

偕二氟环丙烷及其衍生物的合成与应用

刘培勇, 梁鸽*, 吕雷阳*

(中国人民大学 化学与生命资源学院 光转换材料与生物光子学实验室, 北京 100872)

摘要: 偕二氟环丙烷兼具环丙烷骨架的高环张力与偕二氟取代基的电子效应, 是一类重要的含氟合成砌块, 在含氟分子构建、选择性开环转化及脱氟官能团化反应中受到广泛关注。根据骨架构建方式与二氟单元的来源, 其合成方法可归纳为分子内Wurtz (Freund) 反应、偕二氟环丙烯转化、卤代环丙烷亲核氟化、分子内环化反应、二氟烯烃与卡宾的环丙烷化反应以及烯烃与二氟卡宾的二氟环丙烷化反应六类。在转化应用方面, 偕二氟环丙烷及其衍生物的相关反应可按照氟原子保留数量分为保留两个氟原子、保留一个氟原子和不保留氟原子的三类模式, 主要涉及开环双官能团化、区域/立体选择性脱氟偶联、氢化脱氟、环化/环加成以及杂环骨架构建等反应。偕二氟环丙烷既可作为含氟合成砌块直接参与多样性分子构建, 也可作为研究张力小环选择性开环、C-C 键断裂和 C-F 键活化的反应平台, 在含氟药物、农药及功能材料的设计与合成中展现出广阔的应用前景。

关键词: 偕二氟环丙烷; 二氟卡宾; 含氟砌块; 开环反应; 脱氟官能团化

中图分类号: O626 文献标识码: A 文章编号: 0258-3283 (2026) --

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2026.0148

Synthesis and Applications of *gem*-Difluorocyclopropanes and Their Derivatives LIU Pei-yong, LIANG Ge*, LV Lei-yang* (Key Laboratory of Advanced Light Conversion Materials and Biophotonics, School of Chemistry and Life Resources, Renmin University of China, Beijing 100872, China)

Abstract: *gem*-Difluorocyclopropanes are fluorinated three-membered-ring compounds in which two fluorine atoms are attached to the same ring carbon. Owing to the combined influence of cyclopropane ring strain and the electronic effect of the *gem*-difluoro group, these compounds have become useful building blocks in organofluorine synthesis. Their reactivity is not limited to simple preservation of the cyclopropane framework; under suitable conditions, the strained C-C bonds and the C-F bonds can participate in selective ring opening, defluorinative coupling, cyclization, and skeletal rearrangement. As a result, *gem*-difluorocyclopropanes provide access to a broad range of fluorinated allylic, difluoromethylene-containing, monofluoroalkene, trifluoromethylated, cyclic, and heterocyclic structures. This review summarizes the synthesis and synthetic applications of *gem*-difluorocyclopropanes and their derivatives, with emphasis on the relationship between structural features, fluorine retention, and reaction mode. On the basis of skeleton construction and the origin of the difluoromethylene unit, the synthetic methods are classified into six categories: intramolecular Wurtz (Freund) reactions, transformations of *gem*-difluorocyclopropenes, nucleophilic fluorination of halogenated cyclopropanes, intramolecular cyclization reactions, cyclopropanation of difluoroalkenes with carbenes, and difluorocyclopropanation of alkenes with difluorocarbenes. The development of difluorocarbene precursors is also discussed, including difluorohalomethanes, organophosphorus reagents, difluorodiazirine, hexafluoropropylene oxide, metal difluorocarbene reagents, difluorohalomethylsilanes, and difluoroacetic acid-derived reagents. These precursors differ in reactivity, operational safety, substrate scope, and potential for scale-up, and their development has strongly influenced the practical synthesis of *gem*-difluorocyclopropanes. The synthetic applications are organized according to the number of fluorine atoms retained in the products. Reactions retaining two fluorine atoms mainly include ring-opening difunctionalization and cyclization or cycloaddition processes that preserve a difluoromethylene unit. Special attention is given to transformations in which C-F bond activation occurs without net fluorine loss, as both fluorine atoms are incorporated into the final products. Reactions retaining one fluorine atom involve linear- or branched-selective defluorinative coupling, hydrodefluorination, and construction of monofluorinated cyclic products. Reactions retaining no fluorine atom are represented by heterocyclic skeleton construction and didefluorinative functionalization, including both ring-opening and ring-retentive pathways. This classification highlights how C-C bond cleavage, C-F bond activation, and fluorine-atom retention are connected in different transformations. Finally, current limitations and future opportunities are discussed, including safer and scalable difluorocarbene sources, improved reactivity

收稿日期: 2026-06-26; 修回日期: 2026-07-15; 接收日期: 2026-07-16

基金项目: 中国人民大学“求是学术”品牌研究项目 (RUC26QSQM051); 中国人民大学本科“123”金课建设项目“综合化学” (教函 (2024) 270号)。

作者简介: 刘培勇 (2006-), 男, 陕西安康人, 本科生, 主要研究方向为过渡金属催化偕二氟环丙烷开环偶联反应。

通讯作者: 梁鸽, E-mail: liangge25@ruc.edu.cn; 吕雷阳, E-mail: lvleiyang2020@ruc.edu.cn。

toward less activated alkenes, better control of regio-, stereo-, and enantioselectivity in ring-opening reactions, and broader use in late-stage modification and the synthesis of fluorinated molecules relevant to pharmaceuticals, agrochemicals, and functional materials.

Key words: *gem*-difluorocyclopropanes; difluorocarbene; fluorinated building blocks; ring-opening reactions; defluorinative functionalization

含氟化合物因其独特的物理化学性质与生物活性,在合成化学、药物研发及功能材料等领域具有重要的应用。偕二氟环丙烷(*gem*-Difluorocyclopropanes)是一类含氟环丙烷类化合物,其结构特征为同一碳原子上的两个氢原子被氟原子取代^[1]。氟原子的强电负性和 σ -电子受体特性使其环张力较普通环丙烷增加约 1.5 倍(环丙烷为 27.1 kcal/mol,偕二氟环丙烷为 42.4 kcal/mol^[2]),因而该类化合物具有独特的反应特性。本综述将系统总结和归纳偕二氟环丙烷的合成方法及其应用。

1 偕二氟环丙烷的合成

偕二氟环丙烷的合成方法可以分为以下几类:

(1) 分子内 Wurtz 偶联反应;(2) 偕二氟环丙烯还原/重排反应;(3) 卤代环丙烷亲核氟化;(4) 分子内环化反应;(5) 二氟烯烃与卡宾的环丙烷化反应;(6) 烯烃与二氟卡宾的二氟环丙烷化反应(图 1)。

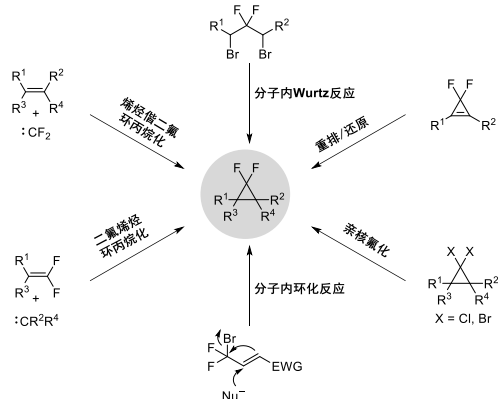


图 1 偕二氟环丙烷合成方法类型

Fig.1 Types of synthetic methods for *gem*-difluorocyclopropanes

1.1 分子内 Wurtz(Freund)偶联

偕二氟环丙烷的合成最早可追溯到 1955 年, Tarrant 团队^[3]发展了分子内 Wurtz 反应,在正丙醇中,利用锌作为还原剂,将 1,3-二溴-1,1-二氟甲基丁烷转化为 1,1-二氟二甲基环丙烷。次年, Misani 团队^[4]也利用该方法合成了无取代的偕二氟环丙烷。

1.2 偕二氟环丙烯双键的转化

从预先制备的偕二氟环丙烯出发,通过选择性还原、重排、亲核加成或环加成等方式将不饱和三

元环转化为偕二氟环丙烷,是另一类常用合成策略。

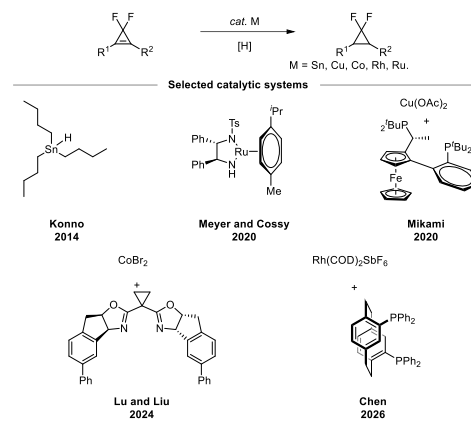


图 2 金属催化偕二氟环丙烯氢化反应

Fig.2 Metal-catalyzed hydrogenation of *gem*-difluorocyclopropanes

金属催化氢化是将偕二氟环丙烯双键转化为单键的主要方式(图 2)。2014 年, Konno 团队^[5]报道有机锡试剂参与的偕二氟环丙烯高区域选择性氢化反应,获得反式偕二氟环丙烷基锡烷。2020 年, Meyer 团队^[6]以 Noyori-Ikariya 型(*p*-cymene)-Ru(II)配合物为催化剂、*N*-甲磺酰基-1,2-二苯基乙二胺为手性配体、异丙醇为氢供体,实现了偕二氟环丙烯酯的不对称转移氢化。同年, Mikami 团队^[7]在 Cu/手性膦配体催化体系实现二氟环丙烯的高对映选择性氢化。2024 年, Liu 团队^[8]报道了 Co 催化偕二氟环丙烯的区域、非对映和对映选择性氢烷基化反应,在无取代一侧引入烷基,同时获得反式对映富集偕二氟环丙烷。2026 年, Chen 团队^[9]进一步发展了 Rh/膦配体催化的偕二氟环丙烯酯或酮不对称氢化反应,得到顺式对映富集的偕二氟环丙烷。

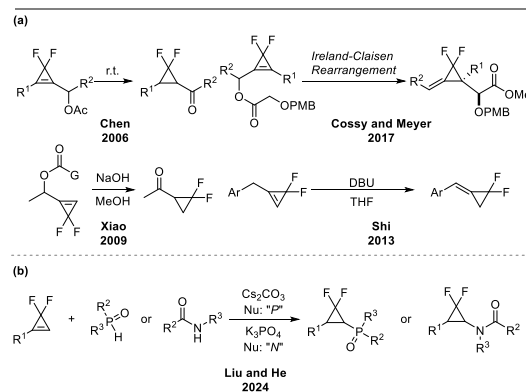


图3 偕二氟环丙烯的重排反应与亲核加成反应

Fig.3 Rearrangement and nucleophilic addition reactions of *gem*-difluorocyclopropenes

除金属催化氢化外,重排反应是偕二氟环丙烯转化为偕二氟环丙烷的另一途径(图3a)。此类反应多见于偕二氟环丙烯基取代的酯类底物。2006年,Chen 团队^[10]发现偕二氟环丙烯基甲基乙酸酯可在室温下转化为酰基取代偕二氟环丙烷。2009年,Xiao 团队^[11]利用 NaOH 催化实现了该类底物的重排,以较高产率得到酰基取代偕二氟环丙烷。2017年,Cossy 团队^[12]在炔丙基乙醇酸酯的炔基经偕二氟环丙烯化后,进一步采用一锅法 Ireland - Claisen 重排合成亚烷基偕二氟环丙烷;所得产物同时含有高选择性构建的手性中心和受保护乙醇酸片段,便于后续功能化。此外,2013年,Shi 团队^[13]报道 DBU 介导的芳基亚甲基环丙烯分子内异构化反应,以中等至良好收率得到以 E 构型为主的亚烷基偕二氟环丙烷(ACPs)。

亲核试剂参与的偕二氟环丙烯转化也可构建偕二氟环丙烷骨架(图3b)。2024年,He 团队^[14]报道了氧化膦化合物或酰胺化合物与偕二氟环丙烯的反应,分别生成氧化膦取代和酰胺取代偕二氟环丙烷。该策略可用于制备氧化膦取代、酰胺取代等官能团化偕二氟环丙烷,是对氢化和重排策略的补充。

Diels-Alder 反应也可用于偕二氟环丙烯的结构转化。2000年,Battiste 团队^[15]采用 1,2-二溴-3,3-二氟环丙烯与环状二烯发生 Diels-Alder 反应,以 40%~70%的产率得到单一环加成产物;产物经后续氢化可脱除双键和溴取代基。

总体来看,偕二氟环丙烯可通过氢化、重排、亲核加成和环加成等方式转化为偕二氟环丙烷。金属催化氢化适用于双键的直接还原;重排反应多用于酰基或亚烷基取代偕二氟环丙烷的制备;亲核加成可引入氧化膦、酰胺等官能团;环加成反应则主要用于高度卤代二氟环丙烯的进一步结构转化。

