

氢氟烯烃作为三氟甲基乙烯基砌块的反应进展

安宇¹, 张曼君², 唐念², 孟庭庭¹, 唐晓博¹, 李智², 孙东伟², 张伟¹, 曾纪琨^{*1}

(1. 西安近代化学研究所 氟氮化工新材料全国重点实验室, 陕西 西安 710065; 2. 广东电网有限责任公司电力科学研究院, 广东 广州 510080)

摘要: 三氟甲基乙烯基是医药、农药、液晶及特种含氟功能材料中的重要官能团, 引入该结构可有效调控分子的脂溶性、膜通透性、代谢稳定性及抗氧化等理化性能。氢氟烯烃(HFOs)为已实现工业化的含氟烯烃原料, 成本低廉、环境友好, 是构建三氟甲基乙烯基骨架的潜在合成砌块, 但目前缺少针对工业 HFOs 作为该类砌块的系统性综述。本文选取 5 种典型工业化氢氟烯烃: 3,3,3-三氟丙烯、(*E/Z*)-1,3,3,3-四氟-1-丙烯、2,3,3,3-四氟-1-丙烯、(*E/Z*)-1,2,3,3,3-五氟-1-丙烯、(*E/Z*)-1,1,1,4,4,4-六氟-2-丁烯, 系统梳理其作为三氟甲基乙烯基砌块的各类合成反应与催化体系。分类总结了 HFOs 参与的过渡金属催化偶联、碱介导亲核取代、金属配位、烯烃交叉聚合、复分解、亲电加成及其他含氟砌块的合成等反应, 对比不同反应条件对产物产率、区域及立体选择性的调控作用, 分析顺反异构、氟取代位点对底物反应活性的构效关系, 归纳现有路线存在反应条件苛刻、产率不理想、底物适用范围有限、气态底物操作困难等不足。研究表明, HFOs 的 C(sp²)-F 键和 C(sp²)-H 键是两种核心反应位点, 可在碱和过渡金属催化条件下发生亲核取代及偶联, 是构建三氟甲基乙烯基结构的主流高效路径; HFOs 与其他含氟烯烃可发生复分解、交叉聚合、亲电加成, 实现向三氟甲基乙烯基长链烯烃的转变; 部分 HFOs 还可经特定反应制备得到新的含氟砌块, 实现系列复杂分子合成; 不同 HFOs 在偶联、聚合、金属配位中反应活性差异明显, 可制备含氟医药中间体、电解液溶剂、冷却工质等高附加值化合物。最后从反应机理深入、反应条件突破和新型活性位点开发等角度展望后续研究, 为三氟甲基乙烯基功能分子合成及工业 HFOs 高值化转化提供参考。

关键词: 氢氟烯烃; 三氟甲基乙烯基; 合成砌块; C-F 键活化; C-H 键活化

中图分类号: O621.25 文献标识码: A

文章编号: 0258-3283 (2026) --

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2026.0180

Hydrofluoroolefins as Trifluoromethyl-Vinyl Building Blocks: A Research Review AN Yu¹, ZHANG Man-jun², TANG Nian², MENG Ting-ting¹, TANG Xiao-bo¹, LI Zhi², SUN Dong-wei², ZHANG Wei¹, ZENG Ji-jun^{*1} (1. State Key Laboratory of Fluorine & Nitrogen Chemicals, Xi'an Modern Chemistry Research Institute, Xi'an 710065, China; 2. Electric Power Research Institute of Guangdong Power Grid Co., Ltd., Guangzhou 510080, China)

Abstract: The trifluoromethyl-vinyl structural unit is an essential functional moiety in pharmaceuticals, agrochemicals, liquid-crystal devices, and diverse specialty fluorinated functional materials. Incorporating this unit into organic molecules can modulate their lipophilicity, membrane permeability, metabolic stability, anti-oxidative capacity, and other physicochemical properties. Hydrofluoroolefins (HFOs) offer several advantages as large-scale-manufactured fluorinated olefin feedstocks, including a low cost, low global-warming potential, and favorable environmental compatibility, which renders them promising nonconventional synthetic building blocks for assembling trifluoromethyl-vinyl skeletons. However, existing literature only emphasizes the practical applications of HFOs as refrigerants or foaming agents, and systematic review articles that summarize the chemical transformations of industrial HFOs as trifluoromethyl-vinyl building blocks remain scarce. Accordingly, this study examines the transformation pathways and corresponding catalytic systems of five typical industrial HFO substrates, 3,3,3-trifluoropropene, (*E/Z*)-1,3,3,3-tetrafluoropropene, 2,3,3,3-tetrafluoropropene, (*E/Z*)-1,2,3,3,3-pentafluoropropene, and (*E/Z*)-1,1,1,4,4,4-hexafluoro-2-butene, when used as trifluoromethyl-vinyl building blocks. This review discusses transition metal-catalyzed coupling, alkali-mediated nucleophilic substitution, metal coordination, olefin cross-polymerization, metathesis, electrophilic addition, and the synthesis of other fluorine-containing building blocks. We analyze the impact of catalyst varieties, base types, solvent systems, and the reaction temperature and pressure on regulating product yields, regioselectivity, and stereoselectivity. The structure-activity relationship originating from the *E/Z* isomer configurations, fluorine-substitution positions, and numbers of fluorine atoms is also elaborated. Further, the common limitations of currently used synthetic routes, such as harsh reaction conditions, reliance on noble metal catalysts, inconsistent product yields, restricted substrate compatibility, and operational safety challenges resulting from the gaseous nature of most HFO feedstocks are generalized. Nucleophilic substitution and coupling at the C(sp²)-F and C(sp²)-H bonds of the HFOs—facilitated by alkaline or transition metal catalysts—constitute efficient pathways for synthesizing trifluoromethyl-vinyl structures. HFOs can undergo

收稿日期: 2026-07-23; 修回日期: 2026-09-22; 接受日期:

基金项目: 国家科技重大专项项目(2025ZD0807500); 国家自然科学基金项目(22508315); 南方电网公司科研项目资助项目(GDKXM20240671)。

作者简介: 安宇 (1994-), 男, 山西忻州人, 博士, 助理研究员, 主要研究方向为含氟精细化学品合成。

通讯作者: 曾纪琨, E-mail: huajun_8484@163.com。

metathesis, cross-polymerization, and electrophilic addition with other fluorinated alkenes to transform into trifluoromethyl–vinyl long-chain alkenes. Additionally, HFOs can be converted into novel fluorine-containing blocks through specific reactions, thus enabling a wide range of complex molecular syntheses. HFOs with varied carbon frameworks demonstrate a divergent reactivity in coupling, polymerization, and metallization coordination. Leveraging these industrial feedstocks offers a cost-effective pathway for synthesizing high-value functional chemicals, such as fluorinated pharmaceutical intermediates, flame-retardant solvents for lithium-battery electrolytes, and cooling fluids. Future research prospects are suggested from multiple perspectives to advance the high-value utilization of industrial fluorinated raw materials: developing efficient catalytic systems through non-noble-metal replacement, conducting detailed mechanistic investigations to enhance the stereoselectivity, exploring novel reactive sites, and establishing green, safe, and convenient synthetic protocols. Thus, this paper aims to provide a comprehensive reference for synthetically designing trifluoromethyl–vinyl functional molecules, and converting industrial HFOs for value addition.

Key words: hydrofluoroolefins; trifluoromethyl vinyl; synthetic building blocks; C–F activation; C–H activation

氟元素是医药、农药和材料科学领域中的重要元素,含氟基团的引入对各类药物及功能材料的分子极性、脂溶性、电负性、膜通透性、代谢稳定性及抗氧化性等都具有显著提升,已成为氟化学行业领域的共识^[1-5]。这其中,三氟甲基作为典型的含氟基团,在医药、农药和液晶等方面具有提升分子功能和应用价值的普遍意义^[6-8],三氟甲基化反应因而成为有机合成和精细化工领域研究的热点课题,大量三氟甲基化反应试剂、反应体系和构建砌块已得到深入研究和广泛报道^[9-11]。

在具有生物医药活性的含氟分子合成和功能改性中,三氟甲基与其他基团的连接方式也是影响分子性能和应用前景的重要因素之一,乙烯基作为一类最简单的不饱和基团,与三氟甲基直接相连构成三氟甲基乙烯基 $C_{\text{vinyl}}-CF_3$,该结构在农药、医药和液晶产品及其重要合成中间体中均有体现,是一类具有研究意义和应用价值的含氟官能团^[12-14]。一方面,尽管涉及该结构的各种含氟功能分子的合成方法报道较多,将三氟甲基乙烯基以整体的官能团形式引入分子的研究进展尚无综述报道,且无具有该结构的各类含氟功能砌块的反应综述;另一方面,以氢氟烯烃为主的含氟不饱和化合物虽然已被合成,且在制冷剂、发泡剂、热泵工质和冷却液等领域得到了开发和利用^[15],但它们作为这类含氟功能砌块,相关的反应活性及规律却未引起充分重视。

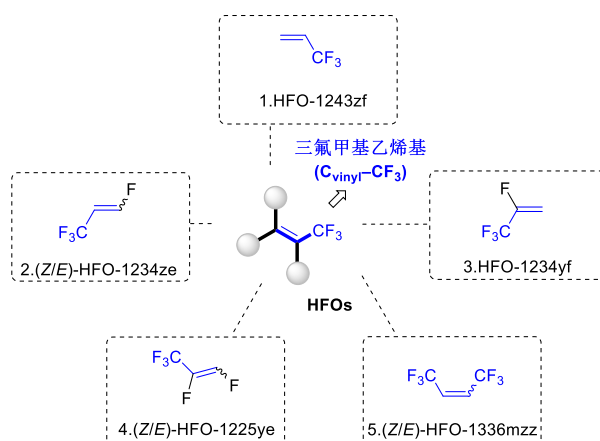


图1 本文涉及的三氟甲基乙烯基($C_{\text{vinyl}}-CF_3$)结构单元及相关氢氟烯烃分子

Fig.1 Trifluoromethyl vinyl ($C_{\text{vinyl}}-CF_3$) units and related HFOs of this article

有鉴于此,本文针对具有三氟甲基乙烯基反应砌块性质的氢氟烯烃进行调研和论述,整理目前能够向其他分子内引入三氟甲基乙烯基这一官能团的氢氟烯烃典型分子(图1),介绍该分子在合成三氟甲基乙烯基结构方面的反应方法和发展现状,通过对反应条件和应用范围的分析,提炼出氢氟烯烃化合物作为三氟甲基乙烯基反应砌块在使用过程中存在的问题,并展望这类重要的含氟官能团在未来主要的构建思路。氢氟烯烃是乙烯基化合物双键上同时被氢原子和氟原子(或含氟基团)取代的含氟不饱和化合物,作为三氟甲基乙烯基砌块被引入其他分子的反应条件相对较为苛刻,主要原因是含氟基团的强吸电子诱导性降低了双键上的电子云密度,导致氢原子的化学性质被钝化,在偶联和取代等反应类型中,需在氧化剂、自由基引发剂或贵金属催化剂存在条件下对氢氟烯烃底物进行处理,才能将其以三氟甲基乙烯基的砌块形式进行官能团引入或替代。下文列举了具体的氢氟烯烃分子及其作为三氟甲基乙烯基砌块的反应类型及研究

进展。

1 3,3,3-三氟丙烯

3,3,3-三氟丙烯 (HFO-1243zf, 简称 TFP, CAS 号为 677-21-4) 是含有三氟甲基乙烯基结构、能够作为相关合成砌块的最简单的氢氟烯烃, 常温常压下为无色透明可燃气体, 是合成氟硅橡胶、氟硅油等高性能高分子材料的基本原料, 也可作为氟利昂替代品, 或用于农药、医药及其中间体的合成。

TFP 作为三氟甲基乙烯基砌块, 首先可通过钯催化的 Heck 偶联反应, 与芳基卤代物发生 C-C 偶联。Markl 等^[16]在 130°C 下高压釜内, 以醋酸钾作缚酸剂、氯化钯作催化剂, 实现了 TFP 和 1-苄氧基-4-碘苯的偶联, 将三氟甲基乙烯基引入到芳环。Liu 等^[17]以 2,4,6-三溴-N-乙酰苯胺作为底物, 以 Pd(OAc)₂ 和醋酸钠催化, 以 DMF 作溶剂, 在 90°C 下实现了在芳环上一次性引入 3 个该取代基, 产率 78%。Kelly 等^[18]使用含有羧酸和羧酸酯取代基的溴代芳基底物, 通过 Pd(OAc)₂/PdCl₂(PPh₃)₂ 和三邻甲苯基膦/四丁基氯化铵、醋酸钾/三乙胺的组合反应体系, 在 120°C 以上实现了具有高(E)-式异构选择性的 Heck 偶联, 产率为 49%~62%, 无(Z)-式异构体及自聚副产物生成。该反应为合成 VR1 受体拮抗剂酰胺类药物关键中间体提供了途径(图 2)。

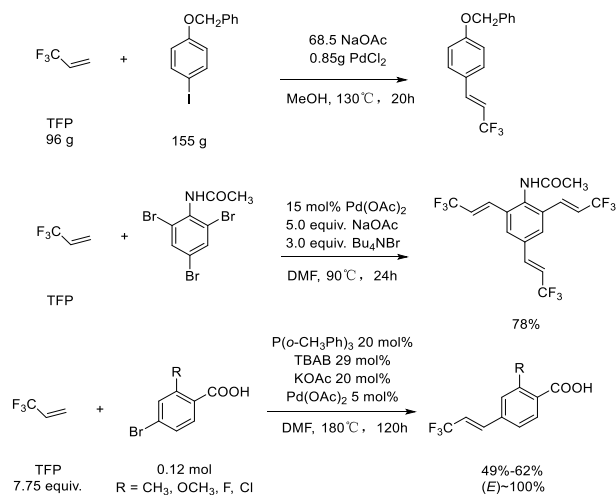
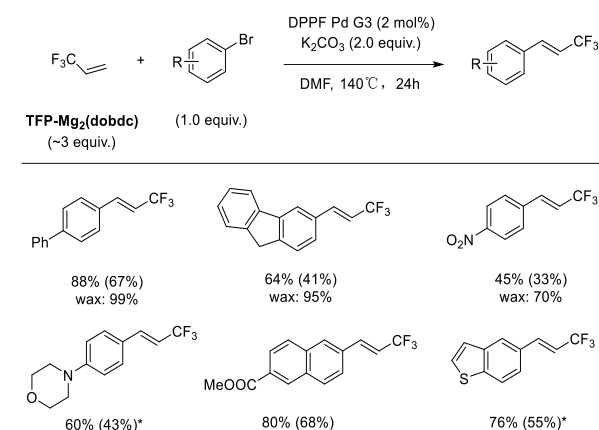


图2 3,3,3-三氟丙烯 (TFP) 与芳基卤化物的 Heck 偶联反应

Fig.2 Heck coupling reaction of 3,3,3-trifluoropropene (TFP) with aryl halides

Keasler 等^[19]研究了多孔 MOF 材料 2,5-二羟基对苯二甲酸镁 Mg₂(dobdc) 对含氟气体的封装, 通过活化、吸附和蜡封等操作, 将 TFP 气体封装成固体

粉末 TFP-Mg₂(dobdc), 然后在甲烷磺酸(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(DPPF Pd G3) 和碳酸钾催化体系中实现了对芳基溴底物的 Heck 偶联。研究特别对比了 TFP-Mg₂(dobdc) 在新鲜制备与蜡封放置 24 h 后的反应产率, 证明了该气体封装技术的稳定性(图 3)。



核磁产率通过 ¹⁹F NMR 测定, 使用氟苯作为内标, 括号中为分离产率。

首行产率数据对应的反应, 使用固体加料漏斗新鲜制备并添加气态 Mg₂(dobdc); 次行产率数据对应的反应, 将气态 Mg₂(dobdc) 蜡封胶囊在实验台上放置 24 h 后, 再将其打破以添加气态 Mg₂(dobdc)。DPPF Pd G3: 甲烷磺酸(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II); *XantPhos Pd G3: 甲烷磺酸(9,9-二甲基-4,5-双二苯基膦氧杂蒽)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (2 物质的量%) 和四丁基溴化铵 (1 equiv)

图3 TFP-Mg₂(dobdc)与芳基溴化物的 Heck 偶联反应

Fig.3 Heck coupling reaction of TFP-Mg₂(dobdc) with aryl bromide

TFP 的 2 号位可与苯硼酸类衍生物发生 Suzuki 偶联, Steve 等^[20,21]报道了 3,5-二氯苯硼酸在 Pd(PPh₃)₃Cl₂ 和碳酸钾作为催化剂条件下, 以 THF 作为溶剂得到异噁唑啉关键中间体的反应方法, 以 TFP 为基准计算的物质的量产率大约为 36.5%, 效果一般(图 4)。

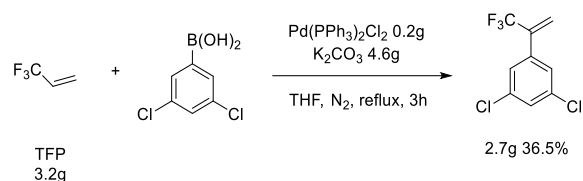
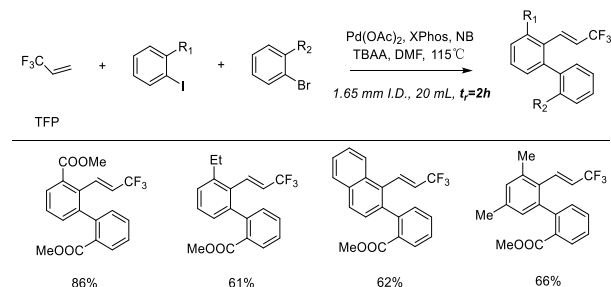


