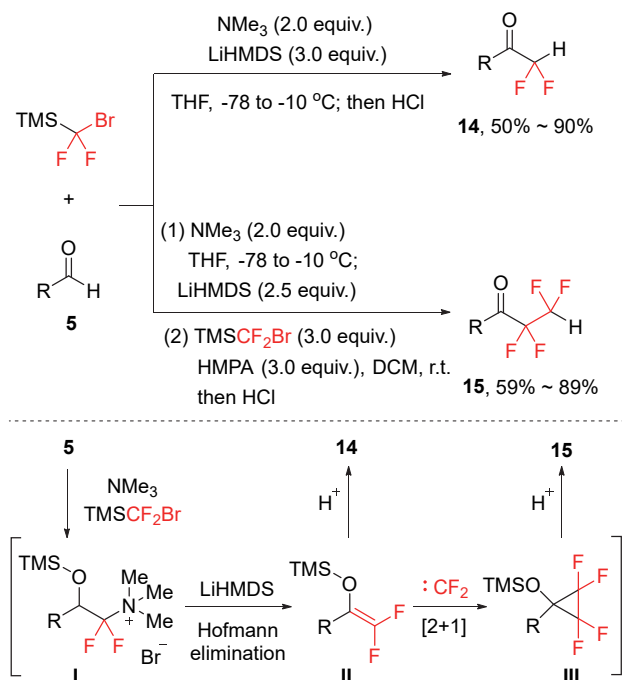
图式 6 利用 TMSCF₂Br 实现醛类化合物的氟化-氨基羰基化反应

Scheme 6 TMSCF₂Br-enabled fluorination-aminocarbonylation of aldehydes

作者提出该三组分反应的可能机理如 Scheme 6 所示, TMSCF₂Br 在 KF 等活化剂作用下生成二氟卡宾后与叔胺反应, 形成的二氟甲基氮叶立德 **I** 再与醛进行亲核加成反应, 生成两性离子中间体 **II**, 随后与 TMSCF₂Br 作用形成五配位硅物种 **III**. 由于物种 **III** 不稳定容易发生 F₂C—Si 键与 F₂C—Br 键断裂, 产生的季铵盐中间体 **IV** 在溴负离子的协助下脱去苄基生成 TMS 保护的 α -氨基偕二氟亚甲基取代的醇 **V**. 中间体 **V** 经历 C—F 键断裂产生氟代亚胺 **VI**, 顺次在氟负离子作用下脱硅环化, 形成的氟代环氧 **VII** 最后发生 1,2-氟迁移产生产物

α -氟酰胺 **13**. 需指出的是, 使用 TMSCF_2Br 是该反应成功的关键, 它不仅是二氟卡宾的来源, 也是亲核加成反应的促进剂; 同时溴负离子还能促进季铵盐 **IV** 脱苄基生成 α -氨基偕二氟亚甲基醇 **V**.

在此基础上, 胡金波等^[17]最近发现 TMSCF_2Br 与醛、三甲基胺形成的季铵盐中间体 **I** 在 3 equiv. 双三甲基硅基胺基锂(LiHMDS)作用下会发生霍夫曼消除反应, 生成的 2,2-二氟烯醇硅醚 **II** 不仅可在盐酸条件下发生水解反应, 以 50%~90% 的产率获得相应的二氟甲基酮 **14** (Scheme 7), 还可进一步与 TMSCF_2Br 和六甲基磷酰三胺(HMPA)原位产生的二氟卡宾发生[2+1]环加成反应, 生成 2,2,3,3-四氟环丙醇硅醚 **III**, 再在盐酸作用下开环, 以中等到良好的产率生成增加两个二氟亚甲基的四氟乙基酮 **15**.

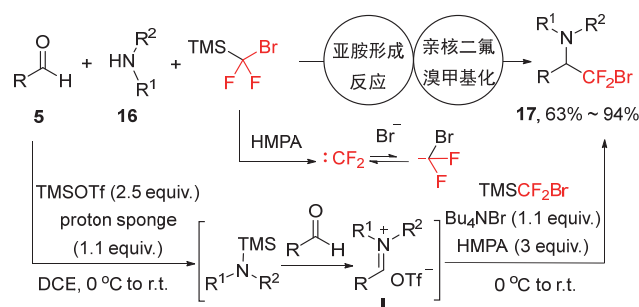


图式 7 利用 TMSCF_2Br 实现醛 C—H 键可控单和双二氟亚甲基插入反应

Scheme 7 Controllable single and double difluoromethylene formal insertions into C—H bonds of aldehydes with TMSCF_2Br

除醛类底物外, 利用 TMSCF_2Br 还能实现醛亚胺、酮或硝基烯烃等亲电试剂的加成反应. 例如 2014 年, Dilman 等^[18]报道了 TMSCF_2Br 与原位形成的醛亚胺离子的形式亲核溴二氟甲基化反应. 如 Scheme 8 所示, 醛与仲胺在三氟甲磺酸三甲基硅酯(TMSOTf)和 1,8-双二甲氨基萘(proton sponge)作用下生成活性醛亚胺盐 **I**, 随后与 TMSCF_2Br 原位产生的溴二氟甲基负离子发生亲核加成反应, 以 63%~94% 的产率获得含有溴二氟甲基的叔胺 **17**. 与此同时, 他们发现 TMSCF_2Br 在 HMPA 作

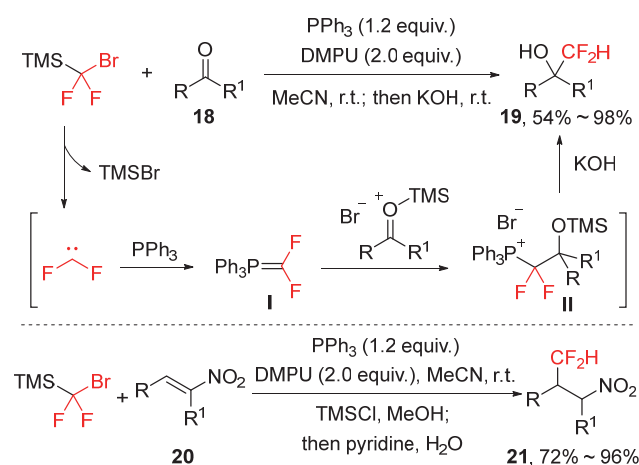
用下, 可与 1,1-二苯基乙烯发生环丙烷化反应生成偕二氟环丙烷, 再次证实了亲核性的溴二氟甲基负离子是由二氟卡宾中间体与溴负离子反应产生的.



图式 8 亚胺的亲核溴二氟甲基化反应

Scheme 8 Nucleophile bromodifluoromethylation of imines

随后, Dilman 等^[19]在 PPh_3 和 N,N -二甲基丙烯基脲(DMPU)的作用下, 实现了 TMSCF_2Br 与酮的亲核二氟甲基化反应. 如 Scheme 9 所示, TMSCF_2Br 原位形成的二氟卡宾与 PPh_3 反应生成亲核性二氟甲基磷叶立德 **I**, 随后与 TMSBr 活化的酮进行反应, 产生的季磷盐中间体 **II** 经 KOH 处理后能以 54%~98% 的产率获得目标产物 α -二氟甲基叔醇 **19**. 此外, 利用该策略还实现了二取代或三取代硝基烯烃的二氟甲基化反应.



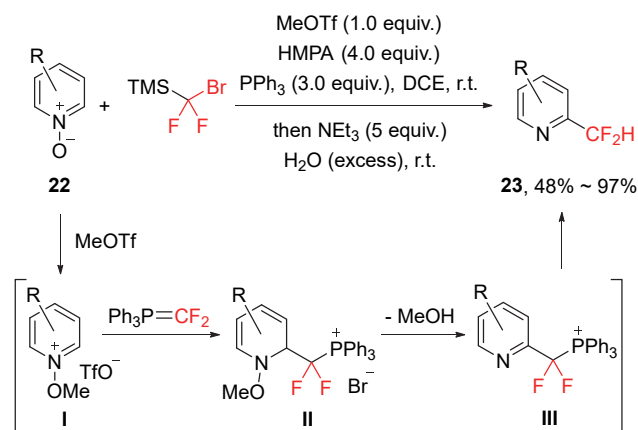
图式 9 酮/硝基烯烃与 TMSCF_2Br 亲核二氟甲基化反应

Scheme 9 Nucleophilic difluoromethylation of ketones or nitroolefins with TMSCF_2Br

以二氟甲基磷叶立德为关键中间体, 该课题组^[20]还发展了 TMSCF_2Br 与吡啶氮氧化物的 C2 位二氟甲基化反应(Scheme 10). 吡啶氮氧化物 **22** 在 1 equiv. 三氟甲磺酸甲酯(MeOTf)作用下被活化, 生成的 N -OMe 吡啶盐 **I** 与原位产生的二氟甲基磷叶立德发生亲核加成反应生成中间体 **II**, 随后在三乙胺和水的条件下, 以 48%~97% 的产率生成 C2 位二氟甲基取代的吡啶类化合物 **23**

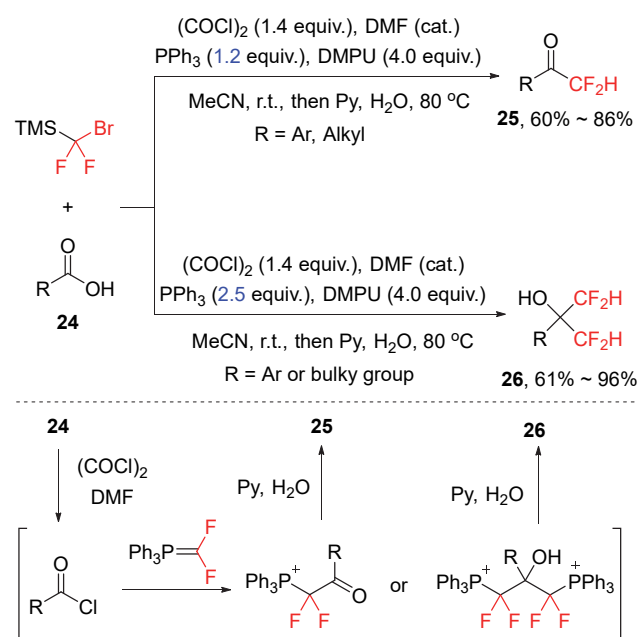
(Scheme 10).

2017 年, Dilman 等^[21]进一步以二氟甲基磷叶立德为活性二氟甲基中间体, 实现了羧酸的二氟甲基化反应 (Scheme 11). 作者通过将羧酸转化成活性更高的酰氯, 再与二氟甲基磷叶立德反应, 可以 60%~86% 的产率获得二氟甲基酮 **25**.