1.3 卤代环丙烷亲核氟化

除从偕二氟环丙烯出发外,部分卤代环丙烯、环丙并芳烃类偕二卤化物和偕二氯环丙烷也可经卤素交换或亲核氟化转化为含偕二氟单元的小环化合物。

1966年,Tobey 团队^[16]发现全氯环丙烯和全溴环丙烯均可与 SbF₃ 发生卤素交换,生成 3,3-二氟

环丙烯;该类中间体随后可在光照条件下与氯气加成得到偕二氟环丙烷。1973年,Müller 团队^[17]报道 7,7-二氯-2,5-二苯基二卤环丙并苯在室温避光条件下与过量 AgF 反应 24 h,以 85%的产率得到二氟取代产物。1996年,Jończyk 团队^[18]发现偕二氯环丙烷在过量 TBAF 或 TBAHS 作用下可转化为偕二氟环丙烷,产率中等。

该类方法步骤较短,但目前报道主要集中于预先卤代的小环底物,可作为特定偕二氟小环骨架制备的补充方法。

1.4 分子内环化反应

与分子内 Wurtz 反应依赖 1,3-二卤代烷烃不同,分子内环化策略通常以一侧含吸电子基团、另一侧含二氟溴甲基取代的烯烃为底物。亲核试剂进攻双键后,在吸电子基团邻位形成碳负离子,随后发生分子内进攻二氟溴甲基碳并伴随溴离子离去,从而构建双取代或多取代偕二氟环丙烷。

1994年,Taguchi 团队^[19]在 THF 中以 Et₃B、DMI 和氧气为反应体系,将相应巴豆酸酯转化为反式偕二氟环丙烷。1996年,该团队^[20]报道 N-(4-溴-4,4-二氟巴豆酰基)噁唑烷酮的(S)-对映体与 N-(二苯基亚甲基)甘氨酸锂烯醇盐在 LDA/DMF 条件下反应,以 54%收率得到(2S,1'S,2'S)-偕二氟环丙烷。

1.5 二氟烯烃的环丙烷化反应

以二氟烯烃为底物,通过卡宾参与的[1+2]环加成形成三元环,是构建偕二氟环丙烷的另一类方法。该策略通常以重氮甲烷及其衍生物为卡宾前体,经释放卡宾后与二氟烯烃发生环丙烷化反应(图4)。

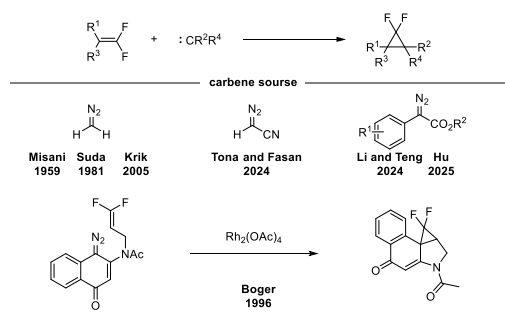


图4 二氟烯烃与重氮化合物来源卡宾的环丙烷化反应

Fig.4 Cyclopropanation of difluoroalkenes with diazo compound-derived carbenes

1956年,Misani 团队^[4]报道了重氮甲烷与 1,1,2,3,3,3-六氟丙烯反应生成相应的偕二氟环丙烷,并指出紫外光并非该反应的必要条件。1981年,Suda 团队^[21]采用该策略制备偕二氟环丙烷,产率

为 19%。2005 年, Kirk 团队^[22]于 2005 年将该方法用于苯基和酯基取代偕二氟环丙烷的合成。

近年来, 二氟烯烃的环丙烷化在催化体系和立体选择性方面取得进一步发展。2024 年, Fasan 团队^[23]报道了一种生物催化策略, 采用表达 Mb(H64V,V68G,L69V) 的大肠杆菌 (OD₆₀₀=40) 在厌氧条件下催化重氮乙腈与二氟烯烃反应, 合成氰基取代偕二氟环丙烷, 非对映异构体比最高达 99:1, 对映体过量值最高达 99%。同年, Teng 团队^[24]以芳基重氮酯为卡宾来源, 在可见光条件下合成了非对映选择性 >20:1 的偕二氟环丙烷。2025 年, Hu 团队^[25]进一步发展了该类转化。此外, 该策略也可用于分子内反应。1996 年, Boger 团队^[26]利用分子内重氮结构在 Rh₂(OAc)₄ 作用下形成金属卡宾, 并将其插入 1,1-二氟烯烃, 构建了 9,9-二氟-1,2,9*a*-四氢环丙烷并[c]苯并[e]呋喃-4-酮核心结构。

二氟烯烃环丙烷化已从早期探索性反应发展为可实现立体选择性控制的合成方法。近年来, 生物催化和可见光促进反应为二氟烯烃的不对称或非对映选择性环丙烷化提供了新的实现方式。然而, 该策略通常依赖二氟烯烃底物的预先制备。相比之下, 普通烯烃与二氟卡宾的直接环丙烷化底物来源更广, 因此在偕二氟环丙烷合成中应用更为普遍。

1.6 烯烃与二氟卡宾的二氟环丙烷化反应

普通烯烃与二氟卡宾的环丙烷化是合成偕二氟环丙烷的另一类方法。由于氟原子孤对电子可与卡宾中心空 *p* 轨道发生 *p*- π 相互作用, 二氟卡宾的单线态基态相对稳定, 亲电性低于部分其他二卤卡宾。因此, 富电子烯烃通常更易捕获二氟卡宾, 而缺电子烯烃或亲核性较弱的烯烃反应活性较低^[27]。

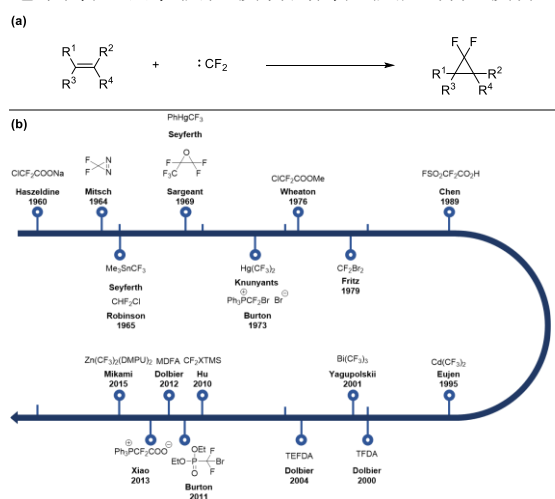


图 5 二氟卡宾前体的发展与分类

Fig.5 Development and classification of difluorocarbene precursors

二氟卡宾前体经过长期发展已形成多种体系 (图 5)。按二氟卡宾来源可分为: (1) 二氟卤甲烷类; (2) 有机磷化合物类; (3) 二氟二氮杂环丙烯类; (4) 六氟丙烯氧化物; (5) 金属二氟卡宾试剂; (6) 二氟卤甲基取代硅烷类; (7) 二氟乙酸结构类。下文将按上述分类讨论其在烯烃二氟环丙烷化中的应用。

1.6.1 二氟卤甲烷类二氟卡宾试剂

二氟卤甲烷类试剂主要包括二氟卤仿和二氟二卤甲烷。1954 年, Hoffmann 团队^[28]报道氯仿或溴仿在叔丁醇钾作用下生成二卤卡宾并与烯烃反应得到偕二卤环丙烷, 为后续二氟卡宾参与的偕二氟环丙烷合成提供了反应基础。1957 年, Hine 团队^[29]研究了碱性条件下二氟卤仿生成二氟卡宾的机理。1965 年, Robinson 团队^[30]以 CHF_2Cl 为二氟卡宾来源, 在醇钠作用下得到偕二氟环丙烷, 但产率仅为 6%。这些早期研究证明了二氟卤甲烷作为二氟卡宾前体参与烯烃二氟环丙烷化的可行性, 后续研究主要集中于提高反应效率、拓展底物范围和优化活化条件。

1967 年, Weyerstahl 团队^[31,32]报道环氧乙烷与二氟卤仿作用可生成二氟卡宾, 并与烯烃反应以中等收率得到偕二氟环丙烷; 机理研究表明, 环氧乙烷生成的烷醇负离子可作为碱参与反应。1976 年, Buddrus 团队^[33]进一步研究发现, 以 CHF_2Cl 为二氟卡宾来源时, 氯离子浓度升高可提高二氟卡宾转化率, 而醇浓度升高则降低转化率; 对于低活性烯烃, 还可能形成二氟卡宾与醇反应的副产物。

2006 年, Feast 团队^[34]以 1,3-丁二烯、 CHF_2Cl 和氯甲基环氧乙烷为原料, 在 $n-Bu_4NBr$ 存在下, 以 30% 产率合成纯度为 99% 的 1,1-二氟-2-乙烯基环丙烷。作者指出, 尽管该路线反应条件相对苛刻、产率不高, 但产物分离纯化较为简便, 并可避免使用挥发性汞试剂或预先制备多步卡宾前体。因此, 该方法可作为 1,1-二氟-2-乙烯基环丙烷制备的一种选择。

在相转移催化体系下, 1991 年, Jończyk 团队^[35]将 CH_2Br_2 、 CF_2Br_2 、烯烃和 KOH 置于 TBAHS 相转移催化体系中反应, 经分馏得到 30%~70% 产率的产物。2017 年, Barbasiewicz 团队^[36]以 1,2-二甲氧基乙烷为溶剂、四苯基砷氯化物为相转移催化

剂,使 1-甲基-1-苯基乙烯与 CHF_2Cl 反应,转化率为 35%。该研究表明,流体动力学条件对反应有显著影响,机械搅拌是反应顺利进行的重要因素;然而,其他提高产率的尝试未取得明显改善。

电化学还原也可用于二氟卡宾的生成。1979 年, Fritz 团队^[37]在铂电极上,以 0.35 mol/L $n\text{-Bu}_4\text{NBr}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 为电解液,对 CF_2Br_2 进行阴极还原,并在 0 °C 至室温下使生成的二氟卡宾与活性烯烃发生环加成,得到偕二氟环丙烷,最高产率为 60%。

金属还原法同样可实现二氟卡宾的原位生成。1981 年, Fritz 团队^[38]发现 Pb 在室温下即可有效还原 CF_2Br_2 ,在 40~60 °C 时反应快速且接近定量;富电子烯烃可捕获二氟卡宾并以最高 90% 产率生成偕二氟环丙烷。该研究还表明,当二氯甲烷、二氯乙烷或乙腈作为溶剂时,反应需要物质的量配合阴离子参与。1990 年, Dolbier 团队^[39]报道 $\text{TiCl}_4/\text{LiAlH}_4$ 还原体系可高产率生成 1-氟-1-氯环丙烷,但同样条件下难以高效获得偕二氟环丙烷;同年,该团队^[40]发展了 Zn 还原 CF_2Br_2 生成二氟卡宾的方法,产率最高可达 96%,适用于相对活泼烯烃的二氟环丙烷化。1994 年, Jiang 团队^[41]也报道了 Zn 还原二氟二溴甲烷合成偕二氟环丙烷的方法,并讨论了锌促进二氟卡宾生成的机理。

二氟卤甲烷类前体可通过碱促进、相转移催化、电化学还原和金属还原等方式活化。其反应效率受烯烃电子性质、二氟卡宾生成速率以及副反应竞争共同影响,部分体系仍存在条件苛刻或低活性烯烃适用性不足等局限。

1.6.2 有机磷化合物类二氟卡宾试剂

有机磷化合物也可作为二氟卡宾前体。1973 年, Haszeldine 团队^[42]报道 $(\text{CF}_3)_3\text{PF}_2$ 可产生二氟卡宾,并用于五氟氯环丙烷和全氟环丙烷的合成,产率分别为 91% 和 86%。同年, Burton 团队^[43]发现二氟溴甲基溴化磷在甲醇钠存在下与四甲基乙烯反应,以 21% 收率生成环丙烷加合物,并认为低产率源于甲醇钠与烯烃对二氟卡宾的竞争捕获。进一步研究表明,氟离子可与磷形成强键且不显著竞争捕获二氟卡宾。在适当膦试剂(以三苯基膦效果更佳)、二氟二卤甲烷、氟化物和烯烃存在下,可原位制备膦盐并高收率转化为偕二氟环丙烷。1990 年, Schlosser 团队^[44]采用该策略将含双键醚类化合物转化为偕二氟环丙烷,并发现中等浓度下加入大环聚醚可显著提高产率。

2011 年, Burton 团队^[45]利用卤代氟甲烷与三烷基亚磷酸酯的 Michaelis-Arbuzov 反应合成 $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{Br}$;该试剂在 KF 存在下与烯烃反应,可获得 88% 收率的偕二氟环丙烷,证明其可作为有效二氟卡宾来源。

1.6.3 二氟二氮杂环丙烯类二氟卡宾前体

二氟二氮杂环丙烯(Difluorodiazirine)是一类结构特殊的二氟卡宾前体。1964 年, Mitsch 团队^[46]合成了该化合物并通过微波光谱确认其结构。研究表明,二氟二氮杂环丙烯可在光照或热解条件下释放二氟卡宾;在 165~180 °C 热解时,可生成四氟乙烯、全氟环丙烷和全氟-2,3-二氮杂-1,3-丁二烯等产物。1965 年,该团队^[47]进一步将其用于烯烃的二氟环丙烷化反应,目标产物最高产率为 71%。

1.6.4 六氟丙烯氧化物

六氟丙烯氧化物(HFPO)为无色不可燃气体,室温下稳定,仅在 150 °C 及以上温度发生分解。Siegemund 团队^[48]的综述已对该化合物及其相关反应作出系统论述。

