

# 二氟烷基化的研究进展

王欢欢\*, 郑丁铭

浙江师范大学, 化学与生命科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2023年10月9日; 录用日期: 2023年12月5日; 发布日期: 2023年12月15日

## 摘要

有机氟化合物广泛存在于药物、农用化学品、材料和PET成像应用中。将氟原子或含氟基团掺入药物分子中通常可以改善其生物和物理性质, 包括生物利用度、代谢稳定性、亲脂性和结合选择性等。据统计, 超过20%的药物分子中含有氟原子, 包括最畅销的药物, 如立普妥、百忧解和西普贝等。二氟甲基作为含氟基团能使药物分子具有更好的代谢稳定性, 因此对化合物二氟烷基化的研究具有重要意义。文献调研后, 本文对近年来二氟烷基化的研究进行总结和探讨, 尤其对烯烃和炔烃的二氟烷基化进行了详细的介绍。

## 关键词

有机氟化合物, 二氟烷基化

# Research Progress on Difluoroalkylation

Huanhuan Wang\*, Dingming Zheng

College of Chemistry and Life Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Oct. 9<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 5<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 15<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Organofluorine compounds play a central role in a wide range of pharmaceutical, agrochemical, material, and PET imaging applications. The incorporation of fluorine atoms or fluorine-containing groups into organic compounds can often significantly improve biological and physical properties, including bioavailability, metabolic stability, lipophilicity, and binding selectivity. It is estimated that more than 20% of drugs contain at least one fluorine atom, including best-selling drugs such as Lipitor, Prozac, and Cipbe. Difluoromethyl as a fluorinated group can endow drug molecules with better metabolic stability, making the study of the difluoromethylation of compounds significantly important. After a careful literature review, this paper provides a summary and discussion of research on difluoromethylation in recent years, particularly providing a detailed introduction to the difluoro-

\*通讯作者。

romethylation of alkenes and alkynes.

## Keywords

Organofluorine Chemistry, Difluoroalkylation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

由于含氟化合物在农用化学品、药品和功能材料中的重要性[1]-[7], 开发将含氟官能团引入有机分子的新方法已成为有机合成化学的一个热门话题[8]。作为含氟官能团其一的二氟亚甲基经常被看作为氧或羰基的生物同位体, 这会导致偶极矩增加、相邻基团的酸性增强和构象变化, 并且相关研究表明向有机分子中引入二氟亚甲基可以明显提升母体分子的亲脂性和代谢定性, 因此二氟亚甲基被广泛用于药物和生物活性分子的设计中[9]。到目前为止, 在芳香族化合物的二氟烷基化方面已经做了大量的工作, 相对于芳烃的二氟烷基化, 烯烃和炔烃二氟烷基化的相关研究较少[10]。本文对烯烃化合物和炔烃化合物的二氟烷基化的研究进行总结和探讨, 下面对这两种化合物的二氟烷基化进行具体介绍。

## 2. 烯烃的二氟烷基化反应

### 2.1. 过渡金属促进的烯烃二氟烷基化

2012年 Reutrakul 等人[11]开发了一种通过钯介导的 Heck 型反应, 该反应通过[(溴二氟甲基)磺酰基]苯对含有不同基团的烯烃化合物(如苯乙烯衍生物, 乙烯基醚衍生物等)进行氟烷基化, 并以中等产率得到相应的含有  $\text{PhSO}_2\text{CF}_2$ -基团的烯烃。该方法证明了烯烃在钯介导下可以实现二氟烷基化(图 1)。

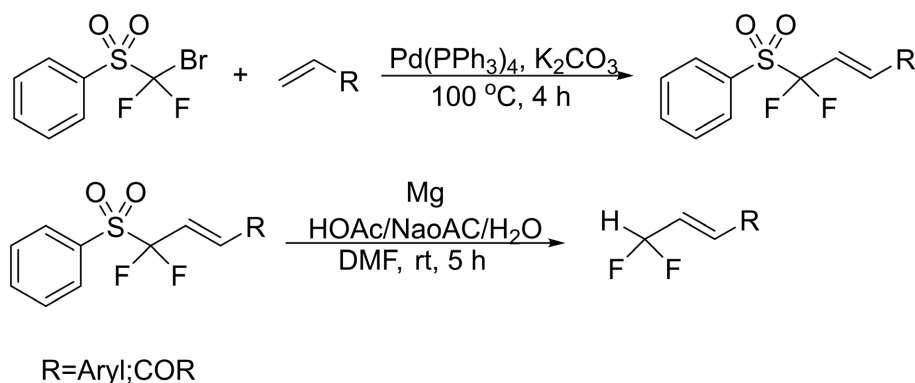
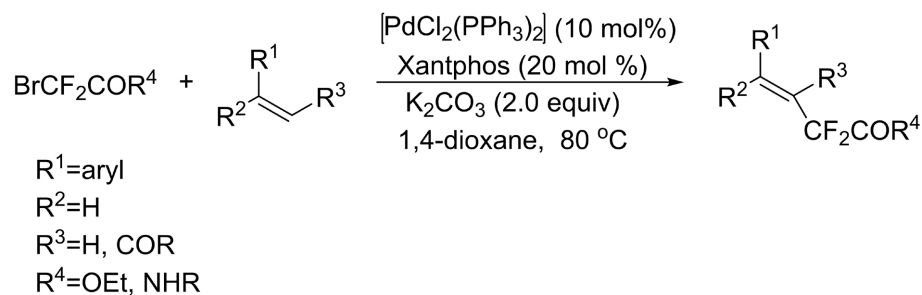


Figure 1. Palladium-catalyzed C-H difluoroalkylation of alkenes

图 1. 钯催化下对烯烃碳-氢键的二氟烷基化反应

2014年张新刚等人[12]研究了一种由钯催化的高效的氟代烷基卤化物的 Heck 型反应。该反应在钯的催化作用下, 苯乙烯以及烯基醚/胺与氟代烷基卤化物(包括全氟烷基溴化物、三氟甲基碘和二氟烷基溴化物)发生氟烷基化反应。该方法能够高效地对含有不同官能团的烯进行氟烷基化(图 2)。该方法在生物活性化合物的氟烷基化中适用性强, 可以获得较高产率, 这个特点为二氟烷基化药物的开发提供了一条直