图4 TFP 与 3,5-二氯苯硼酸的 Suzuki 偶联反应
Fig.4 Suzuki coupling reaction of TFP with 3,5-dichlorophenylboronic acid

Casnati 等^[22]还提出了连续流动相下钯/降冰片烯共催化的气-液 Catellani 反应, 该反应以 TFP 作

为气态末端烯烃偶联组分，在醋酸钯催化下与芳基碘/芳基溴发生邻位+原位双官能化，生成 4 种邻位二取代的三氟甲基苯乙烯类化合物，产率 62%~86%，是一种将该砌块引入多芳环体系的新颖方法（图 5）。



反应条件：5 mol% 的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、10 mol% 的 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯（XPhos）、物质的量比 1.2 倍的降冰片烯（NB）、等物质的量的芳基碘/芳基溴（0.5 mmol）、物质的量比 2 倍的 TFP（使用微量进样器加入）、物质的量比 2.2 倍的四丁基乙酸铵（TBAA）、4 mL 的 DMF，在氩气氛下进行，液体流速为 0.04 mL/min，气体流速为 0.4 mL/min，使用 689.48 kPa 的背压调节器；转化率根据回收的起始物料量确定

图 5 钯/降冰片烯共催化的 TFP 与芳基碘/芳基溴的双官能化反应

Fig.5 Dual functionalization of TFP with aryl iodoaryl/bromide catalyzed by palladium/norbornene

C-O 偶联方面，有 Hoshiya 等^[23]提出的醚化反应：底物为二十氟十一醇（ $\text{C}_{10}\text{F}_{21}\text{CH}_2\text{OH}$ ），催化剂为三(二亚苄基丙酮)二钯(0)[$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$]和配体 XPhos，以碳酸铯作为碱，110 °C 下在甲苯中反应 15 h，得到三氟甲基乙烯基为端基的含氟烯醚，核磁产率 24%，且按原砌块中不同的 H 原子取代位构成异构比为 3.3:1 的区域异构体，揭示了 TFP 中 2 号位 H 原子具有相对较高的偶联活性（图 6）。

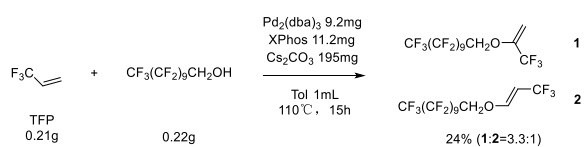


图 6 TFP 与二十氟十一醇的 C-O 偶联反应

Fig.6 C-O coupling reaction of TFP with twenty-one fluorine-1-undecanol

TFP 在高温下还可发生自偶联反应。Takahira 等^[24,25]指出，在 Grubbs 和 Hoveyda-Grubbs 等钌催化剂的作用下，该砌块于 180 °C 下发生自偶联，得到具有三氟甲基乙烯基的对称产物 1,1,1,4,4,4-六氟-2-丁烯，并生成副产物乙烯；如果将该砌块以 1:1

的体积比与另一氢氟烯烃 3,3,4,4,4-五氟-1-丁烯（ $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）在相同反应条件下处理，则得到偶联产物 $\text{CF}_3\text{CH}=\text{CHCF}_2\text{CF}_3$ （1,1,1,4,4,5,5,5-八氟-2-戊烯）和乙烯。这两个反应的产率数据未见报道（图 7）。Imhof 等^[26]使用同样的催化剂，实现了 TFP 与 7 类复杂官能化末端烯烃的交叉复分解反应（Cross Metathesis, CM），多数反应核磁产率达到 95%，且合成的三氟甲基乙烯基产物呈现出 $E/Z \geq 20:1$ 的立体选择性（表 1）。Molino 等^[27,28]将 TFP 与环孢素二醇在 Grubbs 二代催化剂 [$\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{=CHPh})(\text{SIMes})(\text{Pcy}_3)$] 催化下发生交叉复分解反应，但反应效果不佳，仅以 4% 的产率得到含 $-\text{CH}=\text{CHCF}_3$ 结构的环孢素氟代衍生物（图 8）。

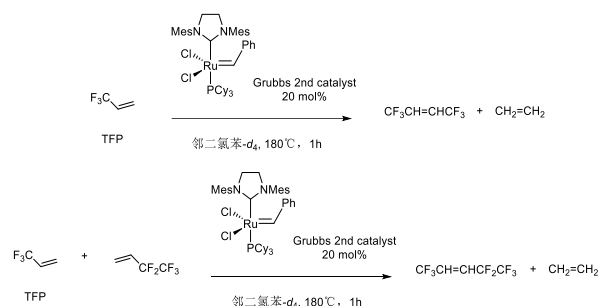
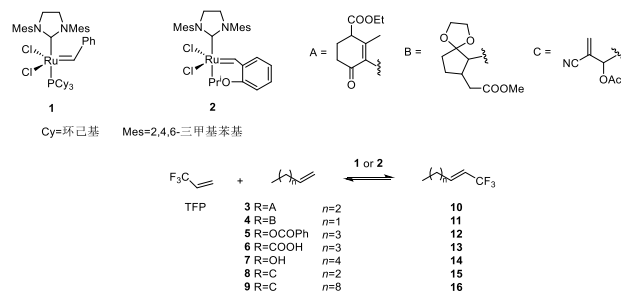


图 7 TFP-TFP 及 TFP-五氟丁烯的交叉复分解反应

Fig.7 Cross metathesis reaction of TFP-TFP and TFP-pentafluorobutene

表 1 TFP 与复杂官能化末端烯烃的交叉复分解反应^注

Tab.1 Cross metathesis reaction of TFP and complex functionalized terminal olefins



底物	产物	产率 1)/%		二聚体产率 1)/%	
		催化剂 2	催化剂 1	催化剂 2	催化剂 1
3	10	$\geq 95^{2)}$	41	0	33
4	11	$\geq 95^{2)}$	77	0	10
5	12	$\geq 95^{2)}$	85	0	5
6	13	70	58	19	23
7	14	75	50	18	50
8	15	50	16	0	19

注: 1)交叉复分解产物和二聚体产率通过 ^1H NMR 确定; 2)仅有交叉复

分解产物, 产率通过 ^1H NMR 确定。

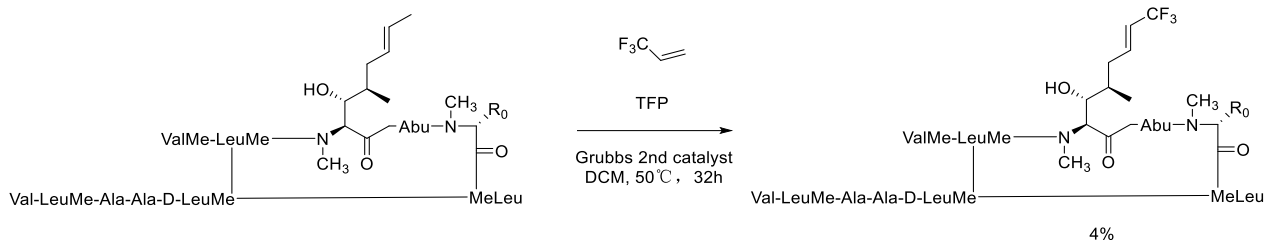


图8 TFP 与环孢素二醇经 Grubbs 二代催化剂实现的交叉复分解反应

Fig.8 Cross metathesis reaction of TFP and cyclosporine diol using Grubbs II catalyst

综上所述, TFP 作为三氟甲基乙烯基反应砌块, 因三氟甲基的强吸电子性, H 原子活化条件较为苛刻, 主要通过钯催化条件下的 Heck 偶联和 Suzuki 偶联来进行, 反应产率一般, 应用受限。

2 (E/Z)-1,3,3,3-四氟-1-丙烯

1,3,3,3-四氟-1-丙烯 (HFO-1234ze, CAS 号为 1645-83-6) 是一类具有顺反异构的氢氟烯烃, 两种异构体都具有重要工业用途。反式异构体(E)-HFO-1234ze 沸点 -19°C , 主要用作替代 HFC-134a 的制冷剂, 以及气雾剂组分; 顺式异构体(Z)-HFO-1234ze 沸点 10°C , 主要作为高温热泵工质及电子设备散热材料。顺反异构的 HFO-1234ze 均可作为三氟甲基乙烯基反应砌块参与有机合成反应。

Ichikawa 等^[29]总结了 HFO-1234ze 可发生的三类三氟甲基乙烯基化反应, 分别为镍催化烯基化、碱介导亲核取代和钯催化分子内环化。第一类反应是 C-C 偶联, 底物为二苯乙炔, 催化剂组合为双(1,5-环辛二烯)镍 $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ + 1,2-双(二环己基膦)乙烷 (dcype), 还原剂 Et_3SiH , 在 1,4-二氧六环中 80°C 反应, 实现 100%核磁产率制备 1,2-二苯基-5,5,5-三氟戊二烯, 且立体选择性理想 ($E/Z = 83:17$) (图 9); 第二类反应是构建 C-O、C-S 和 C-N 键的温和方法, 亲核试剂酚、硫酚或磺酰胺在碱 (KHCO_3 或 KOH) 催化下在溶剂 DMF 中经历 SNV 烯基亲核取代, 以高选择性生成 E-构型的三氟丙烯基芳基醚、芳基硫醚或磺酰胺产物, 产率 34%~100% (图 10); 第三类反应是一种通过串联法进行的吡啶合成法: 首先用 HFO-1234ze 经溴素加成-脱溴化氢制备 2-溴-1,3,3,3-四氟丙烯, 然后与邻 (N-对甲苯磺酰基) 氨基苯硼酸频哪醇酯在钯催化剂与配体 Sphos (2-二环己基膦 -2',6'-二甲氧基联苯) 作用下, 发生分子内 Heck 型环化, 最终高效构建 3-三氟甲

基取代吡啶类化合物, 分离产率 20%~64% (图 11)。霍尼韦尔公司^[30]报道了 HFO-1234ze 在碱催化下与烯丙醇发生 C-O 偶联, 高立体选择性 ($Z/E = 96:2$) 生成 1-烯丙氧基-3,3,3-三氟丙烯, 分离产率为 62% (图 12)。

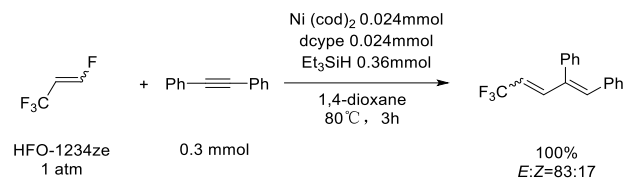


图9 HFO-1234ze 与二苯乙炔的镍催化 C-C 偶联反应

Fig.9 Nickel catalyzed C-C coupling reaction of HFO-1234ze with diphenylacetylene

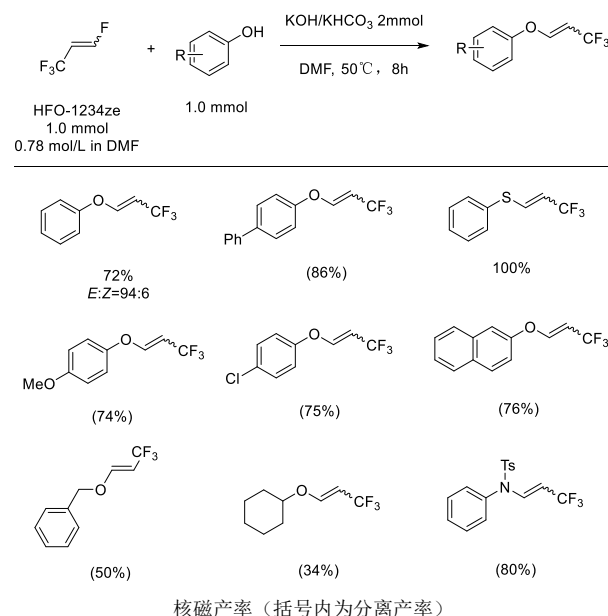


图10 HFO-1234ze 与醇/酚/硫酚/磺酰胺的碱催化偶联反应

Fig.10 Alkali catalyzed coupling reaction of HFO-1234ze with alcohols/phenols/thiophenols/sulfonamides

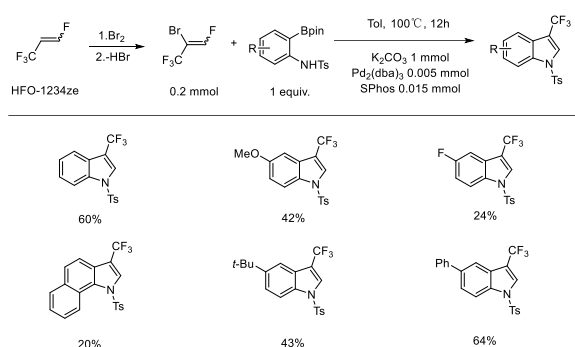


图 11 HFO-1234ze 合成 3-三氟甲基取代吲哚的反应

Fig.11 Synthesis of 3-trifluoromethyl indoles by HFO-

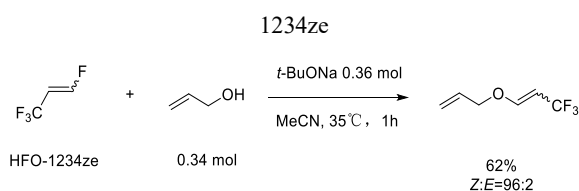


图 12 HFO-1234ze 与烯丙醇在碱催化条件下的 C-O 偶联反应

Fig.12 Alkali catalyzed C-O coupling reaction of HFO-1234ze with allyl alcohol

Sakaguchi 等^[31]研究了铜催化含氟烯烃与硼酸酯发生的 C-B 偶联反应, (*E*)-HFO-1234ze 作为一种含氟烯烃底物, 与联硼酸频那醇酯(Bpin)₂ 在 CuO^tBu 催化下引发 C(sp²)-F 键断裂完成偶联, 核磁产率 87%, 产物完全保留底物的 *E* 构型, 既验证了该砌块的反应活性, 又为更复杂的三氟甲基乙烯基化合物制备了有效中间体。研究团队还将该反应拓展到了 C-Si 偶联^[32], 筛选铜催化剂为(IPr)CuF, 硅源为 PhMe₂Si-Bpin (苯基二甲基硅基硼酸酯), 同样在 THF 中实现了三氟甲基乙烯基取代硅烷的合成, 核磁产率 69%, *E/Z*=1:11, 证明以硅烷作为底物发生偶联时, (*E*)-HFO-1234ze 发生了构型翻转, 得到顺式异构体为主的产物。两类偶联反应都通过硼基/硅基铜对氢氟烯烃的加成-消除机理进行 (图 13)。Coates 等^[33]则使用(*E*)-HFO-1234ze 分别与锂硅基/镁硅基亲核试剂发生脱氟硅基化 (Defluorosilylation) 反应, 以高立体选择性生成 3 种 (*Z*)-氟代乙烯基硅烷 (核磁产率 64%~77%), *Z/E* 异构比均>9:1, 体现出亲核取代过程同样伴随着构型翻转 (表 2)。

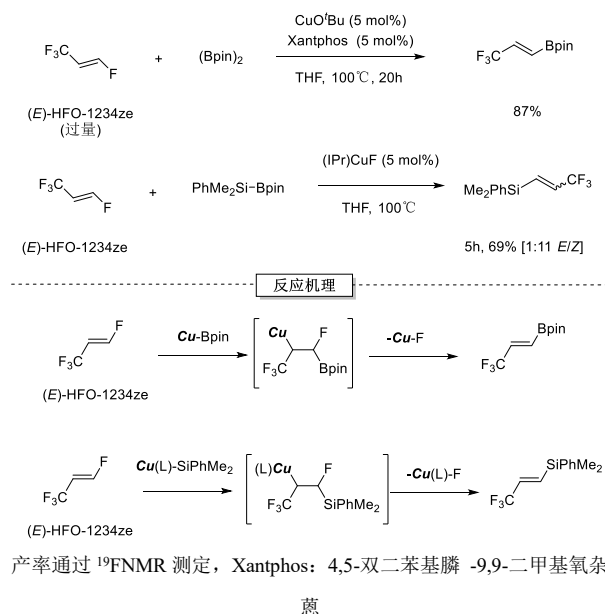


图 13 (*E*)-HFO-1234ze 与(Bpin)₂/PhMe₂Si-Bpin 的铜催化偶联反应及机理

Fig.13 Copper catalyzed coupling reaction and mechanism between (*E*)-HFO-1234ze and (Bpin)₂/PhMe₂Si-Bpin

表 2 (*E*)-HFO-1234ze 与锂硅基/镁硅基亲核试剂的脱氟硅基化反应^注

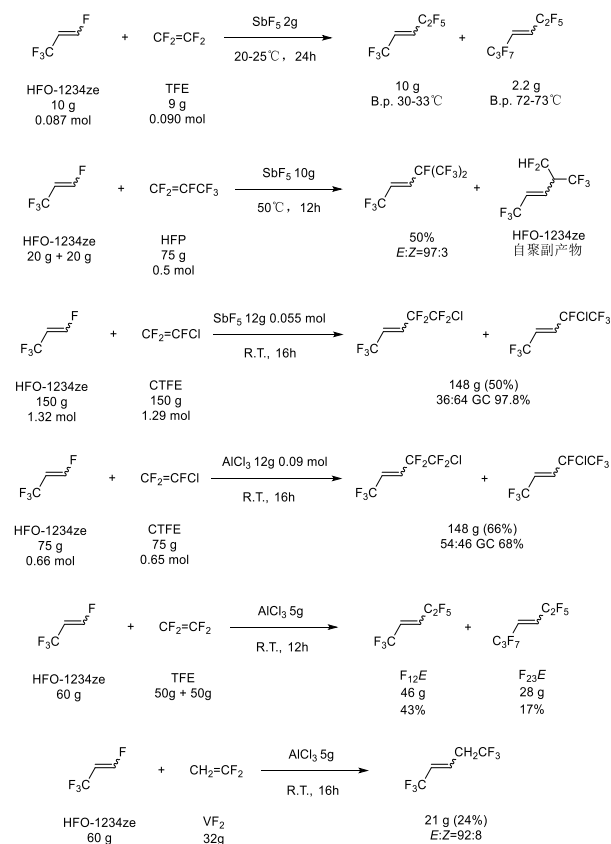
Tab.2 Defluorosilanization of (*E*)-HFO-1234ze with lithium silicon/magnesium silicon nucleophiles