1969 年, Sargeant 团队^[49]以 HFPO 为试剂,以良好收率得到多氟取代环丙烷。1970 年,该团队^[50]进一步考察了其在偕二氟环丙烷合成中的应用,多数产物可获得中等至较高产率。1978 年, Dvornikova 团队^[51]将该试剂用于全氟苯乙烯及苄位氯代全氟苯乙烯的环丙烷化,产率分别为 87% 和 60%~75%。1980 年, Smart 团队^[52]以 HFPO 合成二氟亚甲基取代偕二氟环丙烷:先对 2,3-二溴-3,3-二氟丙烯进行环丙烷化,再消去溴,两步收率分别为 67% 和 63%。1981 年,该团队^[53]又利用 HFPO 合成了多种氟取代螺[2.2]戊烷,产率为 33.8%~95%。HFPO 法主要适用于多氟或全氟取代环丙烷体系,可获得中等至较高产率。

1.6.5 金属二氟卡宾试剂

有机锡试剂是较早用于合成偕二氟环丙烷的金属二氟卡宾前体。1960 年, Clark 团队^[54]发现 $(\text{CH}_3)_3\text{SnCF}_3$ 可生成二氟卡宾并形成全氟环丙烷。1965 年, Seyferth 团队^[55]进一步研究该试剂,发现烯烃与该二氟卡宾前体在 NaI 体系中反应,可获得较高产率的偕二氟环丙烷。1967 年,该团队^[56]扩大底物范围,多数底物获得较高产率。1976 年, Moss 团队^[57]也报道该试剂可用于制备偕二氟环丙烷。

有机汞化合物同样可作为二氟卡宾来源。1965

年, Seyferth 团队^[55]在研究 $(\text{CH}_3)_3\text{SnCF}_3$ 的同时,考察了 $\text{PhHgCX}_3/\text{NaI}$ 体系与烯烃的反应,得到偕二卤环丙烷。1969 年,该团队^[58]进一步研究 PhHgCF_3 ,发现其热稳定性较好,可作为有效二氟卡宾前体,并用于 70%~99%产率的偕二氟环丙烷合成。1972 年,该体系的底物适用范围得到拓展^[59]。1976 年, Moss 团队^[57]也采用 PhHgCF_3 制备偕二氟环丙烷并获得较高产率。

1984 年, Koroniak 团队^[60]进一步研究 PhHgCF_3 产生二氟卡宾的机理,发现 1,2-二苯基环丁烯在该条件下不生成目标偕二氟环丙烷,而生成 1,3-二苯基-2,4-二氟苯。2006 年, Robins 团队^[61]将该体系用于二氟螺环丙烷核苷的合成,体现了其可用于复杂分子构建。此外, $(\text{CF}_3)_2\text{Hg}$ 也可作为二氟卡宾前体。1973 年, Knunyants 团队^[62]以 $(\text{CF}_3\text{COO})_2\text{Hg}$ 和 K_2CO_3 反应制备 $(\text{CF}_3)_2\text{Hg}$,并在 NaI 存在下与烯烃反应,以 35%产率得到偕二氟环丙烷。2004 年, Robins 团队^[63]进一步将该体系用于胺取代多元环烯的偕二氟环丙烷化,多数底物获得较好产率。

除 Sn 和 Hg 试剂外, Cd 、 Bi 和 Zn 试剂也可作为金属二氟卡宾来源。1995 年, Eujen 团队^[64]报道 $(\text{CF}_3)_2\text{Cd}$ 可与部分烯烃和炔烃发生二氟环丙烷化或二氟环丙烯化反应,证明其作为低温二氟卡宾源的可行性。2001 年, Yagupolskii 等^[65]报道 $\text{Bi}(\text{CF}_3)_3/\text{AlCl}_3$ 体系可作为二氟卡宾来源,与烯烃反应生成相应的二氟环丙烷,产率为中等至较高。2015 年, Mikami 团队^[66]报道 $\text{Zn}(\text{CF}_3)_2(\text{DMPU})_2$ 可作为二氟卡宾试剂与烯烃和炔烃反应,分别生成偕二氟环丙烷和偕二氟环丙烯。

1.6.6 二氟卤甲基取代硅烷类二氟卡宾试剂

相较于二氟卤甲烷和二氟乙酸盐类前体,二氟卤甲基硅烷类试剂 (CF_2XTMS) 发展较晚,但因反应条件相对温和、操作较为便利,已成为常用二氟卡宾前体之一。

2011 年, Hu 团队^[67]报道 CF_2CITMS 在 $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ 存在下可生成二氟卡宾,并与烯烃或炔烃反应,分别合成偕二氟环丙烷和偕二氟环丙烯。同年,该团队^[68]发现 $\text{TMSCF}_3/\text{NaI}$ 体系也可作为二氟卡宾来源,用于烯烃和炔烃的二氟环丙烷化或二氟环丙烯化反应。2013 年,该团队^[69]又进一步报道 CF_2BrTMS 在类似条件下可作为二氟卡宾前体,用于合成偕二氟环丙烷、偕二氟环丙烯及 O、S、N、P-二氟甲基化产物。

2016 年, Charette 团队^[70]将流动化学引入该体系,通过流动条件下生成二氟卡宾并与烯烃或炔烃反应,反应时间可缩短至 10 min。2017 年, Dzik 团队^[71]利用钴催化剂,实现了 TMSCF_3 向丙烯酸正丁酯等缺电子烯烃的二氟卡宾转移。2018 年, Grygorenko 团队^[72]将该体系用于缺电子烯烃的偕二氟环丙烷化,并通过缓慢加料策略获得良好产率。

1.6.7 二氟乙酸结构类二氟卡宾试剂

二氟乙酸结构类二氟卡宾前体起源较早、发展历程较长。从二氟卤乙酸盐到氟磺酰二氟乙酸衍生物,该类前体在反应效率、底物适用范围和操作便利性方面均得到改进。

1960 年, Haszeldine 团队^[73]借鉴三氯乙酸钠生成二氯卡宾的策略,以二氟氯乙酸钠 ($\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$) 为二氟卡宾前体,在二甘醇二甲醚中与环己烯回流反应,得到 11%产率的偕二氟环丙烷。1976 年, Wheaton 团队^[74]以 $\text{ClCF}_2\text{COOCH}_3$ 为二氟卡宾来源与烯烃反应,最高收率达 93%。2010 年, Amii 团队^[75]比较了 $\text{ClCF}_2\text{COONa}$ 和 $\text{BrCF}_2\text{COONa}$ 在偕二氟环丙烷合成中的表现,发现部分底物中 $\text{BrCF}_2\text{COONa}$ 效果更佳,可获得 93%~99%收率。2013 年, Xiao 团队^[76]利用 $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{COO}^-$ 生成二氟亚甲基膦叶立德并进一步形成二氟卡宾,使其与苯基取代烯烃反应,得到 50%~92%产率的偕二氟环丙烷。2014 年, Sweeney 团队^[77]引入微波促进条件 (300 W),使反应在 5 min 内完成并获得较高产率。

TFDA 和 MDFA 均属于氟磺酰二氟乙酸衍生物。1989 年, Chen 团队^[78]报道了氟磺酰二氟乙酸在金属卤化物作用下生成二氟卡宾的机理研究。2000 年, Dolbier 团队^[79]发现 TFDA 在催化量氟化物存在下分解生成二氟卡宾,可与相对缺电子烯烃高效反应;其中,与丙烯酸正丁酯的加成反应以 73%收率进行,显示出 TFDA 作为二氟卡宾来源的较高反应活性。2003 年, Chen 团队^[80]将 TFDA 用于乙二醇保护的 α,β -不饱和醛酮的偕二氟环丙烷化,产率为 40%~72%。2004 年, Dolbier 团队^[81]进一步发展三乙基衍生物 TEFDA。该试剂较 TFDA 更易制备为纯品,且反应性相近,因此可作为改进型二氟卡宾前体。同年,该团队^[82]发现 TFDA 与未保护 α,β -不饱和醛酮反应时,未得到 $\text{C}=\text{C}$ 双键二氟环丙烷化产物,而是生成二氟甲基 2,2-二氟环丙基醚,产率为 22%~71%。2006 年, Chen 团队^[83]报道 TFDA

与丙二烯衍生物反应生成亚甲基取代偕二氟环丙烷；当环丙烷化一侧双键被氢取代时未得到目标产物。2012年，Dolbier团队^[84]发现MDFA在特定高浓度和高温条件下也是高效二氟卡宾来源，其反应活性与TFDA相当，可与低反应活性的丙烯酸正丁酯反应并得到76%收率。

总体来看，不同二氟卡宾前体在反应活性、操作便利性、安全性和底物适用范围方面各具特点。二氟卤甲烷类试剂发展较早，可通过碱促进、相转移催化、电化学还原或金属还原等方式生成二氟卡宾，其反应效率通常受烯烃电子性质、二氟卡宾生成速率和副反应竞争等因素影响。金属二氟卡宾试剂中，Sn、Hg、Cd等早期体系曾为偕二氟环丙烷合成提供了有效方法，但相关试剂的毒性、安全性和操作限制使其规模化应用受到一定制约。相比之下，二氟卤甲基硅烷类试剂反应条件相对温和、操作较便利，并可与流动化学等技术结合，已成为较常用的二氟卡宾来源之一。二氟乙酸盐及氟磺酰二氟乙酸衍生物可通过热分解或氟化物诱导生成二氟卡宾，对部分缺电子烯烃也具有较好适用性；其应用中仍需综合考虑热分解特性、反应温度和放大操作安全性。因此，发展安全、易得、条件温和且适合放大的二氟卡宾前体，仍是偕二氟环丙烷合成研究的重要方向。

2 偕二氟环丙烷的应用

随着合成方法的发展，偕二氟环丙烷已成为可用于含氟分子构建的合成砌块。基于环张力释放、C-C键选择性断裂和C-F键活化等特征，该类化合物可参与开环官能团化、脱氟偶联、环化和杂环构建等多种转化。

偕二氟环丙烷的转化反应通常涉及环丙烷C-C键开裂、C-F键活化或二者协同过程。依据反应前后氟原子保留数量的差异，可将其应用转化分为三类：（1）保留两个氟原子的转化；（2）保留一个氟原子的转化；（3）不保留氟原子的转化。下文按此分类总结其在有机合成中的主要反应模式。

2.1 保留两个氟原子的转化

保留两个氟原子的转化主要包括开环双官能团化和环化/环加成反应。其中，开环双官能团化可根据断裂C-C键相对于CF₂碳的位置分为两类：一类为近端C-C键断裂，即与CF₂碳直接相连的C-C键断裂；另一类为远端C-C键断裂，即两个

非CF₂环碳之间的C-C键断裂。

值得指出的是，双氟保留型转化并不意味着反应过程中C-F键完全不参与活化。2023年，Liu团队^[85]报道了Pd催化偕二氟环丙烷与氮丙啶或氮杂环丁烷的氟化双官能团化反应。该反应中，偕二氟环丙烷首先经区域选择性C-C键断裂和C-F键活化生成2-氟烯丙基钯中间体，随后氮杂小环参与开环，并通过氟配体转移形成 β,β' -双氟胺或 β,γ -双氟胺产物。与一般开环脱氟偶联不同，该反应中的两个氟原子均进入最终产物，分别保留于2-氟烯丙基片段和 β -或 γ -氟胺结构中，体现了氟烯丙基化、氟化和双环开环协同进行的反应特点，是双氟保留型转化中较具代表性的例子。

2.1.1 开环官能团化

第一类开环发生在CF₂碳与相邻环碳之间，即近端C-C键断裂，并进一步发生双官能团化（图6a）。2008年，Xiao团队^[86]使用Br₂或I₂处理亚甲基偕二氟环丙烷，得到1,2-二碳卤化的产物。2011年，Dolbier团队^[87]将偕二氟环丙烷取代甲酰氯用于傅克酰基化反应，得到2号碳被氯取代的开环产物。2024年，Shen团队^[88]报道芳基偕二氟环丙烷在光催化条件下与4-氰基吡啶和醇发生氧化开环吡啶化反应，生成1号碳吡啶取代和2号碳烷氧基取代的开环产物。2025年，He团队^[89]发展光氧化还原催化的偕二氟环丙烷与醇选择性双氧化反应，构建了 α,α -二氟-1,3-二醚类化合物。

该类近端C-C键开环还可用于构建含CF₃骨架的产物。2014年，Xiao团队^[90]采用三卤化硼在氯仿中促进酰基取代偕二氟环丙烷开环，得到2号碳卤化产物，其中包括 β -CF₃取代酮类化合物。2017年，Jacobsen团队^[91]利用Olah试剂与偕二氟环丙烷反应，获得1,2-二碳氟化产物。2020年，Feng团队^[92]以3-对甲苯磺酰基丙烯为亲核试剂、三乙胺氢氟酸盐为氟化试剂，通过可见光促进的氟亲核进攻，合成了 α -烯丙基- β -三氟甲基乙苯衍生物。2024年，Xia团队^[93]利用高价铜催化体系选择性活化位阻较大的近端C-C键，以NFSI为亲电氟试剂、芳烃为C-H亲核组分，合成多种含CF₃骨架的产物。