图式 10 利用 TMSCF_2Br 实现吡啶氮氧化物 C2 位亲核二氟甲基化反应

Scheme 10 C2-position nucleophilic difluoromethylation of pyridine *N*-oxides with TMSCF_2Br



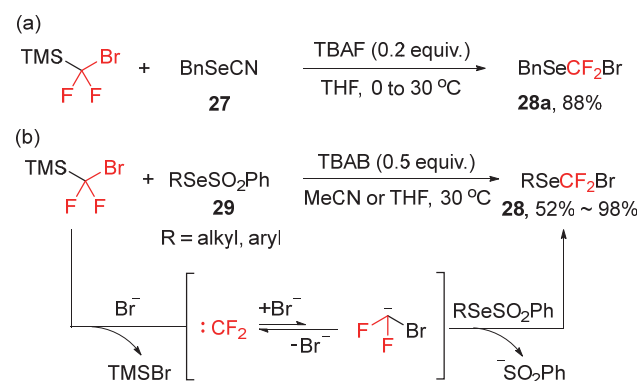
图式 11 羧酸的选择性单/双二氟甲基化反应

Scheme 11 Selective single or bis-difluoromethylation of carboxylic acids

有意思的是, 将二氟甲基磷叶立德用量由 1.2 equiv. 增至 2.5 equiv. 时, 可发生两次亲核二氟甲基化反应生成双二氟甲基取代的叔醇 **26**. 但对于位阻较大的 α -支链羧酸只能生成二氟甲基酮, 而不会发生第二次亲

核二氟甲基化反应.

除亲电性羰基化合物的二氟甲基化反应外, Billard 等^[22a]报道了四丁基氟化铵(TBAF)催化下 TMSCF_2Br 与 BnSeCN 的溴二氟甲基化反应, 可以 88% 的产率合成溴二氟甲基硒化试剂 **28a** (Scheme 12a). 随后, 陈正平等^[22b]发现在四丁基溴化铵(TBAB)作用下, TMSCF_2Br 原位生成的溴二氟甲基负离子可与硒代磺酸盐发生溴二氟甲基化反应, 并以 52%~98% 的产率得到系列溴二氟甲基硒化物 **28** (Scheme 12b). 值得一提的是, 所合成的溴二氟甲基硒化物能进一步转化为其他不同的含氟硒化合物, 甚至是含 ^{18}F 的硒化合物.



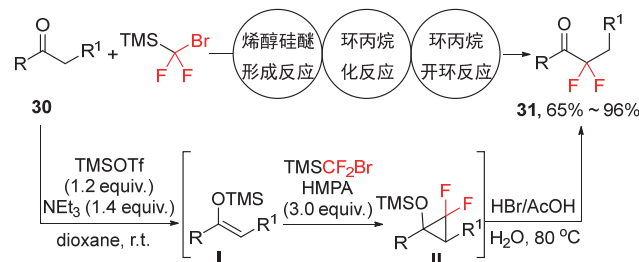
图式 12 溴二氟甲基化硒化物的合成

Scheme 12 Synthesis of bromodifluoromethylated selenide

2.2 TMSCF_2Br 与酮类底物的氟同系化反应

除上述亲核二氟甲基化反应外, 利用 TMSCF_2Br 还能实现酮类底物的氟同系化反应来构建增加一个碳原子的 α -二氟或单氟取代的酮类化合物.

2015 年, Dilman 等^[23a]率先利用 TMSCF_2Br 实现了酮的二氟同系化反应. 反应历程如 Scheme 13 所示, 含 α -氢的酮 **30** 首先在 TMSOTf 和 Et_3N 的条件下形成烯醇硅醚中间体 **I**, 随后与 TMSCF_2Br 在 HMPA 的作用下进行二氟环丙烷化反应, 生成的偕二氟环丙烷 **II** 经 HBr/HOAc 处理即可顺利地发生环丙烷开环, 以 65%~96% 的产率获得酮的二氟化同系物 **31**. 其中, 利用 $\text{TMS-CF}_2\text{Br}$ 在温和条件下实现烯醇硅醚的二氟环丙烷化是该



图式 13 酮与 TMSCF_2Br 的二氟同系化反应

Scheme 13 Difluorohomologation of ketones with TMSCF_2Br

一锅三步串联反应成功的关键. 随后, 作者发现将偕二氟环丙烷 **II** 的开环条件由 HBr/HOAc 改变为 NBS 或 *N*-碘代丁二酰亚胺(NIS)后, 则可选择性地获得 β -溴或 β -碘- α,α -二氟酮类化合物^[23b]. 除开链芳基烷基酮或双烷基酮外, 可烯醇的环状酮也能进行该二氟同系化反应.

同年, 王芒、刘群和朱东升等^[24a]发现含可烯醇化的酮 **30** 在催化量 TBAB 和 TBAF 的作用下, 能与 TMS- CF_2Br 反应高效地合成 α -氟代烯酮 **32**. 如 Scheme 14a 所示, 反应中 TBAB 首先活化 TMS- CF_2Br 形成二氟卡宾和 TMSBr, 随后 TMSBr 与酮反应生成烯醇硅醚 **I**, 再与反应体系中的二氟卡宾进行环丙烷化反应, 生成的偕二氟环丙烷 **II** 在 TBAF 作用下发生开环脱氟反应, 以 44%~99% 的产率获得 α -氟代烯酮. 值得一提的是, TMS- CF_2Br 在该反应中不仅是二氟卡宾前体, 还是 TMS 的转移剂及溴和氟负离子的内部来源. 其中, 氟负离子与体系中的三甲基硅离子现场生成的 TMSF 可促进环

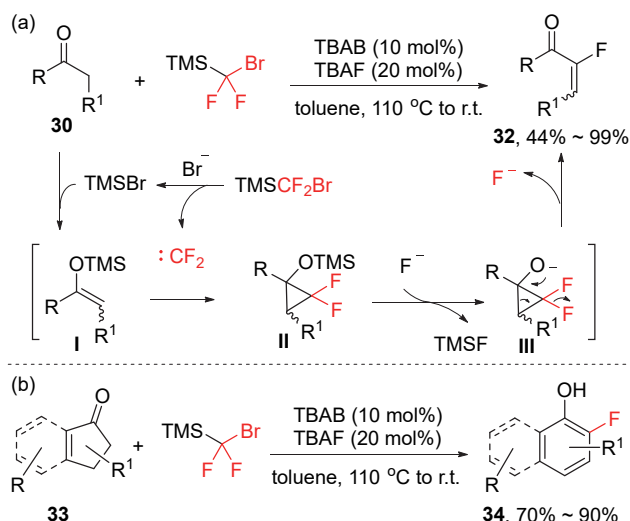
丙烷开环脱氟反应, 从而避免了大量 TBAF 的使用. 随后, 王芒和朱东升等^[24b]进一步利用该策略实现了从 2-环戊烯酮或茚酮 **33** 和 TMS- CF_2Br 出发, 高效构建 α -氟代苯酚或萘酚 **34** 的转化(Scheme 14b).

2016 年, 王芒和朱东升等^[25a]利用 TMS- CF_2Br 为二氟卡宾前体, 通过两步串联反应实现了从 β,β -双硫烷基取代烯基酮 **35** 到 α,α -二氟环戊烯酮 **36** 的高效转化. 如 Scheme 15 所示, 反应第一步与 Scheme 13 报道的反应过程相同, 即 TMS- CF_2Br 产生的二氟卡宾与原位形成的烯醇硅醚发生环丙烷化反应, 生成的偕二氟环丙烷中间体 **I** 在氯化亚铜(CuCl)辅助下发生开环反应, 再经分子内加成和消除过程以 43%~98% 的产率得到目标产物 **36**. 稍后, 他们^[25b]利用 5 mol% TBAB 为催化剂, 进一步完成了 TMS- CF_2Br 与甲基乙烯基酮类底物的二氟环丙烷化/重排串联反应, 为偕二氟取代环戊烯醇的合成提供了一种有效方法.

最近, 高尚和林爱俊等^[26]报道了 TBAB 催化下 TMS- CF_2Br 与对苯醌类化合物 **37** 的串联反应. 如 Scheme 16 所示, 该反应通过催化量的 TBAB 活化 TMS- CF_2Br 释放溴二氟甲基阴离子以及三甲基溴硅烷来启动反应, 对苯醌 **37** 在溴二氟甲基阴离子及三甲基溴硅烷作用下生成中间体 **I**, 顺次在 TBAF 介导下发生脱硅/环丙烷化串联反应得到二氟环丙烷中间体 **II**. 随后, 溴离子通过分子间 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应促进环丙烷 **II** 开环, 最后通过氟原子的消除和顺次的异构化过程, 以中等到良好的产率得到 *Z*-构型的四取代溴氟烯炔 **38**. 反应的 *Z/E*-构型主要通过官能团的位阻控制, 如当 R^1 为芳基时, 可通过键的旋转使其达到最小 1,3-烯丙位张力, 反应主要生成 *Z* 构型产物.

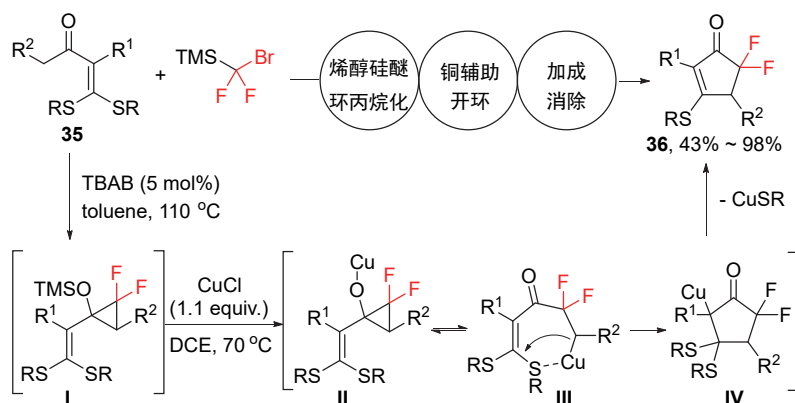
2.3 基于 TMS- CF_2Br 实现不同亲核试剂的二氟甲基化反应

自 2013 年胡金波等^[5]利用 TMS- CF_2Br 经由二氟卡



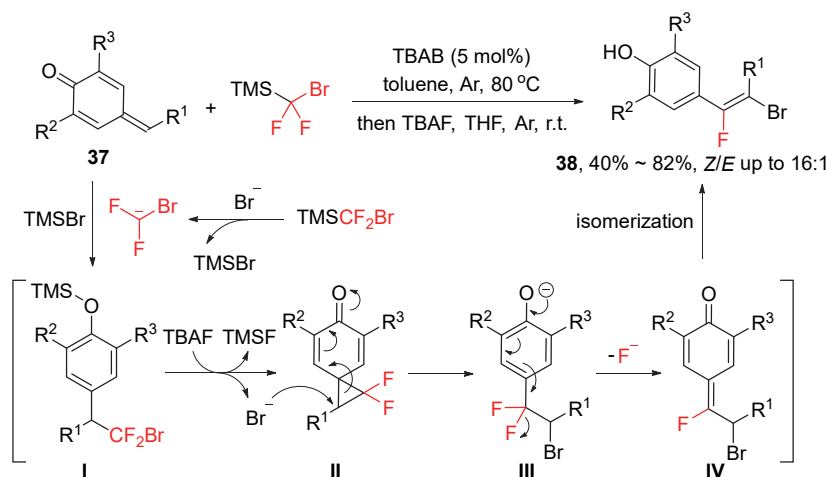
图式 14 酮与 TMS- CF_2Br 的单氟同系化反应

Scheme 14 Monofluorohomologation of ketones with TMS- CF_2Br



图式 15 利用 TMS- CF_2Br 实现从酮 **35** 合成二氟环戊烯酮

Scheme 15 Synthesis of difluorocyclopentenones from ketone **35** using TMS- CF_2Br .