底物	产物	亲核试剂	反应条件	产率 1)
(E)-HFO-1234ze		3a	C ₆ D ₆ , 22°C, 24h	68%
		5·THF	C ₆ D ₆ , 22°C, 0.25h	64%
		5·THF	Tol, - 78°C, 14h	77%

注: 1)核磁产率, 内标为均三甲苯/三氟甲苯; 2)检测到 18%的双加成产物。

HFO-1234ze 可与各类含氟烯烃发生聚合反应, 合成碳链更长及分子量更高的氢氟烯烃。杜邦公司^[34]使用 HFO-1234ze 在路易斯酸催化下与四氟乙烯 (TFE) 发生液相交叉二聚, 高选择性生成 (*E*)-F12E 氢氟烯烃 (CF₃CH=CHC₂F₅), 并伴随少

量加成二聚产物 (*E*)-F23E 氢氟烯烃 ($C_3F_7CH=CHC_2F_5$)；科慕公司^[35-37]通过 HFO-1234ze 与六氟丙烯经 SbF_5 催化，于 50℃ 发生交叉二聚，以 50% 分离产率和 97:3 的 *E/Z* 选择性得到 (*E*)-F13iE 长链氢氟烯烃；在 SbF_5 或 $AlCl_3$ 等路易斯酸催化下，其与三氟氯乙烯 (CTFE)、TFE 和偏氟乙烯 (VF_2) 均可发生类似反应，生成一系列高沸点的 (*E*)-氢氟烯烃，但同时会得到自聚副产物 (图 14)；北京宇极科技发展有限公司^[38]提出了 HFO-1234ze 和各种全氟烯烃通过气相加成反应合成高级氢氟烯烃的方法：催化剂为 SbF_5 、 FeF_3 、 AlF_3 、 CrF_3 等金属氟化物，反应温度 50~300℃ (优选 80~160℃)，压力 0.1~0.5 MPa，HFO-1234ze 和全氟烯烃 (四氟乙烯、六氟丙烯、八氟丁烯、八氟异丁烯) 的投料比为 1:1~5:1，接触时间为 5~500 s，以高选择性 (98%~99%) 合成一系列具有 $R_1-CH=CHCF_3$ 结构的氢氟烯烃 (图 15)，由于亚乙烯基氢氟烯烃所具备的显著结构特点和特殊应用性能，该路线显示出 HFO-1234ze 等氢氟烯烃延长碳链的合成策略在新型含氟精细化学品制备领域的潜力。



所有数据均为分离产率

图 14 HFO-1234ze 与四氟乙烯、六氟丙烯、三氟氯乙烯、偏氟乙烯的液相交叉二聚反应

Fig.14 Liquid-phase cross dimerization of HFO-1234ze with tetrafluoroethylene, hexafluoropropene, chlorotrifluoroethylene, and vinylidene fluoride

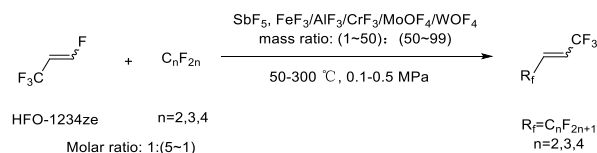


图 15 HFO-1234ze 与全氟烯烃的气相加成反应

Fig.15 Gaseous addition of HFO-1234ze with perfluoroalkenes

3M 公司^[39]还提出了一种 (*E*)-HFO-1234ze 与 1,1-二氟-N-(三氟甲基)亚胺通过聚合反应合成氟化烯胺类冷却工质的反应方法：以五氟化锑作为催化剂，两种含氟气体在 70℃ 高压釜内接触 16 h，得到 *E/Z* 异构比为 94:6 的 3,3,3-三氟-N,N-双(三氟甲基)丙-1-烯-1-胺，目标产物 GC 纯度 68%，但未说明反应产率及选择性 (图 16)。该路线实际为 (*E*)-HFO-1234ze 作为含氟砌块的亲电加成反应，实现了 C-N 偶联和胺类化合物的三氟甲基乙烯基化。



图 16 (*E*)-HFO-1234ze 与 1,1-二氟-N-(三氟甲基)亚胺的亲电加成反应

Fig.16 Electrophilic addition of (*E*)-HFO-1234ze with 1,1-difluoro-N-(trifluoromethyl)imine

HFO-1234ze 还能与各类金属形成配合物，实现一系列金属有机化合物的三氟甲基乙烯基化。例如，Bakewell 等^[40]以 N,N'-双(2,6-二异丙基苯基)-β-二胺合铝(I)作为低价铝(I)配合物，以 C_6D_6 为溶剂，在 298K 下分别与 (*E*)-HFO-1234ze 和 (*Z*)-HFO-1234ze 发生 $C(sp^2)-F$ 键活化，得到 *E/Z* 异构比分别为 4:1 和 0.9:1 的氟代烯基铝配合物，核磁产率分别为 81% 和 90% (图 17)。研究指出产物结构及构型均高度稳定，可在 353K 的溶剂中维持一周以上不分解，且加热和光照不会导致异构化反应。Talavera 等^[41]提出了 (*Z*)-HFO-1234ze 在铑配合物 $[Rh(H)(PEt_3)_3]$ 或 $[Rh(CH_3)(PEt_3)_3]$ 上的两种竞争性活化机制：一是利用 $[Rh(H)(PEt_3)_3]$ 先发生 C-F 键活化，再进行 C-H 键活化；二是在 $[Rh(CH_3)(PEt_3)_3]$ 作

用下直接发生 C-H 键活化, 两种途径均能生成配合物 $[\text{Rh}\{(E)\text{-CF=CHCF}_3\}(\text{PEt}_3)_3]$, 前一种机制下的该配合物还会进一步发生全新的脱氟化氢反应, 转化为 $[\text{Rh}(\text{C}\equiv\text{CCF}_3)(\text{PEt}_3)_3]$ (图 18)。这是 HFO-1234ze 对过渡金属实现三氟甲基乙烯基化的成功案例。

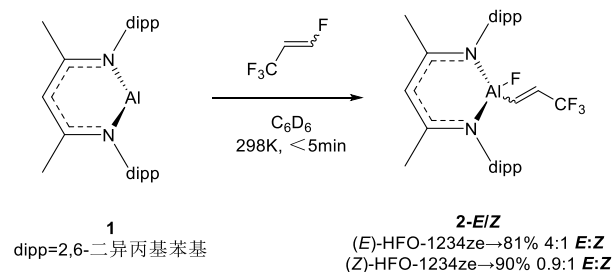
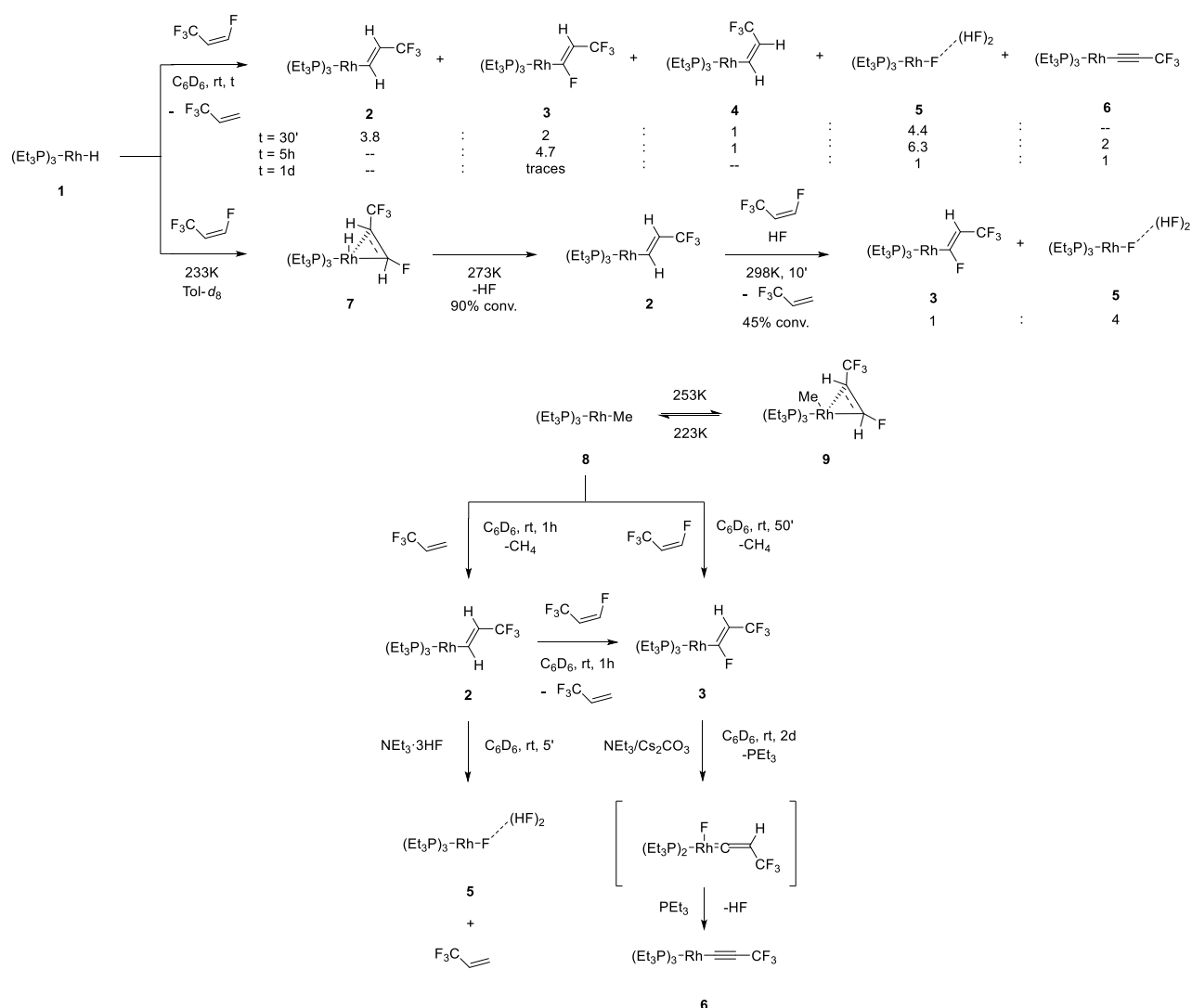


图 18 (Z)-HFO-1234ze 在铑配合物 $[\text{Rh}(\text{H})(\text{PEt}_3)_3]$ 和 $[\text{Rh}(\text{CH}_3)(\text{PEt}_3)_3]$ 上的活化机制

Fig.18 Activation mechanism of (Z)-HFO-1234ze on rhodium complexes $[\text{Rh}(\text{H})(\text{PEt}_3)_3]$ and $[\text{Rh}(\text{CH}_3)(\text{PEt}_3)_3]$

综上所述, HFO-1234ze 作为三氟甲基乙烯基化反应砌块, 主要反应位点即与乙烯基直接相连的

核磁产率, 通过 ^1H NMR 和 ^{19}F NMR 测定

图 17 HFO-1234ze 与 N,N' -双(2,6-二异丙基苯基)- β -二亚胺合铝(I)的配位反应

Fig.17 Coordination of HFO-1234ze with N,N' -Bis(2,6-diisopropylphenyl)- β -Diimine Aluminum (I)

C-F 键, 既可在碱催化、过渡金属催化体系下实现多种偶联反应, 也能与其他含氟烯烃在路易斯酸催

化下实现交叉二聚，以各种途径向底物中引入-CH=CHCF₃结构，应用前景较为广泛。

3 2,3,3,3-四氟-1-丙烯

2,3,3,3-四氟-1-丙烯（HFO-1234yf，CAS 号为 754-12-1）是前述 HFO-1234ze 的同分异构体，也是一种重要的第四代含氟烯烃制冷剂，被广泛用于 HFC-134a 制冷剂替代品，且在发泡剂、灭火剂、气溶胶推进剂、传热介质等领域也实现了应用。作为三氟甲基乙烯基反应砌块，其 C-F 键和 C-H 键均可在特定反应条件下被活化，向其他分子引入对应的含氟取代基。

C-F 键活化方面，Yagupolskii 等^[42]将 HFO-1234yf 用乙醇、KOH 和相转移催化剂 Bu₄NCl 在高温下处理，发生加成-消除反应生成烯基醚中间体，再经酸解以 64% 分离产率高效制备了 3,3,3-三氟丙醛（图 19）；Hiraoka 等^[43,44]以 NaH 作为碱，DMF/THF 作为溶剂，在室温下通过加成-消除机理实现了 HFO-1234yf 与大部分醇类化合物的 C-O 偶联，合成一系列三氟甲基乙烯基取代的烯醚（表 3）。Murray 等^[45]对 HFO-1234yf 与醇盐、硫醇盐衍生物

反应条件：i 高压釜，过量 2 equiv 的 KOH，乙醇，相转移催化剂 Bu₄NCl，125~130 °C，5 h，得到物质的量比约为 11:2 的 1 和 2 的混合物（¹⁹F NMR 测定）；ii 庚酸，混入微量 H₂SO₄，110~120 °C，6 h，分离产率 64%

图 19 HFO-1234yf 合成 3,3,3-三氟丙醛的反应路线

Fig.19 Reaction route for the synthesis of 3,3,3-trifluoropropionaldehyde by HFO-1234yf

的亲核取代反应进行了对比研究，发现反应的区域选择性可随反应条件发生改变：与强亲核性试剂醇盐在非质子溶剂中专门生成 α-三氟甲基烯醇醚，分离产率可达 90%，不存在顺反异构；但与硫醇及萘酚等亲核性较弱的底物，则得到区域选择性完全相反的产物(E)-β-三氟甲基乙烯基硫醚。机理研究指出两种亲核进攻分别发生在不同的乙烯基碳原子上，为针对不同亲核底物使用该砌块实现三氟甲基乙烯基化提供了巧妙的思路（图 20）。Sharratt 等^[46]使用三氟乙醇作为底物，NaH 作为碱，DMF 作为溶剂，通过前一种机理合成了 3,3,3-三氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙-1-烯（KDC-704），虽未公开具体的反应产率和选择性数据，但指出该化合物可作为一种新型的锂电池电解液阻燃溶剂，对提升电解液热稳定性与循环寿命具有应用价值（图 21）。

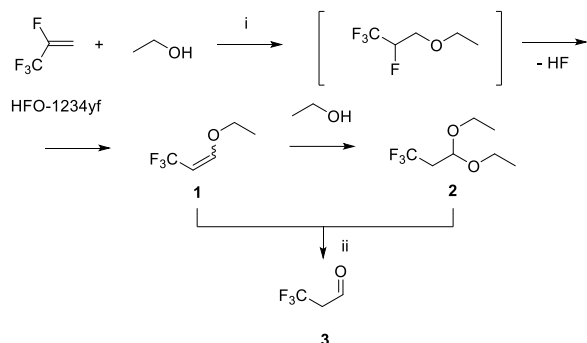
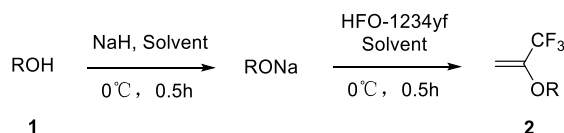