该开环模式还可用于构建羰基化合物。2023年，Hu团队^[94]在可见光和氧气存在下使偕二氟环丙烷与醇反应，得到2号碳被烷氧基取代、1号碳形成羰基的产物；该反应的关键开环步骤由环丙烷与光氧化芳环之间的超共轭相互作用引发，羰基氧来源

于氧气。2024 年, Banerjee 团队^[95]采用电化学方法, 在氧气和乙胺氢氟酸盐存在下, 合成 α -CF₃ 取代酮类化合物。

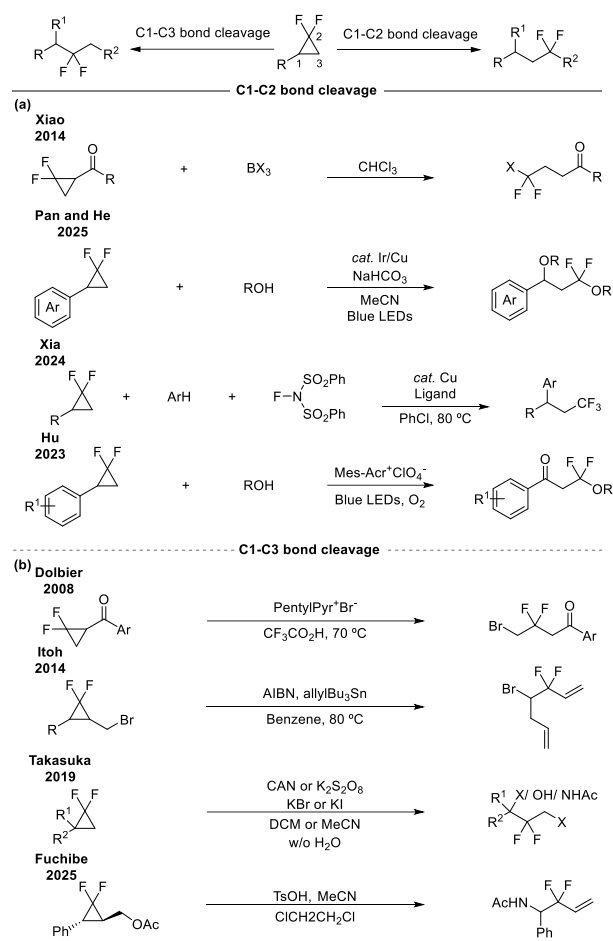


图6 保留两个氟原子的偕二氟环丙烷开环官能团化反应

Fig.6 Ring-opening functionalization of *gem*-difluorocyclopropanes with retention of two fluorine atoms

第二类开环发生在偕二氟环丙烷 2,3-位 C-C 键之间, 产物通常保留二氟亚甲基片段 (图 6b)。2008 年, Dolbier 团队^[96]以 2-戊基吡啶溴盐和三氟乙酸处理酰基取代偕二氟环丙烷, 得到 3 号碳溴化产物。2014 年, Itoh 团队^[97]使用烯丙基三丁基锡为烯丙基化试剂、AIBN 为自由基引发剂, 促使一侧溴甲基取代的偕二氟环丙烷开环, 得到溴甲基消除、另一端烯丙基化的产物。2018 年, 该团队^[98]进一步发现, 偕二氟环丙烷在有机染料和胺存在下经可见光介导开环后可发生需氧化, 以良好收率生成 2,2-二氟高烯丙醇。2019 年, Takasuka 团队^[99]利用 CAN 或 K₂S₂O₈ 作为单电子氧化剂、KBr 作为溴源, 促进偕二氟环丙烷生成 1,3-二溴-2,2-二氟丙烷; 通

过调控条件, 在 3 号碳引入第一个溴原子后, 还可区域选择性在 1 号碳引入第二个卤素原子、羟基或乙酰胺基。2025 年, Fuchibe 团队^[100]在 TfOH 和乙腈存在下使 2-乙酰氧基甲基-3-苯基偕二氟环丙烷开环, 得到乙酰氧基消除并在另一端乙酰胺基取代的产物。同年, Takasuka 团队^[101]以 I₂ 替代 KBr, 将反应拓展至羟基、烷氧基、烷硫基和芳基的引入。

2.1.2 环化与环加成反应

偕二氟环丙烷在不发生 C-F 键断裂的条件下, 也可经开环、环化或环加成过程构建含二氟亚甲基片段的环状产物。

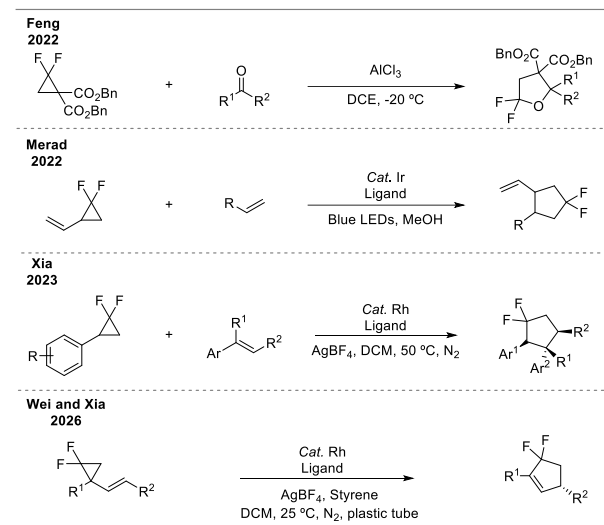


图7 保留二氟亚甲基片段的环化与环加成反应

Fig.7 Cyclization and cycloaddition reactions retaining the difluoromethylene unit

2014 年, Itoh 团队^[97]在研究偕二氟环丙烷开环烯丙基化时, 将所得产物经 Grubbs I 催化剂处理, 以 97% 收率得到二氟环戊烯。2019 年, 该团队^[102]分别以 2-溴甲基-3-苄氧甲基偕二氟环丙烷和 2-碘甲基-2-苄氧甲基偕二氟环丙烷为底物, 经开环、碳链延伸和闭环复分解 (RCM) 反应, 制备不同双键位置的偕二氟环戊烯、偕二氟环庚烯和偕二氟环辛烯。2022 年, Feng 团队^[103]利用偕二氟环丙烷二酯与多种醛或酮反应, 构建高官能团化偕二氟四氢呋喃骨架。同年, Gevorgyan 团队^[104]报道了 Pd 催化偕二氟环丙烷氢烯基化和非对映选择性重排, 合成高对映选择性的顺式偕二氟环戊烯; Merad 团队^[105]则在光氧化还原催化条件下, 实现了烯丙基偕二氟环丙烷与烯烃的环化, 制备手性偕二氟环戊烯。2023 年, Xia 团队^[106]发展了 Rh 催化偕二氟环丙烷与烯烃的环加成反应, 得到高区域选择性和良好非

对映选择性的偕二氟环戊烷。2026 年, 该团队^[107]报道了容器控制的偕二氟环丙烷开环反应, 在塑料管中可获得高对映选择性的偕二氟环戊烯; 同年, 该团队^[108]又报道了炔烃与偕二氟环丙烷的环加成反应, 生成偕二氟环戊烯。

2.2 保留一个氟原子的转化

保留一个氟原子的开环脱氟转化是近年来偕二氟环丙烷反应中研究较为活跃的一类反应。根据开环后新形成键的连接位置, 可分为直链选择性和支链选择性两类。

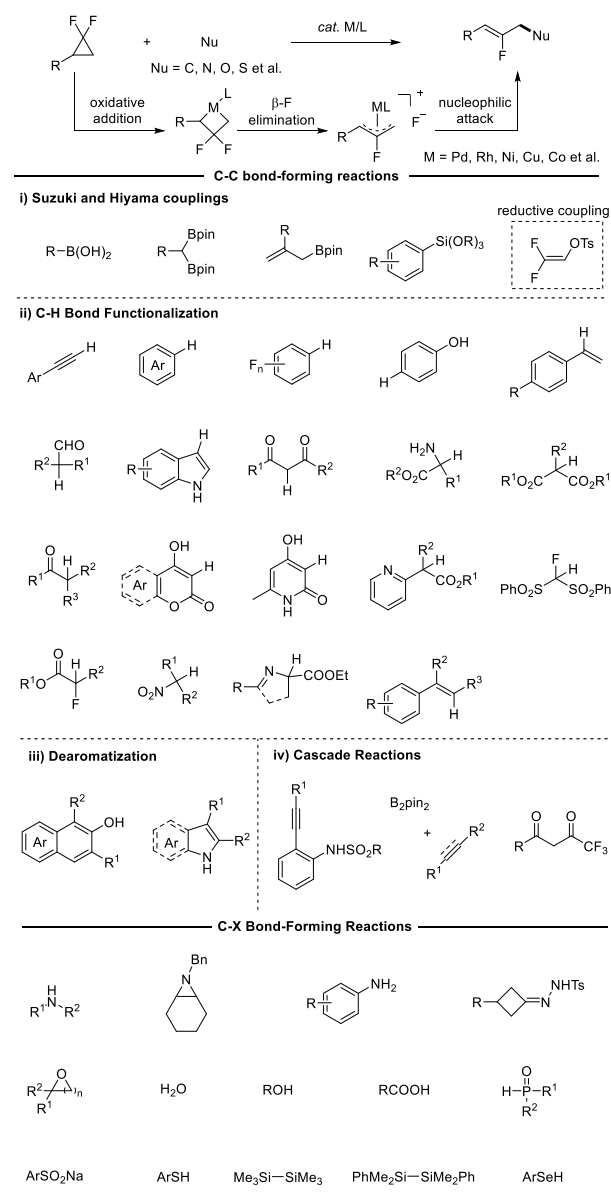


图 8 偕二氟环丙烷的直链选择性开环脱氟官能团化反应

Fig.8 Linear-selective ring-opening defluorinative functionalization of *gem*-difluorocyclopropanes

2.2.1 直链选择性

直链选择性产物通常指新键形成于 2-氟烯丙基片段的末端碳位, 氟原子位于双键 β 位; 根据新形成键的类型, 可进一步归纳为 C-C 键和 C-X 键构建两类反应 (图 8)。

2.2.1.1 生成 C-C 键

生成 C-C 键的直链选择性反应首先包括 Suzuki 偶联和 Hiyama 偶联等交叉偶联类型。在 Suzuki 偶联方面, 芳基硼酸和烷基硼酸均可作为偶联组分参与偕二氟环丙烷的开环脱氟偶联。2019 年, Fu 团队^[109]报道了 Pd 催化烷基硼酸和芳基硼酸与偕二氟环丙烷的交叉偶联反应, 以中等至较高产率得到烷基化或芳基化开环直链产物。2024 年, Yang 团队^[110]报道了 Ni 催化偕二氟环丙烷与芳基硼酸的交叉偶联反应。同年, Zhang 团队^[111]通过密度泛函理论 (DFT) 计算阐明了 Pd 催化偕二氟环丙烷与芳基硼酸脱氟芳基化的机理, 指出 β -F 消除步骤决定产物 Z/E 立体选择性, 且该选择性主要受空间位阻影响。2026 年, Qiu 团队^[112]利用大位阻富电子 Pd-NHC 催化体系, 实现了偕二氟环丙烷与芳基硼酸的 Z 选择性脱氟芳基化; 该反应条件较温和, 选择性与 NHC 配体的强给电子性和空间效应密切相关。

烯丙基硼试剂也可参与该类开环偶联。2022 年, Xia 团队^[113]报道了 Rh 催化烯丙基 Bpin 与偕二氟环丙烷的交叉偶联, 通过调控催化体系可分别生成氟代 1,3-二烯、1,4-二烯和 1,5-二烯。同年, Lv 团队^[114]发展了 Pd/NHC 催化的偕二氟环丙烷与烯丙基 Bpin 开环烯丙基化反应, 以较高收率获得多种氟代 1,5-二烯。2023 年, Ahmed 团队^[115]利用 Pd 催化偕二氟环丙烷与双(频哪醇硼基)甲烷交叉偶联, 以高 Z 选择性合成 2-氟烯基单硼酸酯骨架。

Hiyama 型偶联为直链选择性 C-C 键构建提供了另一类途径。2022 年, Xia 团队^[116]以 EtAlCl₂ 促进 3-三甲硅基基丙烯与偕二氟环丙烷交叉偶联, 以中等收率得到烯丙基取代的开环直链产物。2025 年, Luo 团队^[117]报道了 Pd 催化偕二氟环丙烷与芳基三乙氧基硅烷的开环脱氟芳基化反应, Z 构型开环直链产物最高产率可达 92%。同年, Lu 团队^[118]利用 Pd 催化偕二氟环丙烷与(杂)芳基三甲氧基硅烷交叉偶联, 并以 CuF₂ 作为氟化添加剂, 产率最高可达 99%。

除硼和硅试剂外, 含-OTs 离去基团的底物也可参与交叉亲电偶联。2021 年, Lian 团队^[119]报道

了 Ni/Pd 协同催化偕二氟环丙烷与 2,2-二氟乙烯基对甲苯磺酸酯的交叉亲电偶联，底物脱去-OTs 后与开环偕二氟环丙烷偶联，得到直链产物。

C-H 键功能化是形成 C-C 键的另一类途径。与芳烃反应时，2021 年，Zhou 团队^[120]利用 Pd 催化缺电子多氟芳烃与偕二氟环丙烷反应，合成 2-氟烯丙基多氟芳烃，产率为中等至较高。同年，Xia 团队^[121]报道了 Rh 催化简单芳烃的无导向基团区域选择性 C-H 烯丙基化。2022 年，该团队^[116]进一步利用 EtAlCl₃ 活化偕二氟环丙烷 C-F 键并形成氟烯丙基阳离子，由富电子芳烃捕获生成开环直链产物。