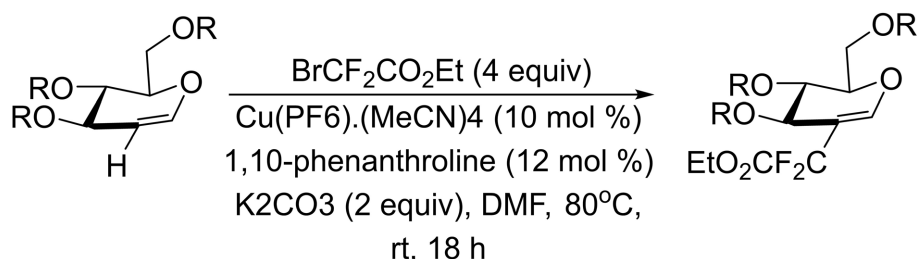
接有效的途径。



**Figure 2.** Palladium-catalyzed C-H difluoroalkylation of alkenes

**图 2.** 钯催化下对烯烃碳-氢键的二氟烷基化反应

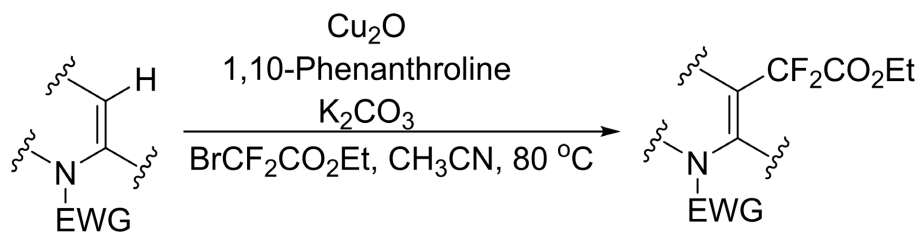
烯烃的 C-H 氟烷基化反应除了通过零价钯引发, 还可以通过铜催化实现。2013 年, Pannecoucke 等人[13]开发了一种通过一价铜催化, 实现二氢吡喃和糖基化物的直接二氟官能化。该方法, 在一价铜催化下, 以一溴二氟乙酸乙酯为氟源, 实现二氢吡喃、烯糖等富电子烯烃的直接二氟烷基化。这种基于铜催化的烯烃 C-H 官能化的方法, 使含有烯烃官能团的糖苷类化合物高效的实现二氟烷基化(图 3)。



**Figure 3.** Copper-catalyzed C-H difluoroalkylation of dihydropyrans and glycols

**图 3.** 铜催化下对二氢吡喃和烯糖碳-氢键的二氟烷基化反应

Pannecoucke 等人[14]于 2014 年又报道了一种在铜催化下实现对烯基酰胺的二氟烷基化反应, 该方法通过氧化铜的催化, 以  $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$  为底物, 碳酸钾作为碱, 1,10-Phenanthroline 作为配体来实现对烯基酰胺的 C-H 二氟烷基化(图 4)。该方法在铜催化自由基的条件下合成  $\beta$ -二氟酯取代的烯基酰胺。具有条件温和、操作简单、反应高效等特点。

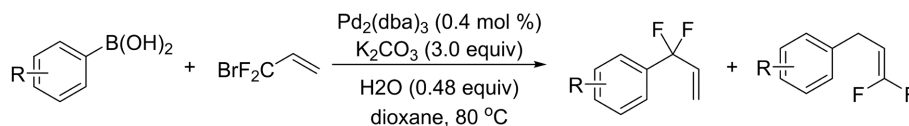


**Figure 4.** Iridium-catalyzed C-H difluoroalkylation of enamides

**图 4.** 铱催化下对烯基酰胺碳-氢键的二氟烷基化反应

2019 年张新刚等人[15]报道了第一例由钯催化的有机硼与 3-溴 3,3-二氟丙烯的 gem 二氟烯丙基化(图 5), 该反应可以在温和的条件下, 以低催化剂负载量对包括(杂)芳基和乙烯基硼酸、硼酸盐和三氟硼酸钾在内的各种有机硼进行 gem-二氟烯丙基化。该反应也可以扩展到取代的 BDFPs。该方法的应用能以高效和实用的方式对氟化生物活性化合物进行改性。由于 gem-二氟烯丙基的独特结构以及该方法的优点, 如

低催化剂负载量的实用性、高区域选择性和优异的官能团相容性, 因此该方法有助于药物的发现和开发。

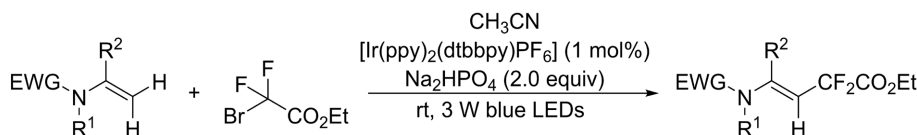


**Figure 5.** Palladium-catalyzed difluoroalkylation reaction  
**图 5.** 钯催化的二氟烷基化反应

## 2.2. 可见光催化的烯炔二氟烷基化

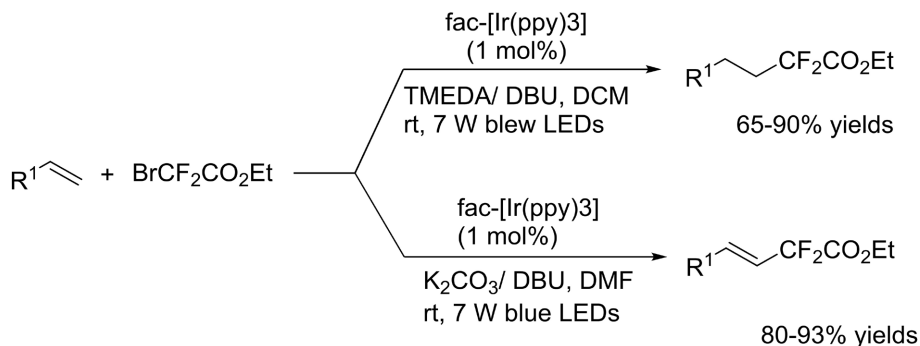
迄今为止烯炔二氟烷基化的设计方法范围很窄, 并且需要多步预官能化程序。使用光氧化还原催化将二氟烷基单元引入有机分子的方法一直是研究人员关注的焦点[16] [17], 因为该过程是促进选择性自由基反应的环境友好型方法。