表 3 HFO-1234yf 与醇的 C-O 偶联反应^注

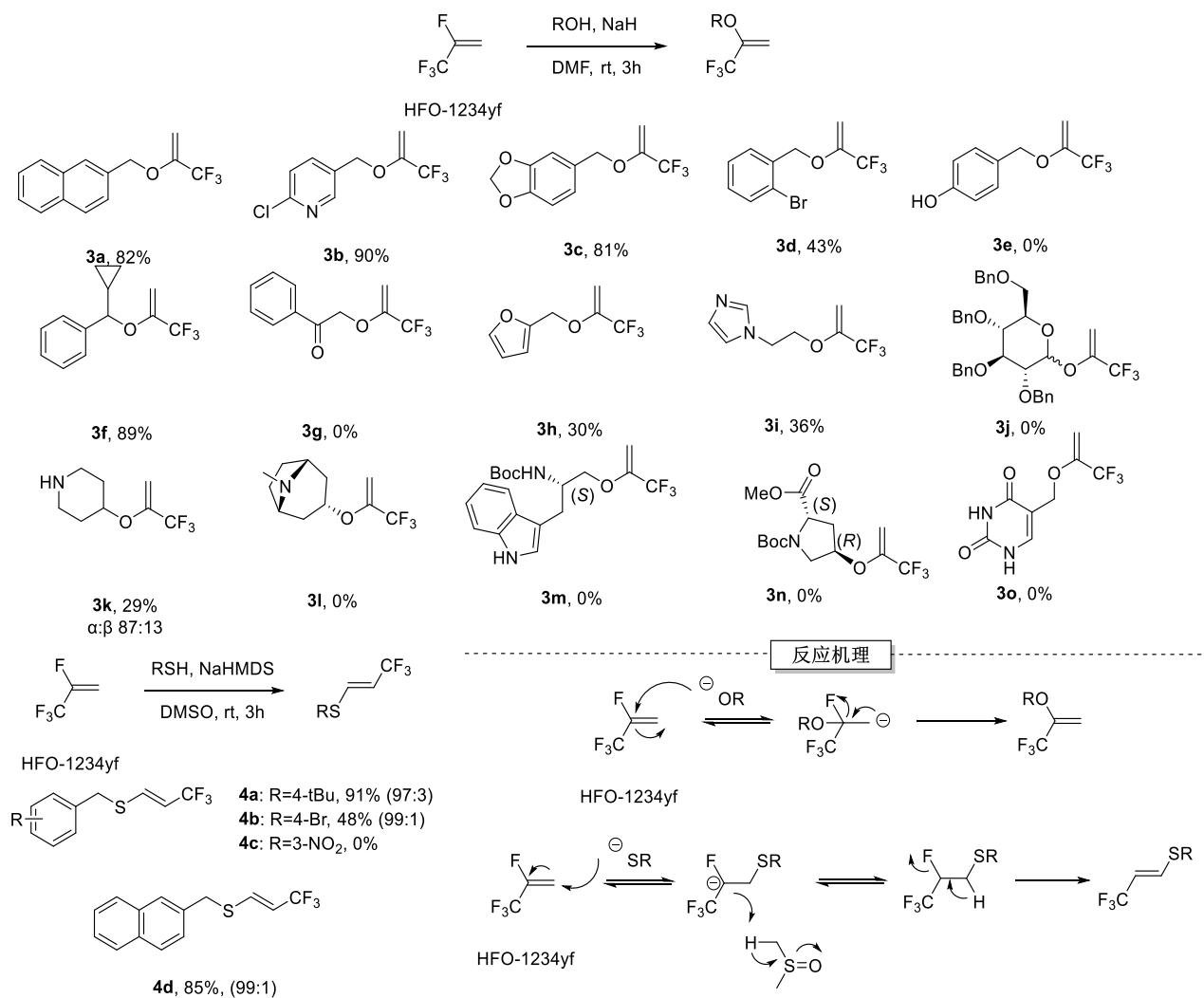
Tab.3 C-O coupling reaction of HFO-1234yf with alcohols



序号 ¹⁾	R	Equiv ²⁾	溶剂	产物	分离产率/%
1	PhCH ₂ -	2.0	DMF	2a	99
2	PhCH(CH ₃)-	2.0	DMF	2b	81
3	PhCH ₂ CH ₂ -	2.0	DMF	2c	87
4	PhCH=CHCH ₂ -	2.0	DMF	2d	81
5	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	2.0	DMF	2e	98

6	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	2.0	DMF	2f	99	
7	4-Br-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	2.0	DMF	2g	38	
8	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	2.0	DMF	不反应		
9	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ -	3.0	THF:DMF=3:1	2h	36	(定量) ³⁾
10	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ -	3.0	THF:DMF=3:1	2i	44	(87) ³⁾
11	4- <i>t</i> -Bu- <i>c</i> -C ₆ H ₁₀ -	3.0	THF:DMF=3:1	2j	60	(92) ³⁾
12	2-HOCH ₂ C- C ₆ H ₄ -CH ₂ -	1.0	DMF	2k ⁴⁾	89	
13	2-HOCH ₂ C- C ₆ H ₄ -CH ₂ -	0.25 ⁵⁾	DMF	2l ⁶⁾	91	
14	4-HOCH ₂ C- C ₆ H ₄ -CH ₂ -	1.0	DMF	2m ⁷⁾	42	[48] ⁸⁾
15	4-HOCH ₂ C- C ₆ H ₄ -CH ₂ -	0.25 ⁵⁾	DMF	2m ⁷⁾	74	[17] ⁸⁾

注：1)除非另有说明，否则使用 1.1 equiv 的 NaH 与 ROH；2)基于化合物 1a 计算物质的量比；3) () 中为核磁产率（通过 ¹⁹F NMR 测定）；4)产物 2k 通过底物的两个羟基中仅一个发生选择性反应而获得；5)使用了 4.4 equiv 的 NaH 与 ROH（2.2 equiv/OH），产率基于底物醇计算；6)产物 2l 通过底物两个羟基的选择性反应而获得；7)产物 2m 通过底物两个羟基的选择性反应而获得；8) [] 中为底物 1,4-C₆H₄(CH₂OH)₂ 的回收率。



产率数据为分离产率；除非额外说明，产物均为 α 区域异构体

图 20 HFO-1234yf 与醇盐、硫醇盐衍生物的不同区域选择性亲核取代反应及机理

Fig.20 Different regioselective nucleophilic substitutions and mechanisms of HFO-1234yf with alcoholate/thiolate derivatives

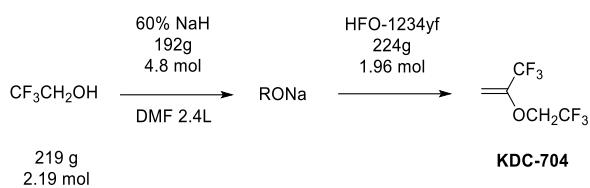
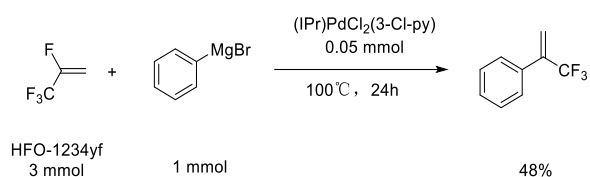


图 21 HFO-1234yf 与三氟乙醇合成锂电池电解液阻燃溶剂 KDC-704 的反应

Fig.21 Reaction of HFO-1234yf with trifluoroethanol to synthesize flame retardant solvent KDC-704 for lithium battery electrolyte

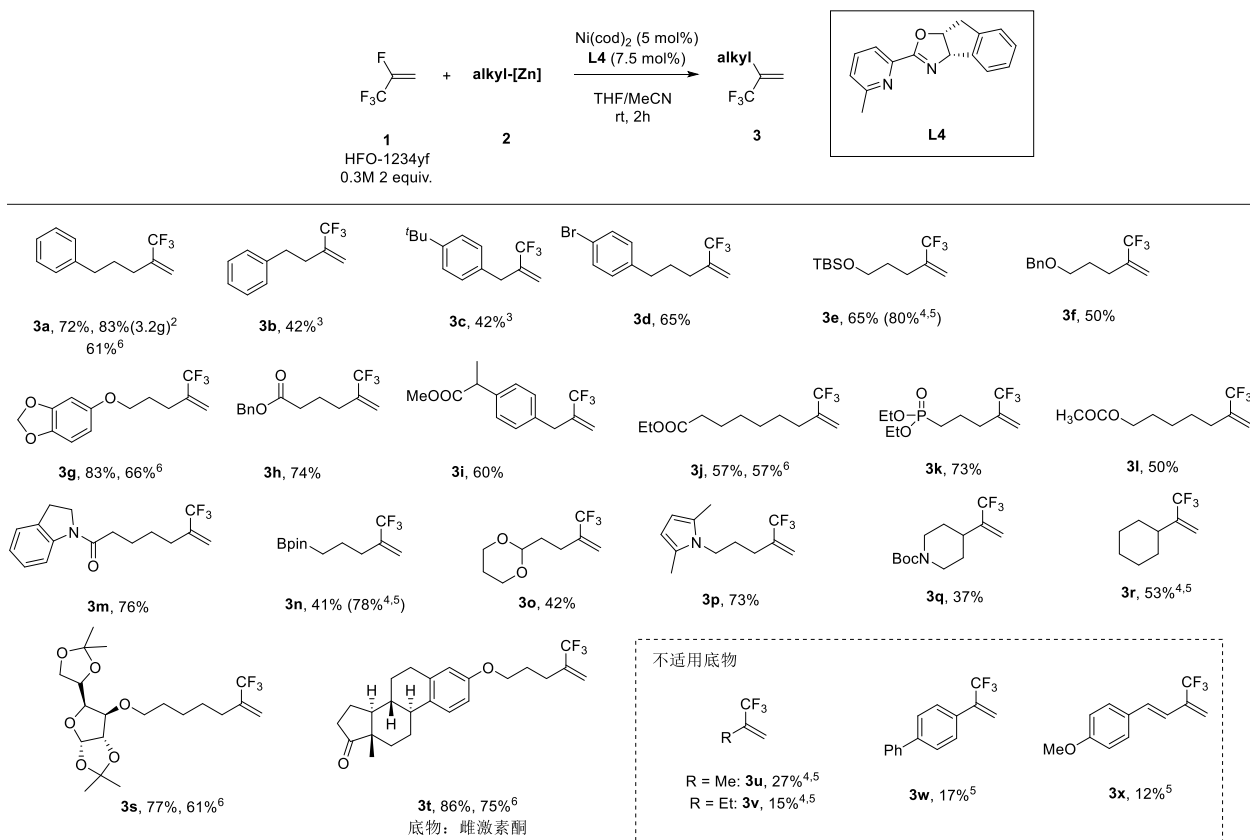


核磁产率，通过 ^{19}F NMR 测定

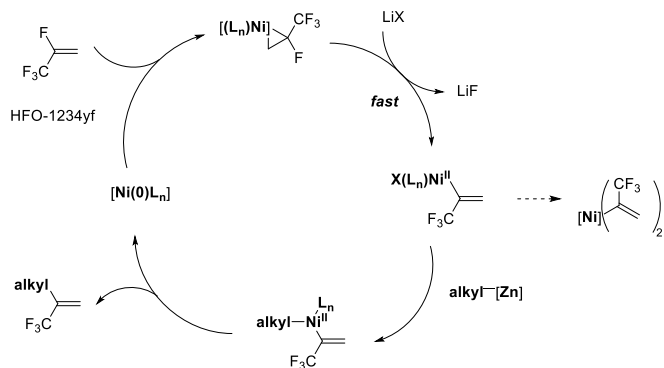
图 22 HFO-1234yf 与芳基格氏试剂的偶联反应

Fig.22 Coupling reaction of HFO-1234yf with aryl Grignard reagent

Sakaguchi 等^[47]笼统报道了 HFO-1234yf 与芳香有机金属试剂发生交叉偶联的反应活性，在过渡金属催化下，不使用氧化剂，通过高选择性断裂 2 号位 C-F 键，生成 α -三氟甲基乙烯基取代的芳烃。反应通过 Pd/Ni 催化，涉及的底物包括芳基格氏试剂、芳基硼酸、芳基锌、芳基锡等，区域选择性较好，但示例反应最佳核磁产率仅 48%，反应效果不



反应机理



1)反应条件：化合物 1（2.0 equiv、0.6 mol/L THF 溶液、1 mL），0.3 mmol（1.0 equiv）化合物 2，1 mL MeCN。所有产率均为分离产率；2)克级合成；3)反应以 4.5 mmol 的量级进行；4)产物易挥发；5)产率通过 ¹⁹F NMR 确定，使用三氟甲基苯作为内标；6)使用 Ni(acac)₂ 代替 Ni(cod)₂。

图 23 HFO-1234yf 与烷基锌试剂的烷基化反应及机理

Fig.23 Alkylation and mechanism of HFO-1234yf with alkyl zinc reagents

够理想(图 22)。Luo 等^[48]则在 Ni 催化下通过 HFO-1234yf 与烷基锌试剂发生 C(sp²)-F 键选择性烷基化，合成了一系列 2-三氟甲基烯烃，催化体系为 Ni(cod)₂和吡啶-噁唑啉 Pyox 配体 L4，在 MeCN 或 THF 中室温 2 h 完成，机理研究指出 Ni 催化剂与底物形成三元环活性组分，随后取代 C(sp²)-F 键，

并经过烷基锌进攻实现催化剂的离去和循环，是一种条件温和、官能团耐受性广的 C-F 键活化的三氟甲基乙烯基化方案(图 23)。稍后，该团队又指出，该体系对 C-F 键的活化作用使得 HFO-1234yf 等氢氟烯烃的反应活性超过芳基溴、烯基氯等其他 C-X (X=Cl, Br, I) 试剂，从而突破传统键能规律，

实现独特化学选择性偶联^[49] (图 24)。

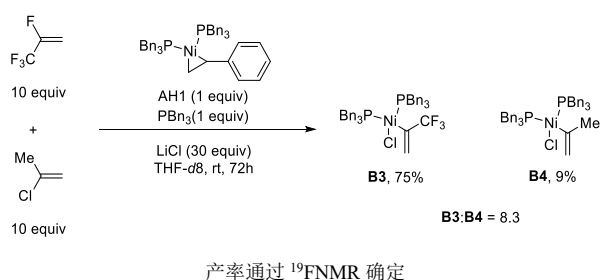


图 24 PBn₃ 负载的 Ni(0)-烯炔配合物 AH1 催化体系下 HFO-1234yf 和烯基氯的反应活性对比

Fig.24 Comparison of activities between HFO-1234yf and vinyl chloride in Ni(cod)₂ and Pyox ligand L4 catalytic system

前述铜催化剂(IPr)CuO^tBu 催化的 C-B 偶联, 对 HFO-1234yf 同样适用, 底物为(Bpin)₂, 合成三氟甲基取代烯基硼酸酯, 核磁产率 65%^[31]; 前述铜催化剂(IPr)CuF 催化的 C-Si 偶联, 对 HFO-1234yf 也同样适用, 底物为 PhMe₂Si-Bpin, 合成三氟甲基取代烯基硅烷, 核磁产率和分离产率分别为 75%和 52%^[32] (图 25); 前述 N,N'-双(2,6-二异丙基苯基)-β-二亚胺合铝(I)在同等反应条件下与 HFO-1234yf 发生反应, 对应氟代烯基铝配合物核磁产率高达 86%^[40] (图 26)。

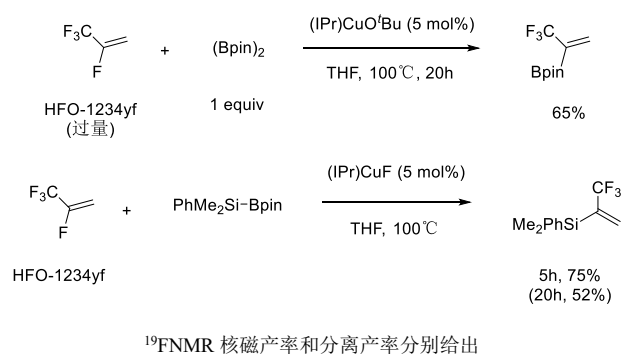


图 25 HFO-1234yf 与(Bpin)₂/PhMe₂Si-Bpin 的铜催化偶联反应

表 4 HFO-1234yf 与芳基硼酸的钯催化氧化 Heck 偶联反应

Tab.4 Palladium catalyzed oxidation and Heck coupling reaction between HFO-1234yf and arylboronic acids

序号 ¹⁾	底物 1	产物 3	产率/% ²⁾	Z/E 异构比 ³⁾
1			89 (79)	99:1

Fig.25 Copper catalyzed coupling reaction of HFO-1234yf and (Bpin)₂/PhMe₂Si-Bpin

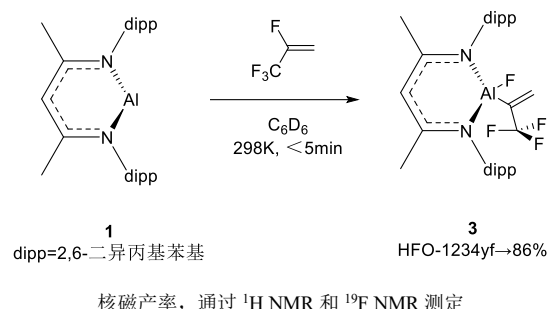
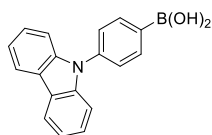
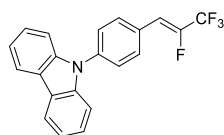


图 26 HFO-1234yf 与 N,N'-双(2,6-二异丙基苯基)-β-二亚胺合铝(I)的配位反应

Fig.26 Coordination of HFO-1234yf with N, N'-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-β-Diimine Aluminum (I)

C-H 键活化方面, 因三氟甲基吸电子性导致 H 原子钝化, 反应相对比较困难, 相关报道较少。除前述与硫醇盐发生的亲核取代可实现 S 原子与 HFO-1234yf 的 1 号位 C 原子偶联外, Li 等^[50]首先在钯催化氧化 Heck 反应体系中实现了 HFO-1234yf 与芳基硼酸的偶联反应, 研究筛选了 Pd(PhCN)₂Cl₂ 为钯催化剂, 三环己基膦 (PCy₃) 为配体, 以碳酸氢钠作为碱, 并添加物质的量比相当于芳基硼酸 2 倍的过氧化苯甲酰 (BPO) 作为氧化剂, 经催化氧化过程合成一系列(Z)-β-氟-β-(三氟甲基)苯乙烯化合物, 且反应呈现 Z 型异构体占比 90%以上的立体选择性, 是 HFO-1234yf 通过 C-H 键活化引入三氟甲基乙烯基的典例 (表 4)。Li 等^[51]又对该反应进行了改进, 由钯/氧化钯纳米颗粒负载于氮掺杂石墨烯载体上制备 Pd/PdO@NGr-C 催化剂, 可在保证反应产率的前提下循环使用 5 次以上; 将氧化剂改为双氧水, 提升了反应的环保性, 且延续了原反应体系高产率和高立体选择性的优点 (表 5)。