杂芳烃和酚类底物也可参与相关转化。2024 年，Huang 团队^[122]利用 Pd 催化吡啶与偕二氟环丙烷交叉偶联，得到多种 2-氟烯丙基吡啶。同年，Cai 团队^[123]报道了 Pd 催化偕二氟环丙烷与吡喃酮或吡啶酮交叉偶联，得到 2-氟烯丙基取代的吡喃酮或吡啶酮。2025 年，Zhao 团队^[124]在无保护基条件下采用 Cu 催化苯酚与偕二氟环丙烷开环偶联，获得对位烯丙基化产物；该体系对甲苯、苯甲醚和苯胺等苯衍生物也具有较好适用性。同年，Fuchibe 团队^[125]发现芳氧基取代偕二氟环丙烷在 Me₂AlCl 作用下生成相应氧鎓型碳正离子，随后被芳烃或乙烯基醚捕获，形成芳基取代开环直链产物。

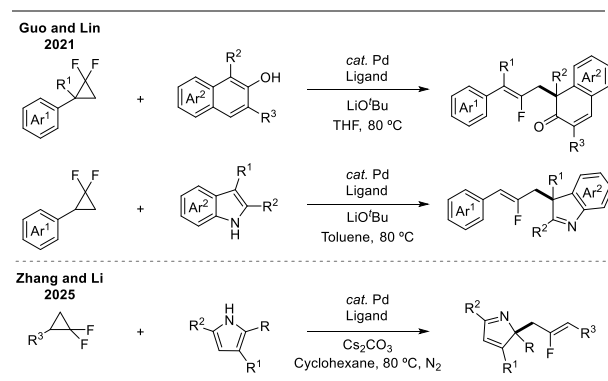


图 9 偕二氟环丙烷的脱氟去芳构化反应

Fig.9 Defluorinative dearomatization reactions of *gem*-difluorocyclopropanes

上述芳烃偶联通常保留芳香性，而部分底物可通过特定结构控制实现去芳构化偶联（图 9）。2021 年，Lin 团队^[126]报道 Pd 催化 1,3 位取代 β -萘酚或 2,3 位取代吡啶与偕二氟环丙烷开环去芳构化反应，分别得到 1 位单氟烯基取代 β -萘酚和 3 位单氟烯基取代吡啶。2025 年，Gu 团队^[127]利用 Pd 催化 2,3,5-位取代吡咯与偕二氟环丙烷开环去芳构化，

合成 2-氟烯丙基 2H-吡咯衍生物。

活性 C-H 键底物（如炔基氢、羰基 α -H 和苄基氢）也可参与直链选择性 C-C 键构建。2020 年，Gong 团队^[128]报道了 Pd 催化端炔与偕二氟环丙烷反应，得到炔基化开环直链产物。2022 年，Lu 团队^[129]利用 Rh 催化偕二氟环丙烷与苯乙烯反应，以良好收率和较高位点选择性获得两种区域异构氟代跳跃二烯。2023 年，Lv 团队^[130]报道了 Pd/NHC 催化二芳基胺与偕二氟环丙烷的交叉偶联，在不脱除 N₂ 的情况下得到芳基酮胺的 E-氟烯丙基化产物。

2024 年，Chen 团队^[131]发展了 Pd/Ni/手性醛协同催化体系，实现了 *N*-未保护氨基酸酯与偕二氟环丙烷反应，获得含直链 2-氟烯丙基取代基的光学活性 α -季碳 α -氨基酸酯。同年，该团队^[132]采用 Pd 催化和大位阻富电子联芳基膦配体，实现了羰基化合物或 1,3-二羰基化合物与偕二氟环丙烷的开环偶联；该团队^[133]随后将柔性且大位阻配体用于丙二酸酯底物，提高了反应收率。同年，Li 团队^[134]利用 Pd 催化双取代乙醛与偕二氟环丙烷开环偶联，得到直链 2-氟烯丙基取代乙醛产物；Xue 团队^[135]则采用 Ni/Pd 双金属催化偕二氟环丙烷与氮杂芳基乙酸酯开环偶联，构建 α -季碳氮杂芳基乙酸酯。

2026 年，Lv 团队^[136]报道了 Pd 催化偕二氟环丙烷与亲核性较弱的氟代丙二酸酯或氟代二硼反应：前者生成羰基 α 位偶联的开环直链产物，后者经偶联后苯基磺酰基消去得到二氟丁二烯基硼产物。2025 年，Gong 团队^[137]报道了 Pd 催化偕二氟环丙烷与偕二硼烷烃的交叉偶联；与 Suzuki 偶联不同的是，该反应未脱除 Bpin 基团，而是形成偕二硼基取代的单氟烯烃。2026 年，Xie 团队^[138]利用 Pd/Cu 共催化亚胺酯与偕二氟环丙烷偶联，以良好收率得到高对映选择性的 α -季碳 2-氟烯丙基取代 2H-吡咯。同年，Lv 等^[139]报道了 Pd 催化仲硝基烷与偕二氟环丙烷的开环氟烯丙基化反应。该反应通过配体调控硝基烷烃阴离子与氟- π -烯丙基钯中间体的反应途径，使其参与内球 3,3'-还原消除过程，从而抑制 O-烯丙基化并选择性生成硝基取代氟代烯烃。

串联反应也可与偕二氟环丙烷开环脱氟过程结合。2021 年，Gong 团队^[140,141]利用 Pd/Cu 协同催化偕二氟环丙烷、B₂pin₂ 与烯烃或炔烃反应，分别得到烯烃和炔烃的硼基氟烯丙基化产物。2022 年，Qi 团队^[142]报道 Pd 催化 2-炔基苯胺与偕二氟环丙

烷反应,将邻炔基苯胺亲核环化与三元环开环过程结合,生成3号位2-氟烯丙基取代的吡啶产物。2025年,Lv团队^[143]利用Pd催化含CF₃取代基β-二酮与偕二氟环丙烷经一锅级联偶联/逆Claisen反应合成γ-氟代γ,δ-不饱和酮,产率为90%~99%。

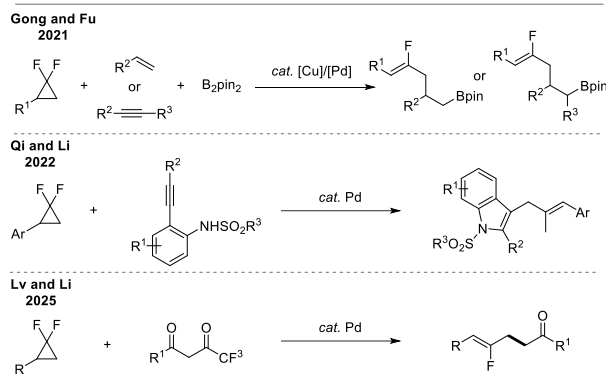


图10 偕二氟环丙烷参与的串联反应

Fig.10 Tandem reactions involving *gem*-difluorocyclopropanes

当反应组分含有不饱和键时,偕二氟环丙烷还可参与加成型转化(图11)。2022年,Yu团队^[144]报道Co催化偕二氟环丙烷与醛加成,以中等至较高收率生成2-氟烯丙基取代甲醇产物。2023年,Xue团队^[145]采用电化学方法,在Ni阳极/Pt阴极条件下使偕二氟环丙烷与空气中的CO₂反应,得到羧基化开环顺式产物。2024年,Xia团队^[146]利用Rh催化偕二氟环丙烷与苯乙烯衍生物反应,得到苯乙烯C1位氟化、C2位与偕二氟环丙烷开环片段顺式偶联的产物。

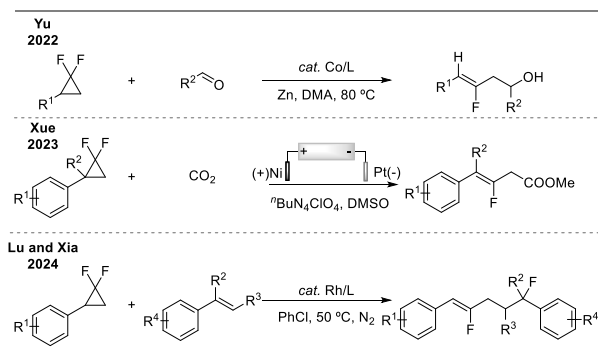


图11 偕二氟环丙烷与不饱和键的加成反应

Fig.11 Addition reactions of *gem*-difluorocyclopropanes with unsaturated bonds

2.2.1.2 生成C-X键

生成C-N键的反应是偕二氟环丙烷直链选择性开环的一类反应。2008年,Xiao团队^[86]利用仲

胺与对甲苯磺酰基取代的亚甲基偕二氟环丙烷反应,得到2-氟烯丙基取代烯胺。2015年,Fu团队^[147]报道了Pd催化偕二氟环丙烷与仲胺反应,合成多种2-氟烯丙基胺。2023年,Jiang团队^[148]报道了Pd催化环丁酮腙与偕二氟环丙烷反应,反应位点位于N原子上,生成N-氟烯丙基腙四元环化合物。2025年,Liu团队^[85]利用Pd催化多种氮丙啶和氮杂环丁烷与偕二氟环丙烷反应,得到β,β'-双氟胺和β,γ-双氟胺。该反应从成键类型看属于C-N键构建,但从氟原子保留模式看属于双氟保留型转化,其代表性特点已在2.1中讨论。Patureau团队^[149]则报道了Pd催化芳胺与偕二氟环丙烷的反应,得到芳胺单取代或双取代2-氟烯丙基产物。

生成C-O键的开环反应也已有多项报道。2015年,Fu团队^[147]报道了Pd催化偕二氟环丙烷与醇或羧酸作亲核试剂反应,得到醚类或酯类产物。2024年,Gong团队^[150]利用Rh催化偕二氟环丙烷与环氧化物发生交叉复分解,生成一系列烯丙基醚产物。同年,Patureau团队^[151]报道了Pd催化、CO₂介导的偕二氟环丙烷羟基化反应;在H₂O和CO₂气氛下,双C-O偶联醚副产物受到抑制,得到单氟烯丙醇产物。

其他C-X键构建扩展了该类反应的底物类型。2019年,Pardeev团队^[152]利用Pd催化芳基磺酸钠与偕二氟环丙烷反应,得到磺酰基取代开环直链产物。2023年,Wu团队^[153]报道了Pd催化P(O)H化合物与偕二氟环丙烷偶联,以良好收率得到2-氟烯丙基膦化合物。2026年,Luo团队^[154]利用Pd催化硅醚与偕二氟环丙烷开环脱氟硅烷化,得到2-氟烯丙基硅烷。2026年,Zhong团队^[155]报道了Pd催化芳基硒醇或其替代物以及芳基硫醇与偕二氟环丙烷发生开环脱氟硒化或硫化反应,合成2-氟烯丙基硒化物和2-氟烯丙基硫化物。

2.2.2 支链选择性

支链选择性产物的特征是氟原子位于双键α位,新形成的C-C或C-X键位于内部碳位。该选择性通常与π-烯丙基金属中间体的区域选择性转化有关,可通过两亲性亲核试剂参与的内球3,3'-还原消除,或通过大位阻配体调控烯丙基-烯丙基偶

联过程实现（图 12）。

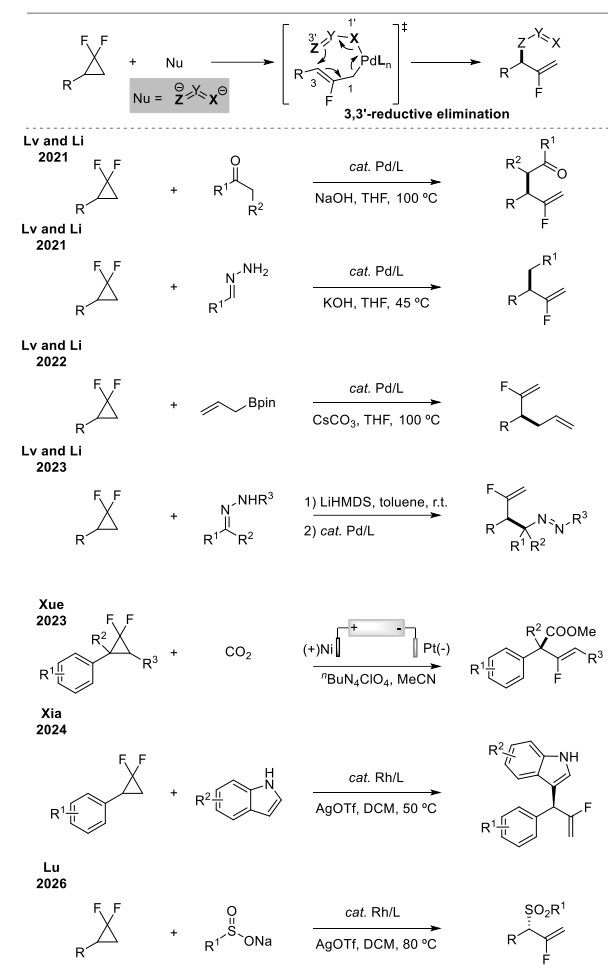


图 12 偕二氟环丙烷开环脱氟支链选择性反应

Fig.12 Branched-selective ring-opening defluorinative reactions of *gem*-difluorocyclopropanes