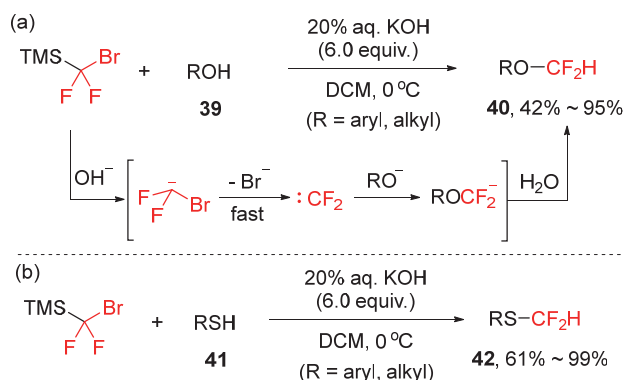
图式 16 四取代溴氟烯烃的合成

Scheme 16 Synthesis of tetrasubstituted bromofluoroolefins

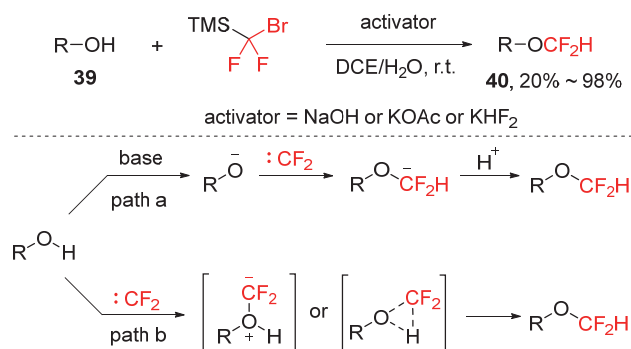
亲活性中间体首次实现不同亲核试剂的二氟甲基化反应以来, 相关研究近十年取得了较大进展, 相继发展了一系列不同类型的 C、N、O、S、Se、P 亲核试剂与 TMSCF_2Br 的二氟甲基(烷)基化反应. 下面按与二氟卡宾反应的亲核试剂中亲核原子种类, 对这些进展分别予以介绍.

2.3.1 氧和硫亲核试剂的二氟甲基化反应

2013 年, 胡金波等^[5]以 TMSCF_2Br 作为二氟卡宾前体, 在氢氧化钾水溶液的条件下, 实现了酚或醇 **39** 的二氟甲基化反应, 以中等到优秀的产率获得了系列二氟甲基醚类化合物 **40** (Scheme 17a). 在该反应体系中, 氢氧化钾除作为碱攫取酚或醇的羟基活泼氢外, 还充当 TMSCF_2Br 的活化剂, 使其原位生成二氟卡宾物种. 而且, 硫醇或硫酚在该反应条件下也可以顺利发生二氟甲基化反应, 以 61%~99% 的收率获得二氟甲基硫醚 **42** (Scheme 17b). 此外, 作者发现在该条件下苯亚磺酸盐也能发生二氟甲基化反应.

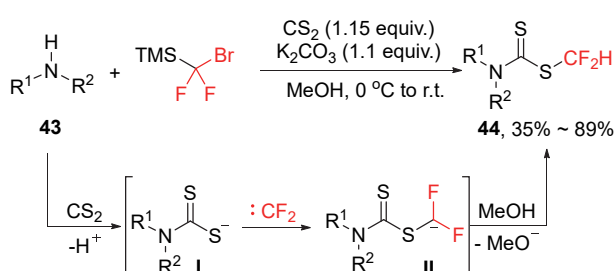
图式 17 KOH 促进 TMSCF_2Br 与(硫)醇的二氟甲基化反应Scheme 17 KOH promotes the difluoromethylation reaction of TMSCF_2Br with (thio)alcohols

随后, 胡金波和倪传法等^[27a]系统研究了醇与 TMSCF_2Br 的二氟甲基化反应, 发现除 NaOH 强碱外, 弱碱性的 KOAc 或弱酸性的 KHF_2 均能有效活化 TMSCF_2Br , 进而实现了系列伯、仲和叔烷基醇的二氟甲基化反应, 以高达 98% 的产率生成相应的二氟甲基醚类化合物 **40**. 通过对照实验研究, 作者认为烷基醇的二氟甲基化反应历程不同于酚, 烷基醇可能是通过羟基直接与二氟卡宾作用来进行二氟甲基化反应 (Scheme 18, 途径 b), 而酸性更强的酚则倾向于优先发生去质子化生成酚氧负离子, 再与二氟卡宾反应 (Scheme 18, 途径 a). 随后, 作者^[27b]进一步发现在 KHF_2 作用下, 液体醇可在水中与 TMSCF_2Br 发生二氟甲基化反应.

图式 18 TMSCF_2Br 与烷基醇的二氟甲基化反应Scheme 18 Difluoromethylation of alkyl alcohols with TMSCF_2Br .

Dilman 等^[28]利用碳酸钾活化 TMSCF_2Br , 实现了其与二硫化碳和仲胺的三组分反应, 以 35%~89% 的产率获得 *S*-二氟甲基二硫代氨基甲酸酯. 如 Scheme 19 所示, 仲胺首先与二硫化碳(CS_2)反应生成亲核性的二硫代氨基甲酸根负离子中间体 **I**, 随后与原位形成的二氟卡宾作用, 产生的 *S*-二氟甲基二硫代氨基甲酸酯负离子

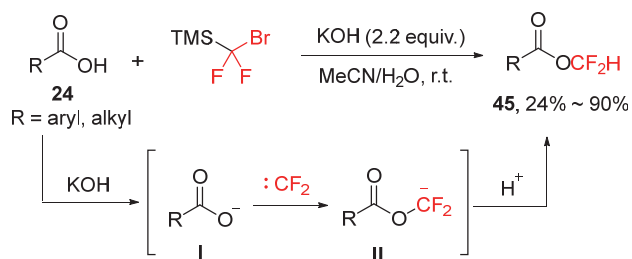
中间体 **II** 在甲醇中发生质子化即可得到目标产物 **44**.



图式 19 *S*-二氟甲基二硫代氨基甲酸酯的合成

Scheme 19 Synthesis of *S*-difluoromethyl dithiocarbamate.

2019 年, Prakash 等^[29]发现在氢氧化钾作用下, 能有效实现羧酸与 TMSCF_2Br 的二氟甲基化反应(Scheme 20). 其中, KOH 不仅可攫取羧酸的质子生成亲核性的羧酸根负离子 **I**, 还能活化 TMSCF_2Br 产生二氟卡宾. 羧酸根负离子 **I** 与二氟卡宾相互作用, 可以 24%~90% 的产率生成相应的羧酸二氟甲基酯 **45**. 需指出的是, 底物的电性对反应产率影响较大, 富电子羧酸类底物产率相对较高.

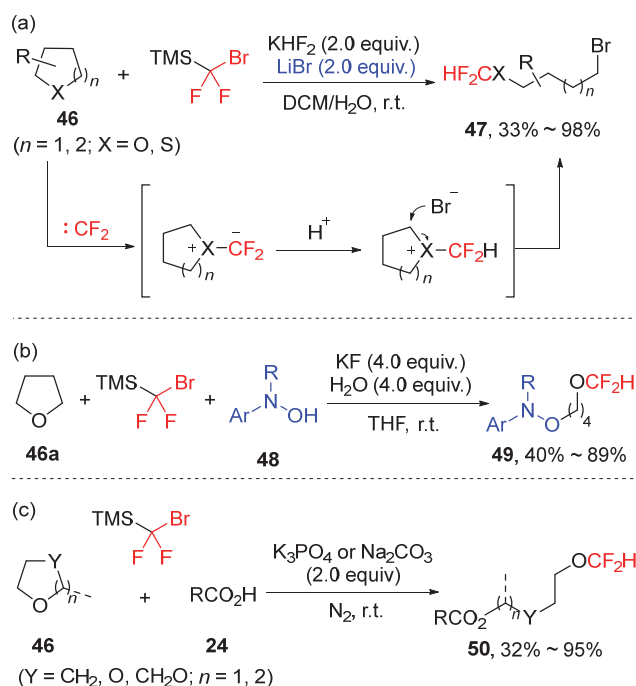


图式 20 羧酸与 TMSCF_2Br 的二氟甲基化反应

Scheme 20 Difluoromethylation of carboxylic acids with TMSCF_2Br

2021 年, 胡金波和倪传法等^[30a]报道了环(硫)醚类底物与 TMSCF_2Br 的开环二氟甲基-溴化反应, 作者发现在 KHF_2 和 LiBr 作用下, 系列不同取代的环状醚或硫醚均能顺利地与 TMSCF_2Br 发生反应, 以高达 98% 的产率获得相应的溴代二氟甲基(硫)醚 **47**. 如 Scheme 21a 所示, 环醚与原位形成的二氟卡宾作用后活化了其 $\text{C}-\text{O}$ 键, 产生的二氟甲基氧鎓中间体在发生原位质子化后接受溴负离子进攻, 发生开环反应生成目标产物 **47**. TMSCF_2Br 是该反应的关键试剂, 既是二氟卡宾源, 又是亲核溴负离子源. 一年后, 盛荣和谢媛媛等^[30b]发现在 KF 和水的作用下, 利用四氢呋喃与 TMSCF_2Br 可实现 *N*-芳基-*N*-羟胺的二氟甲氧基丁基化反应, 以 40%~88% 的产率得到二氟甲基醚类化合物 **48** (Scheme 21b).

几乎同时, 宋秋玲等^[30c]也报道了类似的二氟卡宾促进的环醚 $\text{C}-\text{O}$ 键断裂开环反应, 发现在 K_3PO_4 或



图式 21 TMSCF_2Br 参与的环(硫)醚的开环反应

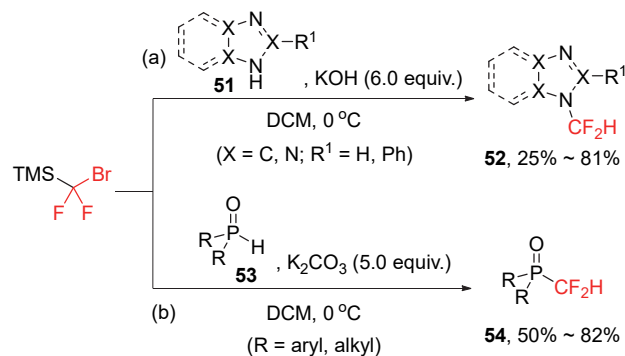
Scheme 21 Ring-opening of cyclo(sulfide) ethers with TMSCF_2Br

Na_2CO_3 的作用下, TMSCF_2Br 能有效实现四氢呋喃等环状醚类化合物与羧酸等亲核试剂的开环二氟甲基-官能团化反应, 以中等到优秀的产率获得系列二氟甲基醚类化合物 **50** (Scheme 21c). 与前两份工作相比, 该反应的底物适用范围更广, 不仅可以通过使用不同结构的亲核试剂来实现结构多样性的二氟甲基醚的合成, 还可实现药物分子和天然产物的后修饰.