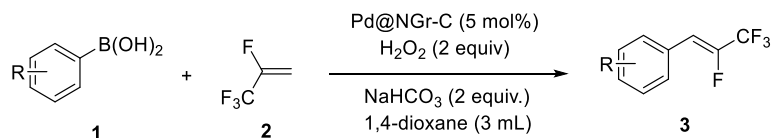
2			90 (78)	96:4
3			87 (75)	97:3
4			77 (69)	97:3
5			78 (62)	97:3
6			56 (42)	97:3
7			71 (69)	98:2
8			54 (48)	96:4
9			71 (60)	97:3
10			69 (58)	95:5
11			67 (61)	93:7
12			73 (68)	>99:1
13			71 (61)	98:2
14			68 (62)	96:4
15			67 (50)	96:4
16			82 (69)	96:4
17			77 (59)	97:3
18			64 (52)	97:3
19			65 (58)	99:1



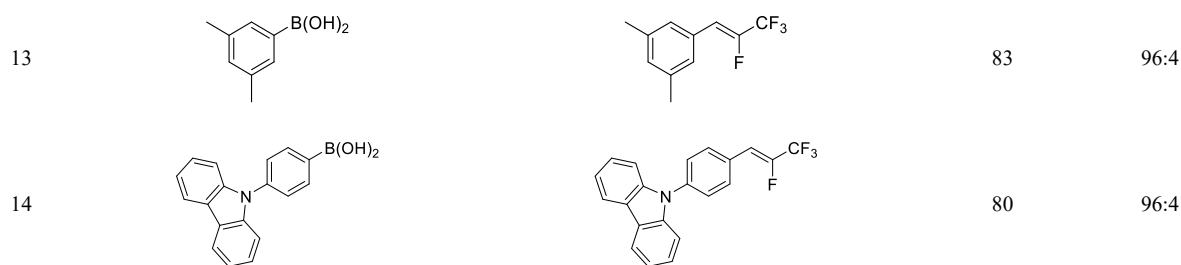
注: 1)反应条件: 1.0 mmol 芳基硼酸 1、18 mmol 化合物 2、5 mol %Pd(PhCN)₂Cl₂、10 mol %PCy₃、2 mmol NaHCO₃、2 mmol BPO、3.0 mL 1,4-二氧六环, 110°C, 14 h; 2)核磁产率通过 ¹⁹F NMR 并使用对氟苯乙酮作为内标来测定, 括号中为分离产率; 3)通过 ¹⁹F NMR 测定。

表 5 HFO-1234yf 与芳基硼酸的负载钯催化双氧水氧化 Heck 偶联反应

Tab.5 Heck coupling reaction of HFO-1234yf with arylboronic acids catalyzed by palladium and oxidized by hydrogen peroxide

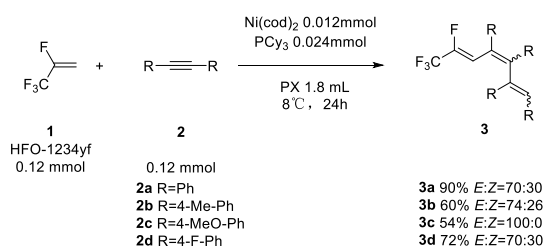


序号 ¹⁾	底物 1	产物 3	产率/% ²⁾	Z/E 异构比
1			95	99:1
2			86	97:3
3			78	97:3
4			86	97:3
5			88	97:3
6			77	96:4
7			72	94:6
8			81	99:1
9			79	96:4
10			81	93:7
11			91	96:4
12			87	96:4

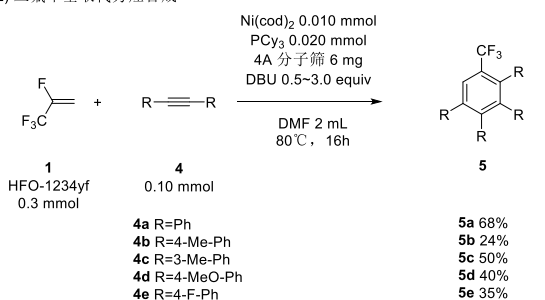


注: 1)反应条件: 化合物 1 (1.0 mmol)、化合物 2 (2.0 mmol)、Pd/PdO@NGr-C (5 mol%)、NaHCO₃ (2.0 mmol)、H₂O₂ (30%、2.0 mmol)、1,4-二氧六环 (2.0 mL)、80 °C、12 h; 2)分离产率。

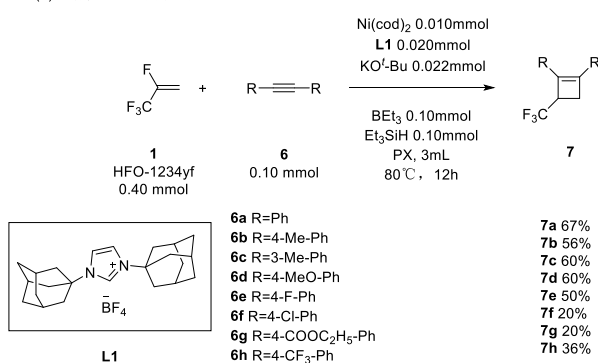
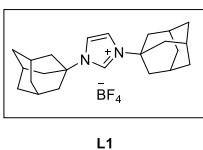
(1) 四氟三烯合成



(2) 三氟甲基取代芳烃合成



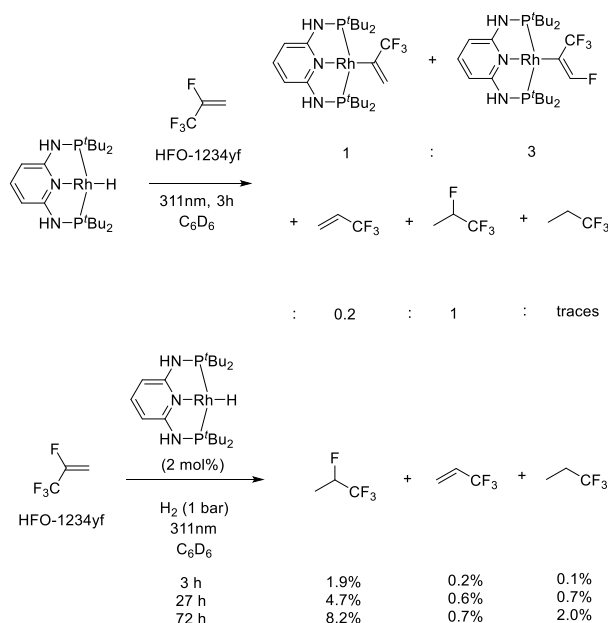
(3) 三氟甲基环丁烯合成



(1) 为核磁产率, 通过 ¹H NMR 和 ¹⁹F NMR 测定; (2) (3) 为分离产率

图 27 HFO-1234yf 与二芳基炔合成四氟三烯/三氟甲基取代芳烃/三氟甲基环丁烯的反应

Fig.27 Reaction of HFO-1234yf and diarynyls to synthesize tetrafluorotrienes/trifluoromethyl arenes/trifluoromethyl cyclobutenes

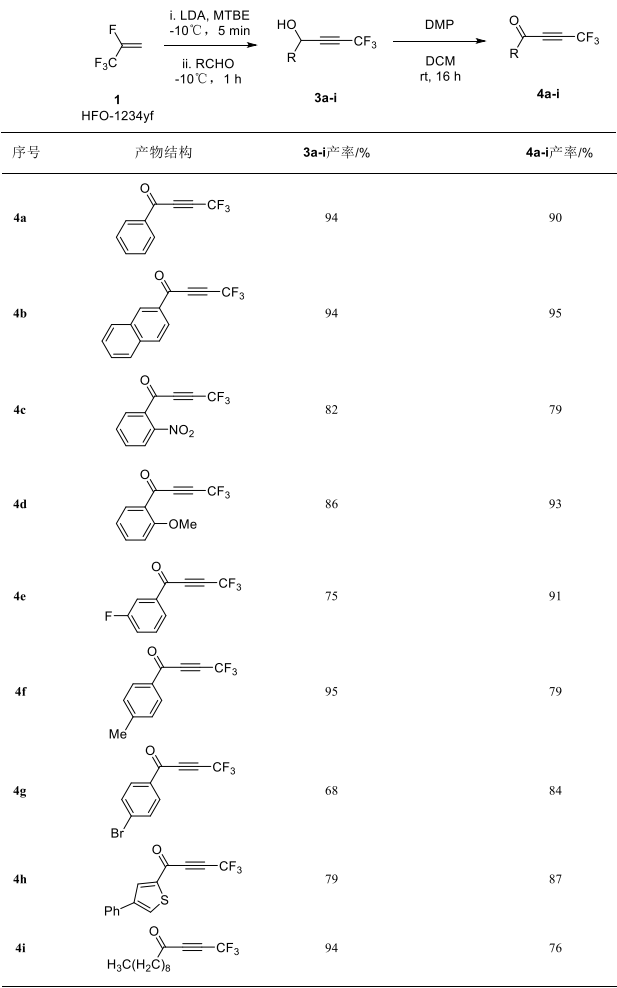


产物比例为核磁比, 通过 ¹H NMR、¹⁹F NMR 和 ³¹P NMR 测定

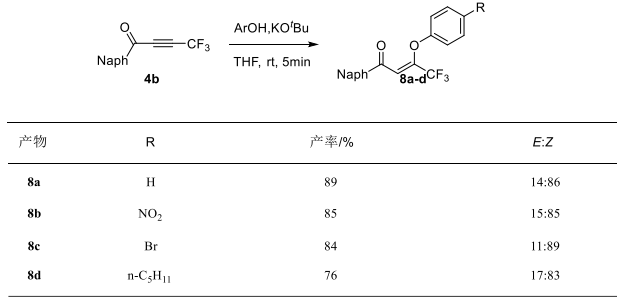
图 28 过量 HFO-1234yf 或氢气氛中的 HFO-1234yf 在 UV 照射下被铑配合物催化发生的 C-H/C-F 键活化反应

Fig.28 C-H/C-F bond activation of excessive HFO-1234yf or HFO-1234yf in a hydrogen atmosphere catalyzed by rhodium complex under UV irradiation

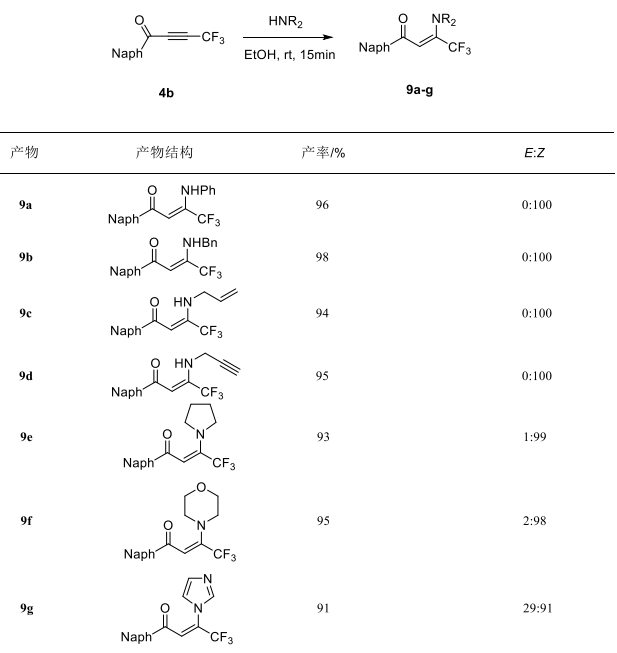
(1) 三氟甲基炔酮合成



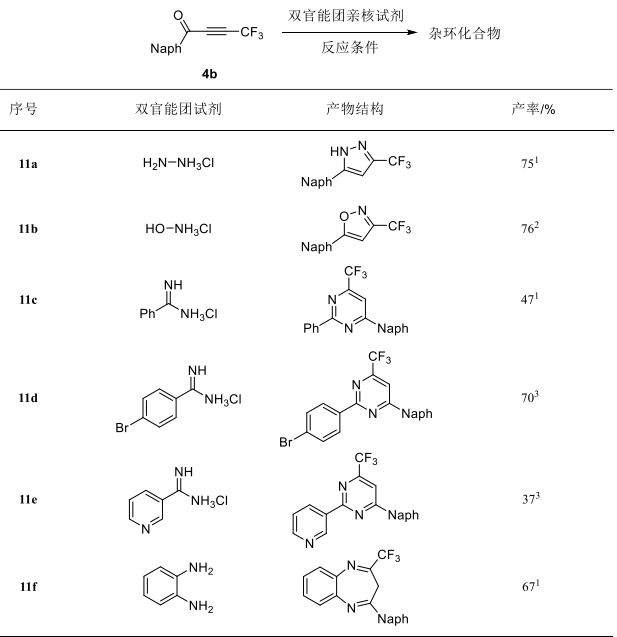
(2) 与酚类亲核试剂反应



(3) 与胺类亲核试剂反应

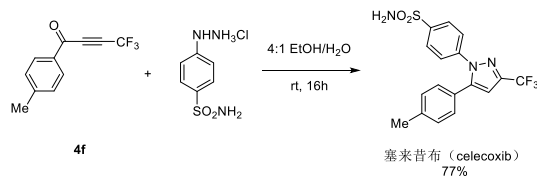


(4) 与双官能团亲核试剂反应



1)EtOH, rt, 16h; 2)1equiv. K₂CO₃, EtOH, 80℃, 16h; 3)EtOH, 80℃, 16h

(5) 塞来昔布合成



所有数据均为分离产率

表 6 由 HFO-1234yf 制备新砌块三氟甲基炔酮及其相关反应

Tab.6 Preparation of new block trifluoromethylalkyne ketone from HFO-1234yf and its related reactions

将 HFO-1234yf 的 C-H 键活化与脱氟偶联、环加成等反应关联起来,能够合成一些更复杂的三氟甲基乙烯基取代化合物。Ichikawa 等^[52]以二芳基炔和烷基芳基炔为底物,报道了 HFO-1234yf 在 $\text{Ni}(\text{cod})_2/\text{PCy}_3$ 催化体系下可发生的三类反应:(1) HFO-1234yf 和芳基炔以 1:2 的物质的量比发生 C-H 活化和 C-C 偶联,合成四氟三烯;(2) 以同样的物质的量比, C-H 活化、C-C 偶联的同时发生脱氟和关环,合成三氟甲基取代芳烃;(3) HFO-1234yf 和芳基炔以 1:1 的物质的量比发生[3+2]环加成反应,合成三氟甲基环丁烯(图 27)。三类反应都具有比较理想的核磁/分离产率和底物基团耐受性,对于三氟甲基乙烯基参与构建的复杂含氟官能分子构建具有显著意义。

在一些特定催化条件下, HFO-1234yf 的 C-H 键和 C-F 键也可同时被活化, Richter 等^[53]新近发现一类铑中心吡啶基钳形配合物,可在氢气氛和 311nm UV 照射下,催化 HFO-1234yf 同时发生 C-F 活化、C-H 活化、1,2-氟迁移、加氢、加氢脱氟等反应,生成两种不同位点的三氟甲基乙烯基化铑配合物,以及少量氢氟烃等副产物,揭示了这类含氟砌块的多反应位点在官能团引入方面的潜力(图 28)。

Murray 等^[54,55]还以 HFO-1234yf 为原料开发了全新的三氟甲基乙烯基砌块——3,3,3-三氟丙炔锂($\text{CF}_3\text{C}\equiv\text{CLi}$)及其与醛反应并经过重排和氧化得到的三氟甲基炔酮($\text{CF}_3\text{C}\equiv\text{COR}$),反应体系以甲基叔丁基醚(MTBE)为溶剂,在-10°C进行,首先以二异丙基氨基锂(LDA)为锂源,发生脱氟消除得到三氟丙炔锂,然后与醛加成得到三氟炔丙醇,最后由 Dess-Martin 氧化剂(DMP)氧化得到三氟甲基炔酮。研究列举了该新型砌块可发生的几类重要反应如:(1)与酚/胺类亲核试剂加成,得到(Z)-型异构体选择性>70%的三氟甲基烯醚/胺;(2)与双官能团亲核试剂发生一步环化缩合反应,以理想产率得到吡唑、异噁唑、噻啶和苯并二氮卓等一系列三氟甲基取代的杂环化合物;(3)通过上一条反应策略,实现了重要抗炎药物塞来昔布(celecoxib)的高效合成,总产率 58%,实现了廉价的氢氟烯烃向高附加值的含氟药物及相关中间体的转化(表 6)。

综上所述, HFO-1234yf 作为三氟甲基乙烯基化反应砌块,可通过针对性选择底物种类和反应体

系,实现不同位点的活化和对应含氟取代基的构建和引入,且与其他反应相关联,能够制备大量具有复杂结构的含氟功能分子,是一类来源广泛、环境友好且具有重要合成价值的含氟砌块,必将在未来得到更广泛的使用。

4 (E/Z)-1,2,3,3,3-五氟-1-丙烯

1,2,3,3,3-五氟-1-丙烯(HFO-1225ye, CAS 号为 2252-83-7)是近年来得到重点关注和使用的一种新型环保的氢氟烯烃制冷剂,具有顺反异构体,(Z)-HFO-1225ye 和(E)-HFO-1225ye 沸点分别为-19°C 和-15°C, ODP=0, GWP≈1, 是汽车、商用及家用空调制冷剂的环保替代品,也作为发泡剂和传热工质使用,并与其他制冷剂进行混配。HFO-1225ye 的结构特征是 1 号位 C 原子连接着分子内唯一的 H 原子,而 2 号位 C 原子同时被三氟甲基和 F 原子取代,亲核活性位点主要为 1 号位 C 原子,使得该化合物成为引入 2,3,3,3-四氟丙烯基的关键砌块。