2021 年, Lv 团队^[156]利用 Pd/NHC 配体协同体系, 实现了简单酮与偕二氟环丙烷的 α -区域选择性开环偶联, 获得多种氟化末端烯烃。同年, Li 团队^[157]报道了 Pd 催化胺类化合物脱氮后与偕二氟环丙烷开环偶联, 得到烷基化 α -氟代烯烃骨架。2022 年, Lv 团队^[114]进一步利用 Pd 催化烯丙基 Bpin 与偕二氟环丙烷开环偶联, 在不同配体作用下获得烯丙基取代的支链选择性产物。2023 年, 该团队^[130]在研究二芳基胺反应的同时, 将 Pd 催化体系拓展至二烷基胺与偕二氟环丙烷的开环偶联, 以中等至良好产率得到支链选择性产物。同年, 薛飞团队^[145]采用电化学方法, 在 Zn 阳极/Pt 阴极条件下实现偕二氟环丙烷与空气中 CO_2 的支链选择性羧基化。2024 年, Xia 团队^[158]报道 Rh 催化吡啶及其衍生物与偕二氟环丙烷反应, 以较高产率得到支链选择性

2-氟烯丙基取代吡啶。2026 年, Lu 团队^[159]利用 Rh 催化亚磺酸钠与偕二氟环丙烷磺酰化反应, 合成高对映选择性和支链选择性的 2-氟代烯丙基砜。

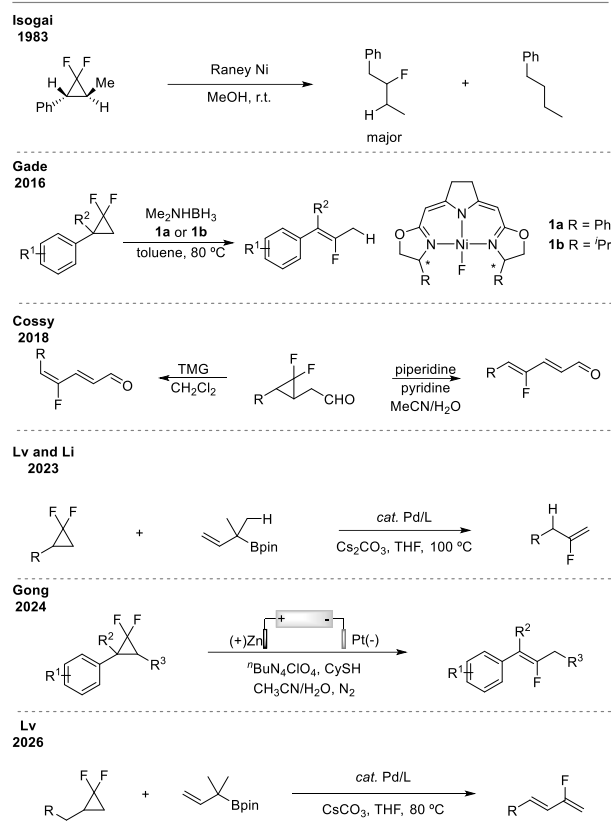


图 13 偕二氟环丙烷的开环氢化脱氟反应

Fig.13 Ring-opening hydrodefluorination of *gem*-difluorocyclopropanes

2.2.3 其他单氟保留转化

除亲核偶联外, 偕二氟环丙烷还可通过氢化脱氟或环化过程生成单氟产物（图 13、图 14）。

1983 年, Isogai 团队^[160]研究偕二氟环丙烷开环氢化反应, 发现 PdO 催化剂更易生成开环单氟烷烃, 而 Raney Ni 催化剂则倾向于得到完全脱氟烷烃。2016 年, Gade 团队^[161]采用含 NNN 钳形配体的 Ni(II)氟化物配合物催化偕二氟环丙烷氢化脱氟, 得到相应单氟烯烃。2018 年, Cossy 团队^[162]利用偕二氟环丙基乙醛开环反应, 在不同条件下选择性生成(E,E)-和(E,Z)-共轭氟代二烯醛。2023 年, Lv 团队^[163]以 3,3-二甲基烯丙基 Bpin 为氢化物供体, 在 Pd 催化下实现了偕二氟环丙烷开环氢化脱氟, 得到末端氟代烯烃产物。2024 年, Xue 团队^[164]采用 Zn 阳极/Pt 阴极电化学体系实现偕二氟环丙烷开环氢化脱氟。2026 年, Lv 团队^[165]利用 Pd 催

化偕二氟环丙烷开环脱氟反应，以 3,3-二甲基烯丙基硼酸频哪醇酯 (Bpin) 为氢化物供体，高效合成了氟代 1,3-二烯。

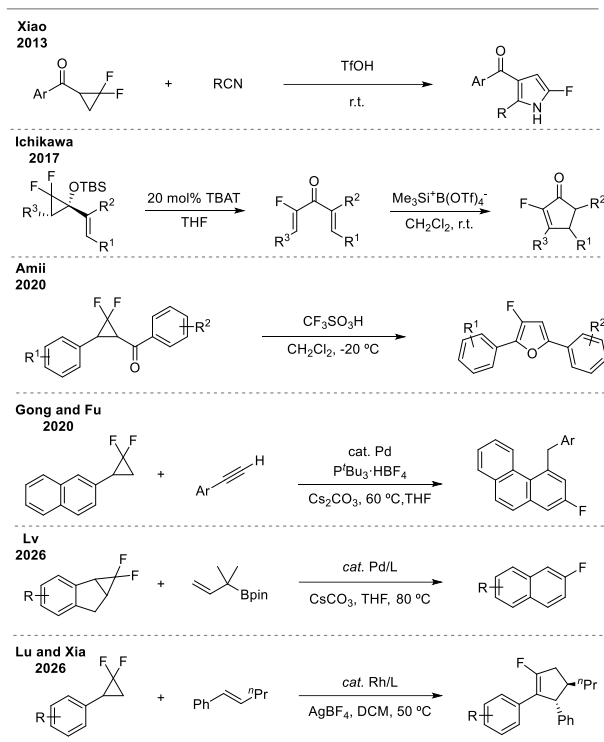


图 14 单氟环化产物的构建

Fig.14 Construction of monofluorinated cyclic products

偕二氟环丙烷还可用于单氟环状化合物的合成。2013 年, Xiao 团队^[166]报道了腈类化合物与 2,2-二氟环丙基芳基酮反应, 得到吡咯取代芳基酮化合物。2017 年, Ichikawa 团队^[167]合成了 1,1-二氟-2-硅氧基-2-乙烯基环丙烷, 经氟离子催化开环得到 1-氟乙烯基乙烯基酮, 随后经 $\text{Me}_3\text{Si}^+\text{B}(\text{OTf})_4^-$ 处理, 可区域选择性地促进 Nazarov 环化, 生成 α -氟环戊烯酮衍生物。2020 年, Amii 团队^[168]利用 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 促进二氟环丙基酮环扩张, 合成了 3-氟-2,5-二取代呋喃。同年, Fu 团队^[128]报道了萘基偕二氟环丙烷与炔反应后发生分子内环化, 得到单氟取代菲衍生物。2026 年, Lv 团队^[165]报道 Pd 催化偕二氟环丙并环戊烷衍生物开环脱氟反应, 用于氟代芳烃合成。同年, Lu 团队^[108]在 Rh 催化烯烃与偕二氟环丙烷开环脱氟反应中获得单氟环戊烯骨架。

2.3 不保留氟原子的转化

不保留氟原子的转化主要包括杂环骨架构建、开环双脱氟官能团化以及保留环丙烷骨架的双脱

氟官能团化 (图 15、图 16)。

2.3.1 生成杂环骨架

偕二氟环丙烷可作为杂环合成前体, 用于构建呋喃、二唑、氮杂环丁烷、吡咯和咪唑等骨架 (图 15)。2010 年, Dolbier 团队^[169]发现 2,2-二氟环丙基芳基酮在无水 MgI_2 作用下发生开环; 在芳基亚胺存在下可合成 2-亚烷基氮杂环丁烷, 无芳基亚胺时则生成碘代呋喃产物。2021 年, Lv 团队^[156]在 Pd 催化偕二氟环丙烷与酮的反应中, 通过更换配体实现了多取代呋喃骨架构建。2023 年, 该团队^[130]报道了芳基腈与偕二氟环丙烷反应生成 1,3,5-三取代二唑, 烷基腈底物则生成 1,3,4,5-四取代二唑。2024 年, Ji 团队^[170]报道了 Pd 催化偕二氟环丙烷与烯胺酮反应, 得到四氢咪唑酮衍生物; 同年, Lv 团队^[171]在另一体系中实现类似转化, 并获得较高产率。2025 年, 该团队^[172]进一步利用 Pd 催化偕二氟环丙烷与烯酰胺反应, 合成多取代吡咯骨架。2026 年, Lv 团队^[173]以偕二氟环丙烷 β -酮基砜为原料, 合成磺酰基取代呋喃产物。

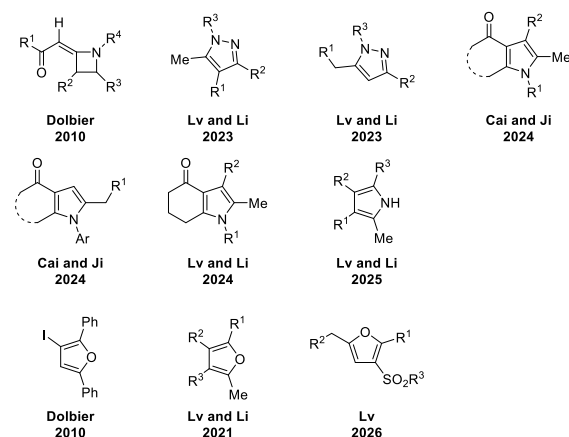


图 15 偕二氟环丙烷转化构建的代表性杂环骨架

Fig.15 Representative heterocyclic frameworks constructed from gem-difluorocyclopropanes

2.3.2 开环双脱氟官能团化

开环双脱氟官能团化可实现偕二氟环丙烷向高度官能团化烯烃的转化 (图 16)。1982 年, Kobayashi 团队^[174]使用 KOH /甲醇处理偕二氟环丙基酮, 得到烯基两端甲氧基取代产物。2024 年, Xia 团队^[175]报道 Cu 催化偕二氟环丙烷在醇中分别与炔烃和多氟芳烃反应, 生成炔基取代和多氟芳基取代乙烯基醚产物。2025 年, Feng 团队^[176]发展 Pd 催化偕二氟环丙烷与醇或酚的双脱氟官能团化反

应, 构建烷氧基或芳氧基取代烯丙基醚类化合物。

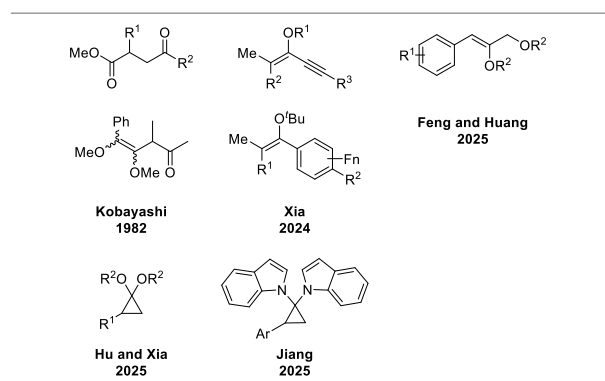


图 16 偕二氟环丙烷双脱氟官能团化的代表性产物

Fig.16 Representative products from difluorocyclopropane functionalization of *gem*-difluorocyclopropanes

2.3.3 保留环丙烷骨架的双脱氟官能团化

除开环双脱氟外, 偕二氟环丙烷还可在保留环丙烷骨架的条件下发生双脱氟官能团化。2025 年, Che 团队^[177]在无过渡金属条件下实现了偕二氟环丙烷与醇的双脱氟烷氧基化, 合成环丙酮缩酮类化合物。同年, Hu 团队^[178]报道偕二氟环丙烷的无过渡金属双吡啶化反应, 获得一系列偕二吡啶环丙烷衍生物。

3 总结与展望

本文从合成方法和转化应用两个方面综述了偕二氟环丙烷及其衍生物的研究进展。在合成方面, 分子内 Wurtz 反应、卤代环丙烷亲核氟化、偕二氟环丙烷转化、分子内环化和二氟烯烃环丙烷化等方法构成了该类骨架的不同构建途径; 二氟卡宾前体的发展, 尤其是二氟卤甲烷、有机磷试剂、金属二氟卡宾试剂、二氟卤甲基硅烷和二氟乙酸衍生物等体系的建立, 推动了烯烃二氟环丙烷化反应的发展。近年来, 不对称催化、可见光促进反应、电化学、流动化学和生物催化等策略的引入, 进一步拓展了偕二氟环丙烷合成的反应模式和选择性控制手段。