2012年, 俞寿云等[18]报道了通过可见光催化实现各种烯基酰胺和烯氨基甲酸酯的直接 C-H 官能团化。这是一种温和、实用且环保的方法, 通过可见光氧化还原催化烯基酰胺和烯氨基甲酸酯的烷基化、三氟甲基化和芳基化(图 6)。这些反应在室温下可得到较好的产率。



**Figure 6.** Iridium-catalyzed C-H difluoroalkylation of enamides  
**图 6.** 铱催化下对烯基酰胺碳-氢键的二氟烷基化反应

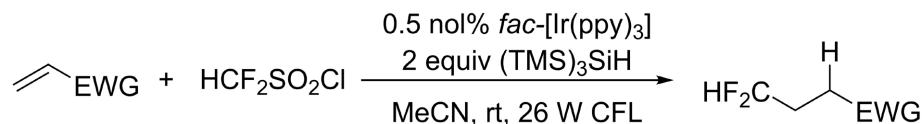
2014年, Cho 及其同事[19]开发了一种可见光诱导的未活化烯炔的选择性二氟烷基化反应, 在光氧化还原催化剂的存在下, 通过可见光照射烯炔、2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(BrCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et)和碱的混合物来促进该过程(图 7)。在该反应过程中 BrCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et 用作二氟烷基化试剂, fac-[Ir(ppy)<sub>3</sub>]用作光催化剂。碱的选择对于控制二氟烷基化烷炔和烯炔的化学选择性制备至关重要(方案 1)。例如, 在 DCM 中使用碱 DBU 和 TMEDA 的混合物可选择性地获得了二氟烷基化烷炔。在 DMF 中使用碱 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 DBU, 可获得 E/Z-二氟烷基化烯炔。该方法用于促进烯炔二氟烷基化既实用又环保, 更重要的是该方法在制备各种含 CF<sub>2</sub> 的化合物方面, 不仅不需要预功能化步骤, 并且在温和的环境条件下即可进行, 因此具有很大的潜在应用价值。



**Figure 7.** Difluoroalkylation reactions of alkenes  
**图 7.** 烯炔的二氟烷基化反应

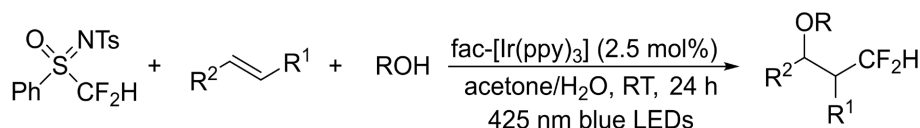
2015年 Dolbier 及其同事[20]开发了一种以二氟甲磺酰氯(HF<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl)为 CF<sub>2</sub> 源和(TMS)<sub>3</sub>SiH(TTMS)为氢源的缺电子烯炔加氢二氟甲基化的方法(图 8)。该反应提供了将二氟甲基和其他二氟烷基部分直接引入

各种吸电子基团的  $\beta$ -位点的通用且有效的方法。根据 DFT 计算, 强焓效应可以增强氟化自由基与缺电子或富电子烯烃的反应。极性效应仅在  $\text{RCF}_2$  ( $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$ ) 自由基与缺电子烯烃的加成反应中以及亲电  $\text{CF}_3$  自由基与富电子烯烃的反应中是重要的。因此,  $\text{RCF}_2$  ( $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$ ) 自由基应被认为是亲核物种。所以该方案是一种在  $\beta$ -位点将  $\text{RCF}_2$  ( $\text{R} = \text{H}, \text{Ph}, \text{Me}$  和  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ) 基团引入吸电子基团的简单方法。

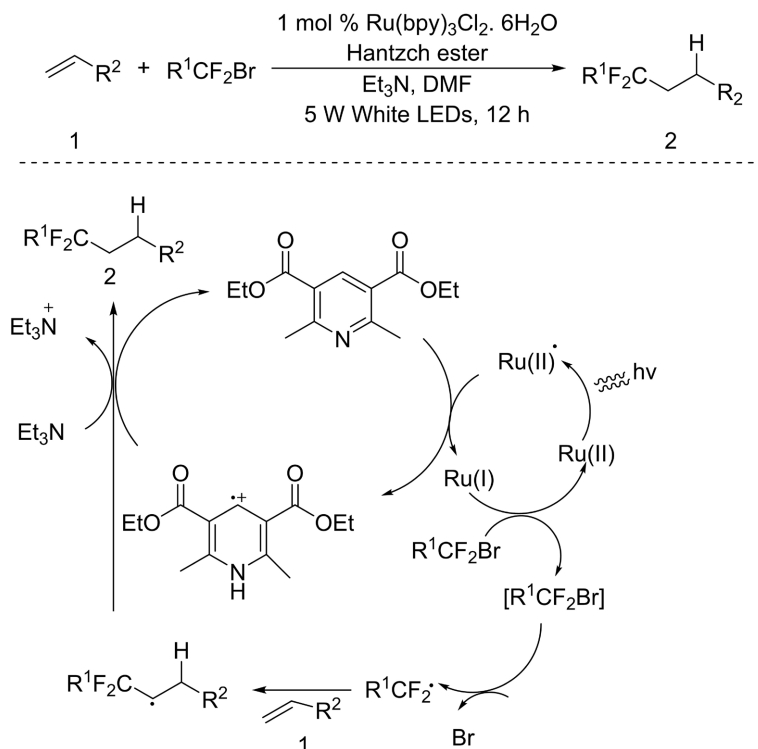


**Figure 8.** Electron-deficient olefin difluoroalkylation reaction  
**图 8.** 缺电子烯烃二氟甲基化反应

2016 年, Akita 课题组[21]使用了胡试剂 N-甲苯磺酰基-S-二氟甲基-S-苯磺酰亚胺作为  $\text{CF}_2\text{H}$  自由基前体, 在可见光催化的驱动下, 同时将羟基和二氟甲基引入分子中, 产率可达到 88%。值得关注的是这种新型的光氧化还原催化烯烃的氧二氟甲基化, 为二氟卡宾源进行自由基二氟甲基化开辟了新的可能性, 此外这种催化体系反应条件温和, 且表现出优异的官能团相容性, 在此反应条件下可合成  $\beta$ - $\text{CF}_2\text{H}$ -取代的醇、醚和酯(图 9)。