2.3.2 氮和磷亲核试剂的二氟甲基化反应

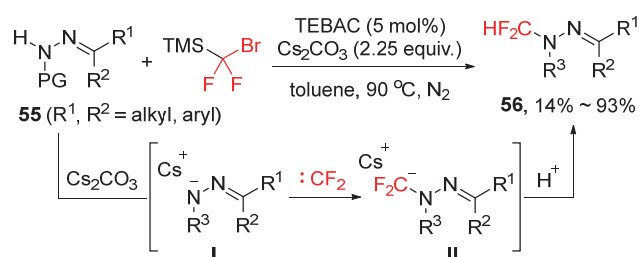
除氧族亲核试剂外, 利用 TMSCF_2Br 还能实现氮和磷原子亲核试剂的二氟甲基化反应. 2013 年, 胡金波等^[5]在研究 KOH 促进下 TMSCF_2Br 与氧族亲核试剂的二氟甲基化反应时, 也探索了氮杂环类氮亲核试剂与 TMSCF_2Br 的二氟甲基化反应. 然而, 二氟甲基化的氮杂环产物因会发生进一步的二氟甲基化反应导致产率偏低(Scheme 22a). 与此同时, 作者发现当使用碱性更弱的碳酸钾替代 KOH 后, 可成功实现二级磷氧类磷亲核试剂 **53** 的二氟甲基化反应, 并以 50%~82% 的产率获得二氟甲基取代的三级磷氧 **54** (Scheme 22b).

2019 年, 伍婉卿等^[31]报道了 TMSCF_2Br 与酮胺的二氟甲基化反应. 在碳酸铯和 5 mol% 的三乙基苄基氯化铵(TEBAC)活化下, TMSCF_2Br 原位生成二氟卡宾后与酮胺上 $\text{N}-\text{H}$ 的氮原子反应, 以 14%~93% 的产率得到 *N*-二氟甲基化的酮胺 **56** (Scheme 23). 反应具有较好的官能团兼容性和良好的立体选择性.



图式 22 TMSCF₂Br 实现的氮和磷亲核试剂的二氟甲基化反应

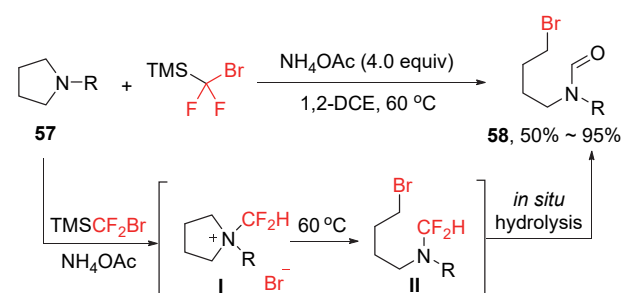
Scheme 22 Difluoromethylation of *N*- or *P*-nucleophiles with TMSCF₂Br



图式 23 酮腙与 TMSCF₂Br 的 *N*-二氟甲基化反应

Scheme 23 *N*-Difluoromethylation of ketone hydrazones with TMSCF₂Br

与环醚的开环二氟甲基化反应类似, Seo 等^[32]利用 TMSCF₂Br 实现了非张力环状叔胺的开环反应. 作者发现 TMSCF₂Br 在 4 equiv. 醋酸铵作用下, 通过原位生成二氟卡宾与环状叔胺的氮原子作用来活化叔胺的 C—N 键, 随后接受溴负离子的亲核进攻, 从而发生开环反应, 生成的 *N*-二氟甲基中间体 II 通过原位水解可以 50%~95% 的产率获得 *N*-甲酰基溴代烷烃 58 (Scheme 24).

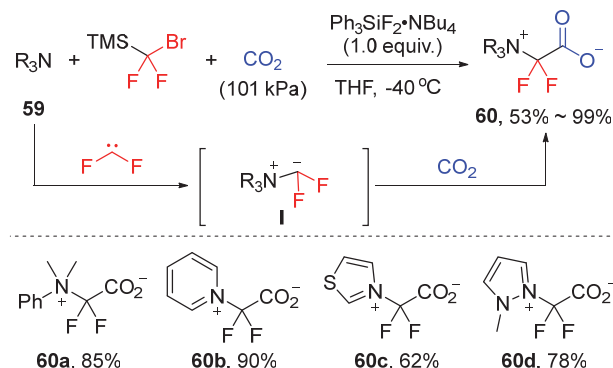


图式 24 TMSCF₂Br 介导的非张力环胺的开环反应

Scheme 24 Ring-opening of non-tensile cyclic amines with TMSCF₂Br

Mita 和 Maeda 等^[33]实现了胺、TMSCF₂Br 和二氧化碳的一锅法三组分反应, 为二氟甘氨酸衍生物合成提供了一种有效策略. 在 1 equiv. Ph₃SiF₂•NBu₄ 作用下, 一系列

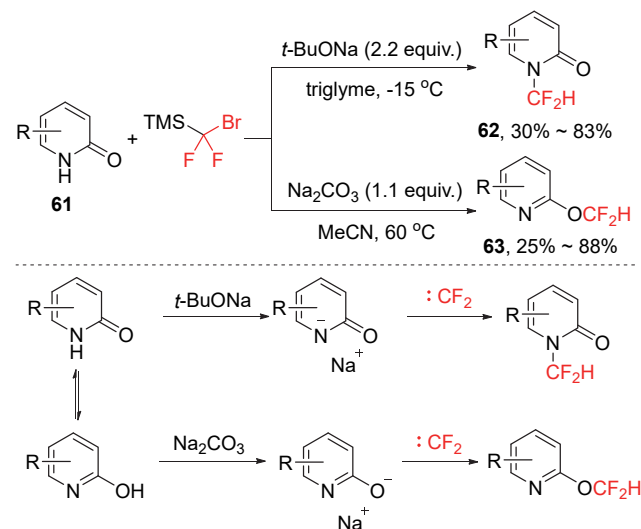
叔胺、吡啶、(异)喹啉、咪唑、噻唑或吡唑等胺类化合物先与原位形成的二氟卡宾作用, 生成氮二氟甲基叶立德后再与二氧化碳发生反应, 最终以 53%~90% 的产率获得系列二氟甘氨酸衍生物 60 (Scheme 25).



图式 25 TMSCF₂Br 与叔胺和 CO₂ 的三组分反应

Scheme 25 Three-component reaction of tertiary amine and CO₂ with TMSCF₂Br

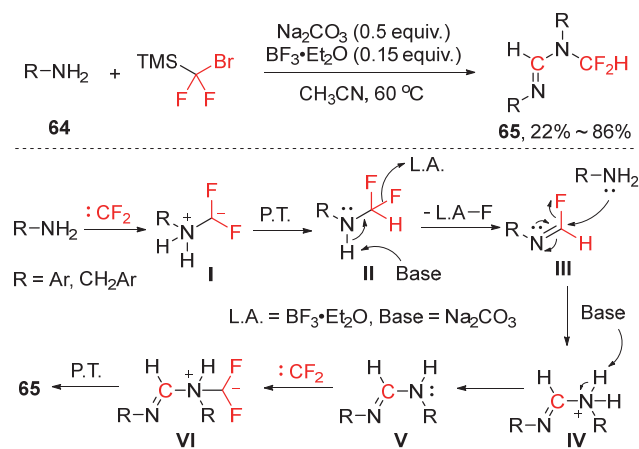
Prakash 等^[34]利用 TMSCF₂Br 作为二氟卡宾前体, 实现了 2-吡啶酮的选择性 *N*-和 *O*-二氟甲基化反应 (Scheme 26). 作者发现在 2.2 equiv. 叔丁醇钠作用下, 以三甘醇二甲醚(triglyme)为溶剂, 在 -15 °C 下选择性地发生 *N*-二氟甲基化反应, 以 30%~83% 的产率获得 *N*-二氟甲基取代的 2-吡啶酮 62. 然而由于 2-吡啶酮易发生互变异构形成 2-羟基吡啶, 虽然两者处于动态平衡, 但温度高时则主要以 2-羟基吡啶的形式存在, 且 2-羟基吡啶的酸性强于 2-吡啶酮. 基于此, 作者改用碱性更弱的碳酸钠为活化剂, 在大极性的溶剂乙腈中, 反应在 60 °C 条件下则选择性发生 *O*-二氟甲基化反应, 以 25%~88% 的产率生成系列二氟甲氧基吡啶 63.



图式 26 TMSCF₂Br 与 2-吡啶酮的选择性二氟甲基化反应

Scheme 26 Selective difluoromethylation of 2-pyridones with TMSCF₂Br

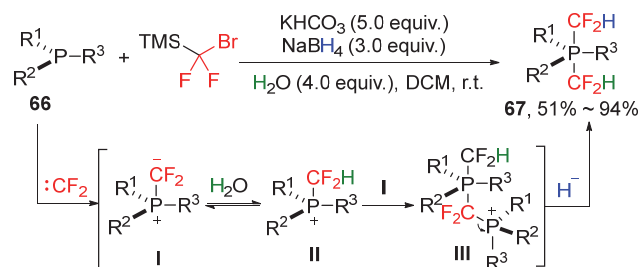
2022 年, Prakash 等^[35]使用 TMSCF_2Br 作为双-碳 (C1) 合成子, 在 50 mol% 的碳酸钠以及 15 mol% 的三氟化硼-乙醚作用下, 实现了从伯胺 **64** 到二氟甲基甲酰亚胺类化合物 **65** 的转化 (Scheme 27). 在该反应中, 伯胺首先与二氟卡宾反应生成氮二氟甲基叶立德 **I**, 顺次在碱性环境下进行 1,2-质子转移, 得到的 *N*-二氟甲基胺物种 **II** 随后在三氟化硼-乙醚条件下发生脱氟反应, 产生的 *N*-甲酰亚胺基氟中间体 **III** 与另一分子伯胺进行加成消除反应得到中间体 **IV**, 最后经历一次与二氟卡宾反应和顺次的 1,2-质子迁移过程生成最终产物 **65**. 有趣的是, 在柱层析的流动相中加入 Et_3N 后可阻止异构化和分解, 从而可选择性地获得 *E*-式异构体.



图式 27 伯胺与 TMSCF_2Br 反应合成二氟甲基甲酰亚胺类化合物

Scheme 27 Synthesis of difluoromethylated formimidamide from primary amine and TMSCF_2Br

最近, 胡明友等^[36]报道了 TMSCF_2Br 与叔磷的双二氟甲基化反应, 合成了一种双二氟甲基五配位磷化合物 **67** (Scheme 28). 在 5 equiv. 碳酸氢钠、3 equiv. 硼氢化钠和 4 equiv. 水的作用下, 该反应通过两次加成以 51%~94% 的产率获得相应的双二氟甲基五配位磷烷 **67** (Scheme 28). 该方法具有合成简便和易于大量制备等特点, 且该产物作为一类氟烷基化试剂, 可实现多种底



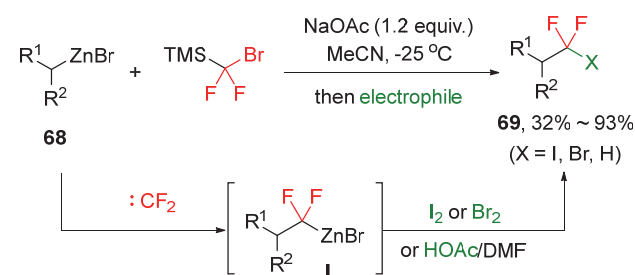
图式 28 TMSCF_2Br 与叔磷合成五配位磷烷

Scheme 28 Synthesis of pentacoordinate phosphoranes from tertiary phosphines and TMSCF_2Br

物的二氟甲基化、二氟环丙烷化和三氟甲基化反应. 需指出的是, 作者发现两个二氟甲基的氢来源不同, 一个来自水中的质子, 而另一个来自于 NaBH_4 中的负氢.