在转化应用方面, 偕二氟环丙烷可依据氟原子保留数量表现出不同反应模式: 保留两个氟原子的转化主要包括开环双官能团化和环化/环加成反应; 保留一个氟原子的转化可通过开环脱氟偶联、亲核取代、C-H 键功能化和串联反应构建单氟烯丙基、单氟烯烃及单氟环状骨架; 不保留氟原子的转化则可用于杂环构建、开环双脱氟官能团化以及保留环丙烷骨架的双官能团化。上述转化表明, 偕二氟环

丙烷不仅是含氟合成砌块, 也可作为研究 C-C 键选择性断裂、C-F 键活化和脱氟官能团化反应的重要平台。

尽管相关研究已取得较大进展, 偕二氟环丙烷化学仍需在前体安全性、底物普适性、选择性控制和复杂分子应用等方面进一步完善。未来研究仍需重点解决以下问题: 一是发展安全、易得且适合放大的二氟卡宾来源, 提高缺电子烯烃、位阻较大烯烃以及复杂分子中低反应性双键的二氟环丙烷化效率; 二是加强偕二氟环丙烷开环脱氟反应中区域选择性、Z/E 选择性和对映选择性的机制研究, 实现更高水平的选择性控制; 三是拓展该类反应在复杂分子后期官能团化、含氟药物和农药候选分子修饰以及功能材料相关分子合成中的应用; 四是进一步发展可见光、电化学、流动化学和生物催化等绿色反应体系, 提升反应的温和性、安全性和放大潜力。随着温和高效合成方法和选择性转化体系的持续发展, 偕二氟环丙烷有望为含氟分子构建和有机合成方法学研究提供更加多样的反应工具。

参考文献:

- [1] Barata-vallejo S, Bonesi S, Postigo A. *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**(30): 7150-7182.
- [2] Zhang Y X, Yang D Y, Weng Z Q. *Tetrahedron*, 2017, **73**(27/28): 3853-3859.
- [3] Tarrant P, Lovelace A M, Lilyquist M R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**(10): 2783-2787.
- [4] Misani F, Speers L, Lyon A M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**(12): 2801-2804.
- [5] Nihei T, Hoshino T, Konno T. *Org. Lett.*, 2014, **16**(16): 4170-4173.
- [6] Yamani K, Pierre H, Archambeau A, Meyer C, Cossy J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**(42): 18505-18509.
- [7] Sekine K, Ushiyama A, Endo Y, Mikami K. *J. Org. Chem.*, 2020, **85**(12): 7916-7924.
- [8] Liu B X, Liu D G, Niu C, Xia Y, Lu X, Fu Y, Liu Q. *Org. Chem. Front.*, 2024, **11**(23): 6617-6626.
- [9] Yin S N, Liu Z, Zhang X S, Zhou Y G, Chen M W. *Adv. Synth. Catal.*, 2026, **368**(1): e70169.
- [10] Cheng Z L, Chen Q Y. *Chin. J. Chem.*, 2006, **24**(9): 1219-1224.
- [11] Hang X C, Gu W P, Chen Q Y, Xiao J C. *Tetrahedron*, 2009, **65**(32): 6320-6324.

- [12] Ernouf G, Brayer J L, Folléas B, Demoute J P, Meyer C, Cossy J. *J. Org. Chem.*, 2017, **82**(7): 3965-3975.
- [13] Sang R, Yang H B, Shi M. *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**(28): 3591-3594.
- [14] Zhang Y S, Tian L M, Wang Y L, Mo L S, Liu Q W, Ren Y F, Teng F, Yin M H, Liu P, He Y M. *J. Org. Chem.*, 2024, **89**(8): 5442-5457.
- [15] Battiste M A, Posey R G. *J. Fluor. Chem.*, 2000, **102**(1/2): 285-292.
- [16] Tobey S W, West R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, **88**(11): 2481-2488.
- [17] Müller P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1973, (23): 895.
- [18] Jończyk A, Kaczmarczyk G. *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**(23): 4085-4086.
- [19] Taguchi T, Sasaki H, Shibuya A, Morikawa T. *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**(6): 913-916.
- [20] Shibuya A, Kurishita M, Ago C, Taguchi T. *Tetrahedron*, 1996, **52**(1): 271-278.
- [21] Suda M. *Tetrahedron Lett.*, 1981, **22**(15): 1421-1424.
- [22] Ye S, Yoshida S, Fröhlich R, Haufe G, Kirk K L. *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, **13**(7): 2489-2499.
- [23] Villada J D, Majhi J, Lehuédé V, Hendricks M E, Neufeld K, Tona V, Fasan R D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2024, **63**(33): e202406779.
- [24] Du D H, Ji C, Zheng S Y, Chen Y, Cai H Y, Li Z H, Yan D C, Teng H L. *Adv. Synth. Catal.*, 2024, **366**(8): 1738-1743.
- [25] Han X X, Liu X, Len C, Liu L, Duan X H, Hu M Y. *Tetrahedron*, 2025, **180**: 134653.
- [26] Boger D L, Jenkins T J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**(37): 8860-8870.
- [27] Brahms D L S, Dailey W P. *Chem. Rev.*, 1996, **96**(5): 1585-1632.
- [28] von E Doering W, Hoffmann A K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**(23): 6162-6165.
- [29] Hine J, Langford P B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**(20): 5497-5500.
- [30] Robinson G C. *Tetrahedron Lett.*, 1965, **6**(22): 1749-1752.
- [31] Weyerstahl P, Klamann D, Finger C, Nerdel F, Buddrus J. *Chem. Ber.*, 1967, **100**(6): 1858-1869.
- [32] Weyerstahl P, Klamann D, Fligge M, Finger C, Nerdel F, Buddrus J. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1967, **710**(1): 17-35.
- [33] Kamel M, Kimpenhaus W, Buddrus J. *Chem. Ber.*, 1976, **109**(7): 2351-2369.
- [34] Feast W J, Gimeno M, Kenwright A M. *Macromolecules*, 2006, **39**(12): 4076-4080.
- [35] Bałcerzak P, Fedoryński M, Jończyk A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, (12): 826-827.
- [36] Grudzień K, Basak T, Barbasiewicz M, Wojciechowski T M, Fedoryński M. *J. Fluor. Chem.*, 2017, **197**: 106-110.
- [37] Fritz H P, Kornrumpf W. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.*, 1979, **100**(1/2): 217-223.
- [38] Fritz H P, Kornrumpf W. *Z. Für Naturforschung B*, 1981, **36**(11): 1375-1380.
- [39] Dolbier W R Jr, Burkholder C R. *J. Org. Chem.*, 1990, **55**(2): 589-594.
- [40] Dolbier W R Jr, Wojtowicz H, Burkholder C R. *J. Org. Chem.*, 1990, **55**(19): 5420-5422.
- [41] Wu S H, Liu W Z, Jiang X K. *J. Org. Chem.*, 1994, **59**(4): 854-857.
- [42] Birchall J M, Haszeldine R N, Roberts D W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1973, **1**: 1071.
- [43] Burton D J, Nae D G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**(25): 8467-8468.
- [44] Bessard Y, Müller U, Schlosser M. *Tetrahedron*, 1990, **46**(15): 5213-5221.
- [45] Flynn R M, Burton D J. *J. Fluor. Chem.*, 2011, **132**(10): 815-828.
- [46] Mitsch R A. *J. Heterocycl. Chem.*, 1964, **1**(5): 233-234.
- [47] Mitsch R A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**(4): 758-761.
- [48] Millauer H, Schwertfeger W, Siegemund G. *Angew. Chem.*, 1985, **97**(3): 164-182.
- [49] Sargeant P B, Krespan C G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, **91**(2): 415-419.
- [50] Sargeant P B. *J. Org. Chem.*, 1970, **35**(3): 678-682.
- [51] Dvornikova K V, Platonov V E, Yakobson G G. *J. Fluor. Chem.*, 1978, **11**(1): 1-8.
- [52] Dolbier W R, Sellers S F, Al-sader B H, Smart B E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**(16): 5398-5399.
- [53] Dolbier W R, Sellers S F, Al-Sader B H, Fielder T H, Elsheimer S, Smart B E. *Isr. J. Chem.*, 1981, **21**(2/3): 176-184.
- [54] Clark H C, Willis C J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**(8): 1888-1891.
- [55] Seyferth D, Yick-Pui Mui J, Gordon M E, Burlitch J M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**(3): 681-682.
- [56] Seyferth D, Dertouzos H, Suzuki R, Mui J Y P. *J. Org. Chem.*, 1967, **32**(10): 2980-2984.

- [57] Moss R A, Smudin D J. *J. Org. Chem.*, 1976, **41**(4): 611-619.
- [58] Seyferth D, Hopper S P, Darragh K V. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, **91**(23): 6536-6537.
- [59] Seyferth D, Hopper S P. *J. Org. Chem.*, 1972, **37**(25): 4070-4075.
- [60] Koroniak H. *J. Fluor. Chem.*, 1984, **24**(4): 503-507.
- [61] Nowak I, Robins M J. *J. Org. Chem.*, 2006, **71**(23): 8876-8883.
- [62] Knunyants I L, Komissarov Y F, Dyatkin B L, Lantseva L T. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*, 1973, **22**(4): 912-913.
- [63] Nowak I, Cannon J F, Robins M J. *Org. Lett.*, 2004, **6**(25): 4767-4770.
- [64] Eujen R, Hoge B. *J. Organomet. Chem.*, 1995, **503**(2): C51-C54.
- [65] Kirii N V, Pazenok S V, Yagupolskii Y L, Naumann D, Turra W. *Russ. J. Org. Chem.*, 2001, **37**(2): 207-209.
- [66] Aikawa K, Toya W, Nakamura Y, Mikami K. *Org. Lett.*, 2015, **17**(20): 4996-4999.
- [67] Wang F, Zhang W, Zhu J M, Li H F, Huang K W, Hu J B. *Chem. Commun.*, 2011, **47**(8): 2411-2413.
- [68] Wang F, Luo T, Hu J B, Wang Y, Krishnan H S, Jog P V, Ganesh S K, Prakash G K S, Olah G A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**(31): 7153-7157.
- [69] Li L C, Wang F, Ni C F, Hu J B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**(47): 12390-12394.
- [70] Rulliere P, Cyr P, Charette A B. *ChemInform*, 2016, **47**(39): chin.201639038.
- [71] Goswami M, Bruin B, Dzik W I. *Chem. Commun.*, 2017, **53**(31): 4382-4385.
- [72] Nosik P S, Ryabukhin S V, Grygorenko O O, Volochnyuk D M. *Adv. Synth. Catal.*, 2018, **360**(21): 4104-4114.
- [73] Birchall J M, Cross G W, Haszeldine R N. *Proc. Chem. Soc. London*, 1960, **1**: 81.
- [74] Wheaton G A, Burton D D. *J. Fluor. Chem.*, 1976, **8**(1): 97-100.
- [75] Amii H, Oshiro K, Morimoto Y. *Synthesis*, 2010, **2010**(12): 2080-2084.
- [76] Zheng J, Lin J H, Cai J, Xiao J C. *Chem*, 2013, **19**(45): 15261-15266.
- [77] Gill D M, Mclay N, Waring M J, Wilkinson C T, Sweeney J B. *Synlett*, 2014, **25**: 1756-1758.
- [78] Chen Q Y, Wu S W. *J. Org. Chem.*, 1989, **54**(13): 3023-3027.
- [79] Tian F, Kruger V, Bautista O, Duan J X, Li A R, Dolbier W R, Chen Q Y. *Org. Lett.*, 2000, **2**(4): 563-564.
- [80] Xu W, Chen Q Y. *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**(7): 1151-1156.
- [81] Dolbier W R, Tian F, Duan J X, Li A R, Ait-mohand S, Bautista O, Chen Q Y. *J. Fluorine Chem.*, 2004, **125**: 459-469.
- [82] Cai X H, Zhai Y A, Ghiviriga I, Abboud K A, Dolbier W R. *J. Org. Chem.*, 2004, **69**(12): 4210-4215.
- [83] Cheng Z L, Xiao J C, Liu C, Chen Q Y. *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, **2006**(24): 5581-5587.
- [84] Eusterwiemann S, Martinez H, Dolbier W R Jr. *J. Org. Chem.*, 2012, **77**(12): 5461-5464.
- [85] Li D D, Shen C R, Si Z Y, Liu L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**(42): e202384262.
- [86] Hang X C, Chen Q Y, Xiao J C. *J. Org. Chem.*, 2008, **73**(21): 8598-8600.
- [87] Dolbier W R Jr, Cornett E, Martinez H, Xu W. *J. Org. Chem.*, 2011, **76**(9): 3450-3456.
- [88] Shen J X, Chen M J, Du X Z. *Org. Lett.*, 2024, **26**(49): 10628-10633.
- [89] Fan Y H, Cheng H, Hu H Y, Ruan B Q, He K H, Pan F. *Eur. J. Org. Chem.*, 2025, **28**(28): e202500055.
- [90] Yang T P, Li Q, Lin J H, Xiao J C. *Chem. Commun.*, 2014, **50**(9): 1077-1079.
- [91] Banik S M, Mennie K M, Jacobsen E N. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**(27): 9152-9155.
- [92] Liu H D, Li Y, Wang D X, Sun M M, Feng C. *Org. Lett.*, 2020, **22**(21): 8681-8686.
- [93] Wu X, Song X, Xia Y. *Adv. Sci.*, 2024, **11**: 2401243.
- [94] Zhao Y R, Ma Z Y, Liu L, Gao P, Duan X H, Hu M Y. *J. Org. Chem.*, 2023, **88**(6): 3787-3793.
- [95] Dutt S, Kumar R, Banerjee N, Saha D, Banerjee P. *Adv. Synth. Catal.*, 2024, **366**(3): 526-532.
- [96] Xu W, Dolbier W R Jr, Salazar J. *J. Org. Chem.*, 2008, **73**(9): 3535-3538.
- [97] Munemori D, Narita K, Nokami T, Itoh T. *Org. Lett.*, 2014, **16**(10): 2638-2641.
- [98] Takenaka H, Masuhara Y, Narita K, Nokami T, Itoh T. *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**(33): 6106-6114.
- [99] Goto T, Takasuka T, Yamazaki T. *J. Org. Chem.*, 2019, **84**(15): 9509-9518.
- [100] Fuchibe K, Mitsumori M, Ishikawa K, Ichikawa J.