**Figure 9.** Hydroxydifluoromethylation of styrenes using photoredox catalysis  
**图 9.** 光催化烯烃的羟基二氟甲基化反应



**Figure 10.** Photooxidation-reduction difluoroalkylation catalyzed by ruthenium  
**图 10.** 钌催化的光氧化还原的二氟烷基化反应

2017年 Kishikawa 及其同事[22]报道了在  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  的光氧化还原催化下, 使用易得的二氟卤代烷基化合物和 Hantzsch 酯进行烯炔加氢二氟烷基化的 Kharasch 型反应(图 10)。有趣的是, 在明显缩短反应时间的条件下, 连续光流反应也成功地得到了所需的产物。作者提出了 Hantzsch 酯参与 SET 和氢转移过程的反应机理。Hantzsch 酯通过 SET 将自身转化为阳离子和  $\text{Ru}(\text{I})$ , 然后生成二氟烷基。随后将二氟烷基添加到烯炔中导致二氟烷基化烯炔自由基中间体, 随后通过氢转移过程从阳离子自由基中提取氢。最后, 通过去质子化产生所需的产物。

2018年, Ne-vado 等[23]提出了一种可见光介导的在氧化还原中性条件下, 用于烯炔的有效远端功能化的反应。这种反应具有温和的反应条件, 在这种条件下能够将各种各样的以 C 为中心的自由基加成到碳碳双键中, 同时产生未淬灭的邻位自由基中间体。随后的 1,5-HAT 过程能使反应选择性的生成远端苄基自由基位点, 最后这些自由基可以被 O-或 C-亲核试剂捕获, 且在室温下有效地生成  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-O}$  和  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^2)$ 键(图 11)。

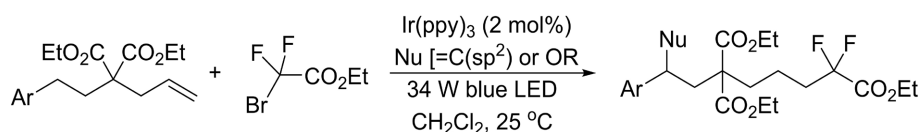


Figure 11. 1,6-Difunctionalization of unactivated alkenes using photoredox catalysis

图 11. 光催化未活化烯炔的 1,6-双官能团化反应

目前开发一种温和实用的羰基化合物  $\gamma$ -芳基化的方法仍然是有机合成中的一个挑战。2019年舒伟等人[24]报道了在烯炔存在下, 继通过  $\alpha$ -溴羰基前体与硼酸的自由基交叉偶联后, 首次实现羰基化合物的  $\gamma$ -芳基化(图 12)。该反应条件温和, 以  $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$  等为二氟烷基化试剂, 在  $\text{CuI}/\text{Ir}(\text{ppy})_3$  协同催化同时蓝色 LED 灯照射下, 16 h 即可得到高产率的产物。值得注意的是, 铜和可见光催化的使用对这种转化是否成功起着至关重要的作用, 它允许依次形成  $\text{Csp}^3\text{-Csp}^3$  和  $\text{Csp}^3\text{-Csp}^2$  键, 为获得  $\gamma$ -芳基羰基化合物提供快速而直接的途径。

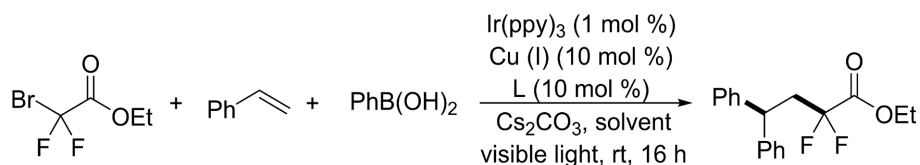


Figure 12. Aryldifluoroalkylation of styrenes using photoredox catalysis

图 12. 光催化烯炔的芳基二氟烷基化反应

二氟甲基化是一种直接且应用广泛的策略, 它主要应用于将  $\text{HCF}_2$  纳入到有机分子中。而将  $\text{HCF}_2$  和  $\text{CN}$  结合到有机分子中, 如烯炔分子, 却是一项有价值但又具有挑战性的任务。2019年肖吉昌等人[25]采用  $\text{Ph}_3\text{P} + \text{CF}_2\text{CO}_2^-/\text{NaNH}_2$  (或  $\text{NH}_3$ ) 试剂体系, 建立了一种光催化烯炔氰基二氟甲基化反应的方法。反应中  $\text{Ph}_3\text{P} + \text{CF}_2\text{CO}_2^-$  也可作为  $\text{HCF}_2$  和  $\text{CN}$  的碳源, 该反应在温和的条件下就能生成氰基阴离子, 从而可以有效地避免使用具有挥发性和剧毒的氰化试剂。此种光催化方法可以实现温和的室温条件下对一系列烯炔进行氰二氟甲基化, 并且其具有广泛的底物范围和优良的官能团相容性(图 13)。

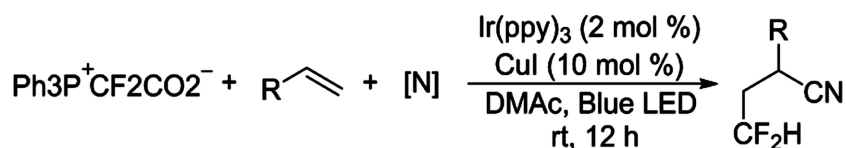


Figure 13. Photocatalyzed cyanodifluoromethylation of alkenes

图 13. 光催化烯炔的氰基二氟甲基化



### 3. 炔烃的二氟烷基化

由于钯催化剂具有高活性、高选择性、广泛应用性、以及能够反复活化使用和再生的特性, 因此金属钯具有广阔的发展前景。2015 年, 梁永民等[26]成功地开发了通过一锅法实现钯催化炔烃与碘二氟乙酸乙酯和芳基硼酸的芳基二氟烷基化反应。该反应对炔烃和芳基硼酸都有很好的官能团兼容性, 因此已经成为合成此类含氟产物的通用方法, 并且具有高的反应效率和广泛的底物范围(图 14)。