2.3.3 碳亲核试剂的二氟甲基化反应

利用 TMSCF_2Br 经由二氟卡宾中间体也能实现一些高活性碳亲核试剂的二氟甲基化反应. Dilman 等^[37]发展了一种合成含 CF_2 片段化合物的有效方法, 利用原位形成的二氟卡宾与有机锌试剂反应形成二氟烷基取代的有机锌物种, 再与不同的亲电试剂反应, 从而合成结构多样的二氟烷基化合物. 例如, 2013 年, Dilman 等^[37a]以 1.2 equiv. 乙酸钠为活化剂, 能实现 TMSCF_2Br 与有机锌试剂 **68** 的反应, 生成的 α,α -二氟烷基锌物种 **I** 因在溶剂中具有一定稳定性, 可与碘、溴或乙酸等进行反应, 生成相应的碘/溴二氟甲基烷烃 **69** (Scheme 29). 随后, 作者发现该活性中间体 **I** 还可与其他不同结构的亲电试剂, 如二氯亚砷^[37b]、烯丙基卤化物^[37c]、亚硝酸盐^[37d]、对硝基苯乙烯^[37e]、芳基卤化炔^[35f]、3-溴丙炔^[37g]或硫醚^[37h]等进行反应.



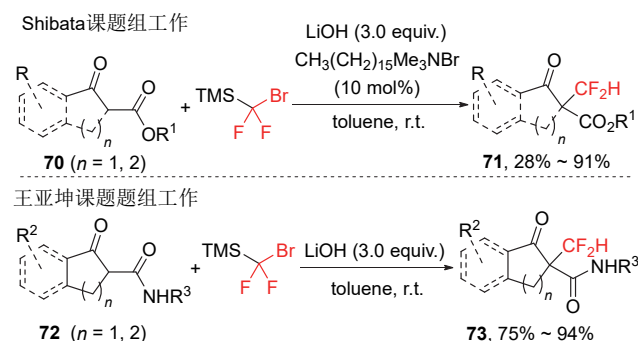
图式 29 有机锌试剂与 TMSCF_2Br 的二氟甲基化反应

Scheme 29 Difluoromethylation of organozinc reagent with TMSCF_2Br

五年后, Shibata 等^[38a]结合 TMSCF_2Br 、 LiOH 和三甲基十六烷基溴化铵, 报道了环状或非环状 β -酮酸酯的 *C*-选择性二氟甲基化反应, 以 28%~91% 的产率获得相应的 α -二氟甲基- β -酮酸酯 **71**. 其中, 使用 LiOH 来活化 TMSCF_2Br 在控制 *C*-和 *O*-区域选择性上至关重要 (Scheme 29). 三年后, 王亚坤等^[38b]利用 TMSCF_2Br 实现了 β -酮酰胺的 *C*-选择性二氟甲基化反应. 反应只使用 3 equiv. LiOH , 而无需添加三甲基十六烷基溴化铵 (Scheme 30). 此外, 作者发现在手性相转移催化剂作用下, 该反应最高能以 45% 的 *ee* 值获得相应的手性产物.

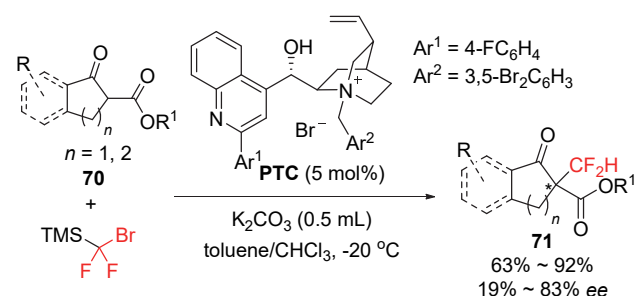
随后, 王亚坤等^[38c]结合金鸡纳碱衍生的相转移催化剂和碳酸钾, 发展了 β -酮酸酯与 TMSCF_2Br 的不对称二氟甲基化反应, 能以 63%~92% 的产率和 19%~83% 的 *ee* 值获得手性 α -二氟甲基- β -酮酸酯 **71** (Scheme 31).

2019 年, 胡金波等^[39]对不同结构 sp^3 -或 sp -杂化碳亲核试剂与 TMSCF_2Br 的二氟甲基化反应进行了系统



图式 30 TMSCF₂Br 与 β -酮酸酯(酰胺)的 C-选择性二氟甲基化反应

Scheme 30 C-selective difluoromethylation of β -ketoesters or β -ketoamides with TMSCF₂Br



图式 31 β -酮酸酯与 TMSCF₂Br 的不对称二氟甲基化反应

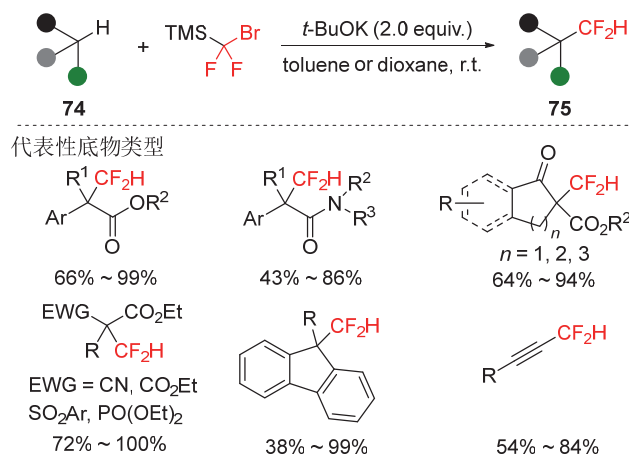
Scheme 31 Asymmetric difluoromethylation of β -ketoesters with TMSCF₂Br

研究. 发现在 2 equiv.叔丁醇钾作用下, 一系列 α -芳基- α -芳(甲)基乙酸酯、3-芳基取代氧化吡咯、 α,α -双取代酰胺、9-取代茚、末端芳基炔烃、 β -酮酸酯、 α -芳基丙二酸酯和其他高活性次甲基 C-亲核试剂等均能顺利与 TMSCF₂Br 发生二氟甲基化反应, 以中等到良好的产率获得相应的二氟甲基化产物 75 (Scheme 32). 值得一提的是, 与其他二氟卡宾前体试剂相比, TMSCF₂Br 在反应活性和底物普适性方面展示出了独特优势. 此外, 该方法可在克级规模下实现蔡普生等药物分子的后期二氟甲基化修饰.

2.4 基于 TMSCF₂Br 的其他二氟烷(烯)基化反应

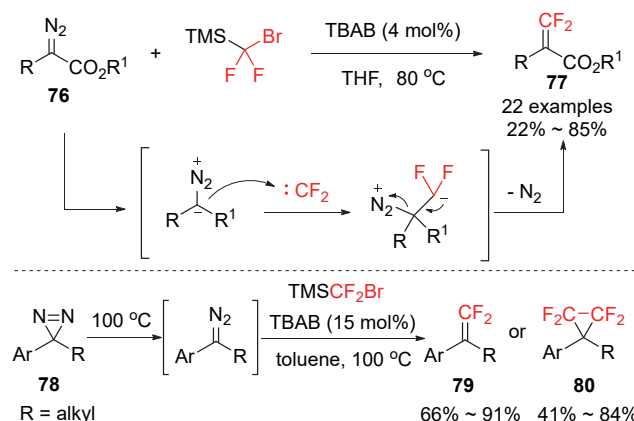
除上述 2.3 节介绍的不同亲核试剂的二氟甲基化反应外, 利用 TMSCF₂Br 形成二氟卡宾中间体还能实现重氮、三氟甲基砷、异氰等化合物的二氟烷(烯)基化反应.

几乎同时, 胡金波^[40a]和王剑波^[40b]课题组分别报道了 TBAB 催化的重氮化合物与 TMSCF₂Br 的偕二氟烯基化反应. 胡金波等^[40a]发现以 4 mol% 的 TBAB 为活化剂, 四氢呋喃为溶剂, 在 80 °C 下, 芳基重氮酯或烷基重氮酯均可与原位形成的二氟卡宾反应, 随后脱除氮气可获得一系列高附加值的偕二氟烯基化合物 77 (Scheme 33).



图式 32 sp³-或 sp-杂化碳亲核试剂与 TMSCF₂Br 的二氟甲基化反应

Scheme 32 Difluoromethylation of sp³- or sp-hybridized C-nucleophiles with TMSCF₂Br



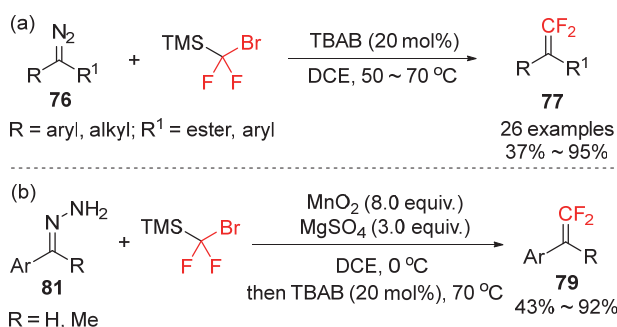
图式 33 胡金波等发展的重氮与 TMSCF₂Br 的偕二氟烯基化反应

Scheme 33 Gem-difluoroolefination of diazo compounds with TMSCF₂Br by Hu et al.

二芳基重氮类底物虽也可兼容, 但由于其热稳定性不如重氮乙酸酯类底物, 且生成的偕二氟烯烃会进一步与二氟卡宾反应生成四氟环丙烷, 导致产率较低. 值得一提的是, 基于双吡丙啶类化合物 78 在加热条件下可异构化成重氮化合物的特点, 作者通过利用双吡丙啶类化合物形成重氮后原位与 TMSCF₂Br 反应, 有效解决了不稳定芳基重氮的二氟烯基化反应, 以 66%~91% 的产率获得相应的芳基烷基偕二氟烯烃 79. 而且, 当增加 TMSCF₂Br 的用量时, 可选择性获得芳基烷基四氟环丙烷 80.