HFO-1225ye 与含氧/含硫亲核试剂的简单偶联反应很早就有报道,例如 Haszeldine 等^[56]通过甲醇、甲醇钠、甲硫醇钠和二甲胺等分别与 HFO-1225ye 合成 1 号位 C 原子被取代的三氟甲基乙烯基醚/硫醚/胺(图 29); C-N 偶联方面, Rajchel 等^[57]报道了 HFO-1225ye 与尿嘧啶、胸腺嘧啶、腺嘌呤等含氮杂环化合物在 NaH/DMF、70°C下发生亲核加成-消除,以高分离产率(57%~74%)合成一系列 N-(2,3,3,3-四氟丙烯基)氟代烯胺,且(Z)-型异构体选择性高达 79%~90%(图 30)。研究还讨论了该异构体中存在的 C-H...O / C-H...N 弱氢键,使得三氟甲基乙烯基化后的分子整体呈平面构象,结构较为稳定。

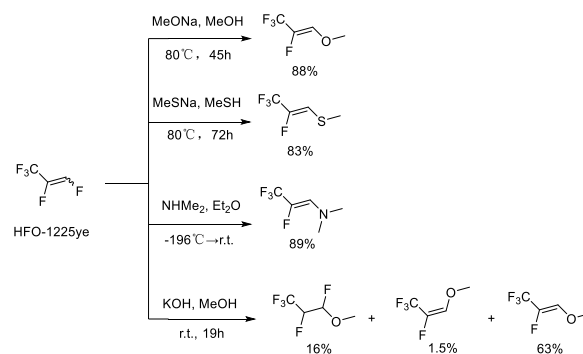


图 29 HFO-1225ye 与含氧/含硫亲核试剂的偶联反应

Fig.29 Coupling reaction of HFO-1225ye with oxygen/sulfur nucleophiles

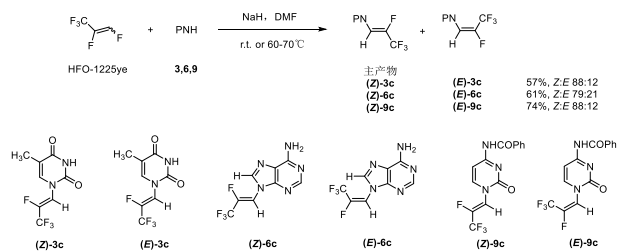


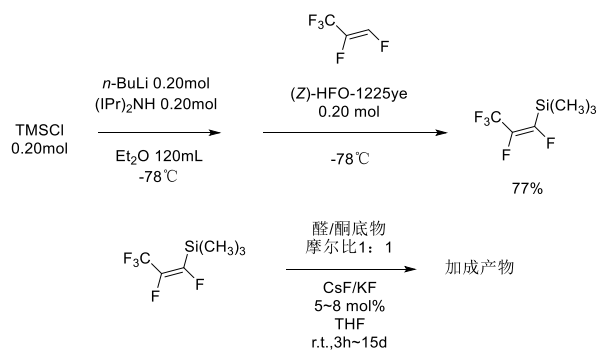
图 30 HFO-1225ye 与含氮杂环化合物的加成-消除反应

Fig.30 Addition-elimination of HFO-1225ye with nitrogenous heterocyclic compounds

HFO-1225ye 的 C-C 偶联主要依赖于 1 号位 C 原子上的 C-H 活化, 该 H 原子可在正丁基锂 (*n*-BuLi) 存在条件下被夺取, 生成五氟丙烯基锂中间体, 该中间体可与碘、溴、碘甲烷、三甲基硅烷、二氧化碳等多种亲电试剂发生立体专一性反应, 高效构建卤代、烷基化、硅基化及羧基化的 2,3,3,3-四

表 7 (Z)-HFO-1225ye 合成(E)-全氟丙烯基三甲基硅烷及其与醛/酮类化合物的加成反应

Tab.7 Synthesis of (E)-Perfluoropropenyltrimethylsilane from (Z)-HFO-1225ye and its additive reactions with aldehydes/ketones



序号	底物	催化剂	产物	产物编号	产率/%
1		CsF		4	66
2		CsF		5	48
3		CsF		6	~50 ¹⁾
4	多聚甲醛	KF		7	45 ¹⁾
5		CsF		8	28 ^{1,2)}
6		CsF		9	45
7		CsF	-	-	-

1)核磁产率, 通过 ¹⁹FNMR 测定; 2) -30 °C 反应产率

氟丙烯类化合物^[58] (图 31)。

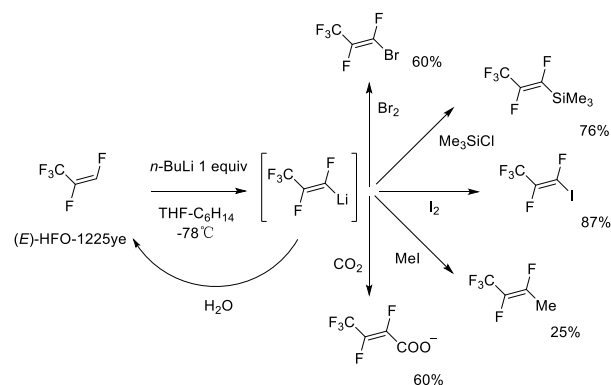
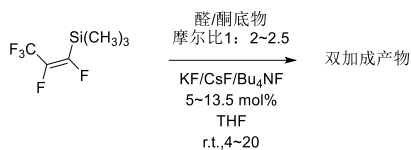
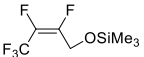
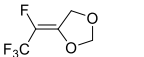
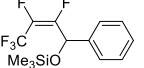
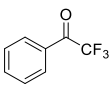
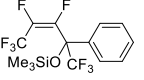
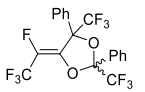
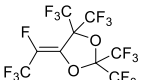
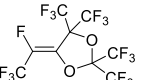


图 31 (E)-HFO-1225ye 经 *n*-BuLi 处理后制备的系列 2,3,3,3-四氟丙烯类化合物

Fig.31 Series of 2,3,3,3-tetrafluoropropenyl compounds prepared by treating (E)-HFO-1225ye with *n*-BuLi



序号	底物	催化剂 KF	催化剂 CsF	催化剂 Bu ₄ NF
1	多聚甲醛	 45%	 25%	-
2		-		FsiMe ₃ 复杂混合物
3		-	 48%	 73% (60:40)
4			 69%	-

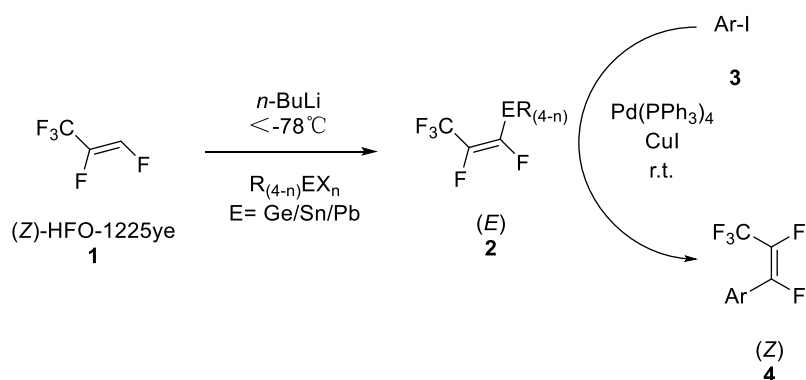
注：所有数据均为分离产率。

在该反应基础上，Larichev 等^[59]还发展了 HFO-1225ye 经 C-Si 偶联得到的全氟丙烯基硅烷，作为一种全新的 1,2,3,3,3-五氟丙烯基砌块：首先将 (Z)-HFO-1225ye 在低温下经 *n*-BuLi 处理，并将去质子化产物用三甲基氯硅烷 (TMSCl) 捕获，即合成该砌块(*E*)-全氟丙烯基三甲基硅烷；该砌块主要用于与醛/酮类化合物在室温和氟盐 (KF/CsF) 存在条件下反应，发生 1,2,3,3,3-五氟丙烯基的高效转移，生成立体专一性(*Z*)-CF₃CF=CF-片段的仲/叔醇三甲基硅醚；部分底物可以 2 倍物质的量比与该砌块发生双加成反应，形成五元二氧戊环结构(表 7)。该试剂为含氟烯烃骨架的构建提供了新方法，特别是以硅烷作为中间体制备反应砌块，得以保留氢氟烯烃底物构型，保证反应的立体选择性，在三氟甲基乙烯基化反应的研究领域具有推广意义。

表 8 (Z)-HFO-1225ye 的 C-Hg/Ge/Sn/Pb 偶联及五氟丙烯基锡试剂与芳基卤代物的反应

Tab.8 C-Hg/Ge/Sn/Pb coupling of (Z)-HFO-1225ye and the reaction of Sn-pentafluoropropyl reagents with aryl halides

(Z)-HFO-1225ye 经 *n*-BuLi 处理后的 C-Hg/Ge/Sn/Pb 偶联也已被 Brisdon 等发现^[60,61]，反应底物为一系列苯基/烷基取代的 Hg/Ge/Sn/Pb 卤化物，均以理想分离产率生成单一(*E*)-构型的五氟丙烯基配合物；对产物的衍生反应研究还发现，三丁基五氟丙烯基锡试剂可高效参与钯催化下的芳基碘代物 C-C 偶联，高选择性生成 (*Z*)-芳基五氟丙烯 (表 8)；五氟丙烯基膦还可进一步发生氧化、硒化及与金属配位等反应，为含氟膦制备提供了新思路 (表 9)。Porath 等^[62]则以同样的思路将三氯化镓和三氯化铟作为底物，进行 (Z)-HFO-1225ye 与金属元素的偶联，分别合成四(*E*)-五氟丙烯基)镓酸盐和铟酸盐，但分离产率不高 (19%和 38%)，仍有待优化探索 (图 32)。



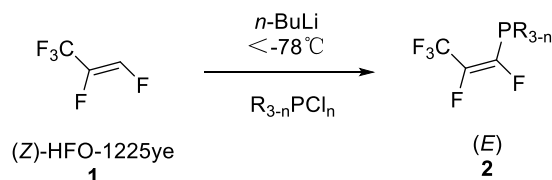
序号	配合物 2 结构式	配合物 2 分离产率/%
1	Hg(CF=CFCF ₃) ₂	68
2	PhHg(CF=CFCF ₃)	54
3	Ph ₃ Sn(CF=CFCF ₃)	82
4	Ph ₂ Sn(CF=CFCF ₃) ₂	54
5	PhSn(CF=CFCF ₃) ₃	42
6	Sn(CF=CFCF ₃) ₄	15
7	<i>n</i> -Bu ₃ Sn(CF=CFCF ₃)	91
8	<i>n</i> -Bu ₂ Sn(CF=CFCF ₃) ₂	-
9	Ph ₃ Ge(CF=CFCF ₃)	67
10	Ph ₃ Pb(CF=CFCF ₃)	65

序号	底物 3	Sn 配合物 2	产物 4 (核磁产率/%)
1	PhI	Bu ₃ Sn(CF=CFCF ₃)	Ph(CF=CFCF ₃) (27)
2	PhI	Ph ₃ Sn(CF=CFCF ₃)	Ph(CF=CFCF ₃) (10)
3	PhI	Bu ₂ Sn(CF=CFCF ₃) ₂	Ph(CF=CFCF ₃)
4	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ I	Bu ₃ Sn(CF=CFCF ₃)	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ (CF=CFCF ₃) (86)
5	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ I	Bu ₃ Sn(CF=CFCF ₃)	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ (CF=CFCF ₃) (83)
6	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ I	Bu ₃ Sn(CF=CFCF ₃)	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ (CF=CFCF ₃) (>97)
7	PhCH ₂ Br	Bu ₃ Sn(CF=CFCF ₃)	PhCH ₂ (CF=CFCF ₃) (42)
8	(<i>p</i> -I-C ₆ H ₄ OCH ₂) ₂	Bu ₃ Sn(CF=CFCF ₃)	(CH ₂ OC ₆ H ₄ (CF=CFCF ₃)) ₂ (>97)

注：反应使用 THF 作溶剂，室温进行。

表 9 (Z)-HFO-1225ye 的 C-P 偶联及五氟丙烯基膦试剂的氧化、硒化和配位反应

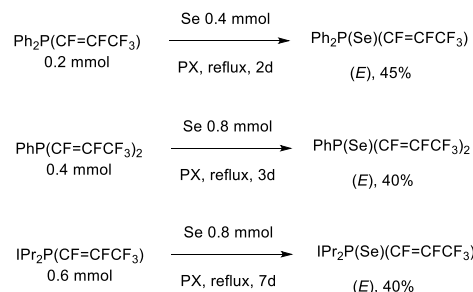
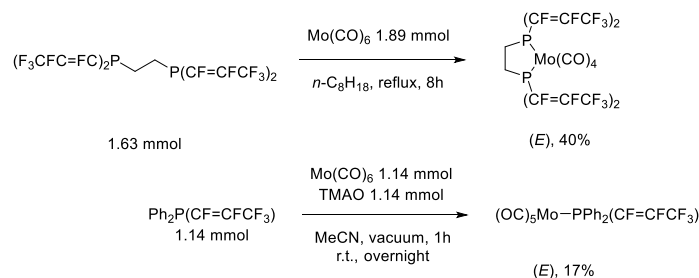
Tab.9 C-P coupling of (Z)-HFO-1225ye and the oxidation, selenization, and coordination of P-pentafluoropropyl reagents



序号	配合物 2 结构式	配合物 2 分离产率/%
1	Ph ₂ P(CF=CFCF ₃)	75
2	PhP(CF=CFCF ₃) ₂	85

1.氧化反应

2. 碘化反应


$$\begin{array}{ccc} \text{IPr}_2\text{P}(\text{CF}=\text{CFCF}_3) & \xrightarrow[\text{H}_2\text{O} + \text{EtOH}]{\text{K}_2\text{PdCl}_4, 0.3 \text{ mmol}} & (\text{F}_3\text{CFC}=\text{C})\text{IPr}_2\text{P}(\text{CF}=\text{CFCF}_3) \\ 0.8 \text{ mmol} & & \text{Cl} \quad \text{Cl} \\ & & \text{r.t., 2d} \\ & & \text{trans, (E), 50\%} \end{array}$$


所有数据均为分离产率, TMAO: 氧化三甲胺

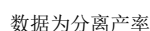


Fig.32 4:1 Coordination of (Z)-HFO-1225ye with Ga/In chlorides



Fig.33 Electrophilic addition of HFO-1225ye with tetrafluoroethylene

HFO-1225ye 的 2 号位 C-F 键可在特定条件下被活化, Noveski 等^[64]报道了氢化三乙基膦铑配合物 $[\text{RhH}(\text{PEt}_3)_4]$ 与 (*E*)-HFO-1225ye 在室温下以苯作为溶剂, 以 $\text{Et}_3\text{N}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 作碱, 生成铑烯基配合物 $[\text{Rh}\{(E)\text{-C}(\text{CF}_3)=\text{CHF}\}(\text{PEt}_3)_3]$ 、氟化铑配合物 $[\text{RhF}(\text{PEt}_3)_3]$ 以及 (*Z*)-HFO-1234ze (图 34)。该铑烯基配合物在氢气作用下, 可进一步加氢脱氟生成 1,1,1-

三氟丙烷, 且氟化铑配合物经三苯基硅烷处理, 可实现原氢化铑催化剂的定量再生。该研究主要实现了 HFO-1225ye 经过加氢脱氟反应向 HFO-1234ze 的转变, 是较为罕见的 HFO-1225ye 的 2 号位 C-F 键活化案例, 有望在未来通过底物拓展, 将反应体系应用于更广泛的三氟甲基乙烯基化反应, 实现该砌块在 1,3,3,3-四氟丙烯基引入方面的关键突破。

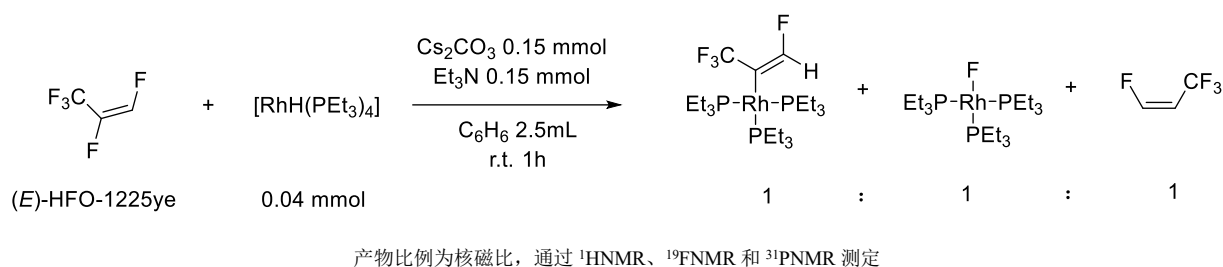


图 34 (*E*)-HFO-1225ye 在铑配合物 $[\text{RhH}(\text{PEt}_3)_4]$ 上的 2 号位 C-F 键活化反应

Fig.34 Activation of 2-C-F bond of HFO-1225ye on rhodium complex $[\text{RhH}(\text{PEt}_3)_4]$

综上所述, HFO-1225ye 是引入四氟丙烯基的重要合成砌块, 但受制于自身的反应活性, 反应条件较为苛刻, 主要依赖强碱对 1 号位 C-H 键的进攻, 以实现其向 2,3,3,3-四氟丙烯基活性中间体的转化。(Z)-HFO-1225ye 经 *n*-BuLi 处理后能够与许多金属和非金属卤化物发生取代反应, 生成的五氟丙烯基化合物又具备反应活性, 能够以高产率和高立体选择性实现 (*Z*)-五氟丙烯基的转移, 是该砌块在三氟甲基乙烯基化反应领域的主要应用思路。在 2 号位 C-F 键活化、1,3,3,3-四氟丙烯基引入方面, 该化合物还有待深入研究。