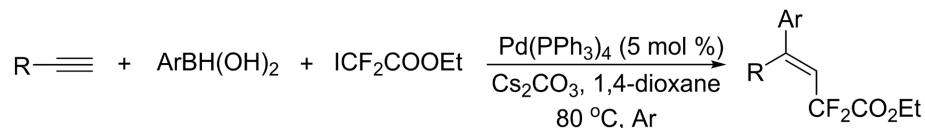


Figure 14. Pd-catalyzed aryldifluoroalkylation of alkynes

图 14. 钯催化炔烃的芳基二氟烷基化反应

在多组分烷基化反应中, 钯作为催化剂是构建羧酸及其衍生物(如酯和酰胺)的最直接途径。2016 年梁永民等人[27]报道了一种 Pd 催化的四组分羧基二氟烷基化反应, 该反应利用碘二氟乙酸乙酯作为  $\text{CF}_2$  自由基前体, 在 CO 气氛下, 通过该方案, 构建了两个新的 C-C 键和一个具有高区域选择性的 C-O(N) 键。该反应体系已经通过广泛的炔烃和亲核试剂证明了实际合成意义, 此外, 新形成的官能团也可以通过亲核反应等进一步衍生。重要的是这种 Pd 催化的二氟烷基化和羧基化反应可以用简单的起始原料进行, 避免了繁琐的多步合成, 提高了合成效率(图 15)。

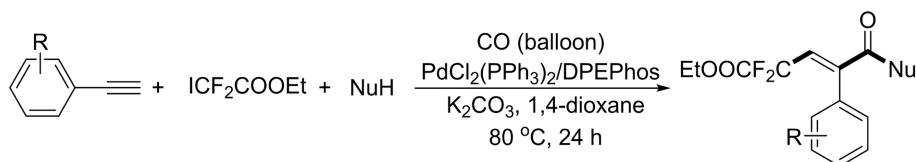


Figure 15. Pd-catalyzed carbonyldifluoroalkylation of alkynes

图 15. 钯催化炔烃的羧基二氟烷基化反应

同年, 梁永民等人[28]又报道了一种铜介导的具有高区域性和立体选择性的炔烃与碘二氟乙酸乙酯和三甲基甲硅烷基氰化物(TMSCN)的氰基二氟烷基化反应。这种三组分偶联反应为以立体定义的方式快速合成各种  $\beta$ -二氟烷基化丙烯腈提供了一种通用方法, 我们预计, 这种转化可能为炔烃的二氟烷基化反应提供新的见解, 并在合成复杂杂环方面找到应用(图 16)。

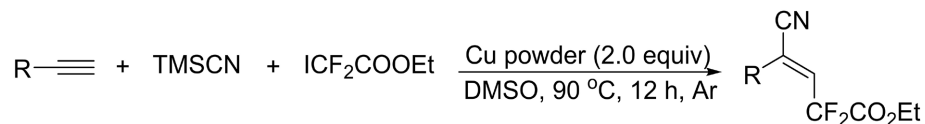
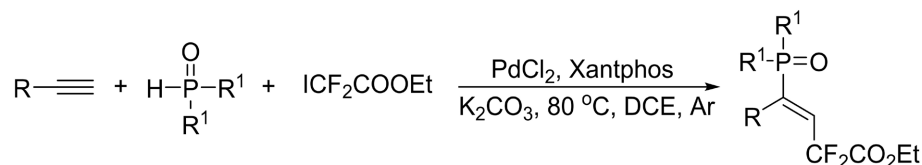


Figure 16. Cu-catalyzed cyano-difluoroalkylation of alkynes

图 16. 铜催化炔烃的氰基二氟烷基化反应

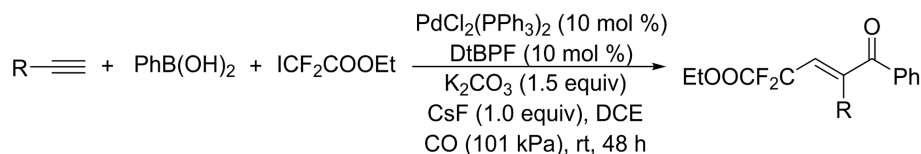
2017 年, 唐果等[29]报道了以氯化钯为催化剂的炔烃与二苯基膦氧化物和碘二氟乙酸乙酯的一锅三组分反应。该反应实现了炔烃的第一次膦酰二氟烷基化, 此外在炔烃上同时添加具有高区域选择性和立体选择性的二氟亚甲基和膦酰基具有重要的意义。通过该方法可以方便、高效地以中高产率获得各种有价值的(E)- $\gamma,\gamma$ -二氟烯基膦氧化物(图 17), 此外, 该反应在温和的条件下表现出广泛的官能团耐受性。

$\alpha,\beta$ -不饱和酮是具有药物和生物特性(如抗氧化、抗菌、抗癌)的天然产物的重要骨架。目前由于二氟化学品具有巨大的发展潜力, 因此开发出有效的方法来合成这些化合物是一件非常有价值的事情。2017



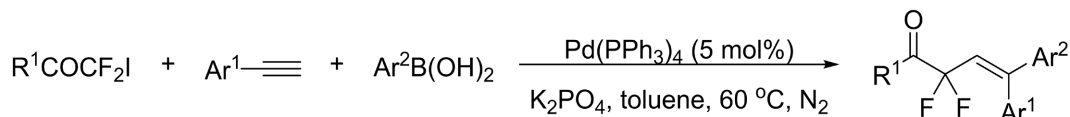
**Figure 17.** Pd-catalyzed phosphinodifluoroalkylation of alkynes  
**图 17.** 钯催化炔烃的膦氧二氟烷基化反应

年梁永民课题组[30]开发了第一个通过炔烃二官能化过程进行钯催化羰基二氟烷基化的例子。在室温下, 在 1 个大气压的 CO 存在的条件下, 反应在非常温和的条件下顺利进行。该反应具有效率高、官能团相容性好、底物范围广等特点, 为在有机合成中的应用提供了一条简便的途径(图 18)。重要的是在该反应中 CsF 不仅是一种添加剂, 而且是一种能够加快反应速率的碱, 因此 CsF 对该反应至关重要。