几乎同时, 王剑波^[40b]等也报道了该二氟烯基化反应. 利用 20 mol% TBAB 为活化剂, 四氯乙烷为溶剂, 在更低的温度(50~70 °C)下, 不同取代的重氮乙酸酯、双芳基重氮和芳基三氟甲基重氮均能以中等到优秀的产率获得相应的偕二氟烯烃 77 (Scheme 34a). 此外, 作

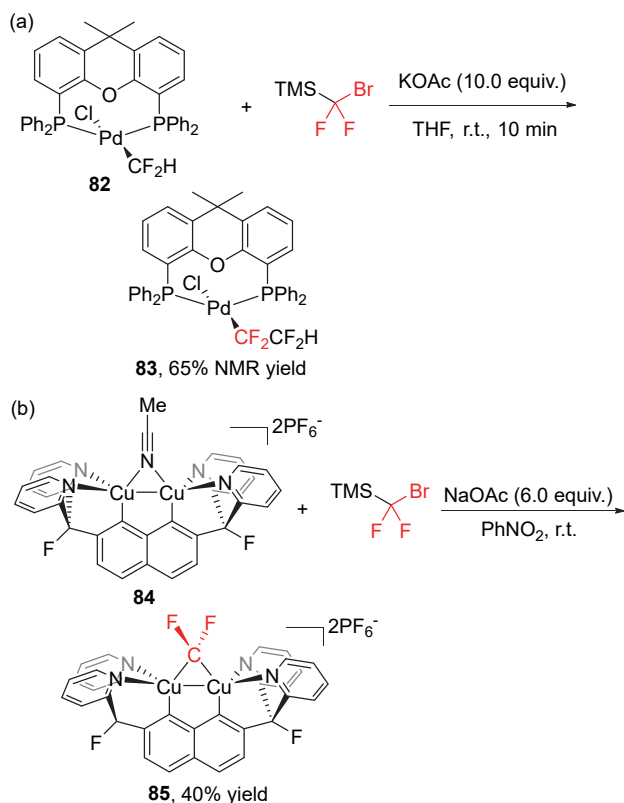
者还进一步研究了脞的二氟烯基化反应,脞在二氧化锰和硫酸镁作用下生成重氮后再与 TMSCF_2Br 反应,能以 43%~92% 的产率获得相应的三或四取代二氟烯烃 **79** (Scheme 34b).



图式 34 王剑波等发展的重氮与 TMSCF_2Br 的偕二氟烯基化反应

Scheme 34 Gem-difluoroolefination of diazo compounds with TMSCF_2Br by Wang et al.

2019 年,张新刚等^[41a]在研究钯催化溴二氟甲基磷酸酯与硼酸的二氟卡宾转移反应机理时,发现 $\text{TMS}-\text{CF}_2\text{Br}$ 在过量醋酸钾作用下,可实现反式-[(Xantphos)- $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{CF}_2\text{H})(\text{Cl})$]络合物 **82** 的二氟卡宾插入反应,以 65% 的核磁收率获得含四氟乙基钯配合物 **83**,并得到单晶结构的确认(Scheme 35a).随后,他们^[41b]进一步报道了

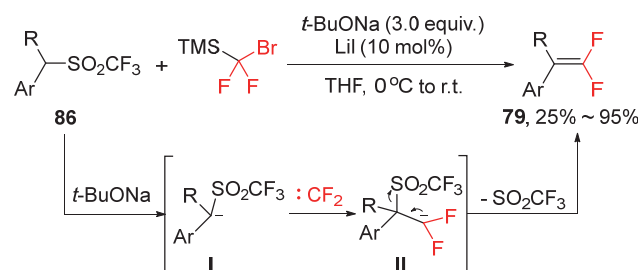


图式 35 TMSCF_2Br 与金属络合物的反应

Scheme 35 Reaction of metal complex with TMSCF_2Br

阳离子二铜络合物 $[\text{Cu}_2(\mu-\eta^1:\eta^1\text{-NCMe})\text{DPFN}](\text{PF}_6)_2$ (**84**) 与 TMSCF_2Br 在过量醋酸钠作用下,可合成双铜二氟卡宾络合物 **85** (Scheme 35b).有意思的是,该铜络合物活性与亲核性的二氟卡宾络合物完全不同,虽遇水会分解,但不能与烯烃发生环丙烷化反应,也不与一些常见亲核试剂或亲电试剂发生反应.

2021 年,胥波等^[42]等在 10 mol% 的碘化锂和 3 equiv.叔丁醇钠的条件下,实现了 α,α -双取代三氟甲基磺类化合物 **86** 与 TMSCF_2Br 的二氟烯基化反应.如 Scheme 36 所示,三氟甲基磺 **86** 首先在叔丁醇钠作用下形成亲核性的碳负离子 **I**,随后与二氟卡宾反应并消除磺获得相应的偕二氟烯基化产物 **79**.底物的位阻效应对产率影响较大,当底物芳基上邻位有取代基时,产率会明显降低.

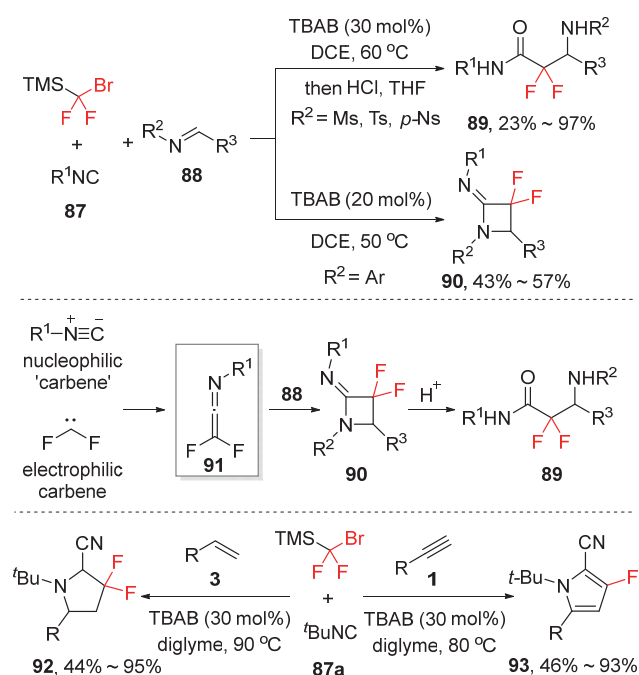


图式 36 三氟甲基磺与 TMSCF_2Br 的偕二氟烯基化反应

Scheme 36 Gem-difluoroolefination of trifluoromethyl sulfones with TMSCF_2Br

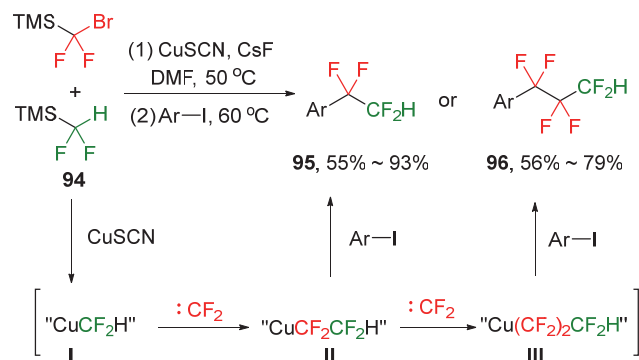
此外,王剑波等^[43a]还发展了 TMSCF_2Br 与异脞 **87** 和亚脞 **88** 的三组分反应,发现 N -吸电子取代基的脞亚脞与 TMSCF_2Br 和异脞 **87** 反应,主要以 23%~97% 的产率生成 α,α -二氟- β -氨基酰胺 **89**;而 N -芳基取代脞亚脞则与 TMSCF_2Br 和异脞 **87** 反应生成氮杂环丁烷亚脞 **90**.根据初步研究,作者提出的可能过程如 Scheme 37 所示:反应首先通过亲核“卡宾”异脞与亲电二氟卡宾相互作用,生成的二氟脞亚脞中间体 **91** 与亚脞 **88** 发生[2+2]环加成反应得到氮杂环丁烷亚脞 **90**,若使用 N -吸电子取代基的脞亚脞则可在酸性条件下开环生成 α,α -二氟- β -氨基酰胺 **89**.随后,他们进一步实现了烯烃和炔烃类底物与 TMSCF_2Br 和异脞 **87a** 的三组分反应,分别以中等到优秀的产率获得相应的二氟四氢吡咯 **92** 和单氟吡咯 **93**^[43b].

2022 年,胡金波等^[44]利用 TMSCF_2Br 作为二氟卡宾前体,实现了对 CuCF_2H 物种的高度可控的单二氟甲基或双二氟甲基插入反应.如 Scheme 38 所示, $\text{TMS}-\text{CF}_2\text{H}$ 在 CuSCN 的作用下原位生成 CuCF_2H 物种 **I**,随后与 TMSCF_2Br 产生的二氟卡宾发生插入反应生成氟烷基铜物种.当 $\text{TMSCF}_2\text{H}/\text{TMSCF}_2\text{Br}/\text{CuSCN}$ 的物质的量比为 3.25:1.0:1.3 时,反应选择性地生成单二氟甲



图式 37 TMSCF₂Br 与异氰和亚胺或烯烃或炔烃的三组分反应

Scheme 37 Three-component reaction of TMSCF₂Br and isocyanide with imine or olefins or alkynes



图式 38 铜介导芳基碘化物与 TMSCF₂H 和 TMSCF₂Br 的四氟乙基化和六氟丙基化

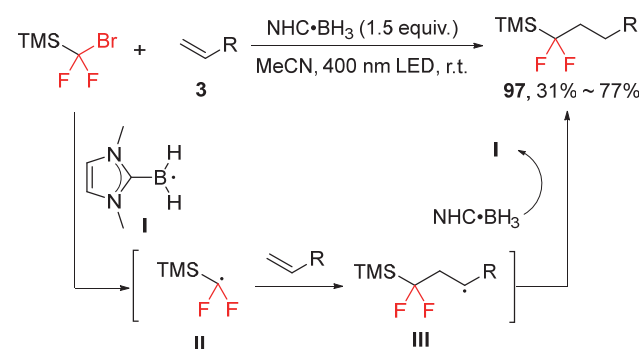
Scheme 38 Copper-mediated tetrafluoroethylation and hexafluoropropylation of aryl iodides and TMSCF₂H with TMS-CF₂Br

基插入的四氟乙基铜物种 II; 而将这三者物质的量比改为 2.5 : 1.62 : 1.0 时, 则能获得双二氟甲基插入的六氟丙基铜物种 III. 所获得的两种氟烷基铜物种可进一步与芳基碘化物、卤化物或肉桂基氯等亲电试剂反应, 生成相应的四氟乙基化合物 95 和六氟丙基化合物 96. 这为在有机分子中高效高选择性引入四氟乙基和六氟丙基结构片段提供了一种重要方法.