5 (*E/Z*)-1,1,1,4,4,4-六氟-2-丁烯

1,1,1,4,4,4-六氟-2-丁烯 (HFO-1336mzz, CAS 号为 407-60-3) 是 C=C 双键两侧同时被 1 个三氟甲基取代的对称结构的氢氟烯烃, ODP=0, GWP≈2, 具有顺反异构体, (*Z*)-HFO-1336mzz 和 (*E*)-HFO-1336mzz 沸点分别为 33°C 和 8°C, 在室温常压下分别呈液态和气态, 应用场景也存在区别, (*Z*)-HFO-1336mzz 可用作热泵工质、发泡剂、清洗剂和热传导液, (*E*)-HFO-1336mzz 则在两相冷却液和绝缘气体等领域受到关注^[65,66]。

HFO-1336mzz 作为含氟砌块因其自身的稳定性受到较多局限, C-H 键活化较为困难, 当前较为普遍的策略是先以氯、溴、氯化碘等卤素对双键进行加成, 然后在碱性条件下脱卤化氢, 从而实现 C-

H 键向 C-X 键 (X=Cl, Br, I) 的转变, 为三氟甲基乙烯基化反应设计活性位点。例如 Kirij 等^[67]列举了 HFO-1336mzz 通过 Br_2 加成-脱 HBr 得到 (*E/Z*)-2-溴-1,1,1,4,4,4-六氟-2-丁烯, 通过 ICl 加成-脱 HCl/HI 分别得到 (*E/Z*)-2-碘-1,1,1,4,4,4-六氟-2-丁烯和 (*E/Z*)-2-氯-1,1,1,4,4,4-六氟-2-丁烯等。该系列卤代氢氟烯烃能够在 *n*-BuLi 作用下生成 1,1,4,4,4-五氟-1,2-联烯, 或通过格氏试剂, 实现其对 4-氟苯甲醛的亲核加成等 (图 35)。但该研究涉及的加成和消除反应都存在立体选择性问题, 产物 *E/Z* 异构比不统一, 路线的合成效率、原子经济性和环保性较低。

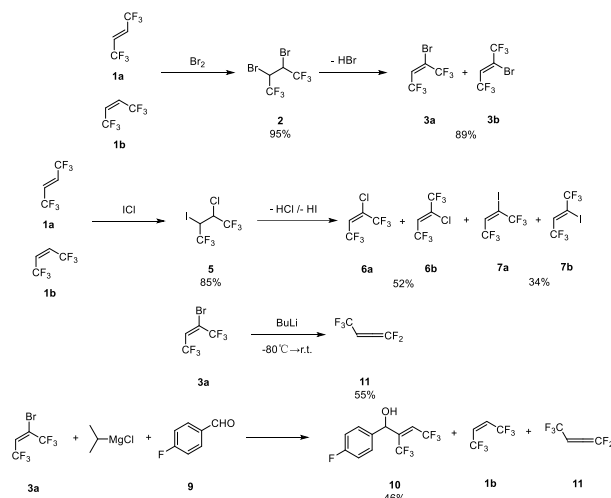


图 35 HFO-1336mzz 的卤化及后续三氟甲基乙烯基化反应

Fig.35 Halogenation and subsequent trifluoromethylvinylation of HFO-1336mzz

除以上卤化-脱卤化氢的间接路线外，直接实现 HFO-1336mzz 的 C-H 键活化的反应报道很少。Petrov 等^[68]在单质 S 和 CsF 催化下，将 HFO-1336mzz 与 2,2,4,4-四(三氟甲基)-1,3-二硫杂环丁烷长时间混合，以 55% 的产率合成了 2,2,4,5-四(三氟甲基)-1,3-二硫杂环戊烯（图 36），但 C-H 键活化和 C-S 偶联的相关反应机理尚未完全明确，应用范围有限。

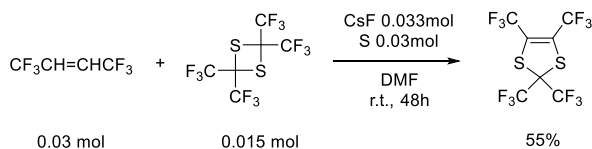


图 36 HFO-1336mzz 的 C-H 活化和 C-S 偶联反应

Fig.36 C-H activation and C-S coupling reaction of HFO-1336mzz

(Z)-HFO-1336mzz 还可以交叉复分解反应的形式向其他分子引入三氟甲基乙烯基，VenkatRamani 等^[69]首先发现了高氧化态钼卡宾配

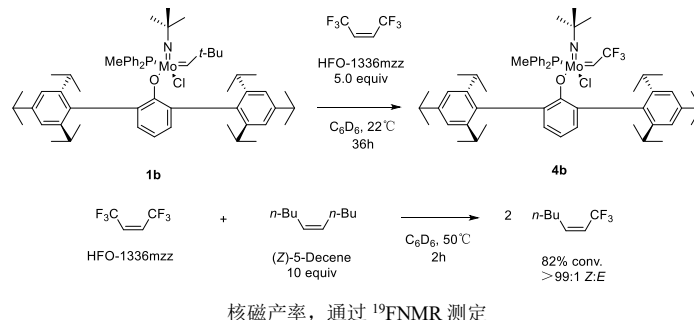
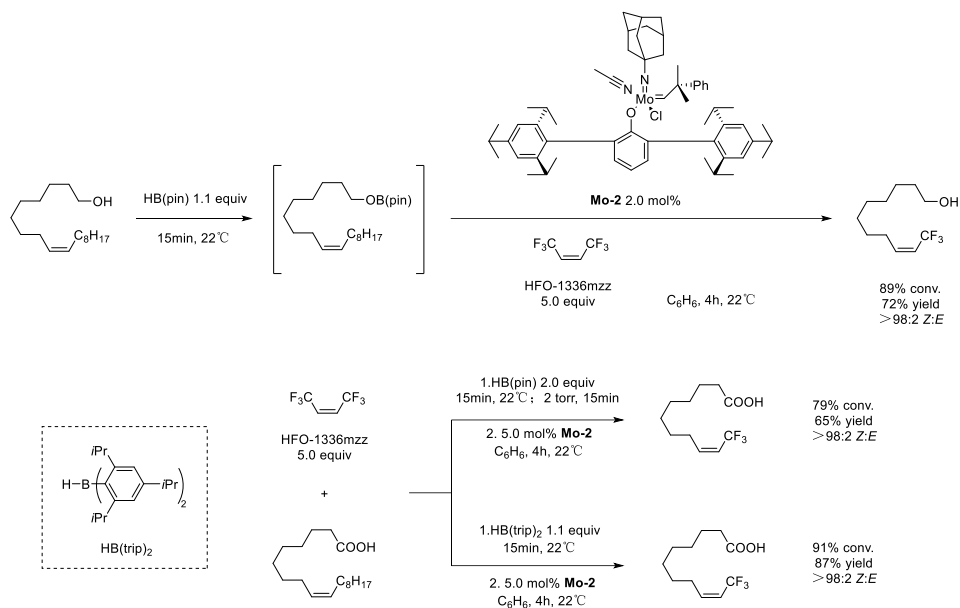


图 37 钼卡宾催化剂制备及其催化的(Z)-HFO-1336mzz 与(Z)-5-癸烯的复分解反应

Fig.37 Preparation of Mo carbene catalyst and the catalytic decomposition of (Z)-HFO-1336mzz and (Z)-5-decene

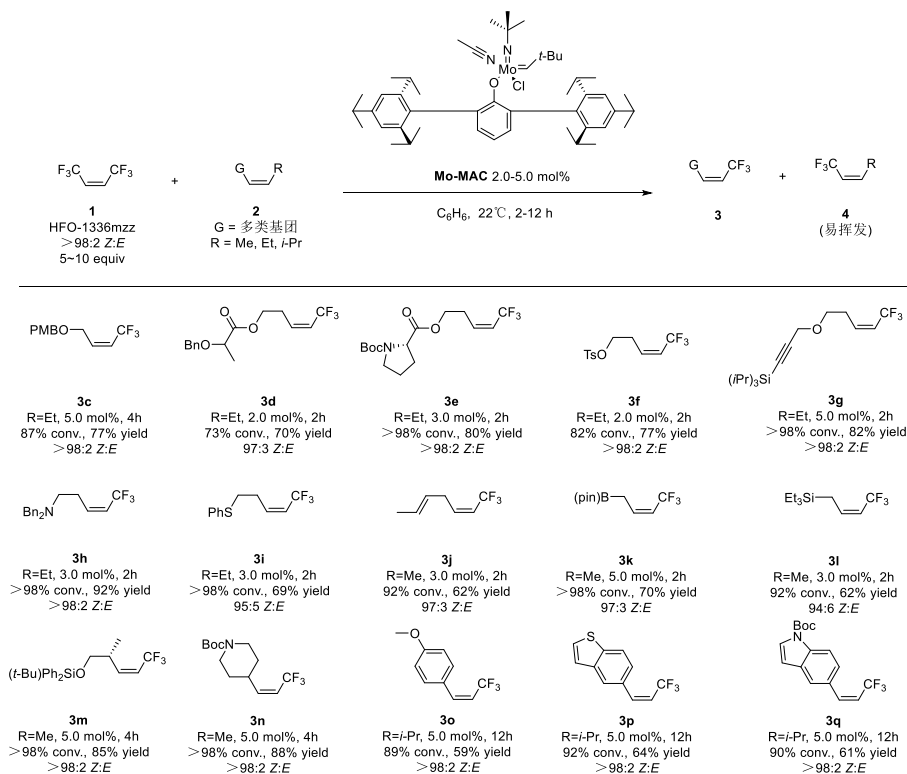
合物 $\text{Mo}=\text{CHX}$ ($\text{X}=\text{Cl}$, CF_3 , CN) 在含氟烯烃交叉复分解反应方面的催化活性和立体选择性，合成了相关催化剂并对 (Z)-HFO-1336mzz 与 (Z)-5-癸烯的交叉复分解反应进行了尝试（图 37）。Mu 等^[70]设计了一种针对烯烃复分解反应的无痕保护策略，用于解决含有羟基和羧基的烯烃对复分解催化剂的毒化问题：将羟基/羧基烯烃用频哪醇硼烷和双(2,4,6-三异丙基苯基)硼烷[HB (pin)/HB (trip)₂]保护，在 Mo/Ru 催化下与偶联组分进行反应，其中与 (Z)-HFO-1336mzz 的反应分离产率 >70%，(Z)-三氟甲基取代烯烃的立体选择性 >95%（图 38）。该团队还针对 (Z)-HFO-1336mzz 开发了专用催化剂钼单芳氧基氯化物 (Mo-MAC)，实现了该砌块在室温下与酯、醚、氨基、炔基、硼基等官能团取代的一系列烯烃的交叉复分解反应，分离产率均在 50% 以上，且产物几乎全为 (Z)-构型 (>98%)，在克服 HFO-1336mzz 的反应惰性方面取得了进展^[71,72]（图 39）。



数据为分离产率

图 38 HFO-1336mzz 与油醇/油酸在 HB(pin)保护和钼卡宾催化下的复分解反应

Fig.38 HB(pin)-protected and Mo carbene-catalyzed decomposition of HFO-1336mzz and oleyl alcohol/oleic acid



反应立体选择性通过 ¹H NMR 分析确定 (±2%)；反应产率为分离产率 (±5%)

图 39 HFO-1336mzz 与烯烃在钼单芳氧基氯化物 (Mo-MAC) 催化下的交叉复分解反应

Fig.39 Cross metathesis reactions of HFO-1336mzz with olefins catalyzed by Mo-MAC

HFO-1336mzz 中的两个位置对称的三氟甲基 促成了整个分子的结构稳定性和化学惰性,但也有

研究实现了三氟甲基 C(sp³)-F 键的活化，例如 Phillips 等^[73]开发了一种无金属、室温、一锅法的含氟烯烃脱氟烷基化方法，使用环状氨基卡宾稳定的硼氢化物（cAAC-BH₃）为催化剂，实现 HFO-1234yf、HFO-1234ze 和 HFO-1336mzz 的 C(sp³)-F 脱氟烷基化，生成双氟取代烯烃（图 40）。但 HFO-1336mzz 的双键已经在反应过程中发生了迁移，导致产物不具备三氟甲基乙烯基结构，未能在这方面实现 HFO-1336mzz 作为含氟砌块的反应突破。

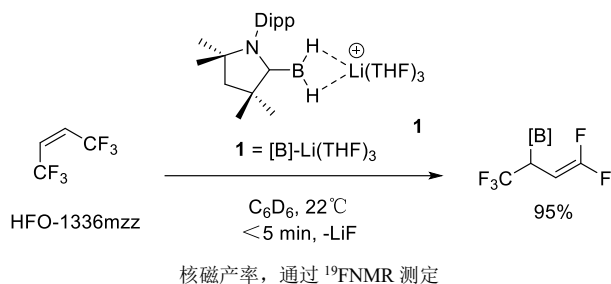


图 40 HFO-1336mzz 的 C(sp³)-F 脱氟烷基化反应

Fig.40 C(sp³)-F defluoroalkylation of HFO-1336mzz

表 10 HFO-1336mzz 与四氟乙烯的亲电加成反应产物组成

Tab.10 Composition of electrophilic addition products between HFO-1336mzz and tetrafluoroethylene

$\text{CF}_3\text{CH}=\text{CHCF}_3 + \text{CF}_2=\text{CF}_2$ 1 mol 0.7 mol		$\xrightarrow[\text{-45}^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}]{\text{SbF}_5 \text{ 0.037 mol}}$	153-10 isomer
$\text{CF}_3\text{CH}=\text{CHCF}_3 + \text{CF}_2=\text{CF}_2$ 0.5 mol 0.25 mol		$\xrightarrow[\text{-10}^\circ\text{C} \rightarrow \text{r.t.}]{\text{AlCl}_2\text{F 0.017 mol}}$	153-10 isomer
化合物		催化剂	催化剂
		SbF ₅	AlCl ₂ F
		GC-MS %	GC-MS %
原料	CF ₃ CH=CHCF ₃	18.2	8.3
产物 153-10 isomer	CF ₃ CH=CHCF ₂ CF ₂ CF ₃	30.3	40
	CF ₃ CF ₂ CH(CF ₃)CH=CF ₂	34.1	47.6
	CF ₃ CHFCH=CFCF ₂ CF ₃	5.7	0.4
产物 173-14 isomer	C ₈ F ₁₄ H ₂	11.6 (3 种异构体)	3.8 (2 种异构体)

HFO-1336mzz 和四氟乙烯的路易斯酸催化亲电加成反应由杜邦公司实现^[74]，催化剂为 SbF₅和氟氯化铝，在哈氏合金反应器中低温进行，然后恢复室温。GC-MS 分析两种催化剂的反应转化率及

产物分布如表所示（表 10），具有三氟甲基乙烯基结构的异构体选择性一般，该反应在延长碳链合成分子量更高的三氟甲基取代氢氟烯烃方面没有显著优势。

HFO-1336mzz 还可通过周环反应实现三氟甲基乙烯基结构的引入，Wiessler 等^[75]报道了室温氮气保护下，HFO-1336mzz 和氧杂二氮杂环（草酰胺脒）在 DMF 中混合，搅拌过夜后用乙酸乙酯和二异丙醚（DIPE）重结晶，得到 5,6-双三氟甲基-1,2,4-三嗪-3-羧酸乙酯，通过环加成反应成功构建了双三氟甲基取代的三嗪环化合物，但未提及相关反应收率（图 41）。

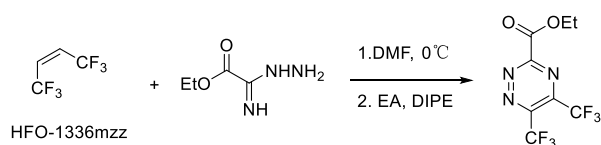


图 41 HFO-1336mzz 与草酰胺脒合成双三氟甲基取代三嗪的反应

Fig.41 Reaction of HFO-1336mzz and oxalidomide hydrazone to synthesize bis(trifluoromethyl) triazine

综上所述，作为分子结构对称的一类氢氟烯烃，HFO-1336mzz 的反应活性偏低，暂无成熟的三氟甲基乙烯基化反应体系。结合前述氢氟烯烃的反应规律并从结构分析可知，HFO-1336mzz 作为含氟砌块应主要通过对乙烯基相连的两个 C-H 键进行活化来实现三氟甲基乙烯基的引入，但目前成功实现这一反应策略的案例还很少，而主要依赖于卤化反应将 C-H 键转化为较易取代的 C-X 键（X=Cl, Br, I），相应增加了合成难度和成本。开发高效 C-H 键活化的反应体系，是该分子以及所有氢氟烯烃类反应砌块在未来值得进一步探索的领域。

6 总结与展望

本文主要总结了 5 种氢氟烯烃作为三氟甲基乙烯基砌块，向有机分子中引入这一官能团结构的反应类型和反应方法，各种氢氟烯烃的相关反应活性、主要反应位点和反应类型、适用底物范围、产率优劣及立体选择性差异等反应性质可简要总结如表 11 所示。通过对这五种砌块的相关报道进行横向对比，不难看出截至目前，HFO-1234ze 和 HFO-1234yf 是反应性质研究最彻底、反应策略最成熟的三氟甲基乙烯基砌块，HFO-1225ye 次之，TFP 和 HFO-1336mzz 的相关反应研究最少，应用