**Figure 18.** Pd-catalyzed carbonyldifluoroalkylation/carbonylperfluoroalkylation of alkynes  
**图 18.** 钯催化炔烃的羰基二氟烷基化/全氟烷基化反应

2018 年吴范宏[31]等报道了钯催化 2-碘-2,2-二氟丙酮、炔烃和芳基硼酸的三组分反应, 以高产率和良好的立体选择性合成了 1-苯甲酰基二氟甲基-2,2-二亚苯基乙烯。该反应提供了一种用于构建具有优异立体选择性的各种 gem-二氟烷基化化合物的通用方法。生物活性测试表明, 具有苯甲酰基二氟-1,1-二乙烯支架的化合物可作为潜在的抗肿瘤药物开发(图 19)。



**Figure 19.** Difluoroalkylation of alkynes catalyzed by palladium  
**图 19.** 钯催化炔烃的二氟烷基化反应

[32]-[43], 近年来, 多取代烯基硼化物的制备受到了人们越来越多的关注, 而炔烃硼化反应是获取该化合物最便捷的方式, 但是已报道的方法区域选择性不好, 且非末端炔烃的反应活性普遍不好。2018 年, 朱钢国等[44]报道了用氟烷基卤化物和二硼试剂制备 Pd 催化的反立体特异性炔氟烷基硼化反应(图 20), 该反应对内端炔和端炔均有效。并且是通过自由基烷基化和金属催化硼化的结合实现的, 从而首次实现了炔的三组分反式硼化。更重要的是, 该反应条件可以兼容多种不同的氟烷基化试剂, 并都有很好的收率。

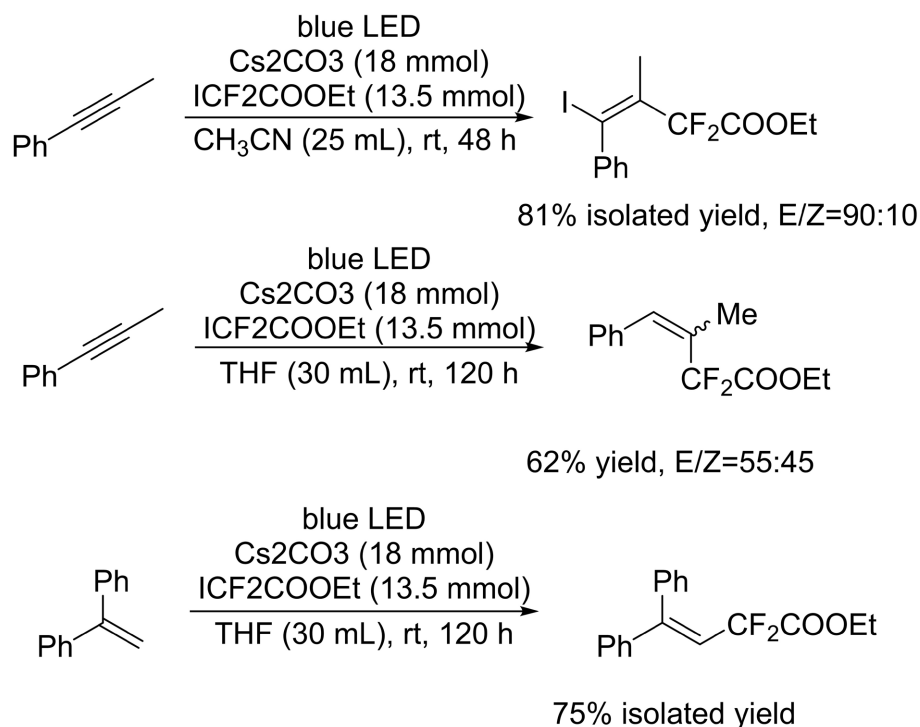


**Figure 20.** Palladium-catalyzed alkyne fluoroalkyl boration  
**图 20.** 钯催化的炔氟烷基硼化反应

2019 年, 樊保民课题组[45]报道了通过二氟碘乙酸乙酯的直接光激发, 建立了一种产生二氟烷基的



方法。将无催化剂和无氧化剂的条件成功地应用于炔烃和烯炔, 分别得到碘代二氟烷基化产物和二氟烷基化产物。通过对反应溶剂的精细化, 还开发了炔烃的加氢二氟烷基化反应。对照实验表明, 碘代二氟烷基化产物可以作为 THF 作为氢供体的加氢二氟烷基反应的中间体。该方法提供了从简单炔烃或烯炔开始的二氟烷基化有机化合物的简化途径(图 21)。



**Figure 21.** Difluoroalkylation of iodoalkynes  
**图 21.** 碘代炔烃的二氟烷基化反应

#### 4. 总结

本文系统介绍了二氟烷基化反应, 并从 1) 过渡金属促进和可见光催化的烯炔二氟烷基化反应; 2) 炔烃的二氟烷基化反应两个方面介绍了反应的机理、底物适用范围、官能团兼容性问题。相比于在芳香族化合物的二氟烷基化方面, 对含有氟化官能团的烯炔和炔烃的研究较少, 因此, 该反应类型还有较大的发展空间。

#### 参考文献

- [1] Kirsch, P. (2013) *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity and Applications*. 2nd Edition, Wiley-VCH, Weinheim. <https://doi.org/10.1002/9783527651351>
- [2] Hiyama, T. (2000) *Organofluorine Compounds, Chemistry and Applications*. Springer-Verlag, Berlin. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-04164-2>
- [3] Meanwell, N.A. (2011) Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry*, **54**, 2529-2591. <https://doi.org/10.1021/jm1013693>
- [4] Hagmann, W.K. (2008) The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, **51**, 4359-4369. <https://doi.org/10.1021/jm800219f>
- [5] Harper, D.B. and O'Hagan, D. (1994) The Fluorinated Natural Products. *Natural Product Reports*, **11**, 123-133. <https://doi.org/10.1039/np9941100123>
- [6] O'Hagan, D. and Harper, D.B. (1999) Fluorine-Containing Natural Products. *Journal of Fluorine Chemistry*, **100**,