3 TMSCF₂Br 作为自由基前体参与的反应

TMSCF₂Br 除可作为二氟卡宾前体参与反应外, 还

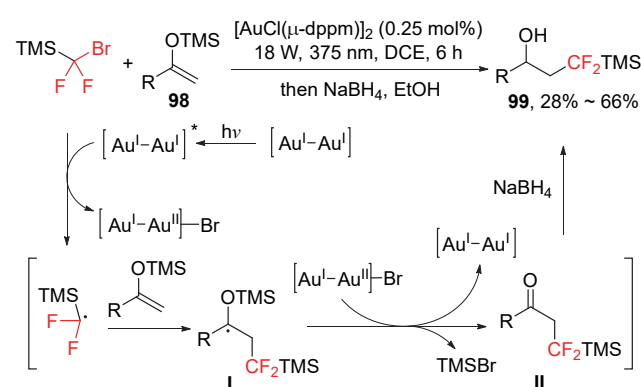
能在光催化条件下形成活性三甲基硅基二氟甲基自由基, 进而实现不饱和碳-碳双键的二氟烷基化反应. 2017 年, Dilman 等^[45]结合 400 nm LED 光照和氮杂环卡宾硼烷配合物 NHC·BH₃, 利用 TMSCF₂Br 实现了缺电子烯烃 3 的氢二氟烷基化反应, 以 31%~77% 的产率获得相应的三甲基硅二氟甲基烷烃 97 (Scheme 38). 作者推测 TMSCF₂Br 在氮杂环卡宾硼烷配合物自由基 I 的作用下生成三甲基硅基二氟甲基自由基 II, 随后与烯烃发生自由基加成得到中间体 III, 最后在氮杂环卡宾硼烷配合物的作用下得到目标产物 97, 再生自由基 I. 其中, 同时使用氮杂环卡宾硼烷配合物与光照是反应成功的关键.



图式 39 缺电子烯烃与 TMSCF₂Br 的自由基二氟烷基化反应

Scheme 39 Radical difluoroalkylation of electron-deficient alkenes with TMSCF₂Br

随后, Dilman 等^[46]发现双金催化剂 [AuCl(μ-dppm)]₂ 在光照作用下可活化 TMSCF₂Br 生成三甲基硅基二氟甲基自由基, 进而实现了烯醇硅醚 98 的硅二氟甲基化反应, 经 NaBH₄ 还原后可以 28%~66% 的产率得到 α-三甲基硅二氟甲基醇 99. 如 Scheme 40 所示, TMSCF₂Br 在激发态金催化剂的作用下生成三甲基硅基

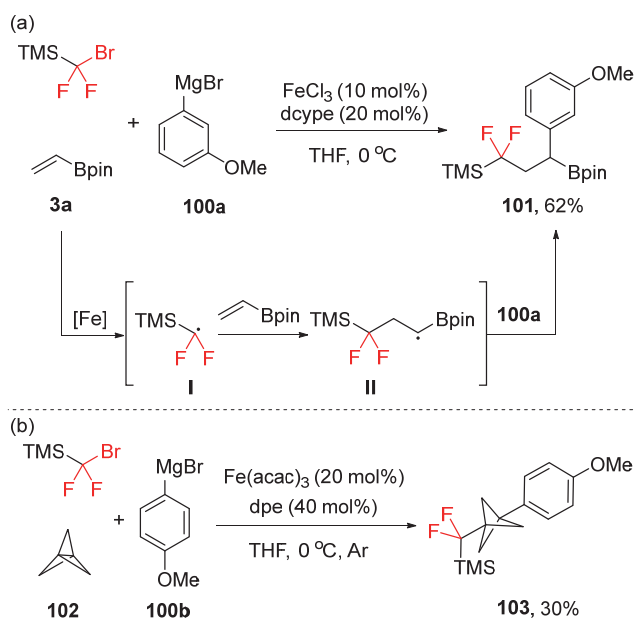


图式 40 光氧化还原催化烯醇硅醚与 TMSCF₂Br 的二氟烷基化反应

Scheme 40 Photoredox-catalyzed difluoroalkylation of silyl enol ethers with TMSCF₂Br

二氟甲基自由基, 随后与烯醇硅醚 **88** 的烯基进行自由基加成, 得到的中间体 **I** 被金催化剂氧化得到酮类化合物 **II**, 并再生基态金催化剂以及释放 TMSBr, 最后经硼氢化钠还原即得到目标产物 **99**。

2021 年, Gutierrez 与 Neidig 等^[47a]在研究铁催化卤化物、乙烯基硼酯与格氏试剂的多组分自由基串联交叉偶联反应时, 发现在 10 mol% 氯化铁和 20 mol% 1,2-双(二环己基磷)乙烷(dcype)的催化下, TMSCF₂Br 也可通过形成三甲基硅基二氟甲基自由基与乙烯基硼酯 **3a** 和 3-甲氧基苯基格氏试剂 **100a** 发生偶联反应, 以 62% 的收率获得二氟烷基取代的硼酯产物 **101** (Scheme 41a)。稍后, Gutierrez 等^[47b]利用类似的铁催化策略实现了 TMSCF₂Br 与双环[1.1.1]戊烷 **102** 和 4-甲氧基苯基格氏试剂 **100b** 的三组分偶联反应, 以 30% 的产率获得二氟烷基取代的桥环产物 **103** (Scheme 41b)。

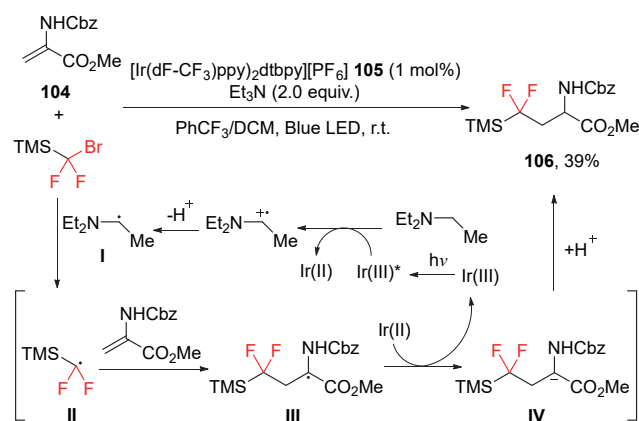


图式 41 铁催化 TMSCF₂Br 参与的多组分偶联反应

Scheme 41 Iron-catalyzed multicomponent coupling involving TMSCF₂Br

最近, Miller 等^[48]在研究光催化还原烯烃氢二氟烷基化反应时, 发现 TMSCF₂Br 是一类可用的二氟烷基化试剂。在 1 mol% 光敏剂 [Ir(dF-CF₃)ppy]₂dtbpy][PF₆] (**105**)和蓝光照射下, 以 2 equiv. 三乙胺为还原剂, 通过形成活性的三甲基硅基二氟甲基自由基, 实现了脱氢丙氨酸衍生物 **104** 的氢二氟烷基化反应, 以 39% 的产率得到 α -三甲基硅二氟乙基取代的甘氨酸酯 **106**。反应机理如 Scheme 42 所示, 三乙胺被激发态 Ir^{III} 氧化后脱去质子形成自由基中间体 **I**, **I** 再攫取 TMSCF₂Br 上的溴离子产生三甲基硅基二氟甲基自由基 **II**, 随后与烯烃发生自由基加成反应得到中间体 **III**, 最后经历还原和质子化

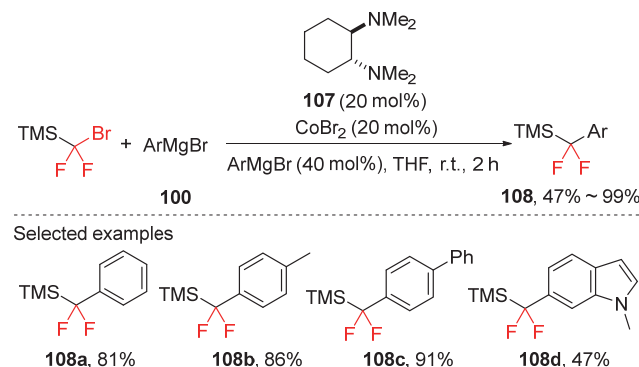
过程生成产物 **106**。



图式 42 TMSCF₂Br 与脱氢丙氨酸衍生物的还原氢二氟烷基化反应

Scheme 42 Reductive hydrodifluoroalkylation of dehydroalanine derivatives with TMSCF₂Br

此外, Hartwig 等^[49]发现 TMSCF₂Br 能在钴催化下与芳基格氏试剂发生偶联反应(Scheme 43)。在 20 mol% CoBr₂ 和二胺配体 **107** 的催化下, 苯基或给电子取代芳基格氏试剂能与 TMSCF₂Br 顺利反应, 以 47%~99% 的产率获得相应的三甲基硅基二氟甲基芳烃化合物 **108**。需指出的是, 格氏试剂芳环上取代基的电性对反应影响较明显。所获得的产物 TMSCF₂Ar 可在钯催化下与芳基卤化物进行偶联反应, 用于制备在药物化学研究中有价值的二芳基二氟甲烷分子。



图式 43 钴催化 TMSCF₂Br 与格式试剂 ArMgBr 的偶联反应
Scheme 43 Cobalt-catalyzed coupling of TMSCF₂Br with ArMgBr

4 总结与展望

自 2011 年胡金波等首次报道 TMSCF₂Br 可作为二氟卡宾前体试剂以来, 过去十余年该试剂在有机合成中得到了较为广泛应用。目前, TMSCF₂Br 作为二氟卡宾前体的应用最广, 通过底物和反应条件的合理选择, 主要实现了以下四类反应: (1) 醛、酮等亲电性底物的二氟甲(烷)基化反应; (2) 酮类底物的氟同系化反应; (3) 不同

类型 C、N、O、S、Se 和 P 亲核试剂的二氟甲基化反应; (4)重氮、三氟甲基砷和异氰等底物的二氟烷(烯)基化反应等。除具有二氟卡宾的反应性外, TMSCF_2Br 还可作为一类三甲基硅基二氟甲基自由基的有效前体, 在光照及适当的条件下实现烯烃或格氏试剂的三甲基硅基二氟甲基化反应。值得一提的是, TMSCF_2Br 试剂实现的上述各类反应, 为结构多样性的二氟甲基或氟烷基化合物的 高效高选择性构建提供了一种有效途径。

尽管过去十余年 TMSCF_2Br 在有机合成中的应用研究获得了长足进展, 但这一研究领域仍然有巨大发展空间。首先, 与广泛应用的 TMSCF_3 相比, TMSCF_2Br 反应类型依然相对较少且单一, 其主要是作为二氟卡宾前体参与反应; 其次, 用来活化 TMSCF_2Br 的活化剂用量往往较多; 此外, TMSCF_2Br 虽可作为自由基前体参与反应, 但相关研究较少, 仅有几例报道, 且底物结构较特殊。另一方面, TMSCF_2Br 在不对称催化反应中的研究很少, 仅有一例报道, 且 *ee* 值不高。因此, 进一步探索 TMSCF_2Br 在更多类型反应中的应用, 并拓展底物类型的多样性, 以及发展相应的不对称催化反应, 无疑是该领域的发展方向, 具有重要研究价值和意义。我们相信在不久的将来 TMSCF_2Br 必将在更多的反应类型及不对称催化反应中迎来更具实质性的进展, 并有望在合成和药物化学等相关领域开拓出更广阔的应用前景。