Synthesis, 2025, **57**(8): 1506-1516.

[101] Goto T, Shirai S, Takasuka T, Agou T, Yamazaki T. *Org. Biomol. Chem.*, 2025, **23**(13): 3163-3170.

[102] Masuhara Y, Tanaka T, Takenaka H, Hayase S, Nokami T, Itoh T. *J. Org. Chem.*, 2019, **84**(9): 5440-5449.

[103] Liu H D, Tian L F, Wang H, Li Z Q, Zhang C, Xue F, Feng C. *Chem. Sci.*, 2022, **13**(9): 2686-2691.

[104] Zhang Z Y, Gevorgyan V. *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, **144**(45): 20875-20883.

[105] Archer G, Cavallère P, Médebielle M, Merad J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, **61**(32): e202205596.

[106] Zeng Y, Xia Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**: e202307129.

[107] Jiang Z T, Li B, Chen G, Chen J Q, Yuan J L, Wei X, Xia Y. *Nat. Chem.*, 2026, **18**(5): 844-852.

[108] Zeng Y X, Gao H, Zhang L, Yuan J L, Wang Y C, Yang H, Lu G, Xia Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2026, **65**(22): e3386705.

[109] Ahmed E M A, Suliman A M Y, Gong T J, Fu Y. *Org. Lett.*, 2019, **21**(14): 5645-5649.

[110] Qi S T, Hua Y K, Pan L K, Yang J F, Zhang J L. *Chin. J. Chem.*, 2024, **42**(8): 823-828.

[111] Feng A L, Liu Y H, Zhu R X, Zhang D J. *Mol. Catal.*, 2024, **562**: 114194.

[112] Yang T M, Liao Y S, Zhang Y Q, Qiu L Q. *J. Catal.*, 2026, **458**: 116861.

[113] Zeng Y X, Yang H, Du J Y, Huang Q, Huang G L, Xia Y. *Chem. Sci.*, 2022, **13**(42): 12419-12425.

[114] Lv L Y, Qian H J, Crowell A B, Chen S M, Li Z P. *ACS Catal.*, 2022, **12**(11): 6495-6505.

[115] Ahmed E M A, Zhang H C, Cao W G, Gong T J. *Org. Lett.*, 2023, **25**(50): 9020-9024.

[116] Wu X L, Zeng Y X, Jiang Z T, Zhu Y L, Xie L S, Xia Y. *Org. Lett.*, 2022, **24**(45): 8429-8434.

[117] Liu H D, Li L, Qian Y P, Li S Y, Jia X J, Luo H Q. *Adv. Synth. Catal.*, 2025, **367**(15): e202500298.

[118] Wang Z S, Hong D G, Li H F, Luo T P, Lu M Z. *J. Org. Chem.*, 2025, **90**(17): 6054-6062.

[119] Xiong B J, Chen X M, Liu J J, Zhang X M, Xia Y, Lian Z. *ACS Catal.*, 2021, **11**(19): 11960-11965.

[120] Zhou P X, Yang X Z, Wang J, Ge C P, Feng W, Liang Y M, Zhang Y. *Org. Lett.*, 2021, **23**(12): 4920-4924.

[121] Jiang Z T, Huang J K, Zeng Y X, Hu F D, Xia Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, **60**(19): 10626-10631.

[122] Wang Z J, Liu C, Huang J H, Huang L L, Feng H D. *Org. Lett.*, 2024, **26**(32): 6905-6909.

[123] Tang L J, Ji S J, Cai Z J. *Tetrahedron*, 2024, **167**: 134271.

[124] Xu X, Song Y L, Xu W H, Wang X P, Chen H T, Zhao Y S. *Org. Chem. Front.*, 2025, **12**(24): 6915-6921.

[125] Fuchibe K, Nakayama H, Yamagiwa A, Idate H, Fujita T, Ichikawa J. *Eur. J. Org. Chem.*, 2025, **28**(41): e202500697.

[126] Fu Z Y, Zhu J P, Guo S J, Lin A J. *Chem. Commun.*, 2021, **57**(10): 1262-1265.

[127] Gu L, Duan F M, Ye J F, Zhao Z P, Su Z, Li W, Zhang Y, Li Z D. *Org. Lett.*, 2025, **27**(13): 3433-3439.

[128] Ahmed E M A, Suliman A M Y, Gong T J, Fu Y. *Org. Lett.*, 2020, **22**(4): 1414-1419.

[129] Zeng Y X, Gao H, Zhu Y L, Jiang Z T, Lu G, Xia Y. *ACS Catal.*, 2022, **12**(15): 8857-8867.

[130] Qian H J, Nguyen H D, Lv L Y, Chen S M, Li Z P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**(23): e202303271.

[131] Su Z, Tan B H, He H, Chen K F, Chen S X, Lei H T, Chen T G, Ni S F, Li Z D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2024, **63**(23): e202402038.

[132] Yan Y X, Lu W Q, Qian H J, Lv L Y, Li Z P. *Chin. J. Org. Chem.*, 2024, **44**(5): 1630.

[133] Yan Y X, Qian H J, Lv L Y, Li Z P. *J. Org. Chem.*, 2024, **89**(22): 16253-16261.

[134] Su Z, Tan B H, Li Z D, Huang H C, Zhang Y. *Org. Lett.*, 2024, **26**(25): 5375-5379.

[135] Zhang X X, Lin H Y, Tan B H, Gu L, Lin Y, Xue M Y, Tang R Y, Li Z D. *Org. Lett.*, 2024, **26**(41): 8956-8960.

[136] Su J Q, Liu W H, Wang J J, Luo W F, Ma Y Y, Lv L Y, Li Z P. *Chin. Chem. Lett.*, 2026, **37**(3): 111288.

[137] Ahmed E M A, Zhang H C, Cao W G, Gong T J. *RSC Adv.*, 2025, **15**(13): 10265-10272.

[138] Ren D Y, Zhao J, Xia J T, Zhang H, Qiu Y C, Yu Z Q, Hu J P, Li T H, Xie F. *Chem. Commun.*, 2026, **62**(23): 6360-6363.

[139] Yu L, Li H Y, He X, Xiao Y X, Yang X, Yang M Y, Qin S Y, Duan W G, Lv L Y, Huang G P, Li C J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2026, **65**(23): e7706265.

[140] Suliman A M Y, Ahmed E M A, Gong T J, Fu Y. *Chem. Commun.*, 2021, **57**(52): 6400-6403.

[141] Suliman A M Y, Ahmed E M A, Gong T J, Fu Y. *Org. Lett.*, 2021, **23**(9): 3259-3263.

[142] Yuan W L, Li X J, Qi Z S, Li X W. *Org. Lett.*, 2022, **24**(11): 2093-2098.

- [143] Lu W Q, Chen K, Lv L Y, Li Z P. *J. Org. Chem.*, 2025, **90**(37): 13323-13332.
- [144] Ai Y N, Yang H L, Duan C Y, Li X W, Yu S J. *Org. Lett.*, 2022, **24**(28): 5051-5055.
- [145] Zhao B, Pan Z C, Pan J Y, Deng H P, Bu X L, Ma M T, Xue F. *Green Chem.*, 2023, **25**(8): 3095-3102.
- [146] Zeng Y X, Gao H, Jiang Z T, Zhu Y L, Chen J Q, Zhang H, Lu G, Xia Y. *Nat. Commun.*, 2024, **15**(1): 4317.
- [147] Xu J, Ahmed E A, Xiao B, Lu Q Q, Wang Y L, Yu C G, Fu Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**(28): 8231-8235.
- [148] Liang Z P, Ye H, Zhang H B, Jiang G M, Wu X X. *Chin. J. Org. Chem.*, 2023, **43**(4): 1483.
- [149] Wang X B, Patureau F W. *Chem. Commun.*, 2023, **59**(4): 486-489.
- [150] Zhu Y L, Jia J, Song X Y, Gong C Y, Xia Y. *Chem. Sci.*, 2024, **15**(34): 13800-13806.
- [151] Wang X B, Xiao F, Patureau F W. *Org. Chem. Front.*, 2024, **11**(9): 2494-2501.
- [152] Ni J B, Nishonov B, Pardaev A, Zhang A. *J. Org. Chem.*, 2019, **84**(21): 13646-13654.
- [153] Sun J, Ye H, Sun F, Pan Y Y, Zhu X W, Wu X X. *Org. Lett.*, 2023, **25**(28): 5220-5225.
- [154] Qian Y P, Ge C Q, Zhu X, Huang S J, Liu H D, Luo H Q. *J. Org. Chem.*, 2026, **91**(1): 754-760.
- [155] Teng Y, Xue Y T, Cai M Q, Zhong Y D, Li H S. *Adv. Synth. Catal.*, 2026, **368**(7): e70360.
- [156] Lv L Y, Qian H J, Ma Y Y, Huang S Q, Yan X Y, Li Z P. *Chem. Sci.*, 2021, **12**(47): 15511-15518.
- [157] Lv L Y, Li C J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, **60**(23): 13098-13104.
- [158] Yang H, Zeng Y X, Song X Y, Che L, Jiang Z T, Lu G, Xia Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2024, **63**(22): e202403602.
- [159] He R D, Cao Q, Lu Y X. *ACS Catal.*, 2026, **16**(4): 3088-3096.
- [160] Isogai K, Nishizawa N, Saito T, Sakai J I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1983, **56**(5): 1555-1556.
- [161] Wenz J, Rettenmeier C A, Wadepohl H, Gade L H. *Chem. Commun.*, 2016, **52**(1): 202-205.
- [162] Specklin S, Fenneteau J, Subramanian P, Cossy J. *Chem.*, 2018, **24**(2): 332-336.
- [163] Qian H J, Cheng Z P, Luo Y N, Lv L Y, Chen S M, Li Z P. *J. Am. Chem. Soc.*, 2024, **146**(1): 24-32.
- [164] Pan J Y, Qu H Q, Li Y M, Bu X L, Deng H P, Gong H, Ma M T, Xu L, Xue F. *J. Org. Chem.*, 2024, **89**(22): 16929-16935.
- [165] Su J Q, Tang J W, Lv L Y. *Chem. Commun.*, 2026, **62**(7): 2282-2286.
- [166] Yang T P, Lin J H, Chen Q Y, Xiao J C. *Chem. Commun.*, 2013, **49**(84): 9833.
- [167] Fuchibe K, Takayama R, Yokoyama T, Ichikawa J. *Chem.*, 2017, **23**(12): 2831-2838.
- [168] Sugiishi T, Matsumura C, Amii H. *Org. Biomol. Chem.*, 2020, **18**(18): 3459-3462.
- [169] Xu W, Ghiviriga I, Chen Q Y, Dolbier W R. *J. Fluor. Chem.*, 2010, **131**(9): 958-963.
- [170] Wu T S, Hao Y J, Cai Z J, Ji S J. *Org. Chem. Front.*, 2024, **11**(4): 1057-1061.
- [171] Su J Q, Qian H J, Wen G Y, Hu M Y, Lv L Y, Li Z P. *Asian J. Org. Chem.*, 2024, **13**(12): e202400469.
- [172] Liu W H, Ma Y H, Huang Q W, Sheng J P, Lv L Y, Li Z P. *Org. Lett.*, 2025, **27**(9): 2151-2156.
- [173] Lu W Q, Liang G, Wu J J, Lv L Y. *Chem.*, 2026, **32**(20): e70879.
- [174] Kobayashi Y, Taguchi T, Morikawa T, Takase T, Takanashi H. *J. Org. Chem.*, 1982, **47**(17): 3232-3236.
- [175] Jiang Z T, Chen Z, Xia Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2024, **63**: e202319647.
- [176] Yang C, Huang L L, Zhang Y C, Qian Y, Wang Z J, Feng H D. *J. Org. Chem.*, 2025, **90**(49): 17576-17581.
- [177] Xia Y, Hu F D, Yang H, Jiang Z T, Che L. *Chin. J. Org. Chem.*, 2025, **45**(8): 2222-2230.
- [178] Che L, Wang X, Sun C H, Ge Y Y, Gao M, Jiang X L, Xia Y, Hu F D. *J. Org. Chem.*, 2025, **90**(32): 11613-11625.