- 127-133. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(99\)00201-8](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(99)00201-8)
- [7] Itoh, T., Hayase, S. and Nokami, T. (2023) Synthesis of Selectively gem-Difluorinated Molecules; Chiral gem-Difluorocyclopropanes via Chemo-Enzymatic Reaction and gem-Difluorinated Compounds via Radical Reaction. *The Chemical Record*, **23**, e202300028. <https://doi.org/10.1002/tcr.202300028>
- [8] 潘军, 吴晶晶, 吴范宏. 多组分参与的氟烷基化反应研究进展[J]. 有机化学, 2021, 41(3): 983-1001. <https://doi.org/10.6023/cjoc202007025>
- [9] O'Hagan, D. (2008) Understanding Organofluorine Chemistry. An Introduction to the C-F Bond. *Chemical Society Reviews*, **37**, 308-319. <https://doi.org/10.1039/B711844A>
- [10] 倪传法, 朱林桂, 胡金波. 过渡金属促进的二氟烷基化和一氟烷基化反应研究进展[J]. 化学学报, 2015, 73(2): 90-115. <https://doi.org/10.6023/A14110758>
- [11] Surapanich, N., Kuhakarn, C., Pohmakotr, M. and Reutrakul, V. (2012) Palladium-Mediated Heck-Type Reactions of [(Bromodifluoromethyl)-sulfonyl]benzene: Synthesis of  $\alpha$ -Alkenyl- and  $\alpha$ -Heteroaryl-Substituted  $\alpha,\alpha$ -Difluoromethyl Phenyl Sulfones. *European Journal of Organic Chemistry*, **2012**, 5943-5952. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200613>
- [12] Feng, Z., Min, Q.-Q., Zhao, H.-Y., Gu, J.-W. and Zhang, X.-G. (2015) A General Synthesis of Fluoroalkylated Alkenes by Palladium-Catalyzed Heck-Type Reaction of Fluoroalkyl Bromides. *Angewandte Chemie International Edition*, **19**, 1270-1274. <https://doi.org/10.1002/anie.201409617>
- [13] Belhomme, M.-C., Poissan, T. and Pannecoucke, X. (2013) Copper Catalyzed  $\beta$ -Difluoroacetylation of Dihydropyrans and Glycals by Means of Direct C-H Functionalization. *Organic Letters*, **15**, 3428-3431. <https://doi.org/10.1021/ol401483j>
- [14] Caillot, G., Dufour, J., Belhomme, M.-C., Poisson, T., Grimaud, L., Pannecoucke, X. and Gillaizeau, I. (2014) Copper-Catalyzed Olefinic C-H Difluoroacetylation of Enamides. *Chemical Communications*, **50**, 5887-5890. <https://doi.org/10.1039/C4CC01994F>
- [15] Feng, Z., Xiao, Y.-L. and Zhang, X.-G. (2018) Transition-Metal (Cu, Pd, Ni)-Catalyzed Difluoroalkylation via Cross-Coupling with Difluoroalkyl Halides. *Accounts of Chemical Research*, **51**, 2264-2278. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00230>
- [16] Zhao, Y.-N., Luo, Y.-C., Wang, Z.-Y. and Xu, P. (2018) A New Approach to Access Difluoroalkylated Diarylmethanes via Visible-Light Photocatalytic Cross-Coupling Reactions. *Chemical Communications*, **54**, 3993-3996. <https://doi.org/10.1039/C8CC01486H>
- [17] Laishram, R.D., Chen, J.C. and Fan, B.M. (2020) Progress in Visible Light-Induced Difluoroalkylation of Olefins. *The Chemical Record*, **21**, 69-86. <https://doi.org/10.1002/tcr.202000094>
- [18] Jiang, H., Huang, C.M., Guo, J.J., Zeng, C.Q., Zhang, Y. and Yu, S.Y. (2012) Direct C-H Functionalization of Enamides and Encarbamates by Using Visible-Light Photoredox Catalysis. *Chemistry—A European Journal*, **18**, 15158-15166.
- [19] Yu, C., Iqbal, N., Park, S. and Cho, E.J. (2014) Selective Difluoroalkylation of Alkenes by Using Visible Light Photoredox Catalysis. *Chemical Communications*, **50**, 12884-12887. <https://doi.org/10.1039/C4CC05467A>
- [20] Tang, X.-J., Zhang, Z.-X. and Dolbier Jr., W.R. (2015) Direct Photoredox-Catalyzed Reductive Difluoromethylation of Electron-Deficient Alkenes. *Chemistry—A European Journal*, **21**, 18961-18965. <https://doi.org/10.1002/chem.201504363>
- [21] Arai, Y., Tomita, R., Ando, G., Koike, T. and Akita, M. (2016) Oxydifluoromethylation of Alkenes by Photoredox Catalysis: Simple Synthesis of CF<sub>2</sub>H-Containing Alcohols. *Chemistry—A European Journal*, **22**, 1262-1265. <https://doi.org/10.1002/chem.201504838>
- [22] Sumino, S., Uno, M., Fukuyama, T., Ryu, I., Matsuura, M., Yamamoto, A. and Kishikawa, Y. (2017) Photoredox Catalyzed Hydrodifluoroalkylation of Alkenes Using Difluorohaloalkyl Compounds and a Hantzsch Ester. *The Journal of Organic Chemistry*, **82**, 5469-5474. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00609>
- [23] Shu, W., Merino, E. and Nevado, C. (2018) Visible Light Mediated, Redox Neutral Remote 1,6-Difunctionalizations of Alkenes. *ACS Catalysis*, **8**, 6401-6406. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b00707>
- [24] Lv, X.L., Wang, C., Wang, Q.L. and Shu, W. (2019) Rapid Synthesis of  $\gamma$ -Arylated Carbonyls Enabled by the Merge of Copper- and Photocatalytic Radical Relay Alkylarylation of Alkenes. *Organic Letters*, **21**, 56-59. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03485>
- [25] Zhang, M., Lin, J.H. and Xiao, J.C. (2019) Photocatalyzed Cyanodifluoromethylation of Alkenes. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 6079-6083. <https://doi.org/10.1002/anie.201900466>
- [26] He, Y.T., Wang, Q., Li, L.H., Liu, X.Y., Xu, P.F. and Liang, Y.M. (2015) Palladium-Catalyzed Intermolecular Aryl-difluoroalkylation of Alkynes. *Organic Letters*, **17**, 5188-5191. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02512>
- [27] Wang, Q., He, Y.T., Zhao, J.H., Qiu, Y.F., Zheng, L., Hu, J.Y., Yang, Y.C., Liu, X.Y. and Liang, Y.M. (2016) Palladium-Catalyzed Regioselective Difluoroalkylation and Carbonylation of Alkynes. *Organic Letters*, **18**, 2664-2667.