最困难。这一现状归根结底是由氢氟烯烃的反应性质所决定的。

表 11 氢氟烯烃作为三氟甲基乙烯基砌块的反应性质总结对比

Tab.11 Summary and comparison of reaction properties of HFOs as trifluoromethyl vinyl (C _{vinyl} -CF ₃) block						
HFOs	反 应 活 性	主要反 应位点	涉及反应类型	适用底物范围	产率评价	反应立体选择性
TFP	适 中	C(sp ²)- H	Heck 偶联、Suzuki 偶联、 Catellani 反应、C-O 偶 联、交叉复分解(含自偶 联)	芳基卤化物、苯硼酸、含氟 醇、TFP/其他 HFOs	交叉复分解产率理想, C- C 偶联产率一般, C-O 偶 联产率较差	涉及立体选择性的反应 (<i>E</i>)-式占优, C-O 偶联生成 区域异构体
HFO- 1234ze	较 强	C(sp ²)- F 和 C(sp ²)- H	C-C 偶联、C-O/S/N 偶 联、Heck 环化、C-B 偶 联、C-Si 偶联、交叉聚 合、金属配位反应	二苯乙炔、醇/酚/硫酚/磺酰 胺、苯硼酸酯、硼酸酯、硅 基硼酸酯、氢氟烯烃/全氟 烯烃/含氟亚胺、铝/铈配合 物	C-C 偶联、C-O/S/N 偶联、 C-B 偶联、C-Si 偶联、与 金属铝配合产率理想, Heck 环化、交叉聚合、与 金属铈配合产率一般	金属、无机碱催化偶联、C- B 偶联、交叉聚合产物(<i>E</i>)- 式占优,有机碱催化 C-O 偶 联和 C-Si 偶联(<i>Z</i>)-式占优, 脱氟硅基化反应构型翻转, 金属配位反应立体选择性 较差
HFO- 1234yf	较 强	C(sp ²)- F 和 C(sp ²)- H	C-O/S 偶联、C-C 偶联、 C-B 偶联、C-Si 偶联、 Heck 偶联、金属配位反 应、3,3,3-三氟丙炔锂制 备	醇/硫醇/硫酚(及盐)、金 属有机试剂、硼酸酯、硅基 硼酸酯、芳基硼酸、烷基芳 基炔、铝配合物、铈配合物、 酚/胺类亲核试剂、双官能 团亲核试剂	C-O/S 偶联、C-C 偶联产 率一般, C-B 偶联、C-Si 偶 联、Heck 偶联、金属配位、 3,3,3-三氟丙炔锂相关反 应产率理想	C-O 偶联具有区域选择性 完全相反的两种反应类型, 金属催化偶联(<i>E</i>)-式占优, Heck 偶联和 3,3,3-三氟丙炔 锂加成反应产物(<i>Z</i>)-式占优
HFO- 1225ye	适 中	C(sp ²)- F 和 C(sp ²)- H	C-O/S 偶联、C-N 偶联、 C-C 偶联、C-Si 偶联、 全氟丙烯基三甲基硅烷 制备、C-Hg/Ge/Sn/Pb/P 偶联、金属配位反应、亲 电加成	醇/硫醇(及盐)、胺、含氮 杂环化合物、卤素/卤代烃、 三甲基氯硅烷、醛/酮、苯基 /烷基取代的 Hg/Ge/Sn/Pb/P 卤化物、三氯化镓/三氯化 铟、铈配合物、四氟乙烯	C-O/S 偶联、C-N 偶联、C- C 偶联、C-Si 偶联、C- Hg/Ge/Sn/Pb/P 偶联、全氟 丙烯基三甲基硅烷相关反 应、亲电加成产率理想, 金属配位反应产率较差	C-N 偶联、醛酮加成(<i>Z</i>)-式 占优, C-Hg/Ge/Sn/Pb/P 偶 联和催化五氟丙烯基化反 应均发生构型翻转
HFO- 1336mzz	较 差	C(sp ²)- H	卤素加成-脱卤化氢、C- S 偶联、交叉复分解反 应、脱氟烷基化、亲电加 成、环加成	芳基醛、二硫杂环丁烷、官 能团取代烯烃、硼氢化物、 四氟乙烯、草酰胺脒	卤素加成-脱卤化氢产率 差, C-S 偶联、亲电加成产 率一般, 交叉复分解、脱 氟烷基化产率理想	交叉复分解反应(<i>Z</i>)-式占优

纵向考察氢氟烯烃化合物发生的反应,可知三氟甲基乙烯基化这一官能团引入过程主要以 C-F 活化和 C-H 活化来实现, C-F 活化可分别在无机/有机碱和过渡金属催化条件下实现, 氢氟烯烃的 C(sp²)-F 键能够比较方便地被各类亲核试剂取代, 实现广泛的偶联反应, 与双键相连的三氟甲基吸电

子效应恰好能够增加双键 C 原子的反应活性,使得 HFO-1234ze 和 HFO-1234yf 的这类反应很容易进行;然而三氟甲基的存在恰恰降低了 H 原子活性, 相应增加了 C-H 键的反应难度, 使得这类反应主要依赖于贵金属催化剂、有机强碱或氧化剂, 这是 HFO-1225ye 和 TFP 的主要反应策略。HFO-

1336mzz 既无可以断裂的 $C(sp^2)-F$ 键, 两个 $C(sp^2)-H$ 键又被对称的三氟甲基钝化, 是以 $C-H$ 活化最为困难, 尚未建立有效的反应体系。除以上两种反应外, 氢氟烯烃还能与自身及其他含氟烯烃实现交叉聚合、复分解及亲电加成, 或通过特定反应制备其他含氟砌块, 实现三氟甲基乙烯基在更复杂分子中的引入和构建。此外, 反应机理和区域/立体选择性研究也揭示了部分反应规律, 例如铜催化下与硼酸酯的偶联主要通过硼基/硅基铜的加成-消除来实现, 镍催化下与烷基锌试剂的偶联经历了氢氟烯烃与镍原子形成的三元环中间体, 以及通过改变亲核试剂来调节进攻位点, 能够实现区域异构的 $C-O$ 偶联等。

基于此, 最后对氢氟烯烃作为三氟甲基乙烯基合成砌块提出三点展望:

(1) 对已经建立的 $C(sp^2)-F$ 反应体系, 应当继续深入开展反应立体选择性和相关机理研究, 发展更多、更复杂的分子的三氟甲基乙烯基化反应;

(2) 对反应条件较为苛刻的 $C(sp^2)-H$ 活化, 应当着眼于提升反应体系的原子利用率和路线经济性, 寻找高危反应条件和昂贵催化剂的替代方案来突破当前的技术局限;

(3) 对反应活性较低的 HFO-1336mzz 等砌块, 可针对三氟甲基 $C(sp^3)-F$ 键的活化开展新的探索, 有望开发新的活性位点, 并以现有的各种含氟烯烃分子为含氟官能化反应提供更多选择。

参考文献:

- [1] Liu Y F, Jiang L Y, Wang H N, Wang H, Jiao W, Chen G Z, Zhang P L, Hui D, Jian X. *Nanotechnol. Rev.*, 2019, **8**(1): 573-586.
- [2] Hussain S M S, Adewunmi A A, Mahboob A, Murtaza M, Zhou X M, Kamal M S. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2022, **303**: 102634.
- [3] Ha S, Lim C, Lee Y S. *J. Ind. Eng. Chem.*, 2022, **111**: 1-17.
- [4] Mukherjee S, Rani U, Chandra G, Pal S. *Org. Biomol. Chem.*, 2025, **23**(35): 7821-7851.
- [5] Pérez-franco J C, Zerméño-ortega M R, Contreras C M, Canseco-gonzález D, Parra-unda J R, Avila-sorrosa A, Enríquez R G, Germán-acacio J M, Morales-morales D. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(2): 402.
- [6] Nair A S, Singh A K, Kumar A, Kumar S, Sukumaran S, Koyiparambath V P, Pappachen L K, Rangarajan T M, Kim H, Mathew B. *Processes*, 2022, **10**(10): 2054.
- [7] Liu Y P, Tian Q Y, Ge J, Wu X, Li Z H, Cheng G L. *Org. Biomol. Chem. Eur. J.*, 2024, **22**(31): 6246-6276.
- [8] Hassanpour A, Poor Heravi M R, Ebadi A, Hosseini A, Vessally E. *J. Fluor. Chem.*, 2021, **245**: 109762.
- [9] Khalid M, Mohammed S. *Orient. J. Chem.*, 2018, **34**(6): 2708-2715.
- [10] Zhang L, Li Y L, Huang D Y, Wu J J. *Asian J. Org. Chem.*, 2025, **14**(9): e00550.
- [11] Chen J Y, Huang J, Sun K, He W M. *Org. Chem. Front.*, 2022, **9**(4): 1152-1164.
- [12] Hong H L, Li Y B, Chen L, Li B, Zhu Z Z, Chen X W, Chen L, Huang Y B. *J. Org. Chem.*, 2019, **84**(9): 5980-5986.
- [13] Ma J J, Yi W B, Lu G P, Cai C. *Adv. Synth. Catal.*, 2015, **357** (16/17): 3447-3452.
- [14] Riesco-domínguez A, Wiel J, Hamlin T A, Beek B, Lindell S D, Blanco-ania D, Bickelhaupt F M, Rutjes F P J T. *J. Org. Chem.*, 2018, **83**(4): 1779-1789.
- [15] Xu Y, Tang Z F, Zhang X J, Qian Y H, Wang Q. *Guangdong Electr. Power.*, 2024, **37** (9): 45-55. 徐阳, 唐桢馥, 张晓晶, 钱艺华, 王青. 广东电力, 2024, **37** (9): 45-55.
- [16] ZLUS6197729B1. Markl M, Schaper W, Ort O, Jakobi H, Braun R, Krautstrunk G, Sanft U, Bonin W, Stark H, Pasenok S, Cabrera I. 2001-03-06.
- [17] Liu T P, Zhao X M, Shen Q L, Lu L. *Tetrahedron*, 2012, **68**(32): 6535-6547.
- [18] ZLUS20060194801A1. Kelly M G, Kincaid J, Duncton M, Sahasrabudhe K, Janagani S, Upasani R B, Wu G X, Fang Y F, Wei Z L. 2006-08-31.
- [19] Keasler K T, Zick M E, Stacy E E, Kim J, Lee J H, Aeindartehran L, Runčevski T, Milner P J. *Science*, 2023, **381**(6665): 1455-1461.
- [20] ZLWO2010070068A2. Nanchen S, Gauvry N, Goebel T. 2010-06-24.
- [21] ZLWO2010079077A1. Nanchen S, Gauvry N, Pautrat F. 2010-07-15.
- [22] Casnati A, Gemoets H P L, Motti E, Dellaca N, Noël T. *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**(53): 14079-14083.
- [23] ZLUS20210284593A1. Hoshiya N, Gotou A, Kishikawa Y. 2021-09-16.
- [24] ZLJP2016160228A. Takahira Y, Zhang N, Kamimuta D.

- 2016-09-05.
- [25] ZLJP2016160235A. Takahira Y, Usuda T, Kamimuta D. 2016-09-05.
- [26] Imhof S, Randl S, Blechert S. *Chem. Commun.*, 2001, **17**: 1692-1693.
- [27] ZLUS20060069015A1. Molino B F, Yang Z C. 2006-03-30.
- [28] ZLUS20070232532A1. Molino B F. 2007-10-04.
- [29] ZLJP2024179643A. Ichikawa A, Fujita K, Takahashi I, Min H T, Kasahara R, Tamura M. 2024-12-26.
- [30] ZLUS20080064837A1. Haridassan N K, Singh R R, Shafer G J. 2008-03-13.
- [31] Sakaguchi H, Uetake Y, Ohashi M, Niwa T, Ogoshi S, Hosoya T. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**(36): 12855-12862.
- [32] Sakaguchi H, Ohashi M, Ogoshi S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**(1): 328-332.
- [33] Coates G, Tan H Y, Kalff C, White A J P, Crimmin M R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**(36): 12514-12518.
- [34] Stepashkov D M, Cherstkov V F. *ChemInform*, 2008, **39**(2): chin.200802052.
- [35] ZLWO2020214912A1. Petrov V A, Kontomaris K, Simoni L D. 2020-10-22.
- [36] ZLWO2020214917A1. Petrov V A, Lousenberg R D. 2020-10-22.
- [37] ZLWO2021150801A1. Petrov V A, Jackson A, Peng S. 2021-07-29.
- [38] ZLCN115417745A. Zhang C P, Qing F Y, Dong L, Quan H D. 2022-12-02.
- ZLCN115417745A. 张呈平, 庆飞要, 董利, 权恒道. 2022-12-02.
- [39] ZLWO2018224908A1. Bulinski M J, Tuma P E, Costello M G, Lamanna W M, Smith S M. 2018-12-13.
- [40] Bakewell C, White A J P, Crimmin M R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, **57**(22): 6638-6642.
- [41] Talavera M, Braun T. *Chem. Sci.*, 2022, **13**(4): 1130-1135.
- [42] Yagupolskii Y L, Pavlenko N V, Shelyazhenko S V, Filatov A A, Kremlev M M, Mushta A I, Gerus I I, Peng S, Petrov V A, Nappa M. *J. Fluor. Chem.*, 2015, **179**: 134-141.
- [43] Hiraoka Y, Kawasaki-takasuka T, Morizawa Y, Yamazaki T. *J. Fluor. Chem.*, 2015, **179**: 71-76.
- [44] ZLJP2015168650A. Yamazaki T, Morisawa Y. 2015-09-28.
- [45] Murray B J, Ball E D, Harsanyi A, Sandford G. *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, **2019**(47): 7666-7672.
- [46] ZLWO2022123253A1. Sharratt A, Oljaca M. 2022-06-16.
- [47] ZLJP2022169149A. Sakaguchi H, Miyake N, Takahira Y. 2022-11-09.
- [48] Luo Y C, Wang M K, Yu L C, Zhang X G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**(20): e202308690.
- [49] Luo Y C, Xu Y H, Zhang X G. *Chin. J. Chem.*, 2026, **44**(8): 1073-1082.
- [50] Li Y, Tu D H, Gu Y J, Wang B, Wang Y Y, Liu Z T, Liu Z W, Lu J. *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, **2015**(20): 4340-4343.
- [51] Li Y, Sun N, Hao M, Zhang C L, Li H, Zhu W Q. *Catal. Lett.*, 2021, **151**(3): 764-772.
- [52] ZLJP2023130810A. Ichikawa A, Fujita K, Kitajima M, Takahashi I. 2023-09-21.
- [53] Richter L M, He O C, Braun T. *Z. Für Anorg. Und Allg. Chem.*, 2026, **652**(2): e202500210.
- [54] Murray B J, Marsh T G F, Yufit D S, Fox M A, Harsanyi A, Boulton L T, Sandford G. *Eur. J. Org. Chem.*, 2020, **2020**(39): 6236-6244.
- [55] Keßler M, Porath S, Stammeler H G, Hoge B. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2021, **2021**(10): 907-913.
- [56] Haszeldine R N, Mcallister J R, Tipping A E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1975, **20**: 2015.
- [57] Wójtowicz-rajchel H, Pasikowska M, Olejniczak A, Katrusiak A, Koroniak H. *New J. Chem.*, 2010, **34**(5): 894.
- [58] Hahnfeld J L, Burton D J. *Tetrahedron Lett.*, 1975, **16**(10): 773-776.
- [59] Larichev R B, Petrov V A, Grier G J, Nappa M J, Marshall W J, Marchione A A, Dooley R J. *Org. Process Res. Dev.*, 2014, **18**(8): 1060-1066.
- [60] Brisdon A K, Pritchard R G, Thomas A. *Organometallics*, 2012, **31**(4): 1341-1348.
- [61] Brisdon A K, Ali Ghaba H, Beutel B, Egjandi A, Addaraidi A, Pritchard R G. *Dalton Trans.*, 2015, **44**(45): 19717-19731.
- [62] Porath S, Neumann B, Stammeler H G, Hoge B. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2024, **27**(5): e202300642.
- [63] Petrov V A, Belen'kii G G, German L S. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*, 1982, **31**(7): 1414-1416.
- [64] Noveski D, Braun T, Schulte M, Neumann B, Stammeler H G. *Dalton Trans.*, 2003, **21**: 4075-4083.
- [65] Tang N, Xiong J Y, Zhou Y Y, Wang K, Zhang B Y, Li X

- W, Sun D W. *Trans. China Electrotech. Soc.*, 2021, **36(13)**: 2871-2879.
- 唐念, 熊嘉宇, 周永言, 王凯, 张博雅, 李兴文, 孙东伟. 电工技术学报, 2021, **36(13)**: 2871-2879.
- [66] Tang N, Pang Y Z, Sun D W, Wang Z A, Zhang B Y, Li X W. *Guangdong Electr. Power*, 2024, **37(9)**: 29-35.
- 唐念, 庞衍泽, 孙东伟, 王中奥, 张博雅, 李兴文. 广东电力, 2024, **37(9)**: 29-35.
- [67] Kirij N V, Filatov A A, Yagupolskii Y L, Peng S, Sprague L. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2024, **20**: 452-459.
- [68] Petrov V. *J. Fluor. Chem.*, 2021, **248**: 109775.
- [69] VenkatRamani S, Schrock R R, Hoveyda A H, Müller P, Tsay C. *Organometallics*, 2018, **37(11)**: 1641-1644.
- [70] Mu Y C, Nguyen T T, Mei F W, Schrock R R, Hoveyda A H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58(16)**: 5365-5370.
- [71] Koh M J, Nguyen T T, Lam J K, Torker S, Hyvl J, Schrock R R, Hoveyda A H. *Nature*, 2017, **542(7639)**: 80-85.
- [72] ZLWO2018013943A1. Hoveyda A H, Koh M J, Nguyen T T, Schrock R R, Hyvl J. 2018-01-18.
- [73] Phillips N A, Coates G J, White A J P, Crimmin M R. *Chem.*, 2020, **26(24)**: 5365-5368.
- [74] ZLWO2013059544A1. Lousenberg R D, Sun X, Bartelt J E. 2013-04-25.
- [75] ZLUS20100016545A1. Wiessler M, Mueller E, Lorenz P, Kliem C, Fleischhacker H. 2010-01-21.