References

- (a) Uneyama, K. *Organofluorine Chemistry*, Blackwell, Oxford, 2006.
(b) Chambers, R. D. *Fluorine in Organic Chemistry*, Blackwell, Oxford, 2004.
(c) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis Reactivity, Applications*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2013.
- (a) Erickson, J. A.; McLoughlin, J. I. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1626.
(b) Sap, J. B.; Meyer, C. F.; Straathof, N. J.; Iwumene, N.; Am Ende, C. W.; Trabanco, A. A.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9325.
(c) Zafrani, Y.; Saphier, S.; Gershonov, E. *Future Med. Chem.* **2020**, 12, 361.
(d) Sap, J. B.; Meyer, C. F.; Straathof, N. J.; Iwumene, N.; Am Ende, C. W.; Trabanco, A. A.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 8214.
- (a) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757.
(b) Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 683.
(c) Dilman, A. D.; Levin, V. V. *Mendeleev Commun.* **2015**, 25, 239.
(d) Rong, J.; Ni, C.-F.; Hu, J.-B. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 139.
(e) Chen, D.-B.; Gao, X.; Song S.-R.; Kou, M.; Ni, C.-F.; Hu, J.-B. *Sci. Sin.: Chim.* **2023**, 53, 375.
- Wang, F.; Zhang, W.; Zhu, J.-M.; Li, H.-F.; Huang, K.-W.; Hu, J.-B. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2411.
- Li, L.-C.; Wang, F.; Ni, C.-F.; Hu, J.-B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12390.
- (a) Hu, J.-B.; Zhang, W.; Wang, F. *Chem. Commun.* **2009**, 7465.
(b) Hu, J.-B. *J. Fluorine Chem.* **2009**, 130, 1130.
(c) Qing, F.-L.; Zheng, F. *Synlett* **2011**, 2011, 1052.
(d) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2529.
(e) Ni, C.-F.; Hu, J.-B. *Synthesis* **2014**, 46, 842.
(f) Belhomme, M. C.; Besset, T.; Poisson, T.; Pannecoucke, X. *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21, 12836.
- (g) Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 797.
- (a) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Del Pozo, C.; Srochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432.
(b) Chowdhury, M. A.; Abdellatif, K. R.; Dong, Y.; Das, D.; Suresh, M. R.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1525.
(c) Gewehr, M.; Gladwin, R. J.; Brahm, L. *US 2012/0245031*, **2012**.
(d) Pérez, R. A.; Sánchez-Brunete, C.; Miguel, E.; Tadeo, J. L. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, 46, 1864.
- (a) Wang, X.; Pan, S.-T.; Luo, Q.-Y.; Wang, Q.; Ni, C.-F.; Hu, J.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 12202.
(b) Trang, B.; Li, Y.-L.; Xue, X.-S.; Ateia, M.; Houk, K. N.; Dichtel, W. R. *Science* **2022**, 377, 839.
(c) Tsyrlunikova, A. S.; Vershilov, S. V.; Popova, L. M.; Lebedev, N. V.; Litvinenko, E. V.; Ismagilov, N. G. *J. Fluorine Chem.* **2022**, 257, 109972.
- Evich, M. G.; Davis, M. J. B.; McCord, J. P.; Acrey, B.; Awkerman, J. A.; Knappe, D. R. U.; Lindstrom, A. B.; Speth, T. F.; Tebes-Stevens, C.; Strynar, M. J.; Wang, Z.-Y.; Weber, E. J.; Henderson, W. M.; Washington, J. W. *Science* **2022**, 375, eabg9065.
- (a) Krishnamoorthy, S.; Prakash, G. K. S. *Synthesis* **2017**, 49, 3394.
(b) Yerien, D. E.; Barata-Vallejo, S.; Postigo, A. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 14676.
(c) Sap, J. B.; Meyer, C. F.; Straathof, N. J.; Iwumene, N.; Am Ende, C. W.; Trabanco, A. A.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 8214.
(d) Dilman, A. D.; Levin, V. V. *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 1272.
- (a) Broicher, V.; Geffken, D. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 381, 315.
(b) Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195.
(c) Yudin, A. K.; Prakash, G. K. S.; Deffieux, D.; Bradley, M.; Bau, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1572.
- Kosobokov, M. D.; Dilman, A. D.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5850.
- (a) Kosobokov, M. D.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3784.
(b) Levin, V. V.; Smirnov, V. O.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 9349.
- Maslov, A. S.; Smirnov, V. O.; Struchkova, M. I.; Arkhipov, D. E.; Dilman, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5048.
- Xie, Q.-Q.; Zhu, Z.-Y.; Ni, C.-F.; Hu, J.-B. *Org. Lett.* **2019**, 21, 9138.
- Liu, A.; Ni, C.-F.; Xie, Q.-Q.; Hu, J.-B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202115467.
- Liu, A.; Ni, C.-F.; Xie, Q.-Q.; Hu, J.-B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202217088.
- Tsybal, A. V.; Kosobokov, M. D.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7831.
- Trifonov, A. L.; Zemtsov, A. A.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3458.
- Trifonov, A. L.; Dilman, A. D. *Org. Lett.* **2021**, 23, 6977.
- Trifonov, A. L.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5304.
- (a) Glenadel, Q.; Ismalaj, E.; Billard, T. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 8268.
(b) Fang, Y.; Li, X.; Liu, C.-Y.; Tang, J.; Chen, Z.-P. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 18081.
- (a) Kosobokov, M. D.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *Org. Lett.* **2015**, 17, 760.
(b) Fedorov, O. V.; Kosobokov, M. D.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5870.
- (a) Song, X.-N.; Chang, J.; Zhu, D.-S.; Li, J.-H.; Xu, C.; Liu, Q.; Wang, M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1712.
(b) Chang, J.; Song, X.-N.; Huang, W.-Q.; Zhu, D.-S.; Wang, M. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15362.

- [25] (a) Song, X.-N.; Tian, S.-Q.; Zhao, Z.-M.; Zhu, D.-S.; Wang, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3414.
(b) Chang, J.; Xu, C.; Gao, J.; Gao, F.-Y.; Zhu, D.-S.; Wang, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1850.
- [26] Zhu, J.; Xu, M.-H.; Gong, B.-H.; Lin, A.-J.; Gao, S. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 3271.
- [27] (a) Xie, Q.-Q.; Ni, C.-F.; Zhang, R.-Y.; Li, L.-C.; Rong, J.; Hu, J.-B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3206.
(b) Zhang, R.-Y.; Ni, C.-F.; Xie, Q.-Q.; Hu, J.-B. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131676.
- [28] Smirnov, V. O.; Maslov, A. S.; Struchkova, M. I.; Arkhipov, D. E.; Dilman, A. D. *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 452.
- [29] Krishnamurti, V.; Barrett, C.; Ispizua-Rodriguez, X.; Coe, M.; Prakash, G. K. S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9377.
- [30] (a) Zhang, R.-Y.; Li, Q.-G.; Ni, C.-F.; Hu, J.-B. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 17773.
(b) Zhu, X.-J.; Wei, J.; Hu, C.-X.; Xiao, Q.-T.; Cai, L.-T.; Wang, H.; Xie, Y.-Y.; Sheng, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200629.
(c) Sheng, H.-Y.; Su, J.-K.; Li, X.; Song Q.-L. *CCS Chem.* **2022**, *4*, 3820.
- [31] Huang, Y.-B.; Lin, Z.-M.; Chen, Y.; Fang, S.-J.; Jiang, H.-F.; Wu, W.-Q. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2462.
- [32] Kim, Y.; Heo, J.; Kim, D.; Chang, S.; Seo, S. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 4761.
- [33] Hayashi, H.; Takano, H.; Katsuyama, H.; Harabuchi, Y.; Maeda, S.; Mita, T. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 10040.
- [34] Zhu, Z.; Krishnamurti, V.; Ispizua-Rodriguez, X.; Barrett, C.; Prakash, G. K. S. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6494.
- [35] Zhu, Z.-Y.; Xu, Y.-J.; Krishnamurti, V.; Koch, C. J.; Ispizua-Rodriguez, X.; Barrett, C.; Prakash, G. K. S. *J. Fluorine Chem.* **2022**, *261*, 110023.
- [36] Song, H.-H.; Li, W.-H.; Wang, X.-Y.; Wang, K.-T.; Li, J.-W.; Liu, S.; Gao, P.; Duan, X.-H.; Hu, J.-B.; Hu, M.-Y. *CCS Chem.* **2023**, DOI: 10.31635/ccschem.023.202302980.
- [37] (a) Levin, V. V.; Zemtsov, A. A.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 917.
(b) Smirnov, V. O.; Maslov, A. S.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 2564.
(c) Zemtsov, A. A.; Kondratyev, N. S.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 818.
(d) Smirnov, V. O.; Struchkova, M. I.; Arkhipov, D. E.; Korlyukov, A. A.; Dilman, A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11819.
(e) Kondratyev, N. S.; Levin, V. V.; Zemtsov, A. A.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *176*, 89.
(f) Zemtsov, A. A.; Volodin, A. D.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2145.
(g) Zemtsov, A. A.; Kondratyev, N. S.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*, 2760.
(h) Ashirbaev, S. S.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *191*, 143.
- [38] (a) Wang, J.-D.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8881.
(b) Wang, Y.-K.; Wang, S.-F.; Zhang, C.-H.; Zhao, T.; Hu, Y.-Q.; Zhang, M.-W.; Fu, Y. *Synlett* **2021**, *32*, 1123.
(c) Wang, Y.-K.; Wang, S.-F.; Qiu, P.-Y.; Fang, L.-Z.; Wang, K.; Zhang, Y.-W.; Zhao, C.-H.; Zhao, T. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4788.
- [39] Xie, Q.-Q.; Zhu, Z.-Y.; Li, L.-C.; Ni, C.-F.; Hu, J.-B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6405.
- [40] (a) Hu, M.-Y.; Ni, C.-F.; Li, L.-C.; Han, Y.-X.; Hu, J.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14496.
(b) Zhang, Z.-K.; Yu, W.-Z.; Wu, C.-G.; Wang, C.-P.; Zhang, Y.; Wang, J.-B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 273.
- [41] (a) Fu, X.-P.; Xue, X.-S.; Zhang, X.-Y.; Xiao, Y.-L.; Zhang, S.; Guo, Y.-L.; Leng, X.-B.; Houk, K. N.; Zhang, X.-G. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 948.
(b) Zeng, X.; Li, Y.; Min, Q.-Q.; Xue, X.-S.; Zhang, X.-G. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 1064.
- [42] Yang, R.-Y.; Wang, H.; Xu, B. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 4831.
- [43] (a) Zhang, R.; Zhang, Z.-K.; Zhou, Q.; Yu, L.-F.; Wang, J.-B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 5744.
(b) Zhang, R.; Zhang, Z.-K.; Wang, K.; Wang, J.-B. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9791.
- [44] Wang, X.; Pan, S.-T.; Luo, Q.-Y.; Wang, Q.; Ni, C.-F.; Hu, J.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 12202.
- [45] Supranovich, V. I.; Levin, V. V.; Struchkova, M. I.; Korlyukov, A. A.; Dilman, A. D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3215.
- [46] Supranovich, V. I.; Levin, V. V.; Dilman, A. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1550.
- [47] (a) Liu, L.; Aguilera, M. C.; Lee, W.; Youshaw, C. R.; Neidig, M. L.; Gutierrez, O. *Science* **2021**, *374*, 432.
(b) Rentería-Gómez, A.; Lee, W.; Yin, S.; Davis, M.; Gogoi, A. R.; Gutierrez, O. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 11547.
- [48] Ellefsen, J. D.; Miller, S. J. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 10250.
- [49] Choi, K.; Mormino, M. G.; Kalkman, E. D.; Park, J.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202208204.

(Cheng, F.)