- <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01038>
- [28] He, Y.T., Li, L.H., Wang, Q., Wu, W. and Liang, Y.M. (2016) Synthesis of  $\beta$ -Difluoroalkylated Acrylonitriles in the Presence of Copper Powder. *Organic Letters*, **18**, 5158-5161. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02627>
- [29] Zhang, P.B., Ying, J.X., Tang, G. and Zhao, Y.F. (2017) Phosphinodifluoroalkylation of Alkynes Using P(O)H Compounds and Ethyl Difluoriodoacetate. *Organic Chemistry Frontiers*, **4**, 2054-2057. <https://doi.org/10.1039/C7QO00466D>
- [30] Wang, Q., Zheng, L., He, Y.T. and Liang, Y.M. (2017) Regioselective Synthesis of Difluoroalkyl/Perfluoroalkyl Enones via Pd-Catalyzed Four-Component Carbonylative Coupling Reactions. *Chemical Communications*, **53**, 2814-2817. <https://doi.org/10.1039/C7CC00259A>
- [31] Liang, J.Q., Huang, G.Z., Peng, P., Zhang, T., Wu, J. and Wu, F. (2018) Palladium-Catalyzed Benzodifluoroalkylation of Alkynes: A Route to Fluorine-Containing 1,1-Diarylethylenes. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **360**, 2221-2227. <https://doi.org/10.1002/adsc.201701569>
- [32] Suginome, M., Yamamoto, A. and Murakami, M. (2003) Palladium- and Nickel-Catalyzed Intramolecular Cyanoboration of Alkynes. *Journal of the American Chemical Society*, **125**, 6358-6359. <https://doi.org/10.1021/ja0349195>
- [33] Suginome, M., Yamamoto, A. and Murakami, M. (2005) Palladium-Catalyzed Addition of Cyanoboranes to Alkynes: Regio- and Stereoselective Synthesis of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\beta$ -Boryl Nitriles. *Angewandte Chemie International Edition*, **44**, 2380-2382. <https://doi.org/10.1002/anie.200462961>
- [34] Suginome, M., Shirakura, M. and Yamamoto, A. (2006) Nickel-Catalyzed Addition of Alkynylboranes to Alkynes. *Journal of the American Chemical Society*, **128**, 14438-14439. <https://doi.org/10.1021/ja064970j>
- [35] Kubota, K., Iwamoto, H., Yamamoto, E. and Ito, H. (2015) Silicon-Tethered Strategy for Copper(I)-Catalyzed Stereo- and Regioselective Alkylboration of Alkynes. *Organic Letters*, **17**, 620-623. <https://doi.org/10.1021/ol503620n>
- [36] Su, W., Gong, T.J., Zhang, Q., Zhang, Q., Xiao, B. and Fu, Y. (2016) Ligand-Controlled Regiodivergent Copper-Catalyzed Alkylboration of Unactivated Terminal Alkynes. *ACS Catalysis*, **6**, 6417-6421. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b02039>
- [37] Itoh, T., Shimizu, Y. and Kanai, M. (2016) Ligand-Enabled, Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Synthesis of Trialkylsubstituted Alkenylboronates from Unactivated Internal Alkynes. *Journal of the American Chemical Society*, **138**, 7528-7531. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b04646>
- [38] Mateos, J., Rivera-Chao, E. and Fañanás-Mastral, M. (2017) Synergistic Copper/Palladium Catalysis for the Regio- and Stereoselective Synthesis of Borylated Skipped Dienes. *ACS Catalysis*, **7**, 5340-5344. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b01833>
- [39] Uno, Y., Yamashita, M. and Nozaki, K. (2011) Borylcyanocuprate in a One-Pot Carboboration by a Sequential Reaction with an Electron-Deficient Alkyne and an Organic Carbon Electrophile. *Angewandte Chemie International Edition*, **50**, 920-923. <https://doi.org/10.1002/anie.201005667>
- [40] Nagao, K., Ohmiya, H. and Sawamura, M. (2014) Phosphine-Catalyzed Anti-Carboboration of Alkynoates with Alkyl-, Alkenyl-, and Arylboranes. *Journal of the American Chemical Society*, **136**, 10605-10608. <https://doi.org/10.1021/ja506310v>
- [41] Yamazaki, A., Nagao, K., Lwai, T., Ohmiya, H. and Sawamura, M. (2018) Phosphine-Catalyzed Anti-Carboboration of Alkynoates with 9-BBN-Based 1,1-Diborylalkanes: Synthesis and Use of Multisubstituted  $\gamma$ -Borylallylboranes. *Angewandte Chemie International Edition*, **57**, 3196-3199. <https://doi.org/10.1002/anie.201712351>
- [42] Roscales, S. and Csáký, A.G. (2015) Transition-Metal-Free Direct Anti-Carboboration of Alkynes with Boronic Acids to Produce Alkenylheteroarenes. *Organic Letters*, **17**, 1605-1608. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00517>
- [43] Nogami, M., Hirano, K., Kanai, M., Wang, C., Saito, T., Miyamoto, K., Muranaka, A. and Uchiyama, M. (2017) Transition Metal-Free trans-Selective Alkynylboration of Alkynes. *Journal of the American Chemical Society*, **139**, 12358-12361. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b06212>
- [44] Wang, S.F., Zhang, J., Kong, L.C., Tan, Z., Bai, Y.H., Zhu, G.G. Wang, S.F., Zhang, J., Kong, L.C., Tan, Z., Bai, Y.H. and Zhu, G.G. (2018) Palladium-Catalyzed Anti-Selective Fluoroalkylation of Internal and Terminal Alkynes. *Organic Letters*, **20**, 5631-5635. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02336>
- [45] Li, K.K., Zhang, X.X., Chen, J.C., Gao, Y., Yang, C.H., Zhang, K.Y., Zhou, Y.Y. and Fan, B.M. (2019) Blue Light Induced Difluoroalkylation of Alkynes and Alkenes. *Organic Letters*, **21**, 9914-9918. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03855>